

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(難治性疾患政策研究事業)

プリオン病のサーベイランスと
感染予防に関する調査研究

令和3年度 総括・分担研究報告書

令和4(2022)年3月

研究代表者 山田正仁

国家公務員共済組合連合会 九段坂病院

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

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

Summary/Shared Research Report

March, 2022

Chairperson : Masahito YAMADA, MD, PhD.

Department of Internal Medicine, Kudanzaka Hospital

目次

I. 総括研究報告	1
山田 正仁 (九段坂病院内科 (脳神経内科))	
水澤 英洋 (国立精神・神経医療研究センター)	
II プリオン病のサーベイランス結果	9
III. 研究報告	
1. 全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の疫学像(1999年～2021年)	41
阿江 竜介 (自治医科大学 地域医療学センター公衆衛生学部門)	
2. プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究	47
金谷 泰宏 (東海大学医学部臨床薬理学)	
3. サーベイランスの諸問題 (特に未回収問題・未検討問題と低剖検率) について	51
塚本 忠 (国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科)	
4. 令和3年北海道地区のプリオン病サーベイランス状況について	53
矢部 一郎 (北海道大学大学院医学研究院神経内科)	
5. 東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況	55
青木 正志 (東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野)	
6. 新潟・群馬・長野におけるプリオン病の発生状況	57
小野寺 理 (新潟大学脳研究所神経内科学分野)	
7. 神奈川・静岡・山梨3県におけるプリオン病サーベイランス調査	59
田中 章景 (横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学)	
8. 硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病と若年発症脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血症例の検討	61
濱口 毅 (金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (脳神経内科学))	
9. 最近の愛知、岐阜、三重の3県におけるプリオン病サーベイランス結果	65
道勇 学 (愛知医科大学医学部神経内科学)	
10. 近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況	67
望月 秀樹 (大阪大学神経内科)	
11. 中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス	69
山下 徹 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学)	
12. 九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病の疫学調査報告	71
松下 拓也 (九州大学病院脳神経内科)	
13. プリオン病関連症例の画像検査に関するコンサルテーション	73
原田 雅史 (徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野)	

14.	ヒトプリオン病患者の髄液中のバイオマーカーの解析……………	75
	佐藤 克也（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健科学分野）	
15.	サーベイランスの遺伝子解析……………	79
	北本 哲之（東北大学大学院医学系研究科）	
16.	古典的クロイツフェルトヤコブ病長期生存例に認められたI型プリオン蛋白凝集塊…	81
	村山 繁雄（東京都健康長寿医療センター）	
17.	高齢発症孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床的特徴の検討……………	83
	山田 正仁（九段坂病院内科（脳神経内科））	
18.	国立精神・神経医療研究センターにおけるプリオン病解明の取り組み……………	87
	高尾 昌樹（国立精神・神経医療研究センター・病院臨床検査部）	
19.	孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 MM1/古典型の早期脳波における正中矢状面の高振幅鋭波、lateralized periodic dischargesの早期診断への影響に関する検討……………	89
	三條 伸夫（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野（脳神経内科））	
20.	本邦におけるGSS-P102Lの臨床疫学的検討（続報）……………	95
	村井 弘之（国際医療福祉大学 脳神経内科学）	
21.	プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究……………	97
	齊藤 延人（東京大学医学部附属病院）	
22.	神経内視鏡（軟性鏡）滅菌のプリオン病感染予防ガイドライン対応状況……………	99
	太組 一朗（聖マリアンナ医科大学脳神経外科）	
23.	プリオン病サーベイランス委員会で検討した周期性脳波異常解析の続報：4000サーベイランス症例の検討、特にV180Iに注目して……………	103
	黒岩 義之（財務省診療所）	
24.	遺伝性プリオン病の着床前遺伝学的検査をめぐる状況（続報）、および、プリオン病相談事例からの考察……………	105
	田村智英子（FMC東京クリニック）	
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表……………	110
V.	特筆業績……………	121

I . 総括研究報告

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

令和3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：20FC2001

研究代表者：山田正仁	九段坂病院内科（脳神経内科）
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：高尾昌樹	国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
研究分担者：齊藤延人	東京大学医学部附属病院脳神経外科
研究分担者：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科
研究分担者：阿江竜介	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究分担者：金谷泰宏	東海大学医学部臨床薬理学
研究分担者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター
研究分担者：原田雅史	徳島大学医歯薬学研究部
研究分担者：佐藤克也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健科学分野
研究分担者：太組一朗	聖マリアンナ医科大学脳神経外科
研究分担者：矢部一郎	北海道大学大学院医学研究院神経内科
研究分担者：青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野
研究分担者：小野寺理	新潟大学脳研究所・脳神経内科学分野
研究分担者：田中章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
研究分担者：道勇 学	愛知医科大学医学部神経内科学
研究分担者：望月秀樹	大阪大学神経内科
研究分担者：山下 徹	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
研究分担者：村井弘之	国際医療福祉大学 脳神経内科学
研究分担者：松下拓也	九州大学病院脳神経内科
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野 (脳神経内科)
研究分担者：高橋良輔	京都大学大学院医学研究科 臨床神経学
研究分担者：桑原 聡	千葉大学大学院医学研究院 神経内科学
研究分担者：崎山快夫	自治医科大学付属さいたま医療センター神経内科
研究分担者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科
研究協力者：黒岩義之	財務省診療所
研究協力者：田村智英子	FMC 東京クリニック医療情報・遺伝子カウンセリング部

研究要旨（プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究）

本研究は、プリオン病のサーベイランス、プリオン蛋白遺伝子解析・髄液検査・画像診断の提供、感染予防に関する調査と研究をより効率よくかつ安定して遂行するために平成 22 (2010) 年から続いている事業である。プリオン病のサーベイランスによる疫学調査は指定難病の臨床調査個人票ルート、感染症届出ルート、遺伝子・髄液検査ルートの三つが確立しており、日本全国を 10 ブロックに分け、各ブロックに地区サーベイランス委員を配置し迅速な調査を行うと共に、それぞれ遺伝子検査、髄液検査、画像検査、電気生理検査、病理検査、脳神経外科、倫理問題を担当する専門委員を加えて年 2 回の定期委員会を開催している。平成 11 (1999) 年 4 月 1 日から令和 4 (2022) 年 2 月までの時点で 93 例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を含む 4321 例がプリオン病と認定され最新の疫学像が明らかにされた。変異型 CJD は 2004 年度の 1 例のみでその後は発生していない。孤発性 CJD の髄液中バイオマーカーの検出感度は、14-3-3 蛋白質が 79.3% (WB)、81.4% (ELISA)、総タウ蛋白質が 80.1%、RT-QUIC が 70.6%と高感度であり、特異度は夫々81.2%、80.4%、86.4%、97.6%であった。医療を介する感染の予防について、インシデント委員会によれば令和 3 年度にインシデント事案が 2 例あり調査を進めるとともに、過去の事例のフォローアップを継続した。これらの成果等は、プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班との合同班会議終了後に開催されたプリオン病のサーベイランスと感染対策に関する全国担当者会議にて直ぐに報告されその周知徹底を計った。

従来から、プリオン病の治験等の臨床研究のためのオールジャパンのコンソーシアム JACOP (Japanese Consortium of Prion Disease)の自然歴研究に協力してきたが、令和 3 年度は、サーベイランス調査と JACOP による自然歴調査の同意の同時取得システム [平成 29 (2017) 年 4 月開始] の運用を継続し改良を重ねた。調査票は主治医から電子メール添付の方式でパスワードを付けて事務局に送付される。自然歴調査の登録数は順調に増加し、令和 4 (2022) 年 3 月までに総数 1628 件に達した。今後は、調査の継続、登録症例の分析、転院等による調査中断への対応策を進める。

A. 研究目的

本研究の主な目的は、発症頻度は極めてまれではあるが発症機序不明の致死性感染症であるプリオン病に対して、その克服を目指して、①わが国におけるプリオン病の発生状況や、新たな医原性プリオン病の出現を監視し、②早期診断に必要な診断方法の開発や患者・家族等に対する心理カウンセリング等の支援を提供することにより、診断のみならず、社会的側面もサポートし、③プリオン対応の滅菌法を含め、感染予防対策を研究し周知することで、プリオン病患者の外科手術を安全に施行できるような指針を提示し、④手術後にプリオン病であることが判明した事例を調査して、器具等を介したプリオン病の二次感染対策を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などの臨床研究をサポートすることである。

そのために、全例のサーベイランスという疫学

的研究を通じて疾患の実態と現状の把握に努め、遺伝子検査技術、髄液検査技術、画像読影の改良、新規の診断技術の開発を推進し、プリオン病の臨床研究コンソーシアム JACOP と連携・協力して各プリオン病の病型における自然歴を解明する。これは、国民の健康と安全のためプリオン病を克服するには必須の研究であり、平成 11 (1999) 年からわが国独特のシステムとして発展・継続してきたものである。

とくに牛海綿状脳症からの感染である変異型 CJD、わが国で多発した医原性である硬膜移植後 CJD を念頭に、研究班内にサーベイランス委員会を組織し全国都道府県のプリオン病担当専門医と協力してサーベイランスを遂行する。二次感染の可能性のある事例についてはインシデント委員会を組織して、実地調査・検討・予防対策・フォローアップを行う。さらに全体を通じて、患者や家族の抱えている問題点を明確にし、医療・介護と心理ケアの両面からの支援も推進する。

臨床の側面からは、各病型や個々の症例の臨床的問題や特異な点、新しい知見を検証することにより、病態に関する情報をより正確かつ、患者や家族に有用なものとし診療に寄与する。また、脳外科手術を介した二次感染予防対策として、インシデント委員会がサーベイランス委員会と協力して迅速に調査を行い、早期に感染拡大予防対策を講じる。このために、感染予防ガイドラインを作成・改訂し医療関係者と一般国民の双方への啓発も積極的に進める。

JACOPでの自然歴調査に登録される症例数を増加させ、できるだけ早く調査を行うために、平成28年度に準備を開始し平成29年度に運用を開始した自然歴調査とサーベイランス研究を一体化したシステムを令和3(2021)年度も継続し、問題点を整理・修正して発展を目指す。この一体化事業により、プリオン病発症時に、主治医が暫定的な診断を行い、ほぼ確実例もしくは疑い例についてはすぐに患者・家族に研究・調査の説明をして、サーベイランスと自然歴調査の両者に対する同意を得て登録と同時に自然歴調査を開始する。運用開始後、自然歴調査の登録数の統計を行い、本システムの効果を検討する。また、上記調査の調査票はデジタル化され、クラウド上のデータベースにアップロードすることにより、サーベイランス委員会での検討を、これまでの紙に印刷された資料によるものから、タブレット等による討議へ転換することが可能となった。令和4年度もタブレットによる委員会討議の運営を実際に行い、改善を進める

B. 研究方法

全国を10のブロックに分けて各々地区サーベイランス委員を配置し、脳神経外科、遺伝子検索、髄液検査、画像検査、電気生理検査、病理検査、倫理問題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、各都道府県のプリオン病担当専門医と協力して全例調査を目指している。東北大学ではプリオン蛋白質遺伝子検索と病理検索、徳島大学ではMRI画像読影解析、長崎大学では髄液中14-3-3蛋白質・タウ蛋白質の測定、real time Quaking-Induced Conversion (RT-QUIC)法による髄液中の異常プリオン蛋白質の検出法、国立精神・神経医療研究センターと東京都健康長寿医療センターでは病理検索などの診断支援を積極的に提供し、感度・特異度の解析も行っ

た。感染予防に関しては、カウンセリング専門家を含むインシデント委員会を組織して、各インシデントの評価を行い、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である国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会によって認可されている。

C. 研究結果

平成11(1999)年4月より令和4(2022)年2月までに6312人の情報を獲得し、4321人をプリオン病と認定し、詳細な検討を行い、本邦におけるプリオン病の実態を明らかにした。

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

水澤英洋研究分担者は研究班事務局の運営を行うと共に、サーベイランス委員長としてサーベイランス調査・自然歴調査を遂行、インシデント委員会と連携して感染予防事業も進めた。委員会にて診断基準の改定を審議し、調査票の改訂方針を決定、自動診断基準算定システムの検討を開始し、各種診断基準のフローチャートを作成し算定システムのプロトタイプを完成した。

齊藤延人分担研究者の報告では、令和3年度は新規インシデント事案が2例あった。なお、前年度(令和2年度)の事案は整形外科手術時に使用された貸出器械(loan instrument: LI)を介した事案であり、LIは1つの病院にとどまらず複数の病院で使用される可能性があり、多くの二次感染リスクを有する可能性がある。そのため、本事案において

は、健康危険情報通報を行った結果、令和3年度に厚生労働省からガイドライン遵守の通知の発出に至った。

高尾昌樹分担研究者は、令和3年度に合計6例のサーベイランス委員会登録例の剖検を行った。その中で、生前に脳生検を行いCJDの診断に至らなかったが、剖検でCJDと診断した1例を経験し報告した。確定(definite)例が少ないわが国においては、病理解剖による確定診断を増やすことが、より正確なサーベイランスにとって重要であることを報告した。

北本哲之分担研究者は、令和元(2019)年10月1日～令和3(2021)年9月30日までに遺伝子解析した617症例を解析し、変異なし449例、変異有168例で、V180Iが117例で最も多かった。E219K正常多型が孤発性CJDに加え、V180I変異やM232R変異といった浸透率の低い変異だけでなくP102Lという浸透率ほぼ100%の変異でもその発病阻止に働き、一方E200Kの発病阻止には効果がないことを示した。

阿江竜介分担研究者は、サーベイランスのデータから、プリオン病の発病者数の年次推移は、諸外国では概ね横ばいであるのに対し、わが国では増加傾向にあることを報告した。プリオン病の罹患率は主に高齢者で年々増加しているが、以前は診断がつかずに死亡していた症例(主に高齢層)が適切にプリオン病と診断されるようになったことが要因と考えられることを報告した。

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

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

4.4±5.4 か月からMRI診断基準では2.2±1.8 か月にと短縮したことを報告した。

佐藤克也分担研究者は、プリオン病サーベイランスにおける、ヒトプリオン病患者の髄液中におけるバイオマーカーの有効性を明らかにするために、2011(平成23)年4月1日から2020(令和2)年8月31日までの4153症例の検体について、ヒトプリオン病患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカー(14-3-3蛋白質WB、14-3-3蛋白質ELISA、総タウ蛋白質、RT-QUIC法)では感度は79.3%、81.4%、80.1%、70.6%、特異度は81.2%、80.4%、86.4%、97.6%であった。RT-QUIC法特異度は100%ではなく、擬陽性症例は25例であった。

村山繁雄分担研究者は、古典的CJD例で、3ヶ月で無言無動に陥り、人工呼吸器を装着し、在宅で7年間生存した症例を剖検し、これまで意味付けが明瞭でなかったクル斑と異なる構造を詳細に検討して、type 1 prion aggregateと命名した。

太組一朗分担研究者は、LIによりインシデント発端者手術が行われた病院に対する現地調査を行い、結果として令和3年7月13日にはプリオン病感染予防ガイドライン2020遵守を促す6課長通知が発出された。また、脳神経外科手術で使用される軟性内視鏡の滅菌の状況について調査し検討した。

矢部一郎分担研究者は、北海道地区のサーベイランスを実施したほかに、直近5年間の否定例32例について検討し、年齢平均71.25歳で、27例の診断が確定しており、脳炎7例、認知症性神経変性疾患6例、てんかん5例であった。脳脊髄液検査結果が判明している症例のうち、14-3-3蛋白質は10例、総タウ蛋白質は12例、RT-QUICは1例で陽性であった。

青木正志分担研究者は東北地区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。プリオン病疑いとして調査依頼を受けた症例は、2020-2021年度の2年間で48例で、内訳は青森県7例、岩手県10例、宮城県6例、秋田県10例、福島県8例、山形県7例であった。獲得性CJD0例、遺伝性プリオン病の症例は5例であった。

小野寺理分担研究者は、新潟・群馬・長野地区において52例の調査を行い、サーベイランス委員会でも全例の臨床情報を確認した。その内訳は孤発性CJD definite 2例、probable 26例、possible 7例、

遺伝性プリオン病 definite 1 例、probable 6 例、possible 1 例、プリオン病否定例 7 例、判定保留 2 例であり、dCJD の発生は認めなかった。

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

村井弘之分担研究者は、プリオン病サーベイランスデータより、全国で合計 138 例の GSS-P102L 症例の集積例を調べた。MRI 高信号を有する例は有しない例と比べ、全経過が有意に短かった。脳波 PSD の有無と全経過との関連では、PSD ありの方が有意に全経過が短かった (38.8 vs 66.3, $p=0.0103$)。MRI 高信号、脳波 PSD が急速進行性のマーカーとして有用であり、同一家系内に進行速度の異なる症例が混在することより、この病像の違いは遺伝的要因のみでは説明できないことを報告した。

塚本忠分担研究者は、国立精神・神経医療研究センターにあるプリオン病サーベイランス事務局での調査票送付・返送受付データベースと、自治医科大学疫学担当のデータベースをもとに、これまでサーベイランス委員会事務局に登録されながら、委員会で判定が完了していない未回収・未完了症例の解析を行った。2022 年 1 月の時点でサーベイランス事務局からサーベイランス番号を採番してきた症例の総数は 8275 例であった。このうちプリオン病と診断がついたのは 4166 例であり、残りの 4109 例のうち、否定・保留・経過観察・廃番 (重複例) などを除く 1982 例は調査票が回収されていない症例 (未回収例)・サーベイランス委員会での判定がなされていない症例 (未完了例) であった。サーベイランス番号では 6000 番台に 374 症例、7000 番台に 458 症例と増えてきている。今後、2015 年以降の未完了症例の回収が強く望まれることを報告した。

田中章景分担研究者は、神奈川・静岡・山梨地区

でプリオン病患者のサーベイランス調査を行い、2 年間で 121 件の調査を行った。60 例が孤発性 CJD、30 例が遺伝性プリオン病、1 例が獲得性 CJD であることを報告した。

道勇学分担研究者は、東海地区 (愛知県、岐阜県、三重県) における調査を行い、平成 29 年 4 月から令和 3 年 9 月までに東海地区からプリオン病サーベイランスに登録された症例全例を対象として、臨床経過、神経学的所見、髄液所見、脳 MRI 所見、脳波所見、プリオン蛋白質遺伝子解析などを分析しその結果を報告した。

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

山下徹分担研究者は、2017 (平成 29) 年 10 月から 2021 (令和 3) 年 9 月の期間で中国・四国地区において当委員会でプリオン病と判定された症例について検討した。全 57 例のうち孤発性 CJD 41 例、遺伝性 CJD 15 例、獲得性 CJD (硬膜移植後) 1 例であった。また診断不明あるいは他の疾患による保留または否定が 21 例であった。1999 年 4 月から 2021 年 9 月の通算では、感覚自律神経ニューロパチー症例を含めると 350 例がプリオン病 (確実、ほぼ確実、疑い) と判定された。その内訳は、孤発性 CJD 281 例 (80.2%)、遺伝性プリオン病 67 例 (19.1%)、獲得性 CJD (硬膜移植後) 2 例 (0.6%) であった。一方、遺伝性プリオン病の PRNP 遺伝子の変異別頻度は、V180I 48 例 (71.6%)、M232R 10 例 (14.9%)、感覚自律神経ニューロパチー p.Asp178fs 2 例 (3.0%)、E200K 2 例 (3.0%)、GSS-P102L 4 例 (6.0%)、家族性致死性不眠症-D178N 1 例 (1.5%) の順であった。全国統計に比べて、V180I の頻度が非常に高いことが特徴であることを報告した。

松下拓也分担研究者は、令和 2 年～令和 3 年九州・山口・沖縄地区のサーベイランス調査を行い、さらに、1999 (平成 11) 年～2019 (令和元) 年での九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病サーベイ

ランス調査でプリオン病と診断された 581 例を検討した。遺伝性 CJD と診断された例が 84 例、GSS-P102L と診断された例が 84 例であった。GSS-P102L の 79 例が福岡・佐賀・鹿児島居住者で占められており、好発地域と考えられた。GSS-P102L の平均発症年齢は 57.0 歳と V180I 遺伝性 CJD 患者の発症年齢よりも低く、その分布は二峰性であったことを報告した。

田村智英子分担研究者は、主に遺伝性プリオン病の心理カウンセリングを行い、その結果をサーベイランス委員会で報告した。

高橋良輔分担研究者は、望月秀樹分担研究者と協力して近畿地区のサーベイランス調査を行った。

桑原聡分担研究者は、千葉県のサーベイランス調査を行った。

崎山快夫分担研究者は、埼玉県のサーベイランス調査を行った。

D. 考察と結論

本研究班はプリオン病のサーベイランスとインシデント対策を主目的としており、昨年度に続き、診断能力の向上、遺伝子検索、バイオマーカー検査の精度の向上、画像読影技術や感染予防対策などの面で進展がみられた。特にサーベイランス体制は地区担当委員と専門委員から構成され、最も重要な診断精度の向上が統計学的にも明らかとなった。ただ、調査未完了例の存在は課題であり、引き続きその解消をめざして努力が必要である。JACOP の自然歴調査は、平成 29 (2017) 年度からサーベイランス調査と一体化されその後順調に進捗している。

また、令和 3 年度は新規インシデント可能性事案は 2 件であり、フォローアップを継続中である。令和 3 年度末までに 20 例のインシデント事例が確認されている。このうち令和 3 年度末まで 11 事例で 10 年間のフォローアップ期間が終了しているが、これまでのところ、プリオン病の二次感染事例は確認されていない。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班長、サーベイランス委員長およびインシデント委員長が研究分担者として参加すると共に、合同班会議やプリオン病関連班連絡会議を共同で開催し連携を進めた。

研究班で得られた最新情報は、すぐさまプリオン病のサーベイランスと感染対策に関する全国担当者会議あるいはホームページなどを通じて周知され、適切な診断法、治療・介護法、感染予防対策の普及に大きく貢献している。また、令和元-2 年度に日本神経学会、関連学会の協力を

得て発刊・改訂した「プリオン病感染予防ガイドライン 2020」について、令和 3 年度はその普及・啓発を進めた。

国際連携について、令和 2 年度年頭からの SARS-COV2 の世界的な感染拡大により、国際学会 PRION 2021 は開催されなかったが、APPS 2021 はオンラインで開催され、関連する AOCN 2021 (Taipei)、世界神経学会議 WCN 2021 (Rome) はオンラインで開催され多くの関係者が参加し、後述のように論文による学術情報の発信を多数行った。

E. 健康危険情報

令和 2 年 10 月 9 日に厚生労働省宛に健康危険情報 (グレード A) の通報を行ったのを受けて、令和 3 年 7 月、厚生労働省から各都道府県衛生主管部宛に『手術器具を介するプリオン病二次感染予防策の遵守について』の通知が発出され、手術器具の洗浄滅菌条件に関する製造販売業者の自己点検や添付文書の改訂などが行われる予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

巻末の「研究成果の刊行に関する一覧表」を参照

2. 学会発表

- 1) Yamada M : Legend Lecture. Human-to-human transmission of prion and prion-like proteins: Aβ is preferentially transmitted as cerebral amyloid angiopathy. Asian Pacific Prion Symposium (APPS) 2021, Sapporo (WEB), 2021. 11.7
- 2) 山田正仁 : 副大会長講演・Transmission of prion and prion-like proteins in humans: an emerging concept of “acquired CAA”. 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都 2021.5.19-22 (現地・WEB)
- 3) 濱口 毅, 山田正仁 : プリオン病非典型例の診断とバイオマーカー. 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
- 4) 濱口 毅, 山田正仁 : プリオン病と類縁疾患: アルツハイマー病も伝播するか? 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
- 5) 坂井健二, 濱口 毅, 山田正仁 : アルツハイマー病やパーキンソン病の感染予防. 第 62 回

- 日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
- 6) 濱口 毅, 山田正仁 : Acquired CAA (病態、概念). 第 30 回日本脳ドック学会総会. 伊勢, 2021.6.25-26 (現地・WEB)
 - 7) 濱口 毅, 山田正仁 : プリオン病の up to date. 第 25 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 愛知, 2021.10.1-2 (WEB)
 - 8) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁 : プリオン病の性別と発症年齢についての検討. 第 25 回日本神経感染症学会学術大会. 愛知, 2021.10.1-2 (WEB)
 - 9) Mizusawa H: Environment and neurodegenerative diseases. 2021 Asian Oceanian Congress of Neurology. WFN & AOAN & TNS. To Approach the Goal of Constructing a Worldwide Team. Theme1 Environmental Neurology. Hybrid/Taipei, Taiwan, 2021.4.1-4
 - 10) 水澤英洋 : 神経難病の克服. 神経疾患学術ウェブセミナー2021. Web 講演/東京 2021.6.3
 - 11) Mizusawa H: Prion diseases, always a Threat? 25th World Congress of Neurology. Scientific Session (Topics B): Environmental neurology; Past, present and future. Web/Rome, Italy, 2021.10.6
 - 12) 水澤英洋 : 講義「精神疾患・神経疾患の特徴とその克服」. 東京医科歯科大学データ関連人材育成プログラム 医療・創薬データサイエンスコンソーシアム. Web/東京, 2021.11.15
 - 13) 村松大輝, 濱口 毅, 篠原もえ子, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁 : 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討. 第 62 回日本神経学会学術大会. 国立京都国際会館, Hybrid/京都, 2021.5.19-22 (ポスター・オンデマンド配信)
 - 14) 塚本 忠, 高尾昌樹, 水澤英洋, JACOP 委員会, プリオン病サーベイランス委員会 : プリオン病自然歴調査の進捗. 日本神経感染症学会. Web/名古屋, 2021.10.1-2 (口頭)
 - 15) 雑賀玲子, 塚本忠, 高尾昌樹, 水澤英洋, JACOP 委員会, プリオン病サーベイランス委員会 : プリオン病自然歴調査 : 治療法開発をめざして. 第 39 回日本神経治療学会学術集会. Web/三重, 2021.10.29 (口頭)
 - 16) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁 : プリオン病罹患率の性差についての検討. 第 40 回日本認知症学会学術集会. Hybrid/東京, 2021.11.26-28 (ポスター・オンデマンド配信, Dementia Japan. 35(4): 625,2021)
 - 17) 齊藤勇二, 滝沢歩武, 佐野輝典, 松井健太郎, 佐藤克也, 北本哲之, 水澤英洋, 高尾昌樹, 高橋祐二 : A report of genetic CJD M232R patient presenting with sporadic fatal insomnia. 第 40 回日本認知症学会学術集会. 東京国際フォーラム. Hybrid/東京, 2021.11.26-28 (ポスター・オンデマンド配信)
 - 18) 佐野輝典, 滝沢歩武, 齊藤勇二, 水谷真志, 重本蓉子, 佐藤典子, 高橋祐二, 北本哲之, 高尾昌樹 : プリオンタンパク遺伝子に M232R を呈した MM2T の CJD: Creutzfeldt-Jakob disease(MM2T) having PRNP M232R mutation. 第 62 回神経病理学会総会.2021.5.27-29 日
 - 19) 赤羽寅彦, 佐藤克也 : ヒトプリオン病の患者の髄液中のバイオマーカー解析. 第 40 回日本認知症学会学術集会. WEB 東京, 2021.11.26-28 (ポスター)
 - 20) 佐藤克也 : プリオン病の腰椎穿刺と脳脊髄液マーカー. 第 36 回日本老年精神医学会. WEB, 2021.9.16(口頭)
 - 21) 佐藤克也 : ヒトプリオン病の患者の髄液中のバイオマーカーの解析. 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.21(口頭)
 - 22) 佐藤克也 : バイオマーカーを利用したプリオン病の早期診断と病態評価. 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19(口頭)
 - 23) Murayama S, Saito Y : 2022 Annual report of the Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research. 2022 AAIC, 2021.7.28
 - 24) Murayama S : 2021 Annual report of brain bank for aging research. 2021 Alzheimer Association International Conference, 2021.7.26
 - 25) 岩田育子, 阿部恵, 濱田晋輔, 白井慎一, 松島理明, 矢口裕章, 森若文雄, 矢部一郎. 北海道地区のプリオン病サーベイランスと否定例の解析 : 第 109 回日本神経学会北海道地方会.

- 26) 横手裕明, 宮崎雄生, 融衆太, 西田陽一郎, 服部高明, 新野正明, 三條伸夫, 横田隆徳: 多発性硬化症の治療戦略は重症度及び視床容積と関連している. 第 62 回日本神経学会学術大会(口演). 京都, 2021.5.20
- 27) 小野大輔, 三條伸夫, 横田隆徳: PML 治癒症例におけるメフロキン中止基準およびフォロー方針: 第 62 回日本神経学会学術大会(口演) 京都, 2021.5.21
- 28) Nose Y, Uwano I, Tateishi U, Sasaki M, Yokota T, Sanjo N: Clinical and radiological efficacy of deferiprone in post-operative superficial siderosis. 第 62 回日本神経学会学術大会(ポスター) 京都, 2021.5.20
- 29) 藤野真樹, 石黒太郎, 八木洋輔, 西田陽一郎, 三條伸夫, 横田隆徳: 典型的 CIDP で発症し IVIg では効果不十分となり長期 PE 維持療法を要した治療難渋例 4 例の臨床的検討. 第 33 回日本神経免疫学会学術集会. 佐賀, 2021.10.21-22
- 30) 三條伸夫, 能勢裕里江, 上野育子, 立石宇貴秀, 佐々木真理, 横田隆徳: 硬膜瘻孔閉鎖術後の脳表へモジゲリン沈着症に対する鉄キレート剤の有効性評価. 第 39 回日本神経治療学会学術集会. 2021.10.29
- 31) 天野晶子, 三條伸夫, 安楽泰孝, 中木戸誠, 松原悦朗, 永田哲也, 西田陽一郎, 荒木 亘, 津本浩平, 片岡一則, 横田隆徳: ナノミセル内包型抗 A β オリゴマー抗体におけるピログルタミル化 A β 減少効果. 第 8 回日本アミロイドーシス学会学術集会. 東京, 2021.11.19
- 32) 天野晶子, 三條伸夫, 安楽泰孝, 中木戸誠, 松原悦朗, 永田哲也, 西田陽一郎, 荒木 亘, 津本浩平, 片岡一則, 横田隆徳: ナノミセル内包型抗 A β オリゴマー抗体投与によるアルツハイマー病態改善効果. 第 40 回日本認知症学会学術集会. 東京, 2021.11.26-28
- 33) 塚本 忠, 石川清美, 朝海 撰, 藤巻知夏, 和田歩, 岩田直哉, 大町佳永: 地域と共催する事業による認知症・軽度認知機能障害のひとの早期発見の試み. 日本神経学会. 京都, 2021.5.19-22 (臨床神経学 (0009-918X) 61 巻 Suppl. Page S355 (2021.09))
- 34) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討. 日本神経学会. 京都, 2021.5.19-22 (臨床神経学 (0009-918X) 61 巻 Suppl. Page S331(2021.09))
- 35) 塚本 忠: プリオン病の創薬と早期診断 プリオン病の自然歴調査とその有効利用. 日本神経学会. 京都, 2021.5.19-22 (臨床神経学 (0009-918X) 61 巻 Suppl. Page S75 (2021.09))
- 36) 花井亜紀子, 寄本恵輔, 塚本 忠, 水野勝広, 高橋祐二: 神経筋疾患の協働意思決定 医療的ケアの実態. 花井亜紀子, 寄本恵輔, 塚本忠, 水野勝広, 高橋祐二: 日本神経治療学会. 三重, 2021.10.28-30 (神経治療学 (0916-8443) 38 巻 6 号 Page S303 (2021.10))
- 37) 塚本 忠, 野崎和美, 浅海 撰, 藤巻千夏, 和田歩, 岩田直哉, 大町佳永, 水澤英洋: 健康ポイント事業を活用した早期認知機能障害のひとの検出と運動介入効果. 日本認知症学会. 東京, 2021.11.26-28 (Dementia Japan (1342-646X) 35 巻 4 号 Page640 (2021.10))
- 38) 花井亜紀子, 寄本恵輔, 塚本 忠, 高橋祐二: パーキンソン病及び関連疾患の治療選択当センター患者の医療的ケアの実態調査. 日本難病医療ネットワーク学会. Web, 2021.11.12-13(日本難病医療ネットワーク学会機関誌 (2188-1006)9 巻 1 号 Page69(2021.11))
- 39) 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 牧野伸子, 青山泰子, 松原優里, 濱口 毅, 山田正仁, 水澤英洋: 全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の記述疫学 (1999-2021). 第 32 回日本疫学会学術総会 (2022 年 1 月 26 日-1 月 28 日, Web) . J Epidemiol. 2021; 31(Supplement1): 115.
- 40) 水澤英洋: ここまでわかった認知症 - 狂牛病からの教える. 第 34 回新潟県人会文化講演会. 東京, 2022.2.10

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

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
2021（令和3）年 9月開催 プリオン病サーベイランス委員会

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

【方 法】

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

サーベイランス委員は定期的開催される研究班のサーベイランス委員会（以下、「委員会」という）で訪問調査等の結果を報告し、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・遺伝性・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。

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

本報告では、これまで登録されてきたデータに加え、2021（令和3）年9月9-10日に開催されたサーベイランス委員会で検討された結果を加えた現状を報告する。

【結 果】

1. 1999（平成 11）年 4 月 1 日から 2021（令和 3）年 9 月 10 日までの期間に、研究班事務局を通じて情報を取得した 6094 例（重複例を含む）がサーベイランス委員会で検討された（新規検討 236 例）。このうち合計 4166 例（新規 191 例を追加）がプリオン病として認められ、データベースに登録されている。

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 2014（平成 26）年が 296 例で最も多く、次いで、2013（平成 25）年（293 例）、2015（平成 27）年（264 例）、2012（平成 14）年（262 例）となっている。表 1 に示すように近年（2015 [平成 27] 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がある。

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。すべての年齢階級で女の人口あたりの患者数が男に比べて多い傾向が観察された。なおこの数値は報告患者数を人口（2015 [平成 27] 年国勢調査人口）で除したものであり、年間の罹患率とは異なる。

3. **表 4** に発病時の年齢分布を病態別に示す。登録症例 4166 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 3167 例（76%）であり、このうちプリオン蛋白遺伝子の検索が実施されたのは 2080 例（66%）であった。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）93 例（2%）であった。遺伝性プリオン病のうち遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（以下、「gCJD」という）は 726 例（17%）であった。このうち 714 例にプリオン蛋白遺伝子の変異が確認されている（残りの 12 例は遺伝子検査未施行で、クロイツフェルト・ヤコブ病の家族歴を有する症例である）。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 158 例（4%）、致死性家族性不眠症（以下、「FFI」という）が 4 例であった。プリオン病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などで分類未定の者が合計 17 例存在する。全患者で見ると 70 歳代の患者の割合が最も多く（35%）、発病時の平均年齢は 70 歳（年齢の中央値は 71 歳）であった。発病時年齢の平均は dCJD 及び GSS が 50 歳代と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** に示す（頻度の高い sCJD、遺伝性 CJD、GSS のみを表示）。調査票の様式が 2017 年度から更新されたため、本表は新しい調査票で集計された患者のみを集計している。

表 6 に脳波と脳の MR I 所見の出現頻度を示す（**表 6** も新様式のみを集計である）。

4. プリオン蛋白遺伝子検索は 3010 例で実施されており、このうち 888 例が遺伝性プリオン病として登録されている。遺伝子変異の詳細を**表 7** に示す。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遺伝性プリオン病と判定された症例もあり、この表の結果は**表 4** とは必ずしも一致しない。一方で、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ており、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。

codon 129 と codon 219 の多型の分布を全登録患者、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（再掲）と全測定者別に表 8 に示す。

5. 追跡調査を含めて既に 3666 人の死亡が確認されている（2021 [令和 3] 年 10 月 5 日現在）。発病から死亡までの期間の分布を表 9 に示す。sCJD は全期間の平均が 18 ヶ月だが、dCJD と gCJD ではそれよりも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. 診断分類と表 10 に示す。剖検率は全体では 15%（3666 例のうち 552 例）であったが、dCJD や gCJD では剖検率がやや高い傾向が観察された。剖検の結果をもとに 489 例がプリオン病確実例として登録されているが、剖検の結果が判明していない者が 63 例確認された。これらの症例については情報収集が続けられており、今後診断の確実度が上がることが期待される。また、サーベイランス委員会では診断確定のためには剖検は重要と考えており、剖検実施に対するサポートも実施している。

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 に示すとおり合計 93 例である。今回のサーベイランス委員会で新たに 1 例が登録された。1987（昭和 62）年、急性硬膜下血腫に対して減圧開頭血腫除去術を受け、2019（令和元）年に発症した症例である。開頭手術において Lyodura[®] が使用されていたことがわかっており、剖検診断には至っていないが Probable 例として登録された。

この症例の他に、既にサーベイランスで登録されていてその後の追跡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、硬膜移植歴を有する CJD 症例（dCJD）は現在、合計 156 例が登録されている。

