

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

プリオン病のサーベイランスと
感染予防に関する調査研究

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

平成 29 (2017) 年 3 月

研究代表者 水澤英洋

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

プリオン病のサーベイランスと
感染予防に関する調査研究

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

The annual report of the Research committee on
surveillance and infection control of Prion disease in 2016,
Researches on rare and intractable diseases
Health, Labour and Welfare Policy Research Grants
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

平成 29 (2017) 年 3 月
March, 2017

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

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

平成28年度プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	水澤 英洋	国立精神・神経医療研究センター	理 事 長
研究分担者	山田 正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学)	教 授
	齊藤 延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学	教 授
	北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野	教 授
	中村 好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門	教 授
	金谷 泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理部	部 長
	黒岩 義之	財務省診療所	診 療 所 長
	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	教 授
	佐藤 克也	長崎大学医歯薬学総合研究科リハビリテーション科学講座運動障害リハビリテーション分野	教 授
	村山 繁雄	東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・神経病理学研究(高齢者ブレインバンク)	研 究 部 長
	太組 一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科	講 師
	佐々木秀直	北海道大学大学院医学研究科神経内科学	教 授
	青木 正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学	教 授
	小野寺 理	新潟大学脳研究所神経内科学分野	教 授
	三條 伸夫	東京医科歯科大学脳神経病態学分野	プロジェクト教授
	田中 章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学	教 授
	犬塚 貴	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野	教 授
	望月 秀樹	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学	教 授
	阿部 康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学	教 授
	村井 弘之	国際医療福祉大学医学部神経内科	主任教授
	古賀 雄一	大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻物質生命工学講座極限・生命工学領域	准 教 授
桑田 一夫	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科構造生物学	教 授	
塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科学	医 長	
研究協力者	田村智英子	FMC東京クリニック	遺伝カウンセラー
事務局	塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科学 〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1 TEL 042-341-2712 FAX 042-346-3576 E-mail prion-ncnp@ncnp.go.jp	医 長
経理事務担当者	松田 敏宏	国立精神・神経医療研究センター 財務経理部・財務経理課 TEL 042-341-2712 FAX 042-341-1425 E-mail t-matsuda@ncnp.go.jp	第二契約係長

目次

I. 総括研究報告	1
水澤 英洋 (国立精神・神経医療研究センター)	
II. プリオン病のサーベイランス結果	13
III. 分担研究報告	
1. サーベイランスデータに基づくわが国のプリオン病の疫学像 (1999-2016 年データ)	25
中村 好一 (自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学)	
2. プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究	41
金谷 泰宏 (国立保健医療科学院健康危機管理部)	
3. サーベイランスの諸問題 (特に未回収問題と低剖検率) について	45
塚本 忠 (国立精神神経医療研究センター病院神経内科)	
4. 本邦の CJD サーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断	47
黒岩 義之 (財務省診療所)	
5. CJD サーベイランスにおける画像コンサルテーション症例の検討と課題について	49
原田 雅史 (徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学)	
6. 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討	53
山田 正仁 (金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学))	
7. プリオン病サーベイランスにおけるヒトプリオン病の髄液中のバイオマーカーの検討と 異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) による解析	59
佐藤 克也 (長崎大学・院・運動障害リハビリテーション学講座 (神経内科学))	
8. ヒトプリオン病の遺伝子解析と VV2 プリオンの滅菌法開発	63
北本 哲之 (東北大学大学院医学系研究科病態神経学)	
9. RT Quick 偽陽性二症例の臨床病理学期検討	69
村山 繁雄 (東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・ 高齢者ブレインバンク (神経病理))	
10. 平成 28 年度 北海道地区のプリオン病サーベイランス状況について	73
佐々木秀直 (北海道大学大学院医学研究科神経内科学)	
11. 平成 28 年度 東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況	77
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)	
12. 新潟・群馬・長野におけるプリオン病の発生状況	79
小野寺 理 (新潟大学脳研究所神経内科学分野)	
13. 遺伝性プリオン病のアミロイド病変とタウ病変	81
三條 伸夫 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(神経内科))	
14. 臨床経過の異なるコドン 102 変異を伴う Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 2 症例の臨床病理学的検討	91
田中 章景 (横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学)	

15. MM2 視床型 sCJD に類似した臨床症状、画像所見を呈した前頭側頭型認知症の 1 剖検例・	93
犬塚 貴 (岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学)	
16. プリオン病患者宅への同行訪問と今年度の近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス	
状況・	97
望月 秀樹 (大阪大学大学院医学系研究科神経内科学)	
17. 中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス・	101
阿部 康二 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学)	
18. P102L 変異を有する GSS の臨床疫学的研究・	105
村井 弘之 (国際医療福祉大学医学部 神経内科)	
19. プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究・	109
齊藤 延人 (東京大学医学部附属病院)	
20. DBS(deep brain stimulation; 脳深部刺激)療法に着目した手術器械の滅菌状況ならびに	
添付文書の検証・	111
太組 一郎 (日本医科大学武蔵小杉病院・脳神経外科)	
21. プリオン病の患者・家族の支援：遺伝カウンセリングの現状と課題・	115
田村智英子 (FMC東京クリニック)	
22. 耐熱性プロテアーゼによるプリオン蛋白質の分解と二次感染予防法の確立・	121
古賀 雄一 (大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻・蛋白質工学)	
23. プリオン蛋白質の安定性及び iPS 細胞の分化に伴うプリオン感受性の変化・	125
桑田 一夫 (岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 ・	129
V. 2016年度活動報告 ・	139
VI. プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班およびプリオン病の	
サーベイランスと感染予防に関する調査研究班合同研究報告会プログラム ・	155
VII. プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議 ・	159
VIII. サーベイランスの指針 ・	171
IX. プリオン病インシデント調査資料 ・	205

I . 総括研究報告

平成 28 年度総括研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

課題番号：H28-難治等（難）-指定-002

研究代表者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：山田正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学
齊藤延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学
北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学
中村好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学
金谷泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理部
村山繁雄	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
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
黒岩義之	財務省診療所
原田雅史	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学
太組一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科学
佐々木秀直	北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科
青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学
小野寺理	新潟大学脳研究所神経内科学
田中章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
犬塚 貴	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学
望月秀樹	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
阿部康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
村井弘之	九州大学大学院医学研究院神経内科学
古賀雄一	大学大学院工学研究科極限生命工学
三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学
塚本 忠	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科学
桑田一夫	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報学
田村智英子	FMC 東京クリニック

研究要旨（プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究）

本研究は、プリオン病のサーベイランス、プリオン蛋白遺伝子解析・髄液検査・画像診断の提供、感染予防に関する調査と研究をより効率よくかつ安定して遂行するために2010年から続いている。プリオン病のサーベイランスによる疫学調査は指定難病の臨床調査個人票ルート、感染症届出ルート、遺伝子・髄液検査ルートの三つが確立しており、日本全国を10ブロックに分け、各ブロックに地区サーベイランス委員を配置し迅速な調査を行うと共に、それぞれ遺伝子検査、髄液検査、画像検査、電気生理検査、病理検査、脳神経外科、倫理問題を担当する専門委員を加えて年2回委員会を開催している。1999年4月1日から2016年9月までの時点で88例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を含む2917例がプリオン病と認定され最新の疫学像が明らかにされた。変異型CJDは2004年度の1例のみでその後は発生していない。孤発性プリオン病の髄液中バイオマーカーの検出感度は、14-3-3蛋白が78.9% (ELISA)、総タウ蛋白が75.7%、RT-QUICが70.1%と高感度であった。医療を介する感染の予防についてはインシデント委員会の調査では平成28年度は新規インシデント可能性事案が2件あった。これらの成果等はプリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班・プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班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。基礎研究では、V2プリオンの感染性の研究や、プリオンの二次感染予防を目的として熱安定性の高いプロテアーゼによる試作洗浄剤を用いて、その感染性低減効果の定量的評価を行った。

これまで、将来のプリオン病の治験のために病態、とくに自然歴の解明を進めているオールジャパンの研究コンソーシアム JACOP(Japanese Consortium of Prion Disease)に対して、サーベイランスを介した患者登録に協力してきたが、平成28年度はサーベイランスの迅速性と悉皆性、さらには剖検率を向上させるために、サーベイランスと JACOP の連携をより強化し、サーベイランス研究において登録のみならず、同意が得られた症例に対しては自然歴調査も実施し、本疾患の病態解明に貢献するべく、調査票の JACOP との一体化の検討を重ねその準備を完了した。

A. 研究目的

本研究の主な目的は、発症頻度は極めて希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、その克服をめざして①我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プリオン蛋白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講じるとともにリスク保有可能性者のフォローアップを行い、⑤現在開発中のプリオン病治療薬・予防薬の全国規模の治験研究をサポートすることである。

そのために、全例のサーベイランスという疫学的研究を通じて疾患の実態と現状の

把握に努め、遺伝子検査技術、髄液検査技術、画像読影の改良、新規の診断技術の開発を推進し、プリオン病の臨床研究コンソーシアム JACOP に協力して各プリオン病の病型における自然歴を解明する。これは、国民の健康と安全のためプリオン病を克服するには必須の研究であり、1999 年からわが国独特のシステムとして発展・継続して来たものである。

とくに牛海綿状脳症からの感染である変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、我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で患者や医療者に有用なものとし診療に寄与する。また、脳外科手術を介した二次感染予防対策として、インシデント委員会を組織し、手術後にプリオン病であることが判明した事例に対して、サーベイランス委員会と協力して迅速に調査を行い、早期に感染拡大予防対策を講じる。現行より効果的な消毒・滅菌法の改良や新規開発をおこない、V2 プリオンにも対応可能な消毒滅菌法開発など、基礎研究を含めて感染予防策の発展に努める。このために、医療関係者と一般国民の双方への啓発も積

極的に進める。

平成28年度はJACOPでの自然歴調査に登録される症例数を増加させるとともに、できるだけ早く調査を行うために、自然歴調査とサーベイランス研究を一体化する検討を進め準備をする。すなわち、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、すぐに患者に説明してサーベイランスと自然歴調査の両者の同意を得て登録と同時に自然歴調査を開始するシステムを平成29年度から開始する予定である。

B. 研究方法

全国を 10 のブロックに分けて各々地区サーベイランス委員を配置し、脳神経外科、遺伝子検索、髄液検査、画像検査、電気生理検査、病理検査の担当者からなる専門委員を加えてサーベイランス委員会を組織して、各都道府県のプリオン病担当専門医と協力して全例調査を目指している。東北大学ではプリオン蛋白遺伝子検索と病理検索、徳島大学では MRI 画像読影解析、長崎大学では髄液中 14-3-3 蛋白・タウ蛋白の測定、real time Quaking-Induced Conversion (RT-QUIC)法による髄液中の異常プリオン蛋白の検出法、東京都健康長寿医療センターでは病理検索などの診断支援を積極的に提供し、感度・特異度の解析も行った。感染予防に関しては、カウンセリング専門家を含むインシデント委員会を組織して、各インシデントの評価を行い、新たな事例に対する対策とリスク保有可能性者のフォローを行った。

(倫理面への配慮)

臨床研究に際しては、それぞれの疾患の患者や家族からは必ずインフォームド・コン

セントを得て個人情報の安全守秘を計る。サーベイランスについては委員長の所属施設国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会によって認可されている。

C. 研究結果

1999年4月より2016年9月までに5711件を調査し、2917人(男1261人、女1656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。中村研究分担者は、サーベイランス結果に基づく我が国のプリオン病の実態を明らかにし、プリオン病の罹患率は年々増加しているが、近年の発病者の大半は70歳以上の高齢層が占めていることを明らかにし、これが全国の神経内科医の間でのプリオン病の認知が向上している可能性を考察した。金谷研究分担者は、特定疾患治療研究事業(平成26年度末で廃止)、感染症動向調査により厚生労働省に登録された症例情報を用いて孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の予後評価に必要とされる生物学的指標の探索、全国規模での疾患の罹患率、地域集積について検討を行った。佐々木研究分担者は北海道地区におけるプリオン病サーベイランス状況を報告した。青木研究分担者は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。望月研究分担者は近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況についてもあわせて報告した。大阪府からの委託事業である難病患者への同行訪問事業を通じて経験した、孤発性プリオン病の在宅療養について報告した。阿部分担研究者は中国四国地方におけるプリオン病の実態について、同地区でV180I変異の頻度が高いばかりでなく、近年増加していることを明らかにした。

水澤研究代表者・サーベイランス委員長はプリオン病サーベイランスにおいて地域別に調査書の回収率に違いがあることから、今後のサーベイランスの在り方について考察し、治験にむけたプリオン病コンソーシアム(JACOP)の患者登録とサーベイランス調査の一体化についての方針について報告した。犬塚研究分担者は進行性認知症、睡眠異常を来し、SPECTで両側視床の血流低下を認めMM2視床型sCJDを疑わせる所見を有しながらも、剖検の結果、前頭側頭型認知症であった1例を報告し、剖検の必要性を報告した。インシデント委員長の齊藤研究分担者は平成28年度に新規インシデント事例が2件あったことを報告した。佐藤研究分担者は髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC法)による解析を行い、14-3-3蛋白(ELISA、WB)と総タウ蛋白の感度は78.9%、70.2%、75.7%であった。ヒトプリオン病の患者における髄液中異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC法)の感度は孤発性プリオン病では70.1%であり、さらなる症例の蓄積と特異度を高める改良が必要であると報告した。原田研究分担者はCJDサーベイランスにおいて画像コンサルテーションの依頼を受け、診断報告書にて返答を行った10例について、レビューを行い症例の傾向や特徴について検討し、コンサルテーションにおける課題と新たなシステムについて考察した。太組研究分担者はCJDハイリスク手技の一つであるDBS手術を対象に、手術器械の添付文書を中心にプリオン病感染予防ガイドライン2008(2008GL)の充足状況を検討した。北本研究分担者は、平成27年10月1日から平成28年9月30日までの遺伝子検査の結果

を報告するとともに、フランスやイギリスの成長ホルモン症例の V2 プリオン由来の解析結果から、M1 プリオンが末梢ルート感染では感染しにくい可能性が高いことを報告した。田村研究協力者は、プリオン病遺伝カウンセリングの現状と課題を、臨床遺伝専門医を中心とした臨床遺伝の専門家の視点を取り入れてまとめた。三條研究分担者は、遺伝性プリオン病の PRNP 変異毎に剖検脳を免疫組織学的に解析し、異常プリオン蛋白と A β が共局在してプラークを形成する症例は、プラークを形成しない症例と比較して罹病期間が長くなる傾向があることを報告した。村井研究分担者は、コドン 102 変異を伴う Gerstmann-Stäussler-Scheinker 病 (GSS-102) の本邦における臨床疫学的検討を行った。田中研究分担者は、GSS-102 の中で異なる臨床経過を呈する 2 症例の臨床病理学的な比較検討を行った。塚本研究分担者は、プリオンサーベイランス事業の悉皆検査のためには未回収の調査票をいかに減少させるかが重要であり、そのために JACOP の自然歴調査とサーベイランス調査の一体化が必要であることを提言した。山田研究分担者は、硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (dCJD) 症例の頭部 MRI 拡散強調画像 (DWI) を用いて、移植部位と DWI の異常信号を呈した部位の関連および dCJD のタイプ別における画像所見の相違について検討した。村山研究分担者は、RT-QuIC 偽陽性と報告を受けた 2 症例の臨床病理学期検討を行った。小野寺研究分担者は、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・報告した。古賀研究分担者は、耐熱性プロテアーゼ Tk-subtilisin によるプリオン蛋白の分解には高熱と界面活性剤の併用法に

ついて殺菌成分 (陽イオン界面活性剤)、清澄剤 (陰イオン界面活性剤) を含む洗浄組成を決定したことを報告した。桑田研究分担者は、プリオン蛋白が酸性側で構造変換し、凝集しやすい性質を獲得することを解明した。また、マウス iPS 細胞に対するプリオン (FK-1) の感染性を調べた結果、iPS 細胞の分化に伴い、感受性が変化することを報告した。

D. 考察と結論

本研究班はプリオン病のサーベイランスとインシデント対策を主目的としており、昨年度に続き、診断能力の向上、遺伝子検索、バイオマーカー検査の精度の向上、画像読影技術や滅菌消毒技術の改善、感染予防対策などの面で更なる成果が得られた。特にサーベイランス体制は世界に類をみない程に強化され、迅速性、精度、悉皆性はさらに向上し、統計学的にも診断精度の向上が明らかとなった。また、平成 28 年は新規インシデント可能性事案が 2 件あり、いずれもインシデント事例であった。平成 28 年末までに 17 のインシデント事例が確認されている。このうち 28 年度までに 4 事例で 10 年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。なお、関係するプリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班にはサーベイランス委員長とインシデント委員長が研究分担者として参加すると共に、合同班会議やプリオン病関連班連絡会議を共同で開催し連携を進めた。

研究班で得られた最新情報は、すぐさまプリオン病のサーベイランスと感染対策に関する全国担当者会議あるいはホームページなどを通じて周知され、適切な診断法、

治療・介護法、感染予防対策の普及に大きく貢献している。

国際的にも、論文による学術情報の発信のみならず、わが国で開催されたPRION2016(東京)や同時開催されたアジア・大洋州・プリオン・シンポジウムAPPS2016(東京)への開催の協力・参加の推進、アジア大洋州プリオン研究会(APSPR)の後援など広く情報発信と研究協力を行った(2015年度活動状況参照)。更に、研究代表者が中心となりプリオン病治療薬開発のためのコンソーシアムJACOPに協力し、全国規模での自然歴調査体制へ患者登録と施設登録を推進し、サーベイランス調査との一体化の準備を完了した。

E. 健康危険報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sanjo N, Kina S, Shishido-Hara Y, Nose Y, Ishibashi S, Fukuda T, Maehara T, Eishi Y, Mizusawa H, Yokota T. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Balanced CD4/CD8 T-Cell Infiltration and Good Response to Mefloquine Treatment. *Intern Med* 55(12) : 1631-5. Epub 2016 Jun 15.
- 2) Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M, Kato S, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease MM1+2 and MM1 are identical in transmission properties. *Brain Pathol* 26(1):95-1012, 2016
- 3) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 132(2) : 313-5, 2016
- 4) Cescatti M, Saverioni D, Capellari S, Tagliavini F, Kitamoto T, Ironside J, Giese A, Parchi P. Analysis of Conformational Stability of Abnormal Prion Protein Aggregates across the Spectrum of Creutzfeldt-Jakob Disease Prions. *J Virol* 90(14) : 6244-54, 2016
- 5) Takeuchi A, Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Morita M, Uno S, Kitamoto T. Distinctive properties of plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in cell-protein misfolding cyclic amplification. *Lab Invest* 96(5) : 581-7, 2016
- 6) Oshita M, Yokoyama T, Takei Y, Takeuchi A, Ironside JW, Kitamoto T, Morita M. Efficient propagation of variant Creutzfeldt-Jakob disease prion protein using the cell-protein misfolding cyclic amplification technique with samples containing plasma and heparin. *Transfusion* 56(1) : 223-30, 2016
- 7) Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada K, Samocha KE, Sathirapongsasuti JF, McLean CY, Tung JY, Yu LP, Gambetti P, Blevins J, Zhang S, Cohen Y, Chen W,

- Yamada M, Hamaguchi T, Sanjo N, Mizusawa H, Nakamura Y, Kitamoto T, Collins SJ, Boyd A, Will RG, Knight R, Ponto C, Zerr I, Kraus TF, Eigenbrod S, Giese A, Calero M, de Pedro-Cuesta J, Haik S, Laplanche JL, Bouaziz- Amar E, Brandel JP, Capellari S, Parchi P, Pileggi A, Ladogana A, O'Donnell-Luria AH, Karczewski KJ, Marshall JL, Boehnke M, Laakso M, Mohlke KL, Kähler A, Chambert K, McCarroll S, Sullivan PF, Hultman CM, Purcell SM, Sklar P, van der Lee SJ, Rozemuller A, Jansen C, Hofman A, Kraaij R, van Rooij JG, Ikram MA, Uitterlinden AG, van Duijn CM; Exome Aggregation Consortium (ExAC), Daly MJ, MacArthur DG. Quantifying prion disease penetrance using large population control cohorts. *Sci Transl Med* 8(322) : 322ra9, 2016
- 8) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1 + MM2-cortical with thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with hyperintensities on diffusion-weighted MRI before clinical onset. *Neuropathology* 2016 Jul 20. doi : 10.1111/neup.12327. [Epub ahead of print]
- 9) Nakatani E, Kanatani Y, Kaneda H, Nagai Y, Teramukai S, Nishimura T, Zhou B, Kojima S, Kono H, Fukushima M, Kitamoto T, Mizusawa H. Specific clinical signs and symptoms are predictive of clinical course in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur J Neurol* 23(9) : 1455-62, 2016
- 10) Kanatani Y, Tomita N, Sato Y, Eto A, Omoe H, Mizushima H. National Registry of Designated Intractable Diseases in Japan : Present Status and Future Prospect. *Neurol Med Chir* 57(1) : 1-7, 2016
- 11) Hayashi Y, Iwasaki Y, Takekoshi A, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of FTLD-TDP type A with upper motor neuron-predominant motor neuron disease mimicking MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 10(6) : 492-501, 2016
- 12) Takatsuki H, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Atarashi R, Nishida N, Satoh K. Prion-Seeding Activity is widely distributed in tissues of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. *E Bio Med* 12 : 150-155, 2016
- 13) Hayashi Y, Yoshikura N, Takekoshi A, Yamada M, Asano T, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Inuzuka T. Preserved regional cerebral blood flow in the occipital cortices, brainstem, and cerebellum of patients with V180I-129M genetic Creutzfeldt-Jakob disease in serial SPECT studies. *J Neurol Sci* 370 : 145-151, 2016
- 14) Schmitz M, Cramm M, Llorens F, Müller-Cramm D, Collins S, Atarashi R, Satoh K, Orrù CD, Groveman BR, Zafar S, Schulz-Schaeffer WJ, Caughey B, Zerr I. The real-time quaking-induced conversion

- assay for detection of human prion disease and study of other protein misfolding diseases. *Nat Protoc* 11(11) : 2233-2242, 2016
- 15) Nakano Y, Akamatsu N, Mori T, Sano K, Satoh K, Nagayasu T, Miyoshi Y, Sugio T, Sakai H, Sakae E, Ichimiya K, Hamada M, Nakayama T, Fujita Y, Yanagihara K, Nishida N. Sequential washing with electrolyzed alkaline and acidic water effectively removes pathogens from metal surfaces. *PLoS One* 11(5) : e0156058, 2016
 - 16) McGuire LI, Poleggi A, Poggiolini I, Suardi S, Grznarova K, Shi S, de Vil B, Sarros S, Satoh K, Cheng K, Cramm M, Fairfoul G, Schmitz M, Zerr I, Cras P, Equestre M, Tagliavini F, Atarashi R, Knox D, Collins S, Haik S, Parchi P, Pocchiari M, Green A. Cerebrospinal fluid real-time quaking-induced conversion is a robust and reliable test for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease An international study. *Ann Neurol* 80(1) : 160-5, 2016
 - 17) Mori T, Atarashi R, Furukawa K, Takatsuki H, Satoh K, Sano K, Nakagaki T, Ishibashi D, Ichimiya K, Hamada M, Nakayama T, Nishida N. A direct assessment of human prion adhered to steel wire using real-time quaking-induced conversion. *Sci Rep* 26(6) : 24993, 2016
 - 18) Cramm M, Schmitz M, Karch A, Mitrova E, Kuhn F, Schroeder B, Raeber A, Varges D, Kim YS, Satoh K, Collins S, Zerr I. Stability and reproducibility underscore utility of RT-QuIC for diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Mol Neurobiol* 53(3) : 1896-904, 2016
 - 19) Schmitz M, Ebert E, Stoeck K, Karch A, Collins S, Calero M, Sklaviadis T, Laplanche JL, Golanska E, Baldeiras I, Satoh K, Sanchez-Valle R, Ladogana A, Skinningsrud A, Hammarin AL, Mitrova E, Llorens F, Kim YS, Green A, Zerr I. Validation of 14-3-3 protein as a marker in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease Diagnostic. *Mol Neurobiol* 53(4) : 2189-99, 2014
 - 20) Yaguchi H, Takeuchi A, Horiuchi K, Takahashi I, Shirai S, Akimoto S, Satoh K, Moriwaka F, Yabe I, Sasaki H. Amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia (ALS-FTD) syndrome as a phenotype of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)? A case report. *J Neurol Sci* 372 : 444-446, 2017
 - 21) Honda H, Matsuzono K, Fushimi S, Sato K, Suzuki SO, Abe K, Iwaki T. C-Terminal-Deleted Prion Protein Fragment Is a Major Accumulated Component of Systemic PrP Deposits in Hereditary Prion Disease With a 2-Bp (CT) Deletion in PRNP Codon 178. *J Neuropathol Exp Neurol* 2016 Sep 15. Pii : nlw077 [Epub ahead of print]
 - 22) Amano Y, Kimura N, Hanaoka T, Aso Y, Hirano T, Murai H, Satoh K, Matsubara E. Creutzfeldt-Jakob Disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting asymmetric cortical high-intensity on magnetic resonance imaging. *Prion* 9(1) : 29-33, 2015
 - 23) Ma B , Yamaguchi K, Fukuoka M,

- Kuwata K. Logical design of anti-prion agents using NAGARA. *Biochem Biophys Res Commun.* 469(4) : 930-5, 2016
- 24) Sriwilaijaroen N, Magesh S, Imamura A, Ando H, Ishida H, Sakai M, Ishitsubo E, Hori T, Moriya S, Ishikawa T, Kuwata K, Odagiri T, Tashiro M, Hiramatsu H, Tsukamoto K, Miyagi T, Tokiwa H, Kiso M, and Suzuki Y. A novel potent and highly specific inhibitor against influenza viral N1–N9 neuraminidases: insight into neuraminidase–inhibitor interactions. *J Med Chem* 59(10) : 4563-77, 2016
- 25) Ali F, Yamaguchi K, Fukuoka M, Elhelely AE, and Kazuo Kuwata K. Logical design of an anti-cancer agent targeting the plant homeodomain (PHD) in *Pygopus2*. *Cancer Sci* 107(9) : 1321-8, 2016
- 26) Aurangazeb K, Honda RP, Kamatari YO, Endo S, Fukuoka M, and Kuwata K. Effects of ligand binding on the stability of aldo-keto reductases (AKR). *Protein Sci.* 25(12) : 2132-2141, 2016
- 27) Aurangazeb K, Endo S, Toyooka N, Fukuoka M, Kuwata K, and Kamatari YO. Evaluation of compound selectivity of aldo-keto reductases using differential scanning fluorimetry. *J Biochem* 161(2) : 215-222, 2017
- 28) Endo S, Takada S, Honda RP, Müller K, Weishaupt JH, Andersen PM, Ludolph AC, Kamatari YO, Matsunaga T, Kuwata K, El-Kabbani O, Ikari A. Instability of C154Y variant of aldo-keto reductase 1C3. *Chemico-Biological Interactions* 2016 Dec 23. pii: S0009-2797(16)30758-X. doi: 10.1016/j.cbi.2016.12.018. [Epub ahead of print]
- 29) Mizusawa H, Kuwata K. Prion 2016 Tokyo Declaration. *Prion* 10 265-266, 2016
- 30) Mizusawa H, Kuwata K, Simpson D, Sodeno N, Deslys JP, Doh-ura K, Solvyns S, Takahara K. PRION 2016 Tokyo Declaration. *Prion* 10 267-268, 2016
- 31) 黒岩義之、太組一朗、田中章景、山田正仁、水澤英洋 プリオン病の脳波検査. *神経内科* 84(3), 2016
- 32) 古川迪子、三條伸夫. 孤発性アルツハイマー病の遺伝要因. *Clin Neurosci* 34(9) : 980-981, 2016
- 33) 太組一朗、三條伸夫、高柳俊作、斎藤延人、水澤英洋. プリオン病の感染予防対策 — インシデント事例対策を中心に —. *神経内科* 84(3) : 280-284, 2016
- 34) 塚本 忠. 【アルツハイマー病と新オレンジプラン】 症状と徴候 臨床心理検査と認知症尺度. *Clin Neurosci* 34(9) : 1001-1006, 2016
- 35) 福本 裕、望月 規央、三山 健司、中川 栄二、塚本 忠、村田 美穂、水澤 英洋. 重症心身障害児(者)の肺炎における口腔細菌の潜在的病原性について 培養と分子生物学的解析による検討. *NEUROINFECTION* 21(2) : 223, 2016
- 36) 塚本 忠、高橋 裕二、村田 美穂、水澤 英洋. 2010 年以降の 5 年間での当施設でのプリオン病患者の受診に関する統計. *NEUROINFECTION* 21(2) : 231, 2016
- 37) 塚本 忠、水澤 英洋. 日本におけるプリオン病サーベイランス. *神経内科*

- 84(3) : 209-211, 2016
- 38) 塚本 忠. DLB とその他の疾患の鑑別診断 認知症を伴うパーキンソン病(PDD)とレビー小体型認知症(DLB)の整理. 老年精神医学雑誌 27(増刊 I) 109-114, 2016
- 39) 水澤英洋. プリオン病のサーベイランスと臨床研究. 医薬品 医療機器 レギュラトリーサイエンス 46(10) : 658-666, 2015
- 40) 水澤英洋、川田裕美. 指定難病の現状と今後の展望 指定難病とは? 医学のあゆみ 医歯薬出版株式会社 258 (12) : 1104-1110, 2016
- 41) 塚本 忠、水澤英洋 : 特集プリオン病 : その実態に迫る ヒトのプリオン病. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病. *Pharma Medica*, 35(2)2 : 15-19, 2017
- 42) 水澤英洋. 特集プリオン病 : その実態に迫る プリオンとプリオン病. *Pharma Medica* 35(2)2 : 67-69, 2017
- 43) 水澤英洋. わが国におけるプリオン病のサーベイランスと臨床研究コンソーシアム JACOP. 臨床評価 44(4) : 688-694 2017
- disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 3) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Diffusional-weighted images in patients with dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 4) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Differential association of amyloid- β with PrP^{Sc} pathology in each genetic prion disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 5) Ae R, Nakamura Y, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Mizusawa H. Epidemiologic features of human prion disease in Japan: A prospective 15-year surveillance study. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 6) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Fujino K, Tanaka M, Kurosawa T, Baba Y, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Diagnostic significance of Periodic synchronous discharges in Japanese surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 7) Ishimura Y, Tsukamoto T, Kuwata K, Yamada M, Doh-ura K, Tsuboi Y, Sato K, Nakamura Y, Sanjo N, Tamura C, Mizusawa H. The Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP) for patient's registration and clinical studies of Prion

2. 学会発表

- 1) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Brown P, Saverioni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Iatrogenic transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 2) Hamaguchi T, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Cerebral beta-amyloidosis in patients with dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob

- diseases in Japan. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 8) Tsukamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Kitamoto T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Mizusawa H. Human Prion Diseases Surveillance and Registration System in Japan. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 9) Murai H, Nakamura Y, Kitamoto T, Tsuboi Y, Sanjo N, Yamada M, Mizusawa H, Kira J. Epidemiological survey of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 10) Takumi I, Saito N, Sanjo N, Takayanagi S, Tamura C, Tsukamoto T, Kuroiwa Y, Ae R, Nakamura Y, Kitamoto T, Hamaguchi T, Yamada M, Kawada Y, Mizusawa H. CJD incidents in Japan. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 11) Komatsu J, Sakai K, Hamaguchi T, Sugiyama Y, Iwasa K, Yamada M. Creutzfeldt-Jakob disease associated with a V203I homozygous mutation in the prion protein gene. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 12) Nakamura K, Sakai K, Samuraki M, Nozaki I, Notoya M, Yamada M. Agraphia of Kanji (Chinese characters): An early symptom of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a Japanese patient. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 13) Shima A, Sakai K, Hamaguchi T, Ikeda Y, Kitamoto T, Yamada M. Neuropathological analysis of hyperintense signals on magnetic resonance imaging in MM1+2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 14) Hayashi Y, et al. An autopsy-verified case of FTL-D-TDP with upper motor neuron predominant motor neuron disease mimicking MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 11, 2016
 - 15) Mizusawa H. Approach to cerebellar examination (with emphasis on bedside clinical examination), and quantitative assessment, 15th Asian and Oceanian Congress of Neurology, Kuala Lumpur, Aug. 23, 2016
 - 16) Tsukamoto T. Human Prion Diseases Surveillance and Registration System in Japan. PRION2016, Tokyo, May 11-12, 2016
 - 17) 浜口 毅、谷口 優、坂井健二、北本哲之、高尾昌樹、村山繁雄、岩崎靖、吉田眞理、清水 宏、柿田明美、高橋 均、内木宏延、鈴木博義、三條伸夫、水澤英洋、山田正仁。医療行為でプリオン病と同時 Alzheimer 型病理変化が電播する可能性についての検討。第 57 回日本神経学会学術大会、2016 年 5 月 19 日、神戸
 - 18) 本山りえ、清水利彦、中野雄太、藤ヶ崎純子、仙石錬平、佐藤克也、高尾昌樹、村山繁雄。RT-QuIC 法偽陽性 2 症例の臨床病理学的研究。神経感染症学会、NEUROINFECTION 2016 21 : 232、2016 年 9 月、金沢
 - 19) 水澤英洋。プリオン病の現状とその克服への展望。日本保険医学会、2016 年 10 月 7 日、東京
 - 20) 水澤英洋。国外難病と未診断疾患の克服を

目指して－IRUD・プリオン病・小脳失調症－. 神経内科を極める 2016、2016年10月11日、鹿児島

- 21) 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、佐藤克也、原田雅史、北本哲之、塚本忠、山田正仁、水澤英洋. 本邦のCJDサーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断. 第43回日本臨床神経生理学会、2016年10月27日、郡山
- 22) 水澤英洋. プリオン病における最新の知見. 第44回臨床神経病理懇話会、第14回日本神経病理学会近畿地方会、2016年11月19日、大阪
- 23) 阿江竜介、中村好一、古城隆雄、他. 全国サーベイランスデータに基づくわが国のプリオン病の疫学(1999－2016). 第27回日本疫学会学術総会、2017年1月25-27日、甲府
- 24) 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、佐藤克也、原田雅史、北本哲之、塚本忠、山田正仁、水澤英洋. 本邦のCJDサーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断. 第43回日本臨床神経生理学会、2016年10月27日、郡山

2016年5月10日～13日、東京

- 3) プリオン病関係班連絡会議・APSPR理事会
2016年5月11日・12日、東京
- 4) 第1回サーベイランス委員会・インシデント委員会・神経変性疾患原因蛋白の感染性と予防に関する臨時会議
2016年9月15日・16日、東京
- 5) プリオン病サーベイランス班合同班会議
2017年1月16日・17日、東京
- 6) 第2回サーベイランス委員会・インシデント委員会
2017年2月1日・2日、東京
- 7) プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議
2017年2月2日、東京
- 8) 2016年度第2回日本神経病理学会・プリオン病剖検・病理検査推進委員会
2017年2月18日、東京

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

H. 2016年度委員会・会議

- 1) PRION2016 Teaching Course
2016年5月7日～9日、東京
- 2) PRION2016/APPS2016

Ⅱ. プリオン病のサーベイランス結果

プリオン病のサーベイランス結果 [2017年2月分]

厚生労働行政推進調査研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班
サーベイランス委員会

【方 法】

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

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

今回のクロイツフェルト・ヤコブ病等委員会（以下、「委員会」という。）では、これまで登録されてきたデータに加え、2017年2月1日、2日の2日間に渡って開催されたサーベイランス委員会で検討された結果を加えた現状を報告する。

【結 果】

1. 1999年4月1日から2017年3月までに研究班事務局では臨床調査個人票や本サーベイラ

ンスを進めていく中で判明してきた5892件（重複例を含む）の情報を得ている。このうち2017年2月2日現在までに合計3018人がプリオン病としてサーベイランス委員会で認められ、登録された。

2. 表1に登録患者の性・発病年の分布を示す。発病年は、登録例全員では2013年が257例で最も多く、次いで2011年と2012年（いずれも242例）、2014年（241例）となっている。表1に示すように近年（2015年以降）はいまだに人口動態統計によるクロイツフェルト・ヤコブ病の死亡数との乖離があるため、今後登録患者数が増える可能性はある。表2に年齢別年次別患者数と罹患率を示す。60歳以上ではいずれの年齢階級においても2000年代前半と比較して後半の患者数、罹患率の上昇が見られた。表3に人口あたりの患者数を性・年齢別に示す。男女とも70歳代で人口あたりの患者数が最も多かった。80歳以上を除いてすべての年齢階級で女の人口あたりの患者数が男に比べて多い傾向が観察された。なおこの数値は報告患者数を人口（2015年国勢調査人口）で除したものであり、年間の罹患率とは異なる。

3. 表4に発病時の年齢分布を病態別に示す。登録症例3018例のうち孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（以下、「sCJD」という。）が2311例（77%）、獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病は1例の変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）を除いてすべて硬膜移植歴を有し（以下、「dCJD」という。）90例（3%）である。遺伝性プリオン病のうち家族性クロイツフェルト・ヤコブ病（以下、「fCJD」という。）が469例（16%、このうち455例はプリオン蛋白遺伝子の変異が確認されている。14例はクロイツフェルト・ヤコブ病の家族歴を有する症例で、プリオン蛋白遺伝子の変異がないか、遺伝子未検索である）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（以下、「GSS」という。）が129例（4%）、致死性家族性不眠症（以下、「FFI」という。）が4例であった。またCJDは確定しているもののプリオン蛋白遺伝子検索中や硬膜移植歴の確認中の者が合計12例存在する。全患者で見ると70歳代の患者が最も多く、発病時の平均年齢は68.8歳であった。発病時年齢の平均はdCJD及びGSSが50歳代で、低い傾向が見られた。

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

4. プリオン蛋白遺伝子検索は2159例で実施されており、このうち18例を除く2141例で結果が判明していた。2141例のうちプリオン蛋白遺伝子の変異を認めたのは572例で、主な変異はコドン102が93例、同105が13例、同178が6例（fCJDが2例、FFIが4例）、同180が278例、同200が81例、同203が3例、同208が1例、同210が1例、同232が79例、180+232が4例、insertionが9例、deletionが2例、遺伝子変異はあるがアミノ酸変異が認められない例が3例であった。なお、既に死亡した本人のプリオン蛋白遺伝子の検索は行われていないが、家族で異常が認められているために診断がついた症例などもあり、ここの結果と表4は必ずしも一致していない。また、sCJDとされている症例の中にはプリオン蛋白遺伝子検索が行われていない者もいる。

遺伝子変異に関する情報が得られた場合、患者及びその家族に対して不利益をもたらすことを理由に告知を行わないことは、医療行為等を介する伝播につながりかねないと研究班では考え、むしろ、積極的にその遺伝子変異の持つ意味について説明を行うこととして

いる。告知については、基本的には主治医が行うことを原則としているが、必要に応じてサーベイランス委員会も協力している。また研究班には遺伝に関して造詣の深いカウンセリングの専門家も参加しており、要請があればサポートを行う体制を整えている。

5. 追跡調査を含めて既に2580人の死亡が確認されている（2017年3月現在）。プリオン病の病態別に発病から死亡までの期間の分布を表7に示す。sCJDは全期間の平均が1年強（16.7か月）だが、dCJDとfCJDではやや長い傾向が観察された。GSSは長期にわたる経過を示す者の割合が高かった。

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

7. これまでに本サーベイランスで登録された硬膜移植歴を有するCJD症例（dCJD）は表4に示すように合計90名である。今回の委員会で新たに1例が登録された。1990年に交通外傷で頭部の手術を受け、2009年に発症した患者である。2010年の死亡後の剖検で移植硬膜が確認されたので、2017年2月のサーベイランス委員会で硬膜移植例として登録された。

この他に既にサーベイランスで登録されていてその後の調査により硬膜移植歴が判明した者、過去に全国調査や類縁疾患調査で報告され、その後硬膜移植歴が判明した者を含め、合計153例が登録されている。硬膜移植を受ける原因となった病態の分布は表10に示す通りで、脳腫瘍が半分近くを占めていた。表11に示すように多くの患者が1987年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者なので、移植からCJD発病までの期間は長期化する傾向にあり、現在の平均は163か月（標準偏差：81か月）である。患者の発病年の分布を図1に、移植から発病までの期間の分布を図2に示す。なお、硬膜の処理法変更後に移植を受けた患者については、旧処理法の硬膜が使用されたことが判明している1993年の移植例（1例）を除き、処理法変更以前の硬膜使用なのか変更後の硬膜使用なのかは判明していない。この他に硬膜移植の可能性のある症例が13例あり、現在情報収集中である。なお、研究班では、硬膜移植歴が明らかになった場合、その内容について主治医から家族に説明するように依頼しており、2017年3月末日現在、確認されたすべての症例で主治医（あるいは医療機関）から患者（あるいは家族）へ「硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病である」ことが説明されていることが確認されている。

以 上

表1. 患者の性・発病年の分布

		罹患数			死亡数(参考、人口動態統計) ¹⁾		
		男	女	計	男	女	計
発病年	-1995	8 (1)	18 (1)	26 (1)			
	1996	3 (0)	5 (0)	8 (0)			
	1997	7 (1)	24 (1)	31 (1)			
	1998	23 (2)	34 (2)	57 (2)			
	1999	32 (2)	54 (3)	86 (3)	51	64	115
	2000	48 (4)	56 (3)	104 (3)	44	69	113
	2001	54 (4)	61 (4)	115 (4)	62	61	123
	2002	47 (4)	50 (3)	97 (3)	54	80	134
	2003	47 (4)	68 (4)	115 (4)	70	72	142
	2004	57 (4)	71 (4)	128 (4)	68	97	165
	2005	71 (5)	86 (5)	157 (5)	72	83	155
	2006	58 (4)	109 (6)	167 (6)	70	103	173
	2007	75 (6)	89 (5)	164 (5)	70	97	167
	2008	73 (6)	98 (6)	171 (6)	96	107	203
	2009	94 (7)	119 (7)	213 (7)	79	87	166
	2010	91 (7)	127 (7)	218 (7)	93	125	218
	2011	107 (8)	135 (8)	242 (8)	107	112	219
	2012	104 (8)	138 (8)	242 (8)	99	142	241
	2013	116 (9)	141 (8)	257 (9)	116	136	252
	2014	108 (8)	133 (8)	241 (8)	115	130	245
	2015	81 (6)	88 (5)	169 (6)	120	143	263
	2016	3 (0)	7 (0)	10 (0)			
	不詳						
計		1307 (100 , 43)	1711 (100 , 57)	3018 (100 , 100)	1386	1708	3094

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

注) 括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

表2. 患者の年齢別発病年の分布

		年齢(歳)									
		-39		40-49		50-59		60-69			
		患者数	患者数	人口 ¹⁾ (千人)	罹患率 ²⁾	患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率
発病年	1999	2	4	17,158	0.0	19	18,646	1.0	34	14,525	2.3
	2000	4	7	16,552	0.2	23	19,089	1.2	26	14,803	1.8
	2001	3	2	16,080	0.4	21	19,221	1.1	41	15,128	2.7
	2002	3	2	15,739	0.1	25	19,159	1.3	28	15,406	1.8
	2003	5	6	15,566	0.1	17	19,052	0.9	38	15,636	2.4
	2004	3	5	15,533	0.4	15	18,806	0.8	40	15,921	2.5
	2005	4	5	15,619	0.3	26	18,968	1.4	49	15,950	3.1
	2006	2	1	15,419	0.3	25	19,085	1.3	66	15,677	4.2
	2007	2	5	15,685	0.1	20	18,324	1.1	35	16,216	2.2
	2008	3	7	15,908	0.3	14	17,495	0.8	51	16,901	3.0
	2009	3	7	16,127	0.4	29	16,712	1.7	60	17,698	3.4
	2010	3	5	16,617	0.4	25	16,264	1.5	65	18,285	3.6
	2011	0	4	16,992	0.3	33	15,793	2.1	62	18,392	3.4
	2012	0	6	17,400	0.2	23	15,469	1.5	67	18,349	3.7
	2013	0	4	17,794	0.3	21	15,295	1.4	70	18,262	3.8
	2014	1	6	17,943	0.2	24	15,268	1.6	63	18,027	3.5
	2015	1	2	18,306	0.3	15	15,429	1.0	48	18,200	2.6
	2016		1			1					
計 ³⁾		39	70	280,438	0.3	360	298,075	1.2	795	283,376	2.8

		年齢(歳)								
		70-79			80-			全年齢		
		患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率
発病年	1999	22	9,629	2.3	5	4,559	1.1	86	125,432	0.7
	2000	31	10,030	3.1	13	4,840	2.7	104	125,613	0.8
	2001	41	10,454	3.9	7	5,085	1.4	115	125,908	0.9
	2002	32	10,847	3.0	7	5,353	1.3	97	126,008	0.8
	2003	42	11,219	3.7	7	5,631	1.2	115	126,139	0.9
	2004	48	11,526	4.2	17	5,949	2.9	128	126,176	1.0
	2005	62	11,896	5.2	11	6,335	1.7	157	126,205	1.2
	2006	55	12,179	4.5	18	6,728	2.7	167	126,154	1.3
	2007	70	12,438	5.6	32	7,112	4.5	164	126,085	1.3
	2008	67	12,612	5.3	29	7,486	3.9	171	125,947	1.4
	2009	80	12,670	6.3	34	7,869	4.3	213	125,820	1.7
	2010	81	12,960	6.3	39	8,177	4.8	218	126,382	1.7
	2011	98	13,273	7.4	45	8,540	5.3	242	126,180	1.9
	2012	94	13,595	6.9	52	8,914	5.8	242	125,957	1.9
	2013	108	13,840	7.8	54	9,275	5.8	257	125,704	2.0
	2014	100	14,137	7.1	47	9,622	4.9	241	125,431	1.9
	2015	69	14,081	4.9	34	9,943	3.4	171	129,319	1.3
	2016	8						10		
計 ³⁾		1108	207,386	5.0	451	121,418	3.4	2898	1889709	1.4

1) 人口動態統計で分母として使用している人口

2) 人口100万人対年間

3) 人口および罹患率は1999～2015年(2016年以降は未報告が多いと推測されるため)発病年および発症時年齢が明らかな例のみを集計した。

年齢(歳)	男			女			人口10万人対患者数の性比 (男/女) (a/b)
	患者数 (人)	人口 (千人)	人口10万人対 患者数(人) (a)	患者数 (人)	人口 (千人)	人口10万人対 患者数(人) (b)	
-39	23	21,206	0.108	58	24,470	0.237	0.46
40-49	37	9,269	0.399	229	9,126	2.509	0.16
50-59	179	7,698	2.325	481	7,748	6.208	0.37
60-69	403	8,811	4.574	636	9,288	6.848	0.67
70-79	493	6,370	7.739	636	7,603	8.365	0.93
80-	171	3,456	4.948	280	6,393	4.380	1.13

注)人口は2015年の国勢調査結果
発症時の年齢不詳が3人おり、現在調査中である。

表4. 患者の性・発病時年齢分布[病態別]

	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	変異型 CJD	硬膜移植 歴のある CJD	遺伝性プリオン病				分類 未定の CJD ⁴⁾
					家族性 CJD ²⁾	GSS	FFI	その他 ³⁾	
性									
男	1307 (43)	1001 (43)	1	38 (42)	197 (42)	62 (48)	3	1	4
女	1711 (57)	1310 (57)		52 (58)	272 (58)	67 (52)	1	1	8
年齢(歳)									
10-19	4			2 (2)	1 (0)			1	
20-29	9 (0)	1 (0)		5 (6)	1 (0)	2 (2)			
30-39	35 (1)	14 (1)		9 (10)	1 (0)	11 (9)			
40-49	95 (3)	55 (2)	1	7 (8)	14 (3)	15 (12)	1	1	1
50-59	408 (14)	283 (12)		20 (22)	45 (10)	57 (44)	2		1
60-69	884 (29)	714 (31)		26 (29)	103 (22)	37 (29)	1		3
70-79	1129 (37)	914 (40)		19 (21)	184 (39)	7 (5)			5
80-89	426 (14)	313 (14)		2 (2)	109 (23)				2
90-99	25	14 (1)			11 (2)				
不明	3	3							
計	3018 (100)	2311 (100)	1	90 (100)	469 (100)	129 (100)	4	2	12
	3018 (100)	2311 (77)	1	90 (3)	469 (16)	129 (4)	4	2	12
平均(歳)	68.8	69.4		57.7	71.9	55.2	54.5		
標準偏差(歳)	11.0	9.8		16.2	11.2	10.3	6.4		
最年長(歳)	95	95		81	93	75	61		
最年少(歳)	15	22		15	15	22	46		

注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

3)遺伝性プリオン病(挿入変異例)

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

	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD ²⁾	GSS
進行性	2995 (99)	2296 (99)	89 (99)	462 (99)	129 (100)
ミオクローヌス	2281 (76)	1902 (82)	76 (84)	255 (54)	37 (29)
進行性認知症又は意識障害	2939 (97)	2280 (99)	86 (96)	459 (98)	94 (73)
錐体路症状	1765 (58)	1382 (60)	64 (71)	243 (52)	65 (50)
錐体外路症状	1765 (58)	1382 (60)	64 (71)	243 (52)	65 (50)
小脳症状	1478 (49)	1112 (48)	67 (74)	177 (38)	110 (85)
視覚異常	1073 (36)	935 (40)	37 (41)	91 (19)	7 (5)
精神症状	1701 (56)	1373 (59)	53 (59)	218 (46)	54 (42)
無動・無言状態	2327 (77)	1867 (81)	76 (84)	306 (65)	68 (53)
脳波:PSD	2146 (71)	1897 (82)	59 (66)	167 (36)	14 (11)
脳波:基礎律動の徐波化	2255 (75)	1804 (78)	72 (80)	317 (68)	50 (39)
MRI:脳萎縮	1768 (59)	1352 (59)	62 (69)	268 (57)	70 (54)
MRI:高信号	2599 (86)	2058 (89)	52 (58)	434 (93)	43 (33)
計	3018 (100)	2311 (100)	90 (100)	469 (100)	129 (100)

注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。
2)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。
括弧内は%

	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD ²⁾	GSS
ミオクローヌス	2.8 (3.8)	2.6 (3.5)	3.1 (3.0)	3.9 (4.6)	11.9 (10.4)
進行性認知症又は意識障害	1.1 (3.8)	0.9 (3.2)	1.9 (2.4)	0.9 (1.7)	12.8 (14.7)
錐体路症状	2.7 (4.2)	2.3 (3.0)	3.4 (3.3)	3.4 (5.5)	13.4 (14.1)
錐体外路症状	2.7 (4.1)	2.4 (3.2)	3.9 (3.8)	3.3 (5.1)	13.2 (15.2)
小脳症状	1.5 (2.7)	1.4 (2.4)	1.0 (2.0)	2.3 (4.4)	0.9 (2.8)
視覚異常	1.1 (2.3)	1.0 (2.1)	2.2 (3.0)	1.3 (2.2)	12.3 (11.5)
精神症状	1.6 (4.1)	1.4 (2.5)	1.4 (2.1)	1.3 (2.3)	15.8 (20.2)
無動・無言状態	5.2 (8.6)	4.4 (6.7)	5.1 (3.9)	7.7 (8.2)	31.1 (31.6)

注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。
2)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。
括弧内は標準偏差

表7. 死亡者の発病から死亡までの期間

発病から死亡までの期間(月)	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD ²⁾	GSS
0-11	1144 (44)	978 (48)	34 (39)	124 (34)	3 (4)
12-23	753 (29)	595 (29)	30 (34)	115 (32)	9 (11)
24-35	359 (14)	287 (14)	11 (13)	53 (15)	8 (9)
36-47	139 (5)	87 (4)	6 (7)	30 (8)	15 (18)
48-59	72 (3)	47 (2)	1 (1)	13 (4)	9 (11)
60-	107 (4)	35 (2)	5 (6)	25 (7)	40 (47)
不明	6 (0)	4 (0)		1 (0)	1 (1)
合計	2580 (100)	2033 (100)	87 (100)	361 (100)	85 (100)
平均(月)	19.7	16.7	23.1	24.1	68.9
標準偏差(月)	21.8	15.5	28.7	24.8	50.0
最大(月)	294	202	206	250	294
最小(月)	1	1	1	2	10

注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む.

