

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4年度 総括・分担研究報告書

令和5(2023)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 FY2022,

Summary/Shared Research Report

March, 2023

Chairperson : Masahito YAMADA, MD, PhD.

Department of Internal Medicine, Kudanzaka Hospital

目次

I. 総括研究報告	001
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	011
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~2022年) ..	043
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 ..	051
金谷 泰宏 (東海大学医学部臨床薬理学)	
3. 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-	055
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4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 ..	059
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 ..	061
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・長野における令和4年度のプリオン病サーベイランス ..	063
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 ..	065
田中 章景 (横浜市立大学大学院医学研究科神経内科・脳卒中医学)	
8. プリオン蛋白遺伝子V203I variantを有するCreutzfeldt-Jakob病の1例 ..	067
濱口 毅 (金沢医科大学脳神経内科学)	
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 ..	071
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 ..	073
望月 秀樹 (大阪大学大学院医学系研究科神経内科学)	
11. 中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス ..	075
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 ..	077
磯部紀子 (九州大学大学院医学研究院神経内科学)	
13. プリオン病の病型によるMRI所見との関連について ..	079
原田 雅史 (徳島大学大学院医歯薬学研究部)	
14. ヒトプリオン病患者の髄液中のバイオマーカーの解析と次世代QuIC法の開発 ..	081
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	085
	北本 哲之 (東北大学大学院医学系研究科)	
16.	プリオン病剖検推進と正確な診断を目指して	089
	村山 繁雄 (東京都健康長寿医療センター)	
17.	早期発症・非遺伝性脳アミロイドアンギオパチー (CAA) の発症機序	091
	山田 正仁 (九段坂病院内科 (脳神経内科))	
18.	プリオン病病理解剖の推進	
	世界に類をみない日本の継続したサーベイランス体制の継続	095
	高尾 昌樹 (国立精神・神経医療研究センター病院)	
19.	プリオン蛋白遺伝子コドン105変異によるGerstmann-Sträussler-Scheinker 病症例の脳血流SPECTの長期変化の解析	097
	三條 伸夫 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学 (脳神経内科))	
20.	本邦におけるGSS-P102Lの臨床疫学的検討 (続報)	101
	村井 弘之 (国際医療福祉大学医学部脳神経内科学)	
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	103
	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 (2022年現在)	105
	太組 一郎 (聖マリアンナ医科大学脳神経外科)	
23.	プリオン病診断における「周期性同期性放電 (PSD)」の役割： サーベイランス委員会で得られた統計解析データから学ぶ (3264例の検討)	107
	黒岩 義之 (財務省診療所)	
24.	遺伝性プリオン病の発症前診断と着床前診断の現状と考察	109
	田村智英子 (FMC東京クリニック医療情報・遺伝カウンセリング部)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表		113
V. 特筆業績		123

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4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：22FC2002

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病態神経学分野
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神経病理学研究（高齢者ブレインバンク）
研究分担者：原田雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野
研究分担者：佐藤克也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健科学分野
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：濱口 毅	金沢医科大学脳神経内科学
研究分担者：田中章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
研究分担者：道勇 学	愛知医科大学医学部神経内科学
研究分担者：望月秀樹	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
研究分担者：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	国際医療福祉大学医学部脳神経内科学
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：磯部 紀子	九州大学大学院医学研究院神経内科学
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学 (脳神経内科))
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 5 (2023) 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 4714 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、次世代 RT-QuIC 法で感度 74.3%、特異度 100%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 4 年度にインシデント事案が 2 例あり Web 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。インシデント事案とはみなされなかったものの、ある大学の解剖実習用の遺体を RT-QuIC で調べたところ、1 体に異常プリオンの存在が認められた。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)の自然歴研究と連携してきたが、令和 4 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 5 (2023) 年 3 月末までに総数 1911 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指針を作成しその普及を計り、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現在開発が進むプリオン病治療薬・予防薬の全国規模の治験などの臨床研究に向けてサポート体制を構築することである。