表 11 に硬膜移植を受ける原因となった病態の分布を示す。脳腫瘍が 69 例（44%）と半数近くを占め、脳出血（27 例；17%）がそれに次いだ。

表 12 に硬膜移植から dCJD 発病までの期間の分布を示す。多くの患者が 1987（昭和 62）年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者なので、移植から dCJD 発病までの期間は長期化する傾向にある。今回新たに登録された症例では、移植から 32 年後に発病した。現在の平均は 13.5 年（標準偏差：7.1 年、最小-最大：1-33 年）である。dCJD 症例の発病年の分布を図 1 に、移植から発病までの期間（年）の分布を図 2 に示す（今回新たに登録された症例を斜線で示す）。

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（平成 5）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、現在も情報収集中である。

本研究班では、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いる。2021（令和3）年10月現在、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。

8. これまでの結果は、本結果も含めて、全てインターネットで公開している (<http://www.jichi.ac.jp/dph/inprogress/prion/>)。

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	7 (0)	16 (1)	23 (1)			
	1996	3 (0)	5 (0)	8 (0)			
	1997	7 (0)	24 (1)	31 (1)			
	1998	24 (1)	34 (1)	58 (1)			
	1999	32 (2)	54 (2)	86 (2)	51	65	116
	2000	48 (3)	56 (2)	104 (2)	44	69	113
	2001	54 (3)	62 (3)	116 (3)	62	61	123
	2002	47 (3)	50 (2)	97 (2)	54	80	134
	2003	48 (3)	69 (3)	117 (3)	70	72	142
	2004	58 (3)	71 (3)	129 (3)	69	98	167
	2005	73 (4)	86 (4)	159 (4)	72	84	156
	2006	58 (3)	109 (5)	167 (4)	71	104	175
	2007	77 (4)	89 (4)	166 (4)	72	98	170
	2008	73 (4)	100 (4)	173 (4)	97	109	206
	2009	94 (5)	120 (5)	214 (5)	79	87	166
	2010	100 (6)	138 (6)	238 (6)	93	126	219
	2011	111 (6)	146 (6)	257 (6)	107	112	219
	2012	113 (6)	149 (6)	262 (6)	99	142	241
	2013	131 (7)	162 (7)	293 (7)	116	136	252
	2014	127 (7)	169 (7)	296 (7)	115	130	245
	2015	118 (7)	146 (6)	264 (6)	121	145	266
	2016	91 (5)	115 (5)	206 (5)	115	146	261
	2017	84 (5)	88 (4)	172 (4)	129	165	294
	2018	65 (4)	126 (5)	191 (5)	155	184	339
	2019	85 (5)	89 (4)	174 (4)	105	169	274
	2020	55 (3)	90 (4)	145 (3)			
	2021	3 (0)	11 (0)	14 (0)			
	不詳	2	4	6			
計		1788 (100 , 43)	2378 (100 , 57)	4166 (100 , 100)	1896	2382	4278

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

発病年	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
1999	2	4	17,158	0.2	19	18,646	1.0	34	14,525	2.3
2000	4	7	16,552	0.4	23	19,089	1.2	26	14,803	1.8
2001	4	2	16,080	0.1	21	19,221	1.1	41	15,128	2.7
2002	3	2	15,739	0.1	25	19,159	1.3	28	15,406	1.8
2003	5	6	15,566	0.4	19	19,052	1.0	38	15,636	2.4
2004	3	5	15,533	0.3	15	18,806	0.8	40	15,921	2.5
2005	4	6	15,619	0.4	26	18,968	1.4	49	15,950	3.1
2006	2	1	15,419	0.1	25	19,085	1.3	65	15,677	4.1
2007	2	5	15,685	0.3	20	18,324	1.1	37	16,216	2.3
2008	3	7	15,908	0.4	14	17,495	0.8	52	16,901	3.1
2009	3	7	16,127	0.4	29	16,712	1.7	60	17,698	3.4
2010	4	6	16,617	0.4	29	16,264	1.8	70	18,285	3.8
2011	0	5	16,992	0.3	34	15,793	2.2	67	18,392	3.6
2012	0	7	17,400	0.4	27	15,469	1.7	74	18,349	4.0
2013	0	5	17,794	0.3	22	15,295	1.4	82	18,262	4.5
2014	2	8	17,943	0.4	33	15,268	2.2	81	18,027	4.5
2015	2	5	18,306	0.3	21	15,429	1.4	73	18,200	4.0
2016	3	10	18,678	0.5	8	15,244	0.5	41	18,318	2.2
2017	0	4	18,579	0.2	21	15,533	1.4	45	17,605	2.6
2018	0	3	18,432	0.2	19	15,783	1.2	59	16,836	3.5
2019	1	1	18,181	0.1	15	16,036	0.9	49	16,104	3.0
2020	0	0	-	-	8	-	-	40	-	-
2021	0	0	-	-	0	-	-	5	-	-
計 ³⁾	47	106	354,308	0.3	473	360,671	1.3	1156	352,239	3.3

発病年	年齢(歳)										全年齢	
	70-79			80-89			90-			患者数	人口	罹患率
	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	患者数	人口 (千人)	罹患率
1999	22	9,629	2.3	5	3,922	1.3	0	637		86	125,432	0.7
2000	31	10,030	3.1	13	4,140	3.1	0	700		104	125,613	0.8
2001	41	10,454	3.9	7	4,313	1.6	0	772		116	125,908	0.9
2002	32	10,847	3.0	7	4,499	1.6	0	854		97	126,008	0.8
2003	42	11,219	3.7	5	4,703	1.1	2	929	2.2	117	126,139	0.9
2004	48	11,526	4.2	18	4,935	3.6	0	1,013		129	126,176	1.0
2005	63	11,896	5.3	10	5,258	1.9	1	1,078	0.9	159	126,205	1.3
2006	55	12,179	4.5	17	5,577	3.0	1	1,152	0.9	166	126,154	1.3
2007	70	12,438	5.6	32	5,894	5.4	0	1,219		166	126,085	1.3
2008	68	12,612	5.4	27	6,209	4.3	2	1,277	1.6	173	125,947	1.4
2009	81	12,670	6.4	31	6,544	4.7	3	1,326	2.3	214	125,820	1.7
2010	85	12,960	6.6	39	6,809	5.7	3	1,368	2.2	236	126,382	1.9
2011	101	13,273	7.6	46	7,098	6.5	3	1,442	2.1	256	126,180	2.0
2012	101	13,595	7.4	48	7,391	6.5	5	1,524	3.3	262	125,957	2.1
2013	125	13,840	9.0	57	7,666	7.4	2	1,610	1.2	293	125,704	2.3
2014	113	14,137	8.0	58	7,909	7.3	1	1,713	0.6	296	125,431	2.4
2015	105	14,081	7.5	54	8,161	6.6	4	1,782	2.2	264	125,319	2.1
2016	84	13,873	6.1	54	8,432	6.4	6	1,922	3.1	206	125,020	1.6
2017	53	14,423	3.7	48	8,665	5.5	1	2,050	0.5	172	124,648	1.4
2018	73	15,099	4.8	35	8,836	4.0	2	2,179	0.9	191	124,218	1.5
2019	60	15,856	3.8	42	8,913	4.7	6	2,305	2.6	174	123,731	1.4
2020	60	-	-	35	-	-	2	-	-	145	-	-
2021	6	-	-	3	-	-	0	-	-	14	-	-
計 ³⁾	1519	266,637	5.7	691	135,874	5.1	44	28,852	1.5	4036	2,638,077	1.5

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1999～2019年で算出(2019年以降は未報告が多いため低値となっている)

1998年以前に発症した症例は集計されていないため合計は表1とは異なる(少ない)

発症年が明らかな例のみを集計した。

発症時年齢不明の者が6名は分析から除外した。発病年齢が不明の者(4例)も分析から除外した。

表3. 性・年齢別人口あたりの患者数

年齢(歳)	男			女			人口10万人対患者数の性比(男/女)(a/b)
	患者数(人)	人口(千人)	人口10万人対患者数(人)(a)	患者数(人)	人口(千人)	人口10万人対患者数(人)(b)	
-39	28	25,410	0.11	28	24,470	0.11	0.96
40-49	54	9,269	0.58	69	9,126	0.76	0.77
50-59	215	7,698	2.79	290	7,748	3.74	0.75
60-69	557	8,811	6.32	640	9,288	6.89	0.92
70-79	662	6,370	10.39	878	7,603	11.55	0.90
80-89	260	3,051	8.52	431	5,028	8.57	0.99
90-	9	405	2.22	35	1,365	2.56	0.87

注)人口は2015年の国勢調査結果
発症時の年齢不詳が10人を分析から除外

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			分類未定のプリオン病 ³⁾
					遺伝性CJD ²⁾	GSS	FFI	
性								
男	1788 (43)	1370 (43)	1	40 (43)	289 (40)	78 (49)	3	7
女	2378 (57)	1797 (57)		53 (57)	437 (60)	80 (51)	1	10
年齢(歳)								
10-19	4	0		2 (2)	2 (0)	0		0
20-29	11 (0)	1 (0)		5 (5)	2 (0)	3 (2)		0
30-39	40 (1)	15 (0)		10 (11)	3 (0)	13 (8)		0
40-49	121 (3)	67 (2)	1	7 (8)	18 (2)	27 (17)	1	2
50-59	492 (12)	361 (11)		21 (23)	56 (8)	64 (41)	2	1
60-69	1144 (27)	967 (31)		26 (28)	156 (21)	43 (27)	1	4
70-79	1463 (35)	1249 (39)		20 (22)	257 (35)	7 (4)		7
80-89	648 (16)	480 (15)		2 (2)	206 (28)	0		3
90-99	41 (1)	19 (1)		0	25 (3)	0		0
100-	0	0		0	0	0		0
不明	11	8		0	1	1		0
計	4166 (100)	3167 (100)	1	93 (100)	726 (100)	158 (100)	4	17
	4166 (100)	3167 (76)	1	93 (2)	726 (17)	158 (4)	4	17
平均(歳)	70	70		58	73	54		68
中央値(歳)	71	71		61	75	56		70
標準偏差(歳)	11	10		16	12	10		12
最年少(歳)	15	22		15	15	22		40
最年長(歳)	96	95		81	96	75		82

注1)孤発性CJD 3167例のうち、プリオン蛋白遺伝子の検索が実施されたのは2080例(66%)であり、残りの症例では未施行。

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。挿入変異例はこのカテゴリに含まれる。

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

表5. 主要症候等の出現頻度

	全患者		孤発性 CJD ¹⁾		遺伝性 CJD ²⁾		GSS	
	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)
経過								
進行性(急速進行型)	684	(76)	545	(83)	135	(62)	4	(15)
進行性(緩徐進行型)	205	(23)	107	(16)	77	(35)	21	(78)
進行性ではない	12	(1)	5	(1)	5	(2)	2	(7)
主要症状³⁾								
ミオクローヌス	591	(66)	493	(75)	90	(41)	8	(30)
進行性認知症	890	(99)	657	(100)	216	(100)	17	(63)
小脳症状	420	(47)	324	(49)	74	(34)	22	(81)
錐体路徴候	471	(52)	358	(54)	101	(47)	12	(44)
錐体外路徴候	353	(39)	278	(42)	69	(32)	6	(22)
意識障害	419	(47)	348	(53)	65	(30)	6	(22)
感覚障害	84	(9)	62	(9)	11	(5)	11	(41)
視覚障害	317	(35)	279	(42)	36	(17)	2	(7)
精神症状	443	(49)	352	(54)	80	(37)	11	(41)
無動性無言	584	(65)	478	(73)	93	(43)	13	(48)
その他の症状								
起立・歩行障害	711	(79)	532	(81)	156	(72)	23	(85)
構音障害	341	(38)	264	(40)	58	(27)	19	(70)
嚥下障害	361	(40)	286	(44)	66	(30)	9	(33)
膀胱・直腸障害	179	(20)	134	(20)	38	(18)	7	(26)
てんかん発作	61	(7)	49	(7)	10	(5)	2	(7)
ADL								
発話能力障害	638	(71)	474	(72)	148	(68)	16	(59)
歩行障害	675	(75)	501	(76)	155	(71)	19	(70)
食事不能	436	(48)	369	(56)	62	(29)	5	(19)
人工呼吸器使用	4	(0)	4	(1)	0	(-)	0	(-)
気管切開	3	(0)	2	(0)	1	(0)	0	(-)
計	901	(100)	657	(100)	217	(100)	27	(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。

3) WHO指標基準に準じるが、意識障害・感覚障害・精神症状 はWHO指標基準に該当しない。

括弧内は%

表6. 検査所見の出現頻度

	全患者 ¹⁾	孤発性 CJD ²⁾	遺伝性 CJD ³⁾	GSS
脳波: PSD あり	2833 (69)	2514 (80)	230 (32)	17 (12)
脳波: 基礎律動の徐波化 あり	1205 (29)	595 (19)	453 (64)	117 (81)
MRI: 大脳皮質の高信号 あり	623 (95)	460 (97)	153 (96)	6 (32)
MRI: 基底核の高信号 あり	306 (55)	243 (60)	58 (44)	3 (18)
MRI: 視床の高信号 あり	73 (14)	55 (14)	15 (12)	1 (6)

注1) 孤発性CJD, 遺伝性CJD, GSS以外のプリオン病も含むすべてのプリオン病患者。

注2) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

3) 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(%)の分母は各検査の実施総数であり, 検査結果不明の場合は除外した。

つまり, 検査陽性と陰性との和が100%となる。

表7. プリオン蛋白遺伝子変異の分布

プリオン蛋白遺伝子変異	全遺伝性 プリオン病患者	遺伝性 CJD	GSS	FFI
102(Pro/Leu)	137 (15)		137 (87)	
105(Pro/Leu)	17 (2)		17 (11)	
178(Asp/Asn)	5 (1)	1 (0)		4 (100)
180(Val/Ile)	461 (52)	461 (63)		
180(Val/Ile)+232(Met/Arg)	5 (1)	5 (1)		
180(Val/Ile)+237(Ser/Phe)	1 (0)	1 (0)		
188(Thr/Lys)	1 (0)	1 (0)		
196(Glu/Lys)	1 (0)	1 (0)		
200(Glu/Lys)	110 (12)	110 (15)		
(200Glu/Lys, -24 bp) ¹⁾	2 (0)	2 (0)		
203(Val/Ile)	3 (0)	3 (0)		
208(Arg/His)	1 (0)	1 (0)		
210(Val/Ile)	2 (0)	2 (0)		
232(Arg/Arg)	3 (0)	3 (0)		
232(Met/Arg)	108 (12)	108 (15)		
Octapeptide Repeat Insertion				
(72 bp)	1 (0)	1 (0)		
(96 bp)	3 (0)	3 (0)		
(120 bp)	6 (1)	6 (1)		
(168 bp)	2 (0)	2 (0)		
(不詳)	2 (0)	2 (0)		
Codon 178 (2bp deletion)	1 (0)	1 (0)		
不明 ²⁾	16	12	4	0
合計	888 (100)	726 (100)	158 (100)	4 (100)

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)

注1) codon200Gluと同一アレルに24bpの欠損を認める。この-24bp欠損は正常多型であり変異ではない。
-24bp欠損は4例に認められており、これらはすべて孤発性CJDとして登録されている。

注2) プリオン蛋白遺伝子検査未施行だがCJDの家族歴がある例が「不明」に含まれる。

表8. プリオン蛋白遺伝子codon 129、codon 219の多型の分布

	codon 129	codon 219			合計
		Glu/Glu	Glu/Lys	Lys/Lys	
全患者	Met/Met	2657 (92)	27 (100)	5 (100)	2689 (92)
	Met/Val	228 (8)			228 (8)
	Val/Val	11 (0)			11 (0)
	合計	2896 (100)	27 (100)	5 (100)	2928 (100)
	合計	2896 (99)	27 (1)	5 (0)	2928 (100)
孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(再掲)	Met/Met	1922 (95)	9 (100)	2 (0)	1933 (95)
	Met/Val	87 (4)			87 (4)
	Val/Val	11 (1)			11 (1)
	合計	2020 (100)	9 (100)	2	2031 (100)
	合計	2020 (99)	9 (0)	2	2031 (100)
全測定者 ¹⁾	Met/Met	3533 (92)	115 (97)	9 (100)	3657 (92)
	Met/Val	295 (8)	3 (3)		298 (8)
	Val/Val	13 (0)			13 (0)
	合計	3841 (100)	118 (100)	9 (100)	3968 (100)
	合計	3841 (97)	118 (3)	9 (0)	3968 (100)

1) サーベイランス委員会で検討された症例(5697例)のうち遺伝子検索を行った者すべて(委員会でプリオン病を否定されたものを含む)

注) 全測定患者のうち codon 129 の結果はあるが codon219 の結果が欠損している症例が45例ある。

表9. 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⁾	変異型 CJD	硬膜移植 歴のある CJD	遺伝性 CJD ²⁾	GSS	FFI	分類未定の プリオン病
0-11	1710 (41)	1436 (45)	0 (0)	36 (39)	226 (31)	5 (3)	1 (25)	6 (35)
12-23	1095 (26)	855 (27)	0 (0)	30 (32)	188 (26)	15 (9)	2 (50)	5 (29)
24-35	538 (13)	424 (13)	0 (0)	12 (13)	92 (13)	9 (6)	0 (0)	1 (6)
36-47	216 (5)	132 (4)	1 (100)	6 (6)	54 (7)	23 (15)	0 (0)	0 (0)
48-59	126 (3)	81 (3)	0 (0)	2 (2)	27 (4)	14 (9)	0 (0)	2 (12)
60-71	74 (2)	25 (1)	0 (0)	0	28 (4)	19 (12)	0 (0)	2 (12)
72-83	39 (1)	11 (0)	0 (0)	1 (1)	11 (2)	15 (9)	1 (25)	0 (0)
84-95	32 (1)	9 (0)	0 (0)	1 (1)	11 (2)	11 (7)	0 (0)	0 (0)
96-107	25 (1)	5 (0)	0 (0)	1 (1)	6 (1)	13 (8)	0 (0)	0 (0)
108-119	21 (1)	7 (0)	0 (0)	0	7 (1)	7 (4)	0 (0)	0 (0)
120-	63 (2)	22 (1)	0 (0)	2 (2)	19 (3)	20 (13)	0 (0)	0 (0)
不明	227 (5)	160 (5)	0 (0)	2	57 (8)	7 (4)	0 (0)	1 (6)
合計	4166 (100)	3167 (100)	1 (100)	93 (100)	726 (100)	158 (100)	4 (100)	17 (100)
平均(月)	22	18	42	23	29	76	28	24
標準偏差(月)	26	19	-	28	32	52	35	22
最小(月)	1	1	-	1	2	5	7	4
最大(月)	312	312	-	206	250	294	80	68

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10. 診断分類

	確実例	ほぼ確実例	疑い例	合計
sCJD	337 (11)	2366 (75)	464 (15)	3167 (100)
dCJD	41 (44)	36 (39)	16 (17)	93 (100)
gCJD	91 (13)	624 (86)	11 (2)	726 (100)
GSS	15 (9)	140 (89)	3 (2)	158 (100)
FFI	3	1		4

未確定の症例は除外している

この他に、変異型プリオン病(1例)と分類未定のプリオン病(1例)の2例が確実例として報告されている
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

gCJD: 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病

GSS: ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病

FFI: 致死性家族性不眠症

sCJD, dCJD

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

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

疑い例: ほぼ確実例と同じ臨床症状を示すが, PSDを欠く.

gCJD, 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.

表11. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者の移植のもととなった病態

病態(疾患)	人数 (%)
脳腫瘍	69 (44)
脳出血	27 (17)
未破裂動脈瘤	10 (6)
脳血腫	7 (4)
奇形	8 (5)
事故	7 (4)
顔面痙攣	19 (12)
三叉神経痛	7 (4)
その他 ¹⁾	2 (1)
計	156 (100)

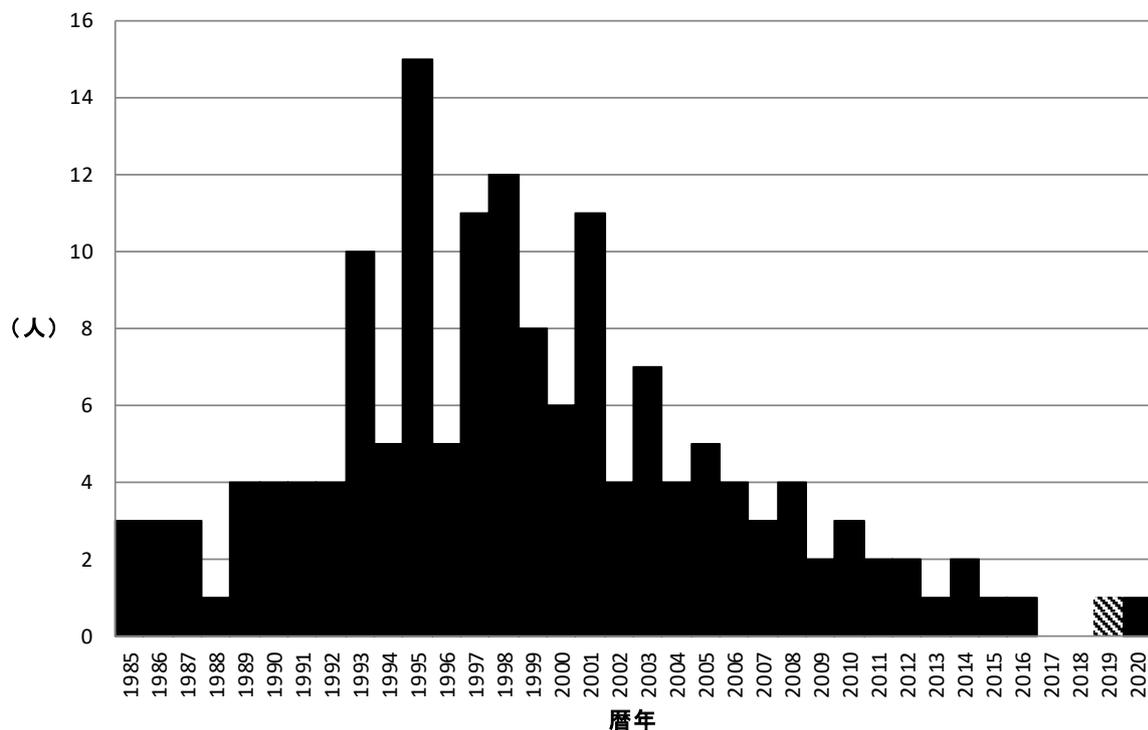
1)後縦靭帯骨化症1例、外傷後てんかんのfocus除去手術1例

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

表12. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者の移植年と移植から発病までの期間

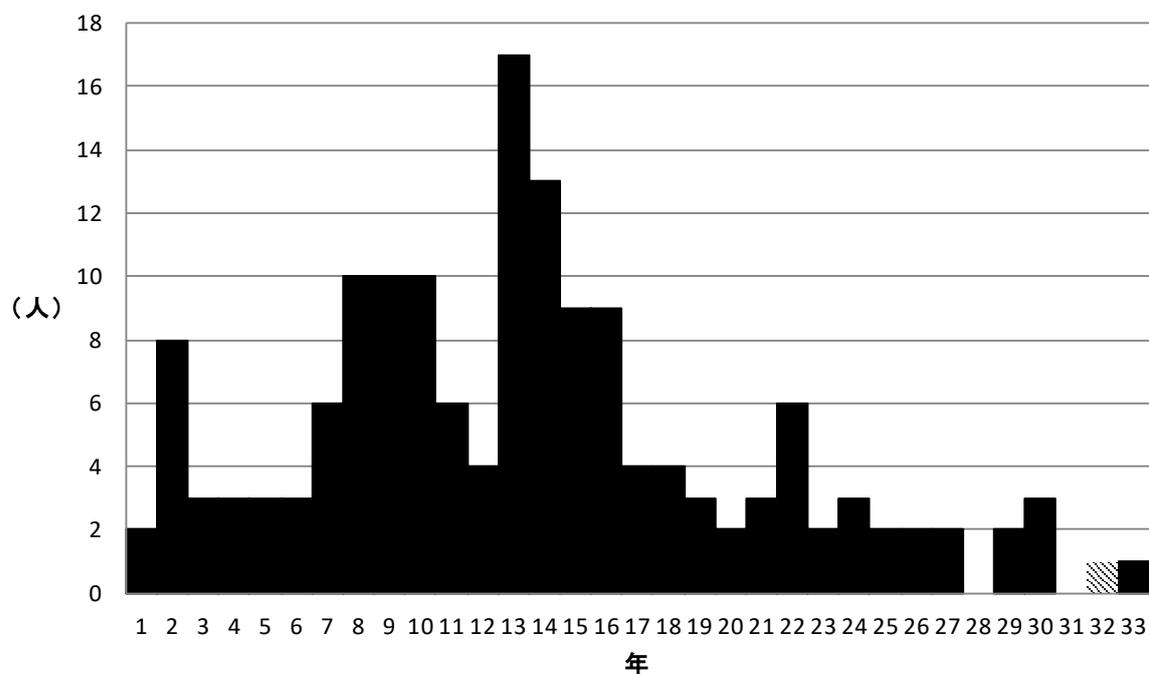
移植年	移植から発病までの期間(年)																																	合計		
	1-10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	不詳											
1975																																1		1		
76																																				
77																																				
78													1	1																					2	
79					1						1																								2	
1980						1	1																									1		3		
81	1				1																														4	
82	4				2		1							1																					8	
83	6				1	5	1						1																		1				16	
84	12	2			4	1	1	1	1	2			1	1																					28	
85	12	1	1		2	2			2																										26	
86	10	1	2	3	2	4	4	2						3																					31	
87	8	2	1	3	1		2			2		1																							24	
88	1						1					1																							4	
89	2																																		2	
1990																																				1
91	1											1																							1	
92																																				
93	1					1																														3
合計	58	6	4	17	13	9	9	4	4	4	3	2	3	6	2	3	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3			156			

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156人の発病年の分布



斜線は2021年9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156人の移植から発病までの期間の分布



斜線は2021年9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。

プリオン病のサーベイランス結果
2022（令和4）年 2月開催 プリオン病サーベイランス委員会

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

【方 法】

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

サーベイランス委員は定期的開催される研究班のサーベイランス委員会（以下、「委員会」という）で訪問調査等の結果を報告し、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・遺伝性・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。

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

本報告では、これまで登録されてきたデータに加え、2022（令和4）年2月3-4日に開催されたサーベイランス委員会で検討された結果を加えた現状を報告する。

【結 果】

1. 1999（平成 11）年 4 月 1 日から 2022（令和 4）年 2 月 4 日までの期間に、研究班事務局を通じて情報を取得した 6312 例（重複例を含む）がサーベイランス委員会で検討された（新規検討 218 例）。このうち合計 4321 例（新規 155 例を追加）がプリオン病として認められ、データベースに登録されている。

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 2014（平成 26）年が 296 例で最も多く、次いで、2013（平成 25）年（293 例）、2015（平成 27）年（266 例）、2012（平成 14）年（262 例）となっている。**表 1** に示すように近年（2016 [平成 28] 年以降）はいまだ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ことが推察できる。

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。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（2020 [令和 2] 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 4321 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 3289 例（76%）であり、このうちプリオン蛋白遺伝子の検索が実施されたのは 2159 例（66%）であった。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する（以下、「dCJD」という）93 例（2%）であった。遺伝性プリオン病のうち遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（以下、「gCJD」という）は 757 例（18%）であった。このうち 745 例にプリオン蛋白遺伝子の変異が確認されている（残りの 12 例は遺伝子検査未施行で、クロイツフェルト・ヤコブ病の家族歴を有する症例である）。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 158 例（4%）、致死性家族性不眠症（以下、「FFI」という）が 6 例（0.1%）であった。この他に、プリオン病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などで分類未定の者が合計 17 例（0.4%）存在する。全患者で見ると、70 歳代の患者の割合が最も多く（34%）、発病時の平均年齢は 70 歳（年齢の中央値は 71 歳）であった。発病時年齢の平均は、dCJD および GSS が 50 歳代と低い傾向が見られた。

4. プリオン病の病態別に主要症状・所見の出現頻度を **表 5** に示す（発病頻度の高い病型である sCJD、gCJD、GSS のみを表示）。調査票の様式が 2017 年度から更新されたため、本表は新しい調査票で集計された患者のみを集計している。**表 6** に脳波と脳の MRI 所見の出現頻度を示す。脳波 PSD（周期性同期性放電）の有無以外の所見も、調査票の改訂に伴い 2017 年以降に登録された症例のみで集計されている。

5. プリオン病が否定された症例も含めて、4105 例にプリオン蛋白遺伝子検索が実施されている。全測定者（否定例含む）、プリオン病患者全体、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ

病（再掲）別に、codon 129 と codon 219 多型の分布を表 7 に示す。

現在 921 例が遺伝性プリオン病として登録されている。プリオン蛋白遺伝子変異の詳細を表 8 に示す。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遺伝性プリオン病と判定された症例もあり、表 8 の集計結果は表 4 とは必ずしも一致しない。なお、sCJD と判定された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含まれる。

遺伝子変異に関する情報が得られた場合、患者およびその家族に対して不利益をもたらす可能性を危惧し結果告知を行わないことは、医療行為等を介したプリオン病の伝播につながる可能性を否定できない。そのため本研究班ではむしろ、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。遺伝子検査の結果告知については、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。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が整備されている。

6. 追跡調査を含めて現在 3787 人の死亡が確認されている（2022 [令和 4] 年 2 月 28 日現在）。発病から死亡までの期間の分布を表 9 に示す。sCJD は全期間の平均が 17 ヶ月だが、dCJD と gCJD ではそれよりもやや長い傾向が観察された。GSS はさらに長期にわたる経過を示す者の割合が高かった。

7. 診断分類を表 10 に示す。剖検率は全体では 15%（3787 例のうち 581 例）であったが、dCJD や gCJD では剖検率がやや高い傾向が観察された。剖検の結果をもとに全体で 519 例がプリオン病確実例として登録されているが、剖検の結果が判明していない者が 62 例確認された。これらの症例については情報収集が続けられており、今後診断の確実度が上がることが期待される。また、サーベイランス委員会では診断確定のためには剖検は重要と考えており、剖検実施に対するサポートも実施している。

8. これまでに本サーベイランスで登録された dCJD は表 4 に示すとおり合計 93 例である。今回のサーベイランス委員会で新たに登録された症例はなかった。これら 93 症例の他に、既にサーベイランスで登録されていてその後の追跡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て、dCJD 症例は現在、合計 156 例 が登録されている。

現在わが国で判明している dCJD 患者の状況は、前回の報告書に示すとおりである。前回と同じデータを再掲する。

表 11 に硬膜移植を受ける原因となった病態の分布を示す。脳腫瘍が 69 例（44%）と半数近くを占め、脳出血（27 例；17%）がそれに次いだ。

表 12 に硬膜移植から dCJD 発病までの期間の分布を示す。多くの患者が 1987（昭和 62）年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者なので、移植から dCJD 発病までの期間は長期化する傾向にある。現在の平均は 13.5 年（標準偏差：7 年、最小～最大：1～33 年）である。dCJD 症例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。

硬膜の処理方法変更後に移植を受けた患者については、旧処理法の硬膜が使用されたことが判明している 1993（平成 5）年の移植例（1 例）を除き、処理方法変更以前の硬膜使用なのか変更後の硬膜使用なのかは判明していない。この他に硬膜移植の可能性のある症例が 13

例あり、現在も情報収集中である。

本研究班では、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いる。2022（令和4）年3月現在、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。

9. これまでの結果は、本結果も含めて、全てインターネットで公開している (<http://www.jichi.ac.jp/dph/inprogress/prion/>)。

以上

表1. 患者の性・発病年の分布

		罹患数			参考: 死亡数(人口動態統計) ¹⁾		
		男	女	計	男	女	計
発病年	-1995	7 (0)	16 (1)	23 (1)			
	1996	3 (0)	5 (0)	8 (0)			
	1997	7 (0)	24 (1)	31 (1)			
	1998	24 (1)	34 (1)	58 (1)			
	1999	32 (2)	54 (2)	86 (2)	51	64	115
	2000	48 (3)	56 (2)	104 (2)	44	69	113
	2001	54 (3)	62 (3)	116 (3)	62	61	123
	2002	47 (3)	50 (2)	97 (2)	54	80	134
	2003	48 (3)	69 (3)	117 (3)	70	72	142
	2004	59 (3)	71 (3)	130 (3)	70	98	168
	2005	73 (4)	86 (3)	159 (4)	72	84	156
	2006	58 (3)	110 (4)	168 (4)	70	104	174
	2007	77 (4)	90 (4)	167 (4)	72	98	170
	2008	73 (4)	100 (4)	173 (4)	97	109	206
	2009	94 (5)	120 (5)	214 (5)	79	87	166
	2010	100 (5)	139 (6)	239 (6)	93	126	219
	2011	112 (6)	147 (6)	259 (6)	107	112	219
	2012	113 (6)	149 (6)	262 (6)	99	142	241
	2013	131 (7)	162 (7)	293 (7)	116	136	252
	2014	127 (7)	169 (7)	296 (7)	115	130	245
	2015	118 (6)	148 (6)	266 (6)	121	145	266
	2016	94 (5)	117 (5)	211 (5)	115	146	261
	2017	94 (5)	100 (4)	194 (4)	129	165	294
	2018	74 (4)	134 (5)	208 (5)	155	184	339
	2019	90 (5)	103 (4)	193 (4)	105	169	274
	2020	71 (4)	114 (5)	185 (4)	132	183	315
	2021	23 (1)	35 (1)	58 (1)			
	不詳	2	4	6			
計		1853 (100 , 43)	2468 (100 , 57)	4321 (100 , 100)	2028	2564	4592

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

注) 括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

表2. 患者の年齢別発病年の分布

		年齢(歳)									
		-39		40-49		50-59			60-69		
		患者数	患者数	人口 ¹⁾ (千人)	罹患率 ²⁾	患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率
発病年	1999	2	4	17,158	0.2	19	18,646	1.0	34	14,525	2.3
	2000	4	7	16,552	0.4	23	19,089	1.2	26	14,803	1.8
	2001	4	2	16,080	0.1	21	19,221	1.1	41	15,128	2.7
	2002	3	2	15,739	0.1	25	19,159	1.3	28	15,406	1.8
	2003	5	6	15,566	0.4	19	19,052	1.0	38	15,636	2.4
	2004	3	5	15,533	0.3	15	18,806	0.8	40	15,921	2.5
	2005	4	6	15,619	0.4	26	18,968	1.4	49	15,950	3.1
	2006	2	1	15,419	0.1	25	19,085	1.3	65	15,677	4.1
	2007	3	5	15,685	0.3	20	18,324	1.1	37	16,216	2.3
	2008	3	7	15,908	0.4	14	17,495	0.8	51	16,901	3.0
	2009	3	7	16,127	0.4	30	16,712	1.8	60	17,698	3.4
	2010	4	6	16,617	0.4	29	16,264	1.8	71	18,285	3.9
	2011	0	5	16,992	0.3	34	15,793	2.2	67	18,392	3.6
	2012	0	7	17,400	0.4	27	15,469	1.7	74	18,349	4.0
	2013	0	5	17,794	0.3	22	15,295	1.4	82	18,262	4.5
	2014	2	8	17,943	0.4	33	15,268	2.2	81	18,027	4.5
	2015	2	5	18,306	0.3	22	15,429	1.4	73	18,200	4.0
	2016	3	10	18,678	0.5	8	15,244	0.5	44	18,318	2.4
	2017	0	5	18,579	0.3	24	15,533	1.5	48	17,605	2.7
	2018	1	3	18,432	0.2	19	15,783	1.2	65	16,836	3.9
	2019	1	2	18,181	0.1	15	16,036	0.9	52	16,104	3.2
2020	0	1	17,939	0.1	12	16,379	0.7	51	15,523	3.3	
2021	0	2	-	-	1	-	-	15	-	-	
計 ³⁾		49	111	372,247	0.3	483	377,050	1.3	1192	367,762	3.2