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

表8. 診断分類

	確実例	ほぼ確実例	疑い例	合計
sCJD	254 (11)	1742 (75)	315 (14)	2311 (100)
dCJD	40 (44)	35 (39)	15 (17)	90 (100)
fCJD	61 (13)	399 (85)	9 (2)	469 (100)
GSS	11 (9)	115 (89)	3 (2)	129 (100)
FFI	3	1		4

未確定の者は除外している

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

sCJD: 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病

dCJD: 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病

fCJD: 家族性クロイツフェルト・ヤコブ病

GSS: ゲルスマン・ストロイスラー・シャインカー病

FFI: 致死性家族性不眠症

sCJD, dCJD

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

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

疑い例: ほぼ確実例と同じ臨床症状を示すが, PSDを欠く.

fCJD, GSS, FFI

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

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

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

	死亡者数	剖検実施者数	剖検実施率(%)
孤発性CJD	2033	254	12
変異型CJD	1	1	100
硬膜移植歴を有するCJD	87	37	43
家族性CJD	361	62	17
GSS	85	11	13
FFI	3	3	100
分類未定のCJD	10	1	10
合計	2580	369	14

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

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

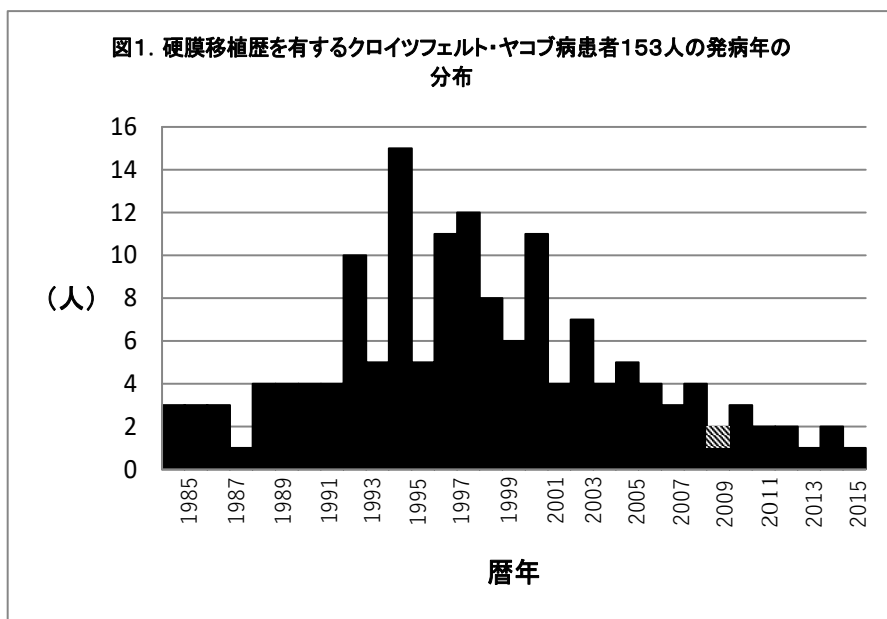
病態(疾患)	人数 (%)
脳腫瘍	69 (45)
脳出血	25 (16)
未破裂動脈瘤	9 (6)
脳血腫	7 (5)
奇形	8 (5)
事故	7 (5)
顔面痙攣	19 (12)
三叉神経痛	7 (5)
その他 ¹⁾	2 (1)
計	153 (100)

1) 後縦靭帯骨化症1例、外傷後てんかんのfocus除去手術1例

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

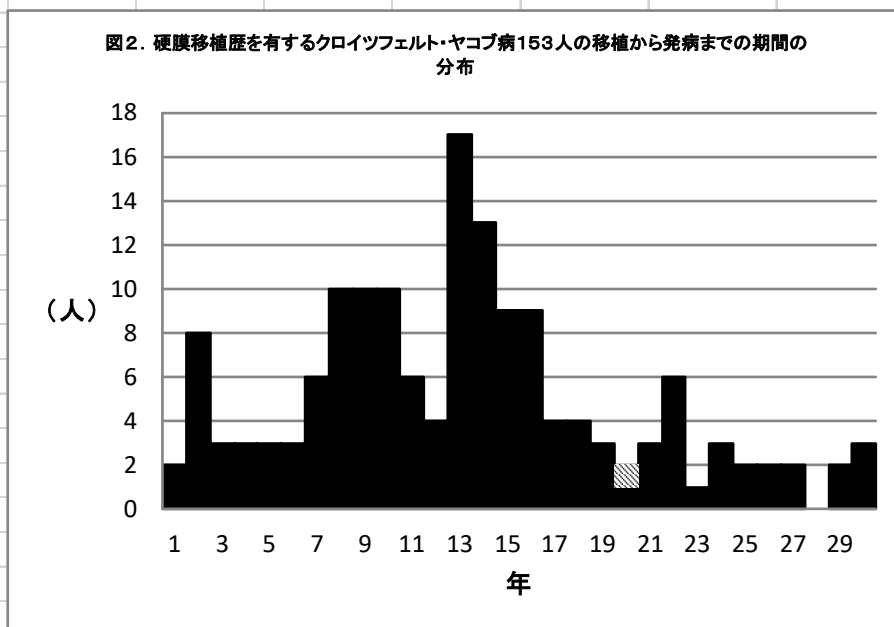
移植年	移植から発病までの期間(年)																														不詳	合計				
	1-10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30															
1975																															1		1			
76																																				
77																																				
78													1	1																				2		
79				1						1																								2		
1980					1	1																									1			3		
81	1			1											1		1																	4		
82	4			2		1							1																						8	
83	6			1	5	1							1														1					1		16		
84	12	2		4	1	1	1	2					1	1					2		1													28		
85	12	1	1	2	2		2		1	2											1										2			26		
86	10	1	2	3	2	4	4	2					3																					31		
87	8	2	1	3	1		2		2			1				1	1																	22		
88	1						1				1					1																		4		
89	2																																		2	
1990												1																							1	
91	1																																		1	
92																																				
93	1				1																														2	
合計	58	6	4	17	13	9	9	4	4	3	2	3	6	1	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3			153			

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



斜線は2017年2月のサーベイランス委員会で新たにdCJDと認められた例である。

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



斜線は2017年2月のサーベイランス委員会で新たにdCJDと認められた例である。

Ⅲ. 分担研究報告

分担研究報告書

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

サーベイランスデータに基づくわが国のプリオン病の疫学像（1999-2016年データ）

- | | |
|-------------|--------------------------------------------------------|
| 研究代表者：水澤英洋 | 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院 |
| 研究分担者：中村好一 | 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 |
| 研究分担者：山田正仁 | 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学
(神経内科学) |
| 研究分担者：齊藤延人 | 東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学 |
| 研究分担者：北本哲之 | 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野 |
| 研究分担者：金谷泰宏 | 国立保健医療科学院健康危機管理部 |
| 研究分担者：村山繁雄 | 東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム・
神経病理学 |
| 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医療科学専攻リハビリテー
ション科学講座運動障害リハビリテーション分野 |
| 研究分担者：原田雅史 | 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野 |
| 研究分担者：太組一朗 | 日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科 |
| 研究分担者：佐々木秀直 | 北海道大学大学院医学研究科神経内科学 |
| 研究分担者：青木正志 | 東北大学大学院医学系研究科神経内科学 |
| 研究分担者：小野寺 理 | 新潟大学脳研究所神経内科学分野 |
| 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：犬塚 貴 | 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野 |
| 研究分担者：望月秀樹 | 大阪大学大学院医学系研究科医学専攻情報統合医学講座神経内科学精神
医学教室 |
| 研究分担者：阿部康二 | 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学 |
| 研究分担者：村井弘之 | 国際医療福祉大学医学部神経内科 |
| 研究分担者：古賀雄一 | 大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻物質生命工学
講座 |
| 研究分担者：黒岩義之 | 財務省診療所長 |
| 研究分担者：桑田一夫 | 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科構造生物学 |
| 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
(神経内科学) |
| 研究分担者：塚本 忠 | 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院
神経内科 |

研究要旨 1999年4月～2016年9月までにクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランス委員会でプリオン病と認定された症例は2917人のぼり、昨年度から321人増加した。病態分類別の分布は主に、孤発性CJDが77%、家族性CJDが15%、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病が4%、硬膜移植歴を有するCJDが4%であった。プリオン病の罹患率は年々増加しているが、この背景には、プリオン病の患者が真に増加しているのではなく、全国の神経内科医の間でプリオン病の認知度が向上しているためと解釈するのが自然である。新たな検査法の導入やCJDサーベイランス委員会による診断支援体制の確立などにより、以前は診断がつかずに死亡していた症例（主に高齢層）が、適切にプリオン病と診断されるようになったことが罹患率上昇の主な要因と考えられる。

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

（サーベイランス体制・情報源）

「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」が組織した「CJDサーベイランス委員会」により、1999年4月以降、プリオン病の全国サーベイランスが実施されている。サーベイランスの目的は、

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

全国を10のブロックに分け、その各々にCJDサーベイランス委員（神経内科や精神科の専門医）を配置し、各都道府県のCJD担当専門医（神経難病専門医）からの協力を得て、

全例訪問調査による詳細な情報収集を行った。

サーベイランスの情報源は次の3つの経路で入手した。

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

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

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

（分析対象）

1999年4月から2016年9月までの期間中に得られたに5711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2917人（昨年度から半年

間で 321 人増加) を分析対象とした。なお、硬膜移植歴を有する CJD (dCJD) については、CJD サーベイランス委員会の設置以前に実施された 1996 年の全国調査および 1997—99 年の類縁疾患調査により dCJD と認定された 63 人を合わせた合計 152 人 (昨年度から 3 人増加) を分析対象とした。

(倫理面への配慮)

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

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

C. 研究結果

(発病者数の年次推移) 図 1

サーベイランスデータから発病者数の推移(ヒストグラム)を示し、人口動態統計データから死亡数の推移(折れ線グラフ)を示した(図 1)。2000 年以降、発病者数は増加傾向が認められたが、2010 年以降は 200~250 人の間でほぼ横ばいで推移している。新規患者の情報が CJD サーベイランス委員会に提供され、プリオン病と認定(最終診断)されるまでの期間は、早くても半年(長くても数年)を要する。そのため、ここ数年の発病者数は今後も増加が見込まれる。特に、直近の 2015 年では未報告例や未検討例が多く含まれているため、発病者数は見かけ上(現段階では)少なくなっている。

わが国の人口動態統計の死因分類として使用されている第 10 回修正国際疾病分類(ICD-10th)では、プリオン病は A81.0(クロイツフェルト・ヤコブ病)と A81.8(中枢神経系のその他の非定型ウイルス感染症)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。2005 年あたりから発病者数と死亡数との間のギャップが小さくなっており、この傾向は、サーベイランスの患者捕捉率が近年上昇してきていることを示している(直近では 9 割以上補足できていると推察できる)。すなわち、主治医から適切に患者情報が CJD サーベイランス委員会に提供され、正確にプリオン病と確定診断(あるいは除外診断)されるようになってきていることがうかがえる。

(罹患率の年次推移) 図 2, 3

2014 年(直近)におけるわが国のプリオン病罹患率(人口 100 万人対年間)は 1.8 であり、サーベイランスが始まった 1999 年の罹患率(0.7)と比べて約 2 倍以上に上昇している(図 2)。この罹患率の上昇を詳細に分析するために、年齢階級別の罹患率を観察したところ、40 歳代と 50 歳代の年齢層では罹患率がおおむね横ばいなのに対し、それより高い年齢層(60 歳代、70 歳代、80 歳以上)では上昇する傾向が見られた。そこで、高齢層(70 歳以上)とそれ以外(40-69 歳)の 2 群に分けて罹患率を示した(図 3)。2000 年以降、40—69 歳で罹患率にごくわずかな上昇を認める一方、70 歳以上で著しく上昇していることがわかる。このように、近年の発病者の大半は 70 歳以上の高齢層が占めている。

(病態分類別の特徴) 図 4, 表 1

孤発性 CJD (sCJD) は 2248 人(77%)、遺伝性プリオン病では、家族性 CJD (fCJD) が 457 人(15%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(GSS)が 106 人(4%)、致死性家族性不眠症(FFI)が 4 人、変異挿入例が 2 人であった。獲得性 CJD では、vCJD が 1 人、dCJD が 89 人(4%)であった。分類未定で情報収集中の CJD は 11 人であった。これらの 11 人については現在追加情報収集中であり、追加情報に基づいて病態が決定される予定である。

(性差) 図 5, 6

全体のうち男が 1261 例 (43%), 女が 1656 例 (57%) と, これまでの報告と同様に女がやや多い傾向が見られた (図 5).

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

(発病時の平均年齢) 図 7, 表 1

病態分類別の発病時平均年齢 (標準偏差) は, 全体では 68.9 (11.0) 歳であった. sCJD 69.4 (9.9) 歳や fCJD 71.9 (11.3) 歳が高齢発病なのに対して, GSS 54.8 (10.5) 歳や dCJD 58.0 (16.1) 歳は比較的若年発病であった. ただし, dCJD の発病時年齢は, 硬膜を移植した年齢と異常プリオンの潜伏期間に依存する.

(主要症候・検査所見の特徴) 表 2

プリオン病には, 脳波上の周期性同期生放電 (PSD) や MRI での脳萎縮や皮質の高信号などの重要な所見が見られない例も多く存在する. たとえば, 遺伝性プリオン病では PSD を欠く例が多い. 表 2 に示す通り, 家族性 CJD の 65%, GSS の 88% で PSD を欠くことが観察された.

(死亡者の特徴) 図 8, 9

追跡調査を含めて現段階で 2469 人の死亡 (昨年度より 518 人増) が確認された (図 8).

発病から死亡までの平均期間 (標準偏差) は, 全体では 19.2 (21.0) ヶ月であり, わが国では発病からおよそ 1 年半で死亡することが明らかとなった (図 9). 病態分類別では, sCJD が 16.5 (15.2) ヶ月と最も短く, 次いで dCJD 23.2 (28.8) ヶ月, fCJD 24.1 (24.7) ヶ月であった. GSS は 66.5 (53.4) ヶ月と最も長かった. 全体的に, 昨年度と比較して死

亡までの期間は延長する傾向が見られた.

(診断の確実性) 図 10

WHO 分類に基づく診断の確実度は, 病態分類別に sCJD (確実例: 11%, ほぼ確実例: 76%, 疑い例: 13%), dCJD (44%, 39%, 17%), fCJD (14%, 84%, 2%), GSS (11%, 86%, 3%) であり, すべての病態分類で確実例あるいはほぼ確実例が全体の 80% 以上を占めた.

(剖検率) 図 10, 表 3

剖検実施率は全体で 14.5% (死亡者 2469 人のうち 358 人) であった. dCJD や fCJD は sCJD と比較して剖検率が高い傾向が観察された.

(dCJD の特徴) 図 11, 12, 表 4

現段階で 89 人 (昨年度+3 人) が dCJD としてデータベースに登録されている. CJD サーベイランス委員会の設置以前に実施された 1996 年の全国調査と, 1997—99 年の類縁疾患調査により dCJD と認定された患者 (63 人) を含めると, dCJD は全体で 152 人であった.

硬膜移植を受ける原因となった疾患は脳腫瘍が 69 例 (45%) と半数弱を占め, 次いで Jannetta 手術 (顔面痙攣・三叉神経痛) 26 例 (18%), 脳出血 25 例 (16%), などであった (表 4).

dCJD 発病者の大半は 1987 年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者であったが, その翌年の 1988 年以降でも dCJD を発病した症例が 9 人 (6%) 確認された.

硬膜移植から dCJD 発病までの平均期間は, 現段階では 13.5 年であり (図 11), 昨年度から微増した. 多くの患者が 1987 年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者であり, 発病までの平均期間は今後も長期化することが示唆された. 硬膜移植年から dCJD 発病までの分布を図 12 に示す.

(世界全体からみた dCJD の発症動向) 図 13

最後に, 世界全体からみた dCJD の発病

者数を図 13 に示す。dCJD はおよそ 3 分の 2 が本邦で発症していることがわかる。

D. 考察

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

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

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

英国や米国では、独自のサーベイランスシステムを構築し、CJD の発病動向を監視している^{2,3)}。ただし、これらのサーベイランスシ

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

CJD サーベイランス委員会には次の 2 つの課題がある。ひとつは、剖検の実施状況が依然として低迷していることにある。実施率向上への援助が今後の課題として挙げられるが、最近では剖検率の向上をめざして、様々な支援や取り組みが積極的に試みられている。

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

E. 結論

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

[参考文献]

- 1) EUROCJD: <http://www.eurocjd.ed.ac.uk/>
- 2) THE NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT (NCJDRSU):

<http://www.cjd.ed.ac.uk/surveillance>

- 3) National Prion Disease Pathology Surveillance Center:

<http://case.edu/med/pathology/centers/npdpsc/>

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2016/4/1~2017/3/31 発表)

1. 論文発表

なし.

2. 学会発表

- 1) Ryusuke Ae, Yosikazu Nakamura, Ichiro Takumi, et al. Epidemiologic features of human prion diseases in Japan: a prospective 15-year surveillance study. Prion2016 (May 10th—13th, 2016: Tokyo)
- 2) 阿江竜介, 中村好一, 古城隆雄, 他. 全国サーベイランスデータに基づくわが国のプリオン病の疫学 (1999—2016). 第27回日本疫学会学術総会 (2017年1月25—27日: 甲府)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得

なし

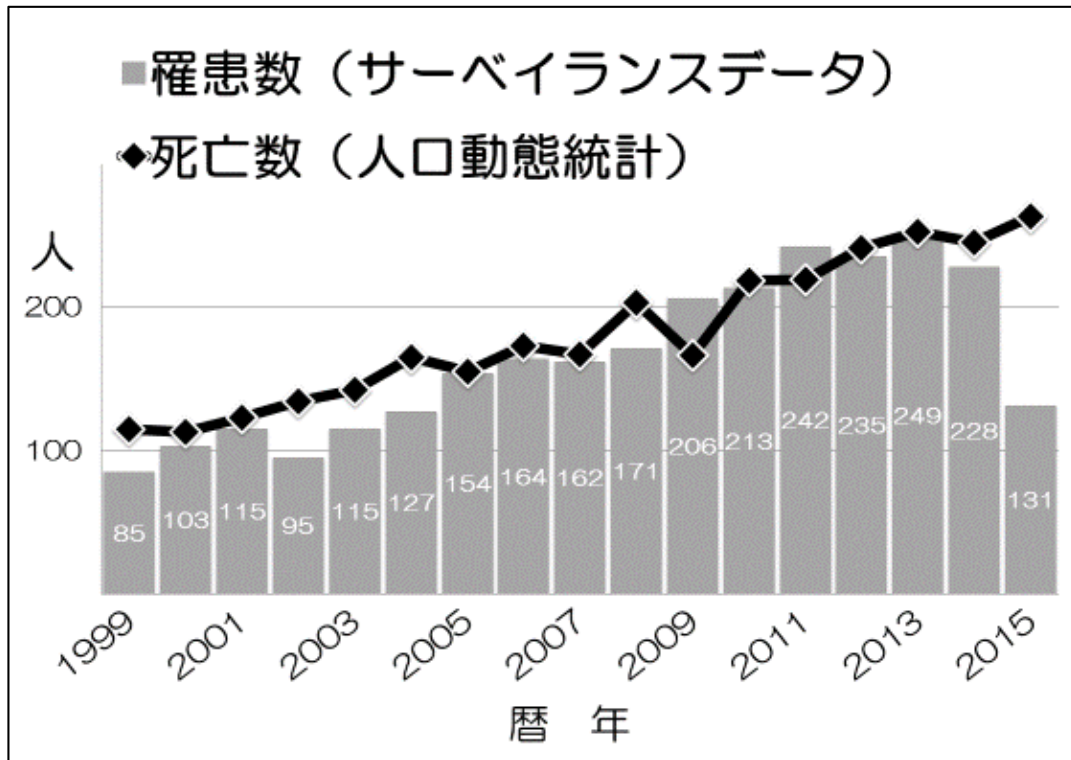
2. 実用新案登録

なし

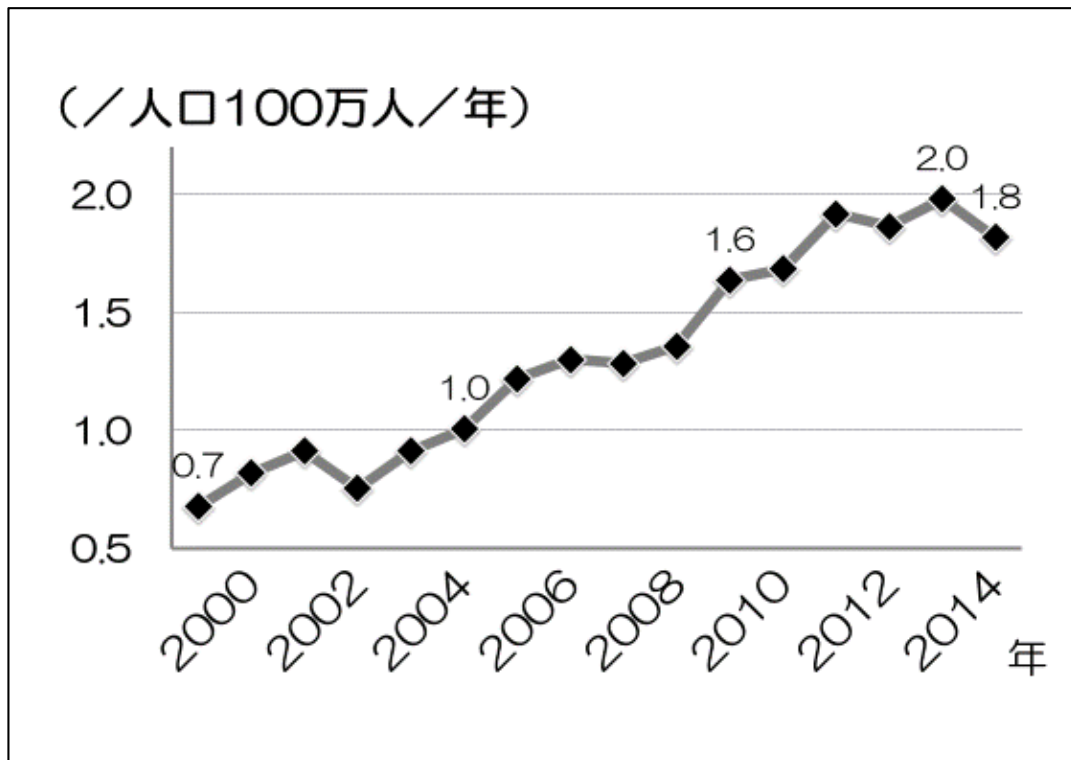
3. その他

なし

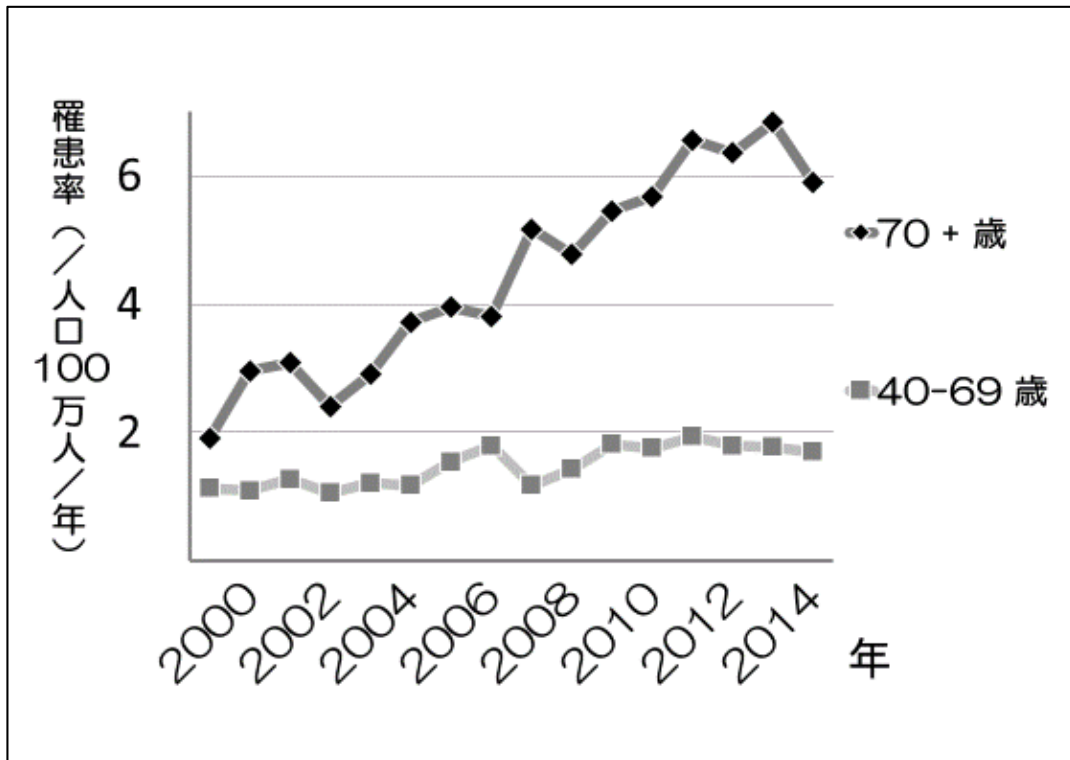
【図1】 プリオン病：発病者数と死亡者数の年次推移（N=2917）



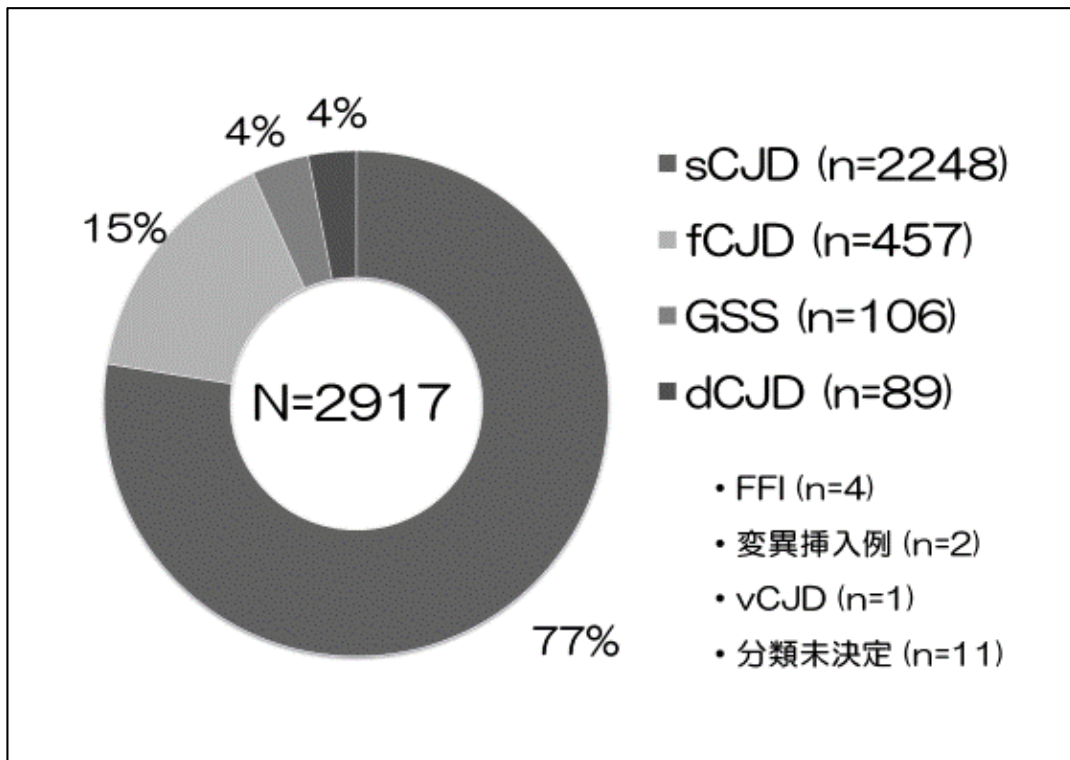
【図2】 プリオン病：罹患率（全体）の推移（N=2917）



【図3】 プリオン病：罹患率（年齢2群）の推移（N=2917）



【図4】 プリオン病：病態分類別の分布（N=2917）



【表 1】プリオン病：病態分類別の性・発病時年齢分布（N=2917）

	全患者	孤発性CJD*		遺伝性プリオン病			獲得性(感染性)プリオン病		分類未定のCJD* ⁴
		1	家族性CJD* 2	GSS	FFI	その他* ³	硬膜移植歴のあるCJD	変異型CJD	
性									
男	1261 (43)	971 (43)	194 (42)	49 (46)	3	1	38 (43)	1	4
女	1656 (57)	1277 (57)	263 (58)	57 (54)	1	1	51 (57)		7
発症年齢(歳)									
10-19	4		1			1	2 (2)		
20-29	9	1	1	2 (2)			5 (6)		
30-39	32 (1)	14 (1)	1	10 (9)			8 (9)		
40-49	91 (3)	54 (2)	14 (3)	12 (11)	1	1	7 (8)	1	1
50-59	395 (14)	279 (12)	43 (9)	50 (47)	2		20 (22)		1
60-69	847 (29)	692 (31)	99 (22)	26 (25)	1		26 (29)		3
70-79	1094 (38)	883 (39)	181 (40)	6 (6)			19 (21)		5
80-89	419 (14)	309 (14)	107 (23)				2 (2)		1
90-99	23 (1)	13 (1)	10 (2)						
不明	3	3							
病型別の患者数分布	2917 (100)	2248 (77)	457 (16)	106 (4)	4	2	89 (3)	1	11
発症平均年齢(歳)	68.9	69.4	71.9	54.8	54.5		58.0		
標準偏差(歳)	11.0	9.9	11.3	10.5	6.4		16.1		
最年長(歳)	95	95	93	75	61		81		
最年少(歳)	15	22	15	22	46		15		

略語) CJD = Creutzfeldt-Jakob disease; GSS = Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome; FFI = fatal familial insomnia 括弧内は%(四捨五入の関係で合計が100%にならないこともあ

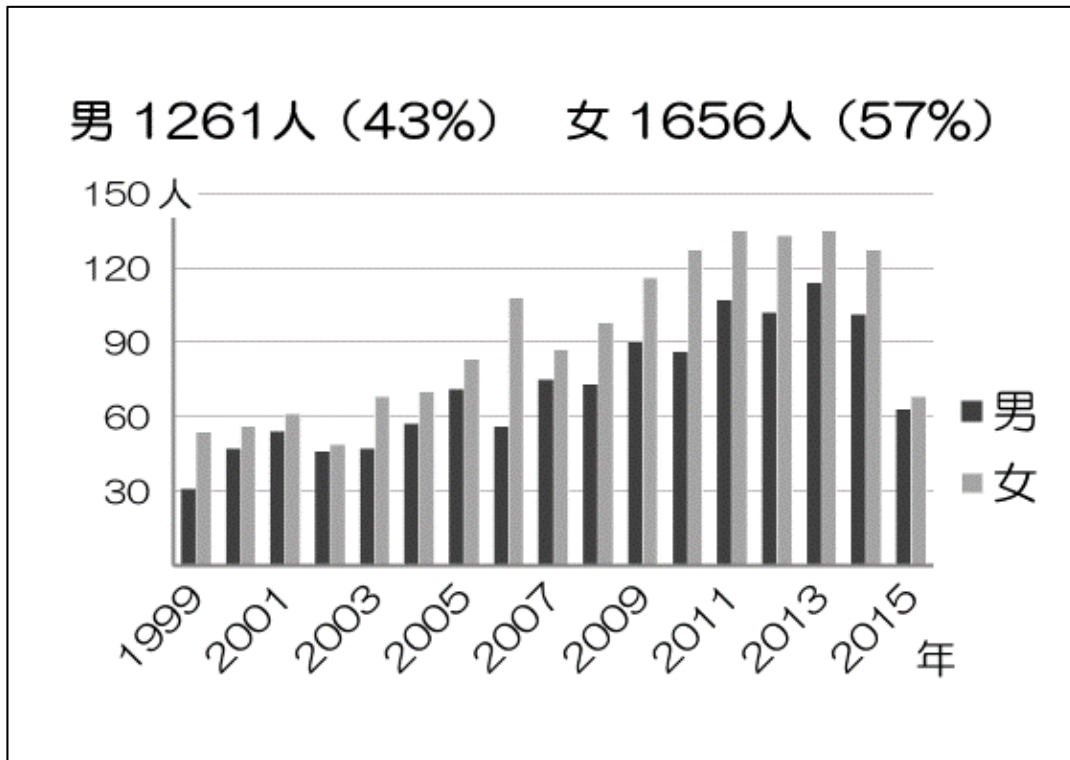
*¹ プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

*² プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

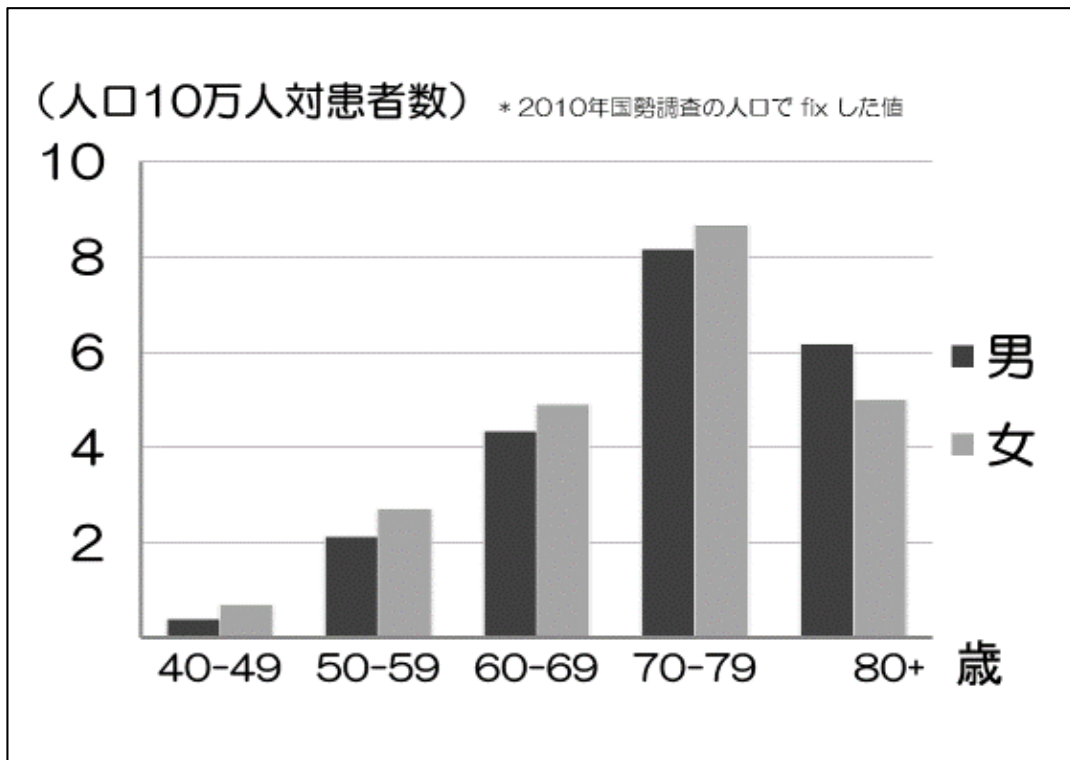
*³ 遺伝性プリオン病(挿入変異例)

*⁴ 硬膜移植歴を調査中が7例、患者死亡(剖検なし)により追加情報なしが1例、プリオン蛋白遺伝子検索中が1例、家族歴を調査中が1例ある。

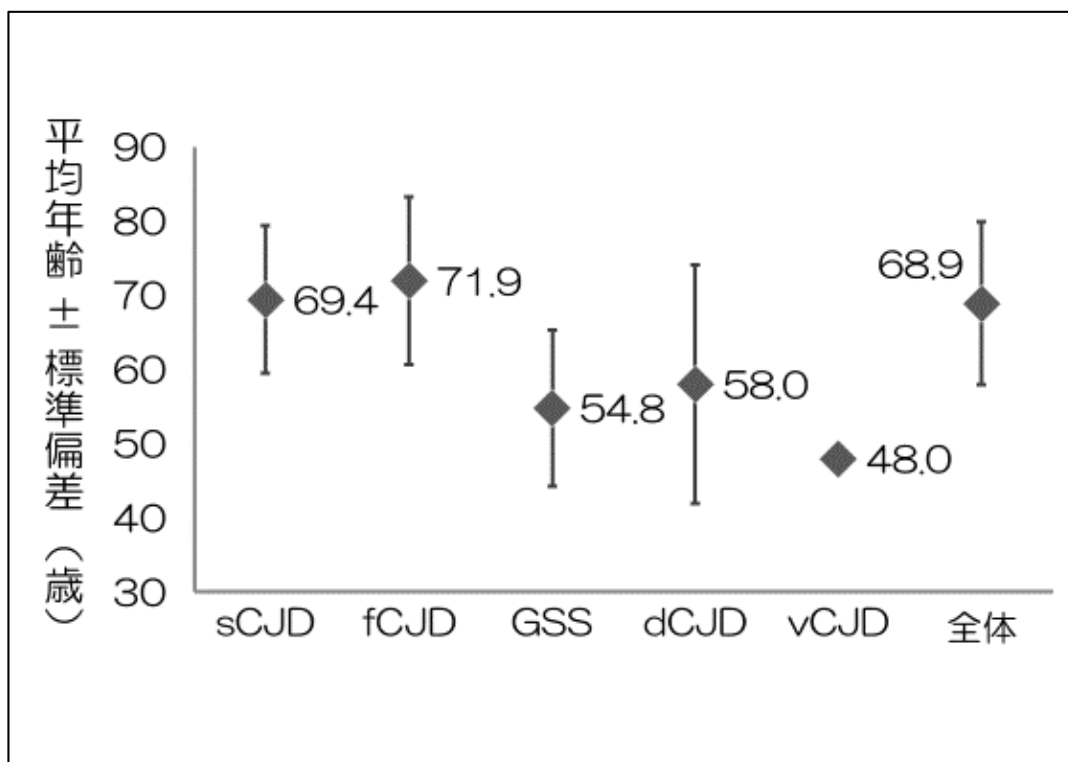
【図5】 プリオン病：男女別の年次推移（N=2917）



【図6】 プリオン病：男女別の年齢調整患者数（N=2917）



【図 7】 プリオン病：病態分類別の発病時平均年齢（N=2917）



【表 2】プリオン病：病態分類別の主要症候・検査所見の特徴；出現頻度（N=2917）

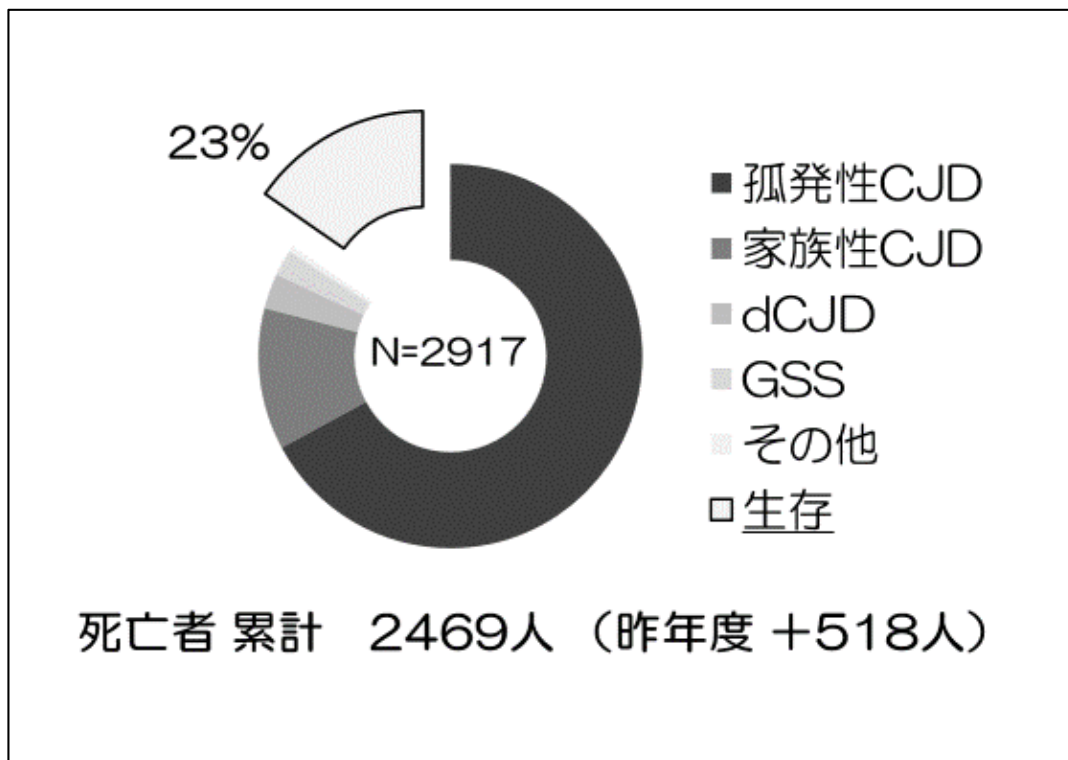
	全患者 (N = 2917)	孤発性CJD* ¹ (n = 2233)	家族性CJD* ² (n = 450)	GSS (n = 106)	硬膜移植歴のあるCJD (n = 89)
経過の進行性 (+)	2894 (99)	2233 (99)	450 (98)	106 (100)	87 (99)
臨床症候					
ミオクローヌス	2217 (76)	1861 (83)	247 (54)	25 (24)	74 (84)
進行性認知症又は意識障害	2840 (97)	2218 (99)	447 (98)	72 (68)	86 (98)
錐体路症状	1710 (59)	1351 (61)	238 (52)	49 (46)	62 (70)
錐体外路症状	1537 (53)	1216 (54)	229 (50)	30 (28)	54 (61)
小脳症状	1423 (49)	1085 (49)	173 (38)	87 (82)	66 (75)
視覚異常	1039 (36)	906 (41)	88 (19)	6 (6)	36 (41)
精神症状	1654 (57)	1343 (60)	194 (42)	41 (39)	52 (59)
無動・無言状態	2246 (77)	1823 (82)	295 (65)	45 (42)	74 (84)
脳波所見					
PSD (+)	2091 (72)	1852 (83)	161 (35)	13 (12)	57 (65)
MRI所見	2199	1764	309	44	70
脳萎縮 (+)	1717 (59)	1326 (59)	260 (57)	56 (53)	60 (68)
高信号 (+)	2515 (86)	1997 (89)	442 (97)	35 (33)	50 (57)

略語) CJD = Creutzfeldt-Jakob disease; GSS = Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome 括弧内は%

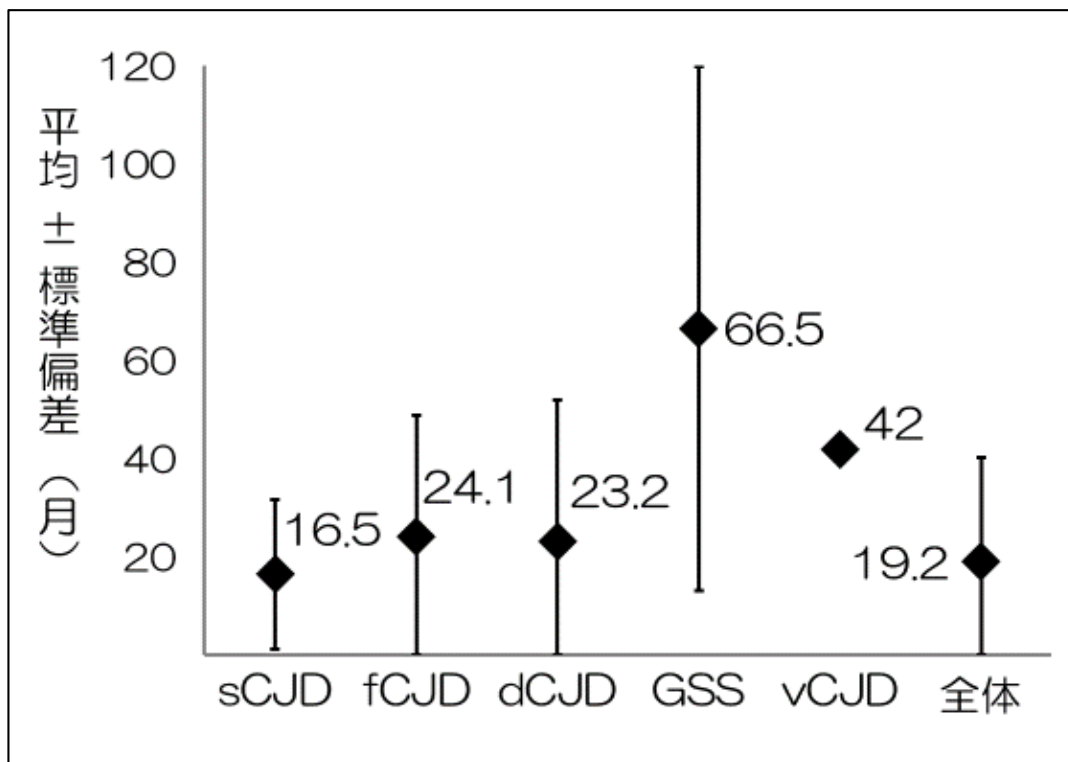
*¹ プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

*² プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

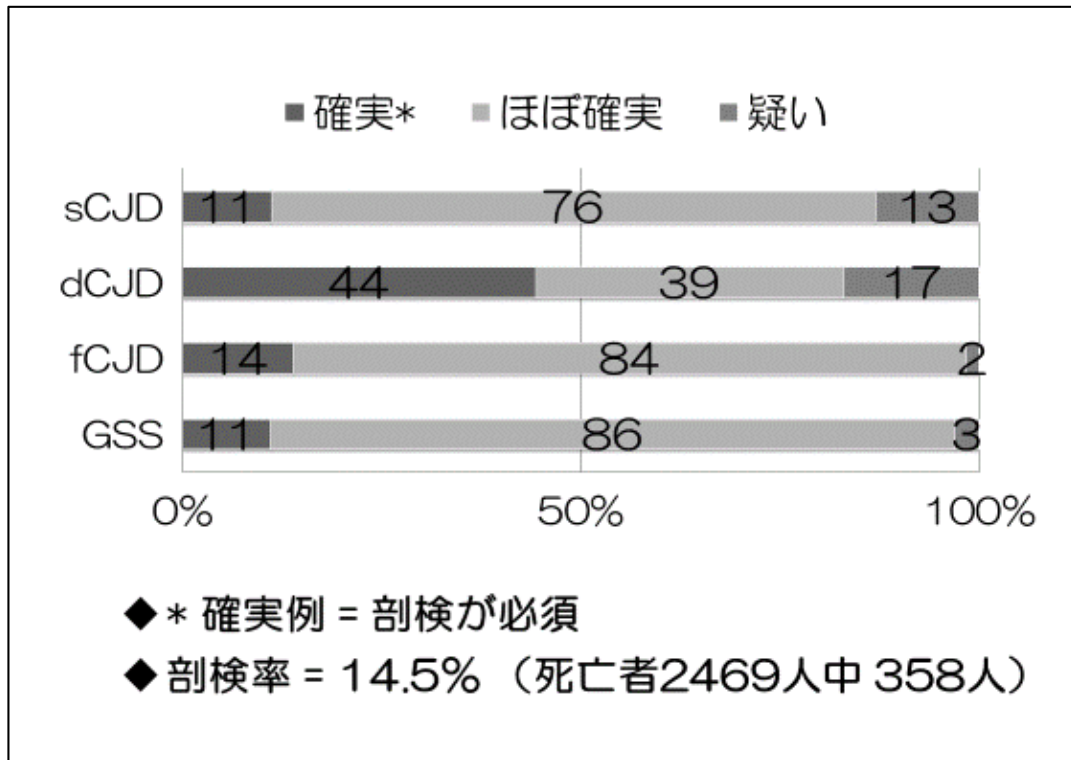
【図 8】 プリオン病：死亡者の状況（N=2917）



【図 9】 プリオン病：病態分類別の発病～死亡までの期間（n=2469）



【図 10】 プリオン病：病態分類別の診断の確実度 （ N=2917 ）



【表 3】 プリオン病：病態分類別の剖検率 （ n=2469 ）

	死亡者数	剖検実施者数	剖検実施率(%)
孤発性CJD	1957	245	13
変異型CJD	1	1	100
硬膜移植歴を有するCJD	86	36	42
家族性CJD	348	61	18
GSS	65	11	17
FFI	3	3	100
分類未定のCJD	9	1	11
合計	2469	358	14

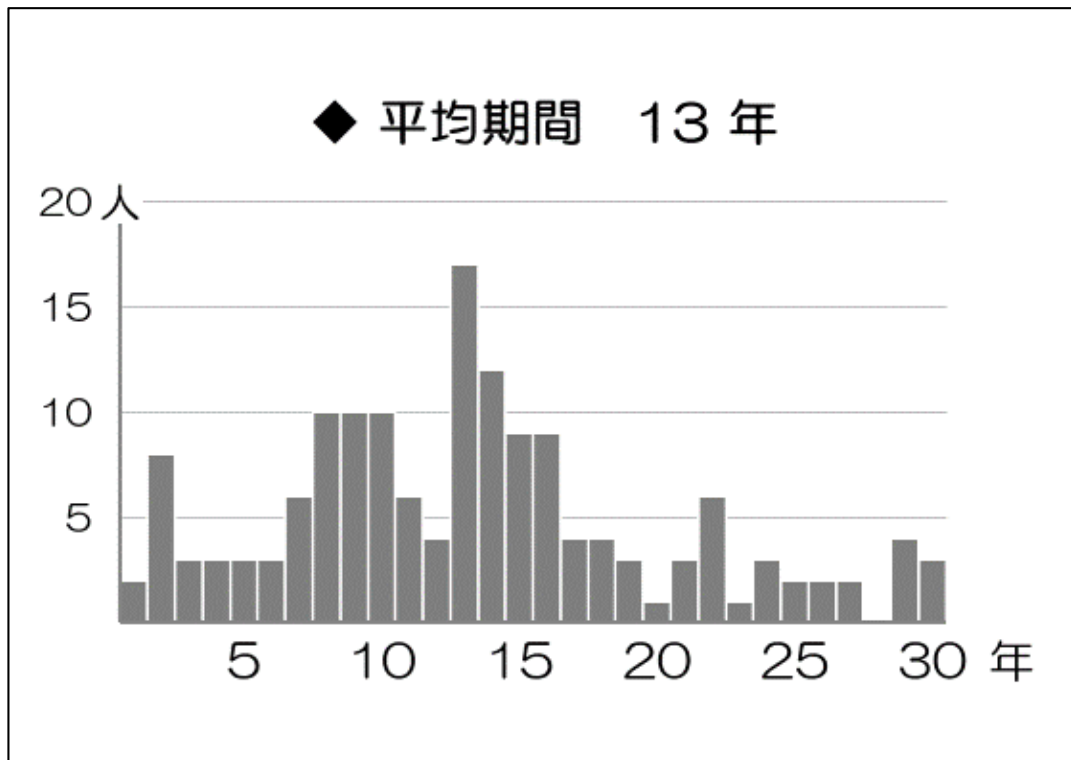
剖検の実施は判明しているが結果がまだサーベイランス委員会で検討されていない例や生検によって確実例となった例が存在する。

【表 4】 dCJD の特徴：硬膜移植のもととなった病態（n=152）

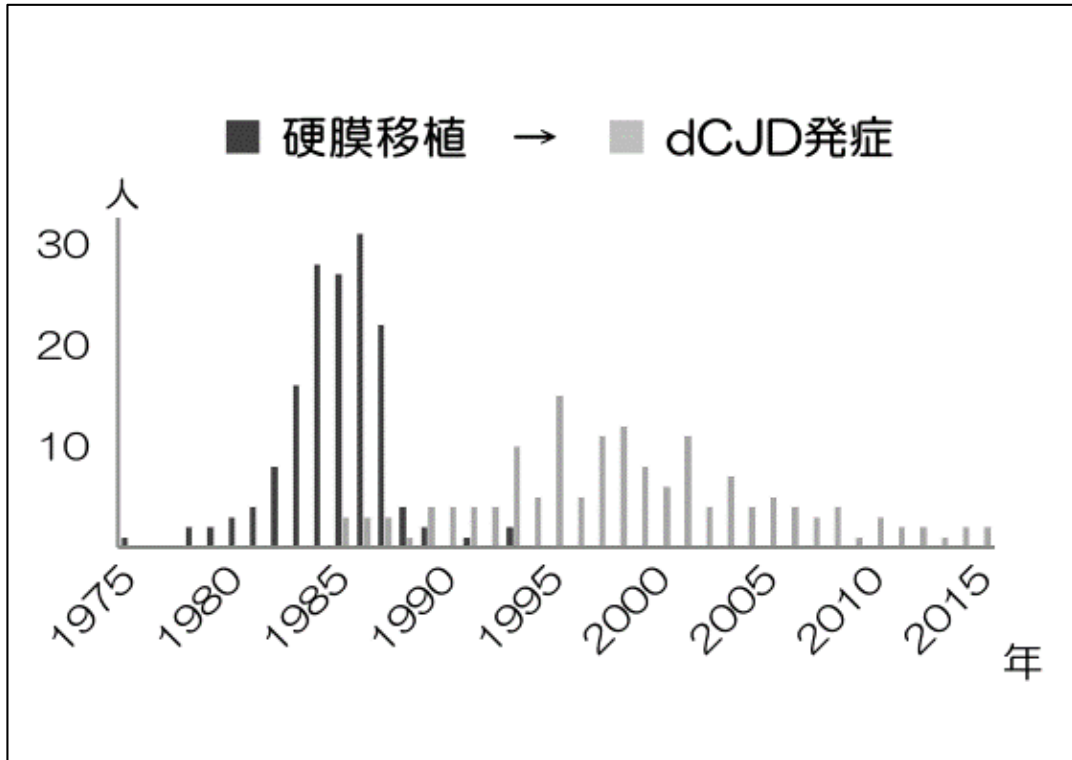
病態(疾患)	人数(%)
脳腫瘍	69(45)
脳出血	25(16)
未破裂動脈瘤	9(6)
脳血腫	7(5)
奇形	8(5)
事故	6(4)
顔面痙攣	19(13)
三叉神経痛	7(5)
その他 ¹⁾	2(1)
計	152(100)