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継続・発展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4(2022)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、改善を進めるとともに、早期診断に向けて、現行の孤発性プリオン病の診断基準についても検討する。

B. 研究方法

全国を10のブロックに分けて各々地区サーベイランス委員を配置し、脳神経外科、遺伝子検索、髄液検査、画像検査、電気生理検査、病理検査、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5(2023)年2月までに6936人の情報を取得し、4714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、通常は高齢者に発症する非遺伝性A β 型脳アミロイドアンギオパチー(CAA)の発症機序としての医原性伝播の可能性について、33例の早期発症例(27-53歳)を文献的に調べ、26例が小児期中枢神経系疾患に罹患し、そのうち21例が脳外科手術を受け、うち7例が屍体由来硬膜移植を受けていたこと、中枢神経疾患に罹患のない7例中5例では小児期に血管腫等の非中枢神経病変に対する凍結乾燥硬膜を用いた塞栓術(n=4)や心臓手術で硬膜移植(n=1)を受けていたことから、A β seedsに汚染された屍体由来硬膜や手術器具等によってA β 病理が伝播し約25年以上の潜伏期間を経てCAA関連脳内出血等を発症している可能性を報告した。(医原性CAA)

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、前年度に作成された算定システムについて、これまでの委員会検討例を用いて検証した。

齊藤延人分担研究者の報告では、令和4年度は新規インシデント事案が2例あり、いずれもコロナ禍であることからWebによる施設調査を行った。

また、ある大学医学部の解剖実習用遺体について RT-QuIC 検査を行ったところ 1 例が陽性となった事例について検討され、二次感染リスクはないと判断されたが、今後の再発防止に向け、遺体の感染性情報の事前確認の必要性が確認された。

高尾昌樹分担研究者は、令和 4 年度に合計 15 例のサーベイランス委員会登録例の剖検を行った。なかには、遠方からの搬送による病理解剖や 100 歳を超える症例もみられたが、日本におけるプリオン病の病理解剖の中心となる拠点を整備することでプリオン病の病理解剖の増加、すなわち公衆衛生学的な観点からも国民への貢献ができるものであることを報告した。

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。確実 (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 3 年 10 月 1 日から令和 4 年 9 月 30 日までに遺伝子解析した 368 例について、264 例に変異なく、104 例に変異があったことを報告した。また、MM1 プリオン VV2 プリオンの希釈実験をマウスで行い、感染性が証明されたことから、V180I の感染性の少なさが単に異常型プリオンのタンパク量の少なさによるものではないとうことを示した。

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。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要因である可能性を報告した。

金谷泰宏分担研究者は、2011 年度から 2020 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の変化を解析し、2011 年から 2018 年にかけて報告数が 100 万人対 1.09 から 1.54 と伸長しているものの、2020 年に 1.17 と大幅に減少していることを報告した。

原田雅史分担研究者は、本邦の E200K 症例の MRI 拡散強調画像(DWI)における病変の特徴を調査し、孤発性 CJD との識別に寄与する因子を探索した結果、頭頂葉、前頭葉、尾状核、被殻における

拡散制限の確認が、E200K と孤発性 CJD MM/MV1(+2)型との識別に寄与する可能性を報告した。

佐藤克也分担研究者は、各国間の比較を行うために、第 2 世代 QuIC 法を確立する目的で、EU における第 2 世代 QuIC 法により、4153 検体の髄液検査を行った結果、プリオン病に関して、感度 74.3%、特異度 100%であったことを報告した。

村山繁雄分担研究者は、プリオン病病理コアとして、剖検診断を引き受けること、剖検後の神経病理診断援助を行うことを継続した。その活動例としてドイツで COVID-19 罹患後に発症した邦人の剖検例を報告し、通常のプリオン病との病理学的差異は見いだせず、今後の検討が必要であると結論した。

太組一朗分担研究者は、貸出機器インシデント可能性事例の当該内視鏡製造販売業者に対して、ウェブ面談方式により聞き取りを行なった。面談内容の一部はインシデント委員会においてディスカッションを行ない、その内容に沿って助言を行なった。