		年齢(歳)									全年齢		
		70-79			80-89			90-			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	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	3,922	1.3	0	637		86	125,432	0.7
	2000	31	10,030	3.1	13	4,140	3.1	0	700		104	125,613	0.8
	2001	41	10,454	3.9	7	4,313	1.6	0	772		116	125,908	0.9
	2002	32	10,847	3.0	7	4,499	1.6	0	854		97	126,008	0.8
	2003	42	11,219	3.7	5	4,703	1.1	2	929	2.2	117	126,139	0.9
	2004	49	11,526	4.3	18	4,935	3.6	0	1,013		130	126,176	1.0
	2005	63	11,896	5.3	10	5,258	1.9	1	1,078	0.9	159	126,205	1.3
	2006	55	12,179	4.5	18	5,577	3.2	1	1,152	0.9	167	126,154	1.3
	2007	70	12,438	5.6	32	5,894	5.4	0	1,219		167	126,085	1.3
	2008	69	12,612	5.5	27	6,209	4.3	2	1,277	1.6	173	125,947	1.4
	2009	81	12,670	6.4	30	6,544	4.6	3	1,326	2.3	214	125,820	1.7
	2010	85	12,960	6.6	39	6,809	5.7	3	1,368	2.2	237	126,382	1.9
	2011	103	13,273	7.8	46	7,098	6.5	3	1,442	2.1	258	126,180	2.0
	2012	101	13,595	7.4	48	7,391	6.5	5	1,524	3.3	262	125,957	2.1
	2013	125	13,840	9.0	57	7,666	7.4	2	1,610	1.2	293	125,704	2.3
	2014	113	14,137	8.0	58	7,909	7.3	1	1,713	0.6	296	125,431	2.4
	2015	106	14,081	7.5	54	8,161	6.6	4	1,782	2.2	266	125,319	2.1
	2016	86	13,873	6.2	54	8,432	6.4	6	1,922	3.1	211	125,020	1.7
	2017	62	14,423	4.3	54	8,665	6.2	1	2,050	0.5	194	124,648	1.6
	2018	78	15,099	5.2	39	8,836	4.4	3	2,179	1.4	208	124,218	1.7
	2019	69	15,856	4.4	48	8,913	5.4	6	2,305	2.6	193	123,731	1.6
2020	76	16,171	4.7	43	9,113	4.7	2	2,386	0.8	185	123,399	1.5	
2021	25	-	-	14	-	-	1	-	-	58	-	-	
計 ³⁾		1584	282,808	5.6	726	144,987	5.0	46	31,238	1.5	4191	2,761,476	1.5

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1999～2020年で算出(2020年以降は未報告が多いため低値となっている)

1998年以前に発症した症例は集計されていないため合計は表1とは異なる(少ない)

発症時年齢不明の者と発病年不明の者(合計10名)とを分析から除外した。

表3. 性・年齢別人口あたりの患者数

年齢(歳)	男			女			人口10万人対患者数の性比(男/女)(a/b)
	患者数(人)	人口(千人)	人口10万人対患者数(人)(a)	患者数(人)	人口(千人)	人口10万人対患者数(人)(b)	
-39	30	25,725	0.12	31	24,622	0.13	0.93
40-49	55	9,119	0.60	73	8,821	0.83	0.73
50-59	219	8,242	2.66	296	8,137	3.64	0.73
60-69	569	7,609	7.48	664	7,914	8.39	0.89
70-79	692	7,446	9.29	913	8,725	10.46	0.89
80-89	277	3,544	7.82	449	5,569	8.06	0.97
90-	9	601	1.50	37	1,785	2.07	0.72

注) 人口は2020年の国勢調査結果

発症時年齢不明の者と発病年不明の者(合計10名)とを分析から除外した。

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			分類未定のプリオン病 ³⁾
					遺伝性CJD ²⁾	GSS	FFI	
性								
男	1853 (43)	1424 (43)	1	40 (43)	298 (39)	78 (49)	5	7
女	2468 (57)	1865 (57)		53 (57)	459 (61)	80 (51)	1	10
年齢(歳)								
10-19	4	0		2 (2)	2 (0)	0		0
20-29	11 (0)	2 (0)		5 (5)	2 (0)	3 (2)		0
30-39	40 (1)	15 (0)		10 (11)	4 (1)	13 (8)		0
40-49	121 (3)	69 (2)	1	7 (8)	21 (3)	27 (17)	1	2
50-59	492 (11)	369 (11)		21 (23)	57 (8)	64 (41)	3	1
60-69	1144 (26)	1000 (30)		26 (28)	158 (21)	43 (27)	2	4
70-79	1463 (34)	1302 (40)		20 (22)	269 (36)	7 (4)		7
80-89	648 (15)	505 (15)		2 (2)	216 (29)	0		3
90-99	41 (1)	19 (1)		0	27 (4)	0		0
100-	0	0		0	0	0		0
不明	11	8		0	1	1		0
計	4321 (100)	3289 (100)	1	93 (100)	757 (100)	158 (100)	6	17
	4321 (100)	3289 (76)	1	93 (2)	757 (18)	158 (4)	6	17
平均(歳)	70	70	48	58	73	54	56	68
中央値(歳)	71	71	48	61	76	56	58	70
標準偏差(歳)	11	10	-	16	12	10	5	12
最年少(歳)	15	22	48	15	15	22	46	40
最年長(歳)	99	95	48	81	99	75	61	82

注1) 孤発性CJD 3289例のうち、プリオン蛋白遺伝子の検索が実施されたのは2159例(66%)であり、残りの症例では未施行。

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。挿入変異例はこのカテゴリに含まれる。

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

表5. 主要症候等の出現頻度

	全患者 ¹⁾	孤発性 CJD ²⁾	遺伝性 CJD ³⁾	GSS
経過				
進行性(急速進行型)	809 (77)	644 (82)	156 (63)	4 (15)
進行性(緩徐進行型)	239 (23)	129 (17)	86 (35)	21 (78)
進行性ではない	16 (2)	8 (1)	6 (2)	2 (7)
主要症状 ⁴⁾				
ミオクローヌス	706 (67)	594 (76)	100 (40)	8 (30)
進行性認知症	1051 (100)	779 (100)	247 (100)	17 (63)
小脳症状	487 (46)	383 (49)	81 (33)	22 (81)
錐体路徴候	566 (54)	437 (56)	115 (46)	12 (44)
錐体外路徴候	421 (40)	333 (43)	78 (31)	6 (22)
意識障害	509 (48)	423 (54)	76 (31)	6 (22)
感覚障害	108 (10)	79 (10)	18 (7)	11 (41)
視覚障害	358 (34)	315 (40)	40 (16)	2 (7)
精神症状	518 (49)	415 (53)	89 (36)	11 (41)
無動性無言	709 (67)	570 (73)	120 (48)	13 (48)
その他の症状				
起立・歩行障害	838 (79)	630 (81)	179 (72)	23 (85)
構音障害	407 (39)	320 (41)	66 (27)	19 (70)
嚥下障害	436 (41)	346 (44)	76 (31)	9 (33)
膀胱・直腸障害	222 (21)	169 (22)	44 (18)	7 (26)
てんかん発作	77 (7)	63 (8)	11 (4)	2 (7)
ADL				
発話能力障害	756 (72)	565 (72)	170 (69)	16 (59)
歩行障害	802 (76)	599 (77)	178 (72)	19 (70)
食事不能	532 (50)	449 (57)	73 (29)	5 (19)
人工呼吸器使用	10 (1)	8 (1)	1 (0)	0 (-)
気管切開	8 (1)	6 (1)	2 (1)	0 (-)
計	1056 (100)	781 (100)	248 (100)	27 (100)

注 1) 孤発性CJD, 遺伝性CJD, GSS以外の病型を含むすべてのプリオン病患者.

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) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む.

4) WHO指標基準に準じる ※ただし意識障害・感覚障害・精神症状 はWHO指標基準に該当しない.

括弧内は%

調査票改訂された2017年以降に登録された患者数を集計した(分母は登録患者総数にはならない).

表6. 検査所見の出現頻度

	全患者 ¹⁾	孤発性 CJD ²⁾	遺伝性 CJD ³⁾	GSS
脳波: PSD あり	2923 (70)	2596 (81)	238 (34)	17 (13)
脳波: 基礎律動の徐波化 あり ⁴⁾	335 (72)	229 (78)	95 (63)	8 (57)
MRI: 大脳皮質の高信号 あり ⁴⁾	763 (95)	569 (96)	184 (96)	6 (32)
MRI: 基底核の高信号 あり ⁴⁾	363 (53)	290 (58)	68 (43)	3 (18)
MRI: 視床の高信号 あり ⁴⁾	86 (13)	66 (14)	17 (11)	1 (6)

注1) 孤発性CJD, 遺伝性CJD, GSS以外のプリオン病も含むすべてのプリオン病患者。

注2) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

注3) 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。

注4) 調査票改訂された2017年以降に登録された患者数を集計した(分母は登録患者総数にならない)。

括弧内(%)の分母は各検査の実施総数であり, 検査結果不明の場合は除外した。

つまり, 検査陽性と陰性との和が100%となる。

表7. プリオン蛋白遺伝子codon 129およびcodon 219の多型の分布

	codon 129	codon 219			合計
		Glu/Glu	Glu/Lys	Lys/Lys	
全測定者 ¹⁾	Met/Met	3655 (92)	116 (97)	9 (100)	3780 (92)
	Met/Val	306 (8)	4 (3)		310 (8)
	Val/Val	15 (0)			15 (0)
	合計	3976 (100)	120 (100)	9 (100)	4105 (100)
	合計	3976 (97)	120 (3)	9 (0)	4105 (100)
プリオン病患者(全体)	Met/Met	2752 (92)	27 (100)	5 (100)	2784 (92)
	Met/Val	239 (8)	0 (0)		239 (8)
	Val/Val	13 (0)			13 (0)
	合計	3004 (100)	27 (100)	5 (100)	3036 (100)
	合計	3004 (99)	27 (1)	5 (0)	3036 (100)
孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(再掲)	Met/Met	1998 (95)	10 (100)	2 (0)	2010 (95)
	Met/Val	92 (4)	0 (0)		92 (4)
	Val/Val	12 (1)			12 (1)
	合計	2102 (100)	10 (100)	2	2114 (100)
	合計	2102 (99)	10 (0)	2	2114 (100)

1) サーベイランス委員会で検討された症例(6312例)のうち遺伝子検索を行った者すべて(委員会でプリオン病を否定されたものを含む)

注) 全測定患者のうち codon 129 の結果はあるが codon219 の結果が欠損している症例が46例ある。

表8. プリオン蛋白遺伝子変異の分布

プリオン蛋白遺伝子変異	全遺伝性 プリオン病患者	遺伝性 CJD	GSS	FFI
102(Pro/Leu)	137 (15)		137 (87)	
105(Pro/Leu)	17 (2)		17 (11)	
178(Asp/Asn)	7 (1)	1 (0)		6 (100)
180(Val/Ile)	482 (52)	482 (64)		
180(Val/Ile)+232(Met/Arg)	5 (1)	5 (1)		
180(Val/Ile)+237(Ser/Phe)	1 (0)	1 (0)		
188(Thr/Lys)	1 (0)	1 (0)		
196(Glu/Lys)	1 (0)	1 (0)		
200(Glu/Lys)	114 (12)	114 (15)		
(200Glu/Lys, -24 bp)	2 (0)	2 (0)		
203(Val/Ile)	3 (0)	3 (0)		
208(Arg/His)	1 (0)	1 (0)		
210(Val/Ile)	2 (0)	2 (0)		
232(Arg/Arg)	3 (0)	3 (0)		
232(Met/Arg)	112 (12)	112 (15)		
Octapeptide Repeat Insertion				
(72 bp)	1 (0)	1 (0)		
(96 bp)	3 (0)	3 (0)		
(120 bp)	6 (1)	6 (1)		
(168 bp)	2 (0)	2 (0)		
(不詳)	2 (0)	2 (0)		
Codon 178 (2bp deletion)	2 (0)	2 (0)		
不明	17	13	4	0
合計	921 (100)	757 (100)	158 (100)	6 (100)

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)。

遺伝子変異を認めるが孤発性CJDとして登録されている症例がある(計18例:下記の通り)。

遺伝子変異を認めるがアミノ酸異常を認めない16例; E200Kキャリアだが孤発性CJDと診断された1例;
M232Rキャリアだが孤発性CJDと診断された1例。

プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例が「不明」に含まれる(計17例)。

【別記】 Octapeptide Repeat Deletion (-24bp:正常多型である24bpの欠失)を有する孤発性CJDが4例登録されている。

表9. 死亡者の発病から死亡までの期間（死亡が確認されている者のみを集計）

発病から死亡までの期間(月)	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	変異型 CJD	硬膜移植 歴のある CJD	遺伝性 CJD ²⁾	GSS	FFI	分類未定の プリオン病
0-11	1654 (44)	1398 (47)	0 (0)	35 (39)	212 (35)	3 (3)	1 (25)	5 (31)
12-23	1065 (28)	837 (28)	0 (0)	30 (33)	179 (29)	11 (10)	2 (50)	6 (38)
24-35	532 (14)	424 (14)	0 (0)	12 (13)	87 (14)	8 (7)	0 (0)	1 (6)
36-47	197 (5)	129 (4)	1 (100)	6 (7)	46 (8)	15 (13)	0 (0)	0 (0)
48-59	110 (3)	73 (2)	0 (0)	2 (2)	23 (4)	10 (9)	0 (0)	2 (13)
60-71	58 (2)	26 (1)	0 (0)	0 (0)	19 (3)	11 (10)	0 (0)	2 (13)
72-83	34 (1)	11 (0)	0 (0)	1 (1)	9 (1)	12 (11)	1 (25)	0 (0)
84-95	28 (1)	8 (0)	0 (0)	1 (1)	8 (1)	11 (10)	0 (0)	0 (0)
96-107	20 (1)	5 (0)	0 (0)	1 (1)	4 (1)	10 (9)	0 (0)	0 (0)
108-119	17 (0)	6 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (1)	7 (6)	0 (0)	0 (0)
120-	38 (1)	10 (0)	0 (0)	2 (2)	12 (2)	14 (12)	0 (0)	0 (0)
不明	34	28	-		5	1	-	
合計	3787 (100)	2955 (100)	1 (100)	90 (100)	608 (100)	113 (100)	4 (100)	16 (100)
平均(月)	21	17	42	23	26	76	28	25
中央値(月)	14	13	42	14	18	66	13	18
標準偏差(月)	25	18	-	28	29	53	35	22
最小(月)	1	1	-	1	1	5	7	4
最大(月)	312	312	-	206	250	294	80	68

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。

死亡例 3787例を集計した(追跡不能となった者は集計から除外)。

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10. 診断の確実度

	確実例	ほぼ確実例	疑い例	合計
孤発性CJD	359 (11)	2444 (74)	486 (15)	3289 (100)
変異型CJD	1 (100)	-	-	1 (100)
硬膜移植歴のあるCJD	41 (44)	36 (39)	16 (17)	93 (100)
遺伝性CJD	99 (13)	647 (85)	11 (1)	757 (100)
GSS	15 (9)	140 (89)	3 (2)	158 (100)
FFI	3 (50)	3 (50)	0 (0)	6 (100)
分類未定のプリオン病 ¹⁾	1 (10)	5 (50)	4 (40)	10 (100)
全患者(合計)	519 (12)	3275 (76)	520 (12)	4314 (100)

注1) 分類未定のプリオン病(全17症例)には診断確度不明が7例含まれる。
未確定の症例は除外している
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)

GSS: ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病
FFI: 致死性家族性不眠症

孤発性CJD, 硬膜移植歴のあるCJD

- 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.

遺伝性CDJ, 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.

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156人の発病年の分布

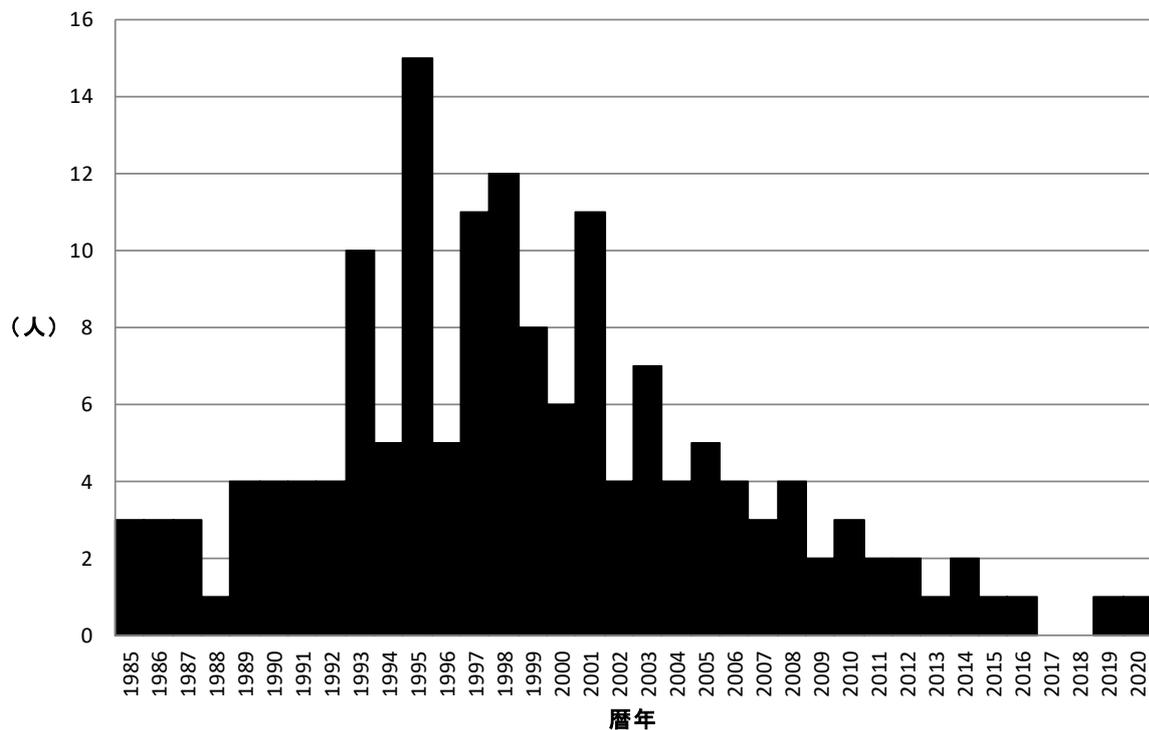
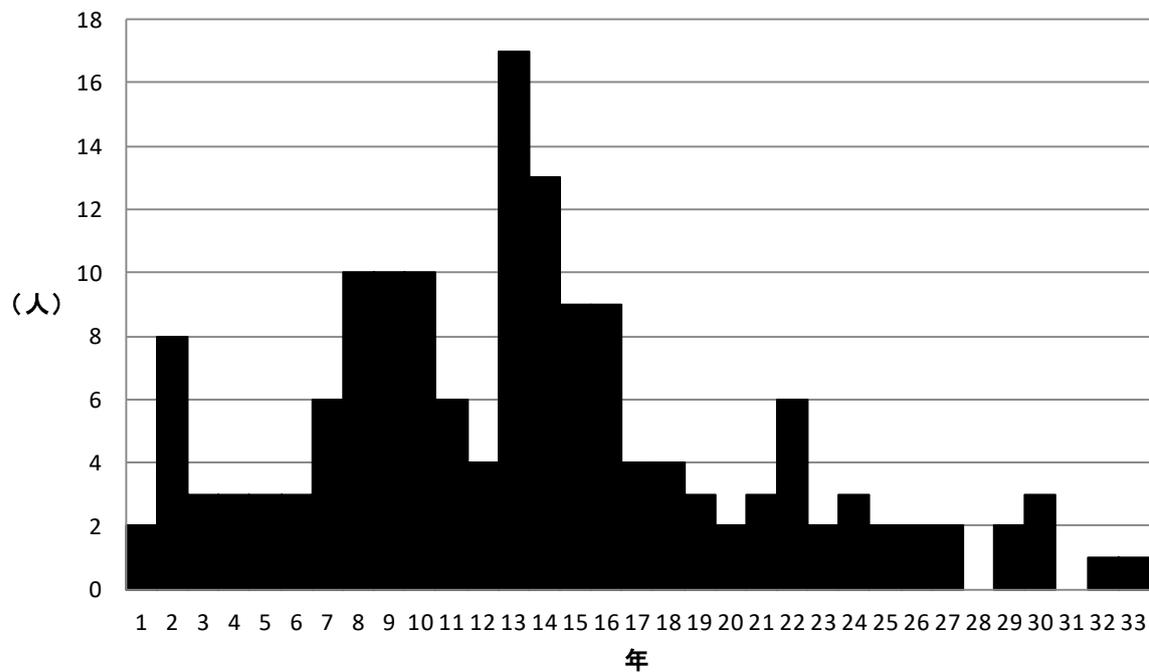


図2. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者156人の移植から発病までの期間の分布



Ⅲ. 分担研究報告

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書
 研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の疫学像 (1999年～2021年)

研究分担者：阿江竜介 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門

研究要旨

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

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

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

A. 研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病（Creutzfeldt-Jakob disease, CJD）に代表されるヒトプリオン病は、急速に進行する認知機能障害、ミオクロームなどの神経症状を呈し、無動性無言状態を経て死亡する致死的な神経変性疾患である。本研究の目的は、プリオン病の全国サーベイランスのデータベースを分析し、わが国のプリオン病の疫学像を概観することにある。

の依頼に基づく情報提供。これらを元に、全ての調査は患者もしくは家族の同意が得られた場合にのみ実施した。

収集されたすべての患者情報は年に2回実施されるCJDサーベイランス委員会で1例ずつ検討した。プリオン病と認定した症例については、診断の確実度、原因などを評価し、死亡例を除き定期的に担当医に調査票を送付して追跡調査を実施した。（生存例は現在も追跡中である）

B. 研究方法

（サーベイランス体制・情報源）

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班が組織した「CJDサーベイランス委員会」により、1999年4月以降、プリオン病の全国サーベイランスが実施されている。サーベイランスの目的は、国内で発生する全てのプリオン病を把握することにより、わが国のプリオン病の疫学像を明らかにすること、わが国における変異型CJD（variant CJD, vCJD）の発生を監視することの2点にある。全国を10のブロックに分け、その各々にCJDサーベイランス委員（神経内科や精神科の専門医）を配置し、各都道府県のCJD担当専門医（神経難病専門医）からの協力を得て、情報を収集した。

（分析対象）

1999年4月から2021年9月までの期間中に得られた8244人（プリオン病以外の神経疾患や重複して報告された例も含まれる）のうち、CJDサーベイランス委員会でプリオン病と認定された4166人を分析対象とした。

（倫理面への配慮）

対象者の個人情報（生年月日、性別、氏名のイニシアル、住所（都道府県のみ））を収集している。CJDサーベイランスの実施については、金沢大学の倫理審査委員会で承認されている。

C. 研究結果

（概要）

サーベイランスの情報源は次の3つの経路である。(1) 特定疾患治療研究事業に基づく臨床調査個人票、(2) 感染症法に基づく届け出（5類感染症）、(3) 東北大学に寄せられるプリオン蛋白遺伝子検索および長崎大学に寄せられる髄液検査

1999年4月から2021年9月までに8244人の患者情報が収集され、そのうち4166人がプリオン病と認定された。表1に近年の検討患者数の推移を示す。検討症例の62～76%がプリオン病と認定されており、2021年には396人の患者について検

討され、そのうち299人がプリオン病と認定された。

登録患者全体では孤発性CJD (sCJD) が3167人 (76%)、遺伝性CJD (gCJD) が726人 (17%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker病, GSS) が158人 (3.8%)、硬膜移植歴を有するCJD (dCJD) が93人 (2.2%)、変異型CJD (vCJD) が1人、致死性家族性不眠症 (Fatal Familial insomnia, FFI) が4人、その他のプリオン病が17人だった。(表2)

(性別・発症年齢の分布)

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

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

(発病者数の年次推移)

サーベイランス登録患者数と人口動態調査によるプリオン病の死亡者数の推移を図1に示した。わが国の人口動態統計の死因分類として使用されている第10回修正国際疾病分類 (ICD-10th) では、プリオン病はA81.0 (クロイツフェルト・ヤコブ病) とA81.8 (中枢神経系のその他の非定型ウイルス感染症) に該当する。図1に示す死亡数は、このどちらかの病名 (コード) が主治医によって死亡診断書に記載された死亡者の総数を意味している。プリオン病はほとんどの症例が発症から短期間で死亡するため、暦年ごとの発病者数と死亡者数は近似すると考えている。

2000年以降、サーベイランスによる発病者数は増加傾向である。2021年9月時点では2014年の発病者数が最も多く、296人だった。

(診断の確実度)

WHO分類に基づく主な病型ごとの診断の確実度を表4に示す。診断の確実度はプリオン病全体では確実例とほぼ確実例で88%を占めているが、確実例の割合は11%と低かった。病型別の観察では確実例の割合は、sCJDで11% (329/3112)、gCJDで12% (87/718)、GSSで8.1% (11/136)、dCJDで44% (31/71) だった。

(生存期間)

2021年9月までに3532人の死亡が確認された。主な病型ごとの生存期間 (月) の中央値 (四分位範囲) は、sCJDでは12か月 (6, 22)、gCJDで

は17か月 (9, 30)、GSSでは62か月 (37, 94)、dCJDでは14か月 (10, 25) であった。(図2)

D. 考察

プリオン病の発病者数の年次推移は、諸外国^{1, 3)}では概ね横ばいであるのに対し、わが国では増加傾向にある。新たな検査法の導入やCJDサーベイランス委員会による診断支援体制の確立などにより、以前は診断がつかずに死亡していた進行性認知症が、適切にプリオン病と診断されるようになったことが症例数増加の主な要因と考えている。したがって、わが国におけるプリオン病発症者数の増加は、患者の真の増加ではなく、全国の神経内科医の間でプリオン病の認知が向上してきたためと解釈するのが自然である⁴⁾。実際に、近年ではCJDサーベイランス委員会に報告される症例数も増加傾向にある。尚、新規患者の情報がCJDサーベイランス委員会に提供され、プリオン病と認定されるまでに数年を要するため、2014年以降は発症患者数が減少しているように見える。人口動態調査では近年も死亡者数は増加しており、サーベイランスによる発病者数も後を追って増加してくると予想される。

人口動態調査による死亡者数との比較では、2005年ごろから発病者数と死亡者数の差がほぼなくなり、2009年には発病者数が死亡者数を上回るようになった。この傾向は、サーベイランスの患者捕捉率が上昇してきていることを示している。近年では9割以上補足できていると推察できる。主治医から適切に患者情報がCJDサーベイランス委員会に提供され、正確にプリオン病と確定診断 (あるいは除外診断) されるようになってきていることが伺える。

European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network (EUROCID) は、EU諸国における国ごとのCJD死亡数の年次推移を公開している¹⁾。世界全体において近年、プリオン病患者数の増加を明確に示した国は、わが国と米国の2国だけである。英国や米国では、独自のサーベイランスシステムを構築し、CJDの発病動向を監視している^{2, 3)}。ただし、これらのサーベイランスシステムは本邦のものとは異なり、基本的には死亡例のみを扱っている。わが国のサーベイランスでは、3つの情報源 (B.研究方法を参照) をもとに直接、主治医と対象患者に調査協力を依頼し、同意が得られた症例の追跡調査を行っている。本研究は厳密には「疾病サーベイランス事業」ではなく「疾病登録事業」である。プリオン病の疾病登録事業を行っている国はわが国以外に存在しない。追跡調査により、発病から死亡までの期

間の分析だけでなく、臨床症状や検査所見の詳細を把握することが可能である。この点は本邦のプリオン病データベースの大きな特徴といえる。

CJDサーベイランス委員会には次の2つの課題がある。ひとつは、剖検率が低く、確実例の割合が低いことである。プリオン病の確定診断は病理所見によってなされるため、剖検率の向上は重要な課題である。最近では剖検率の向上をめざして、様々な支援や取り組みが積極的に試みられている。もうひとつの課題は、dCJD発生の監視である。1987年以降、ヒト乾燥硬膜に1規定水酸化ナトリウムの処理が行われるようになった以降も、少数ではあるがdCJD患者の発病が認められる⁵⁾。これまでの調査から得られた潜伏期間を併せて考えると、ピークは過ぎていると推測できるが、今後も国内でdCJDの患者が発病することが推察される。2020年には新たに1例、dCJDの発病が確認された。dCJDの発病監視と追跡は、引き続きCJDサーベイランス委員会の重要な課題と言える。

E. 結論

全国サーベイランスのデータベースを用いて、わが国におけるプリオン病の疫学像を明らかにした。患者数はまだ増加傾向にあり、サーベイランスの継続が必要である。

【参考文献】

- 1) 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/npdp/nc/>
- 4) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, et al. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan : 1999-2012. J Epidemiol. 2015 ; 25 : 8-14.
- 5) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, et al. Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease — Japan, 1975–2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018 ; 67 : 274-278.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

- 1) 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 牧野伸子, 青山泰子, 松原優里, 濱口毅, 山田正仁, 水澤英洋. 全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の記述疫学 (1999-2021) . 第32回日本疫学会学術総会 (2022年1月26日-1月28日, Web) . Journal of Epidemiology. 2021; 31(Supplement1): 115.

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

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

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

¹括弧内は全体に対する割合 (%) である。

【表2】 診断別登録患者数の集計

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

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

¹括弧内は全体に対する割合 (%) である。

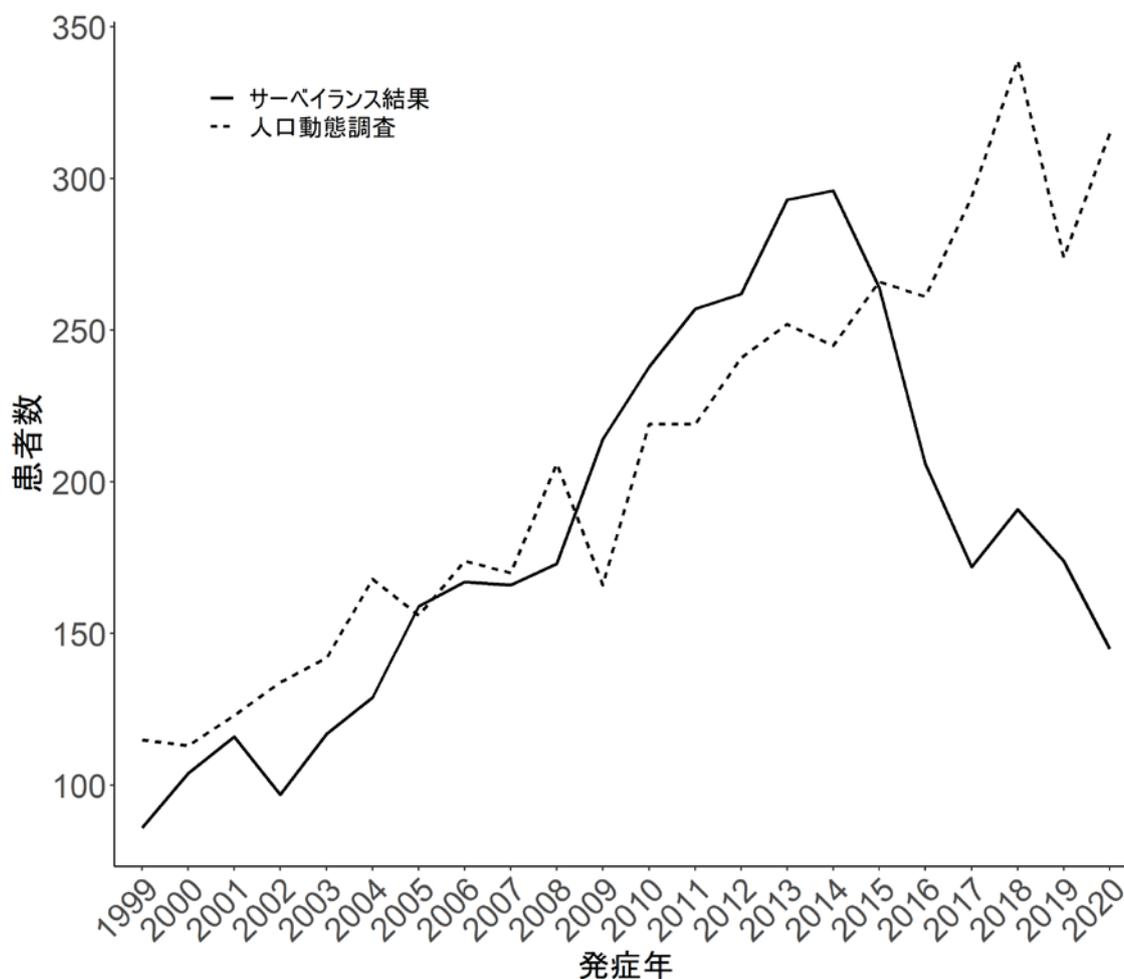
【表3】 主な病型の性別と発症年齢の分布（発症年次が1999年以降の症例を集計）

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

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

¹値は性別については頻度（%）、年齢については中央値（四分位範囲）である。

【図1】 サーベイランス登録患者数と人口動態調査によるプリオン病の死亡者数の年次推移



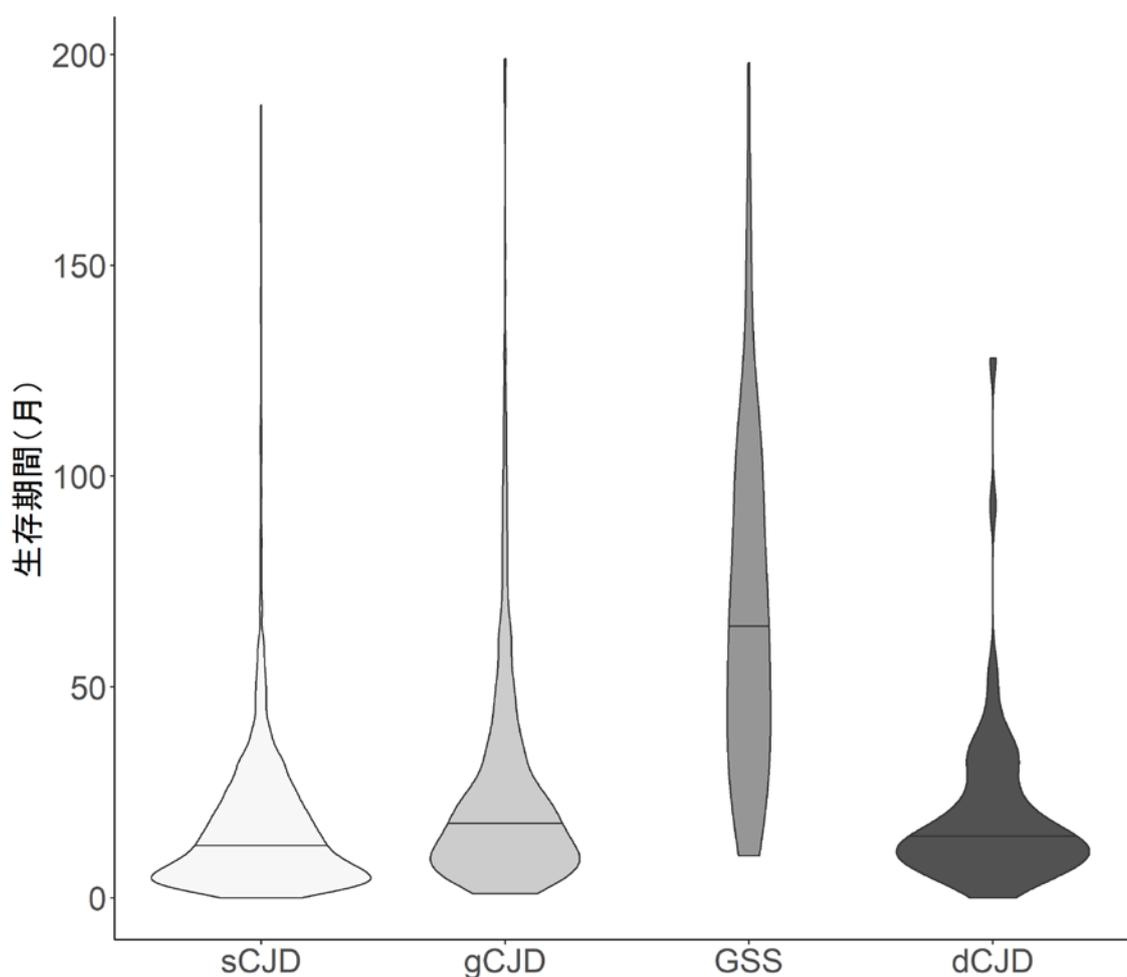
【表4】 主な病型の診断の確実度

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

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

¹括弧内は全体に対する割合（%）である。

【図2】 主な病型ごとの生存期間（月）の分布



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

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書
 研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究

研究分担者：金谷泰宏 東海大学医学部臨床薬理学

研究要旨

プリオン病は、“難病の患者に対する医療等に関する法律”の施行に伴い、制度の対象となる症例は重症度基準を満たすこととされ、本基準を満たさない症例については、登録の対象からはずれることとなった。また、平成27年度以降は、登録システムが導入されるまでは、紙ベースの臨床調査個人票の活用となるため、登録が一時的に滞っている。本研究では特定疾患調査解析システム（厚生労働省）に登録されたプリオン病患者データを用いて、臨床所見、プリオン遺伝子多型のうち、予後の評価に有用な新たな生物学的指標の探索ならびに登録率の向上、分析の向上に向けた基盤技術の検証を行った。