1) 後縦靭帯骨化症1例, および
外傷後てんかんのfocus除去手術1例

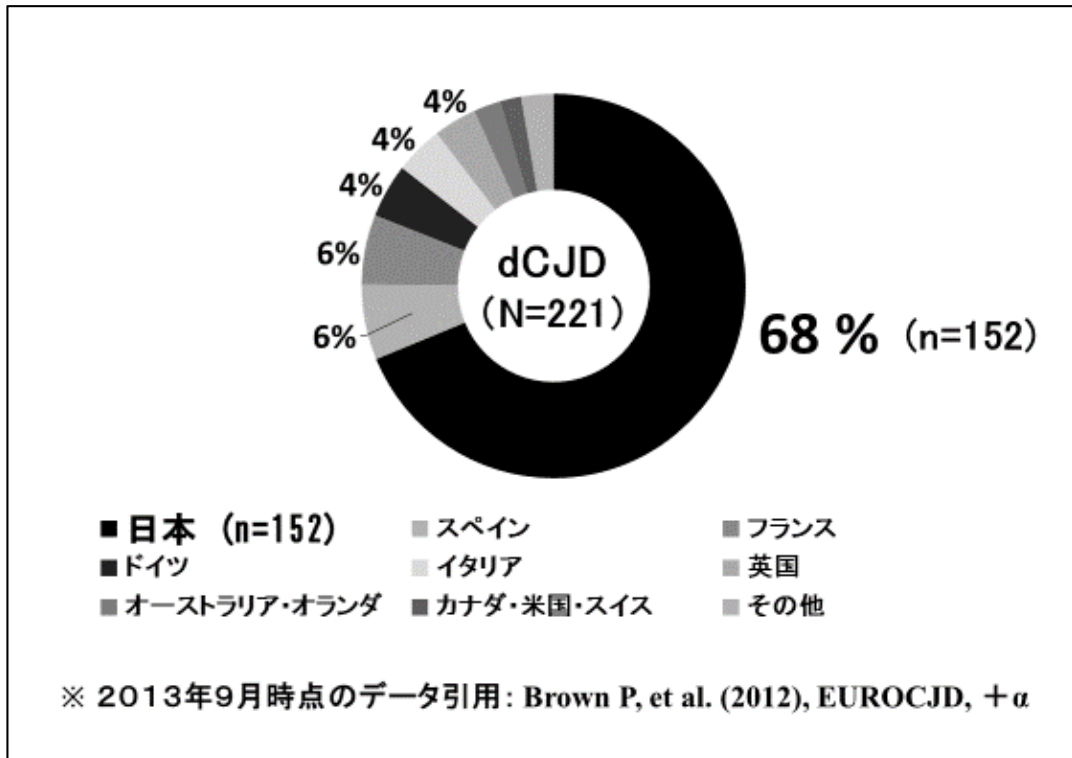
【図 11】 dCJD の特徴：硬膜移植から発病までの期間の分布（n=152）



【図 12】 dCJD の特徴：硬膜移植と dCJD 発病の分布（n=152）



【図 13】 世界全体からみた dCJD の発症動向（n=221）



プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究

研究分担者：金谷泰宏 国立保健医療科学院

研究協力者：中谷英仁 先端医療振興財団 TRI 臨床研究情報センター

研究要旨（プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究）

平成 27 年 1 月より難病法に基づく特定医療制度が開始され、将来的に認定患者情報の（厚生労働省）データベースへの登録が開始される予定である。平成 28 年度においては、特定疾患治療研究事業（平成 26 年度末で廃止）、感染症動向調査により厚生労働省に登録された症例情報を用いて孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の予後評価に必要とされる生物学的指標の探索、全国規模での疾患の罹患率、地域集積について検討を行った。初診時に無動無言を呈さなかった 455 例を対象に、無動無言までの時間に関する予測因子及び無動無言までの症状／症候発現の関連について検討を実施し、精神症状と小脳症状が有意に無動無言の発生と強い関連が示された。これらの結果を踏まえ、個人票で把握すべき項目について精査を行った。

A. 研究目的

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

今年度においては、厚労省データベース（特定疾患調査解析システム：平成 26 年 12 月で廃止）に登録された孤発型クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD)患者情報を用い

て予後評価に関わる項目の精査、データベース項目の妥当性について検証を行った。具体的には、エンドポイントとして“無動無言”を取り上げ、初診から“無動無言”を呈するまでの期間と初診時における臨床症状との関連性を検討した。また、指定難病の登録を担当する医薬基盤・健康・栄養研究所生薬資源部と協力を行い、平成 27 年 1 月からの症例登録情報の利活用ならびに難病指定医療機関からの情報収集、さらにはプリオン病登録における臨床調査個人票項目の妥当性について検証を行った。

B. 研究方法

1) 感染症予防法に基づく情報

sCJD 発生のリスク因子探索については、2001-2010 年度における sCJD の発生数を用いた。日本全体の発症年齢・性別の標準化発生率を基に、都道府県別の標準化発生率比

を計算した。

2) 特定疾患調査解析システム登録情報

sCJD の予後因子探索については、厚生労働省特定疾患調査解析システム（2003－2008 年）の probable 以上で診断された 717 例のうち、無動無言症状を呈していない症例（n=455）を用いた（表 1）。無動無言とその他症状／症候の発生率を推定し、その予測因子を同定するために、比例ハザードモデルによる解析を行った。

表 1. 特定疾患調査解析システムで把握された sCJD

Variable at diagnosis	n = 455
sCJD diagnosis (definite;probable)	38:417
Male gender	177 (38.9%)
Time from onset to diagnosis (months)	2.9 ± 2.1 (n = 437)
Age at diagnosis (years)	68.9 ± 9.1 (n = 433)
31-40	3 (0.7%)
41-50	12 (2.8%)
51-60	60 (13.9%)
61-70	157 (36.3%)
71-80	168 (38.8%)
81-90	31 (7.2%)
91-100	2 (0.5%)
Codon 129 genotype (MM:MV, total percentage of 455 cases)	98:10 (23.7%)
EEG and MRI findings	
PSD on EEG	417/446 (93.5%)
Wave slowing on EEG	367/407 (90.2%)
Hyperintensity on MRI	377/402 (93.8%)
Cerebrospinal fluid analysis	
Increase in proteins	107/348 (30.7%)
Increase in cells	17/335 (5.1%)
Increase in NSE	132/156 (84.6%)
Increase in 14-3-3 proteins	96/118 (81.4%)
Clinical signs and symptoms	
Psychiatric symptoms	195/387 (50.4%)
Visual disturbance	138/308 (44.8%)
Cerebellar disturbance	183/360 (50.8%)
Pyramidal dysfunction	134/418 (32.1%)
Extrapyramidal dysfunction	116/397 (29.2%)
Myoclonus	127/443 (28.7%)

(倫理面への配慮)

疫学研究的の指針に従い、国立保健医療科学院倫理委員会における承認を得た後、厚生労働省健康局疾病対策課より平成 15 年度～20 年度までに厚生労働省に報告のあった症例に関する情報を得た。

C. 研究結果

C. 1 感染症予防法に基づく調査

年毎の平均発生率は、男性で 1.026 人／100 万人（637 人）、女性で 1.132 人／100 万人（733 人）であった。罹患率は、発症年齢が 40 歳までの年齢層で、発生率は 0 に近く、45 歳以上では年齢と共に指数的に大きくなる傾向を示した（図 1）。

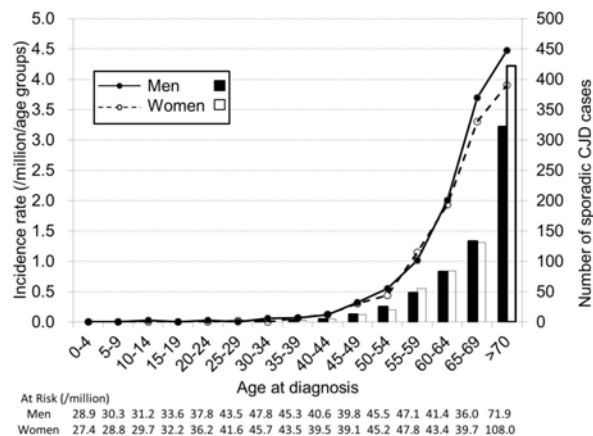


図 1. 感染症動向調査による孤発型 CJD の年齢分布 2001－2005 年と 2006－2010 年における家族性 CJD と sCJD の発生数比には、有為な差が認められた。一方、地域集積については、特定の都道府県で sCJD の発生が多い傾向が認められた（図 2）。

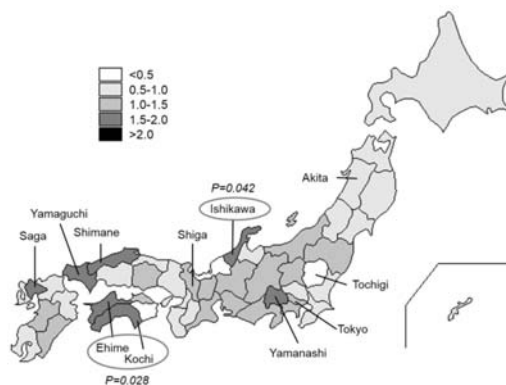


図 2. 感染症動向調査による孤発型 CJD 地域集積

C. 2 予後評価指標の探索

無動無言を示した 455 例の内訳として「確実例」38 例、「ほぼ確実例」417 例であった。

女性は男性の数の 1.57 倍であった。発症から診断までの期間の中央値（範囲）は 0-12.5（月）、診断時の年齢の中央値（範囲）は 70（39-95）であった。PSD 陽性例は 93.8%であり、遺伝子検査（codon 129）は 108 例に実施され、MM タイプが 98 人、MV タイプが 10 例であった。

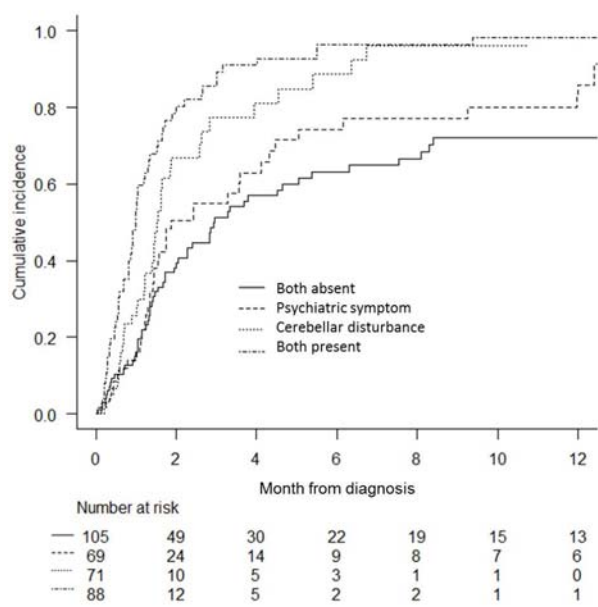


図 3. 診断時の小脳、精神症状と無動無言の関連
各臨床徴候については、精神症状 0.36 ヶ月、小脳症状 0.53 ヶ月、ミオクローヌス 0.56 ヶ月、錐体路症状 0.56 ヶ月、錐体外路症状 0.86 ヶ月、視覚障害 2.17 ヶ月であった。このうち、精神症状と小脳症状が有意に無動無言の発生と強い関連を示した（図 3）。

sCJD の予後評価のエンドポイントとして無動無言を設定した場合、小脳症状→ミオクローヌス→無動無言に至るパターン以外に錐体外路あるいは錐体外路症状を伴うパターン、精神症状あるいは視野障害を伴うパターンが認められた。

我々は、神経疾患領域の調査票の標準化に向けて登録項目の整理を行うとともに、前出の予後評価と関連する情報を踏まえ、臨床研

究に求められる必要かつ十分な情報の範囲を示した。

D. 考察

クロイツフェルト・ヤコブ病は、感染症法に基づく感染症動向調査、難病法による把握が行われているが、前者は情報量が少なく、疑い症例も含まれることからデータとしての精度に課題が残る。一方、後者は未だ情報が電子化されていないことから研究で利用するには至っていない。このため、難病法に基づく電子的な患者情報の把握については平成 30 年度以降に持ち越されることからあらためて疾患の把握に向けた手法が必要と考えられる。そこで、感染症法に基づく感染症動向調査で得られた情報を用いて、性別、年齢別、地域集積の有無について検討を行った。男女比が 0.87、年齢では、45 歳以上で発症リスクが指数的に増加することを報告し、女性に多い理由として女性の平均寿命が少なからず影響しているものと考えられた。地域集積については、一部の地域に集積する傾向が認められた。一方、家族性 CJD については、2001～2005 年度に比較して、2006～2010 年度に有意な差が認められた。これは、特定疾患治療研究事業による臨床調査個人票の記載におけるプリオン遺伝子検査への協力依頼と CJD 研究班による検査体制の確立も大きく影響しているものと考えられた。

特定疾患治療研究事業によって 2003～2008 年度まで国に登録された sCJD に関するサロゲートマーカーの探索において、無動無言をアウトカムとした場合、小脳症状と精神症状を伴う症例において有意に無動無言を伴うリスクが高いことが示された。さらに、sCJD に関して、主たる臨床所見である精神

症状、小脳症状、ミオクローヌス、錐体路症状、錐体外路症状、視覚障害と無動無言との関連を検証した結果、病態遷移として小脳症状→ミオクローヌス→無動無言に至るパターン、錐体外路あるいは錐体外路症状を伴うパターン、精神症状あるいは視野障害を伴うパターンの 3 つの病型に分けられることが示された。

E. 結論

難病法に基づく特定医療制度によって登録される sCJD のうち、重症度を満たさないものについては、調査の対象からはずれる恐れがあり、全数の把握については、感染症動向調査をはじめ、様々なチャンネルで疾病の把握を進めていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（2014/4/1～2015/3/31 発表）

- 1) Nakatani E, Kanatani Y, Kaneda H, Nagai Y, Teramukai S, Nishimura T, Zhou B, Kojima S, Kono H, Fukushima M, Kitamoto T, Mizusawa H. Specific clinical signs and symptoms are predictive of clinical course in sporadic Creutzfeldt - Jakob disease . *European Journal of Neurology*, 2016 ; 0 : 1-8.
- 2) Kanatani Y, Tomita N, Sato Y, Eto A, Omoe H, Mizushima H. National Registry of Designated Intractable Diseases in Japan : Present Status and Future Prospects . *Neurologia medico-*

chirurgica, 2016 in press.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

サーベイランスの諸問題（特に未回収問題と低剖検率）について

研究分担者：塚本 忠 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

研究要旨（サーベイランスの諸問題（特に未回収問題と低剖検率）について）

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

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

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

また、調査票の未回収率、剖検数の低率の原因を探り、改善策を検討する。

B. 研究方法

国立精神・神経医療研究センターに設置してあるプリオン病サーベイランス事務局にある、調査票送付、返送受付の確認ファイルをもとに 2011 年から 2015 年までの未回収率・未回収症例数を計算した。

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

2001 年から 2015 年の未回収数が多いのは、症例数も多いブロック・都道府県であった。すなわち関東・近畿ブロックであった。

プリオン病（ほぼ確実もしくは疑いがある）とサーベイランス委員会で診断された症例の剖検数は、プリオン病死亡者数 2469 名に対して剖検実施者 356 例であり、剖検率は 14%であった。特に孤発型 CJD では 1957 例の死亡者数に対して、剖検実写数 245 例であり、13%にとどまった。

D. 考察

サーベイランス調査票未回収例が多いブロックは症例数が多い（総人口数も多い）ブロックであったが、都道府県で詳細を見ると、必ずしもその回収率と症例数は比例していなかった。さらに回収率が低い都道府県は毎

年低い傾向があり、地域の担当専門医の調査の負担の軽減を考慮したり、何らかのインセンティブにあたるものを作り上げたりするなどの工夫が必要と考えられた。また、事務局から、未回収例に対する調査票提出の依頼を繰り返す（リマインド）ことも効果があることが分かった。

剖検率については、諸外国、特に欧米では約 20-30%のところが多く、フランスでは 50-60%である。わが国の現状の剖検率の低さは診断精度にかかわりかねない問題である。患者家族や主治医への剖検の意義・必要性に対する理解を高めるためのパンフレットの作成、患者の転院で主治医が替わっても委員会が追跡できるように、自然歴研究との一体化を推進する工夫（コンソーシアム JACOP では、CRC（コーディネーター）が患者の主治医とともに患者家族に患者の病態の情報を定期的に聴取している）などが求められる。

また、剖検施設を増加することが困難な場合はセンター化も推進する必要がある、新しく構築された AMED の日本ブレインバンク・ネットワーク、日本神経病理学会ブレインバンク委員会、同プリオン病剖検・病理検査推進委員会と協力して、剖検率の上昇を目指すことが重要である。

E. 結論

サーベイランス調査個人票の未回収例・未回収率を低下させるには、サーベイランスの調査システムにも改良が必要であり、その剖検率を上昇させるためにも、自然歴調査との一体化が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 塚本 忠. 臨床心理検査と認知症尺度 .Clin Neurosci 34(9) : 1001-1006, 2016
- 2) 福本 裕、望月 規央、三山 健司、中川 栄二、塚本 忠、村田 美穂、水澤 英洋.. 重症心身障害児(者)の肺炎における口腔細菌の潜在的病原性について 培養と分子生物学的解析による検討. NEUROINFECTION 21(2) : 223, 2016
- 3) 塚本 忠、高橋 裕二、村田 美穂、水澤 英洋. 2010 年以降の 5 年間で当施設でのプリオン病患者の受診に関する統計. NEUROINFECTION 21(2) : 231, 2016
- 4) 塚本 忠、水澤 英洋. 日本におけるプリオン病サーベイランス. 神経内科 84(3) : 209-211, 2016
- 5) 塚本 忠. DLB とその他の疾患の鑑別診断 認知症を伴うパーキンソン病 (PDD)とレビー小体型認知症(DLB)の整理. 老年精神医学雑誌 27(増刊 I) : 109-114, 2016

2. 学会発表

- 1) Tsukamoto T. Human Prion Diseases Surveillance and Registration System in Japan. PRION2016, Tokyo, May 11 -12, 2016

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

本邦の CJD サーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断

研究分担者：	黒岩義之	財務省診療所
研究協力者：	太組一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科
	村井弘之	国際医療福祉大学医学部神経内科
	春日健作	新潟大学脳研究所神経内科学分野
	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
	佐藤克也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻リハビリテーション科学講座運動障害リハビリテーション分野
	原田雅史	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野
	北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
	塚本 忠	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
	山田正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学)
	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

PSD 頻度は CJD 全体で 62%、孤発性で 72%、遺伝性で 24%、硬膜移植後で 62%。遺伝性 CJD の内訳ごとの PSD 頻度は V180I 変異が 3%、P102L 変異が 14%、M232R 変異が 71%、E200K 変異が 70%であった。PSD がみられた非 CJD 疾患としててんかん重積、レビー小体型認知症、橋本脳症、ウェルニッケ脳炎などがあつた。PSD は拡散強調画像 MRI やタウ蛋白などととも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今後の課題である。CJD サーベイランスにおける脳波データを解析した。周期性脳波異常（PSD）で Grade A は典型的 PSD、Grade B は PSD 周期がやや長め、Grade C は PSD 頻度がやや少ない、Grade D は PSD が痕跡的、Grade E は PSD が全くないと定義した。

A. 研究目的

プリオン病の脳波診断の実態と改善点を明らかにする。

V180I 変異が 90 例、P102L 変異が 29 例、M232R 変異が 24 例、E200K 変異が 23 例、P105L 変異が 2 例、そのほか 3 例であった。

B. 研究方法

孤発性 s-CJD(610 例)、遺伝性 f-CJD(171 例)、硬膜移植後 d-CJD(13 例)、non-CJD(355 例)、合計 1151 例のサーベイランスにおける脳波データを解析する。f-CJD の内訳は

C. 研究結果

周期性脳波異常（PSD）で Grade A は典型的 PSD、Grade B は PSD 周期がやや長め、Grade C は PSD 頻度がやや少ない、Grade D は PSD が痕跡的、Grade E は PSD

が全くないと定義した。PSD 頻度は CJD 全体で 62%。s-CJD で 72%、f-CJD で 24%、d-CJD で 62%。f-CJD の内訳ごとの PSD 頻度は V180I 変異が 3%、P102L 変異が 14%、M232R 変異が 71%、E200K 変異が 70%、P105L 変異が 0%であった。

non-CJD 群の PSD 頻度は 10%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 +]s-CJD 群(441 例)と [PSD -]s-CJD 群(169 例)を比較すると、脳 MRI で大脳皮質と基底核の両方に異常信号がある頻度は 49%vs34%、大脳皮質だけに異常信号がある頻度は 39%vs53%であった。

D. 考察

PSD 頻度は s-CJD > d-CJD > f-CJD > non-CJD であった。f-CJD の内訳ごとの PSD 頻度は M232R 変異 = E200K 変異 > P102L 変異 > V180I 変異であった。脳 MRI で大脳皮質と基底核の両方に異常信号がある頻度は [PSD +]s-CJD > [PSD -]s-CJD であった。

E. 結論

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今後の課題である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

黒岩義之、太組一朗、田中章景、山田正

仁、水澤英洋：プリオン病の脳波検査。神経内科、84 (3)、2016.

2. 学会発表

黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、佐藤克也、原田雅史、北本哲之、塚本忠、山田正仁、水澤英洋：本邦の CJD サーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断。第 43 回日本臨床神経生理学会、2016.10.27.郡山市。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

CJD サーベイランスにおける画像コンサルテーション症例の検討と課題について

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
研究協力者：宇山直人	徳島大学放射線科
阿部考志	徳島大学放射線科
藤田浩司	同神経内科
佐光 亘	同神経内科
梶 龍兒	同神経内科
浜口 毅	金沢大学神経内科
山田正仁	金沢大学神経内科
佐々木真理	岩手医科大医歯薬総合研究所
三條伸夫	東京医科歯科大学神経内科
高尾昌樹	埼玉医大国際医療センター
岩崎 靖	愛知医大加齢医科学研究所
佐藤克也	長崎大学

研究要旨（CJD サーベイランスにおける画像コンサルテーション症例の検討と課題について）

CJD サーベイランスにおいて画像コンサルテーションの依頼を受け、診断報告書にて返答を行った 10 例について、レビューを行い症例の傾向や特徴について検討し、コンサルテーションにおける課題と新たなシステムについて考察した。コンサルテーション症例で最も多かった症例はてんかんや痙攣重積を合併した症例であり、インシデントが疑われる症例も含まれ、DWI 高信号が CJD によるものかの判断が必要であった。変異型が疑われる症例も 1 例あった。また、T2 強調像や FLAIR で白質の信号変化をともなう症例が 3 例あり、白質病変の判断が問題となった。最近では DICOM 形式での CD-R 等での提供となり、画像閲覧の質は改善された。しかし、大容量の媒体での提供は、画像小委員会の中で全員の閲覧が困難で、画像サーバーによる電子情報システムが必要となると考えられた。

A. 研究目的

CJD のサーベイランス委員会では各施設からの調査表をもとに CJD の診断基準に従って CJD か否かの判断を行っているが、症例によっては画像の提供を受けて画像診断を

行う場合がある。特に疑義が生じる症例等については、サーベイランス委員会の中に設置された画像小委員会で提供画像のコンサルテーションを行い、診断所見を報告している。これまでに正式に依頼を受けた症例数の 10

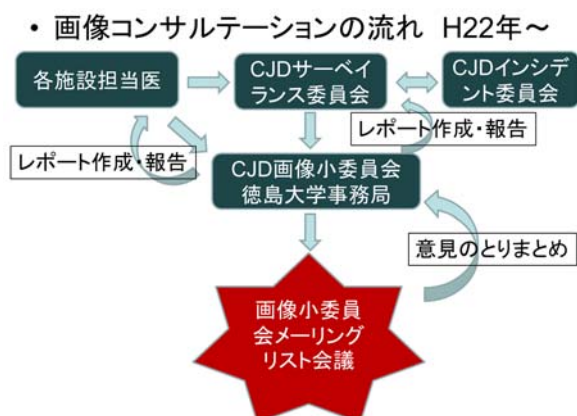
例についてレビューを行い、それらの特徴と傾向について分析を行った。また、コンサルテーションにおける課題と新たなシステムの必要性についても考察した。

本研究の目的は CJD サーベイランスにおいて画像コンサルテーションを必要とする症例の傾向と特徴を明瞭にして、画像コンサルテーションの課題と改善点についてあきらかにすることである。

B. 研究方法

画像コンサルテーションの流れを図 1 に示す。施設担当医またはサーベイランス委員会の地区委員から依頼を受けて、画像小委員会内部でメール会議を施行して、所見を整理し、CJD の可能性について判断し、鑑別診断について検討を行った。

図 1



これまで文書にて診断結果の報告を行った 10 例について検討対象とした。検討内容は下記についてである。

- 1) 異常所見の有無と場所の傾向
- 2) CJD らしさについての評価
- 3) コンサルテーションにおける課題

(倫理面への配慮)

同意のとれたサーベイランス症例のみを対象として、画像及び臨床情報の匿名化を行い画像小委員会の委員以外には画像等の閲覧ができないように制限している。

C. 研究結果

10 例の検討結果を表 1 に示す。

表 1

症例番号	皮質高信号	基底核高信号	白質高信号	その他	CJD診断
1	±	-	+(F)	硬膜下血腫	-
2	+	±	-	硬膜下血腫	±(痙攣)
3	+	+	+(F)	皮質下、海馬、SVH	±(辺縁系脳炎、ADEM等)
4	+	+	-		+
5	+	+	-	視床枕を含む	+(vCJD±)
6	+	+	+(F)	視床、海馬高信号、髄膜腫	±(静脈血栓、辺縁系脳炎等)
7	+	-	+(F)	皮質の腫脹あり、硬膜移植	±(痙攣)
8	+	+	+(D)*		+
9	+	-	+(F)	SAH、硬膜下血腫、外傷、硬膜移植	±(辺縁系脳炎)
10	+	-	+(D)		±(経過観察)

CJD に妥当と考えられた症例は、2 例のみであり、皮質のみならず基底核にも DWI 高信号を認める症例であった。そのうち 1 例は視床枕を含んだが、vCJD に典型的とはいえなかった。

紹介症例では DWI で皮質に高信号を有するケースが多く、痙攣を伴うものがある。そのうち皮質の浮腫を伴ってみられる場合には、痙攣重積による変化が第一に考えられた。

皮質下にも DWI 高信号を認めた場合には、辺縁系脳炎を第一に考えられる症例が 2 例あった。

また、コンサルト症例 10 例の画像診断上の問題点について、下記にまとめた。

表 2

症例番号	随伴所見	CJD診断	問題点
1	硬膜下血腫	-	皮質の淡い高信号、ADCなし、臨床情報なし
2	硬膜下血腫	±(痙攣)	基底核の淡い高信号、ADCなし、
3	皮質下、海馬、SVH	±(辺縁系、ADEM)	皮質下、海馬のF高信号
4		+	なし
5	視床枕を含む	+(vCJD±)	臨床情報無し
6	視床、海馬高信号、髄膜腫	±(辺縁系等)	視床、海馬のD高信号、意識改善傾向あり
7	皮質の腫脹あり	±(痙攣)	硬膜移植、皮質の浮腫
8		+	白質のD高信号
9	SAH、硬膜下血腫、外傷	±(辺縁系脳炎)	硬膜移植、信号の経時的変化あり
10		±(経過観察)	D小信号変化、

D. 考察

診断上の問題点として、臨床情報に乏しいものがあり、コンサルテーションの目的が不

明なものがあった。また、DWI では T2-WI との比較や ADC マップが判断に有用なことがあるが、これらが含まれない症例もあった。

また、視床や海馬にも DWI 高信号を認める場合には、血液検査や炎症反応等の臨床所見が重要と考えられるが、提供されていない場合が少なくない。

以上より、コンサルテーション症例にみられる鑑別を要する事項として、1)痙攣重積の影響、2)辺縁系脳炎との鑑別、3)vCJD との鑑別、4)白質病変の原因の鑑別をあげることができる。上記を鑑別するために必要な情報としては、1)経過を含む臨床情報、2)ADC 画像、3)FLAIR 所見との相違、4)ASL 画像や SPECT 等との比較、5)遺伝子型を挙げることができる。

さらに、システム上の問題点として、現在の画像照会は DICOM データで供給されるため、画像数の多さや表示条件が可変であること等により、メールでのやりとりでは限界があり、小委員会内部での画像の共有と議論が困難となっている。従って、これらを可能とする電子情報システムが必要と考えられた。

E. 結論

画像コンサルテーションにおいて問題となる鑑別は、1)痙攣重積、2)辺縁系脳炎、3)vCJD 及び 4)白質病変の原因が多く、そのためには経過を含めた臨床情報や追加画像の提供が望ましいと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討

研究分担者：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
研究協力者：坂井健二	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
篠原もえ子	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
野崎一朗	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
村井弘之	九州大学大学院医学研究院神経内科学
岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所
濱野忠則	福井大学第二内科（神経内科学）
本間真理	栞記念病院神経内科
中村好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門
北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
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（硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討）

硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病（dCJD）症例の頭部 MRI 拡散強調画像（DWI）を用いて、移植部位と DWI の異常信号を呈した部位の関連および dCJD のタイプ別における画像所見の相違について検討した。1999 年 4 月より 2016 年 9 月までに「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」・CJD サーベイランス委員会による検討の結果 dCJD と判定された症例を対象とし、プラーク型と非プラーク型に分類して解析を行った。11 例（男性 7 例、女性 4 例）で DWI を収集した。発症時年齢の中央値は 41（26–76）歳、移植時年齢の中央値は 19（10–53）歳、移植から発症までの中央値は 22（16–29）年であった。8 例が非プラーク型で、3 例はプラーク型であった。発症から DWI 撮影までの中央値は 3（1–24）ヶ月であった。非プラーク型では両側の大脳皮質や基底核に DWI 高信号が認められ、全例で移植された側と DWI 高信号が優位であった側が一致していた。視床に明らかな高信号を認めた症例はなかった。プラーク型では、1 例では大脳皮質、基底核や視床、1 例では基底核と視床の高信号が見られたが、1 例では明らかな高信号は認められなかった。非プラーク型の 5 例、プラーク型の 2 例で経時的な MRI の撮影が行われており、非プラーク型では DWI の異常信号は大脳皮質や基底核に拡大したが、プラーク型では大脳皮質、視床、大脳基底核や小脳に限局していた。非プラーク型では移植部位と発症時の DWI 高信号の領域には関連があり、非プラーク型とプラーク型の DWI 高信号のパターンは異なる。

A. 研究目的（硬膜移植 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討）

硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病（dCJD）では移植されたヒト屍体由来硬膜に含まれていた異常プリオン蛋白（PrP^{Sc}）が中枢神経組織へ感染して伝播し、CJD を発症したと考えられている。これまでの報告では硬膜移植の部位と dCJD の初発症状に関連があることが示されているが、移植部位近傍の障害による症候では説明できない症状で発症する症例もあり、直接浸潤以外の経路による PrP^{Sc} の伝播機構の存在も考えられている。今回の研究は dCJD 症例の頭部 MRI 拡散強調画像（DWI）を用いて、移植部位と異常信号を呈した部位の関連を検討し、PrP^{Sc} の中枢神経系における伝播機構を明らかにすることと、dCJD のタイプ別の DWI 所見の特徴を明らかにする事を目的とした。

B. 研究方法

1999 年 4 月より 2016 年 9 月までに「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」・CJD サーベイランス委員会による検討の結果 dCJD と判定された症例を対象とし、発症時の DWI について解析を行った。経時的な DWI が収集できた症例についてはあわせて解析を行った。dCJD についてはこれまでの報告に基づき、プラーク型と非プラーク型に分類した。

（倫理面への配慮）

本研究では、「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」・CJD サーベイランス委員会において登録された情報を使用した。同委員会において収集された診療情報については、生年月日、イニシャル、性別を残して匿名化されている。診療情報の研究利用については、研究対象者またはその代諾者より文書による同意を取得済みである。また、CJD サーベイランスについては金沢大

学および東京医科歯科大学の倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

2016 年 9 月までに dCJD と判定された症例は 88 例であった。移植部位に関する情報と DWI 画像を収集できた 11 例について解析を行った。

11 例（男性 7 例、女性 4 例）の発症時年齢は 41 歳（中央値）（分布：26–76 歳）、移植時年齢は 19（10–53）歳、移植から発症までは 22（16–29）年であった。8 例は非プラーク型（確実 4 例、ほぼ確実 4 例）で、3 例はプラーク型（すべて確実例）であった。使用された硬膜について、判明したものは全て Lyodura®であった。発症から DWI 撮影までは 3（1–24）ヶ月であった。

非プラーク型では発症後 2.5（1–5）ヶ月で初回の頭部 MRI が撮影された。両側の脳皮質や基底核に DWI 高信号が認められ、全例で移植された側と DWI 高信号が優位であった側が一致していた。視床に明らかな高信号がみられた症例はなかった。

プラーク型では発症後 10（7–24）ヶ月で初回の頭部 MRI が撮影されており、非プラーク型の症例よりも有意に遅かった（ $p=0.012$ ）。1 例では脳皮質や基底核、視床に DWI 高信号が認められたが、1 例では移植部位と反対側の脳基底核と視床のみで、1 例では脳皮質や基底核および視床に明らかな DWI 高信号は認められなかった。

非プラーク型の 5 例、プラーク型の 2 例で経時的な MRI の撮像が行われており、非プラーク型では脳皮質や基底核に高信号の拡大が認められたが、プラーク型では DWI の異常信号は脳皮質、視床、脳基底核や小脳に局限していた。

D. 考察

プリオン病における DWI 高信号の起源について、vacuole の密度が違い、vacuole の形態、グリオシスの程度、PrP^{Sc} の沈着量が多いこととの関連が報告されており、プリオン病における中枢神経病変と関連していると考えられている。プリオン病では PrP^{Sc} が細胞から細胞へ伝播することが考えられており、経時的に頭部 MRI の評価が行われた dCJD 症例において、硬膜移植部位より DWI の異常信号が拡大した症例が報告されている。

今回検討を行った症例について、非プラーク型の症例では、移植を受けた側で優位に DWI での高信号が目立っており、経時的な検討では大脳全体に DWI 高信号が急速に拡大する結果が得られた。移植された硬膜から PrP^{Sc} が移植直下の脳実質に感染し、中枢神経系内を伝播し、急速に拡大したと考えられた。しかしながら、移植部位とは離れた領域にも高信号はみられており、移植部位との線維連絡と関連している可能性や脳脊髄液を介した伝播の可能性も考えられた。

また、プラーク型の症例では高信号は大脳基底核や視床に目立ち、経時的な検討でも高信号の領域は限局していた。dCJD の頭部 MRI 画像を検討した報告では、プラーク型では視床での高信号が認められたことが報告されている。プラーク型は V2 prion が 129MM に感染して生じたと考えられている。孤発性 CJD の MV2 や VV2 といった V2 prion が認められる病型では視床に高信号を認めることが報告されており、V2 prion 類似の特徴として視床に高信号を生じやすい可能性が考えられた。

E. 結論

非プラーク型では移植部位と発症時の DWI 高信号の領域には関連があり、急速に大脳全体に DWI の高信号が拡大する。プラーク型では DWI における高信号の領域は視床や大脳基底核に目立ち、非プラーク型とプラーク型の DWI 高信号のパターンは異なる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M, Kato S, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease MM1+2 and MM1 are identical in transmission properties. *Brain Pathol* 26:95-101, 2016
- 2) Takeuchi A, Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Morita M, Uno S, Kitamoto T. Distinctive properties of plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in cell-protein misfolding cyclic amplification. *Lab Invest* 96:581-587, 2016
- 3) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 132:313-315, 2016

2. 学会発表

- 1) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Brown P, Saverioni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T.

- Iatrogenic transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 2) Hamaguchi T, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Cerebral beta-amyloidosis in patients with dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 3) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Diffusional-weighted images in patients with dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 4) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Differential association of amyloid- β with PrP^{Sc} pathology in each genetic prion disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 5) Ae R, Nakamura Y, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Mizusawa H. Epidemiologic features of human prion disease in Japan: A prospective 15-year surveillance study. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 6) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Fujino K, Tanaka M, Kurosawa T, Baba Y, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Diagnostic significance of Periodic synchronous discharges in Japanese surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 7) Ishimura Y, Tsukamoto T, Kuwata K, Yamada M, Doh-ura K, Tsuboi Y, Sato K, Nakamura Y, Sanjo N, Tamura C, Mizusawa H. The Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP) for patient's registration and clinical studies of Prion diseases in Japan. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 8) Tsukamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Kitamoto T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Mizusawa H. Human Prion Diseases Surveillance and Registration System in Japan. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 9) Murai H, Nakamura Y, Kitamoto T, Tsuboi Y, Sanjo N, Yamada M, Mizusawa H, Kira J. Epidemiological survey of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 10) Takumi I, Saito N, Sanjo N, Takayanagi S, Tamura C, Tsukamoto T, Kuroiwa Y, Ae R, Nakamura Y, Kitamoto T, Hamaguchi T, Yamada M, Kawada Y, Mizusawa H. CJD incidents in Japan. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 11) Komatsu J, Sakai K, Hamaguchi T, Sugiyama Y, Iwasa K, Yamada M. Creutzfeldt-Jakob disease associated with a V203I homozygous mutation in the prion protein gene. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 12) Nakamura K, Sakai K, Samuraki M, Nozaki I, Notoya M, Yamada M. Agraphia of Kanji (Chinese characters):

An early symptom of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a Japanese patient. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016

- 13) Shima A, Sakai K, Hamaguchi T, Ikeda Y, Kitamoto T, Yamada M. Neuropathological analysis of hyperintense signals on magnetic resonance imaging in MM1+2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

プリオン病サーベイランスにおけるヒトプリオン病の髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC 法）による解析

研究分担者：佐藤克也 長崎大学・院・運動障害リハビリテーション学講座
(神経内科学)

研究要旨（プリオン病サーベイランスにおけるヒトプリオン病の髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC 法）による解析）：

平成 24 年 10 月から平成 27 年 9 月までに測定依頼のあった 1347 症例について検討を行った。この 1030 症例について髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC 法）による解析を行った。プリオン病サーベイランス委員会にて検討され、プリオン病と診断された症例数は 511 症例であった。髄液検査に依頼された症例の中、孤発性プリオン病は 455 症例、遺伝性プリオン病は 49 症例、獲得性プリオン病は 2 症例であった。非プリオン病は 519 症例であり、非プリオン病の症例では症候性てんかん、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、傍腫瘍症候群であった。ヒトプリオン病の患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカーで 14-3-3 蛋白(ELISA,WB)と総タウ蛋白の感度は 78.9%、70.2%、75.7%であった。ヒトプリオン病の患者における髄液中異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC 法）の感度は孤発性プリオン病では 70.1%、さらなる症例の蓄積と特異度を高める RT-QUIC 法の改良が必要であると考えられた。

A. 研究目的（プリオン病サーベイランスにおけるヒトプリオン病の髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法（RT-QUIC 法）による解析）

2011 年ヒト孤発性プリオン病における髄液中の異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) の解析結果を報告した。

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

B. 研究方法

1) 平成 24 年 10 月から平成 27 年 9 月までに測定依頼のあった 1030 症例について検討を行った。

この 1030 症例について髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) による解析を前向き試験にて行った。(表 1)

表1 1030症例の内訳

・プリオン病患者は511症例 (probable cases)	
・ 孤発性プリオン病	455 症例
・ 遺伝性プリオン病	49 症例
・ 獲得性プリオン病	2 症例
・ 非プリオン病は519症例	
・ てんかん(原発及び症候性を含めて)	125 症例
・ VGKCを含めた自己免疫性脳炎・脳症	115 症例
・ アルツハイマー型認知症	104 症例
・ 低酸素脳症	10 症例
・ 脊髄小脳変性症	43 症例
・ その他	114 症例

2) 孤発性プリオン病 455 症例について髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) による解析を前向き試験にて行った。孤発性プリオン病 431 症例について発症時期、検査所見について詳細に検討した。

(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) 症例 1030 症例について髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) の感度・特異度について検討を行った。(表 2)

表2 総タウ蛋白、14-3-3蛋白、QUIC法の感度・特異度 (プリオン病 511症例と非プリオン病519症例)

	14-3-3 protein ELISA	14-3-3 protein WB	総タウ蛋白	RT-QUIC assay
感度	78.9%	70.2%	75.7%	70.1%
特異度	81.1%	89.5%	79.8%	97.8%

2) 孤発性プリオン病 455 症例について脳波検査・MRI にて分類を行った。(表 3)

表3 孤発性プリオン病 455症例における検討

- ・ 髄液提出時に脳波所見にてPSDが陰性が、その後PSDが陽性 299症例
- ・ 髄液提出時に脳波所見にてPSDがある症例 132症例
- ・ 髄液提出時に脳波所見にてPSDが陰性で、その後もPSDが陰性(MRI拡散強調画像陽性) 29症例
- ・ 髄液提出時に脳波所見にてPSDが陰性で、PSDが陰性(MRI拡散強調画像陰性) 2症例

3) 分類した孤発性プリオン病 455 症例について髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) の感度について検討した。結果を示す。(表 4)

表4 総タウ蛋白、14-3-3蛋白、QUIC法の陽性率 (孤発性プリオン病 455症例における)

	14-3-3 protein ELISA	14-3-3 protein WB	総タウ蛋白	RT-QUIC assay
髄液提出時に脳波所見にてPSDが陽性が、その後にPSD所見が陽性	79.9%	72.6%	78.6%	64.2%
髄液提出時に脳波所見にてPSDがある症例	89.4%	78.8%	85.6%	86.4%
髄液提出時に脳波所見にてPSDが陰性で、その後もPSD所見が陰性(MRI拡散強調画像陽性)	86.2%	62.1%	65.5%	93.1%
髄液提出時に脳波所見にてPSDが陰性で、PSD所見が陰性(MRI拡散強調画像陰性)	0%	0%	0%	0%

4) 発症時期まで検討できた 455 症例中 431 症例について髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) の感度について検討した。結果を示す。(表 5)

表5 総タウ蛋白、14-3-3蛋白、QUIC法の陽性率
(孤発性プリオン病 431症例における)

	全症例数	14-3-3 protein ELISA	14-3-3 protein WB	総タウ蛋白	RT-QUIC assay
0-4週	90	68.9 %	53.3 %	64.4 %	48.9 %
5-8週	127	70.1 %	52.8 %	66.1 %	55.1 %
9-12週	142	81.7 %	81.7 %	81.7 %	76.1 %
12週以降	103	87.4 %	87.4 %	87.4 %	81.6 %

D. 考察

14-3-3 蛋白の感度(ELISA,WB)は 78.9%、総タウ蛋白は 75.7%、RT-QUIC 法は 70.1%であった。

E. 結論

今後さらなる症例の蓄積が必要であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hayashi Y, Iwasaki Y, Takekoshi A, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of FTLD-TDP type A with upper motor neuron-predominant motor neuron disease mimicking MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion*. 10(6) 492-501.2016
- 2) Takatsuki H, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Atarashi R, Nishida N, Satoh K. Prion-Seeding Activity Is widely Distributed in

Tissues of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Patients. *EBioMedicine*. 12150-155.2016

- 3) Hayashi Y, Yoshikura N, Takekoshi A, Yamada M, Asano T, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Inuzuka T. Preserved regional cerebral blood flow in the occipital cortices, brainstem, and cerebellum of patients with V180I-129M genetic Creutzfeldt-Jakob disease in serial SPECT studies. *J Neurol Sci*. 370. 145-151.2016
- 4) Schmitz M, Cramm M, Llorens F, Müller-Cramm D, Collins S, Atarashi R, Satoh K, Orrù CD, Groveman BR, Zafar S, Schulz-Schaeffer WJ, Caughey B, Zerr I. The real-time quaking-induced conversion assay for detection of human prion disease and study of other protein misfolding diseases. *Nat Protoc*. 11(11). 2233-2242.2016
- 5) Nakano Y, Akamatsu N, Mori T, Sano K, Satoh K, Nagayasu T, Miyoshi Y, Sugio T, Sakai H, Sakae E, Ichimiya K, Hamada M, Nakayama T, Fujita Y, Yanagihara K, Nishida N. Sequential Washing with Electrolyzed Alkaline and Acidic Water Effectively Removes Pathogens from Metal Surfaces. *PLoS One*. 11(5). e0156058.2016
- 6) McGuire LI, Poggioli A, Poggiolini I, Suardi S, Grznarova K, Shi S, de Vil B, Sarros S, Satoh K, Cheng K, Cramm M, Fairfoul G, Schmitz M, Zerr I, Cras P, Equestre M, Tagliavini F, Atarashi R, Knox D, Collins S, Haik S, Parchi P, Pocchiari M, Green A. Cerebrospinal fluid real-time quaking-induced conversion is a robust and reliable test

for sporadic creutzfeldt-jakob disease:
An international study. Ann Neurol.
80(1). 160-5.2016

- 7) Mori T, Atarashi R, Furukawa K, Takatsuki H, Satoh K, Sano K, Nakagaki T, Ishibashi D, Ichimiya K, Hamada M, Nakayama T, Nishida N. A direct assessment of human prion adhered to steel wire using real-time quaking-induced conversion. Sci Rep. 26(6). 24993.2016
- 8) Cramm M, Schmitz M, Karch A, Mitrova E, Kuhn F, Schroeder B, Raeber A, Vargas D, Kim YS, Satoh K, Collins S, Zerr I. Stability and Reproducibility Underscore Utility of RT-QuIC for Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease. Mol Neurobiol. 53(3). 2189-99.2016
- 9) Schmitz M, Ebert E, Stoeck K, Karch A, Collins S, Calero M, Sklaviadis T, Laplanche JL, Golanska E, Baldeiras I, Satoh K, Sanchez-Valle R, Ladogana A, Skinningsrud A, Hammarin AL, Mitrova E, Llorens F, Kim YS, Green A, Zerr I. Validation of 14-3-3 Protein as a Marker in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Diagnostic. Mol Neurobiol. 53(4). 1896-904.2016

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

ヒトプリオン病の遺伝子解析と VV2 プリオンの滅菌法開発

研究分担者： 北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科

研究要旨

平成 27 年 10 月 1 日から平成 28 年 9 月 30 日までの遺伝子検査の結果を報告する。遺伝子検査の症例数は、306 例であった。変異なし 243 例（129M/M, 219E/E 227 例、129M/V, 219E/E 7 例、129M/M, 219E/K 8 例、129V/V, 219E/E 1 例）変異あり 63 例（P102L 2 例、P105L 2 例、V180I 39 例、E200K 7 例、M232R 13 例）。また、フランスの成長ホルモン症例の解析では 5 例全てで V2 プリオン由来であることが、そして英国の成長ホルモン症例では 21 例中 20 例が V2 プリオン由来であることが明らかとなった。この結果から、M1 プリオンが末梢ルート感染では感染しにくい可能性が高いことが明らかとなった。

A. 研究目的

我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、129M/M, 129M/V, 129V/V という遺伝子型があり、コドン 219 に関しては、219E/E, 219E/K, 219K/K がある。これらの多型性に加えて、プリオン蛋白変異も存在しそれらをサーベイランスに上がってくる症例で検討するのが本研究の主な目的である。

さらに、25 年度より新しい研究目的として、VV2 プリオンに対する滅菌法を開発することを加えた。

B. 研究方法

【材料】

平成 27 年 10 月 1 日から平成 28 年 9 月 30 日までの遺伝子検査の結果を報告する。さらに、医原性プリオン病の代表として硬膜移植後 CJD と比較するため、サルペトリエ

ール病院から成長ホルモン製剤投与後 CJD を 5 例検索した。さらにフランスの成長ホルモンのみでなく、英国の成長ホルモン製剤投与後の CJD と硬膜例を比較した。

【方法】

同意書のある遺伝子検査希望例を調査した。遺伝子変異は、すべて PCR で増幅後ダイレクトシーケンスを行い確認した。変異のあった症例は、その確認のため全て制限酵素で切断し、その変異を確認した。変異や多型性が 2 つ以上ある症例では、PCR 産物をプラスミドに入れてクローニングし、それぞれのアレルを確認した。フランスの成長ホルモン製剤投与後 CJD に関しては、遺伝子解析、ウェスタンブロットによる異常型プリオン蛋白の解析、PMCA 法によるプリオン蛋白の増幅効率、そして現時点は潜伏期間中であるが、感染実験を行っている。

(倫理面への配慮)

遺伝子検査に関しては、所属施設の倫理審査の許可を得て行っている。

C. 研究結果

(結果) 症例 306 例である。前年度の報告と同様であるが、この症例数は CJD と確定した症例数ではなく、CJD 疑い例としてサーベイランスの許可を得た症例数である。もちろん、最終的に CJD を否定された症例も含まれている。

平成 27 年 10 月 1 日から平成 28 年 9 月 30 日までの遺伝子解析は以下のとおりであった。

プリオン蛋白遺伝子変異なし 243 例

129M/M, 219E/E	227 例
129M/V, 219E/E	7 例
129M/M, 219E/K	8 例
129M/V, 219E/K	1 例

プリオン蛋白遺伝子変異あり 63 例

P102L	2 例
P105L	2 例
V180I	39 例
E200K	7 例
M232R	13 例

サルペトリエール病院からの成長ホルモン症例は、5 例である。遺伝子型は、129Met/Met が 3 例、129Met/Val が 2 例であった。プリオン蛋白遺伝子に変異なく、コドン 219Glu/Glu であった。凍結脳からホルマリン固定を行い、アミロイド斑の有無を確認したところ、5 症例すべてでアミロイド斑を確認できた。また、ウエスタンブロットの

結果は、intermediate 型が 3 例（つまり M^{Mi}K ということになる）、MV2 に相当するのが 2 例であった。PMCA 法による解析では、5 症例すべてで 129Val PrP を基質とすることで効率的な増幅を認めた。今回、我々が検索したフランスの成長ホルモン症例は、5 症例すべてが V2 プリオン感染であることが明らかとなった。

また、英国の CJD サーベイランスユニットから英国の成長ホルモン症例の脳を用いた感染実験の依頼があった。この依頼のうちに成長ホルモン症例のプリオンのタイプを確認したところ、以下のような結果であることが明らかとなった。

VV2	7 例
MV2	12 例
M ^{Mi} K	1 例
MM1	1 例

で、合計 21 例中 V2 プリオン感染に相当するのは 20 例（95%以上）という結果であった（文献 1）

D. 考察

基本的に、遺伝子検索は例年通りの結果であった。

昨年度の班会議で、私は硬膜移植例と成長ホルモン症例で感染したプリオン病のタイプが異なる可能性があることを報告したが、今年度は、実際にフランス症例で検索した 5 症例すべてが、英国症例では報告された 21 症例中 20 症例で V2 プリオン病由来の感染であることが明らかとなった。我が国の硬膜移植例は、その感染源が同じヨーロッパの sCJD である。それにも関わらず、硬膜例では MM1 由来の硬膜例が 70%、V2 プリオン由来の硬膜例が 30%とヨーロッパの sCJD の MM1 プリオンと V2 プリオンの頻度とよ

く相関する。しかしながら、成長ホルモン症例はこの比率と全く異なり、90%以上がV2プリオン由来であることが明確に示された。また、成長ホルモン製剤はその作成過程で40万人分の下垂体から抽出されるといわれている。この中に、V2プリオンのみでMM1プリオンが存在しないというのはいかなる頻度である。

これらの結果から、M1プリオンは末梢ルートでは感染しがたいという可能性が高くなった。

E. 結論

306例の遺伝子解析を行った。

【参考文献】

1) Ritchie DL, Barria MA, Peden AH, Yull HM, Kirkpatrick J, Adlard P, Ironside JW, Head MW. UK Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: investigating human prion transmission across genotypic barriers using human tissue-based and molecular approaches. *Acta Neuropathol.* 2016 Nov 3. [Epub ahead of print]

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H,

Yamada M. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol.* 2016 Aug;132(2):313-5. doi: 10.1007/s00401-016-1588-3. Epub 2016 Jun 17. No abstract available.

2) Cescatti M, Saverioni D, Capellari S, Tagliavini F, Kitamoto T, Ironside J, Giese A, Parchi P. Analysis of Conformational Stability of Abnormal Prion Protein Aggregates across the Spectrum of Creutzfeldt-Jakob Disease Prions. *J Virol.* 2016 Jun 24;90(14):6244-54. doi: 10.1128/JVI.00144-16. Print 2016 Jul 15.

3) Takeuchi A, Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Morita M, Uno S, Kitamoto T. Distinctive properties of plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in cell-protein misfolding cyclic amplification. *Lab Invest.* 2016 May;96(5):581-7. doi: 10.1038/labinvest.2016.27. Epub 2016 Feb 15.

4) Oshita M, Yokoyama T, Takei Y, Takeuchi A, Ironside JW, Kitamoto T, Morita M. Efficient propagation of variant Creutzfeldt-Jakob disease prion protein using the cell-protein misfolding cyclic amplification technique with samples containing plasma and heparin. *Transfusion.* 2016 Jan;56(1):223-30. doi: 10.1111/trf.13279. Epub 2015 Sep 8.

5) Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada K, Samocha KE, Sathirapongsasuti JF,

- McLean CY, Tung JY, Yu LP, Gambetti P, Blevins J, Zhang S, Cohen Y, Chen W, Yamada M, Hamaguchi T, Sanjo N, Mizusawa H, Nakamura Y, Kitamoto T, Collins SJ, Boyd A, Will RG, Knight R, Ponto C, Zerr I, Kraus TF, Eigenbrod S, Giese A, Calero M, de Pedro-Cuesta J, Haik S, Laplanche JL, Bouaziz Amar E, Brandel JP, Capellari S, Parchi P, Pologgi A, Ladogana A, O'Donnell-Luria AH, Karczewski KJ, Marshall JL, Boehnke M, Laakso M, Mohlke KL, Kähler A, Chambert K, McCarroll S, Sullivan PF, Hultman CM, Purcell SM, Sklar P, van der Lee SJ, Rozemuller A, Jansen C, Hofman A, Kraaij R, van Rooij JG, Ikram MA, Uitterlinden AG, van Duijn CM; Exome Aggregation Consortium (ExAC), Daly MJ, MacArthur DG. Quantifying prion disease penetrance using large population control cohorts. *Sci Transl Med.* 2016 Jan 20;8(322):322ra9. doi: 10.1126/scitranslmed.aad5169.
- 6) Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M, Kato S, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease MM1+2C and MM1 are Identical in Transmission Properties. *Brain Pathol.* 2016 Jan;26(1):95-101. doi: 10.1111/bpa.12264. Epub 2015 Jun 4.
- 7) Hayashi Y, Iwasaki Y, Takekoshi A, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of FTLTD-TDP type A with upper motor neuron-predominant motor neuron disease mimicking MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion.* 2016 Nov;10(6):492-501.
- 8) Hayashi Y, Yoshikura N, Takekoshi A, Yamada M, Asano T, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Inuzuka T. Preserved regional cerebral blood flow in the occipital cortices, brainstem, and cerebellum of patients with V180I-129M genetic Creutzfeldt-Jakob disease in serial SPECT studies. *J Neurol Sci.* 2016 Nov 15;370:145-151. doi: 10.1016/j.jns.2016.09.043.
- 9) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1 + MM2-cortical with thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with hyperintensities on diffusion-weighted MRI before clinical onset. *Neuropathology.* 2016 Jul 20. doi: 10.1111/neup.12327. [Epub ahead of print]
- 10) Nakatani E, Kanatani Y, Kaneda H, Nagai Y, Teramukai S, Nishimura T, Zhou B, Kojima S, Kono H, Fukushima M, Kitamoto T, Mizusawa H. Specific clinical signs and symptoms are predictive of clinical course in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur J Neurol.* 2016 Sep;23(9):1455-62. doi:10.1111/ene.13057.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

RT Quick 偽陽性二症例の臨床病理学期検討

研究分担者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・高齢者ブレインバンク（神経病理）
研究協力者：本山りえ	東京都健康長寿医療センター神経内科
：清水利彦	慶応義塾大学病院神経内科
：中野雄太	東京都健康長寿医療センターバイオリソースセンター
：藤ヶ崎純子	東京都健康長寿医療センター研究所神経病理
：仙石鎌平	東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター、高齢者ブレインバンク（神経病理）
：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（神経内科学）
：高尾昌樹	脳研究所附属美原記念病院神経難病・認知症部門、埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科

研究要旨

RT Quick 偽陽性と報告を受けた二症例の臨床病理学期検討を行った。症例 1 は脳外科手術後てんかん性脳症、症例 2 は TDP43 蓄積を伴う前頭側頭型変性症 (FTLD-TDP43) であった。Quick の陽性パターンは症例 1 は典型的、症例 2 は 5 回施工中 1 回のみ陽性を示した。症例 1 は完全回復後別疾患で死亡。両者とも免疫染色、免疫ブロットともプリオン陰性で、両者二共通点を見いだすことは出来なかった。

A. 研究目的

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) 診断において、異常型プリオン蛋白高感度増幅法である Real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) 法が開発され、感度は 80~85%、特異度は 99% と報告されている。生前髄液 RT-QuIC 法が陽性で剖検脳から異常プリオン蛋白が検出されなかった 2 症例を報告する。

B. 研究方法

生前髄液 RT-QuIC 法が陽性で剖検脳から異常プリオン蛋白が検出されなかった 2 症例

を臨床・画像・病理学的に検討し、共通点を抽出する。

(倫理面への配慮)

プリオン病サーベイランスに基づく剖検病理検討である。

C. 研究結果

症例 1：

死亡時年齢 67 歳男性、64 歳時に上顎洞癌で頭蓋底に手術歴あり。X 年 1 月に転倒を契機に痙攣発症、3 月に再発し、暴言などの精神症状もみられた。脳 MRI 拡散強調画像で右

頭頂後頭葉皮質に高信号を認め、脳波で PSD 様変化を認めた。脳脊髄液中の総タウ蛋白 700pg/ml (カットオフ 1,350pg/ml)、14-3-3 蛋白陰性だが、RT-QuIC 法陽性であった。プリオン遺伝子 Codon 129 Met/Met、219 Glu/Glu であり、CJD が疑われた。X 年 7 月経過約 4 か月で死亡。病理所見では、前頭葉極、眼窩面などを中心に皮質の欠損、直下白質に軟化を認め、深部白質にも及んでいた。その他左尾状核梗塞、左前頭葉皮質下出血性梗塞を認めた。抗プリオン抗体を用いた凍結脳免疫ブロット、組織切片を用いた免疫組織化学染色とも陰性であった。

症例 2 :

死亡時年齢 76 歳男性。X 年 3 月より亜急性に進行する認知機能障害で発症、X+1 年 5 月入院時 MMSE 0 点、脳 MRI 拡散強調画像で高信号はなく、脳波で PSD も認めなかった。脳脊髄液中の総タウ蛋白は 1,032pg/ml、14-3-3 蛋白は陰性であったが、RT-QuIC 法陽性であった。プリオン遺伝子 Codon 129 Met/Val、219 Glu/Glu で、CJD MV2K を最も疑った。腫瘍マーカーはすべて陰性で、ステロイドパルス療法も効果がなかったことから辺縁系脳炎は否定的であり、療養病院入院中 X+2 年 4 月窒息で死亡。神経病理学的に、右海馬、海馬傍回に局限した著明な神経細胞脱落、前頭葉皮質に海綿状変化を認めたが、老年性変化は軽度であった。本症例においても剖検脳から異常プリオンは検出されなかった。

D. 考察

これまでの擬陽性例は、急性破壊性脳病変が存在するか、プリオノイド神経変性疾患が存在するかのいずれかであり、今回の二例もその範囲を逸脱するものではない。

症例 1 はてんかん後脳症時に RT-Quick 陽性を示したが、症状が軽快した段階であ、プ

リオン病は完全に否定された。しかし RT-Quick の陽性パターンは典型的である。

脳の急激な破壊時には異常プリオンが髄液内には形成されることがあっても、蛋白分解酵素サーベイランスにより脳実質への沈着は起きない機序が想定される。

症例 2 は MRI 画像上右海馬萎縮を伴う点で、プリオン病としては非典型的であり、RT-Quick 陽性以外は疑い例にもならない。急激な症状の進行を認める点が、FTLD- TDP43 としても非典型的であった。RT-Quick は 5 回施行の 1 回のみ陽性を示したが、新しいコンセンサスでは陰性と診断変更となった。RT-Quick 擬陽性として、米国サーベイランスでレビー小体型認知症 1 例が挙げられており、プリオノイドにおいてプリオンとの交叉が時に認められる可能性を想定している。

E. 結論

RT-Quick 擬陽性二例の臨床・神経病理所見に共通項目は見いだせなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M: Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial Abeta deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol*, 132:313-5, 2016.

2. 学会発表

- 1) 本山 りえ, 清水 利彦, 中野 雄太, 藤ヶ崎 純子, 仙石 錬平, 佐藤 克也, 高尾 昌樹, 村山 繁雄 : RT-QuIC 法偽陽性 2 症例の臨床病理学的研究。神経感染症学会、NEUROINFECTION 2016; 21: 232、金沢、2016.9。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成 28 年度北海道地区のプリオン病サーベイランス状況について

研究分担者：佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究科神経内科
研究協力者：矢部一郎 北海道大学大学院医学研究科神経内科
高橋育子 北海道大学大学院医学研究科神経内科
加納崇裕 北海道大学大学院医学研究科神経内科
矢口裕章 北海道大学大学院医学研究科神経内科
森若文雄 北祐会神経内科病院

研究要旨

平成 28 年 1 月～12 月までの北海道地区におけるプリオン病サーベイランス状況を報告した。プリオン病が疑われた 21 例のサーベイランスを実施し、孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)ほぼ確実例が 13 例、遺伝性 CJD 1 例、分類不能 CJD 2 例と CJD 否定例 5 例であった。遺伝性 CJD は V180I 変異 1 例であった。分類不能 CJD については、髄膜腫手術歴があるが、人工硬膜使用の有無が不明なものが 1 例、臨床像はプリオン病ほぼ確実例ではあるが、遺伝子検査未施行のものが 1 例であった。また、筋萎縮性側索硬化症-前頭側頭型認知症との鑑別が困難であった症例を経験したので報告した。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

患者さんご本人とご家族に十分な説明を行い、書面にて同意を得た上で調査を行った。

C. 研究結果

平成 28 年 1 月～12 月までの間に北海道地区で CJD が疑われた 21 名のサーベイランスを実施し、孤発性 CJD ほぼ確実例が 13 名（男性 5 名、女性 8 名、平均年齢 74.8±6.8 歳）、遺伝性 CJD 1 名（男性 1 名 V180I 変異、73 歳）、分類不能 CJD 2 名（女性 2 名、平均年齢 86.5±7.8 歳）と CJD 否定例 5 名（男性 3 名、女性 2 名、75.2±10.8 歳）であった。否定例はアルツハイマー型認知症 3 例（そのうち 1 例では症候性てんかんを併発）、抗グリアジン抗体陽性辺縁系脳炎が 1

例、抗グルタミン酸受容体抗体陽性辺縁系脳炎が1例であった。分類不能CJDについては、昭和60年に髄膜腫の手術歴があることが実施施設に電話調査することで確認できたが、人工硬膜使用の有無が不明であった症例が1例、臨床像はCJDほぼ確実例ではあるが、遺伝子検査未施行であったため、遺伝性CJDの可能性が否定できない症例が1例であった。

今年度サーベイランス期間外の症例ではあるが、筋萎縮性側索硬化症-前頭側頭型認知症(ALS-FTD)との鑑別が困難であった症例を経験したので、提示する。

【症 例】69歳男性。

【家族歴】神経疾患の家族歴なし。

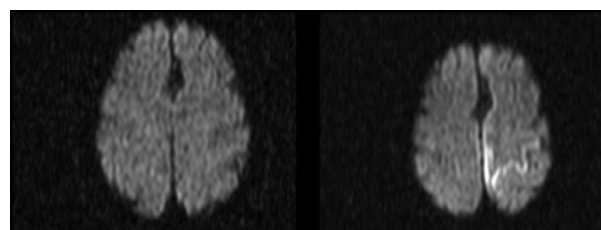
【既往歴】高血圧、高脂血症、2型糖尿病、喘息および大腸がんの手術歴がある。

【現病歴】発症2カ月後に右下肢の重だるさ、歩きにくさを主訴に当院を受診した。

【神経学的所見、検査所見および臨床経過】初診時、右上下肢不全麻痺と右足底反射を認めた。脳MRIでは拡散強調像(DWI)含め異常信号を認めず(図1A)、パーキンソニズムの可能性を疑いLドパ合剤を投与するも奏効せず、歩行障害および右下肢脱力は増悪した。初診3ヶ月後時点の神経学的所見は、性格変化などの前頭側頭型認知症(FTD)類似の精神症状が顕在化、手掌頤反射陽性、両下肢病的反射陽性、右上肢と両下肢に筋線維束性攣縮および右ひきずり足歩行を認めた。感覚障害は認めなかった。筋電図で右上腕二頭筋、舌、両下肢に神経原性変化を認めた。髄液検査では細胞増多なく軽度のタンパク上昇を認めるが、14-3-3タンパクとタウの上昇は認めなかった。脳血流SPECTで前頭側頭部の血流低下を認め、その時点でclinically probable-laboratory-supported ALS-FTDと診断した。しかしその後も急速

に進行し療養病院に入院、初診16ヶ月後には無言無動となり、ミオクローヌスも出現した。この時点の脳MRI DWIで左運動野大脳皮質を中心に異常信号を認めた(図1B)。自己免疫性脳症の可能性を考慮し、ステロイドパルス療法を施行したが無効であった。CJDを疑い保存髄液でRT-QuIC法を実施したところ陽性であった。発症24カ月目に肺炎で死亡した。II型呼吸不全は認められなかった。

図1. 脳MRI(DWI)の経時変化



A. 初診時

B. 発症16カ月後

本症例では剖検や遺伝子検査が実施されておらず、脳波にて周期性同期性放電も確認されていない。しかしながらALS-FTDとしては、進行経過が早く、末期まで呼吸筋障害が認められなかったことが非典型的である。その他の疾患も鑑別され、脳MRI所見も合致することから最終的にpossible CJDと診断した。

D. 考察

平成28年度の北海道地区でのプリオン病サーベイランスでは孤発性CJD13名、遺伝性CJD1名が発症していた。また、臨床的にはCJDであることがほぼ確実例ではあるが、人工硬膜の使用歴が明確でないことと、遺伝子検査を施行できなかったため、分類不能となった症例が各1例ずつ存在した。前者については、病理学的検討が今後必要であり、後者については、サーベイランス調査の必要性を主治医にさらに徹底周知することが

重要と考えられる。また、ALS-FTD との鑑別が困難であった症例を報告した。末梢神経障害が主な症状となる CJD は報告されているが、ALS 類似の臨床像を呈する症例の報告は現時点までになされていない。本症例は遺伝子検査や脳波検査も未施行であり、最終的に病理学的検査も施行できなかつたという問題点がある。しかしながら、各種治療に抵抗性で発症 2 年以内に無動無言となり、ミオクロヌスを呈した臨床経過は CJD に矛盾せず、診断基準からも孤発性 CJD 疑い例と診断できる。髄液検査では 14-3-3 タンパクやタウタンパクの上昇無く、RT-QuIC のみ陽性あり、プリオン病の病態を考察する上でも貴重な症例と考え報告した。

E. 結論

平成 28 年 1 月～12 月までの北海道地区におけるプリオン病サーベイランス状況を報告した。

CJD が疑われた 21 名のサーベイランスを実施し、孤発性 CJD 13 名、遺伝性 CJD 1 名、分類不能 CJD 2 名と CJD 否定例 5 名であった。ALS-FTD との鑑別が困難であった CJD 疑い症例 1 例を報告した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yaguchi H, Takeuchi A, Horiuchi K, Takahashi I, Shirai S, Akimoto S, Satoh K, Moriwaka F, Yabe I, Sasaki H. Amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia (ALS-FTD) syndrome as a phenotype of Creutzfeldt- Jakob disease (CJD)?: A case report. J Neurol Sci 2017; 372:

444-446.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成 28 年度 東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況

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

研究協力者：加藤昌昭 総合南東北病院 神経内科

研究要旨

【目的】東北地方におけるプリオン病の疫学、症状を調査、解析する。

【方法】2016 年度（平成 28 年度）における東北地方在住で新規申請されたプリオン病疑い患者についてのサーベイランスを行った。プリオン病が否定的な症例については電話にて調査を行い、プリオン病が疑わしい症例に関して、宮城県の症例については実地調査を行い、その他の県の症例についてはその県の専門医に依頼し調査を行った。

【結果】プリオン病疑いとして調査依頼をうけた症例は、2015 年 11 月から 2016 年 10 月現在までの 1 年間で 20 例であった。内訳としては、青森県 3 例、秋田県 4 例、岩手県 3 例、宮城県 5 例、山形県 1 例、福島 4 例であった。遺伝子変異を伴う例、家族性のプリオン病の症例は 232Met/Arg 変異を伴う 1 例であった。本年度剖検数は 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

東北地方におけるプリオン病の疫学、症状を調査、解析する。

B. 研究方法

2015 年度（平成 27 年度）から 2016 年度（平成 28 年度）における東北地方在住で新規申請されたプリオン病疑い患者についてのサーベイランスを行った。プリオン病が否定的な症例については電話にて調査を行い、プリオン病が疑わしい症例に関して、宮城県の症例については実地調査を行い、その他の県の症例についてはその県の専門医に依頼

し調査を行った。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

プリオン病疑いとして調査依頼をうけた症例は、2015 年 11 月から 2016 年 10 月現在までの 1 年間で 20 例であった。内訳としては、青森県 3 例、秋田県 4 例、岩手県 3 例、宮城県 5 例、山形県 1 例、福島 4 例

であった。遺伝子変異を伴う例、家族性のプリオン病の症例は 232Met/Arg 変異を伴う 1 例であった。本年度剖検数は 0 例であった。

平成28年度東北地方(6県)総計

例数 (H28)	19	1	0	0	2
	孤発性CJD	遺伝性プリオン病	獲得性プリオン病	分類不能	CJD否定
例数 (H27)	29	5	0	0	13
例数 (H26)	21	1	0	0	1
例数 (H25)	20	6	0	0	8
例数 (H24)	11	0	0	0	5
例数 (H23)	14	1	0	0	1



Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine

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。

プリオン病発症率は東北 6 県人口約 1 0 0 0 万人とすると、年間発症率は約 0.20 人/10 万人/年であり、概ねこれまでと同様の経過であった

地域性はあまりなく、ほぼまんべんなく発生していることがわかる。

今後も継続的に調査を行うことが必要であると考えます。

平成28年度 東北地方 プリオン病疑い症例数



- 青森 3 例
- 岩手 3 例
- 秋田 4 例
- 宮城 5 例
- 山形 1 例
- 福島 4 例
- 計 20 例

Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

新潟・群馬・長野におけるプリオン病の発生状況

研究分担者：小野寺理 新潟大学脳研究所神経内科学分野

研究協力者：春日健作 同遺伝子機能解析学分野

研究要旨（新潟・群馬・長野におけるプリオン病の発生状況）

新潟・群馬・長野の3県におけるプリオン病の発生状況を調査し、サーベイランス委員会に報告するとともに、特異な経過等を呈した例は個々に発表・報告を行う。

A. 研究目的

新潟・群馬・長野3県におけるプリオン病の発生状況(人口に対する発症頻度、孤発性・遺伝性・獲得性の割合)が、本邦の他ブロックと比べ特徴があるか、あるいは前年度以前と比べ変化があるかを確認する。

B. 研究方法

新潟・群馬・長野3県からプリオン病サーベイランスに登録された症例全例を対象とし発生状況を把握するとともに、主治医に個々の症例に関し発症後の経過を含めた詳細な臨床情報を確認した。

（倫理面への配慮）

本研究において、対象症例のプライバシーの保護に関する規則は遵守されており、また情報開示に関し当施設所定の様式に基づいた同意を取得している。

C. 研究結果

平成28年度(平成29年1月24日現在)は新潟・群馬・長野3県においてサーベイランス委員会からの調査依頼は23例であり、うち13例の臨床情報が確認できた(10例は情報未回収のため引き続き調査

中)。さらに平成27年度以前のサーベイランスにおいて情報が未回収であった症例を再調査することにより6例の臨床情報が確認できた。

臨床情報の確認できた19例のうち14例は平成28年9月のサーベイランス委員会で検討を経て、孤発性CJD probableとされたものが6例、possibleとされたものが3例、遺伝性CJD probableが1例であり、2例はCJDは否定的と考えられ、2例は診断不明であった。残る5例は平成29年2月のサーベイランス委員会で検討予定である。

また平成28年度プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班班会議において、平成27年度に新潟県内で発症が確認された、屍体硬膜移植後29年を経て小脳性運動失調で発症した硬膜移植後CJDの1例を報告した。

D. 考察

平成28年度の新潟・群馬・長野3県におけるCJDの発生状況は国内の他県とくらべ、あるいは前年度とくらべ明らかな差異はないと考えられた。

硬膜移植後 30 年近く経過した後に CJD
を発症する症例の存在が確認された。

なし

E. 結論

プリオン病は感染症の側面をもつ疾患であることから、引き続き新潟・群馬・長野 3 県における発生状況を監視する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

遺伝性プリオン病のアミロイド病変とタウ病変

研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(神経内科)
研究協力者：古川迪子	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(神経内科)
研究協力者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：小林篤史	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：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：浜口 毅	金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 脳医科学専攻 脳病態医学講座 脳老化・神経病態学
研究協力者：山田正仁	金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 脳医科学専攻 脳病態医学講座 脳老化・神経病態学
研究協力者：横田隆徳	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(神経内科)

研究要旨

遺伝性プリオン病の PRNP 変異毎に剖検脳を免疫組織学的に解析し、Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (GSS)の P102L 変異、P105L 変異及び遺伝性 Creutzfeldt-Jakob disease (gCJD)の V180I 変異でアミロイド β (Aβ)の沈着を認め、GSS では通常加齢では見られない、コアを有さず径の小さな Aβ や PrP^{Sc}に対して同心円状に共局在する Aβ が沈着していた。これらの Aβ は異常プリオン蛋白と半数以上が共局在しており、既報の臨床病理学的解析結果を含めた総合的な解析により、異常プリオン蛋白と Aβ が共局在してプラークを形成する症例は、プラークを形成しない症例と比較して罹病期間が長くなる傾向があった。

A. 研究目的

遺伝性プリオン病では、若年発症ほど罹病期間が長く、高齢発症ほど罹病期間が短い傾向があり[1]、プリオン病の発症と進行を制御する因子が独立して存在する可能性がある。本研究では、遺伝性プリオン病の進行に関わる因子として、アミロイド β(Aβ)とタウタンパク(Tau)に注目し、異常プリオン蛋白(PrP^{Sc})との病理組織学的関連性を検討した。

B. 研究方法

遺伝性プリオン病のうち、遺伝性 Creutzfeldt-Jakob disease(gCJD)の V180I 変異、E200K 変異と Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease(GSS)の P102L 変異、P105L 変異、孤発性 CJD (sCJD)の MM1 型について各 1 症例の剖検脳を対象とした。各症例の前頭葉連続切片を作成し、3F4 抗体・4G8 抗体・Aβ40 抗体・Aβ42 抗体・AT8 抗体を用いて免疫染色を行い、病理組織学的な評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究では、プリオン病サーベイランスと病理解剖に対するインフォームドコンセントを本人、あるいは家族から得ており、個人情報には連結可能匿名化で厳重に管理している。

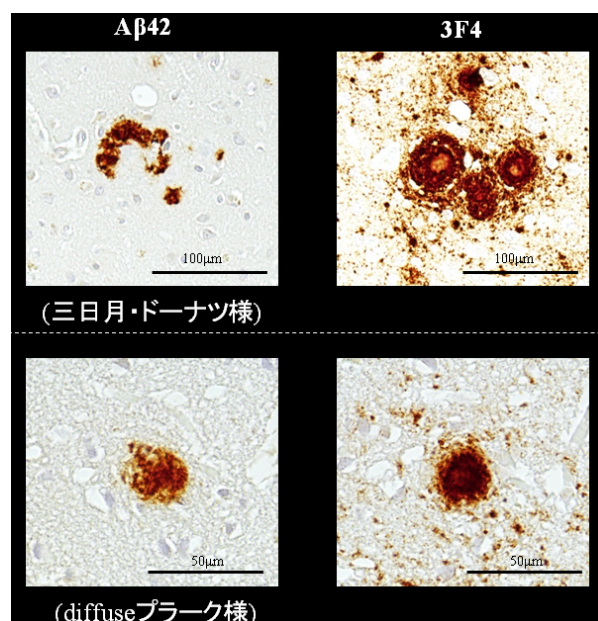
C. 研究結果

脳病理組織学的所見は、3F4 抗体による免疫染色で、GSS(P102L 変異・P105L 変異)ではプラーク型の、gCJD(V180I 変異・E200K 変異)と sCJD(MM2 型)ではシナプス型の PrP^{Sc} の沈着を認めた。

アミロイド病理は、P102L 変異(GSS)、P105L 変異(GSS)、V180I 変異(gCJD)で認め、E200K 変異(gCJD)と sCJD(MM1 型)では A β の沈着はなかった。沈着する A β は 4G8 抗体と A β 42 抗体で染色され、A β 40 抗体では染色されず、これらの症例で沈着する A β 種は神経毒性の高い A β 42 であった。A β の沈着パターンに注目すると、V180I 変異(gCJD)では Classical なコアを持つ neuritic plaque タイプの A β の沈着を認めた。GSS では、中央が抜けた三日月様やドーナツ様の沈着パターン(図 1 上段左)を示すものや、正常加齢で見られる diffuse plaque よりも径が 10-40 μ m と小さい diffuse plaque 様の沈着(図 1 下段左)が見られた。これら 2 つの沈着パターンについて同部位の PrP^{Sc} との関係は、三日月型・ドーナツ型の A β は PrP^{Sc} プラーク(図 1 右上段)を取り囲むように同心円状に沈着し、diffuse plaque 様のものは PrP^{Sc} プラーク(図 1 右下段)と重なって沈着し、半数以上の A β が PrP^{Sc} プラークと共局在していた。

Tau 病理は P105L 変異(GSS)でのみ存在し、一部は A β -PrP^{Sc} 共局在プラークの周囲

にも局在した。他の変異では Tau の沈着は認めなかった。



(図 1) A β と PrP^{Sc} の沈着

D. 考察

既報の A β と PrP^{Sc} について言及した報告 [2-7] の臨床像と本検討をまとめると(表 1)、同じ変異中でも A β が PrP^{Sc} と共局在する症例の方が罹病期間は長い傾向にあった。このことより、A β と PrP^{Sc} が存在することで病気の進行が促進されるよりむしろ、進行に抑制的に働く可能性が推定された。

変異型	発症年齢	罹病期間	PrP ^{Sc}	A β	文献
P102L	56歳	5年	++	+*	[2]
P102L	59歳	7年	++	+*	自験例
P105L	45歳	9年	++	-	[3]
P105L	48歳	21年	++	+*	自験例
V180I	77歳	2年	+	+ §	[4]
V180I	69歳	2年	±	+ §	自験例
E200K	56歳, 63歳	7ヵ月, 11ヵ月	+	+*	[5]
E200K	53歳	3ヵ月	+	-	自験例
A117V	64歳	9年	++	+*	[6]
A117V	53歳	2.5年	++	-	[7]

* PrP^{Sc} plaque と共局在, § ; 一部 senile plaque

(表 1) 既存の報告と自験例の臨床像と異常プリオン蛋白とアミロイド β 病理の比較

本検討では、P105L 変異でのみタウ病理を認め、一部は A β -PrP^{Sc} 共局在プラークの周囲に局在した。Tau の沈着を伴う過去の報告 [2,6] では A β -PrP^{Sc} 共局在プラークと Tau の関連性は明らかでなく、また、山田ら [8] の P105L 変異の脳病理報告では、同じ家系内でもタウ病理には個人差があると報告している。

A β に関して、凝集してフィブリルを形成した老人斑の状態よりも、オリゴマーの状態の方がより毒性が高いと言われている [9]。今回の検討で、同一の *PRNP* 遺伝子変異を有する症例間では A β が沈着し、PrP^{Sc} と共局在プラーク形成を伴った症例で罹病期間が長かったことについて、沈着していた A β 種は凝集性の高い A β 42 であり、同様に凝集性の高い PrP^{Sc} と結合してプラーク形成をすることが PrP^{Sc} の細胞毒性を変化させている可能性が示唆された。

E. 結論

遺伝性プリオン病において、GSS 症例、および V180I 変異を有する gCJD 症例では PrP^{Sc} の沈着に加え、A β の沈着を認めた。A β が共局在する症例では、罹病期間が長く、同一変異を有する症例間では、相対的に進行が緩徐になる傾向が示唆された。

【参考文献】

- 1) Higuma M, Sanjo N, Satoh K, Shiga Y, Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Shirabe S, Murayama S, Yamada M, Tateishi J, Mizusawa H. Relationships between clinicopathological features and cerebrospinal fluid biomarkers in Japanese patients with genetic prion diseases. *PLoS One* 2013; 8(3):e60003.
- 2) Piccardo P, Ghetti B, Dickson DW, Vinters HV, Giaccone G, Bugiani O, Tagliavini F, Young K, Dlouhy SR, Seiler C. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (PRNP P102L): amyloid deposits are best recognized by antibodies directed to epitopes in PrP region 90-165. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54(6):790-801.
- 3) Amano N, Yagishita S, Yokoi S, Itoh Y, Kinoshita J, Mizutani T, Matsuishi T. Gerstmann-Sträussler syndrome--a variant type: amyloid plaques and Alzheimer's neurofibrillary tangles in cerebral cortex. *Acta Neuropathol* 1992; 84(1): 15-23.
- 4) Yoshida H, Terada S, Ishizu H, Ikeda K, Hayabara T, Ikeda K, Deguchi K, Touge T, Kitamoto T, Kuroda S. An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a V180I mutation of the PrP gene and Alzheimer-type pathology. *Neuropathology* 2010; 30(2): 159-64.
- 5) Ghoshal N, Cali I, Perrin RJ, Josephson SA, Sun N, Gambetti P, Morris JC. Codistribution of amyloid beta plaques and spongiform degeneration in familial Creutzfeldt-Jakob disease with the E200K-129M haplotype. *Arch Neurol* 2009; 66(10): 1240-6.
- 6) Tranchant C, Sergeant N, Wattez A, Mohr M, Warter JM, Delacourte A.

Neurofibrillary tangles in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with the A117V prion gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63(2): 240-6.

- 7) Mastrianni JA, Curtis MT, Oberholtzer JC, Da Costa MM, DeArmond S, Prusiner SB, Garbern JY. Prion disease (PrP-A117V) presenting with ataxia instead of dementia. *Neurology* 1995; 45(11): 2042-50.
- 8) Yamada M, Itoh Y, Inaba A, Wada Y, Takashima M, Satoh S, Kamata T, Okeda R, Kayano T, Suematsu N, Kitamoto T, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H. An inherited prion disease with a PrP P105L mutation: clinicopathologic and PrP heterogeneity. *Neurology* 1999; 53(1): 181-8.
- 9) Xue WF, Homans SW, Radford SE. Systematic analysis of nucleation-dependent polymerization reveals new insights into the mechanism of amyloid self-assembly. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(26): 8926-31.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 古川迪子、三條伸夫. 孤発性アルツハイマー病の遺伝要因. 特集「アルツハイマー病と新オレンジ・プラン」. *Clinical Neuroscience* 2016, 34(9), 980-981

- 2) 太組一朗、三條伸夫、高柳俊作、斎藤延人、水澤英洋. プリオン病の感染予防対策 —インシデント事例対策を中心に—. *神経内科* 2016, 84(3), 280-284
- 3) 古川迪子、永田哲也、三條伸夫、横田隆徳. 革新的新規核酸医薬による神経疾患の治療. *Dementia Japan* 2016, 30, 9-19
- 4) 伊藤陽子、三條伸夫. 遺伝性プリオン病. 特集: プリオン病 その実態に迫る. *Pharma Media* 2017, 35(2), 印刷中
- 5) Mitsuru Yoneyama, Hiroshi Mitoma, Nobuo Sanjo, Maya Higuma, Hiroo Terashi, Takanori Yokota. Ambulatory Gait Behavior in Patients with Dementia: A Comparison with Parkinson's Disease. *Transactions on Neural System and Rehabilitation Engineering* 2016, 24(8), 817-826.
- 6) Eric Vallabh Minikel, Sonia M. Vallabh, Monkol Lek, Karol O. Estrada, Kaitlin E. Samocha, J. Fah Sathirapongsasuti, Cory Y. McLean, Joyce Y. Tung, Linda P.C. Yu, Pierluigi Gambetti, Janis Blevins, Shulin Zhang, Yvonne Cohen, Wei Chen, Masahito Yamada, Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Hidehiro Mizusawa, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Steven J. Collins, Alison Boyd, Robert G. Will, Richard Knight, Claudia Ponto, Inga Zerr, Theo Kraus, Sabina Eigenbrod, Armin Giese, Jesus de

Pedro Cuesta, Stéphane Haïk, Jean-Louis Laplanche, Jean-Philippe Brandel, Michael Boehnke, Markku Laakso, Karen Mohlke, Francis S. Collins, Anna Kähler, Kimberly Chambert, Steven McCarroll, Patrick Sullivan, Christina M. Hultman, Shaun M. Purcell, Pamela Sklar, Cornelia M. van Duijn, F. Rivadeneira Ramirez, Arfan Ikram, Sven J. van der Lee, Jeannette M. Vergeer-Drop, André G. Uitterlinden, Exome Aggregation Consortium (ExAC)*, Mark J. Daly, Daniel G. MacArthur. Quantifying prion disease penetrance using large population control cohorts. *Science Translational Medicine* 2016, 8(322), 322R9.

- 7) 宍戸-原由紀子、内原俊記、三條伸夫。炎症反応を伴った進行性多巣性白質脳症 ～免疫不全の原因の多様性と病理所見～. *BRAIN and NERVE* 2016, 68 (4), 479-88
- 8) Maya Higuma, Nobuo Sanjo, Hiroshi Mitoma, Mitsuru Yoneyama, Takanori Yokota. Whole-day gait monitoring in patients with Alzheimer disease: a relationship between attention and gait cycle. *Journal of Alzheimer's Disease Reports* 2017, in press,
- 9) Yoshiyuki Numasawa, Takaaki Hattori, Sumio Ishiai, Zen Kobayashi, Tomoyuki Kamata, Minoru Kotera, Satoru Ishibashi, Nobuo Sanjo, Hidehiro Mizusawa,

Takanori Yokota. Depressive disorder is associated with brainstem infarction involving raphe nuclei. *Journal of Affective Disorder*, in press

2. 学会発表

- 1) Fumiko Furukawa, Nobuo Sanjo, Atsushi Kobayashi, Tsuyoshi Hamaguchi, Masahito Yamada, Tetsuyuki Kitamoto, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota. Differential association of amyloid- β with PrPSc pathology in each genetic prion disease. *Prion* 2016. Tokyo, Japan, May 10-13, 2016
- 2) Ryusuke Ae, Yosikazu Nakamura, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Tsuyoshi Hamaguchi, Tadashi Tsukamoto, Hidehiro Mizusawa. Epidemiologic features of human prion diseases in Japan: a prospective 15-year surveillance study. *Prion* 2016. Tokyo, Japan, May 10-13, 2016
- 3) Kenji Sakai, Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Hiroyuki Murai, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. Diffusion-weighted images in patients with dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 2016. Tokyo, Japan, May 10-13, 2016

- 4) Yuko Ishimura, Tadashi Tsukamoto, Kazuo Kuwata, Masahito Yamada, Katsumi Doh-ura, Yoshio Tsuboi, Katsuya Sato, Yoshikazu Nakamura, Nobuo Sanjo, Chieko Tamura, Hidehiro Mizusawa. The Japan Consortium of Prion Disease (JACOP) for patients' registration and clinical studies of Prion diseases in Japan. Prion 2016. Tokyo, Japan, May 10-13, 2016
- 5) Ichiro Takumi, Nobuhito Saito, Nobuo Sanjo, Shunsaku Takayanagi, Chieko Tamura, Tadashi Tsukamoto, Yoshiyuki Kuroiwa, Ryusuke Ae, Yoshikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Tsuyoshi Hamaguchi, Masahito Yamada, Yumi Kawada, Hidehiro Mizusawa. CJD incidents in Japan. Prion 2016. Tokyo, Japan, May 10-13, 2016
- 6) Tadashi Tsukamoto, Ryuusuke Ae, Yoshikazu Nakamura, Nobuo Sanjo, Tetsuyuki Kitamoto, Katsuya Satoh, Tsuyoshi Hamaguchi, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa. Human Prion Diseases Surveillance and registration system in Japan. Prion 2016. Tokyo, Japan, May 10-13, 2016
- 7) Tsuyoshi Hamaguchi, Kenji Sakai, Tetsuyuki Kitamoto, Masaki Takao, Shigeo Murayama, Yasushi Iwasaki, Mari Yoshida, Hiroshi Shimizu, Akiyoshi Kakita, Hitoshi Takahashi, Hiroyoshi Suzuki, Hironobu Naiki, Nobuo Sanjo, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. Cerebral β -amyloidosis in patients with dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. Prion 2016. Tokyo, Japan, May 10-13, 2016
- 8) 大谷泰, 大久保卓哉, 河合ほなみ, 佐藤望, 石橋哲, 三條伸夫, 木脇祐子, 根木真理子, 明石巧, 江石義信, 飯田真岐, 内原俊記, 横田隆徳. 脳空気塞栓症 2 例の臨床・画像・病理学的検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 神戸, 5 月 18 日, 2016 年
- 9) 日熊麻耶, 三條伸夫, 米山満, 三苫博, 横田隆徳. アルツハイマー病患者の日常生活歩行における歩行サイクルの変動率について. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 神戸, 5 月 18 日, 2016 年
- 10) 古川迪子, 三條伸夫, 松本裕希子, 横田隆徳. Parkinson 病の重症度による非運動症状と高次脳機能の比較解析. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 神戸, 5 月 18 日, 2016 年
- 11) 戸出のぞみ, 石橋哲, 西田陽一郎, 三條伸夫, 横田隆徳. 重症筋無力症における抗アセチルコリン受容体(AchR)抗体低力価群の臨床的検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 神戸, 5 月 18 日, 2016 年
- 12) 鈴木基弘, 叶内匡, 三條伸夫, 飯田真太郎, 西田陽一郎, 横田隆徳. 神経伝導検査による典型的・非典型的 CIDP における病変分布. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 神戸, 5 月 18 日, 2016 年
- 13) 飯嶋真秀, 三條伸夫, 飯田真太郎, 鈴木基弘, 叶内匡, 横田隆徳. 運動優位型の CIDP および MMN の臨床経過と治療選

- 扱薬に関する検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 神戸, 5 月 18 日, 2016 年
- 14) 三浦義治、池内和彦、岸田修二、中道一生、西條政幸、高橋健太、鈴木忠樹、三條伸夫、阿江竜介、中村好一、澤洋文、長嶋和郎、奴久妻総一、原由紀子、雪竹基弘、浜口毅、水澤英洋、山田正仁. 本邦発症の進行性多巣性白質脳症患者に対する塩酸メフロキン治療の有効性に関する検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (口演日本語). 神戸, 5 月 19 日, 2016 年
- 15) 浜口毅、谷口優、坂井健二、北本哲之、岩崎靖、吉田眞理、高尾昌樹、村山繁雄、内木宏延、清水宏、柿田明美、高橋均、鈴木博義、三條伸夫、水澤英洋、山田正仁. 医療行為でプリオン病と同時に Alzheimer 型病理変化が伝播する可能性についての検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (口演日本語). 神戸, 5 月 19 日, 2016 年
- 16) 伊藤陽子、三條伸夫、堀匠、松本祐希子、横田隆徳. 軽度認知機能障害 (MCI) 患者における記憶障害のパターン別解析. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 神戸, 5 月 19 日, 2016 年
- 17) 能勢裕里江、三條伸夫、田中宏明、椎野顯彦、松田博史、横田隆徳. 多発性硬化症における認知機能障害に対する脳萎縮パラメータの有用性の検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 神戸, 5 月 19 日, 2016 年
- 18) 馬嶋貴正、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症 (MS) 患者における経時的な脳容積変化に関わる因子. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 神戸, 5 月 19 日, 2016 年
- 19) 浅見裕太郎、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症における視神経炎後の視神経径の変化と網膜視神経繊維層の菲薄化の関係. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 神戸, 5 月 19 日, 2016 年
- 20) 横手裕明、鎌田智幸、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症において血中レチノール結合蛋白値は脳容積減少率と関連する. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 神戸, 5 月 19 日, 2016 年
- 21) 橋口愛、三條伸夫、小宮亜弓、前田早紀、畑崎萌衣、中山ちひろ、三浦和香菜、櫻井美穂、沼沢祥行、馬嶋貴正、能勢裕里江、松本裕希子、浅見裕太郎、塚原良子、横田隆徳. 注意障害から見た多発性硬化症、視神経脊髄炎患者に対する看護師に必要な視点の考察. 第 57 回日本神経学会学術大会 (メディカルスタッフポスターセッション). 神戸, 5 月 20 日, 2016 年
- 22) 沼沢祥行、服部高明、石合純夫、小林禅、鎌田智幸、小寺実、石橋哲、三條伸夫、水澤英洋、横田隆徳. 縫線核を含む脳幹梗塞がうつを生じる. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 神戸, 5 月 20 日, 2016 年
- 23) 銭谷怜史、三條伸夫、石川欽也、桑原宏哉、水澤英洋、横田隆徳. 橋本病を合併する SCA6、SCA31 における小脳失調重症度の検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 神戸, 5 月 20 日, 2016 年
- 24) 赤座実穂、叶内匡、尾崎心、佐藤望、西田陽一郎、大久保卓哉、石橋哲、三條伸

- 夫、笹野哲郎、角勇樹、横田隆徳. 免疫グロブリン大量療法単独治療の多巣性運動ニューロパチーにおける軸索変性の検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 神戸, 5 月 20 日, 2016 年
- 25) 板谷早希子、尾崎心、桑原宏哉、佐藤望、石橋哲、三條伸夫、横田隆徳. Epstein-Barr ウイルス脳炎 5 例の臨床経過と治療反応性の検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 神戸, 5 月 20 日, 2016 年
- 26) 佐藤武文、尾崎心、大久保卓哉、宮下彰子、板谷早希子、佐藤望、三條伸夫、横田隆徳. 経梅毒の治療指標・治療反応性予測指標に関する後方視的検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 神戸, 5 月 20 日, 2016 年
- 27) 阿部彩織、馬嶋貴正、三條伸夫、高橋祐子、大久保卓哉、横田隆徳. Stiff-Person 症候群 8 例の病型ごとの特徴. 第 57 回日本神経学会学術大会 (医学生・初期研修医 口演日本語). 神戸, 5 月 20 日, 2016 年
- 28) 三浦元輝、飯嶋真秀、佐藤武文、石橋哲、三條伸夫、江石義信、横田隆徳. 神経筋サルコイドーシスでの関節病変の特徴. 第 57 回日本神経学会学術大会 (医学生・初期研修医 ポスター日本語). 神戸, 5 月 20 日, 2016 年
- 29) 大原正裕、三條伸夫、馬嶋貴正、叶内匡、横田隆徳. 抗 MAG 抗体陽性ニューロパチー患者の長期予後の検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (医学生・初期研修医 優秀演題口演日本語). 神戸, 5 月 20 日, 2016 年 最優秀口演賞受賞
- 30) 沼波仁、尾崎心、大久保卓哉、一條真彦、馬嶋貴正、吉岡耕太郎、石橋哲、三條伸夫、横田隆徳. 抗グリシン受容体抗体陽性 PERM の 2 例の検討. 第 57 回日本神経学会学術大会 (ポスター日本語). 神戸, 5 月 20 日, 2016 年
- 31) Masahito Yamada, Tsuyoshi Hamaguchi, Yu Taniguchi, Kenji Sakai, Tetsuyuki Kitamoto, Masaki Takao, Shigeo Murayama, Yasushi Iwasaki, Mari Yoshida, Hiroshi Shimizu, Akiyoshi Kakita, Hitoshi Takahashi, Hiroyoshi Suzuki, Hironobu Naiki, Nobuo Sanjo, Hidehiro Mizusawa. Possible iatrogenic transmission of cerebral amyloid angiopathy and subpialA β deposition via cadaveric dura mater grafting. 5th International CAA Conference 2016, Boston, USA, Sep 8-10, 2016
- 32) Yoko Ito, Nobuo Sanjo, Yukiko Matsumoto, Takanori Yokota. Optimal starting time of cholinesterase inhibitors for amnesic MCI. Alzheimer's Association International Conference 2016, Toronto, Canada, Jul 14-28, 2016.
- 33) Fumiko Furukawa, Nobuo Sanjo, Atsushi Kobayashi, Tsuyoshi Hamaguchi, Masahito Yamada, Tetsuyuki Kitamoto, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota. Colocalization of A β 42 with PrPSc plaques in the brain of the Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with the P105L mutation. Alzheimer's Association International Conference

2016, Toronto, Canada, Jul 14-28, 2016.

- 34) 浅見裕太郎、横手裕明、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症における視神経炎発症部位と慢性期の視神経萎縮の関係. 第28回日本神経免疫学会学術集会(ポスター), 長崎, 9月30日, 2016年
- 35) 馬嶋貴正、阿部沙織、三條伸夫、横田隆徳. Stiff-Person Spectrum Disorder の治療反応性の解析. 第28回日本神経免疫学会学術集会(口演), 長崎, 9月30日, 2016年
- 36) 銭谷怜史、三條伸夫、石川欽也、冨田誠、桑原宏哉、水澤英洋、横田隆徳. 脊髄小脳失調症6型と31型の症例における抗甲状腺抗体の有無と運動失調の重症度との関連. 第28回日本神経免疫学会学術集会(口演), 長崎, 9月30日, 2016年
- 37) 横手裕明、融衆太、鎌田智幸、三條伸夫、横田隆徳. NEDA-3を満たすがNEDA-4を満たさない多発性硬化症患者の臨床的特徴 ~病態修飾薬との関連性~. 第28回日本神経免疫学会学術集会(口演), 長崎, 9月29日, 2016年
- 38) 三條伸夫、天野永一郎、石橋哲、大久保卓也、横田隆徳. 症状の著明な改善が認められた進行性多巣性白質脳症の2例. 第21回日本神経感染症学会総会・学術大会(口演)、金沢、10月21日、2016年
- 39) 天野永一郎、尾崎心、今井耕輔、三條伸夫、横田隆徳. 免疫不全症およびParvovirus B19(PVB19)感染症を背景に脳炎を発症した48歳女性例. 第21回日本神経感染症学会総会・学術大会(口演)、金沢、10月20日、2016年 最優

秀学会賞受賞(症例報告部門)

- 40) 大原正裕、三條伸夫、馬嶋貴正、叶内匡、横田隆徳. 抗MAG抗体陽性ニューロパチー患者の長期予後の検討. 第46回日本臨床神経生理学会学術大会. 郡山, 10月29日, 2016年

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

臨床経過の異なるコドン 102 変異を伴う Gerstmann–Sträussler–Scheinker 病 2 症例の臨床病理学的検討

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
研究協力者：児矢野繁 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学
研究協力者：岸田日帯 横浜市立大学附属市民総合医療センター神経内科
研究協力者：多田美紀子 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学
研究協力者：橋口俊太 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学

研究要旨

コドン 102 変異を伴う Gerstmann–Sträussler–Scheinker 病（GSS）の中で異なる臨床経過を呈する 2 症例の臨床病理学的な比較検討を行った。脊髄小脳変性症に類似した経過を呈する例を慢性例，認知症が急速に進行する孤発例の CJD に類似する例を急速進行例として，この 2 つの経過を呈した症例の臨床所見，脳波所見，MRI 画像所見，髄液所見，病理学的所見を比較検討した結果，2 症例では，初期の MRI 画像所見，髄液所見が異なり，共通した神経病理所見に加えて，異常プリオン蛋白の異なる沈着パターンを呈した。

A. 研究目的

コドン 102 変異を伴う Gerstmann–Straussler–Scheinker 病（GSS）の中で異なる臨床経過を呈する 2 症例の臨床病理学的な比較検討を行うことを目的とする。

B. 研究方法

コドン 102 変異を伴う GSS には異なる 2 つの臨床病型例が言われており，脊髄小脳変性症に類似した経過を呈する例を慢性例，認知症が急速に進行する孤発例の CJD に類似する例を急速進行例として，この 2 つの経過を呈した症例の臨床所見，脳波所見，MRI 画像所見，髄液所見，病理学的所見を比較検討した。

（倫理面への配慮）

本症例の症例発表についてはご家族に対

し説明し、同意をいただいている。

C. 研究結果

脳発症年齢は慢性例が 53 歳，急速進行例が 52 歳，性別はいずれも女性，死亡までの経過は慢性例が 8 年で急速進行例が 3 年（無動性無言までは 5 年と 1 年），臨床症状では慢性例が小脳性運動失調の経過で，5 年後に認知機能障害が出現しているのに対し，急速進行例は精神症状を含めた認知機能障害が急激に進行した。脳波所見はいずれも PSD を認めなかった。MRI 画像所見では慢性例が発症当初，軽度の小脳萎縮のみであったのが 5 年後に拡散強調画像で基底核，大脳皮質に高信号を認め，急速進行例では当初から著明な大脳萎縮と拡散強調画像における大脳皮質，基底核，視床枕の高信号を認めた。髄液所見で

は急速進行例でのみ総 tau 蛋白高値，14-3-3 蛋白陽性であった。病理学的所見では 2 症例とも大脳皮質，基底核，視床，小脳皮質，脳幹の多数の amyloid plaques に加え顕著な白質の変性，萎縮を認めたが，慢性例では加えて，異常プリオン蛋白のシナプス型沈着が大脳皮質ならびに小脳皮質にあり，急速進行例では海綿状変化や神経細胞脱落が著明であるという特徴があった。

D. 考察

コドン 102 変異を伴う GSS で異なる臨床病型には慢性例と急速進行例があるが，臨床病型，髄液所見，初期の脳 MRI，神経病理所見に差異があり，その原因には未知の因子が示唆される。

E. 結論

コドン 102 変異を伴う GSS で異なる臨床病型を呈した 2 症例では，初期の MRI 画像所見，髄液所見が異なり，共通した神経病理所見に加えて，異常プリオン蛋白の異なる沈着パターンを呈した

【参考文献】

Miguel A. Riudavets MA, Sraka MA, Schultz M, Rojas E, Martinetto H, Begué C, Halac IN, Poleggi A, Equestre M, Pocchiari M, Sevlever G, Taratuto AL, Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrome with Variable Phenotype in a New Kindred with PRNP-P102L Mutation. Brain Pathol 2014 24:142-147

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

MM2 視床型 sCJD に類似した臨床症状、画像所見を呈した前頭側頭型認知症の 1 剖検例

研究分担者：犬塚 貴	岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野
研究協力者：林 祐一	岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野
岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理部門
竹腰 顕	岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野
吉倉延亮	岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野
浅野隆彦	岐阜大学大学院医学系研究科 放射線医学分野
木村暁夫	岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野
佐藤克也	長崎大学大学院医歯薬総合研究科 運動障害リハビリテーション分野
北本哲之	東北大学医学系研究科 病態神経学分野
吉田眞理	愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理部門

研究要旨

MM2 視床型 sCJD の臨床診断上、不眠、精神症状、自律神経症状に加え、FDG-PET や SPECT での両側視床の代謝低下、血流低下が有用とされている。しかし、これらの検査の感度、特異度は明らかではない。我々は、進行性認知症、睡眠異常を来し、SPECT で両側視床の血流低下を認めながらも、剖検の結果、前頭側頭型認知症であった 1 例を経験したので報告した。プリオン蛋白染色、視床および前頭葉サンプルでのウエスタンブロットではいずれも異常を認めず、プリオン病を否定した。

両側性の視床の血流低下には、視床の両側性病変による場合と視床に明瞭な病変がなくても大脳皮質の病変から、遠隔効果によって視床血流の低下が生じる場合の 2 つのタイプがある。剖検所見を踏まえると本例の両側視床の血流低下の原因は、前頭・側頭葉の病変による遠隔効果ではないかと推定した。SPECT 所見での両側性の視床の血流低下は、MM2 視床型 sCJD の診断に有用な検査結果であるものの、必ず剖検をして診断が正しいかどうかを確かめる必要がある。また、FTLD においても、RT-QUIC が偽陽性を示すことがあるので注意が必要である。

A. 研究目的

MM2 視床型 sCJD の臨床診断上、不眠、精神症状、自律神経症状に加え、FDG-PET や SPECT での両側視床の代謝低下、血流低下が有用とされている。しかし、これらの検査の感度、特異度は明らかではない。我々は、

進行性認知症、睡眠異常を来し、SPECT で両側視床の血流低下を認めながらも、剖検の結果、前頭側頭型認知症であった 1 例を経験したので報告する。

B. 研究方法

症例は剖検時 69 歳女性。11 か月にわたる進行性認知症、3 か月前から過眠、1 か月前から不眠を認めた。当科入院時には、無言無動、両側四肢腱反射亢進、前頭葉徴候を認めた。筋萎縮や fasciculation は認めなかった。頭部 MRI 検査では側頭葉および前頭葉に軽度の萎縮を認めた。DWI では異常信号を認めなかった。^{99m}Tc-ECD-SPECT の eZIS 解析では、両側視床の血流低下を認めた。PRNP 遺伝子検査では変異はなく、codon 129 は M/M で、髄液検査では、14-3-3 蛋白、総 τ 蛋白は正常、RT-QUIC が陽性であった。不眠、認知症、SPECT 所見などから MM2 視床型と臨床診断した。診断 1 か月後に死亡されたので剖検した。

(倫理面への配慮)

家族の同意を得て剖検を行った。

C. 研究結果

剖検の結果、「FTLD-TDP type A with upper motor neuron-predominant motor neuron disease」と診断した。プリオン蛋白染色、視床および前頭葉サンプルでのウエスタンブロットでは異常を認めず、プリオン病を否定した。

D. 考察

前頭側頭型認知症で両側の視床血流低下を来すことは稀で、両側の視床に病変が及んだ時のみが報告されている。両側性の視床の血流低下には、「視床の両側性病変による場合」と大脳皮質から視床への投射線維の影響により、「視床に明瞭な病変がなくても、大脳皮質の病変からの遠隔効果によって視床血流の低下が生じる場合」の 2 つのタイプがある。剖検所見を踏まえると本例では両側

大脳皮質病変による遠隔効果ではないかと推定した。

E. 結論

SPECT 所見での両側性の視床の血流低下は、MM2 視床型 sCJD の診断に有用な検査結果であるが、必ず剖検をして診断が正しいかどうかを確かめる必要がある。また、FTLD においても、RT-QUIC が偽陽性を示すことがあるので注意が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hayashi Y, et al. An autopsy-verified case of FTLD-TDP type A with upper motor neuron-predominant motor neuron disease mimicking MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 2016;10: 492-501.
- 2) Hayashi Y, et al. Preserved regional cerebral blood flow in the occipital cortices, brainstem, and cerebellum of patients with V180I-129M genetic Creutzfeldt-Jakob disease in serial SPECT studies. *J Neurol Sci* 2016; 370: 145-151.
- 3) 林 祐一、ほか. クロイツフェルト・ヤコブ病患者の医療連携に関する問題点と出前講演会の有用性. 日本難病医療ネットワーク学会雑誌 (in press)

2. 学会発表

- 1) Hayashi Y, et al. An autopsy-verified case of FTLD-TDP with upper motor neuron predominant motor neuron disease mimicking MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob

disease. PRION 2016, Tokyo,
2016/5/11.