A. 研究目的

プリオン病は、“難病の患者に対する医療等に関する法律”の施行に伴い、制度の対象となる症例は重症度基準を満たすこととされ、本基準を満たさない症例については、登録の対象からはずれることとなった。また、平成27年度以降は、登録システムが導入されるまでは、紙ベースの臨床調査個人票の活用となるため、登録が一時的に滞っている。本研究では特定疾患調査解析システム（厚生労働省）に登録されたプリオン病患者データを用いて、臨床所見、プリオン遺伝子多型のうち、予後の評価に有用な新たな生物学的指標の探索ならびに登録率の向上、分析の向上に向けた基盤技術の検証を行う。

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

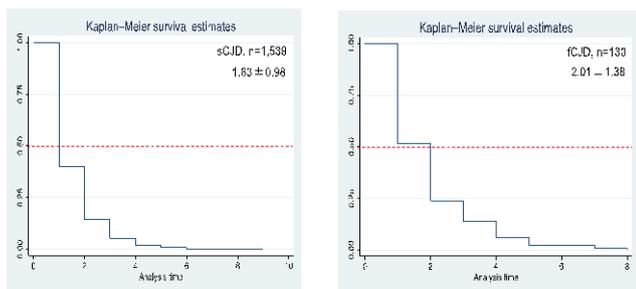
C. 研究結果

1 病型別の疫学

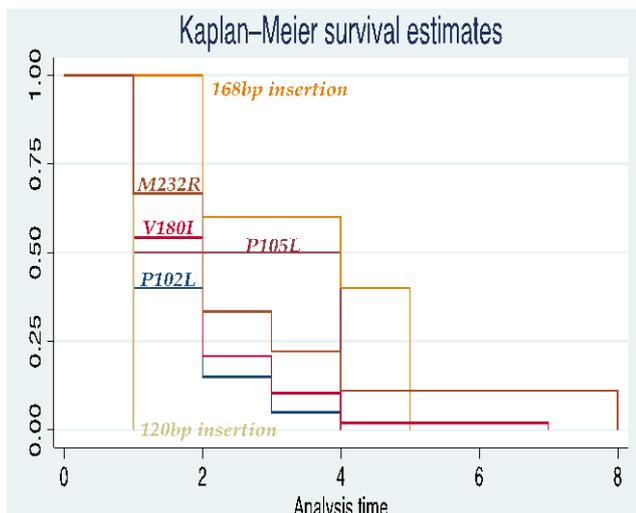
2009～2014年度に新規に申請のあったプリオン病症例は923例であった。このうち孤発性CJDは808例（definite 17例、probable 527例、possible 264例）あり、codon129の遺伝子多型を確認されたものは75例（M/M 62例、M/V 11例、V/V 2例）であった。獲得性プリオン病は25例（probable 20例、possible 5例）、このうち硬膜移植の既往のあるものが8例、1例は牛脳下垂体移植であった。牛脳下垂体埋没療法は、当時、臨床研究として神経痛等に対して実施されていた。本症例は、昭和47年に慢性頭痛に対して牛脳下垂体移植が行われた。Codon129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

2 病型別の予後

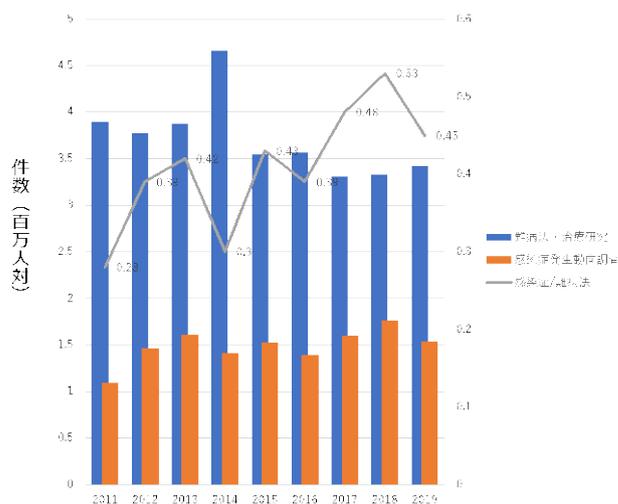
2004～2014年度までにプリオン病として登録された1,699例を対象として、登録から個人票の更新手続きが中止されるまでの期間をエンドポイントとして生存分析を行った。sCJD（n=1,539）では、 1.63 ± 0.98 年、遺伝性CJD（n=130）では、 2.01 ± 1.38 と遺伝性CJDの生存期間が長いことが示された。



次に、遺伝子異常を伴った91例について、登録から個人票の継続停止までの期間をエンドポイントとして生存解析を行った。生存期間は168bp insertion (n=5) 3.6±1.52年、M232R (n=9) 2.67±2.23年、P105L (n=2) 2.5±2.12年、V180I (n=48) 1.91±1.20年、P102L 1.6±0.88年、E200K (n=4) 1年、E219K (n=1) 1年、D178N (n=1) 1年、120bp insertion (n=1) 1年の順に短くなる傾向が示された。

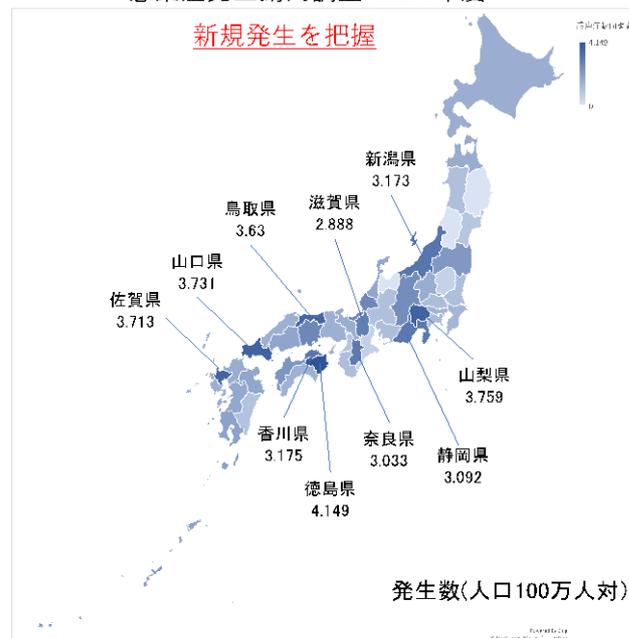


3 プリオン病の全国規模での把握
 プリオン病については、大きく2つのルートで正確な発生数を把握できるよう措置されている。一つは、難病法に基づく指定難病医療受給者証所持者数として、もう一つは感染症法に基づく感染症発生動向調査の対象疾患として5類感染症として把握されている。一方で、それぞれの法律の趣旨により、調査の質と迅速性に差がある。指定難病医療受給者証所持者数の把握については、旧特定疾患治療研究事業下では、全数を把握できていたが、難病法の施行に伴い、Barthel Index 85点以下が対象となる。また、集計については、衛生行政報告を介して行われるため1年程度のずれが生じる。一方で、感染症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



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

感染症発生動向調査 2019年度



D. 考察

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

医原性のプリオン病として、牛脳下垂体移植の既往が1例確認できた。牛脳下垂体埋没療法は、当時、臨床研究として神経痛等に対して実施されており、本症例は昭和47年に慢性頭痛に対して牛脳下垂体移植が行われていた。なお、本症例はV180Iの遺伝子変異を有することから医原性ではないと判断したが、この時期に、動物の脳下垂体を移植する臨床研究が行われており、留意する必要がある。

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書
 研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

**サーベイランス調査研究の諸
 問題 -未回収調査票と剖検率
 の低下-**

研究分担者：塚本 忠	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院脳神経内科
研究分担者：水澤英洋	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：矢部医長	北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野 神経内科学教室
研究分担者：青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学
研究分担者：村井弘之	国際医療福祉大学医学部神経内科学
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学脳神経病態学
研究分担者：田中章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
研究分担者：小野寺理	新潟大学脳研究所神経内科学
研究代表者：山田正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：濱口 毅	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：望月秀樹	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
研究分担者：道勇 学	愛知医科大学内科学講座神経内科
研究分担者：阿部康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
研究分担者：松下拓也	九州大学病院神経内科
研究協力者：高橋良輔	京都大学大学院医学研究科臨床神経学

研究要旨

わが国では1999年から、全国で発症したプリオン病のサーベイランス事業を行っている。悉皆的な調査を目指しているが、プリオン病発症の届け出に応じてサーベイランス事務局から主治医にサーベイランス調査票を送付依頼したにもかかわらず記載したものが事務局に返送されていない未回収ケースが少なからず存在する。また、多くの症例では、発症後、短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

- ①関東圏（栃木県、埼玉県、茨城県、千葉県、東京都）のプリオン病の発生状況を調べるためにサーベイランス業務を行う。
- ②サーベイランス事務局に届けられたプリオン病発症の報告数をデータベースから抽出し、事務局から主治医に依頼・送付したサーベイランス調査票の数、依頼したにもかかわらず記載したものが事務局に返送されていない未回収例の数を抽出し統計的に分析する。
 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。
- ③プリオン病自然歴調査の質・量を向上させるために、サーベイランス調査と自然歴調査の一体化を推進する。その一環として勧められた各種データのデジタル化とクラウド上のデータベースを維持する。

B. 研究方法

サーベイランス事務局から依頼した調査票のデータならびに事務局に届いた調査票のデータを基

に2011年以降の未回収調査票の数を調べた。また、サーベイランス委員会のデータをもとに、剖検率を調べた。

（倫理面への配慮）

サーベイランス調査研究は国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会により認可されている。

C. 研究結果

- ①関東圏（栃木県、埼玉県、茨城県、千葉県、東京都）のサーベイランス業務を遂行した。
- ②2011年から2018年までのサーベイランス調査票の2020年末までの未回収数・率を調べた。北海道ブロック（未回収率0%）、神奈川・静岡・山梨ブロック（4.0%）、石川・富山・福井ブロック（1.2%）、愛知・岐阜・三重ブロック（4.5%）、九州・山口・沖縄ブロック（7.9%）は回収率がかねてからよいが、近畿（大坂・滋賀・京都・兵庫・奈良・和歌山）ブロックの未回収率が18.6%と改善している。他のブロックでは東北ブロックの未回収率23.7%が（昨年の34%から改善しているが）、残るブロック

の未回収率は20%未満である。

③調査票その他の書類のデジタル化を進め、サーベイランス調査と自然歴調査の同時開始・事務一体化を進めた結果、自然歴調査の登録件数は2021年3月末で約1300件となった。

また、ネットワーククラウド上に構築したサーベイランス調査票データベースと岩手医大MICCSを使用した画像ストレージを利用して、ペーパーレスかつ完全Web会議で2020年度の2回のサーベイランス委員会を施行することができた。

サーベイランス研究の情報をういた1999年以来の剖検率を調べたところ、プリオン病すべての剖検率は1999年26.2%が最大値として、その後漸減し、2013年以降は10%台前半から10%を切っている。(2019年は6.5%)。

D. 考察

初期に未回収数が多いと年度を経ても回収しにくい。回収率が非常に高いブロックが数カ所あり、これは年度によらず同じ傾向である。ブロックだけでなく県別で未回収率の高低に差がある。剖検率が低下傾向にあり、剖検可能な施設のセンターが必要である。

E. 結論

未回収調査票と剖検率の低下はサーベイランス調査の正確度・悉皆性を引き上げるための重要な問題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書
 研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

令和3年北海道地区のプリオン病サーベイランス状況について

研究分担者：矢部一郎 北海道大学大学院医学研究院神経内科

研究要旨

2020年11月から2021年10月にかけて、CJDが疑われた16名のサーベイランスを実施し、孤発性CJD 12名と遺伝性CJD 1名を報告した。北海道地区の直近5年における否定例32例について検討した。その内訳は、男性22例、女性10例、年齢平均71.25歳で、27例の診断が特定できていた。頻度の高い疾患は脳炎7例、認知症性神経変性疾患6例、てんかん5例であった。また、初発症状として最多であったのは意識障害であった。PSD陽性は7例、MRIで皮質高信号を認めたのは22例であった。脳脊髄液検査結果が判明している症例のうち、14-3-3陽性は10例、T-tau陽性は12例、RT-QUIC陽性は1例であった。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

患者さんご本人とご家族に説明を行い、書面にて同意を得た上で調査を行った。

C. 研究結果

令和2年11月から令和3年10月までの期間中に16症例のサーベイランスを実施した結果、孤発性CJD 12例、遺伝性CJD 1例で、否定例3例であった。遺伝性CJD 1例はV180I変異であった。否定例は症候性てんかん2例、PML 1例であった。

北海道地区ではサーベイランス調査の開始から、これまでに386例を調査している。全体の男女比は男性151例女性235例であった。診断の内訳は2021年10月20日時点では孤発性CJD(sCJD) 220例、遺伝性CJD 46例、硬膜移植後CJD 14例、分類不能CJD 1例、否定105

例であり変異型CJDは認めていない。遺伝性CJDはGSS 6例、FFI 1例、V180I 28例、M232R 7例、オクタペプチドリピート多重体2例であった。

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

最近、急速進行性の認知機能障害を呈したため、当初はsCJDの可能性も疑われたが、病理解剖によってLewy小体型認知症(DLB)にアルツハイマー病理合併例と診断した症例を経験した。患者は70歳代男性、食思不振より発症し、その3ヶ月後より意識障害、幻覚、妄想が出現し急速に増悪し脳神経内科へ紹介された。初診時に四肢の著明な抵抗症とミオクロヌスが認められた。MRIでの皮質高信号やPSDは認めず、脳脊髄液14-3-3蛋白、総tau蛋白、RT-QUICいずれも陰性であった。sCJD以外に核医学検査所見等よりDLBの可能性も考慮されたが、その後も薬剤治療はまったく奏功せず、全経過約8ヶ月で死亡した。神経病理学的解析では脳幹および大脳皮質にLewy bodyが多数認められ、神経細胞の変性・脱落も顕著であり、amyloid-β陽性の老人斑も高頻度に観察された。アルツハイマー病理合併DLB例では、罹病期間が短いこと

が指摘されており、CJD mimics として重要な病態であると考えられた。

なし

D. 考察

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

DLBにADが合併した例では非合併例と比較し、運動症状発現から認知症に至るまでの期間や罹病期間が有意に短いことが指摘されている。また、急速進行性DLBは、抗パーキンソン病薬への反応不良、抗精神病薬に対する過敏性のため内服加療が困難であり、予後が非常に悪いことが知られている。

E. 結論

1. プリオン病が疑われた16名のサーベイランスを実施した。
2. 孤発性CJD 12名と遺伝性CJD 1名を報告した。
3. 直近5年の否定例32例を解析した。
4. RT-QUICは14-3-3と比べ特異度が高かった。
5. 急速進行性認知症の症例を剖検し、DLBにAD病理が合併した否定例であった。
6. プリオン病とCJD mimicsを鑑別するために、剖検による診断が重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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

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

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書
 研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況

研究分担者：青木正志 東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野
 研究協力者：加藤昌昭 総合南東北病院 脳神経内科

研究要旨

【目的】東北地方におけるプリオン病の疫学、臨床症状等を調査し、解析する。
 【方法】2021年度（令和3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。主治医へ電話あるいは電子メールによる確認と共に、必要に応じて宮城県の症例については実地調査を行った。その他の県の症例についてはその県の専門医に依頼し調査を行った。
 【結果】プリオン病疑いとして調査依頼をうけた症例は、2021年度の1年間で23例であった。内訳としては、青森県6例、岩手県4例、宮城県4例、秋田県4例、福島県3例、山形県2例であった。獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病0例、遺伝性プリオン病の症例は3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。

A. 研究目的

東北6県におけるプリオン病の疫学、臨床症状等を調査し、解析する。

は0例であった。

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

プリオン病疑いとして調査依頼をうけた症例は、2021年度の1年間で23例であった。内訳としては、青森県6例、岩手県4例、宮城県4例、秋田県4例、福島県3例、山形県2例であった。獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病0例、遺伝性プリオン病の症例は3例であった。本年度剖検数

**令和3年度 東北地方
プリオン病疑い症例数**



- 青森 6 例
- 岩手 4 例
- 秋田 4 例
- 宮城 4 例
- 山形 2 例
- 福島 3 例
- 計 23 例

平均年齢は75.6歳、男性8例、女性15例であった。プリオン病を否定できた症例は6例となった。

令和3年度調査症例

No.	サーベイランスNo	県	性別	年齢	診断
1	7727	福島	女	85	sCJD
2	7733	宮城	男	71	否定
3	7737	秋田	女	78	sCJD
4	7754	秋田	男	75	sCJD
5	7763	山形	女	57	否定
6	7764	青森	女	70	V180I
7	7835	秋田	女	84	sCJD
8	7836	秋田	女	90	V180I
9	7915	宮城	女	75	否定
10	7940	福島	女	72	V180I
11	7997	宮城	女	66	sCJD
12	8002	福島	女	81	sCJD
13	8013	岩手	女	89	sCJD
14	8014	青森	女	71	sCJD
15	8021	宮城	女	82	sCJD
16	8027	青森	男	78	sCJD
17	8052	岩手	女	74	sCJD
18	8070	青森	男	78	否定
19	8103	岩手	男	77	否定
20	8169	青森	男	66	否定
21	8184	青森	男	69	sCJD
22	8190	岩手	男	70	sCJD
23	8265	山形	女	80	sCJD

計 23例
 平均年齢 75.6歳
 男性8 女性15
 孤発性プリオン病 14例
 否定例 6例
 遺伝性プリオン病 3例

遺伝子変異を伴うプリオン病症例は今年度は 3 例を見いだすことができた。他は孤発性のプリオン病であった。

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

令和3年度東北地方(6県)総計

	孤発性CJD	遺伝性プリオン病	獲得性プリオン病	分類不能	CJD否定
例数 (n)	14	3	0	0	6
例数 (R2)	22	2	0	0	1
例数 (H3)	17	0	0	0	6
例数 (H30)	22	0	0	0	2
例数 (H29)	28	2	0	0	5
例数 (H18)	17	1	0	0	2
例数 (H27)	29	5	0	0	13
例数 (H26)	21	1	0	0	1
例数 (H25)	20	6	0	0	8
例数 (H24)	11	0	0	0	5
例数 (H22)	14	1	0	0	1
計	216	21	0	0	60



D. 考察

プリオン病発症率は東北 6 県人口約 1,000 万人とすると、年間発症率は約 0.25 人/10 万人/年であり、おおむねこれまでと同様の発症率であった。

E. 結論

東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況を報告した。今後も継続的に調査を行うことが必要であると考えます。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書
 研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

新潟・群馬・長野におけるプリオン病の発生状況

研究分担者：小野寺理 新潟大学脳研究所・脳神経内科学分野
 研究協力者：春日健作 新潟大学脳研究所・脳神経内科学分野 遺伝子機能解析学分野

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

令和3年度は新潟・群馬・長野3県において27件のサーベイランス調査を行い、令和3年9月と令和4年2月のサーベイランス委員会で検討した。その内訳は孤発性CJD definite 1例、probable 15例、possible 3例、遺伝性CJD definite 1例、probable 4例、プリオン病否定例 2例、判定保留1例であり、dCJDの発生は認めなかった。

D. 考察

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

E. 結論

プリオン病は感染症の側面をもつ疾患であることから、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

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書
 研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

神奈川・静岡・山梨3県におけるプリオン病サーベイランス調査

研究分担者：田中章景 横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学

研究要旨

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

令和3年度の調査症例数は79件だった。プリオン病と認定されたのは67例（85.8%）、プリオン病が否定されたのは9例（11.4%）だった。昨年度のコロナ禍で調査が遅れた症例の調査も行ったため、調査例数は例年よりも多かった。40例が孤発性CJD、24例が遺伝性CJD、1例が獲得性CJD、2例は診断保留だった。3例の病理解剖があり、確実例となった。遺伝性CJDのうち11例は本地域に多いE200K変異を有していた。令和3年度はインシデント症例を認めなかった。

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

本研究では、患者の主治医が記載した臨床調査個人票をもとに2021年の神奈川県・静岡県・山梨県でのプリオン病患者の臨床像を調査した。

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

令和3年度の調査症例数は79件だった。プリオン病と認定されたのは67例（85.8%）、プリオン病が否定されたのは9例（11.4%）だった。昨年コロナ禍で調査が遅れた症例の調査も行ったため、調査例数は例年よりも多かった。否定例の内訳は、脳炎、てんかん、前頭側頭型認知症、大脳基底核変性症、神経ベーチェット病、低Na血症、家族性地中海熱がそれぞれ1例ずつだった。また67例のプリオン病のうち、40例が孤発性CJD、24例が遺伝性CJD、1例が獲得性CJD、2例は診断保留だった。遺伝性CJDのうち11例は本地域に多いE200K変異を有していた。

令和3年度はインシデント症例を認めなかった。

昨年度に引き続きコロナ禍のため、訪問調査は行いにくくなっており、ほぼ全例リモート調査となったため、手続きがやや煩雑となり個々の症例の調査に時間がかかるようになっている。

D. 考察

プリオン病を疑って検査する症例が増え、近年サーベイランス調査件数は微増傾向だったが、昨年度のコロナ禍による調査遅延の影響で、本年度の調査例数は例年よりもかなり増加した。

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

E. 結論

令和 3 年度の神奈川県・静岡県・山梨県でのプリオン病患者サーベイランス調査を行い、40 例が孤発性 CJD、24 例が遺伝性 CJD、1 例が獲得性 CJD であることを報告した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koizumi R, Ueda N, Mugita A, Kimura K, Kishida H, Tanaka F. Case Report: Extremely early detection of preclinical magnetic resonance imaging abnormality in Creutzfeldt-Jakob disease with the V180I mutation. *Front Neurol.* 2021; 12:751750.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書
 研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

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

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

研究要旨

【目的】脳アミロイドアンギオパチー（CAA）関連脳出血は通常高齢者に見られ、ボストン診断基準では **probable CAA** 関連脳出血の診断に **55 歳以上**であることが必要である。近年、**54 歳以下**で発症した CAA 関連脳出血症例で硬膜移植や脳外科手術といった医療行為を幼少期に受けている症例が複数報告され、医療行為によるアミロイドβ蛋白質（Aβ）病理変化の個体間伝播が疑われている。実験動物では感染型プリオンタンパク質（PrP^{Sc}）と同様にミスフォールドした Aβ 等のタンパク質の **seeds** が伝播することが確立している。今回、ヒトにおいても PrP^{Sc} 同様に Aβ も伝播していると仮定し、硬膜移植/脳外科手術歴を有するプリオン病と CAA 関連脳出血例を比較し、ヒト個体間伝播における両者の違いを検討することを目的とした。

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

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

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

は A β 病理変化が移植硬膜または手術器具から直接伝播した可能性を考えた。

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

A. 研究目的

脳アミロイドアンギオパチー (CAA) 関連脳出血は通常高齢者に見られ、ボストン診断基準¹⁾ではprobable CAA関連脳出血の診断に55歳以上であることが必要である。近年、54歳以下で発症したCAA関連脳出血症例で硬膜移植や脳外科手術といった医療行為を幼少期に受けている症例が複数報告され、医療行為によるアミロイド β 蛋白質 (A β) 病理変化の個体間伝播が疑われている。実験動物では感染型プリオンタンパク質 (PrP^{Sc}) と同様にミスフォールドしたA β 等のタンパク質のseedsが伝播することが確立している。今回、ヒトにおいてもPrP^{Sc}同様にA β も伝播していると仮定し、硬膜移植/脳外科手術歴を有するプリオン病とCAA関連脳出血例を比較し、ヒト個体間伝播における両者の違いを検討することを目的とした。

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病症例については、英文報告例45例とプリオン病サーベイランス委員会登録症例69例の計114例を検討した。硬膜移植や脳外科手術歴を有する若年発症CAA関連脳出血症例は英文報告例24例を検討した。発症年齢は、プリオン病 (39.8 \pm 11.4歳)、CAA関連脳出血 (37.5 \pm 7.2歳) と有意差を認めなかったが、硬膜移植または脳外科手術を受けた年齢は、プリオン病 (28.1 \pm 13.1歳)、CAA関連脳出血 (3.0 \pm 4.1歳) と有意にCAA関連脳出血症例

が若かった (p<0.001)。また、硬膜移植または脳外科手術を受けてからプリオン病またはCAA関連脳出血を発症するまでの期間 (潜伏期間) は、プリオン病 (11.6 \pm 7.2年)、CAA関連脳出血 (34.5 \pm 5.6年) とCAA関連脳出血症例が有意に長かった (p<0.001)。硬膜移植または脳外科手術の原因となった疾患は、プリオン病では脳腫瘍が最も頻度が高く (45.1%)、CAA関連脳出血は頭部外傷の頻度が高く (54.2%)、その分布は有意に異なった (p<0.001)。CAA関連脳出血の症例で脳外科手術を行った部位が分かった12例中7例 (58.3%) で、最初の脳出血部位が脳外科手術部位の近傍であった。

D. 考察

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

E. 結論

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

参考文献

- 1) Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, et al. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 56(4):537-9, 2001.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Ikeda T,

- Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Cerebrospinal fluid cytokines and metalloproteinases in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Acta Neurol Scand.* 2021; 143:450-457.
- 2) Hamaguchi T, Kim JH, Hasegawa A, Goto R, Sakai K, Ono K, Itoh Y, Yamada M. Exogenous A β seeds induce A β depositions in the blood vessels rather than the brain parenchyma, independently of A β strain-specific information. *Acta Neuropathol Commun.* 2021; 9:151.
- 3) Yamamoto S, Kayama T, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Yamada M, Abe K, Kobayashi S. Rosmarinic acid suppresses tau phosphorylation and cognitive decline by downregulating the JNK signaling pathway. *NPJ Sci Food.* 2021; 5:1.
- 4) Nakano H, Hamaguchi T, Ikeda T, Watanabe-Nakayama T, Ono K, Yamada M. Inactivation of seeding activity of amyloid β -protein aggregates in vitro. *J Neurochem.* 2022; 160:499-516.
- 5) Hikishima S, Sakai K, Akagi A, Yamaguchi H, Shibata S, Hayashi K, Nakano H, Kanemoto M, Usui Y, Taniguchi Y, Komatsu J, Nakamura-Shindo K, Nozaki I, Hamaguchi T, Ono K, Iwasa K, Yamada M. Deterioration after liver transplantation and transthyretin stabilizer administration in patient with ATTRv amyloidosis with a Leu58Arg (p. Leu78Arg) TTR variant. *Intern Med*, in press.
- 6) Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Transmission of cerebral β -amyloidosis among individuals. *Neurochem Res*, in press.
- 7) 村松大輝、濱口 毅、山田正仁. Creutzfeldt-Jakob 病. *精神科.* 2021; 38:536-542.
- 8) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. *医学のあゆみ.* 2021; 277:135-140.
- 9) 坂井健二、濱口 毅、山田正仁. 脳アミロイドアンギオパチー. *Clin Neurosci.* 2021; 39:132-134.
- 10) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病の伝播予防と治療法開発の展望. *神経治療.* 2021; 38:1-6.
- 11) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病による認知

症. *精神科治療学.* 2021; 36:234-235.

2. 学会発表

- 1) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病非典型例の診断とバイオマーカー. 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
- 2) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病と類縁疾患: アルツハイマー病も伝播するか? 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
- 3) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討. 日本神経学会. 京都, 2021.5.19-22
- 4) 坂井健二, 濱口 毅, 山田正仁: アルツハイマー病やパーキンソン病の感染予防. 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
- 5) 村松大輝, 濱口 毅, 篠原もえ子, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討. 第 62 回日本神経学会学術大会. 国立京都国際会館, Hybrid/京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
- 6) 濱口 毅, 山田正仁: Acquired CAA (病態、概念). 第 30 回日本脳ドック学会総会. 伊勢, 2021.6.25-26 (現地・WEB)
- 7) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病の up to date. 第 25 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 愛知, 2021.10.1-2 (WEB)
- 8) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病の性別と発症年齢についての検討. 第 25 回日本神経感染症学会学術大会. 愛知, 2021.10.1-2 (WEB)
- 9) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病罹患率の性差についての検討. 第40回日本認知症学会学術集会. 東京, 2021. 11.26-28 (現地・WEB)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

最近の愛知、岐阜、三重の3県におけるプリオン病サーベイランス結果

研究分担者：道勇 学 愛知医科大学医学部 神経内科学
研究協力者：福岡敬晃 愛知医科大学医学部 神経内科学
研究協力者：安藤宏明 愛知医科大学医学部 神経内科学

研究要旨

東海地区（愛知県、岐阜県、三重県）におけるプリオン病サーベイランス調査を行い、同地区におけるプリオン病の実態を明らかにすることを目的に、平成29年4月から令和3年9月までに東海地区からプリオン病サーベイランスに登録された症例全例を対象として、臨床経過、神経学的所見、髄液所見、脳MRI所見、脳波所見、プリオン蛋白遺伝子解析などを調査しその結果を報告した。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

我々が調査を担当し始めた平成29年4月から令和3年9月までに東海地区からプリオン病サーベイランスに登録された症例全例を対象として、臨床経過、神経学的所見、髄液所見、脳MRI所見、脳波所見、プリオン蛋白遺伝子解析などを調査した。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

我々が調査を担当し始めた平成29年4月から令和3年9月までに調査依頼を受けたのは196例であった。このうち、検討委員会において報告したのは134例。

sCJD症例は86例（確実例18例、ほぼ確実例47例、疑い例21例）で愛知県59例、岐阜県10例、三重県12例、大阪府1例であった。gCJD症例は18例（V180I変異15例、GSS(P105L変異)1例、M232R変異1例、E200K変異1例）、非プリオン病症例は30例（脳炎・てんかんが各5例、橋本脳症が2例、MSA・アルコール性精神障害・悪性症候群後遺症・脳血管障害・せん妄・低血糖脳症・神経

核内封入体病・リンパ腫様肉芽腫・B細胞性リンパ腫・大脳皮質基底核症候群・肺癌多発脳転移・不明 各1例、保留が6例）。

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

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

D. 考察

平成29年4月から令和3年9月までの東海地区（愛知県、岐阜県、三重県）におけるCJDの発生状況は国内他県と比較し明らかな差はないと考えられた。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書
 研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況

研究分担者：望月秀樹 大阪大学神経内科

研究要旨

2015年4月以降2021年9月末までの近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況。合計469例について調査依頼があり、221例から調査結果の回答が得られている。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の件数はほぼ確実例111例、疑い例35例であった。遺伝性プリオン病についてはV180I変異15例、E200K変異3例、M232R変異4例、P102L変異2例であった。1例はV180IとM232Rのdouble mutationであった。

A. 研究目的

近畿ブロックにおけるプリオンサーベイランス状況

ある。

B. 研究方法

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

F. 健康危険情報

なし

（倫理面への配慮）

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

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

C. 研究結果

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

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

D. 考察

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

E. 結論

今後も継続して各都道府県の担当医と連携し、未回収の調査結果を回収する努力を行う予定で

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書
 研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス

研究分担者：山下 徹 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
 研究協力者：武本麻美 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
 研究協力者：柚木太淳 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

研究要旨

中国四国地方におけるプリオン病サーベイランスの結果に基づき、中国四国地区におけるプリオン病の実態について検討を行っている。

2017年10月から2021年9月の期間で中国四国地区において当委員会に報告され、プリオン病と判定されたのは全57例、うち孤発性CJD41例、遺伝性CJD15例、獲得性CJD(硬膜移植後)1例であった。また診断不明あるいは他の疾患による保留または否定が21例であった。当該地区における1999年4月から2021年9月の通算では、感覚自律神経ニューロパチー症例を含めると350例がプリオン病（確実、ほぼ確実、疑い）と判定された。その内訳は、弧発性CJD281例(80.2%)、遺伝性CJD67例(19.1%)、獲得性CJD(硬膜移植後)2例(0.6%)であった。変異型CJDは同定されなかった。一方、遺伝性CJDのPRNP蛋白遺伝子の変異別頻度は、V180I48例(71.6%)、M232R10例(14.9%)、感覚自律神経ニューロパチーp.Asp178fs2例(3.0%)、E200K2例(3.0%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(P102L)4例(6.0%)、家族性致死性不眠症D178N1例(1.5%)の順であった。当該地域においては、全国統計に比べて、V180Iの頻度が非常に高いことが特徴である。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

中国四国地区においてプリオン病サーベイランス委員会に報告された症例について、中国四国各県のCJD担当専門医の協力のもとに電話・訪問調査を行い、定期的にかかれるサーベイランス委員会にて個々の患者のプリオン病の診断（病型、診断の確実性、他）についての評価を行った。そして、これらの症例について発生地域、発病年齢、病型（孤発性、遺伝性、獲得性）、臨床症状などの項目について統計解析を行った。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

2017年10月から2021年9月の期間で中国四国地区において当委員会に報告され、プリオン病と判定されたのは全57例、うち孤発性CJD41例、遺伝性CJD15例、獲得性CJD(硬膜移植後)1例であった。また診断不明あるいは他の疾患による保留または否定が21例であった。当該地区における1999年4月から2021年9月の通算では、感覚自律神経ニューロパチー症例を含めると350例がプリオン病（確実、ほぼ確実、疑い）と判定された。その内訳は、弧発性CJD281例(80.2%)、遺伝性CJD67例(19.1%)、獲得性CJD(硬膜移植後)2例(0.6%)であった。変異型CJDは同定されなかった。一方、遺伝性CJDのPRNP蛋白遺伝子の変異別頻度は、V180I48例(71.6%)、M232R10例(14.9%)、感覚自律神経ニューロパチーp.Asp178fs2例(3.0%)、E200K2例(3.0%)、ゲルストマン・ストロイス

ラー・シャインカー病 (P102L) 4 例 (6.0%)、
 家族性致死性不眠症 D178N 1 例(1.5%)の順で
 あった。

D. 考察

中四国地域は遺伝性プリオン病のうち、V180I
 の頻度が全国統計 (約 40%) に比べて、明らか
 に高く、E200K・P102Lの頻度が小さいという
 特徴が見られた。 以上より本邦の遺伝性プリオ
 ン病の分布には地域差があると考えられた。全
 国統計に比べて、V180I の頻度が高いばかりで
 なく、近年報告数が益々増加していることが示
 唆された。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書
 研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病の疫学調査報告

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

研究要旨

九州・山口・沖縄在住で新規申請されたプリオン病疑い患者についてサーベイランスを行い 2019年-2021年に報告した。福岡県の症例については実地調査を行い、その他の県の症例については各県の担当委員に依頼調査を行った。プリオン病疑い例 103 例についてサーベイランス委員会で報告を行った。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ（CJD）病は確実例 2 例、ほぼ確実例 23 例、疑い例 9 例、遺伝性プリオン病については遺伝性 CJD17 例（V180I 変異確実例 1 例、ほぼ確実例 12 例、M232R 変異ほぼ確実例 3 例、octapeptide repeat insertion ほぼ確実例 1 例）、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病（GSS）9 例（P102L 変異ほぼ確実例 9 例）であった。36 例はプリオン病は否定的とされ、7 例は保留となった。

A. 研究目的

九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病の疫学、症状を調査、解析する。

B. 研究方法

2019年9月～2021年4月に九州・山口・沖縄在住のプリオン病疑い患者としてサーベイランス報告を行った症例を対象にその診断について集計した。福岡県の症例については実地調査を行い、その他の県の症例については各県の担当委員に依頼調査を行った。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

プリオン病を疑われサーベイランス調査を行い報告した症例は 103 例であった。

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ（CJD）病は確実例 2 例、ほぼ確実例 23 例、疑い例 9 例の 34 例で、山口県 4 例、福岡県 10 例、佐賀県 1 例、長崎県 3 例、熊本県 3 例、大分県 1 例、宮崎県 5 例、鹿児島県 5 例、沖縄県 2 例であった。

遺伝性プリオン病については遺伝性 CJD17 例（V180I 変異確実例 1 例、ほぼ確実例 12 例、M232R 変異ほぼ確実例 3 例、octapeptide repeat insertion ほぼ確実例 1 例）で山口県 2

例、福岡県 4 例、熊本県 1 例、大分県 4 例、宮崎県 3 例、鹿児島県 1 例、沖縄県 2 例であった。

GSS9 例（P102L 変異ほぼ確実例 9 例）で福岡県 5 例、佐賀県 3 例、鹿児島県 1 例であった。36 例はプリオン病は否定的とされ、7 例は保留となった。

否定例では脊髄小脳変性症、てんかん、低酸素脳症、肥厚性硬膜炎、結核性髄膜炎、免疫介在性脳炎、ミトコンドリア病、進行性多巣性白質脳症、アルツハイマー病、びまん性レビー小体型認知症、うつ病などであった。

D. 考察

2019年9月から2021年4月の九州・山口・沖縄ブロックの集計ではサーベイランス症例合計 103 例中、60 例がプリオン病と判断され孤発性 CJD の割合が 56.7%（34 例）、遺伝性 CJD28.3%（17 例）、GSS が 15.0%（9 例）であった。遺伝性プリオン病の半数以上が V180I 変異 53.6%（15 例）、35.7%（10 例）が P102L 変異 GSS であった。

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

保留例では、臨床症状は診断基準を満たさず、頭部 MRI DWI で皮質の高信号を呈し、脳波では PSD を認めない、プリオンタンパク遺伝子検査では Codon 129 がメチオニン/メチオニンである孤発性 CJD-MM2c が疑われる症例が含まれた。プリオン病の可能性が高いと考えられるが、診断の確定に比較的長期の経過観察が必要になると考えられた。