- 2) 林 祐一、ほか. V180I-129M genetic
Creutzfeldt-Jakob 病の SPECT 所見に
関する検討.第 57 回日本神経学会学術大
会.神戸、2016/5/19.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

プリオン病患者宅への同行訪問と今年度の近畿ブロックにおける プリオン病サーベイランス状況

研究分担者：望月秀樹 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
研究協力者：三原雅史 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
：隅 寿恵 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
：小仲 邦 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

研究要旨（プリオン病患者宅への同行訪問と今年度の近畿ブロックにおける プリオン病サーベイランス状況）

大阪府からの委託事業である難病患者への同行訪問事業を通じて経験した、孤発性プリオン病の在宅療養について報告する。症例は70代男性。妻、子供2人あり。2か月前から異常行動あり、慣れた道が分からなくなった。在宅療養を希望され、在宅療養支援者を交えて会議を行い自宅退院したが、介護状況は非常に過酷であった。問題点として、介護力不足と在宅療養支援体制の不十分さがあげられた。本症例に限らず、急速に認知症が進行するプリオン病患者における在宅療養支援について解決すべき問題が多い。上記報告に加えて、2017年1月までの近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況についてもあわせて報告した。

A. 研究目的

（プリオン病患者宅への同行訪問）

大阪府からの委託事業である難病患者の同行訪問事業を通じて、孤発性CJD患者宅へ同行訪問した。急速に認知症が進行する過酷な神経難病に対する在宅療養について検討する。

（今年度の近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況）

昨年度より当科が担当することとなった、近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況について、2017年1月までの状況と現状の問題点について報告する。

B. 研究方法

（プリオン病患者宅への同行訪問）

在宅療養支援の要となる訪問診療医、訪問看護師、ケアマネージャーと退院前会議を行い、退院後に患者自宅を同行訪問した。プリオン病患者の在宅療養について検討する。

（今年度の近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況）

2015年4月以降の近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況について報告し、現状での課題について検討する。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

(プリオン病患者宅への同行訪問)

症例は 70 代男性。妻、子供 2 人あり。2 か月前から、薬箱に食べ物を入れるなど異常行動あり翌月には慣れた道が分からなくなった。大阪の長男宅へ転居。

入院時、多動傾向だが易怒性はなかった。自発性の低下、作話、保続、会話内容の理解困難あり。MMSE22/30 (場所-1、計算-5、再生-1、模写-1) であった。検査の結果、孤発性プリオン病と診断された。自宅での療養を希望され退院した。保健師、在宅療養の関係者を交えて退院前会議を行った。

退院して 1 か月後の同行訪問時には、意思疎通不可能で ADL は全介助であった。座ることが理解できず、家の中を徘徊した。妻は患者の動作が常に気になり専門医からの生活指導が耳に入らない様子であった。在宅療養支援や認知症患者への対応について在宅療養関係者と情報共有し同行訪問を終了した。家族は強く入所を希望したが、2 カ月間の在宅療養を継続せざるをえなかった。問題点として、急速に進行する認知症のため介護が非常に困難であったに関わらず、介護者が妻のみであったこと、在宅療養支援体制が十分でなかったことがあげられた。

(今年度の近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況)

今年度は 12 月末までの時点で、143 件の調査依頼があり、大阪府 56 例、兵庫県 37 例、京都府 25 例、滋賀県 12 例、奈良県 9 例、和歌山県 4 例とほぼ人口比と同様の分布であった。また、2011 年より前年度末までに、近畿ブロックでは 189 例分の調査結果が未回収であったが、都道府県担当専門医を通じて各施設への働きかけを行った結果、2017 年 1 月末までの時点で 78 例から調査結果の回答が得られている。

D. 考察

(プリオン病患者宅への同行訪問)

急速に認知症の進行するプリオン病における在宅療養については、症状変化が早く支援体制がニーズに追いつかないことを退院前から念頭に置き退院後調整をする必要がある。今回、同行訪問を通してプリオン病の在宅療養状況を経験し本問題点が明らかとなった。

(今年度の近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況)

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

E. 結論

急速に認知症の進行する孤発性プリオン病の在宅療養に当たっては、退院前だけでなく、退院後も専門医として在宅療養を支援する体制が重要である。引き続き各都道府県担当専門医と連携して、プリオンサーベイランス調査結果を効率的に回収する体制を構築していきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 奈古由美子ら 当院における難病患者在宅医療支援事業とその役割について 第 34 回日本神経治療学会 2016 年 11 月 5 日 米子
- 2) 井狩知幸ら 難病患者在宅医療支援事業における神経筋難病患者の地域医療との関わり 第 4 回日本難病医療ネットワー

ク学会学術集会 2016年11月19日
愛知

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス

研究分担者：阿部康二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
研究協力者：佐藤恒太 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

研究要旨

本邦でクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランス委員会が設置されてからの15年あまりの調査にて我が国のプリオン病の実態が明らかにされてきている。特に遺伝性プリオン病の病型分布においてはV180IおよびM232Rの変異の頻度が高く、欧米とは異なった傾向を示している。我々はプリオン病サーベイランスの結果に基づき中国四国地区におけるプリオン病の実態について検討を行った。

2015年10月から2016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25例、うち孤発性CJD22例、遺伝性CJD2例、獲得性CJD1例であった。また診断不明あるいは他の疾患による保留または否定が15例であった。当該地区における1999年4月から2016年9月の通算では、284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CJD230例（81.0%）、遺伝性CJD48例（16.9%）、獲得性CJD（硬膜移植後）6例（2.1%）で全国平均とほぼ同様であった。変異型CJDは同定されなかった。遺伝性CJDのPRNP蛋白遺伝子の変異別頻度は、V180I36例（75.0%）、M232R9例（18.8%）、E200K1例（2.1%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（P102L）1例（2.1%）、家族性致死性不眠症1例（2.1%）、D178N1例（2.1%）の順であった。

2013年9月から2016年9月に限るとV180I変異症例が14例増えており、全国統計に比べて、V180Iの頻度が高いばかりでなく、近年報告数が益々増加していることが示唆された。

A. 研究目的

プリオン病サーベイランスの結果に基づき、中国四国地区におけるプリオン病の実態を明らかにする。

B. 研究方法

中国四国地区においてプリオン病サーベイランス委員会に報告された全351例（1999

年4月から2016年9月）について、中国四国各県のCJD担当専門医の協力のもとに電話・訪問調査を行い、定期的に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東京医科歯科大学医学部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

2015年10月から2016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25例、うち孤発性CJD 22例、遺伝性CJD 2例、獲得性CJD 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15例であった。当該地区において当委員会に報告された全391例(1999年4月から2015年9月)のうち、284例がプリオン病(确实、ほぼ确实、疑い)と判定された。その内訳は、弧発性CJD 230例(81.0%)、遺伝性CJD 48例(16.9%)、獲得性CJD(硬膜移植後) 6例(2.1%)で全国平均とほぼ同様であった(図1)。

遺伝性CJDのPRNP蛋白遺伝子の変異別頻度は、V180I 36例(75.0%)、M232R 9例(18.8%)、E200K 1例(2.2%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(P102L) 1例(2.1%)、家族性致死性不眠症 1例(2.1%)、D178N 1例(2.1%)の順であり、全国調査との乖離が見られた(図2)。

D. 考察

中四国地域は遺伝性プリオン病のうち、V180Iの頻度が全国統計(約40%)に比べて、明らかに高く、E200K・P102Lの頻度が小さいという特徴が見られた。以上より本邦の遺伝性プリオン病の分布には地域差が

あると考えられた。また、2012年9月から2015年9月に限るとV180I変異症例が12例増えており、全国統計に比べて、V180Iの頻度が高いばかりでなく、近年報告数が益々増加していることが示唆された。

[参考文献]

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(2016/4/1~2017/3/31発表)

1. 論文発表

- 1) Honda H, Matsuzono K, Fushimi S, Sato K, Suzuki SO, Abe K, Iwaki T. C-Terminal-Deleted Prion Protein Fragment Is a Major Accumulated Component of Systemic PrP Deposits in Hereditary Prion Disease With a 2-Bp (CT) Deletion in PRNP Codon 178. J Neuropathol Exp Neurol. 2016 Sep 15.

2. 学会発表

- 1) Kota Sato, Koji Abe. Prospective surveillance data of human prion

disease in the Chugoku and Shikoku regions of Japan. Prion 2016 Tokyo. Poster No. P-108, May. 2006, Tokyo, Japan.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

なし

図 1. プリオン病患者の病型分類

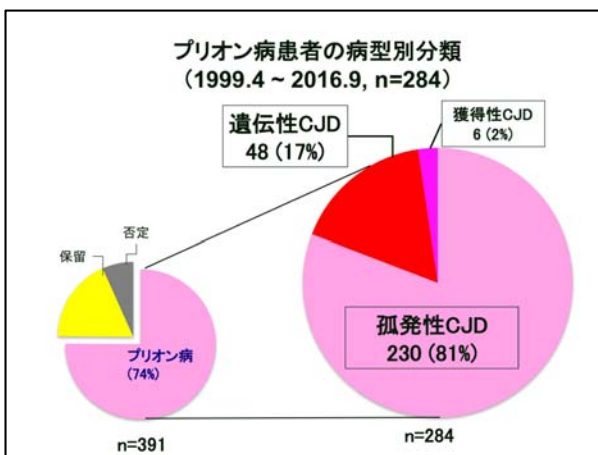
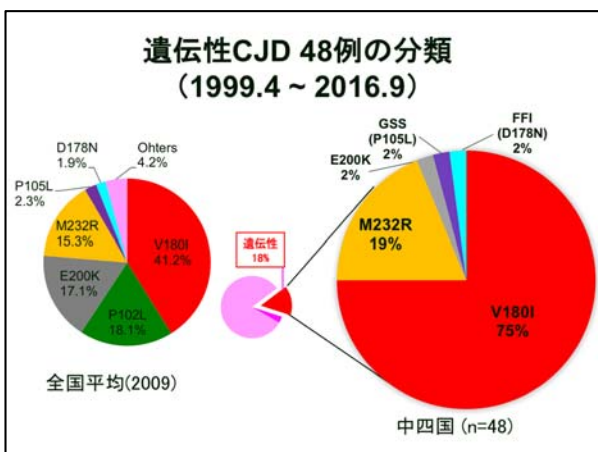


図 2. 遺伝性プリオン病の全国調査との比較



P102L 変異を有する GSS の臨床疫学的研究

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

研究要旨

コドン 102 変異を伴う Gerstmann-Stäussler-Scheinker 病（GSS-102）の本邦における臨床疫学的検討を行った。今回はあらたに把握できた多数の九州南部在住の症例を解析に加えたため、GSS-102 の九州在住者もしくは九州出身者の割合の合計は 76.3%となった。GSS-102 はこれまでに検証されていたように、九州北部と九州南部に二大集積地が存在する。GSS-102 の 87.7%は家族歴を有し、浸透率の高い変異である。GSS-102 には家族性脊髄小脳変性症に類似した緩徐な経過をとる典型的な症例と、クロイツフェルト・ヤコブ病によく似た急性の経過をとる症例とがある。典型例と急速進行例とを比較した場合に臨床パラメータに差異がないかを調べたところ、頭部 MRI 拡散強調画像での高信号を有する群で無動無言状態に陥るまでの期間が有意に短いことが明らかとなった。

A. 研究目的

コドン 102 変異を伴う Gerstmann-Stäussler-Scheinker 病（GSS-102）が遺伝性プリオン病の中で占める割合は欧米に比べ本邦でより高い。GSS-102 の症例を多数追加し、本邦におけるより正確な臨床疫学的検討を行う。

B. 研究方法

1999 年から 2016 年までにクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランス委員会で検討された症例のうち、GSS-102 を抽出し、それに 2016 年に新たに把握できた鹿児島大学で診療された GSS-102 症例を追加した。その出身地、現在の居住地、家族歴の有無、臨床症状、脳波所見、MRI 画像所見、髄液所見などについて検討した。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

合計 114 例の GSS 症例が集積された。現在の居住地は、北海道 3、東北 1、関東 22、東海 3、近畿 11、中国 2、九州 72 であり、九州在住者が 63.2%を占めた。九州以外に居住している 42 人のうち、出生地が九州である者が 15 人（35.7%）であったため、九州在住もしくは九州出身者の占める割合は $87/114 = 76.3\%$ となった。

九州居住者の内訳は、福岡 22、佐賀 15、熊

本 1、鹿児島 31、宮崎 3 であり、北部と南部に二大集積地がある。

GSS-102 の 100 人 (87.7%) が家族歴を有していた。初発症状は 75 人 (65.8%) がふらつきまたは歩行障害であり、認知症での発症は 11 人 (9.6%) であった。下肢のしびれで発症したのも 7 人 (6.1%) いた。

脳波上 PSD が観察されたのは 13 人 (11.4%) であった。MRI 拡散強調画像で高信号を呈したのは 41 人 (36.0%) であった。無動無言状態になるまでの期間は、高信号あり群で 17.9 ± 17.7 カ月、高信号なし群で 52.7 ± 21.6 カ月であった ($p < 0.0001$)。また、九州北部群では 27.6 ± 18.8 カ月、九州南部群では 44.6 ± 25.6 カ月であったが、統計学的に有意差はなかった ($p = 0.0586$)。

D. 考察

これまで CJD サーベイランスにて検討されてこなかった南九州の症例を今回多数加えることができ、より実際の状況に近い GSS-102 の臨床疫学調査を行うことができた。

患者数が増加したことで、以前の調査時よりもさらに九州在住の患者数が増加し、GSS-102 の九州偏位が強調される結果となった。九州のなかでの集積地はこれまでと同様、北部と南部の 2 ヶ所である。患者の両親や祖父父母の出身までは今回の調査では調べておらず、そこまで調査ができると九州偏位はさらに明らかになる可能性もある。

GSS-102 には家族性脊髄小脳変性症に類似した緩徐な経過をとる典型的な症例と、CJD によく似た急性の経過をとる症例とがある。これら両者は別個に独立している亜型と考えるよりは、その中間型もあること、また同一家系内に両方の型が併存している場合

があることなどより、スペクトラムとしてとらえず方が適切なのではないかと現時点では考えている。

病名についても今後は検討する必要がある。急速進行性の症例を CJD-102 のような呼称にすることもありうるかもしれないが、現状では上記の 2 つの臨床型がはっきりと独立していないと考えていることより、当面は GSS-102 と記載しておく。

典型例と急速進行例とを比較した場合に、臨床パラメータに差異がないかを調べたところ、頭部 MRI 拡散強調画像での大脳皮質高信号の有無で無動無言状態に陥るまでの期間に有意差が明らかとなった。すなわち、MRI 上高信号を呈する GSS-102 は無動無言状態になるまでの期間が有意に短いことが示された。

今後は、他の臨床パラメータの検証、典型例と急速進行性の病理所見の差、九州内の北部と南部の臨床症状の違いなどを検証してゆく予定である。

E. 結論

今回、九州南部症例が相当数加わったことで、GSS-102 患者の九州偏位がさらに強調され、遺伝性プリオン病のうち GSS-102 の占める割合が増加した。北部と南部の集積の程度はほぼ同程度と考えられた。

[参考文献]

- 1) Arata H, Takashima H, Hirano R, Tomimitsu H, Machigashira K, Izumi K, Kikuno M, Ng AR, Umehara F, Arisato T, Ohkubo R, Nakabeppu Y, Nakajo M, Osame M, Arimura K. Early clinical signs and imaging findings in Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome (Pro102Leu). *Neurology*

66:1672-8, 2006.

3. その他

なし

- 2) 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 133:3043-57, 2010.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Amano Y, Kimura N, Hanaoka T, Aso Y, Hirano T, Murai H, Satoh K, Matsubara E. Creutzfeldt-Jakob Disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting asymmetric cortical high-intensity on magnetic resonance imaging. Prion 9: 29-33, 2015

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究

研究分担者：齊藤延人 東京大学医学部附属病院

研究協力者：高柳俊作 東京大学医学部附属病院

研究要旨（プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究）

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

金沢大学および国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

1) 新規インシデント事例

平成 28 年は新規インシデント事案が 2 件あり、ともに現地調査を行った。

（1 例目の調査概要）

本症例は、当該病院で、2014 年 3 月に、両側慢性硬膜下血腫の手術を施行し、2014 年 12 月、進行性認知障害などで発症し、CJD と診断されたケースであった。手術器械の滅菌方法を確認したところ、Washer disinfecter で洗浄していない器械でも、その後のオートクレーブ滅菌が 135℃ 8 分しか行われていなかった。リスク保有可能性者としては、23 人がピックアップされた。

（2 例目の調査概要）

本症例は、遺伝性 CJD（P102L 変異）の症例で、2014 年 7 月に、当該病院で脳動脈瘤に対するクリッピング術を行い、2015 年 9 月に、CJD が発症したケースであった。手術器械の滅菌方法を確認したところ、Washer disinfecter で洗浄していない器械でも、その後のオートクレーブ滅菌が 134℃ 8 分しか行われて

いなかったなど、不十分な状況であった。
リスク保有可能性者としては、10人が
ピックアップされた。

- 2) これまでに17事例がフォローアップの
対象となっている。このうち今年度末ま
でに4事例の10年間のフォローアップ
期間が終了している。これまでのところ、
二次感染の発生はない。

D. 考察

近年、多くの神経変性疾患の原因蛋白が、
プリオンとしての性質を有していて、動物
の脳へ伝達可能である事が判明してきて
いる。そのため、今回、アルツハイマー病
やパーキンソン病の患者が、脳深部刺激療
法や脳腫瘍の手術を受ける事で、手術器具
の汚染とそれを介した感染を起こす可能
性があるかという事に関して、多方面から、
文献などの情報収集を行い、検討を行った。
その結果、現時点では、病気自体が、感染・
発症する、明らかなデータはない事が判明
した。今後も、この点に関しては、最新の
文献などに注意して、適宜、検討を行って
いく予定である。

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. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

DBS(deep brain stimulation: 脳深部刺激)療法に着目した 手術器械の滅菌状況ならびに添付文書の検証

研究分担者：太組一朗 日本医科大学武蔵小杉病院・脳神経外科

研究要旨

CJD ハイリスク手技の一つである DBS 手術を対象に、手術器械の添付文書を中心にプリオン病感染予防ガイドライン 2008(2008GL)の充足状況を検討した。実効的には 2008GL 遵守は可能であるが、添付文書には 2008GL を遵守していない記載が見られた。CJD ハイリスク手技に供される手術器械のうち、今後新たに新規に製造販売承認される医療機器は 2008GL を充足するような記載とされるようなチェック機構が必要であると共に、GL のアップデートが必要であると考えられた。

A. 研究目的

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(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。2008GL の実施が浸透すれば CJD インシデント認定されるケースは減少する。これまでプリオン病インシデント数が減少したとまでは言えないものの、術前に CJD 診断がなされてからハイリスク手技が行われるケースは減少しており、一定の効果をあげていると考えることができる。

多くの病院において手術器械を管理しているのは、医師・看護師その他の医療スタッフから構成される「手術部スタッフ」であり彼らを中心として洗浄滅菌が行われているが、これまでの CJD インシデント事例現地調査においても、ほぼどの施設においても手術部スタッフは 2008GL と共に手術器械添付文書を参考にしている。すなわち、2008GL に推奨されている方法は添付文書でバリデ

ーションされない限り実施されない。

今回我々は、「神経変性疾患の原因タンパクの感染性とその予防について」での検討対象疾患であるパーキンソン病に対して行われる DBS(deep brain stimulation: 深部脳刺激)手術に供される手術器械の滅菌状況を改めて調査し、添付文書記載内容と共に検討を行った。

B. 研究方法

- 1) 自施設ならびに他施設で使用されている DBS 手術器械の添付文書が 2008GL を遵守しているかを検証した。
- 2) 当該手術器械の添付文書が 2008GL 内容を満たした記載がないものに対して、手術器械の製造販売業社に対して聞き取りを行った。

(倫理面への配慮)

すでに臨床現場で実施されている方法並びに添付文書の検討なので、倫理面に対する特段の配慮は不要である。

C. 研究結果

1) 自施設における DBS 手術は、すべて 2008GL を満たしていた。これは現行の製造販売製品による安全な手術が可能であることを意味する。他施設の DBS 手術では現在販売終了の製品が使用されている実態もあり、添付文書の改訂は望めない状況であった。さらに頭蓋内電極を滅菌再使用している状況が窺われ、滅菌条件の調査が必要であると考えられた。一方、DBS 手術に供される手術器械の添付文書には 2008GL に必ずしも即していない記載が見られた。これは以下の 2 通りであった。

① 2008GL を満たしているものと満たしていないものが併記されている事例(Leksell Frame エレクタ株式会社)

② 2008GL を満たした記載が見受けられない事例(マイクロターゲティングドライブ 日本メドトロニック社)

2) 上記(1)②の製造販売業社に対して、平成 28 年 12 月「添付文書の記載内容を 2008GL 準拠されるよう自主的変更いただけないか」という目的で聞き取りを行った。これに対して同社から同年同月寄せられた回答は『「マイクロターゲティングドライブをプリオン病感染防止ガイドラインに記載してある方法にて滅菌した場合、製品の機能、精度に対して著しい影響が出る可能性があるため、添付文書に記載している滅菌方法の変更は技術的観点より、難しい。ご指摘を頂いた点を弊社内の安全管理部、薬事部にて検討

した結果である。」「後継機種では脳内に直接接触する部分についてはディスプレイ製品を採用している』であった。

D. 考察

今年度の調査では、手術器械の数が多いため DBS 手術は現在製造販売されている製品により 2008GL 条件を充足する方法で行うことが改めて認識された一方、手術器械の添付文書という観点からは必ずしも 2008GL を充足されないことが判明した。現在製造販売が行われている製品においては医療現場の混乱をきたさないためにも、2008GL を充足した記載変更されるよう添付文書改訂が強く望まれるが、医療機器添付文書は一旦承認されたあとは特段の見直しの機会が設けられていないこともあり、改訂は容易でないことが判明した。少なくとも、今後あたりに販売承認する医療機器については、CJD ハイリスク手技に供される医療機器添付文書が 2008GL に即した記載となっているか、チェックされるなんらかの仕組みが作られることが望ましいものと考えられた。また、販売終了製品に対する対策と共に、今後策定されるガイドラインにも繰り返し 2008GL 遵守の重要性を盛り込むことが必要であると考えられた。

E. 結論

CJD ハイリスク手技に供される手術器械において、新しく製造販売される医療機器については添付文書が 2008GL を充足していることが求められる。現状では添付文書の即時改訂は容易でないことから、ガイドラインの継続的アップデートが望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 【プリオン病ならびに遅発性ウイルス感染症-最近の知見】 プリオン病の感染予防対策インシデント事例対策を中心に(解説/特集)太組 一朗,三條 伸夫,高柳 俊作,斎藤 延人,水澤 英洋. 神経内科 84(3) 280-284, 2016.
- 2) 【プリオン病ならびに遅発性ウイルス感染症-最近の知見】 プリオン病の脳波所見(解説/特集)黒岩義之, 太組一朗, 田中章景, 山田正仁, 水澤英洋. 神経内科 84(3) 236-245, 2016.

2. 学会発表

- 1) Takumi I, Saito N, Sanjo N, Takayanagi S, Tamura C, Tsukamoto T, Kuroiwa Y, Ae R, Nakamura Y, Kitamoto T, Hamaguchi T, Yamada M, Kawada Y, Mizusawa H. CJD incidents in Japan. Prion 2016 Tokyo in Conjunction with Asian Pacific Prion Symposium 2016. 20160510-0513. Tokyo, Toko. 【Poster Session】
- 2) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Fujino K, Tamaka M, Kurokawa T, Baba Y, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Periodica EEGs in Japanese CJD surveillance. Prion 2016 Tokyo in Conjunction with Asian Pacific Prion Symposium 2016. 20160510-0513. Tokyo, Toko. 【Poster Session】

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

プリオン病の患者・家族の支援：遺伝カウンセリングの現状と課題

研究分担者：田村智英子 FMC 東京クリニック

研究要旨

我が国のプリオン病症例の約 15%は遺伝性である。近年、プリオン病の遺伝性や発症前診断をめぐって、家族からの問い合わせが増えている。今年度は、プリオン病遺伝カウンセリングの現状と課題を、臨床遺伝専門医を中心とした臨床遺伝の専門家の視点を取り入れてまとめた。

プリオン病という重篤な疾患の遺伝性に気づいた人々は、いろいろな疑問や心配を抱くようになり、就学、就労、結婚、育児などの選択においても、遺伝性プリオン病家系であることが様々な形で影響を及ぼす可能性がある。遺伝性プリオン病の患者・家族の支援にあたる際に、遺伝医療の専門家のノウハウを取り入れ、全国の遺伝カウンセリング専門外来と適切に連携していくことは有用である。また、稀少疾患であるプリオン病やそのサーベイランスの情報を、遺伝の専門家に発信していく努力も必要であると感じられた。

A. 研究目的

近年、プリオン病の遺伝カウンセリングを希望される例、あるいは、主治医から、遺伝カウンセリングに紹介したいと連絡がある事例が増えてきた。我が国においては、プリオン病のサーベイランス事業の一環として遺伝子多型と病型を研究する目的でプリオン蛋白遺伝子の解析が行われているが、日本のプリオン病症例の約 15%は遺伝性プリオン病（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、致死性家族性不眠症）であり、家族歴がなくても、遺伝子解析にて生殖細胞系列の病的バリエーションが見つかり、プリオン病の遺伝性が判明することがある。

一方、日本においては、基幹病院を中心に遺伝性疾患の遺伝カウンセリングを主業務とする専門外来の設置が進んでいる。本年度

は、各地の遺伝診療専門外来にて、稀少疾患であるプリオン病に対応し、遺伝カウンセリングを実施する際の課題を抽出することを目的として調査を行った。

B. 研究方法

論文検索、および、遺伝医療専門機関が登録されている「全国遺伝子医療部門連絡会議」の公開情報から必要事項を抽出した。また、神経内科領域に詳しい臨床遺伝専門医 5 名より、意見聴取を行った。

（倫理面への配慮）

患者・家族のプライバシーに触れる問題はないと考えられる。意見聴取に協力してもらった臨床遺伝専門医は匿名とし、意見内容は一般化して個人が特定できない形でまとめた。

C. 研究結果

以下に、調査で判明した内容についてまとめた。

1) 一般的な遺伝カウンセリングの現状

遺伝カウンセリングという語の示す内容に関しては、遺伝医療の専門家の間でも解釈に幅があり、診療科や疾患領域によっても内容が異なる場合があるが、よく引用される定義として、表 1 に示す米国遺伝カウンセラー学会による定義¹⁾がある。この定義は、日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」においても引用されている（引用表記はないが同一内容）。

表 1：遺伝カウンセリングの定義

（米国遺伝カウンセラー学会、2006）

遺伝カウンセリングとは、疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセスである。このプロセスには、

- 1) 疾患の発生および再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈
- 2) 遺伝現象、検査、マネージメント、予防、資源および研究についての教育
- 3) インフォームド・チョイス（十分な情報を得た上での自律的選択）、およびリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリングなどが含まれる。

Resta R, et al. *Journal of Genetic Counseling* 15 (2), 77-83, 2006

遺伝カウンセリング実施機関としては、全国遺伝子医療部門連絡会議に登録されているような、各地の大学病院、基幹病院、専門病院、および、地域によっては小規模な施設

で行われている例もある。また、特に遺伝カウンセリングを主業務とする専門外来がなくても、日常診療の中で遺伝性疾患について情報提供するなどの形で、遺伝カウンセリング的な行為が行われている場合もあると考えられる。

我が国における遺伝カウンセリングの主たる担い手は、日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会の合同認定資格である臨床遺伝専門医であり、昨年度までに 1269 人が認定されているほか、同 2 学会は、臨床遺伝専門医を補佐する立場として認定遺伝カウンセラーも認定している（昨年度までに 182 人認定）。その他にも、遺伝専門看護師の制度の整備も行われつつある。

遺伝カウンセリングを主業務とする専門外来における面談は、通常 60～90 分、多くの場合、健康保険診療外の私費負担で実施されており、費用の相場は 1 回 5,000～10,000 円、中には 20,000 円を越す施設もあることが知られている。

遺伝診療においては、国内外の共通した考え方として、遺伝学的検査（生殖細胞系列の遺伝子検査をこのように呼ぶことを日本医学会の指針が定めている）の前後に遺伝カウンセリングを行い、被検者やその家族に最新で正確、十分な情報提供を行った上で、被検者の自律的な決断による同意を得て（または代諾者の同意を得て）、解析が行われることが重要とされている。一方、遺伝学的検査と関係なく、疾患の遺伝性について医学的情報やその他の関連情報を提供し、心理社会的支援を行うことも、遺伝カウンセリングの目指す方向性とされている

ただし、遺伝カウンセリングにおける「カウンセリング」や「心理支援」と呼ばれる部分の中身については、様々な文献を参照する

限り、その解釈は多様で、医師の丁寧な説明と考えられていたり、温かく寄り添うといった言葉で表現されたり、ある程度専門的な心理カウンセリングに近い行為とする向きもある一方で、心理カウンセリングで目指す方向性とは異なり遺伝カウンセリングで不安や悩みの軽減を目指すとする意見も散見された。遺伝カウンセリング領域の文献にしばしば登場する「カウンセリング・マインド」は和製英語であり、遺伝カウンセリングにおける心理支援のあり方は専門家の間でもあいまいにとらえられていると言わざるを得ない。実際、遺伝カウンセリング提供者の態度や心理支援技術のあり方は、欧米の文献ではかなり整理されているものの、日本には十分に導入されているとはいいがたい。自律的決断の支援も遺伝カウンセリングの一要素とされているが、支援といっても、「おうちでよく考えてきて」「ご家族で話し合っ」て」「少しずつ病気を受け入れられるといいですね」などにとどまっていることが多いように思われた。

2) 神経変性疾患の遺伝カウンセリングに対応可能な施設

全国遺伝子医療部門連絡会議登録 114 施設の中で、神経変性疾患の遺伝カウンセリングに対応可能な施設を抽出した（表 2）。

表 2: 神経変性疾患の遺伝カウンセリングに対応可能な施設

	神経変性疾患の遺伝カウンセリングに対応可能な施設	遺伝カウンセリングとともに遺伝子検査も実施可能な施設	遺伝カウンセリングはできるが、遺伝子検査はできない施設
北海道	2	2	—

東北	5	2	3
関東	26	21	5
中部	14	12	3
関西	13	9	4
中国	5	5	—
四国	4	3	1
九州	5	5	—
合計	75	59	16

ただし、これらの施設の中にてプリオン病の遺伝カウンセリングの経験がどのくらいあるかという実態は不明である。遺伝性プリオン病の症例数を考えると、プリオン病の遺伝カウンセリング実施数は全国規模でもかなり限定されていることが予想される。

3) プリオン病の遺伝カウンセリングの現状と問題点

今回、5人の神経内科領域の臨床遺伝専門医に、プリオン病の遺伝カウンセリングについて意見を聞いた。それらの意見をふりかえりながら、現状と課題を以下にまとめる。

まず、プリオン病は稀少疾患で、遺伝性プリオン病はさらにその一部であり、遺伝カウンセリング実施例はごく少数と考えられる。そのため、プリオン病症例未経験の臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーが多数いると考えられ、プリオン病のサーベイランスの一環としての遺伝子解析の流れなども知られていない。実際、「プリオン病の遺伝カウンセリングの経験はないが、脊髄小脳変性症、ハンチントン病などと同様に扱えばよいと思う」という意見があった一方で、「プリオン病のことはよくわからない、扱えるか自信がない」という声や、「ハンチントン病もプリオン病も、扱うのが難しい疾患だ」との声も聴かれた。今後、遺伝医療の専門家に、プリオン病とそのサーベイランスに関する情

報を発信していく努力が必要と考えられた。

一方、遺伝医療の専門家からみると、通常は、遺伝カウンセリングを行ってから遺伝学的検査（遺伝子検査）を実施し、その結果を遺伝カウンセリングで伝えるという流れであるが、プリオン病においては、この流れにのらない形で遺伝子検査が行われ、その結果を聞いてからはじめて人々が遺伝カウンセリングを受けることになるため、遺伝カウンセリング従事者としては、違和感があることも否めない。V180I など病的バリエーションの種類によっては非常に浸透率が低く、家族歴がまったくないが遺伝性疾患であると考えねばならないケースが多い状況も、プリオン病の遺伝カウンセリングをさらに複雑化している。実際、「遺伝医療の専門家による遺伝カウンセリングを経ずに遺伝子の解析を行っていることは問題だ」「家族歴がなくても遺伝性が判明する可能性があることについて、十分な事前説明が必要ではないか」といった意見も複数の臨床遺伝専門医から聞かれた。一方で、日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」には、「すでに発症している患者を対象とした遺伝学的検査は（中略）これらの遺伝学的検査の事前の説明と同意・了解（成人におけるインフォームド・コンセント、未成年者等におけるインフォームド・アセント）の確認は、原則として主治医が行う。」とも書かれており、日本神経学会の「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009」³⁾でも、有症者の診断のための遺伝学的検査を神経内科医が行うことが認められていることから、「遺伝カウンセリング外来を経なくても、有症者の遺伝学的検査は神経内科の主治医が行ってよいはず」との意見もあった。プリオン病のサーベイランスの一環として多型を調べる遺伝学的検

査で遺伝性プリオン病がわかることを遺伝学的検査における二次的所見（偶発的所見）の議論にあてはめてはどうかという意見もあった。いずれにしても、日本の遺伝医療の専門家の間では、安易な遺伝学的検査実施には慎重な意見が強いと思われ、そうした中でプリオン病のサーベイランス研究における遺伝学的検査実施例を増やすにはどうしたらよいか、方策を練る必要があると思われた。

また、神経内科医が取り扱ったとしても遺伝カウンセリングの専門家が扱ったとしても、どちらにしても家族歴がないのに常染色体優性遺伝病と告げられた家族の動揺や混乱、心配にどう対応するかは大きな課題である。さらには、非常に重篤で治療法のない疾患なので、就労や結婚、育児を含む人生設計に対する影響が大きく、精神症状や認知障害などの存在がスティグマにつながることもあることから、心理社会的な面でのサポートも必要である。疾患の進行が早く、患者本人にじっくり遺伝カウンセリングの機会を提供する時間的余裕がない中で、血縁者や非血縁家族（配偶者など）に遺伝カウンセリングを行う際に、いかに話すかが難しいと思われた。

筆者の経験から、プリオン病患者・家族が、疾患の遺伝性に関する詳しい情報を求めてきたり、発症前遺伝学的検査を希望したりするケースは増加している印象があり、発症前遺伝子診断のニーズはそれなりにあると感じている。ただし、患者本人と家族との思いが、他の神経変性疾患以上に切り離されていることが多く、家族が自身の思いで突っ走る傾向も見られている。日本では、遅発性神経疾患の発症前遺伝子診断全般について、非常に消極的で、ハンチントン病なども含め、ごく一部の施設で数回の遺伝カウンセリング

を経て発症前診断を実施している例を除けば、発症前遺伝子診断はあまり行われておらず、体制も未整備であり、暗に検査をしない方向性を示唆しながら1年以上も面談を繰り返して検査を行わないでいるような病院の情報も漏れ聞こえてくる。加えて、発症前遺伝子診断を強く希望する人は、遺伝カウンセリングを通過儀礼と捉えていることがあり、慎重に面談を繰り返していることが当人の利益につながっていない場合もある。また、発症前に遺伝子の病的バリエーションが見つかった人の症状チェックなどのフォロー方針が定まっておらず、各病院で対応することも容易ではない。

挙児にあたって、着床前診断などの利用は、日本では難しいが、このあたりの状況も患者・家族のニーズを拾い上げて産科医集団に働きかけていくなどの努力が必要かもしれない。

D. 考察

プリオン病、遺伝性プリオン病や、サーベイランス事業に関する情報は、臨床遺伝の専門家（臨床遺伝専門医、認定遺伝カウンセラーなど）にはあまり知られておらず、今後の情報発信は有意義と思われる。また、全国の遺伝カウンセリング実施施設で、プリオン病の遺伝カウンセリングに利用できる情報ツールを提供することも有意義であろう。一方で、遺伝医療の専門家と連携する際に、遺伝学的検査に慎重な意見の強い遺伝医療の専門家の影響で、プリオン病の遺伝子解析実施にブレーキがかからないように、バランスよい方策を考える必要もあると思われた。

E. 結論

プリオン病の遺伝カウンセリングの現状

と課題を、臨床遺伝専門医を中心とした臨床遺伝の専門家の視点を取り入れてまとめた。

プリオン病の遺伝に関しては、浸透率が高いタイプの場合は、家族歴から家系員が疾患の遺伝性に気づいている場合もある一方で、浸透率が低く家系内に他の患者を認めない状況で、患者の遺伝子解析が行われて初めて疾患の遺伝性が明らかになる場合もある。プリオン病という重篤な疾患の遺伝性に気づいた家系員は、いろいろな疑問や心配を抱くようになり、就学、就労、結婚、挙児などの選択においても、遺伝性プリオン病家系であることが様々な形で影響を及ぼす可能性がある。遺伝性プリオン病の患者・家族の支援にあたる際に、遺伝医療の専門家のノウハウを取り入れたり、適切に連携していったりすることも考えていく必要があると思われた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 田村智英子（ポスター発表）Prion 2016 Tokyo. Presymptomatic genetic testing for genetic prion disease: what should we consider and how should we deal with it?
- 2) 田村智英子（ポスター発表）

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

耐熱性プロテアーゼによるプリオン蛋白質の分解と二次感染予防法の確立

研究分担者：古賀雄一 大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻・蛋白質工学講座

研究要旨（耐熱性プロテアーゼによるプリオン蛋白質の分解と二次感染予防法の確立）

熱安定性の高いプロテアーゼによる異常プリオンタンパク質の分解及び感染性の評価を行い、プリオンの二次感染予防を目的とした洗浄剤の開発を行った。本酵素の実用化に向けた酵素の高発現系の構築と、洗浄剤による洗浄効率の比較を行った。

A. 研究目的（耐熱性プロテアーゼによるプリオン蛋白質の分解と二次感染予防法の確立）

本研究ではプリオン蛋白質（PrP）を分解し二次感染予防する酵素洗浄剤の開発を目的とする。これまでに超好熱菌由来プロテアーゼでプリオン蛋白質を酵素分解できることを確認している（BMC Biotechnology, 2013, 13,19, J. Biotech. Biomater. 2015, 5, 1000194）。昨年度試作した酵素入り洗浄剤を用いて、洗浄評価、プリオン分解特性評価、分解産物の評価を行う。プリオン分解が可能なプロテアーゼとして Priozyme が製品化されているが、耐熱性、界面活性剤耐性がないため使用条件が限定されており医療現場に普及していない。医療器具洗浄剤でそのままプリオン分解が可能な洗浄剤の開発を目的とした。

B. 研究方法

試作した洗浄剤の改良とテストサンプルの製造を行う。テストサンプル製造においては Tk-SP の大量生産が律速になるため、従来法での生産に加えて、新規分泌発現系の構築をすすめた。洗浄剤テストサンプルを用い

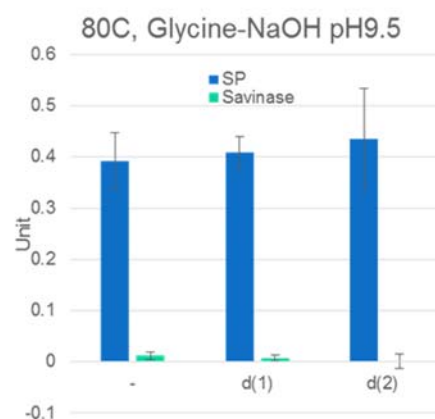
て、洗浄機での洗浄試験の評価を行った。

（倫理面への配慮）

研究計画および倫理面での配慮については研究実施機関の承認を得、また、当機関の規則にのっとり実施した。

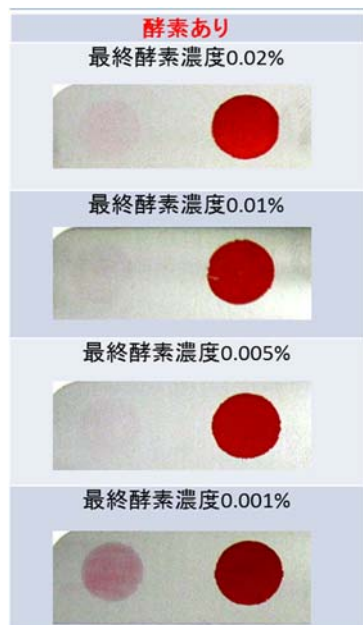
C. 研究結果

既存の医療用洗浄剤に用いられる界面活性剤、キレート剤、殺菌剤を検討し、酵素の安定性、活性に影響が少なく、濁りなどの不安定要素のない 4 種類の成分を決定した。これらの洗浄剤成分と、既存の洗浄用酵素と超好熱菌由来酵素 Tk-SP をそれぞれ混ぜて酵素活性を比較した。



PH8.5 80℃での酵素活性の比較

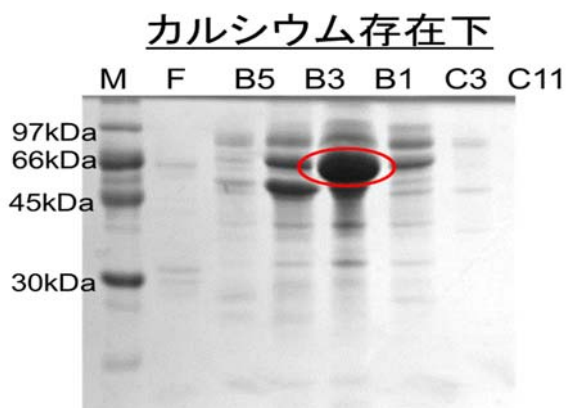
また、洗浄剤によるステンレス表面の擬似汚れの洗浄試験を行った。



洗浄インジケータ上の汚れ落ち試験。

酵素濃度に依存して洗浄力が向上することが認められた。

インテインを融合した Tk-SP 誘導体を用いて大腸菌体での異種発現を行った。これまで、インテインのスプライシング効率が低いために、Pro 体を SDS-PAGE で確認できるほどの量調製することができなかったが、立体構造形成を促す Ca イオンを加えた発現後の処理によって、インテインが効率的に外れ Pro 体の大量調製に成功した。



F: Flow Through

D. 考察

殺菌成分（陽イオン界面活性剤）、清澄剤（陰イオン界面活性剤）、を含む洗浄組成を決定することができた。また、既存酵素に比べ、Tk-SP はこの洗浄成分中で有意に酵素活性をた持つことができること。80℃で効率的な洗浄効果を示すことがわかった。

酵素の大量生産には酵素毒性を抑えることが課題となっており、昨年度までに intein 配列を挿入することによる活性抑制が効果的であることがわかった。しかし、インテインのスプライシング（離脱）効率が低いために有用な活性型酵素の前駆体である Pro 体酵素を調製することが困難であった。インテインのスプライシングには、切断点を近接させるために分子の立体構造を正しく折りたたむ必要がある。ここで、折りたたみに寄与する可能性のあるカルシウムを添加することによって効率的にインテインが離脱することを見出した。

E. 結論

インテイン配列を用いた酵素活性抑制が有効であることが示され、産業用酵素としての生産法を提案することができた。

また、この酵素を用いて既存の酵素では洗浄することができなかった 80℃、pH8 付近での洗浄が可能になった。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) Koga Y, Uehara R, Takano K. Hyper-

Thermophilic Subtilisin-like Proteases
from *Thermococcus kodakarensis* and
Their Application. Extremophiles
Kyoto, September 12-16, 2016

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

プリオン蛋白質の安定性及び iPS 細胞の分化に伴うプリオン感受性の変化

研究分担者：桑田一夫 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

研究協力者：本田 諒 岐阜大学大学院医学研究科分子病態学

エルヘラリ・アブデラジム

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

研究要旨（プリオン蛋白質の安定性及び iPS 細胞とその分化系細胞におけるプリオン感受性に関する研究）

我々は、プリオン蛋白質が酸性側において‘A型’と呼ばれる特殊なモルテン・グロビュール状態をとることを突き止めた。さらにこのA型が、プリオン蛋白質のモノマーと凝集体との分岐点に位置することを明らかにした。A型構造は、プリオンの感染性獲得においても、重要な役割を果たしている、と考えられる。一方、プリオン蛋白質に超音波を照射すると、そのアミロイド形成速度はモノマー濃度に依存したが、リゾチームではそのような濃度依存性はみられなかった。これらのことは、プリオン蛋白質が酸性側において、特殊な構造変化による凝集体形成をする性質が特に高くなることを示している。これまで、マウス及びヒト iPS 細胞を用い、プリオン（ヒト GSS 由来 FK-1 株）の感染性を調べた結果、iPS 細胞の分化に伴いプリオン感受性に変化することが分かった。今後、iPS 細胞をさらに分化させ、細胞膜局所環境（ラフト形成など）の変化によるプリオン感受性への影響を、原子分解能で調べる予定である。

A. 研究目的（原子分解能におけるプリオン感受性の探求）

他家幹細胞等移植におけるプリオン感染を防止する予防薬を開発するため、iPS 細胞を様々な種類の細胞に分化させ、プリオンに対する感受性を調べ、原子分解能でそのメカニズムを解明する。まず、プリオン感染はラフトにおいて起きると考えられていることから、酸性環境において、プリオンタンパク質の立体構造や安定性がどのように変わるかを調べる。次に iPS 細胞の分化に伴うプリオン感受性の変化を調べることにより、原子分解能での感染メ

カニズムを解明する。

B. 研究方法

リコンビナントプリオンタンパク質の酸性側における構造変化や凝集過程を、蛍光、円偏光二色性（CD）スペクトル、NMR、ストップトフローCDなどの物理化学的測定を用いて、様々な条件で測定した。また、超音波を照射しながら CD、NMR をそれぞれ測定する「リアルタイム CD」、及び「リアルタイム NMR」を独自に開発した。また、細胞周辺におけるプリオン立体構造変化を直接観測するための In

Cell NMR 法を導入した。

iPS 細胞の分化では、文献で使用されている様々の手法を用いた。特に我々は、マウス iPS 細胞を PA6 細胞と共存させることにより、Neurosphere に分化させ、そのプリオン感受性を調べた。また、同様にヒト iPS 細胞を神経誘導因子により、Neural Stem Cell に分化させ、そのプリオン感受性を調べた。

(倫理面への配慮)

プリオン感染実験は、全て、P3 細胞感染実験室において行った。

C. 研究結果

プリオン蛋白質が酸性側において‘A 型’と呼ばれる特殊なモルテン・グロビュール状態をとることを突き止めた。さらにこの A 型が、プリオン蛋白質のモノマーと凝集体との分岐点に位置することを明らかにした。A 型構造は、プリオンの感染性獲得においても、重要な役割を果たしている、と考えられる。一方、プリオン蛋白質に超音波を照射すると、そのアミロイド形成速度はモノマー濃度に依存したが、リゾチームではそのような濃度依存性はみられなかった。これらのことは、プリオン蛋白質が酸性側において、特殊な構造変化を起こし、凝集体形成が促進されることを示している。これまで、マウス及びヒト iPS 細胞に対するプリオン (FK-1) の感染性を調べた結果、明らかな感染はみられなかった。しかし、これらを神経細胞の方向に分化させたマウス Neurosphere やヒト Neural Stem Cell においては、プリオン感受性が增大することが分かった。今後、iPS 細胞をさらに分化させ、細胞膜局所環境 (ラフト形成など) の変化によるプリオン感受性の変化を in cell NMR 法などを用いて、原子分解能で

解明する予定である。

D. 考察

プリオンタンパク質が酸性側で構造変換し凝集しやすい性質を獲得することは、これが異常プリオンと相互作用した場合に容易に構造変化を起こし、異常型に変化しやすいことを意味する。従って、細胞のプリオン感受性は、プリオンタンパク質の発現量のみならず、そのような酸性環境に依存する可能性が高い。

今回、iPS 細胞においては、分化に伴いプリオン感受性が增大することが分かったが、これらは、プリオン蛋白質の発現量や、細胞表面、あるいは細胞内部の環境に原因があると考えられる。今後、In Cell NMR などを用いて、細胞表面あるいは細胞内環境におけるプリオン蛋白質の構造変化を測定し、異常構造変換の舞台を原子分解能で解明したい、と考えている。

また、近年の我々の研究 (文献 4-6) より、不安定な蛋白質を選択的に安定化させる低分子化合物の設計が可能であることが、理論及び実験の両面から証明された。このような細胞表面あるいは細胞内部の特殊環境において特異的に作動する低分子シャペロンの設計を、上記メカニズムに基づいて設計することにより、プリオン感染予防に役立てたい、と考えている。

E. 結論

プリオン蛋白質が酸性側で構造変換し、凝集しやすい性質を獲得することが分かった。また、これまで、マウス iPS 細胞に対するプリオン (FK-1) の感染性を調べた結果、iPS 細胞の分化に伴い、感受性が変化することが分かった。今後、細胞膜局所環境 (ラフト形

成など)の変化によるプリオン感受性の変化を in cell NMR 法などを用いて、原子分解能で解明する計画である。さらに、細胞表面あるいは細胞内部の特殊環境において特異的に作動する低分子シャペロンの設計を行い、他家幹細胞移植によるプリオン感染の予防薬を創製する予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Biao Ma, Yamaguchi K, Fukuoka M, Kuwata K. Logical design of anti-prion agents using NAGARA. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016 Jan 22;469(4):930-5
- 2) Nongluk Sriwilaijaroen, Sadagopan Magesh, Akihiro Imamura, Hiromune Ando, Hideharu Ishida, Miho Sakai, Erika Ishitsubo, Takanori Hori, Setsuko Moriya, Takeshi Ishikawa, Kazuo Kuwata, Takato Odagiri, Masato Tashiro, Hiroaki Hiramatsu, Kenji Tsukamoto, Taeko Miyagi, Hiroaki Tokiwa, Makoto Kiso, and Yasuo Suzuki, A Novel Potent and Highly Specific Inhibitor against Influenza Viral N1–N9 Neuraminidases: Insight into Neuraminidase–Inhibitor Interactions, *Journal of medicinal chemistry*, 2016 May 26;59(10):4563-77
- 3) Ferdausi Ali, Keiichi Yamaguchi, Mayuko Fukuoka, Abdelazim Elsayed Elhelely, and Kazuo Kuwata, Logical

design of an anti-cancer agent targeting the Plant Homeodomain (PHD) in Pygopus2, *Cancer Science*, 2016 Sep;107(9):1321-8