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

E. 結論

九州・山口・沖縄地区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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書
 研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

プリオン病関連症例の画像検査に関するコンサルテーション

研究分担者：原田雅史 徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野

研究要旨

合同画像委員会ではプリオン病の画像評価と診断について支援を行っており、今回コンサルテーションを受けた各症例について検討を行った。各症例について臨床情報、MRI の拡散強調像(DWI)、みかけの拡散係数(ADC)、Fluid-attenuated Inversion Recovery(FLAIR)画像を含めて評価を行った。

紹介目的は、プリオン病としての画像所見の妥当性、プリオン病に関する異常所見が出現した時期、プリオン病に合併する病態の評価、プリオン病の除外等であった。

各症例の評価によって、孤発性 CJD と診断されたもののほか、遺伝性 CJD(V180I, E200K, M232R)が含まれ、プリオン病の否定症例としては痙攣重積や自己抗体陽性脳炎と診断されたものがあった。各コンサルテーションの回答内容について、後方視的に再検討を行い、確定診断への有用な情報を提供できたと考えられた。

今年度のサーベイランスにおけるコンサルテーション症例を通して、DWI,ADC 及び FLAIR を中心とした MRI の評価によって、確定診断に参考となる有益な臨床情報を供給できることが示唆された。

A. 研究目的

合同画像小委員会ではプリオン病の画像評価と診断について支援を行っており、今回コンサルテーションを受けた各症例について検討を行い、解答内容を後方視的に再検討し、その有用性と妥当性について評価を行った。

B. 研究方法

各症例について臨床情報、MRIの拡散強調像(DWI)、みかけの拡散係数(ADC)、Fluid-attenuated Inversion Recovery(FLAIR)画像を含めて評価を行った。コンサルテーションの内容に従い、回答を作成して返答したが、その情報の有用性について後方視的に検討を行った。

(倫理面への配慮)

画像を含む臨床情報は個人が特定できないように匿名化して評価を行った。外部への情報の持ち出しは行っていない。

C. 研究結果

紹介目的は、プリオン病としての画像所見の妥当性、プリオン病に関する異常所見が出現した時期、プリオン病に合併する病態の評価、プリオン病の除外等であった。

各症例の評価によって、孤発性 CJD と診断されたもののほか、遺伝性 CJD(V180I, E200K, M232R)が含まれ、プリオン病の否定症例として

は痙攣重積や自己抗体陽性脳炎と診断されたものがあった。各コンサルテーションの回答内容について、後方視的に検討した結果、その後の確定診断への有用な情報を提供できたと考えられた。

D. 考察

CJDの鑑別診断においては、孤発性と遺伝性についてもある程度区別可能で、有用な情報を提供できると考えられた。またプリオン遺伝型についてもある程度の区別が可能と考えられた。非プリオン病と考えられた症例での確定診断は、臨床情報量の点からも困難な症例が多いが、けいれん重積の可能性や脳炎の可能性等を示唆することが可能であり、参考情報としては有益と考えられた。

E. 結論

サーベイランスにおけるコンサルテーション症例を通して、DWI,ADC及びFLAIRを中心としたMRIの評価によって、確定診断に参考となる有益な臨床情報を供給できることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukumoto T, Miyamoto R, Fujita K, Harada M, Izumi Y. Gait apraxia as a presen

ting sign of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. Neurol Clin Neurosci.2021;9:339-341

2. 学会発表

- 1) 藤田浩司, 島かさ音, 赤木明生, 岩崎靖, 小林篤史, 谷口浩一郎, 原田雅史, 和泉唯信. 遠隔搬送剖検で臨床-画像-病理連関を評価した孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病MM1+2Cの1例. 第25回日本神経感染症学会総会・学術大会. 2021.10.1-2 (WEB)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書
 研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

ヒトプリオン病患者の髄液中のバイオマーカーの解析

研究分担者：佐藤克也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 保健科学分野

研究要旨

【目的】ヒトプリオン病患者の髄液中のバイオマーカーの有効性を明らかにすることを研究の課題の目的とする。

【方法】2011年4月1日から2020年8月31日までの長崎大学感染分子解析学教室・運動障害リハビリテーション学講座に依頼された検体数は4153症例であった。

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

【考察】早期におけるQUIC法の検出は低いが、PSDが出現される時期はQUIC法の検出率は高くなる。又現在まで擬陽性が25例あったが、1例は剖検にてCJDと判断され、又経過中1例CJDと診断された。

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

2011年4月1日から2020年8月31日までの長崎大学感染分子解析学教室・運動障害リハビリテーション学講座に依頼された検体数は4153症例であった。

(倫理面への配慮)

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

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

C. 研究結果

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

例は25例であった。

表 1) ヒトプリオン病患者の髄液におけるバイオマーカーの解析

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

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

表 2. ヒトプリオン病患者の髄液におけるバイオマーカーの解析

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

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

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

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

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

表 4

QUIC法における偽陽性25症例

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

5) 新規診断機銃の提案

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

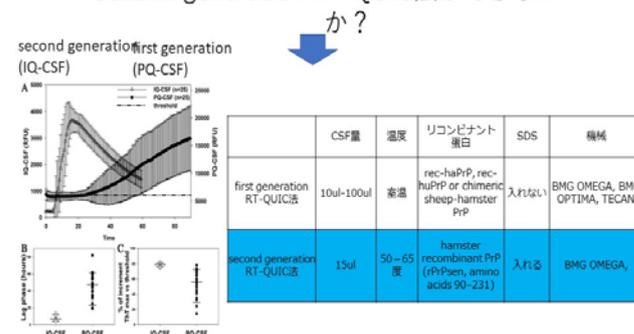
- A. 確実例definite
特徴的な病理所見又はWestern blotや免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出。
- B. ほぼ確実例probable
 - I. 急速進行性認知症。
 - II. 臨床症状
 - a. ミオクローヌス
 - b. 視覚または小脳症状
 - c. 錐体路または錐体外路徴候
 - d. 無動性無言
 - III. 脳波上で周期性同期性放電(PSD)
 - IV. MRI拡散強調画像にて大脳皮質・基底核領域に高信号領域を示す
 - V. 髄液又は他の組織中のRT-QUIC法にて異常プリオン蛋白を検出
- C. 疑い例possible 上記のBの1および2の2つ以下,罹病期間が2年未満。

6) second generation QUICへの挑戦

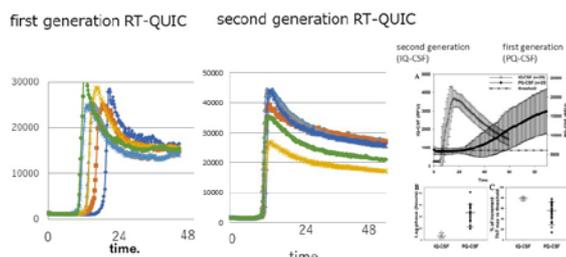
First generation QUICと second generation QUICとでは検出感度においてMM1で検出感度の違いはないが、MM2の検出感度はFirst generation QUICで低い。しかしながらsecond generation QUIC法における偽陽性は多い。今度改善させる必要がある。

プリオン病の髄液検査の宿題

second generation RT-QUIC法ができない



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



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

D. 考察

早期における QUIC 法の検出は低い、PSD が出現される時期は QUIC 法の検出率は高くなる。また現在まで擬陽性が 25 例あったが、1 例は剖検にて CJD と判断され、また経過中 1 例 CJD と診断された。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

1. 論文発表

- 1) Hamada Y, Deguchi K, Tachi K, Kita M, Nonaka W, Takata T, Kobara H, Touge T, Satoh K, Masaki T. Significance of cortical ribbing as biomarker in the prodromal phase of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Intern Med.* doi:10.2169/internalmedicine.2022; 8354-21.
- 2) Satoh K. CSF biomarkers for prion diseases. *Neurochem Int.* 155:105306, 2022
- 3) Sano K, Iwasaki Y, Yamashita Y, Irie K, Hosokawa M, Satoh K, Mishima K. Tyrosine 136 phosphorylation of α -synuclein aggregates in the Lewy body dementia brain: involvement of serine 129 phosphorylation by casein kinase2. *Acta Neuropathol Commun.* 2021; 9(1):182.
- 4) Nakagaki T, Nishida N, Satoh K. Development of α -Synuclein Real-Time Quaking-Induced Conversion as a Diagnostic Method for α -Synucleinopathies. *Front Aging Neurosci.* 2021; 13:703984. Dong TT, Akagi A, Nonaka T, Nakagaki T, Mihara B, Ta

kao M, Iwasaki Y, Nishida N, Satoh K. Formalin RT-QuIC assay detects prion-seeding activity in formalin-fixed brain samples from sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Neurobiol. Dis.* 2021; 159:105504.

- 5) Dong TT, Satoh K. The Latest Research on RT-QuIC Assays-A Literature Review. *Pathogens.* 2021; 10(3):30.
- 6) Honda H, Mori S, Watanabe A, Sasagawa N, Sadashima S, Đông T, Satoh K, Nishida N, Iwaki T. Abnormal prion protein deposits with high seeding activities in the skeletal muscle, femoral nerve, and scalp of an autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology.* 2021; 41(2):152-158.
- 7) Fujita H, Ogaki K, Shiina T, Onuma H, Skuramoto H, Satoh K, Suzuki K. V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease with cardiac sympathetic nerve denervation masquerading as Parkinson's disease: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(2): e24294.

2. 学会発表

- 1) 赤羽寅彦, 佐藤克也: ヒトプリオン病の患者の髄液中のバイオマーカー解析. 第40回日本認知症学会学術集会. WEB東京,2021.11.26-28 (ポスター)
- 2) 佐藤克也:プリオン病の腰椎穿刺と脳脊髄液マーカー. 第36回日本老年精神医学会. WEB, 2021.9.16(口頭)
- 3) 佐藤克也:ヒトプリオン病の患者の髄液中のバイオマーカーの解析. 第62回日本神経学会学術大会. 京都,2021.5.21(口頭)
- 4) 佐藤克也:バイオマーカーを利用したプリオン病の早期診断と病態評価. 第62回日本神経学会学術大会. 京都,2021.5.19(口頭)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書
 研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

サーベイランスの遺伝子解析

研究分担者：北本哲之 東北大学大学院医学系研究科

研究要旨

2020年10月1日から2021年9月30日までの症例数は、313例であった。変異なしは、233例、変異ありは80例であった。今回の遺伝子結果を加えてE219K正常多型の発病阻止効果を解析した。

A. 研究目的

CJDサーベイランス事業として、我々はプリオン蛋白の遺伝子解析を担当している。遺伝子解析は、単に遺伝性プリオン病の診断だけでなく、プリオン病の臨床経過、検査所見などを比較する際に、同じ遺伝子型で比較することが求められているので、科学的に孤発性CJDと診断するには無くてはならない情報である。

B. 研究方法

遺伝子解析

患者さんの末梢血液の白血球から genome DNA を抽出し、PRNP 領域を増幅した。プリオン蛋白遺伝子を PCR direct sequence 法にて解析し、変異と正常多型が同時にヘテロで検出された症例では、クローニングにてどのアレルに変異が存在するのかを同定した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析に関しては、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

遺伝子解析については以下の結果となった。

プリオン蛋白遺伝子変異なし 233 例
 129M/M, 219E/E 207 例
 129M/V, 219E/E 16 例
 129V/V, 219E/E 2 例
 129M/M, 219E/K 6 例
 129M/M, 219K/K 1 例
 24bp deletion 1 例
 プリオン蛋白遺伝子変異あり 80 例
 P102L 6 例
 D178N 1 例
 V180I 54 例 (129M/V は 13 例)
 E200K 8 例(219E/K 1 例)

V180I, M232R 1 例
 M232R 9 例
 E200K, M232R 1 例

D. 考察

サーベイランスの遺伝子解析に関しては、E219K 正常多型が孤発性 CJD だけでなく、V180I 変異や M232R 変異といった浸透率の低い変異だけでなく P102L という浸透率ほぼ 100%の変異でもその発病阻止に働くことが明らかになりつつある。しかし、今回の報告でも 1 症例あったように、E200K の変異症例で E219K が発病阻止には効果がないという結果が得られつつある。この事実は、E219K の発病阻止に働くメカニズムを考えるうえで重要な疫学結果であると考えられる。例えば、1 つの仮説としてプリオン蛋白の異常化には homodimer となる必要があると仮定すると、E219K のヘテロの症例では、グルタミン酸というマイナスチャージとリジンというプラスチャージによって起こるイオン結合によって必然的に heterodimer となってしまう、異常化を阻止するという可能性である。一方、E200K の患者で、E219K が存在するときには 200K+219E-分子がヘリックス C の両端に存在することで homodimer という形が成立し、219K と 219E のイオン結合による heterodimer 形成以外にも homodimer 化が可能であるという点で抑制効果が認められないという仮説が考えられる。このマイナスチャージからプラスチャージへのアミノ酸変化は、現時点で我が国に存在する V180I 変異、M232R 変異、P102L 変異では認められず、唯一世界的には E196K 変異があるが、頻度は少なくコドン 196 はヘリックス C には存在しないので我が国で検討することは困難である。

E. 結論

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

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Zhang W, Xiao X, Ding M, Yuan J, Foutz A, Moudjou M, Kitamoto T, Langeveld JPM, Cui L, Zou WQ. Further Characterization of Glycoform-Selective Prions of Variably Protease-Sensitive Prionopathy. *Pathogens*. 2021 Apr 23;10(5):513. doi: 10.3390/pathogens10050513. PMID: 33922765 Free PMC article.
- 2) Kobayashi A, Munesue Y, Shimazaki T, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T. Potential for transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease through peripheral routes. *Lab Invest*. 2021 Oct;101(10):1327-1330. doi: 10.1038/s41374-021-00641-2. Epub 2021 Jul 12. PMID : 34253850.
- 3) Matsuzono K, Kim Y, Honda H, Anan Y, Hashimoto Y, Sano I, Iwaki T, Kitamoto T, Fujimoto S. Optic nerve atrophy and visual disturbance following PRNP Y162X truncation mutation. *J Neurol Sci*. 2021 Sep 15;428: 117614. doi: 10.1016/j.jns.2021.117614. Epub 2021 Aug 12. PMID : 34403953.
- 4) Cali I, Espinosa JC, Nemani SK, Marin-Moreno A, Camacho MV, Aslam R, Kitamoto T, Appleby BS, Torres JM, Gambetti P. Two distinct conformers of PrP^D type 1 of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129VV genotype faithfully propagate in vivo. *Acta Neuropathol Commun*. 2021 Mar 25;9(1):55.

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

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

古典的クロイツフェルトヤコブ病長期生存例に認められたI型プリオン蛋白凝集塊

研究分担者：村山繁雄 東京都健康長寿医療センター

研究要旨

古典的クロイツフェルトヤコブ病（CJD）（プリオン遺伝子 129 番多型メチオニン・メチオニン、凍結脳 Western blot type 1: type I MM）症例で、人工呼吸器装着により 7 年間生存した例を、介護者同意により、生前献脳同意登録による搬送剖検のシステムで、伊勢崎市より健康長寿医療センターに搬送し剖検を得た。最長期間生存例であるが、病変分布は type 1 MM CJD の高度の病変例と結論できる。それに加え、抗プリオン抗体（3F4）免疫染色により、径 20 μ までの多数の凝集塊を認めた。PAS、Congo 赤染色陰性で、電顕的にもクル斑と明らかに異なる構造であった。同様の構造はこれまで 1 年半以上の経過を持った少数例で光顕的に記載されている。本邦 CJD は延命阻措置により、長期生存例が一定数存在する。今後注意すべき所見として、欧米と異なる本邦 CJD type 1 MM の特徴として、注目していく必要がある。

A. 研究目的

プリオン病剖検の推進のため、ブレインバンク生前献脳同意と組み合わせ、剖検数の増加に貢献してきた。その一貫として、古典的クロイツフェルトヤコブ病最長生存例の剖検所見を得、病因に関連する新しい所見を得た。

B. 研究方法

ブレインバンク生前献脳同意登録を用いることで、プリオン病剖検数の増加に貢献したが、今年是在宅で長期人工呼吸器に装着した例をこの方法で剖検を得、重要な所見を得た。

（倫理面への配慮）

神経病理学会・生物学的精神医学会合同ブレインバンク倫理指針に従い、死体解剖保存法に準拠して行った。

C. 研究結果

古典的クロイツフェルトヤコブ病（CJD）例で、3ヶ月で無言無動に陥り、配偶者の希望で人工呼吸器を装着し、在宅で7年間生存した症例に、配偶者の同意に基づき、死亡時高齢者ブレインバンクに搬送剖検した。

神経病理学的に、type I MM の特徴を保ちつつ高度の病理所見を認める他に、抗プリオン抗体（3F4）免疫染色陽性で直径 20 μ 程度までの凝集塊の neuropil への沈着の多発を、脳全体に認めた。PAS、Congo 赤染色陰性で、電顕的には線維状集塊よりなり、クル斑とは異なる構造と結論された。この構造を、type 1 prion protei

n aggregate と命名した。

D. 考察

プリオン病の神経病理については、欧米は自然予後に任せるのに対し、本邦では延命措置を取るため、神経病理所見が一致しない。

今回の剖検例は本邦の特徴の極端な一例だが、これまで記載のない所見を得ることができた。本邦特有の所見として、今後注目していく必要がある。

E. 結論

プリオン病長期生存例で、これまで意味付けが明瞭でなかったクル斑と異なる構造を詳細に検討し、type 1 prion aggregate と命名した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanei ZI, Saito Y, Ito S, Matsubara T, Motoda A, Yamazaki M, Sakashita Y, Kawakami I, Ikemura M, Tanaka S, Sengoku R, Arai T, Murayama S. Lewy pathology of the esophagus correlates with the progression of Lewy body disease: a Japanese cohort study of autopsy cases. *Acta Neuropathol.* 2021; 141: 25-37.

- 2) Shi Y, Zhang W, Yang Y, Murzin A.G, Falcon B, Kotecha A, van Beers M, Tarutani A, Kametani F, Garringer H.J, Vidal R, Hallinan G.I, Lashley T, Saito Y, Murayama S, Yoshida M, Tanaka H, Kakita A, Ikeuchi T, Robinson A.C, Mann DMA, Kovacs G.G, Revesz T, Ghetti B, Hasegawa M, Goedert M, Scheres SHW: Structure-based classification of tauopathies. Nature. 2021.9.29 on line, 598:359-363.
- 3) Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, Karjalainen J, Kurki M, Koshiha S, Narita A, Konuma T, Yamamoto K, Akiyama M, Ishigaki K, Suzuki A, Suzuki K, Obara W, Yamaji K, Takahashi K, Asai S, Takahashi Y, Suzuki T, Shinozaki N, Yamaguchi H, Minami S, Murayama S, Yoshimori K, Nagayama S, Obata D, Higashiyama M, Masumoto A, Koretsune Y, FinnGen; Kaoru Ito, Terao C, Yamauchi T, Komuro I, Kadowaki T, Tamiya G, Yamamoto M, Nakamura Y, Kubo M, Murakami Y, Yamamoto K, Kamatani Y, A. Palotie, M. A. Rivas, M. J. Daly, Matsuda K, Okada Y. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. Nat Genet. 2021 Oct; 53(10): 1415-1424.
- 4) 村山 繁雄、松原 知康、齊藤 祐子：【タウオパチーの病態と臨床】タウオパチーと Parkinson 症候群. タウの異常構造の違いによる病態の違い. 脳神経内科. 2021.10; 95 (4): 442-447.

2. 学会発表

- 1) Murayama, S, Saito, Y.: 2022 Annual report of the Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research. 2022 AAIC, 2021.7.28

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 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班

高齢発症孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床的特徴の検討

研究代表者：山田正仁	九段坂病院内科（脳神経内科）
研究協力者：村松大輝	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（脳神経内科）
研究分担者：阿江竜介	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学
研究協力者：中村好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学
研究分担者：北本哲之	東北大学大学院病態神経学
研究分担者：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション分野
研究分担者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：高尾昌樹	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：小野賢二郎	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター

研究要旨

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

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

【結果】80歳以上での発症者（高年齢発症群）は236例、80歳未満での発症者（若年発症群）は1567例であった。無動性無言あるいは無動性無言を認めず死亡するまでの罹病期間（平均±標準偏差）は、高年齢発症群が4.4±4.6ヶ月、若年発症群は6.2±9.8ヶ月であり、有意な差を認めた ($p<0.0001$)。臨床症状では、小脳症状の出現率は高年齢発症群47.3%、若年発症群61.7%と有意な差を認めた ($p<0.0001$)。検査所見では、脳脊髄液の14-3-3蛋白陽性率は、高年齢発症群は89.2%、若年発症群は82.2%であり、高年齢発症群が有意に高かった ($p=0.015$)。脳脊髄液総タウ蛋白の陽性率は、高年齢発症群は94.7%、若年発症群は87.9%であり、有意な差を認めた ($p=0.008$)。剖検されサブタイプが判明した高年齢発症群のsCJD患者はMM1型が多かった。

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

A. 研究目的

我が国の報告¹⁾において、孤発性Creutzfeldt-Jakob病 (sCJD) の罹患率は70歳代にピークを認めるが、80歳代で罹患率が低下する理由は分かっていない。80歳以上で発症したsCJD患者の臨床的特徴を検討し、80歳未満で発症した症例との違いや80歳代でsCJDの罹患率が低下する理由を解明することを目的とした。

伝子に変異を認めず、確実例あるいはほぼ確実例と判定されたsCJD1807例を対象とした。80歳以上での発症を高年齢発症とした。人口動態統計の基本人口を基に、年齢別罹患率を算出した。性別、発症時年齢、無動性無言あるいは無動性無言を認めず死亡するまでの期間（罹病期間）、臨床症状、検査所見について解析を行った。

（倫理面への配慮）

プリオン病サーベイランスと匿名化した収集データの研究利用については金沢大学および東京医科歯科大学、国立精神神経医療研究センター

B. 研究方法

1999年4月から2021年9月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録され、プリオン蛋白遺

の医学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

sCJDは30歳から91歳で発症がみられた。10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率は、70歳代が2.87/年と最も高く、80歳代では1.82/年と低下した。80歳以上での発症者（高齢発症群）は236例、80歳未満での発症者（若年発症群）は1567例であった。高齢発症群は男性98例、女性138例、若年発症群は男性686例、女性881例であり、両群で性別に有意な差を認めなかった。発症時年齢（平均±標準偏差）は、高齢発症群が83.1±2.8歳、若年発症群は67.3±8.2歳であった。無動性無言あるいは無動性無言を認めず死亡するまでの罹病期間（平均±標準偏差）は、高齢発症群が4.4±4.6ヶ月、若年発症群は6.2±9.8ヶ月であり、有意な差を認めた（ $p<0.0001$ ）。臨床症状では、小脳症状の出現率は高齢発症群47.3%、若年発症群61.7%と有意な差（ $p<0.0001$ ）を認めたが、ミオクロヌス、認知症、錐体路徴候、錐体外路徴候、視覚症状、精神症状、無動性無言では有意な差を認めなかった。検査所見では、periodic sharp wave complexesの出現率には有意な差を認めなかった。脳脊髄液の14-3-3蛋白陽性率は、高齢発症群は89.2%、若年発症群は82.2%であり、高齢発症群が有意に高かった（ $p=0.015$ ）。脳脊髄液総タウ蛋白の陽性率は、高齢発症群は94.7%、若年発症群は87.9%であり、有意な差を認めた（ $p=0.008$ ）。脳脊髄液RT-QUICの陽性率や頭部MRIの異常信号の出現率に有意な差を認めなかった。プリオン蛋白遺伝子コドン129多型、コドン219多型に両群間で有意な差を認めなかった。sCJD患者で剖検されサブタイプが判明した症例は、高齢発症群では80%がMM1であり、MM1+2やMM2C、MV1もみられた。若年発症群ではMM1は64.2%で、MM1+2やMM2C、MM2T、MV2、VV2といった非典型的な症例も多くみられた。

D. 考察

今回の検討でもsCJDの罹患率は70歳代にピークを認め、80歳代でsCJDの罹患率が低下した。sCJDの年齢別罹患率が報告されているドイツ²⁾やオーストラリア³⁾、台湾⁴⁾といった国々でも、日本と同様に70歳代に罹患率のピークがみられる。Alzheimer病⁵⁾やParkinson病⁶⁾といった神経変性疾患では加齢とともに徐々に罹患率は上昇し、80-90歳代では罹患率が低下するが、高齢になると罹患率が低下する理由は分かっていない。80歳以上で発症したsCJD患者は80歳未満で発症したsCJD患者と比較し、罹病期間が短く、脳脊

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

E. 結論

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

【参考文献】

- 1) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Kuzuhara S, Inuzuka T, Takeda M, Kuroda S, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M, Sadakane A, Yamada M. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 133:3043-3057, 2010.
- 2) Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Vargas D, Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, Steinhoff BJ, Grasbon-Frodl EM, Kretzschmar HA, Zerr I. Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: a prospective 12-year surveillance. *Brain* 130:1350-1359, 2007.
- 3) Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, Klug GM, Sutcliffe T, Giulivi A, Alperovitch A, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Poser S, Kretzschmar H, Rietveld I, Mitrova E, Cuesta Jde P, Martinez-Martin P, Glatzel M, Aguzzi A, Knight R, Ward H, Pocchiari M, van Duijn CM, Will RG, Zerr I. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology* 64:1586-1591, 2005.
- 4) Lu CJ, Sun Y, Chen SS. Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Taiwan: a prospective 10-year surveillance. *Eur J Epidemiol* 25:341-347, 2010.
- 5) Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease:

occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci* 11:111-28, 2009.

- 6) Driver JA, Logroscino G, Gaziano JM, Kurth T. Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. *Neurology* 72:432-8, 2009.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamaguchi T, Kim JH, Hasegawa A, Goto R, Sakai K, Ono K, Itoh Y, Yamada M. Exogenous A β seeds induce A β depositions in the blood vessels rather than the brain parenchyma, independently of A β strain-specific information. *Acta Neuropathol Commun.* 2021; 9:151.
 - 2) Nakano H, Hamaguchi T, Ikeda T, Watanabe-Nakayama T, Ono K, Yamada M. Inactivation of seeding activity of amyloid β -protein aggregates in vitro. *J Neurochem*, 2022 ; 160:499-516.
 - 3) Kosami K, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Nakamura Y. Methionine homozygosity for PRNP polymorphism at codon 129 and susceptibility to human prion diseases: a case-control study using a nationwide database in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, Published Online First:6April2022. doi:10.1136/jnnp-2021-328720.
 - 4) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Satoh K, Kosami K, Ae R, Kitamoto T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N. Specific electroencephalogram features in the very early phases of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*, in press
 - 5) Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Transmission of cerebral β -amyloidosis among individuals. *Neurochem Res*, in press.
 - 6) 村松大輝、濱口 毅、山田正仁. Creutzfeldt-Jakob 病. *精神科*. 2021; 38:536-542.
 - 7) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. *医学のあゆみ*. 2021; 277:135-140.
 - 8) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病の伝播予防と治療法開発の展望. *神経治療*. 2021; 38:1-6.
 - 9) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病による認知症. *精神科治療学*.2021;36:234-235.
 - 10) 濱口 毅、山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局* 2021;72(4) (増刊号 病気とくすり2021):199-203.
- ## 2. 学会発表
- 1) Yamada M. Legend Lecture. Human-to-human transmission of prion and prion-like proteins: A β is preferentially transmitted as cerebral amyloid angiopathy. Asian Pacific Prion Symposium (APPS) 2021, Sapporo (WEB), 2021. 11.7
 - 2) 山田正仁: 副大会長講演・Transmission of prion and prion-like proteins in humans: an emerging concept of “acquired CAA”. 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都 2021.5.19-22 (現地・WEB)
 - 3) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病非典型例の診断とバイオマーカー. 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
 - 4) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病と類縁疾患: アルツハイマー病も伝播するか? 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
 - 5) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討. 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
 - 6) 坂井健二, 濱口 毅, 山田正仁: アルツハイマー病やパーキンソン病の感染予防. 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
 - 7) 村松大輝, 濱口 毅, 篠原もえ子, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討. 第 62 回日本神経学会学術大会. 国立京都国際会館, Hybrid/京都, 2021.5.19-22 (ポスター・オンデマンド配信)
 - 8) 濱口 毅, 山田正仁: Acquired CAA (病態、概念). 第 30 回日本脳ドック学会総会. 伊勢, 2021.6.25-26 (現地・WEB)
 - 9) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病の up to date. 第 25 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 愛知, 2021.10.1-2 (WEB)
 - 10) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病の性別と発症年齢についての検討. 第 25 回日本神経感染症学会学術大会. 愛知, 2021.10.1-2 (WEB)

- 11)濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病罹患率の性差についての検討. 第40回日本認知症学会学術集会. Hybrid/東京,2021.11.26-28 (ポスター・オンデマンド配信, Dementia Japan.35(4):625,2021)
- 12)濱口毅, 山田正仁: シンポジウム S3 脳アミロイド血管症(CAA)up to date・Acquired CAA (病態、概念) 第30回日本脳ドック学会総会.伊勢,2021.6.25-26 (現地・WEB)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書
 研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

国立精神・神経医療研究センターにおけるプリオン病解明の取り組み

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

病理解剖及び死後脳検体のホルマリン及び凍結保存を行い、病理学的精査・診断を付したデータベースを構築している。本年度は合計6例のサーベイランス委員会登録例の解剖を行った。その中で、生前に脳生検を行いCreutzfeldt-Jakob disease(CJD)の診断に至らなかったが、病理解剖でCJDと診断した1例を経験した。症例は59歳女性。57歳時から喚語困難、失読失書を認め、発症半年後の頭部MRIで大脳新皮質に散発してDWI/FLAIR高信号変化を認めたが、髄液検査で14-3-3蛋白、RT-QUICは陰性だった。施行した脳生検でプリオン病を示唆する所見を認めなかった。進行性に認知機能低下を認め、発症から1年半で髄液14-3-3蛋白は陽性化し（RT-QUICは陰性）、2年後の脳波でPSDを認めた。発症から2年3か月後に死亡した。病理解剖が行われ、大脳皮質で癒合する空胞と海綿状態、大型の空胞を認め、抗プリオン抗体免疫染色(3F4)で、synaptic patternとperivacuolar patternの混在を認めた。視床と延髄にプリオン染色陽性所見は乏しかったが、強い変性を認めた。ウェスタンブロット解析においてMM1、MM2T、MM2Cの異常プリオン蛋白を検出した。確定例が少ない我が国においては、病理解剖による確定診断を増やすことが、より正確なサーベイランス事業構築にとって重要である。

A. 研究目的

病理解剖及び診断を行うことでプリオン病及び遅発性ウイルス感染症班と協力し、プリオン病サーベイランス事業に貢献する。本年度は合計6例のサーベイランス委員会登録例の解剖を行った。その中で、生前に脳生検を行いCJDの確定診断に至らなかったが、剖検においてCJDと診断した症例の臨床・病理学的検討を行った。

B. 研究方法

1 症例の臨床病理学的検討

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

〔症例〕死亡時59歳女性。〔既往歴〕41歳、帝王切開。高血圧症、子宮筋腫〔現病歴〕57歳時、言葉の出にくさを自覚、難しい言葉が思い浮かばず、途切れるような話し方になった。発症7月後にA病院脳神経内科に精査入院した。HDS-R 27/30、MMSE 27/30、神経心理検査で喚語困難、書字・音読能力低下を認めた。頭部MRIで左優位に側頭葉・頭頂葉・後頭葉皮質にDWI/FLAIR高信号変化を認めた。髄液検査は一般所見に異常なく、T-Tau蛋白（1265pg/ml）・14-3-3蛋白・RT-QUIC陰性（長崎大学）。発症8月後、B大学病院でステロイド点滴・内服治療とIVIGを実施したが、治療反応性に乏しく徐々に症状は進行した。発症1年後、診断目的に右側頭葉皮質から脳生検を施行した。抗プリオン抗体（3F4）免疫染色で

陽性所見を認めずCJDの診断に至らなかった。しかし、進行性の認知機能低下を認めており、CJDを念頭にフォローされた。2回目の髄液検査ではT-Tau蛋白陽性(2070pg/ml)、14-3-3蛋白陽性だが、RT-QUIC陰性であった。その後、症状は進行性に経過し、発症から2年3月後に死亡し剖検した。[病理所見] 大脳新皮質において、皮質は菲薄化、高度のマクrofアージ、アストロサイトの増加、神経細胞減少を認めた。3F4染色で微細顆粒状の陽性像と、粗造な斑状の陽性像を認め、斑状の陽性像は大きな空胞周囲に認めることもあった。新皮質では頭頂葉、後頭葉、側頭葉、前頭葉の順に病変は強かった。小脳、視床に広範な微細顆粒状陽性像と、部分的に斑状の陽性像を認めた。ウエスタンブロット解析では、前頭葉、側頭葉、後頭葉、視床、小脳が検索されすべてにMM1、MM2C+Tのプリオンを認めた。

D. 考察

脳生検では検索範囲が限定されCJDを正確に診断できない可能性がある。特にMM2型はMM1型よりも病変部位が限定的であることが考えられ、その可能性が高まる。

E. 結論

プリオン病サーベイランスに登録され、生前にCreutzfeldt-Jakob disease(CJD)を疑い脳生検を行ったがCJDと診断できず、病理解剖によりCJDと診断できた一例を呈示した。信頼性の高いプリオン病サーベイランス構築のために、病理解剖が有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Dong TT, Akagi A, Nonaka T, Nakagaki T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Nishida N, Satoh K. Formalin RT-QuIC assay detects prion-seeding activity in formalin-fixed brain samples from sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Neurobiol. Dis.* 2021; 159:105504.