- 4) Kabir Aurangazeb, Ryo P. Honda, Yuji O. Kamatari, Satoshi Endo, Mayuko Fukuoka, and Kazuo Kuwata, Effects of ligand binding on the stability of aldo-keto reductases (AKR), *Protein Science*, 2016 Sep 6. doi: 10.1002/pro.3036
- 5) Kabir Aurangazeb, Satoshi Endo, Naoki Toyooka, Mayuko Fukuoka, Kazuo Kuwata, and Yuji O. Kamatari. Evaluation of compound selectivity of aldo-keto reductases using differential scanning fluorimetry. *Journal of Biochemistry* 2016 Dec 21. pii: mvw063. doi: 10.1093/jb/mvw063. [Epub ahead of print]
- 6) Satoshi Endo, Sayaka Takada, Ryo P. Honda, Kathrin Müller, Jochen H. Weishaupt, Peter M. Andersen, Albert C. Ludolph, Yuji O. Kamatari, Toshiyuki Matsunaga, Kazuo Kuwata, Ossama El-Kabbani, Akira Ikari, Instability of C154Y variant of aldo-keto reductase 1C3, *Chemico-Biological Interactions* 2016 Dec 23. pii: S0009-2797(16)30758-X. doi: 10.1016/j.cbi.2016.12.018. [Epub ahead of print] (2017)

2. 学会発表

【国際学会一般公演】

- 1) Kazuo Kuwata: The 11th China-Japan International Conference of Virology 7月1日～2日 四国の観音寺市（大阪

大学微研観音寺研究所) 主催

- 2) Keiichi Yamaguchi, Yuji O Kamatari, Ryo P Honda, Kazuo Kuwata, Real-Time *In vitro* Conversion of Prion Protein Detected by NMR, XXVIIth International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, August 21-26, 2016, Kyoto International Conference Center

【国際学会ポスター発表】

- 1) Satoshi Endo¹, Sayaka Takada¹, Ryo Honda², Kathrin Müller³, Yuji O. Kamatari⁴, Toshiyuki Matsunaga¹, Kazuo Kuwata², Jochen Weishaupt³, Akira Ikari¹, 18th International Workshop on the Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism Instability of C154Y variant of aldo-keto reductase 1C3 found in familial amyotrophic lateral sclerosis July 12-17, 2016 Costa Brava, Spain
- 2) Kazuo Kuwata, Logical design of a therapeutic agent for prion diseases, PRION 2016 Tokyo, 一ツ橋ホール 東京 *prion* S13-S14 May 10-13, 2016
- 3) Ryo P. Honda, Kei-ichi Yamaguchi, Kazuo Kuwata, Folding and misfolding pathways of prion protein, PRION 2016 Tokyo, 一ツ橋ホール 東京 *prion* S22 May 10-13, 2016
- 4) Toshinobu shida, Yuji O. Kamatari, Kazuo Kuwata, Motomasa Tanaka, A local conformation of natively disordered yeast prion monomer determines interspecies prion transmissibility, PRION 2016 Tokyo,

一ツ橋ホール 東京 *prion* S25 May 10-13, 2016

- 5) Kei-ichi Yamaguchi, Junji Hosokawa-Muto, Yuji O. Kamatari, Kazuo Kuwata, Calibration of ultrasonic power and conformational analysis of MoPrP amyloid fibrils, PRION 2016 一ツ橋ホール 東京 *prion* S41 May 10-13, 2016
- 6) Baio Ma, Kei-ichi Yamaguchi, Mayuko Fukuoka, Kazuo Kuwata, Discovery of anti-prion agents using PyMOL plugin-based logical drug design platform NAGARA, PRION 2016 一ツ橋ホール 東京 *prion* S46-S47 May 10-13, 2016

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Uehara R, Takano K, Kanaya S, Koga Y.	“Hyperthermophilic subtilisin-like protease from <i>Thermococcus kodakarensis</i> .”	Goutam Brahmachari Jose L. Adrio	Biotechnology of microbial enzymes, production, biocatalysis and industrial applications	Elsevier	London	2016	81-118
村井弘之、 吉良潤一	453e章 プリオン病	福井次矢、 黒川清	ハリソン内科学（日本語版第5版）第2巻	メディカル・サイエンス・インターナショナル	東京	2017	in press
佐藤克也	プリオン病の Case approach	高尾昌樹	神経内科Clinical questions & pearls	中外医学社	東京	2016	151-154
水島 洋、 金谷泰宏	指定難病における患者登録制度-患者登録の重要性と現状の課題 Patient registry for designated intractable diseases.	宮坂信之	医学のあゆみ	医歯薬出版株式会社	東京	2016	1123-1127
入岡 隆、 水澤英洋	62 多発性硬化症（視神経脊髄炎含む）.	井上智子、 窪田哲朗	病期・病態・重症度からみた「疾患別看護過程」+病態関連図 第3版	医学書院	東京	2016	1112-1129
渡邊睦房、 水澤英洋	66 認知症（血管性認知症・アルツハイマー病）	井上智子、 窪田哲朗	病期・病態・重症度からみた「疾患別看護過程」+病態関連図 第3版	医学書院	東京	2016	1192-1216
水澤英洋	450 失調性障害.	福井次矢、 黒川 清	ハリソン内科学第5版〈全2巻〉	メディカル・サイエンス・インターナショナル	東京	2016	2688-2693

水澤英洋	451e 脊髄小脳失調症の分類.	福井次矢、 黒川 清	ハリソン内科学 第5版〈全2巻〉	メディカル・サイエンス・インターナショナル	東京	2016	2693
------	------------------	---------------	---------------------	-----------------------	----	------	------

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

研究成果の刊行に関する一覧

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻	ページ	出版年
Yaguchi H, Takeuchi A, Horiuchi K, et al.	Amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia (ALS-FTD) syndrome as a phenotype of Creutzfeldt- Jakob disease (CJD)?: A case report.	J Neurol Sci	372	444-446	2017
Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M, Kato S, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T.	Sporadic Creutzfeldt- Jakob disease MM1+2 and MM1 are identical in transmission properties.	Brain Pathol	26	95-101	2016
Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M.	Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy.	Acta neuropathol	132(2)	313-5	2016
Cescatti M, Saverioni D, Capellari S, Tagliavini F, Kitamoto T, Ironside J, Giese A, Parchi P.	Analysis of Conformational Stability of Abnormal Prion Protein Aggregates across the Spectrum of Creutzfeldt-Jakob Disease Prions.	J Virol	90(14)	6244-54	2016
Sanjo N ¹ , Kina S, Shishido-Hara Y, Nose Y, Ishibashi S, Fukuda T, Maehara T, Eishi Y, Mizusawa H, Yokota T.	Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Balanced CD4/CD8 T-Cell Infiltration and Good Response to Mefloquine Treatment.	Intern Med	55 (12)	1631-5	2016
Mizusawa H, Kuwata K.	Forward PRION 2016 Tokyo Declaration.	Prion	10(4)	265-6	2016

Mizusawa H, Kuwata K, Simpson D, Sodeno N, Deslys JP, Doh-ura K, Solvyns S, Takahara K.	PRION 2016 Tokyo Declaration.	Prion	10(4)	267-8	2016
Takeuchi A, Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Morita M, Uno S, Kitamoto T.	Distinctive properties of plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in cell-protein misfolding cyclic amplification.	Lab Invest	96(5)	581-7	2016
Oshita M, Yokoyama T, Takei Y, Takeuchi A, Ironside JW, Kitamoto T, Morita M.	Efficient propagation of variant Creutzfeldt-Jakob disease prion protein using the cell-protein misfolding cyclic amplification technique with samples containing plasma and heparin.	Transfusion	56(1)	223-30	2016
Urata R, Toh T, Nakawatase A, Yamazaki T, Kuroiwa Y, Baba Y, Fujino K, Kurokawa T.	Scalp-recorded-EEG-based BFCN for diagnosing AD and FTD patients and observing their prognoses: Preliminary results	J Comput Sci Syst Biol	9(2)	38-44	2016
Hirai T, Kuroiwa Y, Hayashi T, Uchiyama M, Nakamura I, Yokota S, Nakajima T, Nishioka K, Iguchi Y.	Adverse effects of human papilloma virus vaccination on central nervous system: Neuro-endocrinological disorders of hypothalamo-pituitary axis	Autonomic Nervous System	53(1)	49-64	2016
Aratani S, Fujita H, Kuroiwa Y, Usui C, Yokota S, Nakamura I, Nishioka K, Nakajima T.	Murine hypothalamic destruction with vascular cell apoptosis subsequent to combined administration of human papilloma virus vaccine and pertussis toxin	Scientific Reports	6:36943	DOI:10.1038/srep36943	2016

<p>Taniguchi-Watanabe S, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Tarutani A, Murayama S, Saito Y, Arima K, Yoshida M, Akiyama H, Robinson A, Mann DM, Iwatsubo T, Hasegawa M.</p>	<p>Biochemical classification of tauopathies by immunoblot, protein sequence and mass spectrometric analyses of sarkosyl-insoluble and trypsin-resistant tau.</p>	<p>Acta Neuropathol</p>	<p>131</p>	<p>267-80</p>	<p>2016</p>
<p>Kovacs GG, Ferrer I, Grinberg LT, Alafuzoff I, Attems J, Budka H, Cairns NJ, Crary JF, Duyckaerts C, Ghetti B, Halliday GM, Ironside JW, Love S, Mackenzie IR, Munoz DG, Murray ME, Nelson PT, Takahashi H, Trojanowski JQ, Ansorge O, Arzberger T, Baborie A, Beach TG, Bieniek KF, Bigio EH, Bodi I, Dugger BN, Feany M, Gelpi E, Gentleman SM, Giaccone G, Hatanpaa KJ, Heale R, Hof PR, Hofer M, Hortobagyi T, Jellinger K, Jicha GA, Ince P, Kofler J, Kovari E, Kril JJ, Mann DM, Matej R, McKee AC, McLean C, Milenkovic I, Montine TJ, Murayama S, Lee EB, Rahimi J, Rodriguez RD, Rozemuller A, Schneider JA, Schultz C, Seeley W, Seilhean D, Smith C, Tagliavini F, Takao M, Thal DR, Toledo JB, Tolnay M, Troncoso JC, Vinters HV, Weis S, Wharton SB, White CL, 3rd, Wisniewski T, Woulfe JM, Yamada M, Dickson DW.</p>	<p>Aging-related tau astrogliopathy (ARTAG): harmonized evaluation strategy.</p>	<p>Acta Neuropathol</p>	<p>131</p>	<p>87-102</p>	<p>2016</p>

Hatsuta H, Takao M, Nakano Y, Nogami A, Uchino A, Sumikura H, Kanemaru K, Arai T, Itoh Y, Murayama S.	Reduction of small fibers of thoracic ventral roots and neurons of intermediolateral nucleus in parkinson disease and dementia with Lewy bodies.	J Parkinsons Dis	6	325-34.	2016
Ito S, Takao M, Fukutake T, Hatsuta H, Funabe S, Ito N, Shimoe Y, Niki T, Nakano I, Fukayama M, Murayama S.	Histopathologic analysis of cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL): a report of a new genetically confirmed case and comparison to 2 previous cases.	J Neuropath Exp Neurol (in press)			
Morimoto S, Takao M. Murayama S.	Simultaneous skin, nerve and muscle biopsy of neuronal intranuclear inclusion body disease.	J Neuro. Sci. (in press).			
Hayashi Y, Iwasaki Y, Takekoshi A, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T.	An autopsy-verified case of FTLTDP type A with upper motor neuron-predominant motor neuron disease mimicking MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	Prion	10(6)	492-501.	2016
Takatsuki H, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Atarashi R, Nishida N, Satoh K.	Prion-seeding activity is widely distributed in tissues of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients.	E Bio Medicine	12	150-155.	2016

Hayashi Y, Yoshikura N, Takekoshi A, Yamada M, Asano T, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Inuzuka T.	Preserved regional cerebral blood flow in the occipital cortices, brainstem, and cerebellum of patients with V180I-129M genetic Creutzfeldt-Jakob disease in serial SPECT studies.	J Neurol Sci	370	145-151.	2016
Schmitz M, Cramm M, Llorens F, Müller-Cramm D, Collins S, Atarashi R, Satoh K, Orrù CD, Groveman BR, Zafar S, Schulz-Schaeffer WJ, Caughey B, Zerr I.	The real-time quaking-induced conversion assay for detection of human prion disease and study of other protein misfolding diseases.	Nat Protoc	11(11)	2233-2242.	2016
Nakano Y, Akamatsu N, Mori T, Sano K, Satoh K, Nagayasu T, Miyoshi Y, Sugio T, Sakai H, Sakae E, Ichimiya K, Hamada M, Nakayama T, Fujita Y, Yanagihara K, Nishida N.	Sequential washing with electrolyzed alkaline and acidic water effectively removes pathogens from metal surfaces.	PLoS One	11(5)	e0156058	2016
McGuire LI, Poleggi A, Poggiolini I, Suardi S, Grznarova K, Shi S, de Vil B, Sarros S, Satoh K, Cheng K, Cramm M, Fairfoul G, Schmitz M, Zerr I, Cras P, Equestre M, Tagliavini F, Atarashi R, Knox D, Collins S, Haïk S, Parchi P, Pocchiari M, Green A.	Cerebrospinal fluid real-time quaking-induced conversion is a robust and reliable test for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease : An international study.	Ann Neurol	80(1)	160-5	2016
Mori T, Atarashi R, Furukawa K, Takatsuki H, Satoh K, Sano K, Nakagaki T, Ishibashi D, Ichimiya K, Hamada M, Nakayama T, Nishida N.	A direct assessment of human prion adhered to steel wire using real-time quaking-induced conversion.	Sci Rep	26(6)	24993	2016

Cramm M, Schmitz M, Karch A, Mitrova E, Kuhn F, Schroeder B, Raeber A, Varges D, Kim YS, Satoh K, Collins S, Zerr I.	Stability and reproducibility underscore utility of RT-QuIC for diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease.	Mol Neurobiol	53(3)	2189-99	2016
Schmitz M, Ebert E, Stoeck K, Karch A, Collins S, Calero M, Sklaviadis T, Laplanche JL, Golanska E, Baldeiras I, Satoh K, Sanchez-Valle R, Ladogana A, Skinningsrud A, Hammarin AL, Mitrova E, Llorens F, Kim YS, Green A, Zerr I.	Validation of 14-3-3 protein as a marker in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease diagnostic.	Mol Neurobiol	53(4)	1896-904	2016
Fukui Y, Hishikawa N, Shang J, Sato K, Nakano Y, Morihara R, Ohta Y, Yamashita T, Abe K.	Peripheral arterial endothelial dysfunction of neurodegenerative diseases	J Neurol Sci	366	94-99	2016
Hishikawa N, Fukui Y, Sato K, Yamashita T, Ohta Y, Abe K.	Clinical features of incidental mild cognitive impairment and dementia in a population-based study	Geriatr Gerontol Int.	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print]	2016
Honda H, Matsuzono K, Fushimi S, Sato K, Suzuki SO, Abe K, Iwaki T.	C-terminal-deleted prion protein fragment is a major accumulated component of systemic PrP deposits in hereditary prion disease with a 2-bp (CT) deletion in PRNP Codon 178	J Neuropathol Exp Neurol	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print]	2016
Yoneyama M, Mitoma H, Sanjo N, Higuma M, Terashi H, Yokota T.	Ambulatory gait behavior in patients with dementia : a comparison with Parkinson's disease	Transactions on Neural System and Rehabilitation Engineering	24	817-826	2016
Kanatani Y, Tomita N, Sato Y, Eto A, Omoe H, Mizushima H.	National registry of designated intractable diseases in Japan: Present status and future prospects.	Neurologia medico-chirurgica	57	1-7	2016

Nakatani E, Kanatani Y, Kaneda H, Nagai Y, Teramukai S, Nishimura T, Zhou B, Kojima S, Kono H, Fukushima M, Kitamoto T, Mizusawa H.	Specific clinical signs and symptoms are predictive of clinical course in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	Eur J Neurol	23	1455-1462	2016
Sriwilaijaroen N, Magesh S, Imamura A, Ando H, Ishida H, Sakai M, Ishitsubo E, Hori T, Moriya S, Ishikawa T, Kuwata K, Odagiri T, Tashiro M, Hiramatsu H, Tsukamoto K, Miyagi T, Tokiwa H, Kiso M, and Yasuo Suzuki.	A novel potent and highly specific inhibitor against influenza viral N1-N9 neuraminidases: insight into neuraminidase-inhibitor interactions	J Med Chem	26;59(10)	4563-77	2016
Ali F, Yamaguchi K, Fukuoka M, Elhelely AE, and Kuwata K.	Logical design of an anti-cancer agent targeting the plant homeodomain (PHD) in <i>Pygopus 2</i>	Cancer Science	107(9)	1321-8	2016
Kabir A, Honda RP, Kamatari YO, Endo S, Fukuoka M, and Kuwata K.	Effects of ligand binding on the stability of aldo-keto reductases (AKR)	Protein Sci	25(12)	2132-2141	2016
Kabir A, Endo S, Toyooka N, Fukuoka M, Kuwata K, and Kamatari YO.	Evaluation of compound selectivity of aldo-keto reductases using differential scanning fluorimetry.	J Biochem	161(2)	215-222	2016
Endo S, Takada S, Honda RP, Müller K, JWeishaupt JH, Andersen PM, Ludolph AC, Kamatari YO, Matsunaga T, Kuwata K, El-Kabbani O, Ikari A.	Instability of C154Y variant of aldo-keto reductase 1C3	Chemico-Biological Interactions	pii: S0009-2797(16)	30758-X	2016
塚本 忠、水澤英洋	ヒトのプリオン病 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病	Pharma Medica	35(2)2	15-19	2017
水澤英洋	プリオンとプリオン病	Pharma Medica	35(2)2	27-9	2017
水澤英洋	わが国におけるプリオン病のサーベイランスと臨床研究コンソーシアムJACOP	臨床評価	44 (4)	688-94	2017

林 祐一、堀田みゆき、山田 恵、吉倉延亮、村上宗玄、竹腰 顕、木村暁夫、犬塚 貴	クロイツフェルト・ヤコブ病患者の医療連携に関する問題点と出前講演会の有用性	日本難病医療ネットワーク学会雑誌	in press		2017
村井弘之	本邦におけるプリオン病のサーベイランス (各種難病の最新治療情報)	難病と在宅ケア	in press		2017
村井弘之	感染性(獲得性)プリオン病の臨床病型と診断(特集/プリオン病ならびに遅発性ウイルス感染症:最近の知見)	神経内科	84	231-235	2016
黒岩義之、太組一朗、田中章景、山田正仁、水澤英洋	プリオン病の脳波検査	神経内科	84 (3)		2016
平井利明、黒岩義之、田村直俊、米田政志、井口保之	自律神経・辺縁系の交叉	神経内科	84 (4)	362-374	2016
黒岩義之、尾本周、藤野菜花、山崎敏正	視覚誘発電位(VEP);病態の階層的解析	Clin Neurosci		791-796	2016
宍戸・原由紀子、内原俊記、三條伸夫	炎症反応を伴った進行性多巣性白質脳症 ~免疫不全の原因の多様性と病理所見~	BRAIN NERVE 2016	68-4	479-488	2016
古川迪子、三條伸夫	孤発性アルツハイマー病の遺伝要因	Clin Neurosci	34	908-981	2016
古川迪子、永田哲也、三條伸夫、横田隆徳	革新的新規核酸医薬による神経疾患の治療	Dementia Japan	30	9-19	2016

V. 2016 年度活動報告

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

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

－2016 年度活動状況－

- 1) PRION2016 Teaching Course
2016年5月7日～9日、東京
- 2) PRION2016/APPS2016
2016年5月10日～13日、東京
- 3) プリオン病関係班連絡会議・APSPR 理事会
2016年5月11日・12日、東京
- 4) 第1回サーベイランス委員会・インシデント委員会・神経変性疾患原因蛋白の感染性と予防に関する臨時会議
2016年9月15日・16日、東京
- 5) プリオン病サーベイランス班他合同班会議
2017年1月16日・17日、東京
- 6) 第2回サーベイランス委員会・インシデント委員会
2017年2月1日・2日、東京
- 7) プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議
2017年2月2日、東京
- 8) 2016年度第2回日本神経病理学会・プリオン病剖検・病理検査推進委員会
2017年2月18日、東京

PRION 2016 TOKYO

• In Conjunction with •

Asian Pacific Prion Symposium 2016

Overcoming Prion Diseases

Prion 2016 President

Hidehiro Mizusawa, M.D., Ph.D.

Director General

National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

APPS 2016 President

Kazuo Kuwata, M.D., Ph.D.

The United Graduate School of Drug Discovery and Medical Information Sciences, Gifu University



DATE: **May 10** (Tue.) - **13** (Fri.), 2016

VENUE: **Hitotsubashi Hall,**
National Center of Sciences Building



Congress Secretariat
c/o Congress Corporation
Kohsai Kaikan Bldg., 5-1 Kojimachi,
Chiyoda-ku, Tokyo 102-8481, Japan
Phone: +81-3-5216-5318 Fax: +81-3-5216-5552
Email: prion2016@congre.co.jp

<http://prion2016.org/>

今こそ **プリオン病** の克服へ

人類が経験した最も悲惨な病気！



発症すると数ヶ月で100%死亡！
なぜプリオン蛋白が異常化するか不明
なぜ異常プリオン蛋白が感染力を持つか不明
なぜ変異型CJDでは経口感染するか不明
治療法は全くなし！



**アルツハイマー病やパーキンソン病の原因蛋白も
プリオン蛋白と同様に動物の脳に感染可能！！**

今こそ、全世界が協力して
プリオン病の克服に向けて
新たな一歩を踏み出しましょう！



Prion 2016実行委員会



PRION 2016 Tokyo Declaration

Prion diseases or transmissible spongiform encephalopathies (TSEs), such as Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in humans, are severe, devastating and intractable diseases. CJD is a rapidly progressive degenerative brain disorder that leads to dementia and other neurological symptoms, resulting in death, usually within months. It is a lethal disease with 100% fatality rate and there is no medicine available to treat the underlying condition. Most CJD cases are sporadic and of unknown origin. There are also hereditary forms such as familial CJD, Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome and Fatal Familial Insomnia and, rarely, cases have been caused by medical treatments such as human dura mater grafts or human pituitary derived hormones. Prion diseases are due to infectious agents and are found in many animal species, including sheep, cows, deer, and cats, as well as humans.

Prion diseases are believed to start when a normal prion protein converts to a transmissible (infective) abnormal prion protein ("prion"), which then destroys nerve cells. Three Nobel Prizes have been awarded in this narrow field of science (D C Gajdusek 1976, S Prusiner 1997, K Wüthrich 2002), but many aspects of prion diseases, such as how normal host prion proteins are converted to abnormal forms, how they are transmitted and how they make neurons degenerate are far from being fully understood.

Prions can be transmitted through food. In 1996, the world was shocked when the first cases of young people developed variant CJD and this was attributed to having, years earlier, eaten foods contaminated by prion of bovine spongiform encephalopathy (BSE, also known as mad cow disease). Despite a strong mobilization of the scientific community many issues remain uncertain, including the precise origin of BSE prions, the mechanism of infection of young adults through food and whether other animal prion diseases may pose a risk to the human population. This includes atypical BSE and chronic wasting disease in deer, because prions from these animal diseases can be transmitted experimentally to primates or humanized mice, and because, unlike classical BSE, strategies for eliminating these diseases have not yet been established.

In addition, recent studies on proteins that are linked to the main neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease (respectively A β protein, Tau protein and α -synuclein protein), have demonstrated these all also share characteristics with prion proteins, notably auto-aggregation, self-propagation and induction of lesions in animals. These findings suggest that these types of neurodegenerative diseases may also be discovered one day as potentially transmissible. They also indicate that research on prion mechanisms can bring unique insight on other devastating diseases, which are common in humans.

We the participants of PRION 2016 including physicians, veterinarians, researchers, scientists, patients, patients' families, industries, and government staff all agree this is the right time to further increase our efforts to overcome prion diseases.

For this purpose, world-wide and intimate cooperation is essential for many reasons including the rarity of the diseases, the evidence of infectivity and the absence of any treatment. The numbers of researchers, physicians, and experts of Prion diseases are limited. In addition, the decline in the number of variant CJD patients and BSE cases in cattle may lead people to misunderstand and wrongly believe that Prion diseases are diseases in the past, whereas prion mechanisms appear to be in fact a critical target in developing new strategies against neurodegenerative diseases.

Here we declare the following statements under the name of PRION 2016 Tokyo Declaration.

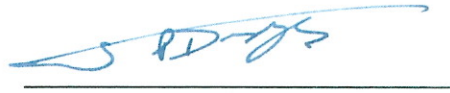
- I. We should aim to increase and improve the understanding of prion diseases in the general population.
- II. We should facilitate more research to elucidate prion mechanisms, develop new treatments and finally overcome Prion diseases.
- III. We should promote more international collaboration to pursuit this goal.

May 10, 2016

President, PRION 2016
Hidehiro Mizusawa



President, NeuroPrion
Jean-Philippe Deslys



President, APPS 2016
Kazuo Kuwata



President, APSPR
Katsumi Doh-ura



Co-Chair, CJDISA
Deana Simpson



Co-Chair, CJDISA
Suzanne Solvyns



Co-Chair, CJD Support Network Japan
Naoetsu Sodeno



Co-Chair, CJD Support Network Japan
Kazuyuki Takahara



APPS: Asian Pacific Prion Symposium
APSPR: Asian Pacific Society of Prion Research
CJDISA: CJD International Support Alliance



プリオン 2016 東京宣言

ヒトのクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) などプリオン病あるいは伝達性海綿状脳症 (TSE) は、重篤で破壊的なそして難治性の疾患である。CJD は急速進行性の脳の変性疾患で、認知症や様々な神経症状を呈して通常数ヶ月で死に至る。原因となる病態を治療する薬物はなく死亡率 100% である。多くの CJD は由来が不明で孤発性であるが、家族性 (JD)、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群、致死性家族性不眠症など遺伝性病型もあり、稀にはヒト硬膜移植やヒト下垂体由来ホルモンによる医原性のものもある。プリオン病は感染因子により生じ、ヒト以外にも羊、牛、鹿、猫など多くの動物に見られる。

プリオン病は正常プリオン蛋白が伝達性 (感染性) のある異常プリオン蛋白すなわちプリオンに変換して、神経細胞を破壊することで生じるとされている。この科学の狭い領域でこれまで 3 つものノーベル賞が 1975 年 DC Gajdusek、1997 年 S Prusiner、2002 年 K Wüthrich に贈られているが、どのように宿主の正常プリオン蛋白が異常型に変換するのか、どのように伝達するのか、どのように神経細胞を変性させるのかなど、プリオン病の多くの側面はよくわかっていない。

プリオンは食品を介して伝達することができる。1996 年、変異型 CJD の若い第 1 例が報告されたが、それは数年前に牛海綿状脳症 (BSE) あるいは狂牛病のプリオンに汚染された食品を食べたことによるとされ、世界は震撼した。科学界の強力な動員にもかかわらず、BSE プリオンの詳細な由来、食品を介して若いヒトが感染した機序、他の動物のプリオン病の人類への危険性など多くの課題が不明のままである。後者には非定型的 BSE、鹿の慢性消耗病などが含まれる。何故ならば、これらの動物のプリオンは実験的に霊長類やヒト化マウスに伝達可能であり、定型的 BSE と異なり、これらの疾患を除去する手立てはまだ確立していないからである。

加えて、アルツハイマー病やパーキンソン病など主な神経変性疾患に関連した蛋白、すなわち順に A β 蛋白、Tau 蛋白、 α -synuclein 蛋白に関する最近の研究によれば、これらは全てプリオン蛋白とその特徴、すなわち自己凝集性、自己伝達性、動物への病変の誘導を共有している。これらの所見はこれらの神経変性疾患が何時の日か伝達可能と判明するかもしれないということを示している。これらはまた、プリオン機序についての研究が、人類にとってよく見かける、他の破壊的な疾患に対するユニークな洞察をもたらし得ることをも示している。

我々 PRION 2016 の全ての参加者、すなわち医師、獣医師、研究者、科学者、患者、患者の家族、産業界、行政などの関係者は、今こそプリオン病を克服するために我々の努力をさらに増加させる好機であるとの認識に賛同する。

この目的のためには、本疾患の希少性、感染性の証拠そしていかなる治療法も存在しないなど多くの理由から世界的かつ緊密な協力が必須である。プリオン病の研究者、医師、専門家の数は限られている。加えて、変異型 CJD 患者数と牛での BSE 例数の減少が人々にプリオン病は過去の病気であると誤解させ間違えて信じさせる可能性がある。しかし、プリオン機序は実際に神経変性疾患に対する新しい戦略を開発する上で重要な標的である。

ここに、我々はPRION2016 東京宣言の名の下に以下の声明を宣言する。

第一、我々は一般の人々のプリオン病に対する理解を増加させ改善させることをめざさなければならない。

第二、我々はプリオン機序の解明、新しい治療の開発、そして最終的にはプリオン病を克服するためにさらなる研究を活性化させなければならない。

第三、我々はこれらの目的の希求のためにより一層国際協力を推進しなければならない。

2016年5月10日

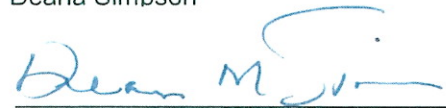
PRION 2016 会長
Hidehiro Mizusawa



APPS 2016 会長
Kazuo Kuwata



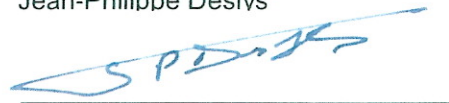
CJDISA 共同議長
Deana Simpson



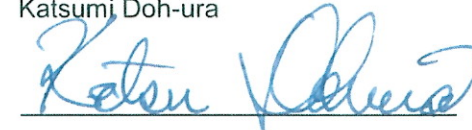
CJDサポートネット 共同議長
Naoetsu Sodeno



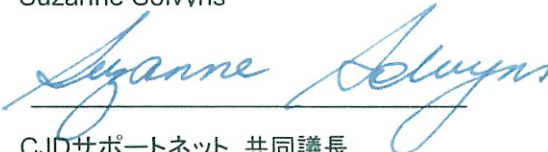
NeuroPrion 会長
Jean-Philippe Deslys



APSPR 会長
Katsumi Doh-ura



CJDISA 共同議長
Suzanne Solvyns



CJDサポートネット 共同議長
Kazuyuki Takahara



APPS: Asian Pacific Prion Symposium
APSPR: Asian Pacific Society of Prion Research
CJDISA: CJD International Support Alliance

平成 28 年度プリオン病関係班連絡会議議事録

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業

プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発班

Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP)

日時：平成 28 年 5 月 11 日（土）8：00 ～ 9：00

場所：學士会館 320 会議室

出席者：山田正仁、水澤英洋、堂浦克美、堀内浩幸、西田教行、齋藤延人、高柳俊作、岩崎 靖、高尾昌樹、八谷如美、作道章一、坂口末廣、宮澤光太郎、小林篤史、田中元雅、桑田一夫、石橋大輔、桶本優子、三條伸夫、原田雅史、佐藤克也、山下典生（佐々木真理 代理）、濱口 毅、徳本史郎（厚生労働省）、長原慶典（同）、川田裕美（同）、古澤嘉彦（国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）、伊坂弘道（同）、小林卓馬（同）（敬称略、順不同）

1. 水澤先生挨拶

PRION2016 で AMED 末松理事長からのプリオン病のサポートをしていただけたというお言葉あり、安倍首相からもお言葉をいただいた。

2. 厚生労働省のご挨拶

難病対策課徳本様：プリオン研究の重要性を理解した。一方で、研究班としてどこまでお付き合いできるのかは、アウトカムありきである。日本のプリオン研究の進展を願っている。

3. AMED の古澤先生

プリオンが難病中の難病である事は理解している。突破口を開くことを期待している。厚生省の関係班と AMED 関係班が揃っているのも重要である。

4. サーベイランス班

- ① 未回収について：リマインドをしていただきたい。
- ② 感染予防ガイドライン：方針を出す。

5. 調査研究班（政策）：山田先生

- ① 予算が減った。3 年目にあたる。
- ② ガイドライン 2017 を出す。計画通りに進んでいる。

6. AMED 班（治療班）：

計画の提示

7. 低分子シャペロン（桑田班）

治験（三條先生）：進捗状況 3 月に福岡で治験に向けての会議をした。サーベイランスと JACOP の報告中で、PMDA からの助言をどのようにとり入れるか。非臨床の治験が進んでいる。今年度中に治験の申請は、研究費の都合で来年度以降にずれ込む。

第 I 相は福岡大学で行われる。

佐藤克也先生：動物では 1/2 で効果があった。量が多いと静脈炎になるため、設定中。

8. 画像委員会：ストレージを使いたい(塚本から説明)。岩手医大山下先生から補足発言。
9. JACOP：（水澤先生）PMDA 対面助言で、現在の自然歴調査で、調査間隔の短縮、無動性無言や小脳兆候などの規定・定義をするように、また発症時期などを明確にするように言われた。JACOP の調査についても明後日の運営委員会で検討する。

JACOP 自然歴調査の登録依頼を 3 回、神経学会の専門医に送っているが、昨年度 47 例まで登録した。

実際には治験も難しい。登録を確実にしていくことが大事。一方、サーベイランスと同じような調査となっているので、JACOP とサーベイランスの一体化に近い状態にするのが効率的ではないか。

山田先生：今年で研究班の任務が終わる。研究班が分裂し、多岐にわたって、活発になっている反面、基礎研究へのサポートが難しくなっている。分子病態を解明して、治療のメカニズムを見つけるのが重要である。厚労省、AMED の先生方にもご理解いただきたい。

その他；

RT-QUIC の話題、剖検の話題など。

平成 28 年度第 1 回 CJD インシデント委員会議事録（案）

日時：2016 年 9 月 15 日（木）17：00-18：00

場所：都市センターホテル 5階 スバル

出席インシデント委員（敬称略）

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

オブザーバー：長谷川成人（東京都医学総合研究所）、高柳俊作（東京大学）

1. 前回の議事録確認（資料 1）

2. 2016 年 4 月 21 日のインシデント症例訪問調査について（資料 2）

東京大学の高柳より、資料 2 を用いて、新規インシデント症例（#5191）とその現地訪問調査に関する報告が行われた。本症例は、当該病院で、2014 年 3 月に、両側慢性硬膜下血腫の手術を施行し、2014 年 12 月、進行性認知障害などで発症し、CJD と診断されたケースであった。本症例は、サーベイランス調査票などより、sCJD probable であり、インシデント症例である事が再度、確認された。当該病院には、4 月 21 日に、現地訪問調査を行った。当該病院は、脳神経外科の専門病院であり、かつ、手術器械のプリオン病対策に対しても、対策意識はしっかり持たれている印象であった。しかし、以下のように、2008 年の感染予防ガイドラインに準拠しない方法で、脳外科器械の滅菌を、インシデント症例の手術施行後も行っている事が確認された。

ガイドラインと異なる滅菌方法：Washer disinfectant で洗浄していない器械でも、その後のオートクレーブ滅菌が 135℃ 8 分しか行われていなかった。

Washer disinfectant で洗浄していなくても、『アルカリ洗浄剤による超音波洗浄（2 回）』を行えば、問題ないと、超音波洗浄器の業者から言われたのが、原因の一つであった。今後は、ガイドラインに準拠した滅菌方法にさせていただくように指導した。インシデント症例での手術で使用した器械は、穿頭セットであり、これは、当該病院では 2 セットあり、numbering していなかった。そのため、リスク保有可能性者としては、23 人をピックアップした。今後、これらの方々のフォローアップを開始していただく事をお願いした。

3. 新規インシデント症例と訪問調査について（資料 3）

3-1: #5134 のサーベイランス調査票と滅菌方法（資料 3-1）

東京大学の高柳より、資料 3-1 を用いて、新規症例（#5134）に関する報告が行われた。本症例は、2014 年 9 月から CJD を発症していた可能性があるが、同年 10 月に、当該病院で、慢性硬膜下血腫の手術を施行したケースである。以前のサーベイランス委員会では、本症例は、sCJD 疑いと認定されていたが、当該病院では、sCJD は否定的であると報告あり、再度、担当サーベイランス委員（大阪大学神経内科）が訪問調査を行い、やはり、sCJD は完全には否定できないという判断であった。この症例が sCJD かどうかに関して、再度、サーベイランス委員会で、協議していただき、sCJD が疑われる場合は、訪問調査を行う方針とした。尚、当該病院が施行している滅菌方法に関しては、一部、ガイドラインに準拠していない事が確認された。

3-2: #5630 のサーベイランス調査票と滅菌方法

東京大学の高柳より、資料 3-2 を用いて、新規症例（#5630）に関する報告が行われた。本症例は、2014 年 7 月に、当該病院で、脳動脈瘤のクリッピング術を施行し、2015 年 9 月に発症し、GSS 病（P102L 変異）と診断されたケースであり、インシデント症例であると確認された。当該病院が施行している滅菌方法に関しては、一部、ガイドラインに準拠していない事が確認された。今後、訪問調査を行う方針とした。

3-3: 北海道地区の症例のサーベイランス調査票と滅菌方法

国立精神・神経医療研究センターの塚本先生より、資料 3-3 を用いて、北海道地区の症例に関しての報告が行われた。本症例は、認知機能低下があり、悪性リンパ腫などを疑い、2016 年 6 月頃に生検術を施行して、CJD が疑われた症例である。国立感染症研究所にて、病理検体を用いて、プリオン蛋白のウェスタンブロット法や免疫染色を行ったが、プリオン病は否定的であった。また、当該病院が施行している滅菌方法に関しては、ガイドラインに準拠している事が確認された。今後は、サーベイランス委員会で、本症例は、協議する方針である。

3-4: 新規インシデント症例（#5559）に関して

当委員会の開催前に行われたサーベイランス委員会で、インシデント症例とされ、急遽、議題として扱った症例である。本症例は、元々認知機能障害があったが、2015 年に CJD 様の症状が明らかとなったケースで、脳外科手術は、その 1 年 1 か月前に施行していた。また、剖検を行っており、プリオン病の所見

とともに、 $A\beta$ もそれなりに沈着している所見であった。本症例の CJD 発症時期を判断するために、脳外科手術をした当初のカルテや MRI などでも再度、確認し、剖検の病理所見の更なる検討を行う方針とした。また、剖検ではプリオン病と判断されているため、本症例は、インシデント症例と扱った方がいいと考えられ、当該病院の滅菌方法の確認と、訪問調査を行う方針とした。

4. フォローアップ状況（資料 4）

東京大学の高柳より、資料 4 を用いて、最近のフォローアップ状況に関して、報告が行われた。2016 年に入って、3 施設から個票が送付されており、きちんとフォローアップされている事が確認された。しかし、一方、調査票が 1 枚も提出されていない施設がいくつかあり、適宜、リマインドを行って、提出を促す方針とした。

5. インシデント委員会の研究倫理申請について

国立精神・神経医療研究センターの塚本先生より、インシデント委員会の研究倫理申請に関する報告が行われた。当委員会事務局の整理に関して、現在、国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会に対して、倫理申請変更を行っている最中である。

平成 28 年度第 2 回 CJD インシデント委員会議事

日時：2017 年 2 月 1 日（水）16：30 頃-

場所：アルカディア市ヶ谷 5 階「大雪東」

インシデント委員（敬称略）

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

甲田 亨（厚生労働省健康局難病対策課）

議題

1. 前回の議事録の確認（資料 1）
2. 11 月 26 日のインシデント症例（#5630）訪問調査について（資料 2）
 - 2-1：本症例のサーベイランス調査票
 - 2-2：当該病院の洗浄・滅菌条件
 - 2-3：当該病院への調査依頼書
 - 2-4：当該病院訪問調査概要
 - 2-5：当該病院訪問調査写真
 - 2-6：当該病院からの訪問調査後の進捗状況報告
 - 2-7：当該病院からのリスク保有可能性者情報
3. その他のインシデント可能性事案について（資料 3）
 - 3-1：#5134 のサーベイランス調査票
 - 3-2：#5134 当該病院での滅菌方法
 - 3-3：#5559 のサーベイランス調査票
 - 3-4：#5559 当該病院での滅菌方法
 - 3-5：#5559 の病歴・検査結果
4. フォローアップ状況（資料 4 取扱い注意）
5. その他：
 - ・インシデント委員会の研究倫理申請について
 - ・CJD リスク保有者に関する医療保険の当面の対応について（資料 5）

日本神経病理学会 2016年度第2回プリオン病剖検・病理検査推進委員会議事要旨

日時：2017年2月18日、10:00～11:00

場所：東京八重洲ホール7階、702号室

出席：岩城 徹、柿田明美（途中まで代理、清水）、水澤英洋（委員長）、村山繁雄、山田正仁、吉田真理（代理、岩崎靖）

欠席：齊藤祐子、高尾昌樹

（敬称略、順不同）

資料

- 1) 前回議事要旨
- 2) プリオン病剖検可能施設リスト

議事

- 1) 前回議事要旨が承認された。
- 2) 剖検可能施設

前回議事要旨と添付資料に基づき、北海道から沖縄までの掲載病院について最新の情報について協議し共有した。不明確な施設については、以下の通り担当を決めて調査することとなった。

都立神経病院、鹿児島大学：水澤委員

福井大学、富山大学：山田委員

滋賀医大、NHO 鳥取医療センター、NHO 松江医療センター、NHO 広島西医療センタ、大悟病院、沖縄中部病院、豊見城病院：村山委員

- 3) 今後の活動方針

- * 剖検を積極的に行っている病院を基幹病院、センターと言った認定を行うことで謝意とエンカレッジを日本神経病理学会・本委員会で行う方針となり、施設認定委員会に協力を求めることとなった。また、厚労省からの経済的なサポートについては引き続き要請していく。
- * 前回の委員会で議論、決定されたように、現在の剖検・病理検査マニュアルを改定して全身剖検に対応できるようにすることを進めることとなった。ご遺体の収納容器として顔が見えるものの紹介や標本・検体などの廃棄方法について

もより詳しく記載することとなった。水澤委員長から、この件は本日欠席の高尾委員が担当して進めており、この病理関係者向けのマニュアルに加えて、受け持ち医や患者・家族に対する剖検や病理検査を勧めるパンフレットも準備を進めていることが報告された。

VI. プリオン病及び遅発性ウイルス感染症
に関する調査研究班
および
プリオン病のサーベイランスと感染予防に
関する調査研究班合同研究報告会
プログラム

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・ 治療法開発に関する研究班

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

平成 28 年度 合同研究報告会 プログラム・抄録集

日時：平成 29 年 1 月 16 日（月） 10：00～17：32
平成 29 年 1 月 17 日（火） 9：00～18：05

場所：アルカディア市ヶ谷 6階 霧島
〒102-0073 東京都千代田区九段北 4-2-25
TEL:03-3261-9921, FAX:03-3261-7760

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班

研究代表者 山田正仁

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班

研究開発代表者 山田正仁

事務局：〒920-8640 石川県金沢市宝町 13-1
金沢大学大学院 脳老化・神経病態学（神経内科学）
TEL:076-265-2298, FAX:076-234-4253
E-mail: prion@med.kanazawa-u.ac.jp
<http://prion.umin.jp/index.html>

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

研究代表者 水澤英洋

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

平成29年1月16日(月) 10:00~17:32

開始時間	演題番号	研究者名	演題	演者
10:00			研究代表者 挨拶 (プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 山田正仁) (プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班 山田正仁)	
10:05			研究代表者 挨拶 (プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 水澤英洋)	
10:10			厚生労働省健康局難病対策課/国立保健医療科学院(FA事務局)/日本医療研究開発機構(AMED) ご挨拶	
			I. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 1 (10:25~10:55) 【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】	座長: 水澤英洋
10:25	1-1	中村好一	プリオン病の疫学:わが国のサーベイランスと海外の動向	阿江竜介
10:35	1-2	金谷泰宏	プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究	金谷泰宏
10:45	1-3	佐々木秀直	平成28年度北海道地区のサーベイランス状況について	佐々木秀直
			II. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 2 (10:55~11:25) 【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】	座長: 中村好一
10:55	1-4	青木正志	平成28年度 東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況	青木正志
11:05	1-5	阿部康二	中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス	佐藤恒太
11:15	1-6	村井弘之	九州地方におけるP102L変異を有するGSSの臨床疫学的検討	村井弘之
			III. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 3 (11:25~11:55) 【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】	座長: 佐々木秀直
11:25	1-7	望月秀樹	プリオン病患者宅への同行訪問と今年度の近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況	隅 寿恵
11:35	1-8	塚本 忠	サーベイランスの諸課題(特に未回収問題と低剖検率の問題)について	塚本 忠
11:45	1-9	田村智英子	プリオン病の遺伝カウンセリングの現状と課題	田村智英子
11:55~12:55			昼 食 * プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 研究者会議(プリオン分科会) * プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班 研究者会議(プリオン分科会) * プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 研究者会議	
			IV. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 4 (12:55~13:35) 【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】	座長: 原田雅史
12:55	1-10	黒岩義之	本邦のCJDサーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断	黒岩義之
13:05	1-11	原田雅史	CJDサーベイランスにおける画像コンサルテーション症例の検討と課題について	原田雅史
13:15	1-12	山田正仁	硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病の頭部MRI拡散強調画像の検討	坂井健二
13:25	1-13	佐藤克也	プリオン病サーベイランスにおける、ヒトプリオン病の患者の髄液中のバイオマーカーと異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QuIC法)の解析	佐藤克也
			V. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 5 (13:35~14:15) 【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】	座長: 村山繁雄
13:35	1-14	三條伸夫	遺伝性プリオン病のアミロイド病変とタウ病変	古川迪子
13:45	1-15	村山繁雄	RT-QuIC法偽陽性2症例の臨床病理学的研究	本山りえ
13:55	1-16	田中章景	臨床経過の異なるコドン102変異を伴うGerstmann-Sträussler-Scheinker病の2症例の臨床病理学的検討	橋口俊太
14:05	1-17	犬塚 貴	MM2視床型sCJDに類似した臨床症状、画像所見を呈した前頭側頭型認知症の1剖検例	林 祐一
			VI. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 6 (14:15~14:50) 【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】	座長: 青木正志
14:15	1-18	古賀雄一	PrP ^{Sc} の不活化が可能な酵素洗浄剤開発	古賀雄一
14:25	1-19	桑田一夫	安定化シャペロンと不安定化シャペロン	桑田一夫
14:35	1-20	北本哲之	サーベイランス遺伝子解析と滅菌法開発	北本哲之
14:50~15:05			休 憩	
			VII. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 7 (15:05~15:35) 【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】	座長: 犬塚 貴
15:05	1-21	小野寺 理	頭蓋咽頭腫摘出術の30年後に小脳性運動失調をきたした37歳女性例	春日健作
15:15	1-22	太組 一朗	DBS (deep brain stimulation; 脳深部刺激) 療法手術器械の滅菌状況	太組 一朗
15:25	1-23	齊藤延人	プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究	齊藤延人
			VIII. プリオン病診療ガイドラインの改訂 Part 1 (15:35~16:40) 【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】	座長: 山田正仁
15:35	1-24	水澤英洋	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: JACOP 自然歴調査との統合によるサーベイランスの発展	塚本 忠
15:48	1-25	坪井義夫	非痙攣性てんかん重複発作と孤発性Creutzfeldt-Jakob病の鑑別について: 症例報告と文献考察	藤岡伸助
16:01	1-26	浜口 毅	脳外科手術歴を有するCreutzfeldt-Jakob病の特徴	浜口 毅
16:14	1-27	佐々木真理	早期プリオン病のMRI拡散異常域定量化におけるスライス厚の検討【診断基準の策定・改訂】	山下典生
16:27	1-28	堀内浩幸	ヒトプリオン病における H-FABP 髄液検査の標準化と B-FABP の動態	堀内浩幸
			IX. プリオン病診療ガイドラインの改訂 Part 2 (16:40~17:32) 【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】	座長: 西田教行
16:40	1-29	西田教行	ヒトプリオン病剖検時の各臓器における prion seeding activity	佐藤克也
16:53	1-30	岩崎 靖	全経過1ヶ月のMM1型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の1剖検例における臨床所見と病理所見の検討	岩崎 靖
17:06	1-31	高尾昌樹	プリオン病の剖検率を向上するためのシステム構築とプリオン病リソースの確立(第3報)	高尾昌樹
17:19	1-32	堂浦克美	診療ガイドライン「プリオン病の治療」に関する情報収集	堂浦克美
17:32 終了				

* プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班: 発表時間 13分(発表9分、質疑応答4分) (敬称略)
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班: 発表時間 13分(発表9分、質疑応答4分)
 プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班: 発表時間 10分(発表7分、質疑応答3分)

平成29年1月17日(火) 9:00~18:05

開始時間	演題番号	研究者名	演題	演者
	X. プリオン病の分子病態解明と治療法開発 Part 1 (9:00~10:05) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班】			座長：坂口末廣
9:00	2-1	八谷如美	プリオン病における神経変性阻害効果をもつ医薬品の探索	八谷如美
9:13	2-2	作道章一	プリオン病治療戦略構築に向けてのプリオン蛋白質の性状解析	作道章一
9:26	2-3	石橋大輔	病原体プリオンの宿主の自然免疫応答および病因機序についての研究	石橋大輔
9:39	2-4	堀内基広	プリオン病の病態機序におけるグリア細胞の役割の解明	堀内基広
9:52	2-5	桶本(中村)優子	培養細胞を用いた新規のプリオン解析系および抗プリオン薬評価系確立の試み	桶本(中村)優子
	XI. プリオン病の分子病態解明と治療法開発 Part 2 (10:05~11:10) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班】			座長：堀内基広
10:05	2-6	堂浦克美	治療薬探索に最適なプリオン感染細胞モデルを用いた治療薬探索	堂浦克美
10:18	2-7	桑田一夫	多能性幹細胞の誘導及び神経細胞への分化を促す一連の化合物の探索とそれらのプリオン病への応用	桑田一夫
10:31	2-8	田中元雅	酵母を用いたプリオン病異種間感染機構の解明	田中元雅
10:44	2-9	宮澤光太郎	プリオン感染動物の体内におけるプリオン多様性とそれらの相互作用が病態に及ぼす影響の解析	宮澤光太郎
10:57	2-10	坂口末廣	新規のプリオン病の治療法開発を目指したプリオン分解のメカニズムの解明	坂口末廣
11:10-11:25	休憩			
	XII. プリオン病の分子病態解明と治療法開発 Part 3 (11:25~12:17) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班】			座長：小林篤史
11:25	2-11	北本哲之	プリオン病の治療薬開発に向けた新しい感染モデル動物の開発	毛利資郎
11:38	2-12	小林篤史	感染性に基づくクワイツフェルト・ヤコブ病の分類	小林篤史
11:51	2-13	浜口 毅	医療行為でプリオン病と同時にアルツハイマー型病理変化が伝播する可能性についての検討	浜口 毅
12:04	2-14	水澤英洋	遺伝性プリオン病患者登録・評価・介入ユニット(trial unit)の構築	塚本 忠
12:17-13:17	<p style="text-align: center;">昼 食</p> <p style="text-align: center;">* プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班 研究者会議(SSPE分科会・PML分科会) * プリオン病及び変異性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班 研究者会議(SSPE分科会・PML分科会)</p>			
	XIII. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)のサーベイランスと診療ガイドラインの改訂 Part 1 (13:17~13:56) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班】			座長：砂川富正
13:17	2-15	岡 明	亜急性硬化性全脳炎患者に関する疫学調査	岡 明
13:30	2-16	野村恵子	亜急性硬化性全脳炎に対するリハビリ治療に関する全国調査	野村恵子
13:43	2-17	砂川富正	亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の発生状況(続報)ー特定疾患治療研究事業データの解析及びSSPE発生率の推定ー	砂川富正
	XIV. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)のサーベイランスと診療ガイドラインの改訂 Part 2 (13:56~14:35) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班】			座長：楠原浩一
13:56	2-18	細矢光亮	亜急性硬化性全脳炎3例における髄液/血清 麻疹抗体比と臨床症状スコアの相関について(診療ガイドラインの策定・改訂のための検討)	菅野修人
14:09	2-19	長谷川俊史	亜急性硬化性全脳炎における髄液プロテオーム解析の試み	松重武志
14:22	2-20	楠原浩一	SSPE患者由来人工多能性幹細胞(iPSC)からの神経細胞の作製	楠原浩一
	XV. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の病態解明と治療法開発 (14:35~15:14) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班】			座長：堀田 博
14:35	2-21	堀田 博	亜急性硬化性全脳炎(SSPE)ウイルスの神経病原性規定因子の解明とSSPEウイルス阻害法の開発	堀田 博
14:48	2-22	柳 雄介	麻疹ウイルスの神経細胞感染機構の解明とそれに基づく治療法開発	柳 雄介
15:01	2-23	細矢光亮	亜急性硬化性全脳炎に対する治療法開発の基礎研究および臨床応用	前田 創
15:14-15:29	休憩			
	XVI. 進行性多巣性白質脳症(PML)のサーベイランスと診療ガイドラインの改訂 Part 1 (15:29~16:08) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班】			座長：三浦義治
15:29	2-24	三浦義治	本邦発症PML患者に対する新規サーベイランスシステムの確立	三浦義治
15:42	2-25	西條政幸	日本における進行性多巣性白質脳症の実験室サーベイランスおよびその臨床的・疫学的特徴	中道一生
15:55	2-26	阿江竜介	本邦で発症したフィンゴリモード治療に起因するPML患者の発症頻度ー統計学的手法を用いた諸外国との比較ー	阿江竜介
	XVII. 進行性多巣性白質脳症(PML)のサーベイランスと診療ガイドラインの改訂 Part 2 (16:08~16:47) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班】			座長：穴戸-原 由紀子
16:08	2-27	鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部におけるPMLの病理組織検体の解析	高橋健太
16:21	2-28	穴戸-原 由紀子	進行性多巣性白質脳症の病理診断と、鑑別疾患：～初期病変の病理像、コンサルテーション4症例の比較から～	穴戸-原 由紀子
16:34	2-29	雪竹基弘	進行性多巣性白質脳症(PML)診療、1年間の進歩ー薬剤関連PMLを中心にー	雪竹基弘
	XVIII. 進行性多巣性白質脳症(PML)の病態解明と治療法開発 Part 1 (16:47~17:26) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班】			座長：澤 洋文
16:47	2-30	澤 洋文	進行性多巣性白質脳症(PML)の病態解明と治療法の開発	大場靖子
17:00	2-31	長嶋和郎	乏突起膠腫細胞株におけるJCウイルス感染許容細胞の検索および特異的増殖因子の特定	谷川 聖
17:13	2-32	奴久妻聡一	進行性多巣性白質脳症の治療薬の探索	奴久妻聡一
	XIX. 進行性多巣性白質脳症(PML)の病態解明と治療法開発 Part 2 (17:26~18:05) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班】			座長：西條政幸
17:26	2-33	穴戸-原 由紀子	進行性多巣性白質脳症：JCウイルスが誘導する細胞死のメカニズム：In situ hybridization法によるJCウイルス感染細胞の検出	穴戸-原 由紀子
17:39	2-34	西條政幸	日本における進行性多巣性白質脳症(PML)のサーベイランスとその特徴の解析を通じたPML発症因子の解明および診断法の開発	中道一生
17:52	2-35	三浦義治	本邦発症進行性多巣性白質脳症(PML)に対する塩酸メフロキン治療の多数例での検討	三浦義治
18:05 終了				

* プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班：発表時間 13分(発表9分、質疑応答4分)

(敬称略)

プリオン病及び変異性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班：発表時間 13分(発表9分、質疑応答4分)

VII. プリオン病のサーベイランスと対策に 関する全国担当者会議

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究」班

平成 28 年度 プリオン病のサーベイランスと 対策に関する全国担当者会議

日時：平成 29 年 2 月 2 日(木曜日) 13:00-16:00

会場：アルカディア市ヶ谷（私学会館）5 階「穂高」
〒102-0073 東京都千代田区九段北 4-2-25
TEL03-3261-9921

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

研究代表者（班長） 水澤英洋

〒187-8551 東京都小平市小川東 4-1-1

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

TEL：042-341-2712(ダイヤルイン 3131) FAX：042-346-3576

E-mail:prion-ncnp@ncnp. go. jp

2016年度プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議

日時：2017年2月2日（木曜日）13：00～16：00

会場：アルカディア市ヶ谷（私学会館） 5階 「穂高」

〒100-0004 東京都千代田区九段北4-2-25

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

1. プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議 13:00～13:05
国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋
2. わが国のプリオン病対策 13:05～13:20
厚生労働省健康局難病対策課 甲田 亨
3. プリオン病の疫学：わが国のサーベイランス結果と海外の状況 13:20～13:40
自治医科大学地域医療センター公衆衛生学 阿江竜介
4. わが国のサーベイランスの課題とその対策 13:40～13:55
国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科 塚本 忠
5. サーベイランスとJACOPによるプリオン病の患者登録・自然歴調査 13:55～14:15
国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋

休憩 14:15-14:30

司会：水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター）

6. プリオン病のインシデントと感染予防対策 14:30～14:50
東京大学医学部附属病院 高柳 俊作
7. パーキンソン病における α シヌクレインの感染性 14:50～15:10
東京都医学総合研究所 長谷川成人
8. プリオン病治療法開発の現状：わが国と海外 15:10～15:30
東北大学大学院医学系研究科 照屋 健太
9. 鹿の慢性消耗病(CWD)の拡大とその対策 15:30～15:50
農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所 横山 隆
10. 総合討論 15:50～16:00

平成 28 年度プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議

国立精神・神経医療研究センター

水澤英洋

この全国担当者会議は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業のプリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班に加え関連のプリオン病研究班における研究成果を、迅速に全国の都道府県におけるプリオン病担当専門医ならびに行政担当者の皆様に伝え、情報を共有するとともに意見交換を行い、わが国と世界のプリオン病の実態についての理解を深め、感染予防を徹底することを目的としている。

まずこの本会議の趣旨の説明のあと、厚生労働省から国としての方針を説明いただく。その後、サーベイランスのデータに基づくわが国のプリオン病の疫学的現状を報告し、次いで、サーベイランスの課題、特に未回収例の存在や剖検率の低さとその対策について説明する。関連して、サーベイランスを患者登録のみで終わらせないで、別に行われていた自然歴調査と一緒にすることで効率化、悉皆性向上さらには剖検率向上などをめざす取り組みを紹介したい。

後半は、まず感染予防対策（インシデント）事例とその対策を報告し、今トピックのパーキンソン病の原因蛋白 α シヌクレイン・プリオンの感染性、プリオン病治療薬開発の現状と展望、これまで北米でのみ蔓延していたものが 2016 年に始めて欧州に拡大し、韓国でも激増した鹿のプリオン病「慢性消耗病（Chronic Wasting Disease: CWD）」について最先端の情報をお届けする。最後の総合討論の時間も活用し、情報交換、疑問点の解消などを含め、プリオン病の診療や研究にこの全国担当者会議を役立てていただければ幸甚である。

今年度は、2016 年 5 月 10～13 日に東京の学術総合センターにて国際学会 PPRION2016 を開催したところ、5 月 10 日には OECD と共催の動物のプリオン病のシンポジウム、11 日には食品安全委員会主催の BSE 国際セミナー、7～9 日には若手研究者の教育コースも開催され、わが国と世界のプリオン病の研究や啓発に大きな貢献ができた。わが国で誕生したアジア大洋州地区の国際会議 APPS2016 の全面的なご協力、全国のプリオン病担当専門医の皆様谷多くの皆様からのご支援をいただき、ここに深甚の謝意を表したい。この会議では PRION2016 東京宣言が採択され、国内外に向けて発信された。一日も早いプリオン病の克服を祈念したい

わが国のプリオン病対策

甲田 亨（厚生労働省健康局難病対策課 課長補佐）

（１）プリオン病対策について

①研究事業

難治性疾患政策研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究」、厚生労働科学研究費補助金「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究」班、難治性疾患実用化研究事業「プリオン病および遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班」・「プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発班」・「プリオン病の予防治療薬開発促進研究」の５班を設け、継続的に研究を推進。

②医療費助成

特定疾患治療研究事業の５６疾患のうち、「プリオン病」として平成１４年６月から医療費助成の対象疾患に整理され、平成２６年５月に成立した「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）の施行後も指定難病として医療費助成の対象となっている。（平成２７年度末時点の支給認定者数は４４５人。）

なお、プリオン病のうち、ヒト由来乾燥硬膜移植によるクロイツフェルト・ヤコブ病（ＣＪＤ）については、指定難病の要件の一つである「発病の機構が明らかではない」ことを満たさないため、引き続き、特定疾患治療研究事業において、医療費助成の対象疾患となっている。

（平成２７年度末時点の支給認定者数は２人。）

③医療体制の整備

難病特別対策推進事業の「神経難病患者在宅医療支援事業」においてＣＪＤ担当専門医との連絡体制の整備、支援チームの派遣及び確定診断のための剖検の経費について、都道府県に１／２補助、独立行政法人国立病院機構、国立高度専門医療研究センター及び国立大学法人に１０／１０を補助。

また、「重症難病患者拠点・協力病院設備整備事業」として電気メス及び電気鋸を１／３補助。

④その他

特定疾患医療従事者研修などで、各都道府県等の保健師等や難病相談・支援センター職員に対し、ＣＪＤに関する講義を一部行っている。

また、都道府県等クロイツフェルト・ヤコブ病担当者会議（本会）を年１回程度開催し、ＣＪＤに関する最新情報の共有や情報収集体制の充実を図っている。

（２）ＣＪＤのサーベイランス及び「リスク保有可能性者」に対するフォローアップ体制について

ＣＪＤについては、硬膜移植などの医療行為により医原性の感染が発生した歴史による対策が行われてきた一方、①発症前の症状が必ずしも明らかでない、②手術前あるいは手術中に完全にＣＪＤの鑑別ができない、ことからＣＪＤ患者に用いた手術器具等の使用による二次感染のリスクが完全に否定できない問題がある。

そのため、「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究」班の下に、「サーベイランス委員会」と「ＣＪＤインシデント委員会」を設置し、二次感染の「リスク保有可能性者」のフォローアップ状況について情報収集を行うとともに、収集したＣＪＤ発症症例の情報との連携を行い、迅速な健康危機管理体制を図っている。

プリオン病の疫学：わが国のサーベイランス結果と海外の状況

中村好一¹⁾、○阿江竜介¹⁾、太組一朗²⁾、三條伸夫³⁾、北本哲之⁴⁾、山田正仁⁵⁾、
塚本 忠⁶⁾、水澤英洋⁶⁾

1)自治医科大学公衆衛生学教室, 2)日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科,
3)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(神経内科),
4)東北大学大学院医学系研究科・医学部附属創生応用医学研究センタープリオン病コ
アセンター, 5)金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学(神経内科学), 6)独立行
政法人国立精神・神経医療研究センター神経内科

1999年4月～2016年9月の期間に本サーベイランス委員会が取得した情報は5711例(重複例を含む)であり、昨年9月から1年間で436例増加した。このうち合計2917例(1年間で321例増加)がプリオン病としてサーベイランス委員会で認められ、データベースに登録されている。これらのデータ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、諸外国での罹患状況を交えて報告する。

【発病者数の年次推移】2000年以降、発病者数は年々増加し、現段階では2011～2013年にピークが観察されている(最多は2013年の249例、次いで2011年の242例)。

【罹患率】2014年(直近)における年齢階級別の罹患率(人口100万人対年間)はそれぞれ40-49歳:0.2、50-59歳:1.5、60-69歳:3.2、70-79歳:6.8、80歳以上:4.6(全体で100万人対年間2.3人)と、年齢とともに高くなる傾向が見られた。2000年以降の罹患率の推移は、40-49歳および50-59歳の年齢層ではおおむね横ばいなのに対し、それより高い年齢層(60-69歳、70-79歳、80歳以上)では増加する傾向が見られた。

【性差】全体のうち男が1161例(43%)、女が1656例(57%)であった。80歳以上を除きすべての年齢階級で女の人口あたりの患者数が男よりも多い傾向が認められた。

【病態別】孤発性CJD(sCJD)2248例(77%)、変異型CJD1例、硬膜移植歴を有するCJD(dCJD)88例(3%)、家族性CJD(fCJD)457例(16%)、GSS106例(4%)、FFI4例、遺伝性プリオン病(挿入変異例)2例、分類未定で情報収集中のCJD11例であった。

【発病年齢】病態別の平均発病年齢(標準偏差)は、sCJD69.4(9.9)歳、dCJD58.0(16.1)歳、fCJD71.9(11.3)歳、GSS54.8(10.5)歳であった。

【死亡者の特徴】追跡調査を含めて現段階で2469人の死亡が確認されている。発病から死亡までの平均期間(標準偏差)はsCJDが16.5(15.2)月と最も短く、次いでdCJD23.2(28.8)月、fCJD24.1(24.7)月であった。GSSは66.5(53.4)月と最も長かった。

【診断分類】WHO分類に基づく診断の確実度は病態別にsCJD(確実例:11%、ほぼ確実例:76%、疑い例:13%)、dCJD(44%、39%、15%)、fCJD(14%、84%、2%)、GSS(11%、86%、3%)であり、すべての病態で確実例あるいはほぼ確実例が全体の80%以上を占めた。

【剖検】剖検実施率は全体で14%(死亡者2469人のうち358人)であった。dCJDやfCJDはsCJDと比較して剖検率がやや高い傾向が観察された。

【dCJDの実態】現段階では88例がdCJDとして本サーベイランスデータに登録されているが、事後調査やその他の類縁疾患調査において硬膜移植歴を有することがわかった者を含めると、全体で152例のdCJDが把握されている。硬膜移植を受ける原因となった病態は脳腫瘍69例(45%)と大半を占め、次いで脳出血25例(16%)、Jannetta手術(顔面痙攣・三叉神経痛)26例(18%)であった。dCJD発病者の大半は1987年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者であり、移植からCJD発症までの平均期間は現段階で161ヶ月(標準偏差79ヶ月)と長期化する傾向が観察された。この他に硬膜移植の可能性のある症例が13例あり、現在、サーベイランス委員会で情報を収集中である。

文 献 : Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. Journal of Epidemiology 2015; 25(1): 8-14.

わが国のサーベイランスの課題とその対策

国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

塚本 忠

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

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

【結果】2011年から2015年の未回収数が一番多いのは、症例数も多いブロック・都道府県であった。すなわち、関東、近畿であった。剖検率はプリオン病死亡者数2469例に対して剖検実施者356例であり、14%に留まる。特に孤発型CJDでは1957例の死亡者数に対して剖検実施者245例であり13%である。

【考察】諸外国、特に欧米では約60～70%の剖検率であり、現状ではわが国の診断精度に大きな不信感をもたれてしまう。調査票の返送が滞っていることを事務局から知らせる（リマインドする）ことによりある程度の回収率の改善は望めるが、主治医の移動・診療録や検査結果の確認困難などによって調査票の記載が難しくなる例も多く、主治医からサーベイランスの同意が出たらずみやかに調査票を書いてもらい登録するシステムへの変更が望ましい。さらに、登録に引き続いてJACOPと協力して自然歴調査を継続して行うことで、“調査票の回収率”が向上するのではないかと期待される。

剖検率については、パンフレットの活用など主治医や家族に剖検の意義を理解して貰うとともに、転院などにより主治医の変更があった場合には経時的な自然歴調査の情報をもとに、転院後の主治医に再び剖検の意義を説明することができると思われる。また、剖検施設の増加についてはセンター化とともに進めることにより効率化を計り、新しく構築されたAMEDの日本ブレインバンク・ネットワーク、日本神経病理学会ブレインバンク委員会、同プリオン病剖検・病理検査推進委員会と協力することにより、その達成をめざす。

サーベイランスと JACOP によるプリオン病の患者登録・自然歴調査

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
水澤英洋

「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」の中に「サーベイランス委員会」を組織して、1999 年より全国調査を継続しているサーベイランス調査では、これまでに 5711 症例の登録を得、うち昨年 9 月現在で、2917 症例についてプリオン病であると認定し、我が国のプリオン病の疫学的状況を明らかにしてきた。また、88 症例の硬膜移植後 CJD を判定し、我が国の感染症に対する国の施策にも貢献してきた。

プリオン病は 100 万人に約 1 人が発症し、毎年新規に認定される総患者数が 250 名程度の超希少疾患であり、多数の様々な病型から成り立ち、かつ急速進行性の致死性疾患でもある。従って、治療薬候補の治験などのためにはオール・ジャパン体制で全例の患者登録により自然歴を明らかにする必要がある。そのため、プリオン病のサーベイランスに関する調査研究班を中心としたプリオン病の臨床研究のためのコンソーシアム (Japan Consortium of Prion Disease: JACOP) を組織した。

JACOP では、将来の治療薬開発に貢献することを目指し、登録症例の病態の推移を観察する自然歴調査を実施してきたが、疾患の希少性に加え、従前の方法では、様々な困難があり、解析に耐えうるデータの（症例の）集積に多くの課題があった。

2016 年 6 月の JACOP 運営委員会および 9 月のサーベイランス委員会において、患者登録の研究であるサーベイランス研究と、経過観察研究である自然歴調査研究を事実上一体化することについて委員の合意が得られた。

そこで、従前別個の 2 つの研究であったサーベイランス研究と自然歴調査研究を一体化し、サーベイランス調査にて登録された症例のうち、死亡例などを除く経過観察すべき症例に対し、追跡調査についてのインフォームド・コンセントを得て、自然歴調査を行うこととした。調査票などを極力簡明に一体化するために、両委員会の臨床系メンバーによるレビューを繰り返し漸く完成に至ったものを紹介したい。

昨年度、施設経由の登録に加え、患者・患者家族による登録も可能としたが、今回、サーベイランス調査と自然歴調査を一体化することにより、より効率的で精度の高い調査、また末期までフォローすることによる剖検率の向上も可能にしたいと考えている。

プリオン病のインシデントと感染予防対策

東京大学医学部附属病院 脳神経外科
高柳 俊作

目的

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

方法

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

結果

1) 新規インシデント事例

平成 27~28 年は新規インシデント事案が 4 件あり、2016 年 12 月現在、2 件の現地調査が終了し、残り 2 件も、調査を行う予定である。継続してフォローアップ支援の対応中である。

2) これまでに 16 事例がフォローアップの対象となっている。このうち今年度末までに 4 事例の 10 年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、二次感染の発生はない。

3) 検討事項

近年、多くの神経変性疾患の原因蛋白が、プリオンとしての性質を有している、動物の脳へ伝達可能である事が判明してきている。そのため、今回、アルツハイマー病やパーキンソン病の患者が、脳深部刺激療法や脳腫瘍の手術を受ける事で、手術器具の汚染とそれを介した感染を起こす可能性があるかという事に関して、多方面から、文献などの情報収集を行い、検討を行った。その結果、現時点では、病気自体が、感染・発症する、明らかなデータはない事が判明した。今後も、この点に関しては、最新の文献などに注意して、適宜、検討を行っていく予定である。

D. 考察

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

〔演題名〕 パーキンソン病における α シヌクレインの感染性

〔氏名〕 長谷川成人(はせがわまさと)

〔所属〕 東京都医学総合研究所 認知症・高次脳機能研究分野

〔共同研究者〕 氏名：樽谷愛理^{1, 2)}、下沢明希^{1, 2)}、鈴木元治郎¹⁾、野中隆¹⁾、
久永眞市²⁾

所属：¹⁾東京都医学総合研究所 ²⁾首都大学東京

〔目的〕 パーキンソン病をはじめとする α シヌクレイノパチーにおいて、異常型 α シヌクレインがプリオン様の性質を有し、正常 α シヌクレインを異常型に変換すると共に病変が広がる現象が培養細胞への導入実験、マウスなどの動物脳への接種実験により示されている。病態形成、およびその進行に関わる異常型 α シヌクレインについて、どのような性状の α シヌクレインがプリオン様活性、伝播を引き起こすか、また、どのような処理を行うことで不活性化できるか等について検討した。

〔方法〕 精製リコンビナントヒト α シヌクレインを様々な条件に置き、その α シヌクレインがもつプリオン様シード能を SH-SY5Y 細胞への導入実験、および野生型マウス (C57BL6) 脳への接種実験により調べた。さらに α シヌクレイン線維を超音波処理や遠心分離による分画などを行い、そのシード活性を調べた。またヒト α シヌクレイン線維を接種したマウス脳に蓄積する α シヌクレインの性状とそのプリオン様性質についても検討した。さらに、そのプリオン様性質を不活性化させる処理について培養細胞モデルで検討した。

〔結果および考察〕 細胞、マウスのいずれの実験においても、37°C振盪条件下で得られたチオフラビン陽性のアミロイド様線維構造をとった α シヌクレインがシード活性を有し、異常リン酸化 α シヌクレインの蓄積病理を引き起こすことが示された。また遠心上清に回収される短い線維がより高いシード活性をもつこと、超音波処理の時間が長いほど、断片化 α シヌクレイン線維の量が増加し、シード活性が高くなることが示された。 α シヌクレイン線維を接種したマウス脳切片の電子顕微鏡観察により、 α シヌクレインは線維状構造をとって蓄積していることも確認した。この異常型 α シヌクレインのプリオン様性質は熱処理、プロテアーゼに対して高い抵抗性を示した。線維化した異常型 α シヌクレインは異常型プリオン蛋白と類似のプリオン様性質を有していると考えられる。

プリオン病治療法開発の現状：わが国と海外

東北大学大学院医学系研究科神経化学分野

照屋 健太

プリオン病の経過は病型により異なるものの、大別すると 1 年以内に死に至る急速進行型 (75%) と 1 年以上の経過をとる緩徐進行型 (25%) に分かれる。緩徐進行型は発病早期の介入で予後や QOL の改善が期待されるものの、これまでに根本的な予防治療薬はない。そこで、私達はリスク保有者の発病予防や医療的介入が可能な発症早期の患者さんの予後改善に役立つ予防治療薬の創製を目指している。

CJD について治療介入研究の実際的、組織的な枠組みを実現するための取り組みは世界中で継続的に続けられている。しかしプリオン病患者にとって福音となる意味のある成果は得られていない。今回の報告ではそれらの取り組みを概観し、直面してきた治療介入における CJD の特殊性と問題点を取り上げる。また、そのような情勢において、私達が発見した高分子糖質体 (CED) が持つ特性がこれらの諸問題について有効性が期待できる点について紹介する。

CED はプリオン脳内感染マウスの生存期間の延長について有効である。さらに末梢感染マウスの場合には、皮下への単回投与でほぼ寿命一杯にわたり発病を抑制する効果がある。すなわち、CED はワクチンと同様に皮下投与で長期間にわたり予防治療効果を発揮できる特徴がある。は多種の化学構造・物性のものが入手・合成修飾可能であり、動物実験で効果および安全性について詳細に検討を重ねた。結果として、薬効に優れた化学構造上の特性や、毒性に関与する化学構造上の特性が明らかになった。最適化試験物 TUNC50 を用いた次の応用段階へと移行しているところである。

鹿の慢性消耗病(CWD)の拡大とその対策

農研機構動物衛生研究部門
企画管理部長 横山 隆

慢性消耗病（CWD）はシカ科の動物（エルク、オジロシカ、オグロジカなどの主に野生動物）に感染が認められるプリオン病で、1967年にコロラド州で最初に報告された。当初は、栄養失調、中毒が疑われたが、その後、海綿状変性や異常プリオン蛋白質が確認された。潜伏期は不明であるが、1.5歳以上の動物で発症が認められる。アメリカ、カナダなど北米での感染が拡大している。さらに、カナダから輸入したエルクに起因して韓国の農場（漢方薬の原料のためエルクを飼育）で発生したほか、2016年にはノルウェーで野生のトナカイで発生が確認されている。感染動物体内におけるプリオンの分布は広範囲にわたり、脳、脊髄などの中枢神経系、リンパ組織に加えて、尿、糞、血液、唾液からも感染性が検出される。このことは、牛海綿状脳症（BSE）とは異なり、シカからシカへの水平感染が容易に起こることを示している。また、感染動物の糞、尿による土壌などの環境を介した感染も成立する。韓国では2001年、2005年、2009～2010年、そして2016年と4～5年の間隔で再発が認められている。同居のシカをすべて淘汰しても、新たに導入した動物は土壌中などに残存したプリオンに感染していると考えられる。この様に、シカ科動物におけるCWDの制圧は容易ではなく、野生動物における制圧はさらに難しい問題となっている。これまでに、CWDのヒトへの直接的なリスクを示す証拠はない。わが国では、CWDの侵入防止のため、発生国からのシカ科動物及びシカ科動物由来畜産物の輸入を禁止している。

VIII. サーベイランスの指針

CJD サーベイランスの指針

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

クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会
委員長 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）

平成 29 年（2017）年 3 月

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) サーベイランスの指針

(2017 年 3 月改訂)

I. CJD サーベイランスの目的

CJD およびその類縁疾患は人獣共通感染症、遺伝性などの特徴を有する疾患群でありプリオン病と総称されるが、その感染や発病のメカニズム、治療法等は未だ解明されていない。英国等においてウシ海綿状脳症 (BSE) からの感染が考えられる変異型 CJD の発生が世界的な問題となり、また、わが国においても、変異型 CJD の発生や硬膜移植後の CJD が多発するなど、これらの疾患群の発生の動向を把握することは、極めて重要な課題となっている。

また、2017 年 4 月以降、サーベイランス調査に登録した症例のうち、登録後の病態の推移 (自然歴) の調査が可能な症例については、同意を取得した後に調査を行う事となった。

本サーベイランスの目的は CJD およびその類縁疾患に関する疫学、危険因子等を明らかにし、その診断、予防、治療法の開発、予防対策の立案等に資することにあり、そのため、厚生労働行政推進調査事業費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患研究事業) プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班・CJD サーベイランス委員会は日本における CJD 及び類縁疾患の全例を同定し、それぞれの症例について臨床症候、検査所見、病理所見、分子生物学的所見などの解析を行い、データと試料を集積し、以下の点を明らかにする：

1. プリオン病の疫学的データ (特に有病・罹患・発症率) の変化
2. プリオン病の病型 (表現型のスペクトラム) および各病型の発生状況、特に変異型 CJD、医原性 CJD 等の監視
3. プリオン病の診断法の評価
4. プリオン病の感染経路
5. プリオン病の病状の進行状況 (患者の自然歴)

ほか。

II. CJD サーベイランスシステム

1) サーベイランスおよび自然歴調査に携わるメンバー

サーベイランス委員 [委員長 (注 1)、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班長、疫学担当等専門委員、各地域ブロック担当委員ほか] および都道府県 CJD 担当専門医および JACOP/Japanese Consortium of Prion Disease (プリオン病の臨床研究のための全国コンソーシアム) 運営委員。(【資料 8-1】、【資料 8-2】、【資料 8-3】、【資料 8-4】、【資料 8-5】 参照)

2) サーベイランスの対象、自然歴調査の対象

以下の 4 つのルートにより CJD 及び類縁疾患が疑われる例がサーベイランスの対象となる：

1. 指定難病の臨床調査個人票による：都道府県 (厚生労働省) 経由 (注 2 参照)
2. 感染症法による：厚生労働省経由 (注 3 参照)
3. 遺伝子や脳脊髄液等の検査時の情報提供による (注 4 参照)
4. その他：サーベイランス委員等関係者への情報入手等による (注 5 参照)

上記 4 つルート中、2)-3. および 2)-4. のルートにより登録された症例のうち、自然歴調査への参加についても (患

者本人またはその代諾者が) 同意した症例で、以下の【選択基準】のすべてを満たし、【除外基準】に抵触しない症例が自然歴調査の対象となる。

【選択基準】

以下の①～③のうち、すべてを満たす患者をこの調査研究の対象者として登録できる。

- ① 書面（指定された「同意書」の書式）にて、本調査研究への参加について、患者本人または患者の代諾者の方が同意している。
- ② 性別は問わず、20歳以上。
- ③ WHO 診断基準またはプリオン病サーベイランス調査研究において、
「possible」…ほぼ確実（probable）例と同じ臨床症状を示すが、脳波で PSD を欠く症例。
「probable」…病理所見がない症例で、進行性認知症を示し、脳波で PSD を認める。

更に、ミオクローヌス、錐体路/錐体外路障害、小脳症状/視覚異常、無動性無言状態のうち 2 項目以上示す。あるいは、「疑い（possible）例」に入る例で、髄液の 14-3-3 蛋白陽性で、全臨床経過が 2 年未満のどちらかに該当。

※1 「definite」は、事実上死亡例であるため、自然歴調査の調査対象者とはしない。

※2 「代諾者」には、患者の被験者の「親権を行う者」、「配偶者」、「後見人その他これに準じる者」がなることができる。代諾者は、患者とともに、又は被験者に代わって同意をすることが正当なものと認められる者であり、被験者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これらに準じる者で、両者の生活の実質や精神的共同関係から見て、被験者の最善の利益を図りうる者と主治医の判断で認められれば、子や介護をなす方でもなることができる。

【除外基準】 自然歴調査研究対象にならない患者

ベントサンポリサルフェート、ドキシサイクリン、スタチンなどの抗プリオン作用が報告されている薬剤を使用している患者は、この研究の対象者として登録できない。

3) サーベイランスおよび自然歴調査の連絡、調査開始まで

- 1) 2)-1、2)-2、2)-3、2)-4 の場合：連絡を受けた委員長は当該地域ブロック担当サーベイランス委員へ書類を送り、次に、担当サーベイランス委員は直接あるいは各都道府県 CJD 担当専門医に協力を依頼し、主治医に連絡し実地調査を行う（調査実施者については注 6 参照）。
- 3) 主治医はサーベイランスの同意取得の時に、自然歴調査が可能と思われる症例、すなわち【選択基準】をすべて満たし、【除外基準】に抵触しない症例については、自然歴調査の同意も取得し、事務局へ返信する。具体的な調査については、事務局と打合せを行った上で開始される。

4) 調査の実際

(1) サーベイランス調査

1. 実地調査の原則：調査実施者は診察を含む実地調査を行う（患者が既に死亡している場合を含む）。
2. 病院に対する調査実施の依頼と実地調査に関する同意の取得：調査実施にあたり担当医に電話等で調査を依頼する（病院側に提出する調査依頼の書類等については注 7 参照）。病院側を通じ患者（家族）の同意を得て、実地調査を行うことを原則とする（同意についての詳細は注 8 参照）。
3. 調査の実施：調査実施者は病院等の施設に行って患者を診察し、画像、脳波などの検査データの实地調査を行い、サーベイランス調査票に結果を記入する。患者が既に死亡している場合、カルテや各種検査データを実地調査し、剖

検の有無、病理を含めサーベイランス調査票に記入する。

プリオン蛋白遺伝子検査（当該検査施設所定の同意書【資料 12-2】が必要）、髄液検査（14-3-3 蛋白等）など（当該検査施設所定の同意書【資料 11-3】が必要）、必要な検査がされていない場合、サーベイランスの一環としてこれらの検査が可能であり、実施を主治医に依頼する。「サーベイランス調査票」【資料 7-1】は、依頼時に患者の背景情報や臨床症状を検査施設に通知するための「検査依頼用紙」を兼ねているので、必要事項を記入の上、検査を依頼する検査実施施設に送信する。（検査依頼、検体の輸送方法については注9参照）。

調査の際に、サーベイランス委員会による判定結果が後で主治医あてに郵送されてくることを伝え、患者（家族）への診断等の説明を依頼する。また剖検を推進するため、調査実施者は剖検費用をサポートするシステム（注10）について主治医に情報提供する。以下に該当する場合特に注意して適切に対応する。

- * 変異型 CJD 疑い例（疑いがあれば至急委員長に連絡し、委員長を含む複数のサーベイランス委員による緊急調査を行う）
- * 49 歳以下の若年例、硬膜移植例などの医原性症例（1 ヶ月以内の調査）
- * 硬膜移植例の場合の移植硬膜に関する調査（角膜他の移植の場合もそれに準ずる）：注11参照
- * CJD 発症前後以降に脳外科手術歴、眼科手術歴がある場合（委員長に至急報告）
- * 献血歴がある場合

(2) 自然歴調査

1. 観察及び検査のスケジュール

観察及び検査項目は以下のスケジュール表に従って行う。

	登録時 0 回目	調査 1 ^{*1} 回目	調査 2 回目	調査 3 回目	調査 4 回目	調査 5 回目	調査 6 回目	... ^{*3}
許容日数	-	±7	±7	±7	±7	±7	±7	...
医師診察	●	●		●			●	...
電話調査			●		●	●		...
採血	★			○ ^{*2}			○	...
髄液採取	★			○			○	...
画像撮影	★			○			○	...

※1 調査の間隔は、1 ヶ月毎（許容期間は±1 週間）

※2 ●は、評価(調査)実施する項目、

○は、必要に応じて評価(調査)実施する項目

★は、診断の精度を高めるためにも、ぜひ実施してほしい項目：採血は遺伝子検査を含む。髄液は 14-3-3 蛋白、タウ蛋白、異常プリオン蛋白(RT-QUIC 法)の測定を含む。画像は MRI-DWI を含み、必要に応じて SPECT あるいは PET を行う。

※3 調査終了まで調査 3 回目～調査 5 回目の内容を繰り返して調査する

2. 医師診察による登録時調査・フォローアップ調査

- ・ 登録時を調査の起点とする。
- ・ 調査対象者のバックグラウンドや、手術歴・既往歴、登録時の診断内容を、診察をもとに調査する。
- ・ 登録時調査内容の血液検査・髄液検査・画像検査等は、診断のために実施した検査の結果を記載する。

本調査研究の為に改めて実施する必要はないが、実施した検査結果については、できるだけすべて提供する。

・ 登録時調査において、MRC スコアが 0 ポイントまたは 1 ポイントの場合、症例としての登録はするが、フォローアップ調査は死亡の確認のみになる。

3. 電話調査

- ・ 電話調査は、当センター内 JACOP 事務局より実施する。
- ・ 同意取得時に、適当な電話調査の宛先を選定し、（ご自宅電話番号または携帯電話番号などの）連絡先を JACOP 事務局まで連絡する。
- ・ 患者本人が回答不能で、患者を介護している家族等がない場合には、主治医に電話調査をする場合がある。

5) 調査票の記入と記入後の流れ

1. 【資料 5】を用い、患者又は代諾者となりうる患者家族に研究についての説明を行い、同意が得られる場合、【資料 6-1】を用い文書による同意を取得する。
2. 診察内容に基づき、「サーベイランス（登録）調査票」【資料 7-1】中、当該診察段階で記入可能な箇所を記入する。
3. 「サーベイランス調査票」【資料 7-1】（「検査依頼用紙」を兼ねる）および「同意確認書」【資料 6-2】の送信
 - ① 記入済みの「サーベイランス調査票」【資料 7-1】および同意確認書【資料 6-2】をプリオン病サーベイランス事務局 prion-ncnp@ncnp.go.jp に送信する。
 - ② 髄液の検査を依頼する場合は、（長崎大学 佐藤教授宛の「同意書」【資料 11-3】とともに）記入済みの「サーベイランス調査票」（検査依頼用紙を兼ねる）【資料 7-1】を長崎大学神経内科佐藤研究室 nagasaki.prion@yahoo.co.jp に送信する。
 - ③ 遺伝子の検査を依頼する場合は、（東北大学 北本教授宛の「同意書」【資料 12-1】とともに）記入済みの「サーベイランス調査票」（検査依頼用紙を兼ねる）【資料 7-1】を東北大学大学院医学研究科病態神経学分野 kitamoto@med.tohoku.ac.jp に送信する。
4. 自然歴調査に移行する場合、事務局より主治医へ確認の連絡を行い、調査実施についての詳細の打合せを行う。
5. 年 2 回開催のサーベイランス委員会において、主治医と事務局の診断のオーソライズと自然歴調査結果の認定を行う。

6) 調査内容

(1) サーベイランス登録調査…当該患者の基本情報

- ① 研究のための患者同定情報（性別・生年月日・イニシャル）
- ② バックグラウンド情報（家族歴・職業歴・接触歴・既往歴）
- ③ 登録時の病態にかかる情報（検査結果・臨床症状）
- ④ 診断情報（鑑別診断情報・診断情報）
- ⑤ 登録後判明する情報（脳病理等）

※登録時には不明で、それ以降に判明した情報も、事務局に随時報告し記録する。

(2) 自然歴調査(フォローアップ調査): 医師診察…医師診察による経過観察および追加情報

- ① 登録時以降の病態にかかる情報（追加的に実施した検査の情報・臨床症状の推移に係る情報）
- ② MRC スコアによる ADL 評価

(3) 自然歴調査(フォローアップ調査): 電話調査…CRC による電話インタビュー調査

- ① 登録時以降の病態にかかる情報(臨床症状)

7) 地域ブロック担当サーベイランス委員の業務

地域ブロック担当サーベイランス委員には全ての担当症例の調査票が送付される。自然歴調査が開始された症例については主治医と事務局の診断について検討し確認する。自然歴調査に参加しなかった症例(死亡例の他、診断不明例などと想定される)については、主治医や都道府県担当専門医と協力して重点的に調査しサーベイランス委員会に報告する。

8) サーベイランス委員会の開催と症例登録等

1. サーベイランス委員会の開催：サーベイランス委員、厚生労働省担当者が出席する。必要に応じ、都道府県 CJD 担当専門医等の出席を求める。
2. 委員会における診断の判定：各地域ブロック担当サーベイランス委員は担当する地域の調査票について説明し、委員会で審議し、診断を判定する。保留とし追加調査となる場合もある。
3. 症例登録：委員長と疫学担当委員は判定の結果を確認・整理し、症例登録する。サーベイランス委員会名で、
 - ① 判定の結果を主治医に郵送(主治医に患者(家族)への説明を依頼)
 - ② (患者が生存しており自然歴調査に参加していない場合)定期的に主治医あてに追跡調査票を送付し追跡調査を行う。
4. 問題点の協議：委員会では個々の症例の判定以外に、サーベイランスの経過中に明らかとなった様々な問題点の提起、協議を行う。

9) 患者個人情報の守秘とサーベイランス結果の公表等

1. 調査にあたるサーベイランス委員および CJD 担当専門医は患者個人情報を守秘する。
2. 匿名性が確保されたサーベイランス情報に基づく調査結果は、以下のように発表される。
 - a. 厚生科学審議会 CJD 等専門委員会
 - b. 研究班の班会議およびホームページ、報告書、関連学会、論文、ほか

【注】

1. 委員長と班長はサーベイランス情報を共有し、委員長不在時等は、班長が委員長の役を代行する。
2. 通常ルート。指定難病の申請、認定の際に、各都道府県から提供される『臨床調査個人票』はサーベイランスなどを含む調査研究に使われる同意を患者(家族)から既に得ている。
3. CJD は、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(感染症法)」により、全例届け出が義務づけられている。主治医から調査の了解を得られた場合、厚生労働省担当者を通じ委員長へ連絡がくる。
4. 遺伝子や脳脊髄液等の検査が検査実施施設に依頼され、かつ、サーベイランスの同意が得られた場合、サーベイランス委員会に情報提供される。検査依頼時にサーベイランス調査票の記入があり、調査時にすでにプリオン病が否定されている場合は簡単な電話調査のみで可とし、その旨をサーベイランス調査票【資料 7-1】に記入する。
5. サーベイランス委員および CJD 担当専門医がそれぞれのルート(所在地の都道府県から自分の病院に患者が入院など)で情報を入手した場合、サーベイランス委員および CJD 担当専門医は、速やかにその患者について

調査を行う。プリオン病の可能性が少しでもある例は積極的に調査を行うようにする。

6. 調査実施者については、孤発性CJD 典型例などの場合は都道府県CJD 担当専門医が実地調査にあたり、担当サーベイランス委員が書類上でそれを確認すればよいが、49歳以下の若年例、硬膜移植例等の問題例については、地域ブロック担当サーベイランス委員と都道府県CJD 担当専門医が協議の上、実地調査にあたる。変異型CJD 疑い例など、特に緊急性がある例については、委員長および委員長が指名する委員が緊急サーベイランスを行う。
7. 依頼時あるいは調査実施時に病院側に提出する調査依頼のための書類として：
 - ① 班長・委員長連名による『クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスに関する協力依頼』（病院長宛）
 - ② 厚生省保健医療局長（当時）による『クロイツフェルト・ヤコブ病に関する調査について（依頼）』（日本医師会会長宛）
 - ③ 厚生省保健医療局エイズ疾病対策課長（当時）による『クロイツフェルト・ヤコブ病に関する調査について（依頼）』（日本病院会会長、全日本病院協会会長、全国自治体病院協議会会長、日本精神病院協会会長宛）が用意されている。病院側が調査に協力的ではない等の場合は、サーベイランス委員長に連絡し、委員長は厚生労働省を通じて、病院側に協力を依頼する。今後同意書の書式が変更になる可能性があり、その際には迅速に通知するものとする。
8. 同意の取得方法など：主治医を通じ、文書『クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスに関するお願い』（別紙）を用いサーベイランスに関する説明を行い、同意書（【資料6-1】）【様式1】に患者（代諾者）から署名を貰う。サーベイランス資料の匿名性を確保するため、同意書（【資料6-1】）【様式1】は主治医が保管し、『同意の確認書』（【資料6-2】）のみを主治医からいただく（これを「サーベイランス調査票」【資料7-1】に添付して提出）。

「臨床調査個人票」は、サーベイランスなどを含む調査研究に使われる同意を既に得ているので、実地調査について同意を貰えない場合、既存の資料に基づき「臨床調査個人票」の内容を確認するという形で主治医に協力してもらい、「サーベイランス調査票」【資料7-1】を作成することが可能である。

既に死亡している患者の場合、遺族による同意書を必ずしも必要としない。（文部科学省、厚生労働省『疫学研究に関する倫理指針』（平成14年6月17日 平成20年12月1日一部改正）の『第4 3. 他の機関等の資料の利用（2）既存資料等の提供に当たりの措置』の①の『当該資料が匿名化されていること』に該当）
9. 検査依頼方法および検体の輸送方法：髄液14-3-3蛋白、髄液tau蛋白測定は長崎大学（<http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/mmi/cmb/>）で、プリオン蛋白遺伝子検査は東北大学（<http://www.prion.med.tohoku.ac.jp/geneticanalysis.html>）でそれぞれ行われている。

※感染性の疑われる検体の輸送では『ゆうパック』を用いることが可能である。
10. プリオン病の診断支援および剖検費用をサポートするシステム：国による神経難病患者在宅医療支援事業により、都道府県、国立大学法人及び独立行政法人国立病院機構（以下「国立大学法人等」という）、国立研究開発法人高度専門医療研究センターが実施主体となり、在宅医療支援・剖検経費等が補助される（平成19年7月厚生労働省通達「健発第0710001号」、平成20年7月10日）[各都道府県担当部署は別紙・資料9-2(都道府県クロイツフェルト・ヤコブ病対策関係課窓口一覧)参照]。都道府県が実施主体の場合、都道府県CJD 担当専門医は事前に担当部署と連絡を取り、予算化しておく必要がある。国立大学法人等が実施主体の場合は厚生労働省健康局難病対策課の担当係に連絡の上予算申請を行う。
11. 硬膜移植に関する情報収集：硬膜移植を受けた病院、手術日、原疾患と移植部位、剖検されている場合は剖検時の所見などの硬膜移植に関わるあらゆる情報を収集する。

患者調査に行った病院で硬膜移植が行われた場合、手術記録のコピー、移植部位とサイズ、使用された硬膜製品の種類（メーカー名、ロット番号）について情報を収集する。使用された硬膜の種類がわからない場合、当時、病院へ納入されていた硬膜の種類、納入した業者名（住所、電話番号）、納入時期等に関する病院側の資料をできる限り収集し、記録する。頻用されていたLyodura (B. Braun 社の製品) (1972年から輸入) の場合、1987年頃からアルカリ処理を受けた新製品（通称、赤箱）に変わっているが、旧製品（青箱）の使用期限が5年間で、旧製品の回収がなされなかったため、使用時期ばかりでなく、製品の製造や納入時期が問題になる。

他の病院での硬膜移植手術の場合、その旨を「サーベイランス調査票」【資料 7-1】へ記載し、その病院を調査する。当該病院が他の地域にある場合、サーベイランス委員長は硬膜移植を実施した病院の存在する地域のサーベイランス委員/CJD 担当専門医に対し当該手術に関する調査を依頼する（上記項目）。

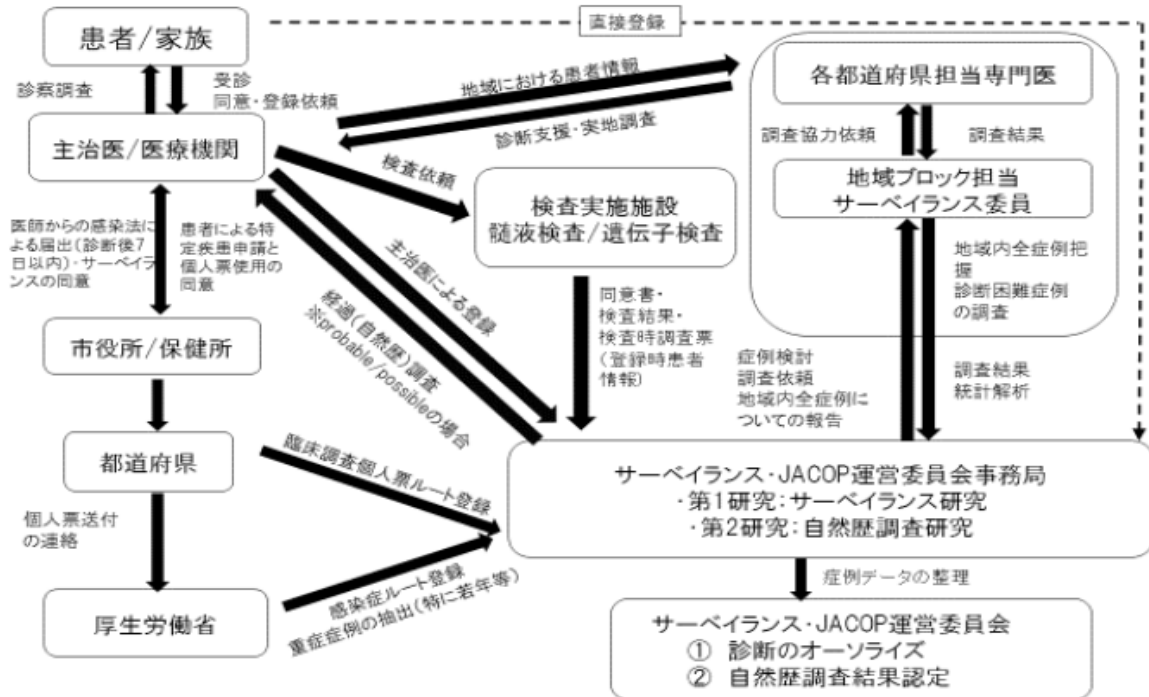
サーベイランスに必要な書類、書式（添付）

1. 病院へ調査依頼時に提出する書類：下記 3 種
（【資料 4-1】：A4 1 枚、【資料 4-2】：A4 1 枚、【資料 4-3】：A4 1 枚）
 - ① 班長・委員長連名による『クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスに関する協力依頼』（病院長宛）
 - ② 厚生省保健医療局長（当時）による『クロイツフェルト・ヤコブ病に関する調査について（依頼）』（日本医師会会長宛）
 - ③ 厚生省保健医療局エイズ疾病対策課長（当時）による『クロイツフェルト・ヤコブ病に関する調査について（依頼）』（日本病院会会長、全日本病院協会会長、全国自治体病院協議会会長、日本精神病院協会会長宛）
2. 患者への説明文書：『患者様ならびにご家族の方へ』（【資料 5】：A4 7 枚）
 - 「同意書」【資料 6-1】：A4 2 頁（両面）
 - 「同意確認書」【資料 6-2】：A4 1 枚
 - 「同意撤回書」【資料 6-3】：A4 1 枚
 - 「同意撤回確認書」【資料 6-4】：A4 1 枚
3. 「サーベイランス調査票」【資料 7-1】（※遺伝子・髄液についての検査依頼用紙としても兼用する。）
4. 「自然歴調査（医師診察調査）用調査票」【資料 7-2】
5. 「自然歴調査（電話調査）用調査票」【資料 7-3】

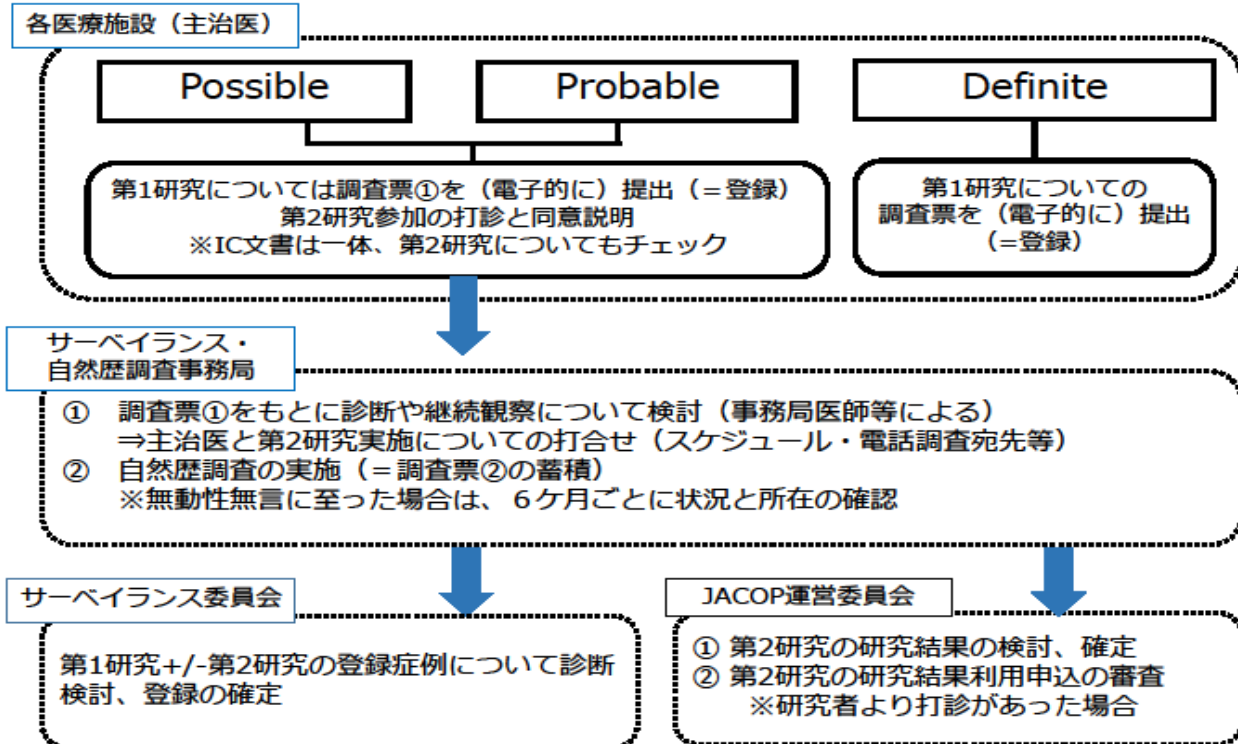
※上記 1. ～5. の文書は、以下の HP よりダウンロードするか、本紙面をコピーして使用する。

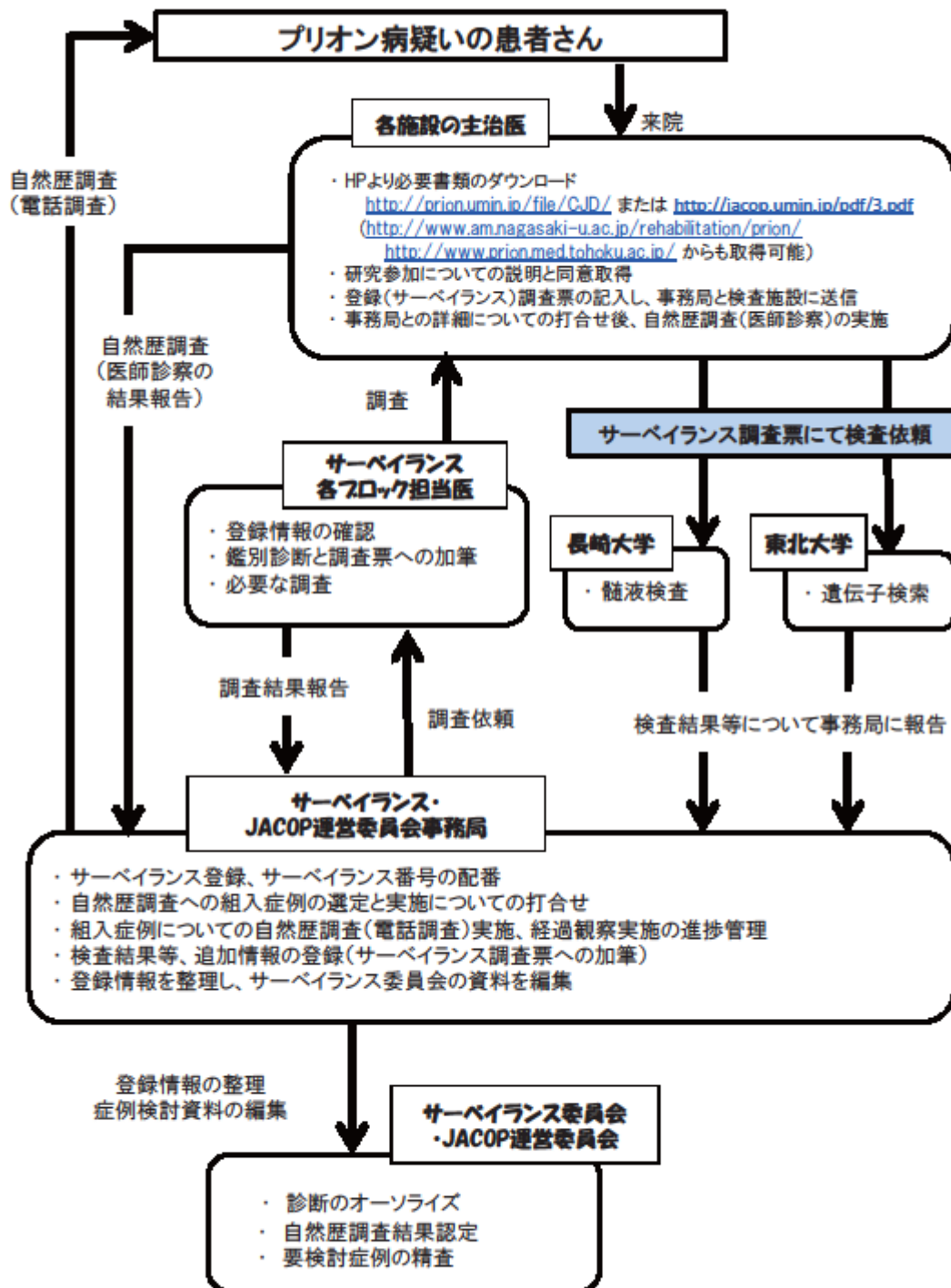
- ・サーベイランス研究：<http://prion.umin.jp/file/CJD/douisho.pdf>
- ・自然歴調査（JACOP）：<http://jacop.umin.jp/pdf/3.pdf>
- ・長崎大学神経内科佐藤研究室：<http://www.am.nagasaki-u.ac.jp/rehabilitation/prion/>
※長崎大学での髄液検査に必要な書類：【資料 11-1】、【資料 11-2】、【資料 11-3】
- ・東北大学大学院医学研究科病態神経学分野：<http://www.prion.med.tohoku.ac.jp/consent.pdf>
※東北大学での遺伝子検査に必要な書類：【資料 12-1】、【資料 12-2】