2. 学会発表

- 1) 佐野輝典, 滝澤歩武, 齊藤勇二, 水谷真志, 重本蓉子, 佐藤典子, 高橋祐二, 北本哲之, 高尾昌樹. : プリオンタンパク遺伝子にM232Rを呈したMM2TのCJD: Creutzfeldt-Jakob disease(MM2T) having PRNP M232R mutation. 第62回神経病理

学会総会 2021.5.27-29

- 2) Sano T, Takizawa H, Saitoh Y, Matsui K, Mizutani M, Shigemoto Y, Sato N, Sato K, Kitamoto T, Takahashi Y, Takao M. MM2 thalamic form of Creutzfeldt-Jakob disease with the PRNP M232R mutation. *American Association of Neuropathologists, 97th Annual meeting.* St Louis, 2021.6.10-13

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

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

研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野（脳神経内科） 国家公務員共済組合連合会九段坂病院
研究協力者：松林泰毅	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野（脳神経内科）
研究協力者：赤座美穂	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野（脳神経内科）
研究協力者：林 祐一	岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野
研究協力者：浜口 毅	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科医学専攻脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究協力者：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野（脳神経内科学専攻）
研究協力者：小佐見光樹	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究協力者：阿江竜介	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
研究協力者：山田正仁	国家公務員共済組合連合会九段坂病院
研究協力者：下畑享良	岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野
研究協力者：横田隆徳	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野（神経内科）

研究要旨

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD)患者の発症早期の脳波異常を解析し、新たな診断基準を提案することを目的とした。sCJD 患者 14 例を病初期脳波および sCJD のサブタイプから、正中矢状面に沿った対称性の高振幅鋭波または棘徐波複合(central sagittal sporadic epileptiform discharges ; CSSEDs)が出現する MM1/古典型 sCJD 群 5 例、lateralized periodic discharges (LPDs)が出現する MM1/古典型 sCJD 群 3 例、局所的な高振幅徐波が出現する MM2 皮質型 sCJD 群 6 例の 3 群に分類し、早期の脳波変化の特徴パターンによる診断可能となる時期への影響を解析した。MM1/古典型 sCJD 群各症例の脳波上の LPDs、CSSEDs の出現時期はそれぞれ平均 1.67 ヶ月、平均 1.60 ヶ月で、周期性同期性放電の出現より平均 3.0 ヶ月早かった。WHO の診断基準を用いると、MM1/古典型 sCJD 群の probable sCJD の診断までの期間は 3 ヶ月であるのに対し、CSSEDs および LPDs を、PSWCs と同等に扱った場合、1.88 ヶ月と p 値 0.016 で有意に短縮された。MM1/古典型 sCJD で PSWCs 出現前の病初期脳波は早期診断に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

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

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

案することを目的とした。

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

表1 MM1/古典型sCJD群、MM2皮質型sCJD群の臨床的特徴

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

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

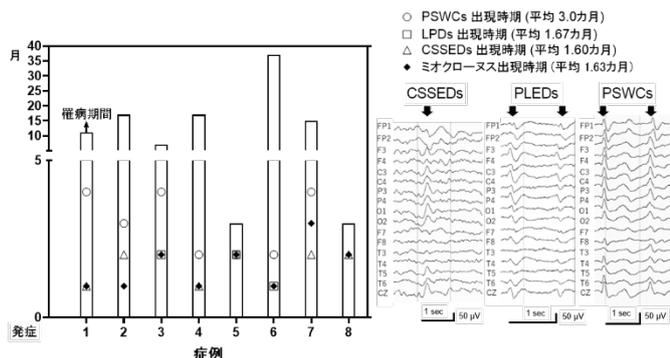
フォローアップ脳波では、LPDs群では3/3例で、CSSEds群では4/5例でPSWCsが出現した (表2)。

表2 MM1/古典型 CJD群、MM2c群の検査所見

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

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

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



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

表3 WHO診断基準を用いたMM1/古典型 CJD群の診断までの期間

症例	診断までの期間			WHO診断基準項目を満たすまでの期間					
	definite	probable	CSSEds, LPDsをPSWCsと同等に扱った場合	急速進行性認知症	神経症状 (n=2/4)	PSWCs (14-3-3型)	CSF	CSSEds	LPDs
1	definite	11	4	1	1	4	1	4	1
2	definite	17	3	2	2	1	3	2	
3	definite	7	4	3	3	2	4		2
4	probable	-	2	1	1	1	2	1	
5	probable	-	2	2	1	2	2		2
6	probable	-	2	1	1	1	2		1
7	probable	-	4	3	3	3	4	2	
8	probable	-	3	2	2	2	-	3	2
平均(m)	11.67	3.00	1.88	1.75	1.63	3.00	3.00	1.60	1.67
SD	4.11	0.87	0.78	0.83	0.70	0.93	0.00	0.49	0.47
p*			0.016						

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

D. 考察

プリオン病の治療法の開発が進歩しており、ASOは遺伝子のmRNAを標的とし、遺伝子発現そのものに作用するが、近年のプリオン病感染マウスに投与した報告では、臨床症状出現以降であっても、発症早期の場合は生存期間を延長することが示され、より早期診断の重要性が増している³⁾。

MM1-sCJDの病理では側頭葉皮質に比較して後頭葉、前頭葉、頭頂葉皮質優位に空胞を認め、頭頂葉で強いプリオン蛋白の沈着を認めると報告され、今回脳波上CSSEdsが検出された領域に一致した⁶⁾。さらに、Heidenhain型CJDにおいて、病理変化が強い部位とPLEDsの出現部位が一致したとする報告もある⁷⁾。病初期脳波異常であるCSSEdsおよびLPDsは、sCJDにおいて

皮質性機序が想定されるミオクローヌス⁸⁾と同時期に検出され(図1)、病理学的変化が強いと報告される大脳領域に一致して出現したことより、sCJDの病態を反映する可能性が示唆された。また、CSSEdsおよびLPDsは、今後の治療薬開発において重要となる古典型sCJDの早期診断に有用である可能性が示唆された。CSSEdsおよびLPDsをPSWCsと同等に扱うことで、診断までの期間が有意に短縮されることより(図2)、臨床経過からsCJDが疑われる場合には、CSSEdsまたはLPDsが出現した時点でPSWCsと同等に陽性することを提案する。

E. 結論

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

[参考文献]

- Steinhoff BJ, Räcker S, Herrendorf G, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol. 1996 Feb;53(2):162-6.
- World Health O. WHO manual for strengthening diagnosis and surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease / by Martin Zeidler, Clarence J. Gibbs, François Meslin. Geneva: World Health Organization; 1998.
- Minikel EV, Zhao HT, Le J, et al. Prion protein lowering is a disease-modifying therapy across prion disease stages, strains and endpoints. Nucleic Acids Res. 2020 Nov 4;48(19):10615-10631.
- Mead S, Khalili-Shirazi A, Potter C, et al. Prion protein monoclonal antibody (PRN100) therapy for Creutzfeldt-Jakob disease: evaluation of a first-in-human treatment programme. Lancet Neurol. 2022 Apr;21(4):342-354.
- Hermann P, Appleby B, Brandel J-P, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. The Lancet Neurology. 2021;20(3):235-246.
- Armstrong RA, Cairns NJ, Lantos PL. Quantification of the vacuolation (spongiform change) and prion protein deposition in 11 patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Acta Neuropathol. 2001 Dec;102(6):591-6.
- Furlan AJ, Henry CE, Sweeney PJ, et al. Focal EEG abnormalities in Heidenhain's variant of Jakob-Creutzfeldt disease. Arch Neurol. 1981

May;38(5):312-4.

- 8) Binelli S, Agazzi P, Canafoglia L, et al. Myoclonus in Creutzfeldt-Jakob disease: polygraphic and video-electroencephalography assessment of 109 patients. *Mov Disord.* 2010 Dec 15;25(16):2818-27.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 能勢裕里江、三條伸夫. 脳表へモジデリン沈着症の治療. *神経治療学会誌*, 38(2), 107-111, 2021.
- 2) 三條伸夫. 多発性硬化症の疾患修飾薬と進行性多巣性白質脳症. *シンポジウム 13 : MS 治療と神経保護. 神経治療学会誌. In press.*
- 3) Nobuo Sanjo, Yurie Nose, Shouhei Miyamoto, Yukiko Shishido-Hara, Tatsuya Saito, Tetsuya Fukuda, Kurara Yamamoto, Daisuke Kobayashi, Takanori Yokota. Early pathological JC virus lesions in a patient without MRI-based indication. *Internal Medicine* 60, 1279-1282, 2021.
- 4) Takayuki Kuroda, Miho Akaza, Kazunori Miki, Shoko Fujii, Yousuke Yagi, Tadashi Kanouchi, Nobuo Sanjo, Kazutaka Sumita, Takanori Yokota. Sacral dural arteriovenous fistula mimicking multiple mononeuropathy. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2021; in press
- 5) Kana Tamaki, Yoichiro Nishida, Nobuo Sanjo, Takanori Yokota. A patient with generalized myasthenia gravis facing an impending crisis triggered by early fast-acting treatment. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2021; in press
- 6) Sunao Takahashi, Nobuo Sanjo, Shohei Miyamoto, Takaaki Hattori, Jun Oyama, Ukihide Tateishi, Takanori Yokota. Width of the third ventricle as a highly-sensitive biomarker in chronic progressive neuro-Behçet's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 421, 117284, 2021.
- 7) Yurie Nose, Ikuko Uwano, Ukihide Tateishi, Makoto Sasaki, Takanori Yokota, Nobuo Sanjo. Quantitative clinical and radiological recovery in post-operative patients with superficial siderosis by an iron chelator. *Journal of Neurology* 2021, in press
- 8) Masaaki Niino, Shoko Fukumoto, Tatsusada Okuno, Nobuo Sanjo, Hikoaki Fukaura, Masahiro Mori, Takashi Ohashi, Hideyuki Takeuchi, Yuko Shimizu, Juichi Fujimori, Izumi Kawachi, Jun-ichi Kira, Eri

Takahashi, Yusei Miyazaki, Nobuhiro Mifune. Correlation of the Symbol Digit Modalities Test with the Quality of Life and Depression in Japanese Patients with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 57, 103427, 2022

- 9) Kaori Taniguchi, Fumiko Yamamoto, Akiko Amamo, Akira Tamaoka, Nobuo Sanjo, Takanori Yokota, Fuyuki Kametani, Wataru Araki. Amyloid- β oligomers interact with NMDA receptors containing GluN2B subunits and metabotropic glutamate receptor 1 in primary cortical neurons: Relevance to the synapse pathology of Alzheimer's disease. *Neuroscience Research* 2022, in press

【書籍】

- 1) 松林泰毅、三條伸夫. 7 節 プリオン病・クロイツフェルト・ヤコブ病. 第 4 章 神経変性疾患、精神疾患の発症原因となる変異遺伝子・タンパク質とその診断・治療への活用 In: 疾患の原因遺伝子・タンパク質の解析と診断/治療技術の開発. 技術情報協会, 2021,p407-414.
- 2) 平田浩聖、三條伸夫. 脳脊髄液検査における腰椎穿刺の手技とポイント. Part3: アルツハイマー病の症候と診断. アルツハイマー病治療の新たなストラテジー. 先端医学社. 東京, 2021 p79-82
- 3) 小野大介、三條伸夫. 進行性多巣性白質脳症. *脳科学事典*, under construction <https://bsd.neuroinf.jp/wiki/%E8%84%B3%E7%A7%91%E5%AD%A6%E8%BE%9E%E5%85%B8%E7%B4%A2%E5%BC%95>
- 4) 三條伸夫 (監修). 亜急性硬化性全脳炎. *BIG DOC 家庭医学大全科 (七訂版)*. 研友企画. In press.

2. 学会発表

- 1) 横手裕明, 宮崎雄生, 融衆太, 西田陽一郎, 服部高明, 新野正明, 三條伸夫, 横田隆徳. 多発性硬化症の治療戦略は重症度及び視床容積と関連している. 第 62 回日本神経学会学術大会(口演). 京都,2021.5.20
- 2) 村松大輝, 濱口 毅, 篠原もえ子, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本忠, 水澤英洋, 山田正仁: 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討. 第62回日本神経学会学術大会. Hybrid/京都, 2021.5.19-22 (ポスター)
- 3) 小野大輔, 三條伸夫, 横田隆徳. PML 治癒症例におけるメフロキン中止基準およびフォロー方針. 第 62 回日本神経学会学術大会(口演) 京都,2021.5.21
- 4) Nose Y, IUwano I, Tateishi U, Sasaki M, Yokota T,

Sanjo N. Clinical and radiological efficacy of deferiprone in post-operative superficial siderosis. 第 62 回日本神経学会学術大会(ポスター) 京都, 2021.5.20

- 5) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討. 日本神経学会. 京都, 2021.5.19-22.
- 6) 藤野真樹, 石黒太郎, 八木洋輔, 西田陽一郎, 三條伸夫, 横田隆徳. 典型的 CIDP で発症しIVIg では効果不十分となり長期PE 維持療法を要した治療難渋例 4 例の臨床的検討. 第 33 回日本神経免疫学会学術集会. 佐賀, 2021.10.21-22
- 7) 三條伸夫, 能勢裕里江, 上野育子, 立石宇貴秀, 佐々木真理, 横田隆徳. 硬膜瘻孔閉鎖術後の脳表ヘモジデリン沈着症に対する鉄キレート剤の有効性評価. 第 39 回日本神経治療学会学術集会. 2021.10.29
- 8) 天野晶子, 三條伸夫, 安楽泰孝, 中木戸誠, 松原悦朗, 永田哲也, 西田陽一郎, 荒木 亘, 津本浩平, 片岡一則, 横田隆徳. ナノミセル内包型抗 A β オリゴマー抗体におけるピログルタミル化 A β 減少効果. 第 8 回日本アミロイドーシス学会学術集会. 東京, 2021.11.19
- 9) 天野晶子, 三條伸夫, 安楽泰孝, 中木戸誠, 松原悦朗, 永田哲也, 西田陽一郎, 荒木 亘, 津本浩平, 片岡一則, 横田隆徳. ナノミセル内包型抗 A β オリゴマー抗体投与によるアルツハイマー病態改善効果. 第 40 回日本認知症学会学術集会. 東京, 2021.11.26-28.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 （総合）分担研究報告書
 研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

本邦におけるGSS-P102Lの臨床疫学的検討

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

研究要旨

1999年4月から2021年9月までにクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランス委員会で検討された症例のうち GSS-P102L を抽出し、その臨床的特徴について検討した。発症の地理的分布のほか、臨床パラメータと全経過との関連を調査した。全国で合計 138 例の GSS-P102L 症例が集積された。現在の居住地は九州が 62.3%であり、九州で生まれ九州以外へ移住した者を含めると 76.1%にのぼった。初発症状は小脳失調が 75.9%と最多で、次いで認知症が 14.6%であった。MRI 高信号の有無と全経過との関連を調べると、高信号ありの方が高信号なしに比べて有意に全経過が短かった(44.7 vs 81.1, $p<0.0001$)。脳波 PSD の有無と全経過との関連では、PSD ありの方が有意に全経過が短かった(38.8 vs 66.3, $p=0.0103$)。GSS-P102L 138 例の解析は過去最大である。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

1999年4月から2021年9月までにクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランス委員会で検討された症例のうち GSS-P102L を抽出し、その臨床的特徴について検討した。発症の地理的分布のほか、臨床パラメータと全経過との関連を調査した。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

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

現在の居住地は九州が 62.3%であり、九州で生

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

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

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

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

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

D. 考察

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

高信号、脳波PSDが急速進行性のマーカーとして有用である。また、同一家系内に進行速度の異なる症例が混在することより、この病像の違いは遺伝的要因のみでは説明できないと考えられる。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書
 研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究

研究分担者：齊藤延人 東京大学医学部附属病院

研究協力者：高柳俊作 東京大学医学部附属病院

研究要旨

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

A. 研究目的

本研究は「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」に該当する。

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

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会承認を得ている。

C. 研究結果

1) 新規インシデント事例と検討事項

令和3年は新規インシデント事案が2例あり、webによる施設調査を行った。

1例目は、原因不明の言語障害を呈し頭部MRI画像上DWIhighの病変を認めた患者に対する生検術症例であった。術後すぐにはプリオン病とは診断がつかず、剖検を行い、剖検脳のwestern blotによりプリオン病と診断。2021年9月、当該施設とweb会議を行い、当該手術にてバイポーラ-

が、ガイドライン通りに滅菌されていない事を確認。リスク保有可能性者を今後同定し、フォローアップする方針となった。

2例目は、原因不明の意識障害を呈し頭部MRI画像上DWIhighの病変を認めた患者に対する生検術症例であった。術後すぐにはプリオン病とは診断がつかず、手術検体のwestern blotによりプリオン病と診断。2022年1月、当該施設とweb会議を行い、当該手術にてバイポーラが、ガイドライン通りに滅菌されていない事を確認。リスク保有可能性者を今後同定し、フォローアップする方針となった。

2) 上記以外にこれまでに20事例がフォローアップの対象となっている。このうち今年度末までに11事例の10年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、二次感染の発生はない。

D. 考察

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

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

令和2年10月9日に厚生労働省宛に健康危険情報（グレードA）の通報を行ったのを受けて、令和3年7月、厚生労働省から各都道府県衛生

主管部宛に『手術器具を介するプリオン病二次感染予防策の遵守について』の通知が発出され、手術器具の洗浄滅菌条件に関する製造販売業者の自己点検や添付文書の改訂などが行われる予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書
 研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

神経内視鏡（軟性鏡）滅菌のプリオン病感染予防ガイドライン対応状況

研究分担者：太組一朗 聖マリアンナ医科大学脳神経外科

研究要旨

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

A. 研究目的

貸出機器インシデント可能性事例に端を発し、令和3年7月13日にはプリオン病感染予防ガイドライン2020(2020GL)遵守を促す6課長通知が発出された。ここでは製造販売業者が再使用可能な手術用機械器具（本件医療機器）の添付文書を点検し、「本品（註：本件医療機器）がハイリスク手技に使用された場合には、プリオン病感染予防ガイドラインに従った洗浄、滅菌を実施すること」及び「本品がプリオン病の感染症患者への使用及びその汚染が疑われる場合には、製造販売業者又は貸与業者に連絡すること」との記載があることを確認するように促されている。さらに、点検結果を独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に報告するよう示されている。

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

B. 研究方法

寄せられた質問内容を個別に検討した。報告者による個別回答、もしくはサーベイランス事務局・インシデント事務局を含めたWEB会議、メール審議、インシデント委員会でのディスカッション等を経て回答を作成した。いずれも神経内視鏡（軟性鏡）に対する洗浄滅菌に関する内容であ

った。サーベイランス事務局・インシデント事務局を交えて2020GL作成者で協議を行う、インシデント委員会で議題にして協議を行う、などにより解答案を作成した。

（倫理面への配慮）

個人情報等はなく、該当しない。

C. 研究結果

3件（医療者1件・製造販売業者2件）の相談があった。

（相談事例1）

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

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

（答）その通りです。

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

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

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

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

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

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

(相談事例2)

相談者：滅菌器製造販売業者
連絡経路：日本神経学会

(質問趣旨)

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

(回答趣旨)

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

(相談事例3)

相談者：神経内視鏡製造販売業者
連絡経路：厚生労働省

(問)

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

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

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

(答) プリオン病感染予防ガイドライン（2020年版）には過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌の詳細説明がありません（41ページ）。解説5行目以降、アルカリ洗浄剤＋過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌において『2サイクル滅菌を実施すれば不活性化が確認されている』という記載はステラッド50・ステラッド100Sに該当する内容です。添付文書には当該最新ガイドラインを引用する形でご記載いただくこともできようかと思えます。同ページに記載された、2007年に本項に導入された過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌器、とはステラッドNXタイプがこれに該当します。

念のためガイドライン該当箇所および補足〔（ ）内の注〕を下記に提示します。

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

D. 考察

なし

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

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

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

E. 結論

脳神経外科手術で使用される軟性内視鏡はビデオスコープ（VEF）が大きなシェアを占めている。

2020GLで示された非耐熱性機器である軟性内視鏡の洗浄滅菌は過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌器（50, 100S）により対応可能であり、100Sタイプは現行でも販売中である。

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【書籍】

1) 太組一朗. II. 周術期における感染予防対策

脳神経外科手術器械の滅菌法とプリオン病 脳神経外科手術のための術後感染症予防実践マニュアル. メジカルビュー社 東京, 2021.80-85

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

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書
 研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

**プリオン病サーベイランス委員会で検討した周期性脳波異常解析の続報：
 4000 サーベイランス症例の検討、特に V180I に注目して**

研究分担者：黒岩義之	財務省診療所
研究協力者：太組一朗	聖マリアンナ医科大学脳神経外科
研究協力者：村井弘之	国際医療福祉大学脳神経内科学
研究協力者：春日健作	新潟大学新潟大学脳研究所・脳神経内科学分野遺伝子機能解析学分野
研究協力者：中村好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究協力者：山崎敏正	九州工業大学
研究協力者：藤野公裕	帝京大学溝口病院
研究協力者：平井利明	帝京大学溝口病院
研究協力者：佐藤克也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 保健科学分野
研究協力者：原田雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科
研究協力者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経病態学分野
研究協力者：山田正仁	九段坂病院内科（脳神経内科）
研究協力者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター

研究要旨

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

A. 研究目的

（プリオン病サーベイランス委員会で検討した周期性脳波異常解析の続報：4000 サーベイランス症例の検討、特に V180I に注目して）
 プリオン病の脳波診断の実態と改善点をビッグデータで明らかにする。

イランス脳波を解析した。gCJD の内訳は V180I 変異が 252 例 (59%)、P102L 変異が 63 例 (15%)、E200K 変異が 58 例 (14%)、M232R 変異が 54 例 (13%) であった。

（倫理面への配慮）

臨床研究倫理指針を遵守した。

B. 研究方法

頭部 MRI を施行した孤発性 sCJD(1637 例)、遺伝性 gCJD(441 例)、硬膜移植 dCJD(23 例)、非 CJD[nonCJD](947 例)、計 3048 例のサーベ

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totalCJDで60% (1257/2101)、sCJDで70% (1138/1637)、gCJDで24% (105/441)、dCJDで61% (14/23)であった。gCJDの内訳ごとのPSD頻度はV180I変異が4% (10/252)、P102L変異が11% (7/63)、E200K変異が74% (43/58)、M232R変異が70% (36/54)であった。nonCJD群のPSD頻度は11% (104/947)で、PSDがみられた疾患はてんかん重積、辺縁系脳炎、代謝性脳症、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、橋本脳症、ウェルニッケ脳炎などであった。[PSD陽性]totalCJD群(1257例)と[PSD陰性]totalCJD群(844例)の比較、[PSD陽性]sCJD群(1138例)と[PSD陰性]sCJD群(499例)の比較、[PSD陽性]gCJD群(105例)と[PSD陰性]gCJD群(336例)の比較、いずれにおいても脳MRIで大脳皮質と基底核の異常信号出現パターンは有意に異なっていた (Chi-square test, $p < 0.0001$)。PSD陽性群ではPSD陰性群よりも有意にMRI異常高信号が大脳皮質と基底核の両方にみられる頻度が高かった。totalCJD群で高信号が大脳皮質と基底核の両方にみられる頻度はPSD陽性群では56.2%(706/1257)、PSD陰性群では32.9%(278/844)であった。RT-QUIC、14-3-3、総タウ蛋白の陽性率はPSD陽性群がPSD陰性群を有意に高かった。

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 黒岩義之, 平井利明, 藤野公裕, 他: 口蓋ミ

オクローヌス、オリーブ核、Guillain-Mollaret 三角路. 脳神経内科. 2021; 94(1):94-98.

- 2) 平井利明, 黒岩義之. COVID-19における嗅覚・味覚・免疫・凝固系の4重障害: COVID-19関連神経免疫凝固異常症候群(CANS). 脳神経内科 2021;95:515-527.
- 3) 黒岩義之, 平井利明, 水越厚史, 中里直美, 鈴木高弘, 横田俊平, 北條祥子. 視床下部性ストレス不耐・疲労症候群としての環境ストレス過敏症(環境ストレス不耐症). 自律神経 2021.
- 4) 黒岩義之, 平井利明, 横田俊平, 藤野公裕, 山崎敏正. 自律神経科学元年の幕開け: 今後の動向を考える. 自律神経2021;58:1-9.
- 5) 黒岩義之, 平井利明, 藤野公裕, 横田俊平, 山崎敏正. 側頭葉てんかんと異常感覚発作: 幻嗅(鉤回発作)を中心に. 脳神経内科 2021;94:366-372.
- 6) 黒岩義之, 平井利明, 藤野公裕, 横田俊平, 山崎敏正. 無意識の脳決断を担うdefault modenetwork. 脳神経内科2021;94:175-177.
- 7) 黒岩義之: プロブレム Q&A 化学物質過敏症対策[専門医・スタッフからのアドバイス] (水城まさみ, 小倉英郎, 乳井美和子・著. 宮田幹夫・監修. 緑風出版)に関する書評. 臨床環境医学, 2021.

2. 学会発表

- 1) 平井利明, 渡邊大祐, 富田雄介, 高橋美紀子, 川本雅司, 山田昌興, 黒岩義之, 馬場泰尚. 多発性脳幹・脊髄病変で発症し, 診断に苦慮した組織球肉腫の46歳男性例. 第239回神経学会関東地方会. 東京, 2021.
- 2) Kuroiwa Y, Hirai T, Fujino K. Periodic EEG abnormality update learned from nationwide 3000 surveillance data on prion disease. International Joint meeting in Kansai 2020 (第23回日本薬物脳波学会・第37回日本脳電磁図トポグラフィ研究会). 2021.2.25-3.1 (オンデマンド配信)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書
 研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

**遺伝性プリオン病の着床前遺伝学的検査をめぐる状況（続報）、
 および、プリオン病相談事例からの考察**

研究協力者：田村智英子 FMC東京クリニック

研究要旨

プリオン病の患者・家族の心理的・社会的支援に関する検討の一環として、プリオン病患者・家族のカウンセリングを実施してきたが、本年度は、これまでで少なかった遺伝性プリオン病の一種である致死性家族性不眠症（FFI）の複数の相談事例から、難治性の不眠症のある人々がインターネット情報を目にして自身がFFIに罹患していると強く思い込み疾患を否定してもなかなか納得してもらえないケースがあることが示唆された。今後、インターネット情報配信時には、そうした誤解を引き起こさないような配慮が必要と思われる。

また、遺伝性プリオン病家系における着床前遺伝学的検査（PGT-M）に関して、日本産科婦人科学会の改定見解が2022年1月に発表され、成人発症性の疾患を対象外とすることについて「原則」という文言が入ったことにより、状況によっては例外的に遺伝性プリオン病のPGT-Mが日本産科婦人科学会の審査で認められる可能性が出てきた。今後も情報を注視していく必要がある。また、PGT-Mを考慮する場合、その前の段階として、遺伝性プリオン病の未発症アトリスク者における発症前遺伝学的検査の相談も増えることが予想される。今後、関係者の間で、臨床現場におけるPGT-Mや発症前遺伝学的検査の対応の仕方について議論を深め、情報を共有していくことが望ましいと考えられる。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

また、遺伝性プリオン病のPGT-Mに関して、国内外の情報を昨年度に引き続き収集、論点整理を行った。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

（1）FFIの相談事例とインターネット情報の関連について

本年度、これまでほとんど相談がなかった致死性家族性不眠症（FFI）の相談が3件あった。いずれも、難治性不眠症の患者で、インターネット検索をしたら自分の症状がFFIに合致する、自分はFFIに違いないと思うが医師がとりあってくれない、神経内科受診したがプリオン病ではないと言われたといった相談であった。問題点としては、①これらの人々はいわゆる心気症（身体症状または身体機能に対する誤った解釈に基づき、重病にかかっているのではないかという恐怖や考えにとらわれてしまう障害で、適切な医学的評価や説明を受けても、自分が疾患を有しているという考えが持続する）に近い状況にあると思われ、医学的にプリオン病が否定されても納得できない状態が続いており、支援や対応が難しい、②難治性不眠症の人たちが目にして飛びついてしまうようなFFIの情報がインターネット上に存在していると思われた、という2点があげられた。心気症傾向のある人は、いったん自身がFFIだと思い込んでしまうと、検査を重ねて医学的に診断し疾患を否定しても納得していただくことが非常に難しい。したがって、プリオン病の専門的な情報発信の際には、②のような状況を引き起こさ

ないような配慮がなされることが望ましいと考えられた。

(2) プリオン病の着床前遺伝学的検査 (PGT-M) について

遺伝性プリオン病は、プリオン蛋白遺伝子 (*P RNP*) における病的バリエーションの存在が生殖細胞系列 (germline) の細胞に認められる状況で、臨床病態により、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (GSS)、致死性家族性不眠症 (FFI) などの名称で呼ばれている。これらの遺伝性プリオン病は、常染色体顕性遺伝 (優性遺伝) 形式をとり、病的バリエーションは親から子へ1/2の確率で伝わる。

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

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

一方日本では、PGT-Mに関する法律は存在しないが、日本産科婦人科学会のルールによる制限があり、PGT-Mは必ず体外受精・顕微授精を必要とし、生殖医療の専門家が日本産科婦人科学会の見解に基づいて診療を実施することが求められることから、必ずしもPGT-Mが利用しやすい状況にはない。日本産科婦人科学会は、これまで、小児期発症の重篤な遺伝性疾患に限定してPGT-M実施を認めてきたため、遺伝性プリオン病のように主に成人後に発症する疾患においては、日本産科婦人科学会が認める形でのPGT-Mは実施できない状況が続いていたことを昨年度報告した。

しかし、2022年1月、日本産科婦人科学会は、

PGT-Mについて、改訂見解を発表した (同学会の倫理委員会内、重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査に関する審査小委員会のサイトに掲載されている)。改訂見解では、PGT-M実施を認める状況に関する文言が「原則、成人に達する以前に日常生活を強く損なう症状が出現したり、生存が危ぶまれる状況になり、現時点でそれを回避するために有効な治療法がないか、あるいは高度かつ侵襲度の高い治療を行う必要がある状態」となった。この文章は一見以前と変わらず小児期発症の疾患でなければ実施が認められないように見えるが、以前の見解にはなかった「原則」という言葉が入ったことから、例外的に認められる事例があるかもしれない余地を想像させ、成人発症疾患でも状況によりPGT-M実施が可能になるかもしれないと、関係する医療者が話をしている状況である。なお、PGT-M実施施設が1例ごとに日本産科婦人科学会に申請、承認を得なければならない状況は以前と変わらないが、これまで申請されたことがない疾患が初めて申請された場合、日本産科婦人科学会の小委員会の判断のみではなく、当該疾患の専門家を招いた個別審査会で審議される仕組みもあらたにつくられた。一度個別審査会が非承認とした場合は、その決定はくつがえせないで、個別審査会に招かれた専門家の発言は需要であるが、今後、遺伝性プリオン病のPGT-Mが審査にあがってきたときに、個別審査会で当該疾患はPGT-M実施対象として認めるべきという意見を述べることで、日本における遺伝性プリオン病のPGT-M実施の道が開ける可能性もある。

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

PGT-Mに関しては、胚を選別するということに対して強固な反対意見もある一方で、遺伝性疾患家系の当事者がPGT-M利用を切に願っているケースもあり、反対派と賛成派の議論がまとまることは難しく、欧米では、こうしたPGT-Mは、強制されるものではなく、希望する人が選ぶことができる選択肢として位置づけられている。日本においてどのような位置づけとしていくかは今

後の検討課題であるが、現在、プリオン病の遺伝子検査受検数が増えない理由のひとつとして、「遺伝性とわかって、不安になるだけで出来る出来ない、結婚や育児計画に影響してしまうだけなので調べないでいたほうがよいかもしい」という発想がある。これが、「家族のプリオン病が遺伝性とわかった場合は、PGT-Mを利用して子どもには伝えないようにすることができるかもしれない」「わかっておくメリットがあるから親戚にも教えてあげよう」という話になれば、プリオン病患者の遺伝子検査数が増える可能性もあり、プリオン病の病態解明の進歩にもつながるかもしれない。

なお、PGT-M実施例が増加しつつある欧米では、PGT-Mを前提とした未発症アットリスク者の発症前遺伝学的検査の件数が少しずつ増加している。今後、日本でもPGT-Mを検討する状況が増えてくると、それにもなると、遺伝性プリオン病患者の未発症血縁者（アットリスク者）における発症前遺伝学的検査の相談が増える可能性がある。発症前遺伝学的検査の論点は昨年度報告したが、いろいろなポイントについて専門家の間で議論が進み情報が共有されていくことが望ましい。また、遺伝性プリオン病においては、*P^{RNP}*遺伝子の変化（病的バリエーション）の箇所によって、浸透率（実際に症状を発症する率）が大きく異なり、P102L、E200Kのようにほぼ100%発症するものから、M232R、V180Iのように浸透率が1%未満で、家系内罹患者は1人しか観察されない事例が多い状況もある。こうしたことは発症前遺伝学的検査を行うかどうかを左右する状況であるが、浸透率が低くてもPGT-Mは行っておきたいという希望が出てくる可能性も十分考えられる。浸透率が1%未満の遺伝子の変化を調べる発症前遺伝学的検査を行う意義は、その人の将来を知るといった目的においては低いと考えられるが、PGT-M目的であれば発症前遺伝学的検査を行う意義ありとするのか、浸透率1%未満の遺伝子の変化のある胚を排除するPGT-Mも実施する意義がないとするのかといった点についても、容易に結論が出るとは思えないが、そうした論点があることを周辺の医療者が知っておくことは重要である。

D. 考察

インターネット上の情報がたくさん掲載されるようになり、医学的な心配のある人々がインターネット情報を検索し判断に用いるケースは急速に増えている。そうした中で、FFIの情報を目にした難治性不眠症のある人々が自身がFFIだと誤って思い込んでしまうケースを複数経験し

た。心気症傾向のある人々は、一度自分がその病気だと思い込むと、どんなに医学的な検査を重ねて病気はないと伝えても納得してもらえないことが難しいため、最初の時点で「自分はFFIかもしれない」と間違っと思いついてしまうことがないような情報発信の工夫が必要である。プリオン病のインターネット情報サイト作成の際に、こうした点にも配慮していくことが望ましいと考えられた。

遺伝性プリオン病家系の人々にとって、プリオン病という治療法のない重篤な疾患は、できれば次世代に伝えたくないと感じるのは当然である。日本でのPGT-M実施は、日本産科婦人科学会の審査上、容易ではないが、2022年1月に発表された日本産科婦人科学会の改定見解により、遺伝性プリオン病のような成人発症性の疾患でも例外的にPGT-M実施が認められる可能性が出てきた。今後の状況を注視するとともに、PGT-Mという選択肢を希望する人々に対する支援、通院や費用負担を減らすための方策の検討など、引き続き議論していく必要がある。また、PGT-Mを前提として、遺伝性プリオン病家系の未発症アットリスク者における発症前遺伝学的検査実施を検討するケースが増えることが予想され、発症前遺伝学的検査の実際についての情報を関係者が共有できる体制づくりも検討していく必要があり、患者・家族との話し合いのポイントや支援のノウハウの蓄積も望まれる。

E. 結論

プリオン病患者・家族に対する支援の一環として、FFIに関する相談事例の振り返りと、日本産科婦人科学会から発表されたPGT-Mに関する改訂見解の中身と今後の見通しについて整理した。着床前、発症前の遺伝学的検査をめぐり、支援のあり方や臨床における取り扱いのノウハウの蓄積、共有が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
濱口 毅、 山田正仁.	プリオン病, 遅発性ウイルス感染症	園生雅弘 北川一夫 青木正志	脳神経疾患最新の治療 2021-2023	南江堂	東京	2021	131-135
浜口 毅、 山田正仁.	プリオン病	山田正仁	認知症診療実践ハンドブック 改訂2版	中外医学社	東京	2021	384-393
浜口 毅、 山田正仁.	プリオン病	鈴木則宏	最新ガイドラインに基づく神経疾患診療指針 2021-2022	総合医学社	東京	2021	442-445
浜口 毅、 山田正仁.	プリオン病	技術情報協会	創薬研究者・アカデミア研究者が知っておくべき最新の免疫学とその応用技術	技術情報協会	東京	2021	184-188
金谷泰宏	健康支援と社会保障② 公衆衛生 難病対策	平野かよ子	ナーシング・グラフィカ	メディカ出版	大阪	2021	P19 6-20 3
佐藤克也	プリオン病	Pharma Medica編	Pharma Medica	メディカルレビュー社	大阪	2021	63-68
村山繁雄、 齊藤祐子	GGC リポート 病	宇川義一	Annual Review w神経2021	中外医学社	東京	2021	14-20
太組一朗	周術期における感染予防対策 脳神経外科手術器械の滅菌法とプリオン病	宮本享 井川房夫 三國信啓 森田明夫	脳神経外科手術のための術後感染症予防実践マニュアル	メジカルビュー社	東京	2021	80-85
松林泰毅、 三條伸夫.	プリオン病・クロイツフェルト・ヤコブ病		疾患の原因遺伝子・タンパク質の解析と診断/治療技術の開発	技術情報協会	東京	2021	
浜口 毅、 山田正仁.	プリオン病	山田正仁	脳神経系の感染症—診断と治療の最前線	医歯薬出版	東京	2022	134-139
山田正仁	プリオン病	鈴木則宏	脳神経内科学レビュー 2022-'23	総合医学社	東京	2022	335-340

平田浩聖、 三條伸夫.	脳脊髄液検査に おける腰椎穿刺 の手技とポイント	岩田淳 橋本衛	アルツハイマ ー病治療の新 たなストラテ ジー	先端医学 社	東京	2022	
三條伸夫	亜急性硬化性全 脳炎		BIG DOC家庭 医学大全科(七 訂版)	研友企画	東京	2022	
小野大介、 三條伸夫.	進行性多巣性白 質脳症		脳科学事典		東京	随時 公開	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版
Hamaguchi T, Kim JH, Hasegawa A, Goto R, Sakai K, Ono K, Itoh Y, Yamada M.	Exogenous A β seeds induce A β depositions in the blood vessels rather than the brain parenchyma, independently of A β strain-specific information	Acta Neuropathol Commun	9	151	2021
Zhang W, Xiao X, Ding M, Yuan J, Foutz A, Moudjou M, Kitamoto T, Langeveld JPM, Cui L, Zou WQ.	Further characterization of glycoform-selective prions of variably protease-sensitive prionopathy	Pathogens	10(5)	513	2021
Kobayashi A, Munesue Y, Shimazaki T, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T.	Potential for transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease through peripheral routes	Lab Invest	101(10)	1327- 1330	2021
Matsuzono K, Kim Y, Honda H, Anan Y, Hashimoto Y, Sano I, Iwaki T, Kitamoto T, Fujimoto S.	Optic nerve atrophy and visual disturbance following PRNP Y162X truncation mutation	J Neurol Sci	428	117614	2021
Cali I, Espinosa JC, Nemani SK, Marin-Moreno A, Camacho MV, Aslam R, Kitamoto T, Appleby BS, Torres JM, Gambetti P.	Two distinct conformers of PrPD type 1 of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129VV genotype faithfully propagate in vivo.	Acta Neuropathol Commun	9(1)	55	2021
Sano K, Iwasaki Y, Yamashita Y, Irie K, Hosokawa M, Satoh K, Mishima K.	Tyrosine 136 phosphorylation of α -synuclein aggregates in the Lewy body dementia brain: involvement of serine 129 phosphorylation by casein kinase 2	Acta Neuropathol Commun	9(1)	182	2021