研究の体制



サーベイランス(第1研究)登録と自然歴調査(第2研究)の実施





病院長 殿

クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスに関する協力依頼

謹啓

時下、先生には益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）および、その類縁疾患は進行性の神経難病ですが、その感染や発病のメカニズム、感染防止策、治療法等は未だ解明されておられません。ウシ海綿状脳症（BSE）からの感染が考えられる新しいタイプのCJD（変異型CJD）の発生が世界的な大問題となり、また、我が国においても、硬膜移植後のCJDが多発し、BSEや変異型CJDが発生するなど、これらの疾患の発生の動向を把握することは、極めて重要な課題となっております。

平成8年度、厚生省『CJDに関する緊急調査研究班』（佐藤 猛班長）による全国調査（過去11年間の調査）が行われ、その後厚生省によるCJD及びその類縁疾患調査に引き継がれ、平成11年度より厚生省遅発性ウイルス感染症（後、プリオン病及び遅発性ウイルス）調査研究班CJDサーベイランス委員会、平成22年度より厚生労働省プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班CJDサーベイランス委員会において、CJDを中心としたプリオン病に関する患者発症状況について全国的な疫学調査を継続しております。また本年度より、登録症例のうち同意が得られた症例に対し、その患者の自然歴についての研究も開始いたします。

本調査の目的は、本症の疫学動態を明らかにすることにより、感染防止対策を確立し、病態の解明、早期診断法や治療法の開発を目指すことであります。

サーベイランス委員会の地域ブロック担当の委員あるいは厚生労働省の指定する都道府県CJD担当専門医が調査に伺いますので、ご協力を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

なお、患者さんを始め貴院のプライバシーについては十分配慮いたします。

以上、重ねてお願い申し上げます。

謹白

平成29年3月

厚生労働省 プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 研究代表者
クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会 委員長
水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター 理事長・総長）

健医発 1319号
平成12年9月11日

社団法人 日本医師会
会長 坪井 栄孝 殿

厚生省保健医療局長

クロイツフェルト・ヤコブ病に関する調査について (依頼)

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

さて、平成12年度よりクロイツフェルト・ヤコブ病を中心としたプリオン病に関する患者発生状況を厚生省「遅発性ウイルス研究班・サーベイランス委員会」において全国的に疫学調査をすることとなりました。本研究の目的は、特定疾患治療研究事業により各都道府県から同サーベイランス委員会に送付された臨床調査個人票に基づき、本症の年次的な疫学動態を明らかにすることで、感染防止対策を確立し、早期診断法や治療法の開発を目指すこととあります。

医療機関へは同サーベイランス委員会委員長（国立精神・神経センター国府台病院、佐藤 猛名誉院長）より連絡することとしており、調査は、ブロック担当調査班員がそれぞれ医療機関へ伺い行うこととしております。

つきましては、本調査研究へのご理解を賜りますとともに、特定疾患治療研究事業の委託を受けている、貴団体所属関係機関に対する協力方につきご依頼いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

なお、参考までに、調査の概要、調査票及びチェック項目表を添付いたします。

健医疾発 74号
平成12年9月8日

社団法人 日本病院会会長 殿
社団法人 全日本病院協会会長 殿
社団法人 全国自治体病院協議会会長 殿
社団法人 日本精神病院協会会長 殿

厚生省保健医療局エイズ疾病対策課長

クロイツフェルト・ヤコブ病に関する調査について（依頼）

平成12年度よりクロイツフェルト・ヤコブ病を中心としたプリオン病に関する患者発生状況を厚生省「遅発性ウイルス研究班・サーベイランス委員会」において全国的に疫学調査をすることとなりました。本研究の目的は、特定疾患治療研究事業により各都道府県から同サーベイランス委員会に送付された臨床調査個人票に基づき、本症の年次的な疫学動態を明らかにすることで、感染防止対策を確立し、早期診断法や治療法の開発を目指すことであります。

医療機関へは同サーベイランス委員会委員長（国立精神・神経センター国府台病院、佐藤 猛名誉院長）より連絡することとしており、調査は、ブロック担当調査班員がそれぞれ医療機関へ伺い行うこととしております。

つきましては、貴職におかれましては、本調査研究へのご理解を賜りますとともに、特定疾患治療研究事業の委託を受けている、貴団体所属関係機関に対する協力方につきご依頼いただきますようお願い申し上げます。

なお、参考までに、調査の概要、調査票及びチェック項目表を添付いたします。

事 務 連 絡
平成 28 年 5 月 20 日

各都道府県衛生主管部（局）
難病対策担当係長 殿

厚生労働省健康局難病対策課
難 病 医 療 係 長

プリオン病臨床調査個人票の提出について（依頼）

平素より、難病対策に御尽力いただき感謝申し上げます。

さて、特定疾患治療研究事業におけるプリオン病の臨床調査個人票の写しにつきましては、現在、「プリオン病臨床調査個人票の提出について（依頼）」（平成 15 年 12 月 1 日付け事務連絡）に基づき、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宛て送付いただいているところですが、難病の患者に対する医療等に関する法律（平成 26 年法律第 50 号。以下「難病法」という。）施行後の取扱いについては、御連絡していなかったところです。

この度、同研究班と協議した結果、プリオン病の臨床調査個人票の情報は、プリオン病の発生動向のサーベイランス及び感染予防等に資するものであり、国民の健康と安全の観点から極めて重要であることから、引き続き下記のとおり送付いただくこととしたため、御協力のほどよろしくお願いいたします。

なお、送付に当たっては、個人情報保護のため、患者氏名及び住所の項を削除（マスキング）した上で、親展扱いにて郵送いただきますようお願いいたします。

記

1. これまでに難病法に基づき提出されたプリオン病の臨床調査個人票（新規・更新含む）の写し及び未送付の特定疾患治療研究事業におけるプリオン病の臨床調査個人票の写しについては、速やかに、別添様式 1 により、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」研究代表者宛て（以下、送付先参照）送付するとともに、別添様式 2 により、厚生労働省健康局難病対策課宛て報告願います。

2. 今後の申請に係るプリオン病の臨床調査個人票の写しについては、随時、別添様式1により同研究班研究代表者宛て送付するとともに、別添様式2により、厚生労働省健康局難病対策課宛て報告願います。

送付先：〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
理事長 水澤 英洋 宛
(「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」研究代表者、
「CJD サーベイランス委員会」委員長)

以上

別添様式1

プリオン病臨床調査個人票送付連絡票

平成〇〇年〇〇月〇〇日

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

研究代表者 殿

都道府県衛生主管部（局）

難病対策担当係長

下記のとおり、

特定疾患治療研究事業
難 病 法

において、プリオン病に係る医療受

給者証の

新規
更新

申請があり、審査の結果認定されましたので、当該患者の

臨床調査個人票の写しを送付します。

記

申 請 年 月 日 平成〇〇年〇〇月〇〇日

認 定 年 月 日 平成〇〇年〇〇月〇〇日

※ 個人情報保護のため、患者氏名及び住所の項を削除（マスキング）した上で、
改めて患者氏名のイニシャルを記載し、親展扱いにて郵送すること。

別添様式 2

プリオン病臨床調査個人票送付報告票

平成〇〇年〇〇月〇〇日

厚生労働省健康局難病対策課
難病医療係長 殿

都道府県衛生主管部（局）
難病対策担当係長

別紙のとおり、プリオン病患者の臨床調査個人票の写しを、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」研究代表者宛て送付しましたので、報告します。

※ 送付した「プリオン病臨床調査個人票送付連絡票」（本事務連絡の別添様式 1）のみを本報告書に添付することとし、臨床調査個人票の写しの送付は要しない。

患者様ならびにご家族の方へ

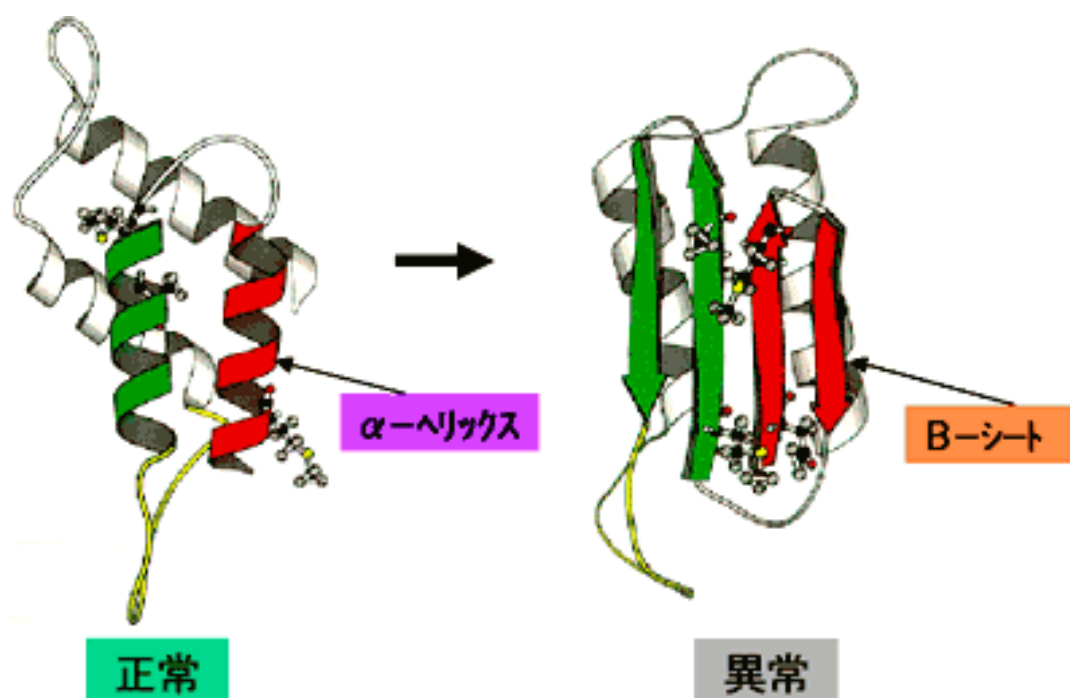
－ はじめに －

★プリオンとプリオン病★

健康な人の脳や、その他の部位に多く存在する蛋白質のひとつが、なんらかのきっかけによって形や性質を変えて、脳に蓄積するなどして、脳の働きが失われていく病気があります。

以前は、脳などが何かの病原体に感染してそのような状態になると考えられていましたが、長い研究を経て、その病気を引き起こすもの（感染因子）が蛋白質であることが突き止められて「プリオン」と呼ばれています。この「プリオン」が脳を障害する病気を「プリオン病」と呼んでいます。

形を変える前の正常プリオン蛋白が人や動物の体の中でどんな役割や働きを持っているかについては、現在のところまだよくわかっていませんが、下の図の左側の図のように、正常プリオン蛋白では、らせん型の構造をしていることがわかっています。それがなんらかのきっかけで、下の図の右側の図のようなシート型の構造に形を変え、大変分解されにくい異常プリオン蛋白となって、脳などを障害することがわかっています。



シート型に形を変えた異常プリオン蛋白は、隣接する蛋白質を同じ形に変えていく力を持っていることがわかっています。このことを「伝播」といいます。この伝播によって、増えていった異常プリオン蛋白が脳を障害するのです。

プリオン病は、牛や羊などの動物にもみられる病気です。人のプリオン病としては、クロイツフェルト・ヤコブ病、遺伝子の異常が報告されているゲルストマン・ストロイスラー・シャ

インカー病、クールーといった病気が知られていますが、いずれも、現在のところ治療法や予防法は見つかっていません。

★プリオン病に関する研究★

プリオン病の原因が、異常プリオン蛋白だということが解明されてから、30年近くたちましました。

現在のところは、まだ有効性が証明された治療法などはありませんが、医学は日々進歩しており、研究は進んでいます。

将来、薬や治療法を開発する際に、そのお薬や治療法によって病状が改善したり、病気の進行が遅くなっていたりしているのかどうかを判断するためには、そもそも自然な病気の進行がどのようなかを調べる必要があります。つまり、この病気の治療法や予防法を開発するためには、まずこの病気にかかった患者さんの状態の時間経過を知る必要があるのです。こういった調査を自然歴調査と言います。

このプリオン病の自然歴に関する全国調査研究を実施することによって、お薬や治療法の候補となるものが見つかった際に、それが実際に病気の治療に役立つかどうかを評価することが可能になります。

プリオン病は1年間の罹患者が250名くらいという非常にまれな疾患です。今回、プリオン病といわれている患者の皆様にご協力をお願いし、少しでも多くの病気に関する情報を集めるため、病状の推移を医師による診察や、電話によるインタビューなどによって調査させていただきたく、皆様のご協力をお願いいたします。

プリオン病のサーベイランスおよび自然歴に関する全国調査研究 —第1研究（クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス研究（実地調査）—

□1-1. 研究の概要

研究題名：「プリオン病のサーベイランスおよび自然歴に関する全国調査研究
—第1研究（クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス研究—」
承認番号：第AA2014-014番
事業の種別：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
研究班の名称：「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
同 クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会
研究責任者：水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター病院 理事長・総長）
事務局：塚本 忠（国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科医長）
事務局：〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院

□2-1. 研究期間：倫理審査承認後から2019年3月31日
（継続申請承認後、3年経過後時に再度申請し、承認を得る。）

□3-1. 研究の目的について。

クロイツフェルト・ヤコブ病（以下CJDと略します）やその類縁の疾患は進行性の神経系の難病で、近年、ウシ海綿状脳症（BSE）罹患牛からの感染が考えられる新しいタイプのCJD（変異型CJDと呼ばれます）が発生するなど大きな社会問題となっております。プリオン病は、大変まれな疾患であり、現在のところ、有効性が証明された治療法はありません。また、これらの疾患の発病のメカニズム、予防策、治療法なども、未だ解明されておりせん。

そこで、疾患の発生動向を明らかにし、感染予防、新しい診断法、有効な治療法の開発などに役立てることを目的として、このサーベイランス調査を実施します。

□4-1. 研究の方法について

WHO や厚生労働省の「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」の診断基準で可能性がある（possible）、確からしい（probable）と診断された患者さんのうち、本研究への参加に同意した患者さんを対象とします。性別は問わず、20歳以上の患者さんを対象とします。

平成11年度に発足したCJDサーベイランス委員会では、全国を10の地域ブロックに区分し、それぞれにサーベイランス委員をおき、更に全都道府県にて委嘱されたCJD担当専門医の協力も得て、直接患者さんの病状を調査します。

調査は、患者さんから都道府県に提出された臨床調査個人票および髄液検査・遺伝子検査依頼時に検査施設（長崎大学・東北大学等）に提出された検査依頼票に基づき、CJDに罹患されている患者さん（およびその代諾者様）のご同意を得て実施します。

プリオン病のサーベイランスおよび自然歴に関する全国調査研究

—第2研究（JACOP 自然歴調査研究）—

□1-2. 研究の概要

研究題名：「プリオン病のサーベイランスおよび自然歴に関する全国調査研究
—第2研究（JACOP 自然歴調査研究）—」

承認番号：第 A2014-137 番

研究団体名称：プリオン病の臨床研究に関する全国コンソーシアム

（Japanese Consortium of Prion Disease：JACOP）

研究責任者：水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター病院 理事長・総長）

実施責任者：塚本 忠（国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科医長）

事務局：〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院

□2-2. 研究期間：倫理審査承認後から2019年3月31日

（継続申請承認後、3年経過後時に再度申請し、承認を得る。）

□3-2. 研究の目的について

プリオン病は、大変まれな疾患であり、現在のところ、有効性が証明された治療法はありません。

将来、この病気に対する治療法を開発するためには、その治療法の候補となったお薬等が有効であるかどうかを比較検討するために、そもそもこの病気が自然の経過でどのように進行していくのかを知り、少しでも多くの病気に関する情報を集める必要があります。

そこで、この病気に罹られた方の体の機能等が、時間の経過とともにどのように変容していくかを診察させていただき、患者さんを看護されているご家族の方などから状況をお聞かせいただきたいと考え、この調査研究をさせていただきます。

□4-2. 研究の方法について

WHOや厚生労働省の「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」の診断基準で可能性がある（possible）、確からしい（probable）と診断された患者さんのうち、本研究への参加に同意した患者さんを対象とします。性別は問わず、20歳以上の患者さんを対象とします。

この調査研究の対象となる患者さんには、月に一度、医師による診察または調査員による電話調査を受けていただきます（電話調査は、患者さんが回答できない病状の場合には、介護者や代諾者の方にお答えいただきます）。

それ以外にはこの研究のために特に何かをお願いするということはありません。通常の診察の中で行われる検査の結果などを参考にさせていただきます。

また収集されたデータは、個人情報とは切り離されて国立精神・神経医療研究センター内で厳重に管理されます。(データには、患者さんの氏名や住所などの個人情報は、含まれておりません。)

提供していただいたデータを他の研究目的で利用させていただく場合には、新たに倫理審査を申請し、承認後に利用します。

□5. 研究への参加の任意性とその同意の撤回について

この調査研究に参加していただくかどうかは、患者さんもしくはその代理の方の自由意思によって決定して下さい。

「同意書」に署名をしていただくことで、この調査研究への参加や、同意書に記載の事項に同意されたものとみなされます。

また、一旦研究への参加を同意されたとしても、その意思はその後いつでも撤回できます。研究参加に同意されなかったり、一旦なされた同意を撤回したりしても、患者さんが不利益をこうむることはありません。

患者さんの同意がいただけない場合に、調査研究が開始されることはありませんし、一旦なされた同意が撤回された場合には調査はただちに中止されます。

この調査は治験、すなわち新しいお薬を開発するために安全性や有効性を調べる研究とは直接の関係はありません。しかし、治験には病気のタイプなど様々な条件がありますので、本研究で登録された患者さんの中から条件の合った方をお願いすることになります。

また、プリオン病は患者さんが少ないため、この研究で得られる病気の自然経過のデータは、将来、治験を行ったときにお薬の効果を判定するために比較する基準として必須の情報となると思われます。

つまり、この調査研究はいわゆる治験とは直接の関係はありませんが、将来の治験のためには必須の研究となります。

□6. 予想される利益、危険性および不利益について

この調査研究は、患者さんの病歴や病状の情報をお伺いするだけの研究で、薬を飲んでいただいたりはしませんので、患者さん自身への危険性はありません。しかし、電話による聞き取りや診療に必要な時間がかかることをご了承ください。

□7. 個人情報の保護について

この研究では、患者さんの氏名は、診察を行う施設においてイニシャルにされ、住所などの個人情報と切り離されこの研究独自に配番される識別番号によって管理されます。

識別番号は必要が生じた場合には、患者さんの診察を行う施設において個人情報と連結できるように管理されています。患者さんと識別番号を結びつける対応表は、本センター個人情報管理者(TMC センター長 和田圭司)の管理の下で、研究責任者が厳重に管理し、個人情報の漏洩を防止します。ただし、解析結果について患者さんに説明する場合など、個人の情報を特定の個人に結び付けなければならない場合には、本学個人情報管理者の管理の下でこの識別番号を元の氏名に戻す作業を行い、結果を患者さんにお知らせすることが可能になります。

□8. 研究結果の公表について

サーベイランス調査研究は、プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班のHP、<http://prion.umin.jp/survey/index.html> 上に公表されます。

JACOP 自然歴調査全国調査研究は、プリオン病の臨床試験に関する全国コンソーシアムである JACOP (Japanese Consortium of Prion Disease) という組織と協力して行われます。この調査研究で得られた研究結果は、研究全体の結果として JACOP のHP (<http://jacop.umin.jp/index.html>) 上で公表されます。

また、得られたデータは、将来の医師主導治験に活用する予定です。

調査研究にご協力をくださった患者さん個人についての研究結果は、この調査研究からは、お知らせすることはありません。研究結果や研究に関連した検査などの結果について知りたい場合には、主治医の先生と相談してください。

研究の結果が公表される際には、患者さんの情報はこの研究における個人識別番号または全体としての比率として扱われるため、個人を特定する情報として公表されることはありません。

□9. 研究結果の開示について

研究結果を患者さんが望まれる場合には、直接説明いたします。

□10. 知的財産権について

この研究の成果に基づいて、特許権などの知的財産権が生じる可能性もありますが、その権利は、「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究」班、同 クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会および JACOP に帰属し、患者さんご本人には帰属しません。

□11. 費用について

この研究に参加することにより発生する患者さんの費用負担は、通常の診療で発生する費用以外には特にありません。

また、謝礼等をお支払いすることはありません。

□12. 利益相反について

本調査研究は、国から交付された科学研究費補助金等により、本施設の研究責任者および JACOP のもとで公正に行われます。本調査研究は、倫理審査委員会の承認を得ており、公正性を保ちます。

□ 説 明 者：国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
(施設名： _____)

※NCNP 以外の施設で IC 実施した場合

診療科名：

職 名：

氏 名： (自署) _____

電話番号： _____ (内線： _____)

□ 研究責任者：国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

職名 理事長・総長

氏名 水澤 英洋

□ サーベイランス研究および JACOP 自然歴調査研究についてのお問い合わせ：

① 国立精神・神経医療研究センター病院

(神経内科 医長 塚本 忠)

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1

042-341-2712 (ダイヤルイン) 3315

(対応可能時間帯：平日 9:00～17:00)

③ サーベイランス研究および JACOP 自然歴調査事務局

042-341-2712 (ダイヤルイン) 3131 または 3133

(対応可能時間帯：平日 9:00～17:00)

研究参加の同意文書

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業
「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究」班
クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会 委員長
自然歴調査 研究代表者 水澤 英洋 先生

「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」班クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス（実地調査）について、その目的について説明を受け、調査・研究の意義、必要性について理解いたしました。サーベイランスについて、私の臨床記録を提供するという形で協力を依頼され、その際に、これらの臨床記録が調査研究の基礎資料として利用されること、プライバシーが守られること、同意については全く自由な意思で行うことができ、しかも、一旦同意した後でも、それをいつでも撤回できることを説明され、確認いたしました。

以上の理解に基づいて、この調査研究に協力することに同意します。

また、同時に、今後の病状の推移などを調査する「プリオン病の自然歴に関する全国調査研究」について、その目的について説明を受け、調査・研究の意義、必要性について理解いたしました。自然歴調査研究について、私の臨床記録を提供するという形で協力を依頼され、その際に、これらの臨床記録が調査研究の基礎資料として利用されること、プライバシーが守られること、同意については全く自由な意思で行うことができ、しかも、一旦同意した後でも、それをいつでも撤回できることを説明され、確認いたしました。

以上の理解に基づいて、

- 登録研究と自然歴調査研究に同意します。
- 登録研究については同意しますが、自然歴調査研究には同意しません。

【 以下該当する場合 】

- 代理の方による同意

裏面

本人署名欄

同意年月日 平成_____年_____月_____日

署名（自署） _____

住所 _____

電話番号 _____

代諾者・代筆者署名欄

（本人がご自身で十分な理解の上同意することまたは自ら署名することが難しい場合）

同意年月日 平成_____年_____月_____日

署名（自署） _____（続柄_____）

説明者

私は、本研究について被験者同意を得るに際し、本研究の説明文書にもとづき説明を行いました。

説明年月日 平成_____年_____月_____日

説明者所属 _____

説明者署名（自署） _____

補助説明者

私は、本研究について被験者同意を得るに際し、本研究の説明文書にもとづき説明者の説明に加えて、補助的な説明を行いました。

説明年月日 平成_____年_____月_____日

説明者所属 _____

説明者署名（自署） _____

※主治医の先生へのお願い

【様式1】の同意書は、患者の個人情報保護のため、先生の方で保管してください。同意が得られたことを示すために、【様式2】に必要事項を記入の上、PDF化して、サーベイランス研究事務局（prion-ncnp@ncnp.go.jp）宛て送信ください。この同意書（「様式1」）は、ご記入済みの調査票（excel）とともに、サーベイランス調査事務局（prion-ncnp@ncnp.go.jp）にご送信ください。

【様式 2】

「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究」班
クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス（実地調査）
（および自然歴調査）についての同意確認書

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究」班

クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会 委員長 水澤 英洋 先生

下記の患者について、

- サーベイランス登録研究と自然歴調査研究の双方の研究に
- サーベイランス登録研究のみについて

協力することの同意が得られましたので、ご連絡いたします。

平成 年 月 日

主治医氏名：

所 属：

記

患者氏名（イニシャル）：

生年月日：（西暦） 年 月 日

性 別： 男 ・ 女

（どちらかを○で囲んでください）

同 意 者： 患者本人 ・ 代諾者（本人との関係： ）

※主治医の先生へお願い

【様式 1】の同意書は、患者の個人情報保護のため、先生の方で保管してください。同意が得られたことを示すために、この確認書（【様式 2】）に必要事項を記入の上、PDF 化して、サーベイランス研究事務局（prion-ncnp@ncnp.go.jp）宛て送信ください。

※本調査票は、髄液・遺伝子検査依頼時の検査依頼用紙をかねています。

プリオン病サーベイランス研究 調査票

調査日	年	月	日	通院状況	発症日	年	月	日	剖検実施					
サーベイランスNo	自然歴調査No	年	月	日	初診日	年	月	日	剖検施設					
					死亡日	年	月	日	剖検医					
					同意取得状況				同意者					
遺伝子検査	申込	年	月	日	申込番号	同意取得状況			同意者					
髄液検査	申込	年	月	日	申込番号	同意取得状況			同意者					
イニシャル(姓・名)	性別	生年月日			年	月	日	満	歳					
住所等	出身地(都道府県:選択)(市町村:直接入力)			主な生活場所(都道府県:選択)(市町村:直接入力)			現在の住所(都道府県:選択)(市町村:直接入力)							
プリオン病家族歴	続柄①	その他	疾患	生年月日	年	月	日	イニシャル	・					
	続柄②	その他	疾患	生年月日	年	月	日	イニシャル	・					
	続柄③	その他	疾患	生年月日	年	月	日	イニシャル	・					
	続柄④	その他	疾患	生年月日	年	月	日	イニシャル	・					
職業歴	食品嗜好など													
接触歴	他のCJD患者(組織等)との接触歴			「有」の場合具体的に			時期	年	月	頃	期間	約	ヶ月	
	動物との職業的接触歴			「有」の場合			「3. その他」の場合			動物	期間	約	ヶ月	
	海外渡航歴	イギリス	時期	年	頃	期間	約	ヶ月	特筆事項					
	EU諸国	時期	年	頃	期間	約	ヶ月	国名	特筆事項					
既往歴	手術歴										(疾患名)	(実施施設)		
	1) 脳	年	月	日										
	2) 脊髄	年	月	日										
	3) 他の神経系	年	月	日										
	4) 外傷	年	月	日										
	5) 他の手術	年	月	日										
	硬膜移植										実施時期	年	月	日
	使用硬膜製品名			Lot No.			サイズ cm × cm							
	手術名			手術実施施設名			主治医名							
	その他の臓器移植・製剤による治療歴										「1. 有」の場合	具体的に		
	実施時期			年	月	日	実施施設名							
	歯科(インプラント術)			年	月	日	実施施設名							
	輸血歴			年	月	日	実施施設名							
	献血歴			年	月	日	実施施設名							
	鍼治療歴			年	月	日	実施施設名							
内視鏡検査歴			年	月	日	実施施設名								
既往歴			病名	発症	年	月	日	転帰						
			病名	発症	年	月	日	転帰						
検査	1) 脳波	時期	年	月	日	PSD	* 2 無の場合(基礎律動の徐波化)							
	2) 画像検査(CT)	時期	年	月	日	検査施設								
	画像検査(MRI)	時期	年	月	日	検査施設				撮影法				
	MRI上の高信号	* 1. の場合		* 4. の場合		具体的に		撮影不能の場合の理由						
	3) 脳脊髄液検査	1.3. の場合		年	月	日	施設							
	蛋白量	mg/dl		細胞数		/3)		RT-QUIC						
	14-3-3			NSE		ng/ml)								
	総タウ													
	4) プリオン蛋白(PrP)遺伝子検索	施設		2. の施設名		★検査材料: 抹消全血(4℃)・DNA(4℃) 搬送時ドライアイス不要 * 特定疾患個人調査票の控えがありましたら添付ください。 * 退院時には、退院時サマリーをお送りください。 * 剖検・生検その他により診断が確定した場合にはご連絡ください。								
	コドン129の多型	コドン219の多型		変異		「12」の場合、具体的に								
検査時期	年	月	日	感染症	特筆事項									
5) 検体検査	異常所見		具体的に											
生理機能検査	異常所見		具体的に											

プリオン病サーベイランス研究 調査票

WHO基準による症状	経過	進行型	「不明」の理由							
	症状	初発症状					症状の出現	年	月	日頃
	1)	ミオクローヌス		備考		症状の出現	年	月	日頃	
	2)	進行性認知症		備考		症状の出現	年	月	日頃	
	3)	小脳症状		備考		症状の出現	年	月	日頃	
	4)	錐体路徴候		備考		症状の出現	年	月	日頃	
	5)	錐体外路徴候		備考		症状の出現	年	月	日頃	
	6)	意識障害		備考		症状の出現	年	月	日頃	
	7)	感覚障害		備考		症状の出現	年	月	日頃	
	8)	視覚障害		備考		症状の出現	年	月	日頃	
	9)	精神症状		備考		症状の出現	年	月	日頃	
10)	無動性無言		備考		症状の出現	年	月	日頃		
その他の症状	1)	起立・歩行障害		備考		症状の出現	年	月	日頃	
	2)	構音障害		備考		症状の出現	年	月	日頃	
	3)	嚥下障害		備考		症状の出現	年	月	日頃	
	4)	膀胱・直腸障害		備考		症状の出現	年	月	日頃	
	5)	てんかん発作		備考		症状の出現	年	月	日頃	
ADL	1)	話す能力		備考		症状の出現	年	月	日頃	
	2)	歩行		備考		症状の出現	年	月	日頃	
	3)	食事不能		備考		症状の出現	年	月	日頃	
	4)	人工呼吸器使用		備考		症状の出現	年	月	日頃	
	5)	気管切開		備考		症状の出現	年	月	日頃	
その他の症状	症状1					症状の出現	年	月	日頃	
	症状2					症状の出現	年	月	日頃	
鑑別診断	1)	アルツハイマー型認知症		理由・備考						
	2)	FTD (ピック病など)		理由・備考						
	3)	脳血管性認知症		理由・備考						
	4)	脊髄小脳変性症		理由・備考						
	5)	パーキンソン認知症症候群		理由・備考						
	6)	認知症を伴う運動ニューロン疾患		理由・備考						
	7)	単純ヘルペス等のウイルス性脳炎		理由・備考						
	8)	脳原発性リンパ腫		理由・備考						
	9)	代謝性脳症・低酸素脳症		理由・備考						
	10)	末梢神経障害		理由・備考						
	11)	その他の病因による認知症性疾患		理由・備考						
診断	1) 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJD)		※ ※コドン129の多型とWestern blotの型による							
			1. 確実例 特徴的な病理所見を有する又はウェスタンブロット法や免疫染色法で脳に異常PrPを検出。 2. ほぼ確実例 病理所見がない症例で、進行性認知症を示し、脳液でPSDを認める。更に、ミオクローヌス、錐体路/錐体外路障害、小脳症状/視覚異常、無言・無動状態のうち2項目以上を示す。あるいは、「3. 疑い例」に入る例で、髄液14-3-3蛋白陽性で全臨床経過が2年未満 3. 疑い例 ほぼ確実例と同じ臨床症状を呈するが、PSDを欠く							
	2) 獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病									
	(1) 医原性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJDと同様の診断基準による)									
	(2) 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) (WHO 2001 診断基準)									
	3) 遺伝性プリオン病		1. 確実例 脳に特徴的な病理所見を有する又はウェスタンブロット法や免疫染色法で異常PrPを検出し、PrP遺伝子変異を有するもの 2. ほぼ確実例 病理所見はないが、PrP遺伝子変異を認め、臨床所見が矛盾しないもの 3. 疑い例 病理所見がなく、PrP遺伝子変異も証明されていないが、遺伝性プリオ							
	種類と変異		「その他」の場合のPrP遺伝子変異							
	4) その他									
			「2」の場合、疑われる診断名							
			「3」の場合、診断名							
		【診断の根拠となる臨床経過、神経所見、検査所見など】								

プリオン病サーベイランス研究 調査票

脳病理 (資料添付)	1. 3の場合		標本の所在		標本番号		
	病理:海綿状変化		クラーパー斑		病型	2の場合具体的に	
	異常PrP検出:PrP免疫染色 PrP Westernプロット		1.の場合具体的に				
転出(予定)	転院予定		転院予定時期	年	月	日頃	
	転院(予定)先				紹介元医療機関名		
都道府県 CJD担当 専門医 (該当する場合)	【コメント】					所属・氏名	
						所属	
						氏名	
						所属	
氏名							
サーベイ ランス委員	【コメント】					所属・氏名	
						所属	
						氏名	
						所属	
氏名							
主治医所属 施設	主治医氏名						
	所属施設名・科						
	住所	〒		-			
	電話番号		FAX番号				
	e-mail						

* 特定疾患個人調査票の控えがありましたら添付下さい。
* お手数ですが退院時には退院時サマリーをお送り下さい。また、剖検、生検その他により診断が確定した場合はご連絡下さい。

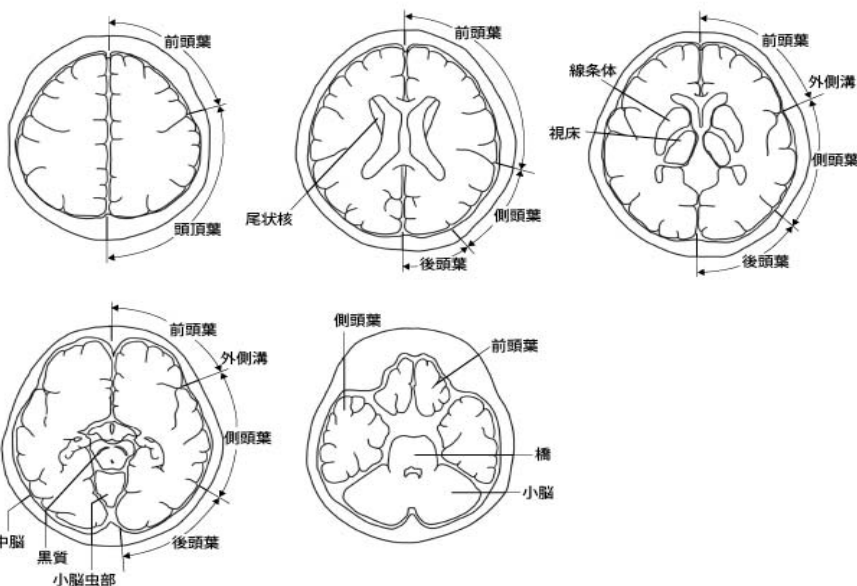
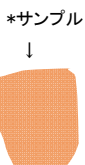
Modified Ranking Scales

- Grade 0:全く障害が存在しない
- Grade 1:症状があっても、明らかな障害は存在しない。通常の動作を補助なしで行うことができる。
- Grade 2:軽度の障害。いくつかの日常動作を行うことができない。しかし多くの介助はなくても自分の身の回りのことができる。
- Grade 3:中等度の障害。ある程度の介助を必要とするが、助けなしで歩くことができる。
- Grade 4:中程度～重度の障害。介助なしでは歩いたり身体の位置を好きなように動かすことができない。
- Grade 5:重度の困難。ベッド臥床、失禁、継続的な看護と監視が必要とされる。

MRI 拡散強調画像で高信号領域を下記の図に斜線にてお示ししてください。

■ 作画方法

1. 「挿入」
- ↓
2. 「図」
- ↓
3. 「図形」
- ↓
4. 「線」
- ↓
5. 「フリーフォーム」又は「フリーハンド」
- ↓
- ★ 編集する場合
- ↓
6. 「図形の書式設定」
- ↓
7. 「塗りつぶし(単色など)+透明度」の設定



プリオン病自然歴調査 調査票【医師診察】

調査日	西暦	年	月	日	サーベイランス 調査No.			自然歴調査No.			
イニシャル (姓・名)					追跡調査実施		回目	同意者			
経過	進行型				不明の理由						
症状	1) ミオクローヌス(四肢)			年	月		日頃 ~		年	月	日頃
	2) 認知機能障害 進行性認知症			年	月		日頃 ~		年	月	日頃
	3) 小脳症状 終末期振戦			年	月		日頃 ~		年	月	日頃
	前腕回内回外運動障害			年	月		日頃 ~		年	月	日頃
	上肢の測定異常(dysmetria of U/E)			年	月		日頃 ~		年	月	日頃
	下肢の測定異常(dysmetria of L/E)			年	月		日頃 ~		年	月	日頃
	4) 錐体路徴候 腱反射亢進			年	月		日頃 ~		年	月	日頃
	病的反射 (バビンスキー徴候・チャドック反射)			年	月		日頃 ~		年	月	日頃
	痙性歩行			年	月		日頃 ~		年	月	日頃
	筋力低下			年	月		日頃 ~		年	月	日頃
	5) 錐体外路徴候 四肢筋強剛			年	月		日頃 ~		年	月	日頃
	安静時振戦			年	月		日頃 ~		年	月	日頃
	姿勢反射障害			年	月		日頃 ~		年	月	日頃
	動作緩慢			年	月		日頃 ~		年	月	日頃
	6) 意識障害			年	月		日頃 ~		年	月	日頃
	7) 感覚障害			年	月		日頃 ~		年	月	日頃
	8) 視覚異常 変形視			年	月		日頃 ~		年	月	日頃
視野障害			年	月		日頃 ~		年	月	日頃	
9) 精神症状 不穏			年	月		日頃 ~		年	月	日頃	
せん妄			年	月		日頃 ~		年	月	日頃	
幻覚			年	月		日頃 ~		年	月	日頃	
10) 起立・歩行障害			年	月		日頃 ~		年	月	日頃	
11) 構音障害			年	月		日頃 ~		年	月	日頃	
12) 嚥下障害			年	月		日頃 ~		年	月	日頃	
13) 膀胱・直腸障害											
14) てんかん発作			年	月		日頃 ~		年	月	日頃	
15) 無動性無言			年	月		日頃 ~		年	月	日頃	
16) ADL他 食事不能			年	月		日頃 ~		年	月	日頃	
食事不能時の栄養取得方法											
人工呼吸器使用			年	月		日頃 ~		年	月	日頃	
気管切開			年	月		日頃 ~		年	月	日頃	
17) その他の症候			年	月		日頃 ~		年	月	日頃	
脳波					「実施」の場合の時期	年	月	日	PSD		
画像					「実施」の場合の時期	年	月	日	徐波化		
メモ											

【MRCスコア】										
調査日	西暦	年	月	日	サーベイランス No.	自然歴調査 No.	調査	回目		
イニシャル (姓・名)					調査	回答者			「その他」の場合 具体的に	
MRCスコア	1) 排便機能						直近の7日間で便失禁が一回以上あった			
							直近の7日間には便失禁なし			
	2) 排尿機能						常に失禁しているか、カテーテル処置をしている			
							排泄を制御できているか、まれに失禁する			
	3) トイレの使用						全介助			
							部分介助			
							自立			
	4) 入浴						全介助あるいは部分介助			
							自立			
	5) 食事						不能または経鼻/胃瘻栄養法/RIG fed※ (経口では何も摂取できない)			
							介助 (嚥下の危険の有無は問わない)			
							自立			
	6) 移動						寝たきり、座ることもできない			
							座ることはできるが、移動は介助を要する (人による介助、杖による介助を問わず)			
							自立			
	7) 階段の昇降						不能			
							要介助			
							自力で階段の昇降が可能			
	8) 言語反応性						無言			
							発声はあるが理解不能			
							単語レベルの発語			
							文章によって受け答えるが、換語の困難や不適切な単語の使用などがあり、しばしば見当識障害や混乱を認める			
						通常の会話が可能				
9) 記憶及び環境への順応						周囲の状況に関心がないか、過去の記憶が残っていない				
						親しい人物などよく知っていることは認識している形跡がある、または周囲の状況に気付いてはいるが、新しい事柄を認識している形跡はない				
						新しい情報を保持できているが、常に記憶に障害がある				
						記憶は正常か、ごく軽度の物忘れがある				
10) 判断と問題解決能力						判断力や問題解決能力はない				
						判断力や問題解決能力が少しでも残っている				
11) 道具の使用						道具や器具の使用が全くできない				
						必要な場合には、介助があれば道具や器具を使用することができる				
スコア				P		※RIG (※RIG (radiological inserted gastrostomy): X線透視下胃瘻造設術。非手術的胃瘻チューブ留置方法。本邦では、PEG (percutaneous endoscopic gastrostomy) 経皮内視鏡的胃瘻造設術を用いることも多い。				
メモ										
【担当医師所属】					【担当医師氏名】					
					(連絡先電話番号)					
					(連絡先e-mail)					

プリオン病自然歴調査 調査票
【電話調査】

調査日	西暦	年	月	日	サーベイランス No.	自然歴調査 No.	調査	回目
イニシャル (姓・名)					調査	回答者	「その他」の場合 具体的に	
症状	経過							
	1) ミオクローヌス(四肢のびくつき)			備考		年	月	頃から
	2) 認知機能障害 認知症、もの忘れの悪化			備考		年	月	頃から
	3) 小脳症状 「ギンギンキラキラ」が上手にできるか			備考		年	月	頃から
	目をつぶって指で鼻を正確に触れるか			備考		年	月	頃から
	4) 錐体路徴候 突っ張るような歩き方か			備考		年	月	頃から
	力が弱くなっているか			備考		年	月	頃から
	5) 錐体外路徴候 体がこわばっているか			備考		年	月	頃から
	手が震えるか			備考		年	月	頃から
	転びやすいか			備考		年	月	頃から
	動作が鈍いか、すくみ足があるか			備考		年	月	頃から
	6) 意識障害 意識は悪くないか			備考		年	月	頃から
	7) 感覚障害			備考		年	月	頃から
	8) 視覚異常 周囲のものがゆがんで見えるか			備考		年	月	頃から
	まっすぐ前を見た際に見にくい部分があるか			備考		年	月	頃から
	9) 精神症状 特に夜間に落ち着きがなくそわそわするか			備考		年	月	頃から
	訳が分からないことを言っていないか			備考		年	月	頃から
	家族には見えない物や人が見える、			備考		年	月	頃から
	家族には聞こえない音が聞こえるようなことはないか			備考		年	月	頃から
	10) 起立・歩行障害			備考		年	月	頃から
	11) 構音障害			備考		年	月	頃から
	12) 嚥下障害			備考		年	月	頃から
	13) 膀胱・直腸障害			備考		年	月	頃から
	14) てんかん発作			備考		年	月	頃から
	15) 無動性無言 何も言わない、体を動かさないが目は動いている			備考		年	月	頃から
何も言わない、体を動かさない、目も動かさない			備考		年	月	頃から	
9) その他の症候 起立不能			備考		年	月	頃から	
食事不能			備考		年	月	頃から	
失禁			備考		年	月	頃から	
その他の症候①			備考		年	月	頃から	
その他の症候②			備考		年	月	頃から	
メモ								
【所属】					【担当者名】			
					【担当者連絡先】 (e-mail)			

プリオン病自然歴調査 調査票
【電話調査】

【MRCスコア】

調査日	西暦	年	月	日	サーベイランス No.	自然歴調査 No.	調査	回目
イニシャル (姓・名)					調査	回答者	「その他」の場合 具体的に	
MRCスコア	1) 排便機能		直近の7日間で便秘禁が一回以上あった		直近の7日間には便秘禁なし			
	2) 排尿機能		常に失禁しているか、カテーテル処置をしている		排泄を制御できているか、まれに失禁する			
	3) トイレの使用		全介助		部分介助		自立	
	4) 入浴		全介助あるいは部分介助		自立			
	5) 食事		不能または経鼻/胃瘻栄養法/RIG fed (経口では何も摂取できない)		介助 (嚥下の危険の有無は問わない)		自立	
	6) 移動		寝たきり、座ることもできない		座ることはできるが、移動は介助を要する (人による介助、杖による介助を問わず)		自立	
	7) 階段の昇降		不能		要介助		自力で階段の昇降が可能	
	8) 言語反応性		無言		発声はあるが理解不能		単語レベルの発語	
			文章によって受け答えするが、換語の困難や不適切な単語の使用などがあり、しばしば見当識障害や混乱を認める		通常の会話が可能			
	9) 記憶及び環境への順応		周囲の状況に関心がないか、過去の記憶が残っていない		親しい人物などよく知っていることは認識している形跡がある、または周囲の状況に気付いてはいるが、新しい事柄を認識している形跡はない		新しい情報を保持できているが、常に記憶に障害がある	
			記憶は正常か、ごく軽度の物忘れがある					
10) 判断と問題解決能力		判断力や問題解決能力はない		判断力や問題解決能力が少しでも残っている				
11) 道具の使用		道具や器具の使用が全くできない		必要な場合には、介助があれば道具や器具を使用することができる				
スコア	P				※RIG (※RIG (radiological inserted gastrostomy): X線透視下胃瘻造設術。非手術的胃瘻チューブ留置方法。本邦では、PEG (percutaneous endoscopic gastrostomy) 経皮内視鏡的胃瘻造設術を用いることも多い。			
メモ								
【担当医師所属】					【担当医師氏名】			
					(連絡先電話番号)			
					(連絡先e-mail)			

IX. プリオン病インシデント調査資料

CJD 発症前一年以降に脳外科手術が行われた例について必要な情報のリスト

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

注

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

平成〇〇年〇〇月〇〇日

病院長 殿

プリオン病インシデント委員会
プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班
厚生労働省健康局疾病対策課

プリオン病リスク保有可能性者に関する調査について(依頼)

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

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

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

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

○提出期限 平成〇〇年〇〇月〇〇日(○)

○提出先

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

○問い合わせ

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

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

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

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

1. リスク保有可能性者への主な告知事項

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

(1) 日常生活等での留意事項

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

(2) 医療機関受診の際の留意事項

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

(3) 献血、臓器提供等の際の留意事項

- ・献血、移植のための臓器・骨髄・角膜等の提供は控えること

2. リスク保有者可能性等のフォローアップ

(1) リスク保有可能性者

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

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

【確認項目】問診と診察（内科学的、神経学的診察）

必要に応じて脳は、髄液、MRI 検査など

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

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

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

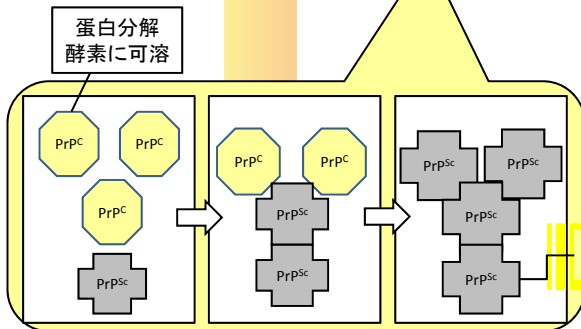
- 100万人に一人の割合で孤発性又は家族性に生じ、脳組織の海綿(スポンジ)状変性を特徴とする疾患。
- 異常構造を有する異常プリオン蛋白が中枢神経系に蓄積し、不可逆的な致死性神経障害を生ずる。
- 現在では成因から、プリオン(※)病、また病理から伝達性海綿状脳症(transmissible spongiform encephathy, TSE)として、哺乳類の神経疾患群にひとくくりにされている。牛のプリオン病が牛海綿状脳症(bovine spongiform encephathy BSE)、他に羊、鹿などにもみられる。

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

病因

プリオン蛋白の伝達性獲得機構

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



脳内に蓄積
神経細胞を障害

症状

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

感染経路

一般に空気感染、経口感染はない

医原性

病原体の経口摂取

一般の消毒法が無効

二次感染の可能性

診断

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

治療

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

予後

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

プリオン病関連の資料について

ホームページ

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」と「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」の合同ホームページ
(<http://prion.umin.jp/index.html>)

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

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

難病情報センタークロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）

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

ヤコブ病サポートネットワーク

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

書籍

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

脳外科手術後の追跡調査に関する説明書（例）

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

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

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

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

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

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

1. 追跡調査について

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

2. 日常生活等

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

3. 医療機関受診時

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

4. 献血・臓器提供等の際

- 献血、移植のための臓器・骨髄・角膜等の提供は控えてください。

連絡先

〇〇病院

院長 〇〇 〇〇

脳神経外科部長 〇〇 〇〇

所在地〇〇〇〇〇〇〇〇

TEL 〇〇〇〇〇〇〇〇

患者 _____ 様に対して、上記の内容を説明いたしました。

平成〇〇年〇〇月〇〇日 説明者 医師（署名）

同意書

平成〇〇年〇〇月〇〇日

上記の説明を受け、追跡調査に同意いたします。

患者・家族氏名（署名）

CJD リスク保有可能性者の日常生活と医療機関受診時の留意事項

1. 日常生活等

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

2. 医療機関受診時

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

3. 献血・臓器提供等の際

- 献血、移植のための臓器・骨髄・角膜等の提供は控えてください

緊急時連絡病院

病院名： _____

所在地： _____

担当者： _____

電話： _____

Fax： _____

メール： _____

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



Q1 プリオン病の情報は、どこで入手できますか？

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

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

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

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

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

（裏に続く）

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

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

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

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

田村智英子

FMC 東京クリニック

〒102-0072 東京都千代田区飯田橋 1-3-2 曙杉館 2 階

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

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



このチラシは、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班の研究の一環として、同研究班研究分担者 田村智英子が作成いたしました。

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

2015 年10月11日第2版

リスク保有可能性者の個票（2回目以降用）

病院名：

記入日： 年 月 日

フォローアップ日： 年 月 日

記入者：

登録#：

患者氏名イニシャル（例：厚生太郎 KT）：

性別： M F

生年月日(西暦)： 年 月 日

※以下、[]にチェックをしてください

フォローの方法

当院外来

他院へ依頼し、年1回の当院受診：

経過あるいは気になる症候・新たな症候：

特に変化なし

変化有り：内容：

MR I (CT)撮影日(1年以内)： 年 月 日)：

異常信号等なし

異常有り：所見：

施行せず：理由：

脳波検査日(1年以内)： 年 月 日)：

異常所見なし

異常有り：所見：

施行せず：理由：

手術・献血・臓器提供の有無(1年以内)：

なし

あり：内容：

心理的ケアの状況：

希望なし

希望により面接等施行：内容：

その他の特記事項：

なし

あり：内容：

リスク保有可能性者の個票（初回用）

病院名：

記入日： 年 月 日

記入者：

登録#：

患者氏名イニシャル（例：厚生太郎 KT）：

性別： M F

生年月日(西暦)： 年 月 日

原疾患：

術式：

開頭・穿孔の有無：有 無

手術日： 年 月 日

告知日： 年 月 日

告知者：記入者と同じ 記入者と異なる →同席者

告知対象者：本人、その他

告知の仕方：面接 手紙 その他

フォローの方法：貴院外来 転院 その他[(転院先など)

神経所見：

経過あるいは気になる症候・新たな症候：

特になし

有り：内容：

MR I (CT)撮影日(1年以内： 年 月 日)：

異常信号等なし

異常有り：所見：

施行せず：理由：

脳波検査日(1年以内： 年 月 日)：

異常所見なし

異常有り：所見：

施行せず：理由：

手術・献血・臓器提供の有無(1年以内)：

なし

あり：内容：

心理的ケアの状況：

希望なし

希望により面接等施行：内容：

その他の特記事項：

なし

あり：内容：

＜表1＞ プリオン病発端者 登録票

記載年月日： 年 月 日

担当サーベイランス委員※：

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

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

ハイリスク手技

手術年月日	手術部位／術式	手術病名

プリオン病の病型及び診断確実度

＜病 型＞

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

＜診断確実度＞

1. 確実例
2. ほぼ確実例
3. 疑い例

＜問い合わせ窓口＞

医療機関名 _____

住所 _____

電話 _____

FAX _____

担当者氏名

1) _____ Email _____

2) _____ Email _____

3) _____ Email _____

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

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