Nakagaki T, Nishida N, Satoh K.	Development of α -Synuclein Real-Time Quaking-Induced Conversion as a Diagnostic Method for α -Synucleinopathies	Front Aging Neurosci	13	703984	2021
Dong TT, Akagi A, Nonaka T, Nakagaki T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Nishida N, Satoh K.	Formalin RT-QuIC assay detects prion-seeding activity in formalin-fixed brain samples from sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients	Neurobiol	159	105504	2021
Dong TT, Satoh K.	The latest research on RT-QuIC assays-a literature review	Pathogens	10(3)	30	2021
Honda H, Mori S, Watanabe A, Sasagasako N, Sadashima S, Đông T, Satoh K, Nishida N, Iwaki T.	Abnormal prion protein deposits with high seeding activities in the skeletal muscle, femoral nerve, and scalp of an autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease	Neuropathology	41(2)	152-158	2021
Fujita H, Ogaki K, Shiina T, Onuma H, Skuramoto H, Satoh K, Suzuki K.	V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease with cardiac sympathetic nerve denervation masquerading as Parkinson's disease: A case report	Medicine (Baltimore)	100(2)	e24294	2021
Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B, Collins S, Geschwind MD, Green A, Haik S, Kovacs GG, Ladogana A, Llorens F, Mead S, Nishida N, Pal S, Parchi P, Pocchiari M, Satoh K, Zanusso G, Zerr I.	Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease	Lancet Neurol	20(3)	235-246	2021

Shimoda W, Murata J, Nakatani A, Satoh K.	Concurrent validity of the ABC dementia scale with other standard scales: a New comprehensive instrument for assessing dementia in Japan	Dement Geriatr Cogn Disord	12	1-11	2021
Nakashima A, Moriuchi T, Matsuda D, Hasegawa T, Nakamura J, Anan K, Satoh K, Suzuki T, Higashi T, Sugawara K.	Corticospinal excitability during motor imagery is diminished by continuous repetition-induced fatigue	Neural Regen Res	16(6)	1031-1036	2021
Yokote H, Toru S, Nishida Y, Hattori T, Sanjo N, Yokota T.	Serum amyloid A level correlates with T2 lesion volume and cortical volume in patients with multiple sclerosis	J. Neuro	351	577466	2021
Tanei ZI, Saito Y, Ito S, Matsubara T, Motoda A, Yamazaki M, Sakashita Y, Kawakami I, Ikemura M, Tanaka S, Sengoku R, Arai T, Murayama S.	Lewy pathology of the esophagus correlates with the progression of Lewy body disease: a Japanese cohort study of autopsy cases	Acta Neuropathol	141	25-37	2021

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

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

Kuroda T, Akaza M, Miki K, Fujii S, Yagi Y, Kanouchi T, Sanjo N, Sumita K, Yokota T.	Sacral dural arteriovenous fistula mimicking multiple mononeuropathy	Clin Neurol Neurosurg	210	106993	2021
Tamaki K, Nishida Y, Sanjo N, Yokota T.	A patient with generalized myasthenia gravis facing an impending crisis triggered by early fast-acting treatment	Clin Exp Neuroimmunol	00	1-3	2021
Takahashi S, Sanjo N, Miyamoto S, Hattori T, Oyama J, Tateishi U, Yokota T.	Width of the third ventricle as a highly-sensitive biomarker in chronic progressive neuro-Behçet's disease	J Neurol Sci	421	117284	2021
Nose Y, Uwano I, Tateishi U, Sasaki M, Yokota T, Sanjo N.	Quantitative clinical and radiological recovery in post-operative patients with superficial siderosis by an iron chelator	J Neurol	269	2539-2548	2021
Koizumi R, Ueda N, Mugita A, Kimura K, Kishida H, Tanaka F.	Case Report: Extremely early detection of preclinical magnetic resonance imaging abnormality in Creutzfeldt-Jakob disease with the V180I mutation	Front Neurol	12	751750	2021
Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Ikeda T, Hamaguchi T, Ono K, Yamada M.	Cerebrospinal fluid cytokines and metalloproteinases in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation	Acta Neurol Scand	143	450-457	2021
Yamamoto S, Kayama T, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Yamada M, Abe K, Kobayashi S.	Rosmarinic acid suppresses tau phosphorylation and cognitive decline by downregulating the JNK signaling pathway	NPJ Sci Food	5	1	2021
村松大輝、 濱口 毅、 山田正仁.	Creutzfeldt-Jakob病	精神科	38	536-542	2021
濱口 毅、 山田正仁.	プリオン病	医学のあゆみ	277	135-140	2021

濱口 毅、 山田正仁.	プリオン病の伝播予防と治療法 開発の展望	神経治療	38	1-6	2021
濱口 毅、 山田正仁.	プリオン病による認知症	精神科治療学	36	234-235	2021
濱口 毅、 山田正仁.	クロイツフェルト・ヤコブ病	薬局	72(4) (増刊号 病気とく すり 2021)	199-203	2021
高尾昌樹	【神経疾患を克服する-わが国の 戦略(2)】 研究手法の最新の話 神経病理・ブレインバンク.	Clinical Neuroscience	39 (10)	1243- 1246	2021
高尾昌樹	エイジング・サイエンスと脳 加齢脳の神経病理学.	老年精神医学 雑誌	32	1319- 1323	2021
村山 繁雄、 松原 知康、 齊藤 祐子.	【タウオパチーの病態と臨床】 タウオパチーとParkinson症候 群. タウの異常構造の違いによ る病態の違い	脳神経内科	95 (4)	442-447	2021
能勢裕里江、 三條伸夫.	脳表ヘモジデリン沈着症の治療	神経治療学会 誌	38(2)	107-111	2021
三條伸夫	多発性硬化症の疾患修飾薬と進 行性多巣性白質脳症. シンポジ ウム13 : MS治療と神経保護	神経治療学会 誌			In press
坂井健二、 濱口 毅、 山田正仁.	脳アミロイドアンギオパチー	Clin Neurosci	39	132-134	2021

Araki W, Kanemaru K, Hattori K, Tsukamoto T, Saito Y, Yoshida S, Takano H, Sakata M, Yokoi Y, Omachi Y, Nagaoka U, Nagao M, Komori T, Tachimori H, Murayama S, Mizusawa H.	Soluble APP- α and APP- β in cerebrospinal fluids as potential biomarkers for differential diagnosis of mild cognitive impairment	Aging Clin Exp Res	34(2)	341-347	2022
Nakano H, Hamaguchi T, Ikeda T, Watanabe-Nakayama T, Ono K, Yamada M.	Inactivation of seeding activity of amyloid β -protein aggregates in vitro	J Neurochem	160	499-516	2022
Kosami K, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Nakamura Y.	Methionine homozygosity for <i>PRNP</i> polymorphism at codon 129 and susceptibility to human prion diseases: a case-control study using a nationwide database in Japan	J Neurol Neurosurg Psychiatr, Published Online	doi: 10.1136	328720	2022
Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Satoh K, Kosami K, Ae R, Kitamoto T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N.	Specific electroencephalogram features in the very early phases of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease	J Neurol Sci			in press
Hamaguchi T, Ono K, Yamada M.	Transmission of cerebral β -amyloidosis among individuals	Neurochem Res			in press
Hamada Y, Deguchi K, Tachi K, Kita M, Nonaka W, Takata T, Kobara H, Touge T, Satoh K, Masaki T.	Significance of cortical ribboning as a biomarker in the prodromal phase of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease	Intern Med	doi:10.2169/internalmicine	8354-21	2022
Satoh K.	CSF biomarkers for prion diseases	Neurochem Int	155	105306	2022

<p>Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira J, Takahashi E, Miyazaki Y, Mifune N.</p>	<p>Correlation of the symbol digit modalities test with the quality of life and depression in Japanese patients with multiple sclerosis</p>	<p>Mult Scler Relat Disord</p>	<p>57</p>	<p>103427</p>	<p>2022</p>
<p>Taniguchi K, Yamamoto F, Amamo A, Tamaoka A, Sanjo N, Yokota T, Kametani F, Araki W.</p>	<p>Amyloid-β oligomers interact with NMDA receptors containing GluN2B subunits and metabotropic glutamate receptor 1 in primary cortical neurons: Relevance to the synapse pathology of Alzheimer's disease</p>	<p>Neurosci Res</p>			<p>2022 in press</p>

V. 特筆業績

高齢発症孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床的特徴の検討

研究代表者: 九段坂病院内科(脳神経内科) 山田正仁

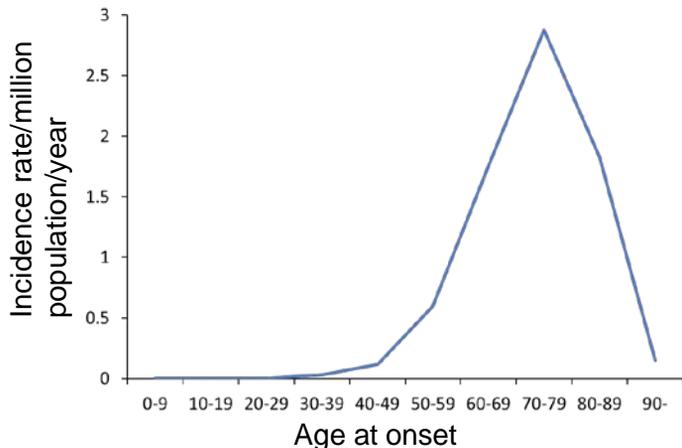
Clinical features of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

	≥80	<80	p Value
Age at onset			
Patients	236	1567	
Male/Female	98/138	686/881	NS
Pathologically confirmed cases (%)	34 (14.4)	269 (17.2)	NS
Age at onset, y, mean ± SD (range)	83.1 ± 2.8 (80-91)	67.3 ± 8.2 (30-79)	<0.0001
Disease duration, m, mean ± SD (range)	4.4 ± 4.6 (0-24)	6.2 ± 9.8 (0-168)	<0.0001
Symptom occurrence (%)			
Myoclonus	87.9	85.2	NS
Dementia	99.6	99.2	NS
Cerebellar signs	47.3	61.7	<0.0001
Pyramidal signs	64.2	63.0	NS
Extrapyramidal signs	52.2	57.5	NS
Visual disturbance	52.3	53.5	NS
Psychiatric symptoms	64.9	65.0	NS
Akinetic mutism	85.0	81.7	NS

Laboratory and MRI findings of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

	≥80	<80	p Value
Age at onset			
EEG			
Positive PSWCs (%)	91.1	91.7	NS
CSF			
Positive 14-3-3 protein (%)	89.2	82.2	0.015
Positive tau protein (%) Cut off 1200 pg/mL	94.7	87.9	0.008
Positive RT-QUIC (%)	85.5	84.7	NS
MRI			
Hyperintensities on T2WI, FLAIR images, or DWI (%)	98.1	96.6	NS
PrP genotyping			
Codon 129 polymorphism	MM 225 MV 7 VV 0	MM 1475 MV 47 VV 8	NS
Codon 219 polymorphism	EE 228 EK 2 KK 0	EE 1518 EK 5 KK 1	NS

Age-specific incidence rate of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease



The distribution of subtype of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

	≥80	<80	p Value
Age at onset			
Subtype, no. (%)			
MM1	24 (80)	140(64.2)	0.054
MM1+2	3 (10)	44 (20.2)	
MM2C	2 (6.7)	8 (3.7)	
MM2T	0	7 (3.2)	
MV1	1 (3.3)	0	
MV2	0	10 (4.6)	
VV2	0	2 (0.9)	
Others	0	7 (3.2)	

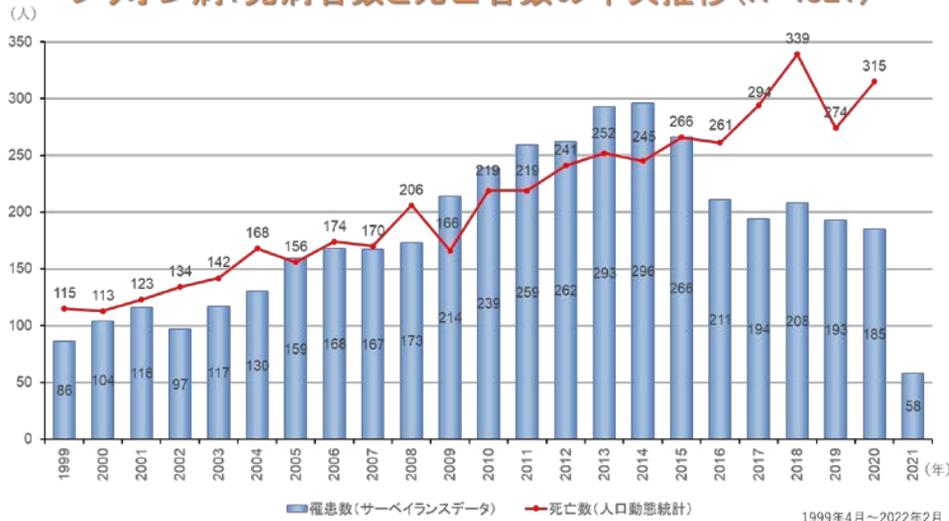
解説

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

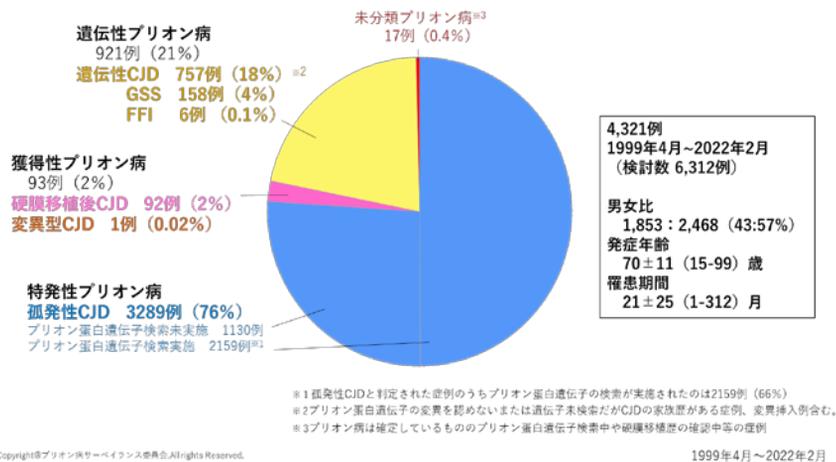
わが国のプリオン病の疫学的実態(2022年2月)

研究分担者: 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋

プリオン病:発病者数と死亡者数の年次推移(n=4321)



プリオン病の内訳



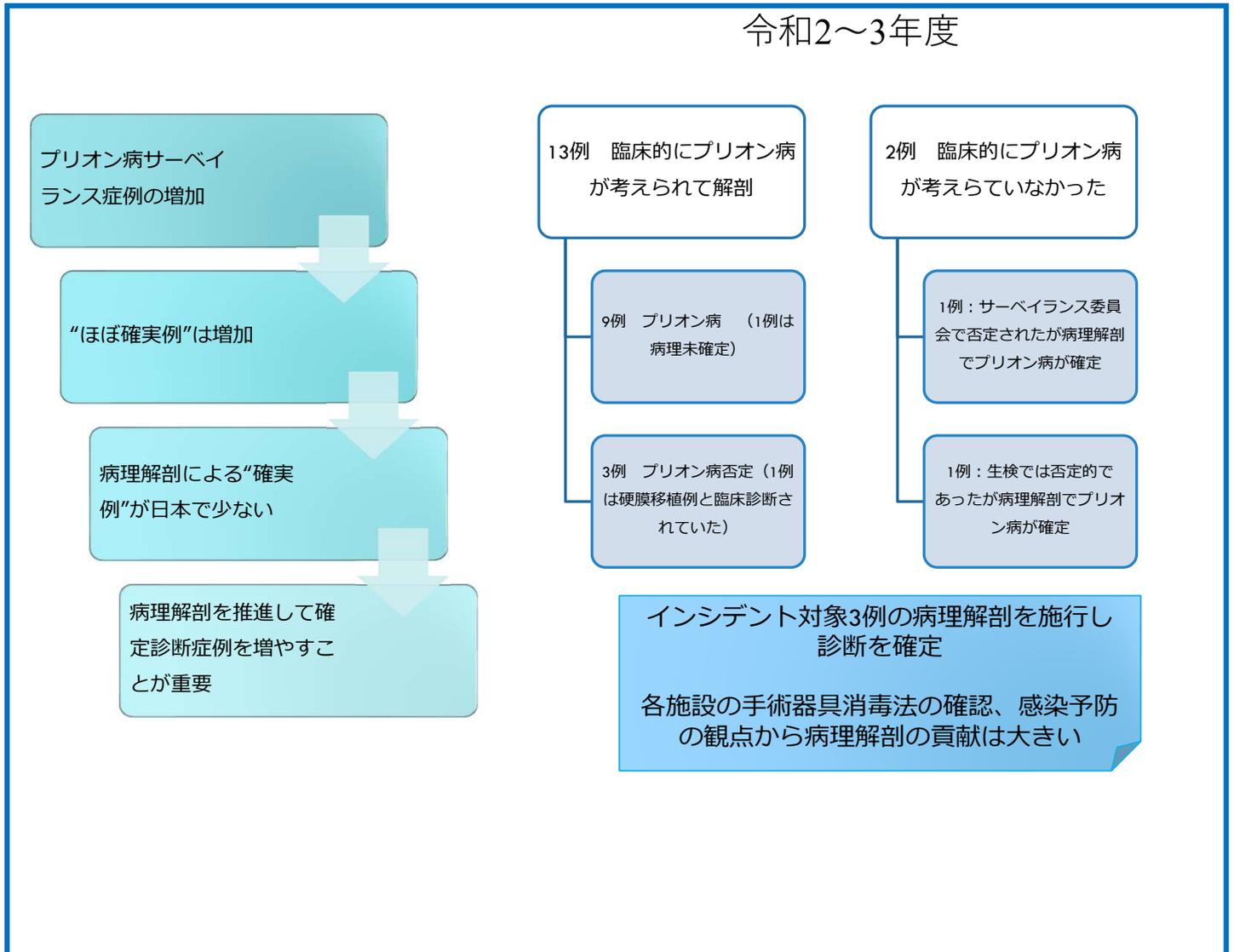
解説

1. プリオン病サーベイランス委員会は、1999年4月1日から2022年2月4日までに6312例を検討し、4321例をプリオン病と判定した。
2. 病型別にみると孤発性CJD 3289例(76%)、遺伝性プリオン病 921例(21%)、硬膜移植後CJD 92例(2%)、変異型CJD 1例(0.02%)であった。

※2015年以降、サーベイランス結果が人口動態調査数より少ないのは、調査が完了していないため

国立精神・神経医療研究センターにおける プリオン病解明の取り組み

研究分担者：国立精神・神経医療研究センター 高尾昌樹



解 説

1. 日本では、病理解剖を施行された確実例の症例が欧米に比し少ない。
2. 特に、生前プリオン病と診断されていて、解剖により否定される場合や臨床的に完全に否定してプリオン病の事があることから、病理解剖による診断は重要かつ公衆衛生学的観点からも必須といえる。

サーベイランスの遺伝子解析

研究分担者: 東北大学大学院医学系研究科 北本 哲之

プリオン蛋白遺伝子変異なし	233例
129M/M, 219E/E	207例
129M/V, 219E/E	16例
129V/V, 219E/E	2例
129M/M, 219E/K	6例
129M/M, 219K/K	1例
24bp deletion	1例
プリオン蛋白遺伝子変異あり	80例
P102L	6例
D178N	1例
V180I	54例(129M/Vは13例)
E200K	8例(219E/K 1例)
V180I, M232R	1例
M232R	9例
E200K, M232R	1例

解説

1. 2020年10月1日から2021年9月30日までの遺伝子解析を行った。
2. 遺伝子解析の総数は313例であった。
3. プリオン蛋白変異では、依然としてV180I変異が最多である。

プリオン病の二次感染リスク者の フォローアップに関する研究

研究分担者： 東京大学医学部附属病院 齊藤延人

手術器具等を介した、プリオン病の二次感染リスクに関して調査するため、
CJDインシデント委員会として活動。

インシデント事例フォロー状況

事案	CJD診断時期	告知対象者	事案	CJD診断時期	告知対象者
1	平成16年6月	11名	11	平成23年9月	60名
2	平成16年8月	10名	12	平成24年2月	58名
3	平成17年10月	12名	13	平成24年5月	5名
4	平成18年10月	7名	14	平成26年月	15名
5	平成18年9月	0名	15	平成27年1月	27名
6	平成13年6月	2名	16	平成26年12月	23名
7	平成15年3月	22名	17	平成27年9月	10名
8	平成18年3月	21名	18	平成30年10月	20名
9	平成20年1月	5名	19	平成30年6月	10名
10	平成21年7月	50	20	令和2年7月	10名

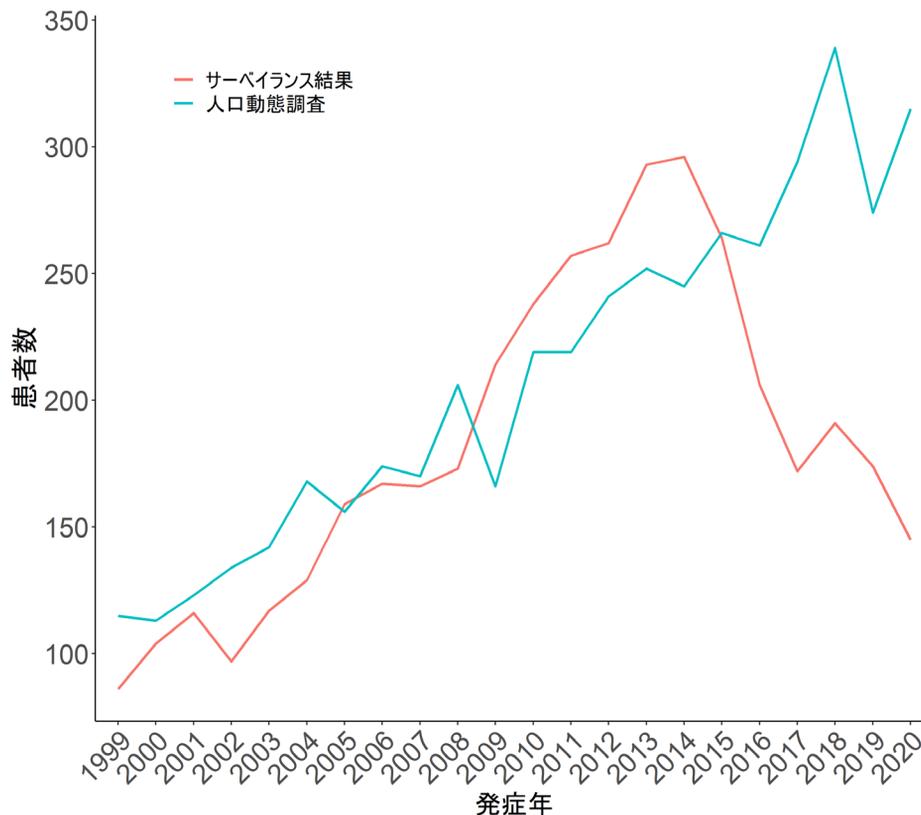
解 説

- 令和2年～3年は新規インシデント事案が3例あり随時調査を行った。また令和3年7月、厚生労働から各都道府県衛生主管部宛に『手術器具を介するプリオン病二次感染予防策の遵守について』の通知が発出され、手術器具の洗浄滅菌条件に関する製造販売業者の自己点検や添付文書の改訂などが行われる予定である。
- これまでに20事例がフォローアップの対象となっている。このうち今年度末までに11事例の10年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、二次感染の発生はない。

全国サーベイランスに基づくわが国の プリオン病の疫学像(1999年～2021年)

研究分担者：自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 阿江竜介

1. サーベイランス登録患者数と人口動態調査によるプリオン病の死亡者数の年次推移



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

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

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

¹値は性別については頻度（%）、年齢については中央値（四分位範囲）である。

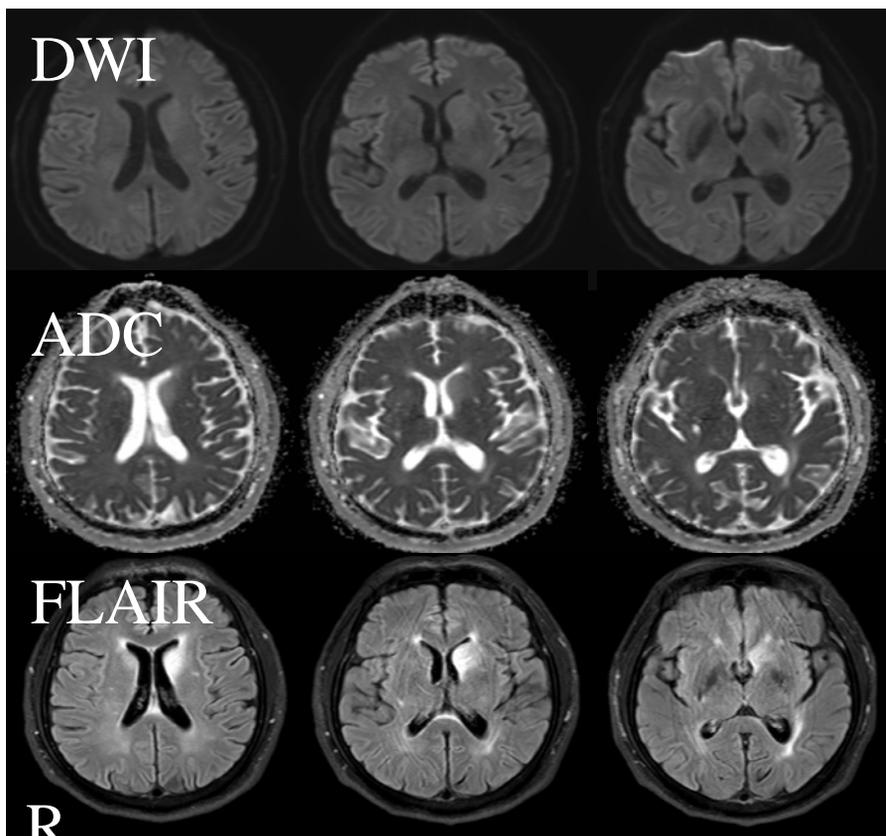
解 説

全国サーベイランスによるプリオン病の発症者数は増加傾向にある。登録までに数年を要するため、2014年以降は減少しているように見えるが、将来的には人口動態調査による死亡数に近づいていくと予想される。病型ごとの集計ではsCJD，gCJD，GSS，dCJDの順に患者数が多く，GSS以外の病型では女性の占める割合が大きい。

プリオン病における画像診断基準の有用性の検討

研究分担者: 徳島大学医歯薬学研究部 原田雅史

サーベイランスにおけるコンサルテーションにおけるMRI診断基準の有用性について後方視的に検討した。6例中2例が孤発性CJD、2例が遺伝性CJD、2例がプリオン病否定例であった。代表的な否定症例を下記に呈示する。



解説

1. FLAIRで左尾状核を主体とする明瞭な高信号病変。同病変は腫脹を伴い、尾状核周囲の白質(内包)にも及ぶ。
2. 同部位はDWIで信号変化は乏しくADCは上昇し、拡散亢進を示す。以上からはプリオン病は否定的であり、画像所見からは脳炎等の可能性が疑われた。
3. 病理で、血管周囲にリンパ球の集簇あり、B細胞や形質細胞が多い。追加免疫染色で、T細胞についてCD8細胞が優位で、傍腫瘍症候群の過去の病理報告に矛盾しないと判断された。

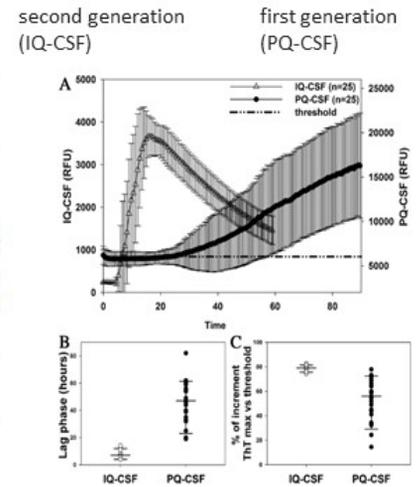
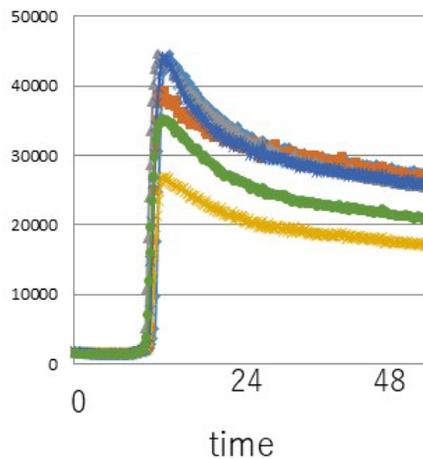
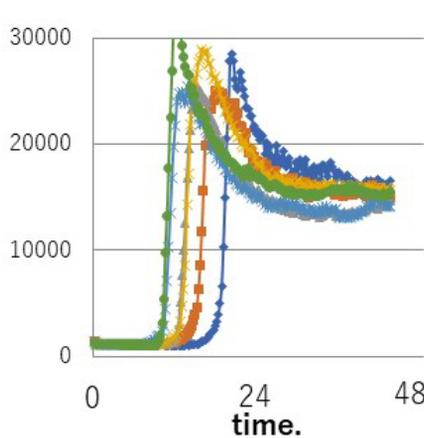
second generation RT-QUIC法の検討

研究分担者:長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 保健科学分野 佐藤 克也

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

first generation RT-QUIC

second generation RT-QUIC



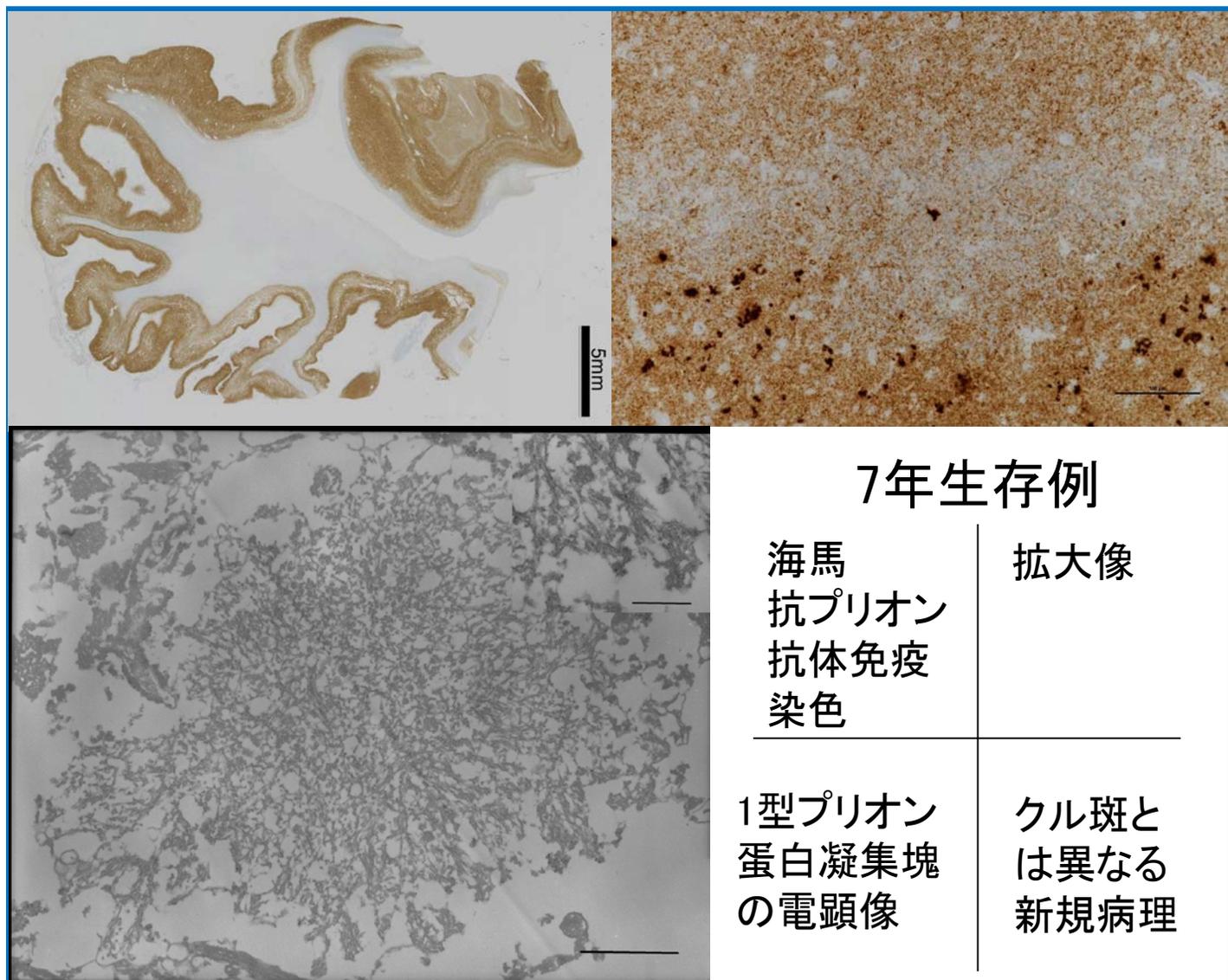
- first とsecond generation RT-QUIC法ではほぼ違いはない。
- 多数例での検討が必要。
- 問題点はすでに偽陽性が今まで2倍。
- 陽性と陰性の基準をどうするのか再検討する必要がある

解説

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

古典的クロイツフェルトヤコブ病長期生存例での プリオン蛋白凝集

研究分担者: 東京都健康長寿医療センター 村山繁雄

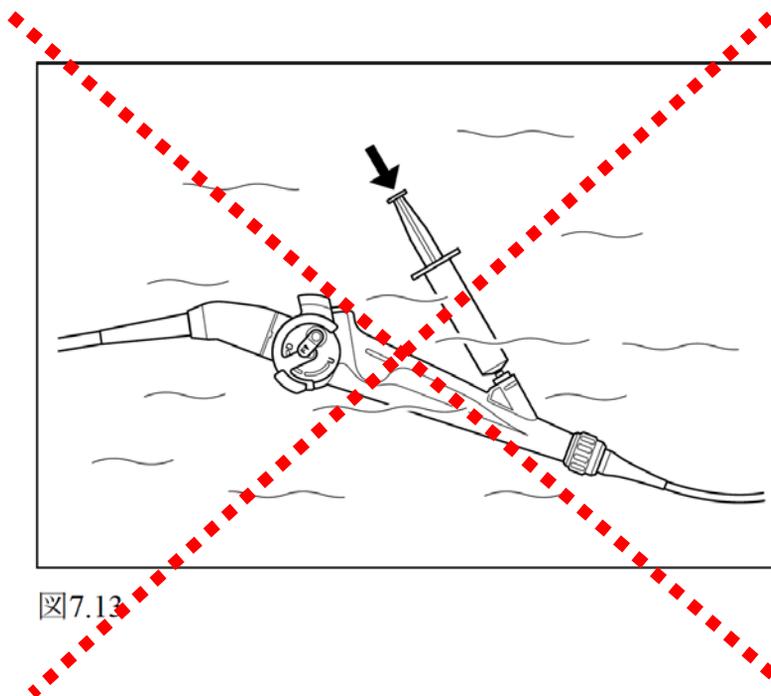


解説

1. プリオン病は、本邦では生存期間が長い。古典的クロイツフェルトヤコブ病（I型プリオン蛋白蓄積、プリオン遺伝子129番コドンが両方メチオニン）の長期生存例で、クル斑とは組織化学、電顕像が異なる凝集塊の多発を認めた。
2. 本邦では欧米に比し、長期生存例が多く、共通して認められる所見として、今後の診断において、注目していく必要がある。

神経内視鏡(軟性鏡)滅菌の プリオン病感染予防ガイドライン対応状況検証

研究分担者: 聖マリアンナ医科大学脳神経外科 太組一朗



OLYMPUS

取扱説明書

VISERA

VISERA 脳室ビデオスコープ
OLYMPUS VEF TYPE V

図7.13

神経内視鏡(軟性内視鏡ビデオスコープ)は過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌器(50, 100S)2サイクルで対応する。

解 説

1. 神経内視鏡(軟性内視鏡ビデオスコープ)は非耐熱性機器である。
2. 国内で販売されている過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌器(50, 100S)で2サイクルの洗浄滅菌を行うことにより、2020GL対応可能である。
3. 販売中の100Sタイプは、当面の間販売が継続されるのが望ましい。

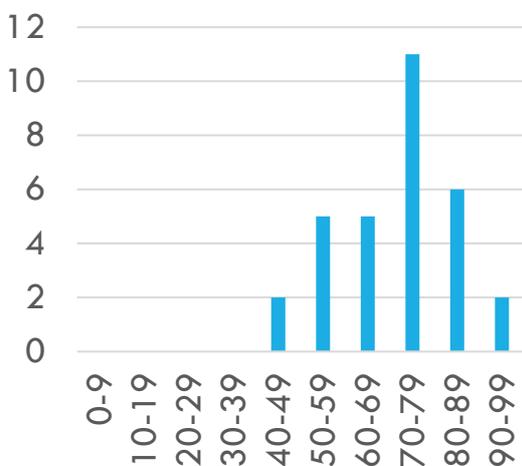
令和3年北海道地区のサーベイランス状況について

研究分担者：北海道大学神経内科 矢部一郎

令和2年11月～令和3年10月CJDサーベイランス調査(16名)

	孤発性CJD	遺伝性CJD	分類不能CJD	該当せず
例数	12	1	0	3
男：女	8：4	1：0		3：0
平均年齢(歳)	69.5	83		73.3
備考		V180I: 1例		症候性てんかん 2例 PML 1例

北海道地区の直近5年における否定例32例の検討
男性22例、女性10例
平均年齢71.25歳



初発症状	人	疾患分類	人
進行性認知症	9	脳炎	7
意識障害	6	認知症	6
ミオクローヌ	2	てんかん	5
歩行障害	2	変性疾患	2
視空間認知障	2	代謝性疾患	1
けいれん	2	薬剤性疾患	1
構音障害	1	精神疾患	1
喚語困難	1	外傷	1
幻覚妄想	1	脳血管障害	1
嘔声	1	その他	2
失行失認失読	1	不明	5
頭痛	1		
パーキンソニ	1		
発熱	1		
抑うつ	1		

解説

- 1.プリオン病が疑われた16名のサーベイランスを実施した。
- 2.孤発性CJD 12名と遺伝性CJD 1名を報告した。
- 3.直近5年の否定例32例を解析した。
- 4.プリオン病とCJD mimicsを鑑別するために、剖検による診断が重要である。

令和3年度 東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況

研究分担者: 東北大学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 青木正志

令和3年度 東北地方 プリオン病疑い症例数



• 青森	6 例
• 岩手	4 例
• 秋田	4 例
• 宮城	4 例
• 山形	2 例
• 福島	3 例
• 計	23 例

解 説

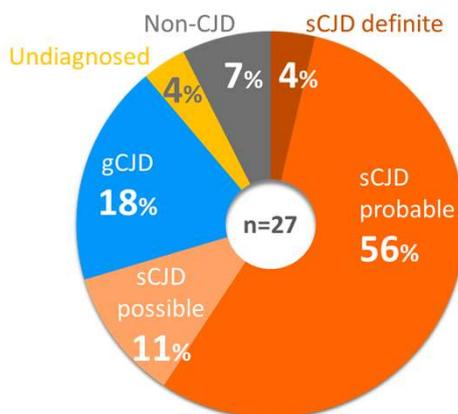
1. 23症例のプリオン疑い例
2. 14例が孤発性CJD疑い
3. 遺伝性プリオン病3例 すべてV180I変異

新潟・群馬・長野における2021年のプリオン病サーベイランス状況

研究分担者：新潟大学 小野寺理

2021年の新潟・群馬・長野におけるサーベイランス症例の内訳

	新潟	群馬	長野	Total
sCJD	5	7	7	19
Definite	0	0	1	1
Probable	5	5	5	15
Possible	0	2	1	3
gCJD	3	1	1	5
Definite	1	0	0	1
Probable	2	1	1	4
dCJD	0	0	0	0
Undiagnosed	0	1	0	1
non-CJD	1	1	0	2
Total	9	10	8	27



2017年～2021年に新潟・群馬・長野においてPSDを認めないためsCJD possibleと診断された12例

症例#	進行型	性別	年齢	PRPN コドン129	DWI高信号	CSF 14-3-3	CSF t-tau	CSF RT-QUIC
6823	急速	M	76	Met/Met	大脳皮質	+	+	-
7988	急速	M	75	未実施	大脳皮質・基底核・視床	+	+	-
7664	急速	F	77	未実施	大脳皮質・基底核	+	+	-
7574	急速	M	50	未実施	大脳皮質	+	+	+
7082	急速	M	72	未実施	大脳皮質	-	-	NA
5722	急速	M	69	未実施	無	-	-	NA
6665	緩徐	F	68	Met/Met	大脳皮質	+	+	+
7402	緩徐	F	59	Met/Met	大脳皮質	-	-	-
6440	緩徐	F	86	Met/Met	大脳皮質	-	-	-
7112	緩徐	M	79	Met/Val	大脳皮質	-	-	+
7473	緩徐	F	81	未実施	大脳皮質	+	+	-
5946	緩徐	F	78	未実施	大脳皮質	-	-	-

V180Iの可能性

MM2Cの可能性

V180Iもしくは
MM2Cの可能性

解 説

1. 新潟・群馬・長野3県において、2021年2月～9月にsCJD 19例、gCJD 5例を確認し、dCJDは認めなかった。
2. 2017年～2021年の5年間で、PSDを認めないためsCJD possibleと診断された症例は全体の10% (12/120) 存在し、PRPN検査を実施することでV180IもしくはMM2Cと診断される可能性がある症例が42% (5/12)存在した。

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

研究分担者: 東京医科歯科大 脳神経内科 三條 伸夫

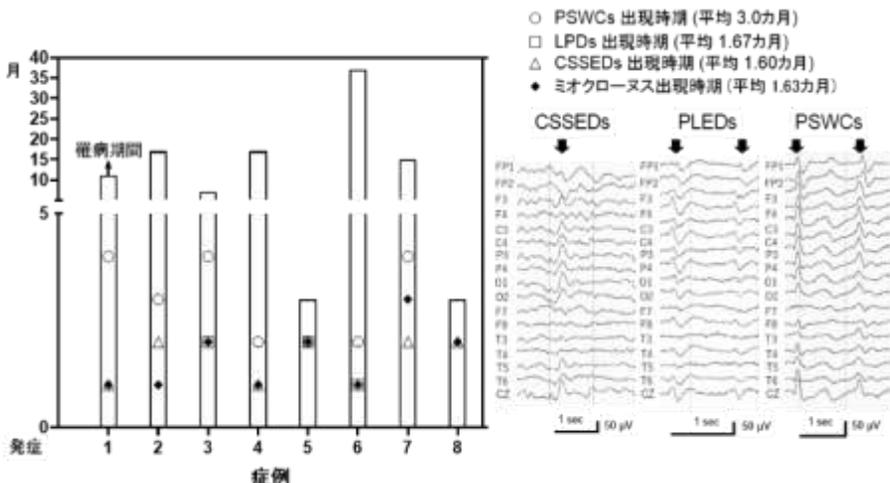
1. MM1/古典型 sCJD群の脳波上の突発波およびミオクローヌス出現時期

MM1/古典型 sCJDの脳波において、PSD出現前の病初期の変化は、以下の2種類に分類された。

①正中矢状面に沿った対称性の高振幅鋭波または棘徐波複合(central sagittal sporadic epileptiform discharges; CSSEDs)が出現するタイプ(5/8例; 62.5%)

②lateralized periodic discharges (LPDs)が出現するタイプ(3/8例; 37.5%)

フォローアップ脳波ではCSSEDs群では4/5例、LPDs群では3/3例、でPSDが出現した。



2. WHO診断基準を用いたMM1/古典型 CJD群の診断までの期間

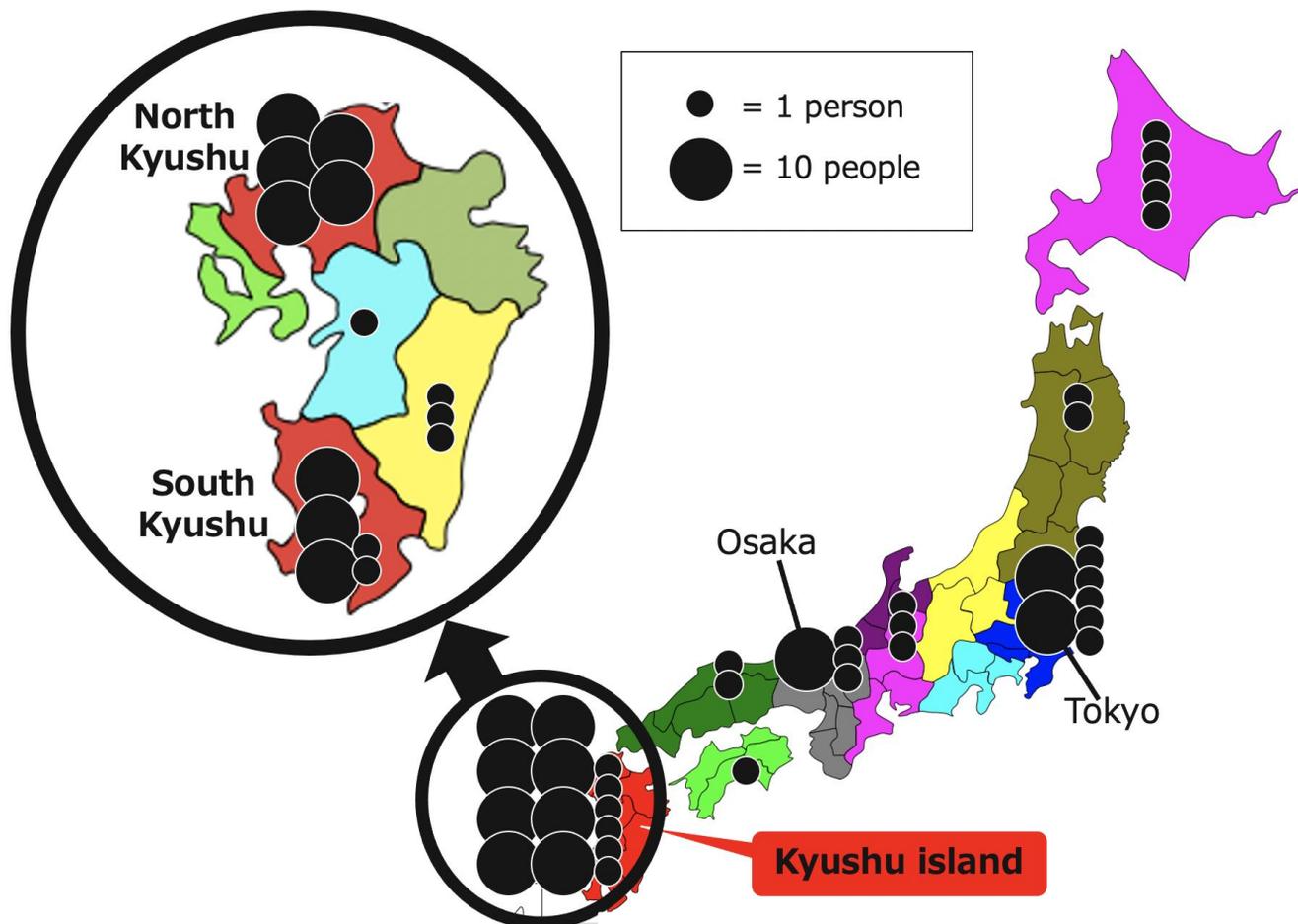
症例	diagnosis	診断までの期間			WHO診断基準項目を満たすまでの期間				初期脳波出現までの期間	
		definite	probable	CSSEDs/LPDsをPSWCsと同等に扱った場合	非進行性認知症	神経病理 (n=2/4)	PSWCs	CSP (14-3-3蛋白)	CSSEDs	LPDs
1	definite	11	4	1	1	1	4		1	
2	definite	17	3	2	2	1	3		2	
3	definite	7	4	3	3	2	4			2
4	probable	-	2	1	1	1	2		1	
5	probable	-	2	2	1	2	2			2
6	probable	-	2	1	1	1	2			1
7	probable	-	4	3	3	3	4		2	
8	probable	-	3	2	2	2	-	3	2	2
平均(m)		11.67	3.09	1.88	1.75	1.63	3.00	3.00	1.60	1.67
SD		4.11	0.87	0.78	0.83	0.70	0.93	0.00	0.49	0.47
p*				0.016						

解説

- MM1/古典型sCJD群各症例の脳波上のLPDs、CSSEDsの出現時期はそれぞれ平均1.67ヶ月、平均1.60ヶ月であった。また病初期脳波の出現はPSWCsの平均3.0ヶ月より早期であり、臨床上的ミオクローヌス出現(平均1.63ヶ月)とほぼ同時であった。
- WHO診断基準を用いると、MM1/古典型sCJD群のprobable sCJDの診断までの期間は3ヶ月であった。一方、CSSEDsおよびLPDsをPSWCsと同等に扱った場合、診断までの期間が1.88ヶ月($p = 0.016$)で有意に短縮された。

本邦におけるGSS-P102Lの臨床疫学的検討 (続報)

研究分担者：国際医療福祉大学 村井弘之



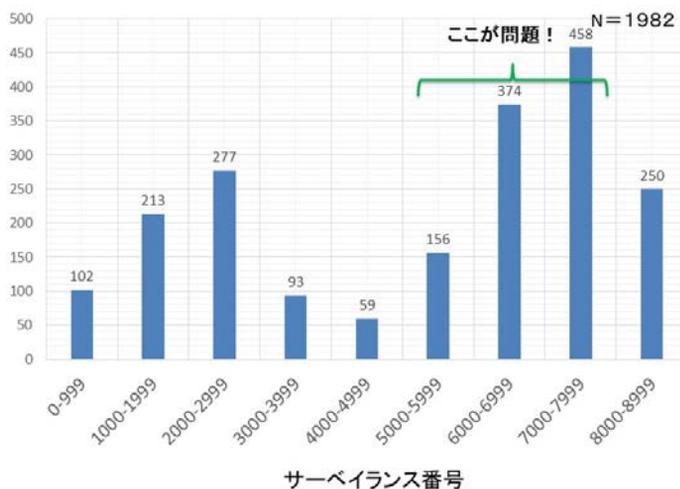
解 説

1. GSS-P102Lが、計138人集積され、これはこれまでで最大の解析数である。
2. 平均発症年齢は55.3歳、家族歴を有する割合は90.6%にのぼった。
3. 初発症状は75.6%が小脳失調であり、認知症の14.6%を大きく上回った。
4. MRIの高信号を有する群、脳波のPSDを有する群は有しない群と比較して死亡までの期間が有意に短かった。

わが国のサーベイランスの課題とその対策

研究分担者：国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科 塚本忠

未回収・未検討症例 (1999-2021)



プリオン病患者の剖検率



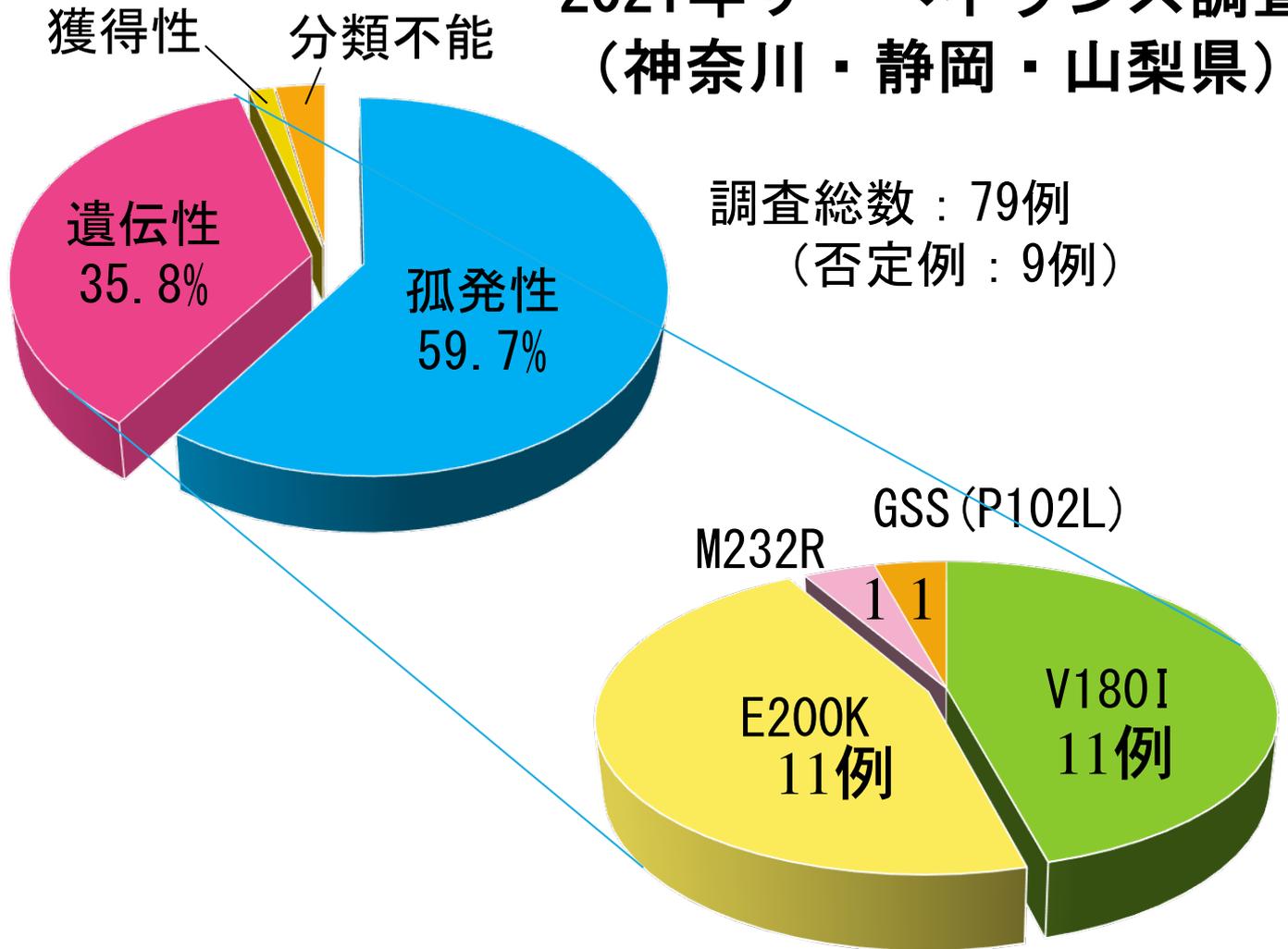
解説

- 1.従来、調査票が事務局に戻ってきているかどうかということで「未回収例」を捉えていたが、近年のサーベイランスによる罹患数がなかなか死亡統計数に追いつかないことから、委員会で判定が終了しているかという視点で「未回収調査票」を数えなおした。2015年以降の発症症例で多くの「未回収調査票」が発掘された(直近の調査中の症例も入っていることに注意)。日本全国のプリオン病の悉皆調査の目標を達成するために、「未回収調査票」症例の調査が必要である。
- 2.剖検率問題の解決策として、(都道府県をまたいだ)剖検可能な施設のセンター化、サーベイランス委員会病理専門医による出張剖検、関係学会との協力、転院先と事務局との情報交換の活性化などが重要である。

神奈川県・静岡県・山梨県におけるプリオン病 サーベイランス調査2021

研究分担者：横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学 田中章景

2021年サーベイランス調査 (神奈川県・静岡県・山梨県)



解 説

1. 2021年調査数は79件と症例数が増えた(2020年:42例)が、コロナ禍で調査が遅延したためであり、プリオン病の発症が急に増加してはいない。
2. プリオン病は67例で、孤発性CJDが40例、遺伝性プリオン病が24例、獲得性CJDが1例だった。
3. 当該地域では、E200K変異を有する家族性CJDが多い傾向が続いている。

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

研究分担者: 金沢大学脳神経内科 濱口 毅

Table 1. Distribution of the countries where the patients with cerebral amyloid angiopathy-related cerebral hemorrhage and Creutzfeldt-Jakob disease with histories of neurosurgery or dura mater graft were reported.

Country	CAA-CH	CJD	p
Japan	4 (16.7%)	69 (60.5%)	< 0.001
UK	7 (29.2%)	9 (7.9%)	
Germany	2 (8.3%)	6 (5.3%)	
Spain	0 (0%)	7 (6.1%)	
Belgium	4 (16.7%)	1 (0.9%)	
Austria	1 (4.2%)	4 (3.5%)	
Italy	2 (8.3%)	2 (1.8%)	
France	2 (8.3%)	1 (0.9%)	
Australia	0 (0%)	3 (2.6%)	
Switzerland	0 (0%)	2 (1.8%)	
Netherlands	0 (0%)	2 (1.8%)	
Portugal	1 (4.2%)	0 (0%)	
Croatia	0 (0%)	1 (0.9%)	
New Zealand	0 (0%)	1 (0.9%)	
Korea	0 (0%)	1 (0.9%)	
South Africa	0 (0%)	1 (0.9%)	
Slovenia	1 (4.2%)	0 (0%)	

CAA-CH: cerebral amyloid angiopathy-related cerebral hemorrhage, CJD: Creutzfeldt-Jakob disease, UK: the United Kingdom

Table 2. Comparison of the patients with cerebral amyloid angiopathy-related cerebral hemorrhage and Creutzfeldt-Jakob disease with histories of neurosurgery and dura mater graft.

	CAA-CH	CJD	p
N	24	114	
Sex, female (%)	5 (20.8%)	50 (44.6%)	0.039
Age at the onset of diseases (y)	37.46 ± 7.18 (27-51)	39.79 ± 11.38 (15-68)	0.236
Age at the surgeries (y)	2.95 ± 4.13 (0-17)	28.14 ± 13.07 (1-67)	< 0.001
Incubation period (y)	34.50 ± 5.60 (25-49)	11.56 ± 7.21 (1-30)	< 0.001

CAA-CH: cerebral amyloid angiopathy-related cerebral hemorrhage, CJD: Creutzfeldt-Jakob disease, N: number, y: years

Table 3. Comparison of medical conditions leading to neurosurgeries or dura mater grafts between the patients with cerebral amyloid angiopathy-related cerebral hemorrhage and Creutzfeldt-Jakob disease with histories of neurosurgery or dura mater graft.

	CAA-CH	CJD	p
Brain tumor	3 (12.5%)	51 (45.1%)	< 0.001
Head trauma	13 (54.2%)	20 (17.7%)	
Cerebrovascular disease	0 (0%)	12 (10.6%)	
Arnold-Chiari malformation	1 (4.3%)	9 (8.0%)	
Facial spasm/trigeminal neuralgia	0 (0%)	8 (7.1%)	
Hemangioma	4 (16.7%)	1 (0.9%)	
Others	3 (12.5%)	12 (10.6%)	

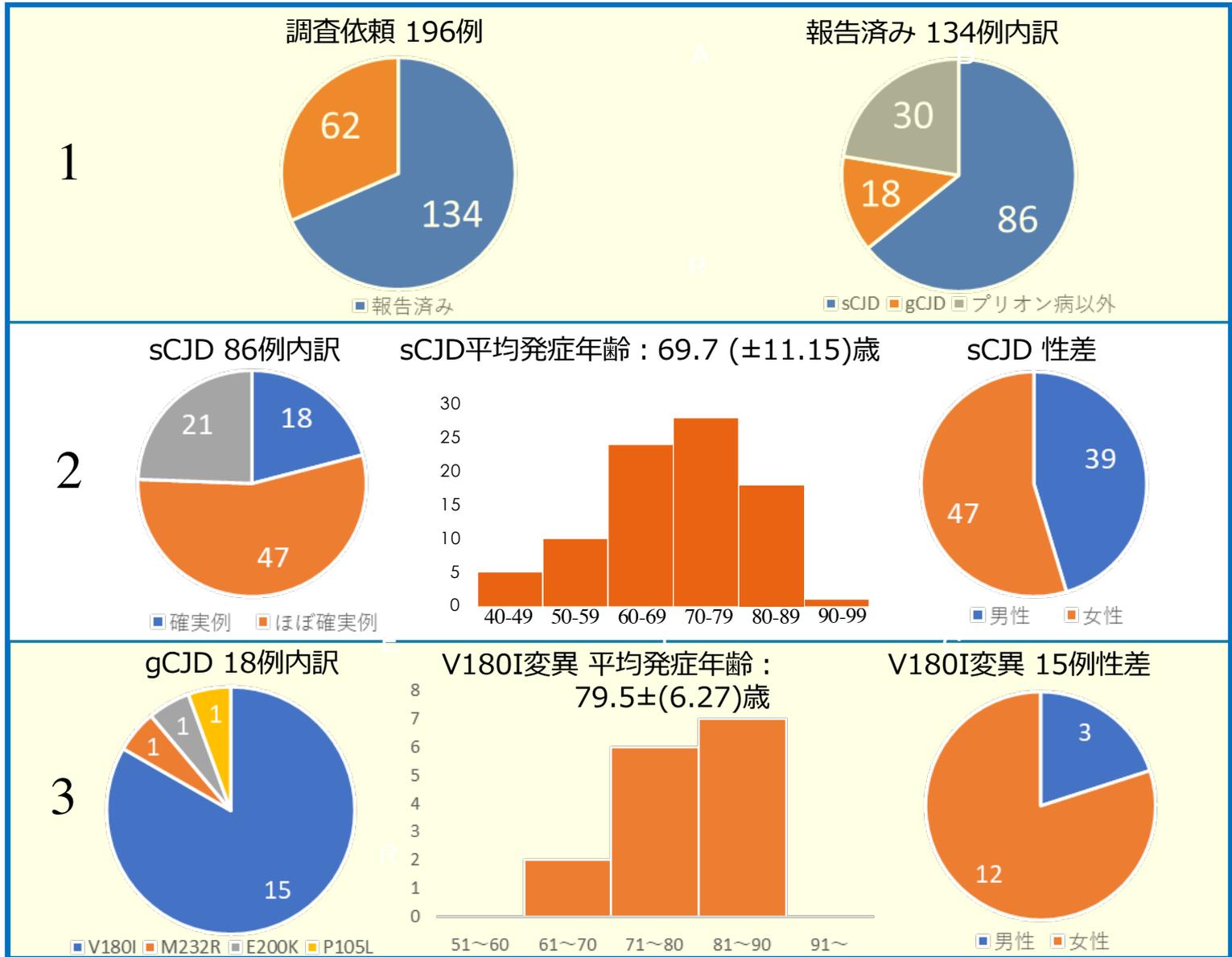
CAA-CH: cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage, CJD: Creutzfeldt-Jakob disease

解説

1. 硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病は日本に多くその割合は60%を超えるが、硬膜移植や脳外科手術歴を有するCAA関連脳出血症例は英国(29.2%)、日本(16.7%)、ベルギー(16.7%)とその国別の分布に有意な差を認めた。
2. 硬膜移植や脳外科手術歴を有するCAA関連脳出血症例は、硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病と比較して、硬膜移植や脳外科手術を受けた年齢が若く、潜伏期間が長かった。
3. 硬膜移植や脳外科手術歴を有するCAA関連脳出血症例は、硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病と比較して、硬膜移植や脳外科手術の原因として頭部外傷の頻度が高かった。

平成29年4月から令和4年2月までの愛知、岐阜、三重の3県におけるプリオン病サーベイランス結果

研究分担者：愛知医科大学神経内科 道勇 学



解 説

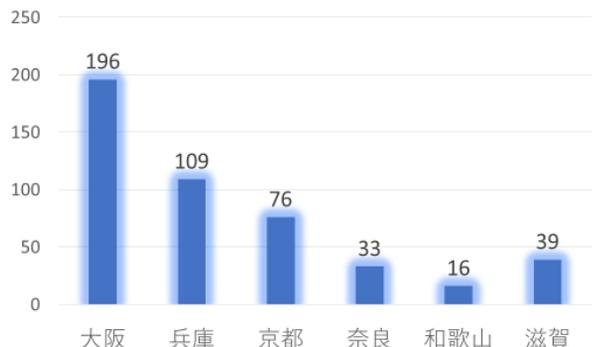
1. 期間中196例の調査依頼があり、このうち、検討委員会において報告したのは134例。内訳は、sCJD 86例、gCJD 18例、プリオン病以外の症例 30例であった。
2. sCJD 86例(確実例18例、ほぼ確実例47例、疑い例21例)の平均発症年齢は69.7歳で、男女比は男性39例(45.3%)、女性47例(54.7%)であった。
3. gCJD 18例はV180I変異15例、M232R変異1例、E200K変異1例、GSS(P105L変異)1例。V180I変異症例は平均発症年齢79.5 (±6.27)歳で男性3例、女性12例であった。

近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況

研究分担者: 大阪大学大学院医学系研究科 望月秀樹

2015年度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(依頼状況)

各府県調査依頼状況(計469件)



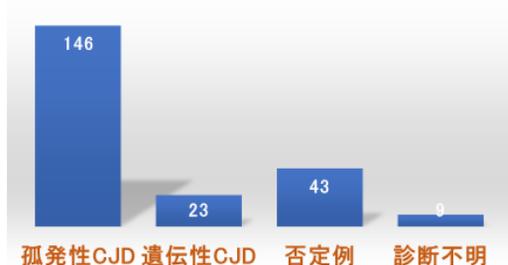
2015年度以降の近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況(調査済み)

各府県調査調査済み状況(221件)



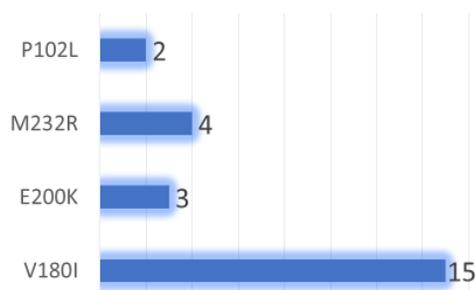
2015年度以降の近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況(調査済み)

調査済みサーベイランスの診断(221件)



2015年度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(調査済み)

遺伝性CJDの診断内訳



1例はV180IとM232Rのdouble mutationであった。

解 説

近畿ブロックでは469例分の調査依頼があり、今年度も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、2021年9月末までの時点で221例から調査結果の回答が得られた。

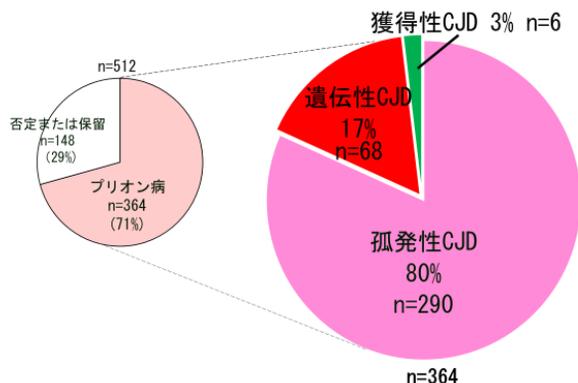
中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス

研究分担者:岡山大学脳神経内科 山下 徹

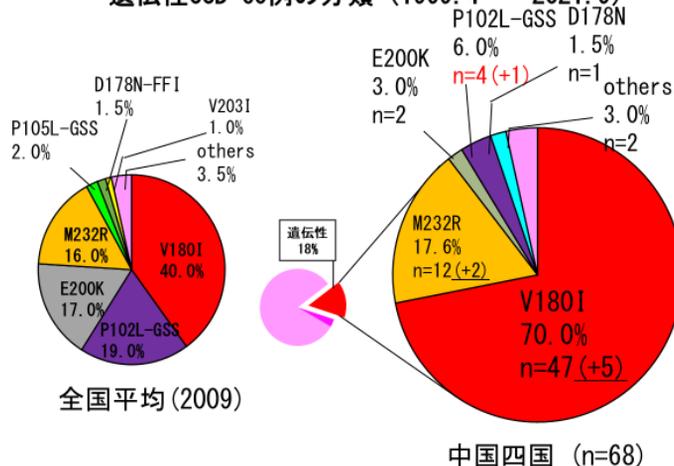
研究協力者:岡山大学脳神経内科 武本麻美

研究協力者:岡山大学脳神経内科 柚木太淳

プリオン病患者の病型別分類 (1999.4 ~ 2020.9, n=340)



遺伝性CJD 60例の分類 (1999.4 ~ 2021.9)



2013年10月~2021年9月の
9年間の地域別集計 (n=142)

		中国地方	四国地方
sCJD	115例	広島 30例(+1) 岡山 27例(+5) 鳥取 13例(+4) 島根 5例	香川 5例(+1) 徳島 10例(+1) 高知 7例(+1) 愛媛 18例(+3)
gCJD (V180I)	20例	広島 9例(+1) 岡山 4例(+1) 鳥取 1例 島根 1例	愛媛 4例(+2) 高知 1例(+1)
gCJD (M232R)	7例	岡山 5例(+2) 広島 2例	

2019年10月~2021年9月の
プリオン病の発地域 (県別)

	中国地方	四国地方
sCJD 16例	広島県1例 岡山県5例 鳥取県4例	徳島県1例 高知県1例 香川県1例
V180I 5例	広島県1例 岡山県1例	愛媛県2例 高知県1例
M232R 2例	岡山県2例	
P102L 1例	徳島県1例	

解説

- 2020年10月から2021年9月の1年間に報告した全症例は30例であった。うち孤発性CJD16例、遺伝性CJD8例、否定症例が6例であった。遺伝性プリオン病として報告した症例はV180I5例、M232R2例、P102L1例であった。否定症例は、細菌性髄膜炎1例、アルコール性認知症1例、脳炎疑い1例、SCA171例、確定診断は不詳ですが明らかに否定という症例が2例であった。
- 本年度特筆すべき新規報告症例として、高知県からV180I症例の報告があった。
- 今後も実地調査を原則に、訪問調査結果をサーベイランス委員会に正確に報告し、中四国地区のプリオン病の動向把握とともにサーベイランス委員会の活動に寄与していきたいと考えている。

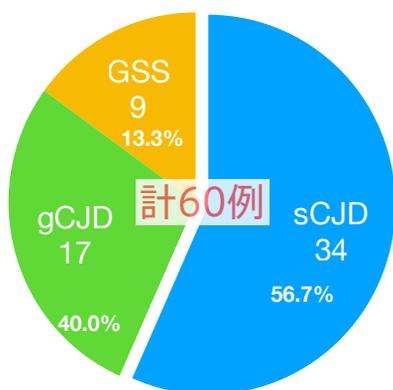
九州・山口・沖縄地区のプリオン病サーベイランス状況

研究分担者：九州大学病院 松下拓也

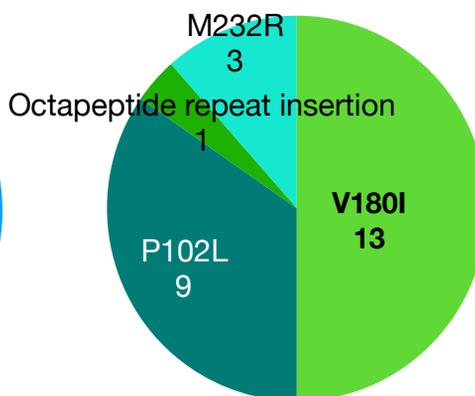
疾患タイプ別頻度(2019-2021)

県	sCJD	gCJD	GSS	否定・その他
山口	4	2		
福岡	10	4	5	21
佐賀	1		3	5
長崎	3			
熊本	3	1		
大分	1	4		
宮崎	5	3		6
鹿児島	5	1	1	10
沖縄	2	2		1
計	34	17	9	43

孤発性と遺伝子プリオン病の比率



遺伝性プリオン病の遺伝子異常



解 説

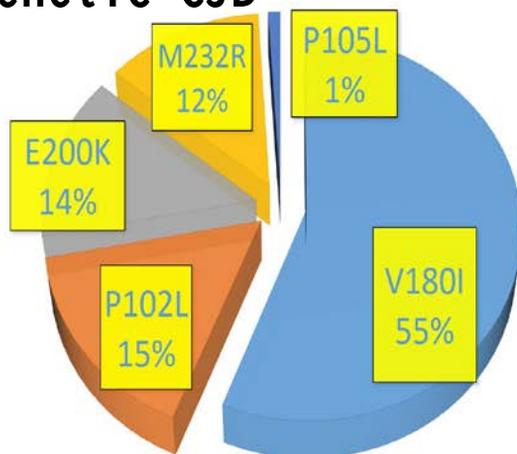
- 2019年9月から2021年4月までに九州・山口・沖縄地区の103例についてサーベイランスを行った。
- 孤発性CJDは34例、遺伝性プリオン病については遺伝性CJD17例 (V180I変異13例、M232R変異3例、octapeptide repeat insertion1例)、GSS 9例 (P102L変異9例)であった。
- 診断保留例には臨床的に診断基準を満たさず、DWIで皮質の高信号を認めるMM2cタイプと考えられる症例が含まれた。

プリオン病サーベイランスで検討した周期性脳波異常の診断

研究協力者: 財務省診療所 黒岩義之

CJDサーベランス 4000例における脳波所見の検討

Genetic CJD



PSD脳波所見



PSD出現頻度

sporadic CJD (70%, 1637例)

genetic CJD (24%, 441例)

dural CJD (61%, 23例)

non CJD (11%, 947例)

total CJD+ non CJD (45%, 3048例)

青 PSD (-) 赤 PSD (+)



- 対象例数: Total CJD(2101)= sCJD(1637)+gCJD(441)+dCJD(23) nonCJD(947)
- PSD頻度: sCJD(70%) ≧ dCJD(61%) > gCJD(24%) > nonCJD(11%)
E200K(74%) ≧ M232R(70%) > P102L(11%) > V180I(4%)
- PSD陽性群ではPSD陰性群より有意にMRI異常高信号が大脳皮質と基底核の両方にみられる頻度が高かった。
- RT - QUIC、14-3-3、総タウ蛋白の陽性率は、PSD陽性群がPSD陰性群を有意に上回った。