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、北海道地区の孤発性 CJD の環境要因を評価し報告した。都市部で孤発性 CJD 罹患率が低く、地方で高い傾向を認めた。一次産業、特に農業や林業従事者で孤発性 CJD 発症リスクが高かった。地域や産業による差異の原因は不明であり、さらなる調査を要することを報告した。

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。令和 4 年度は 29 例で、令和 3 年度の 23 例からやや増えた。平均年齢は 69.7 歳、男性 14 例、女性 15 例であった。プリオン病を否定できた症例は 5 例となった。

小野寺理分担研究者は、新潟・群馬・長野地区において令和 4 年度は 16 例のサーベイランス調査を行った。その内訳は孤発性 CJD ほぼ確実 8 例、疑い 2 例、遺伝性 CJD ほぼ確実 3 例、プリオン病否定 3 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、プリオン蛋白遺伝子コドン 105 変異による Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(GSS-P105L)における長期画像変化を追跡し解析すること目的とし、病初期、進行期に脳血流 SPECT を 2 回撮像した GSS-P105L 1 症例の脳血流 SPECT、頭部 MRI の画像変化を比較解

析した。GSS-P105Lにおける脳血流 SPECT での血流低下は、PrP^{Sc}の沈着による神経細胞の変性という病理学的変化を反映している可能性を報告した。

村井弘之分担研究者は、サーベイランス委員会のデータより、全国で合計 152 例の GSS-P102L 症例を解析し、Tesar らによる 4 つの病型への分類は、本邦では必ずしも当てはまるわけではないと報告した。

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、基にサーベイランス番号 5000 番（2015 年頃発症）以降の未回収調査票および委員会で検討されていない症例の数を調べた。その結果、多くのブロックで未検討症例の減少が認められた。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。すべてのプリオン病の剖検率は 1999 年 29.4%が最大値として、その後漸減し、2015 年 8.9%、2016 年 8.6%であったが、出張剖検や剖検可能施設への搬送などによる委員会病理専門委員などの努力により 2018 年 14.7%に回復し、2020 年も 12.4%と回復基調にあることを報告した。

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、令和 4 年の調査症例数は 29 件であり、プリオン病と認定されたのは 21 例（72.4 %）、プリオン病が否定されたのは 7 例（24.1 %）であった。11 例が孤発性 CJD、10 例が遺伝性 CJD であり、1 例は診断保留となった。1 例は、病理解剖所見に基づく確実例であった。遺伝性 CJD の内訳は 6 例が V180I 変異、2 例が E200K 変異、2 例が M232R 変異を有していた。

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 4 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。調査依頼を受けたのは 220 例であり、委員会において報告したのは 170 例。プリオン病と判定されたうち、孤発性 CJD 107 例、遺伝性 CJD 22 例（V180I 16 例、P105L 1 例、M232R 変異 3 例、E200K 変異 2 例）であった。

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 2022 年 10 月末までの近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況を報告した。合計 525 例の調査依頼があり、378 例（72%）から調査結果の回答が得られた。また、未回収調査票問題に関しては、2015～2020 年の回収率 47.1%から 2015～2022 年は 72.0%と向上していることを報告した。

山下徹分担研究者は、2017 年 10 月から 2022 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 89 例、うち孤発性 CJD 59 例、遺伝性 CJD 20 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 31 例であった。遺伝性 CJD の中でも、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。

磯部紀子分担研究者は、九州・山口・沖縄在住のサーベイランスを行った。福岡県症例については実地調査を行い、その他の県の症例は各県の担当委員に依頼調査を行った。令和 4 年度においてはプリオン病疑い例 90 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 CJD は確実 1 例、ほぼ確実 28 例、疑い 9 例の 38 例、遺伝性プリオン病は 5 例（全て V180I）、GSS 11 例（全て P102L）であった。診断不明例は 6 例であり、29 例はプリオン病は否定的とされ、1 例は保留であったことを報告した。

黒岩義之研究協力者は、サーベイランス委員会のデータにおいて、MRI データがそろっている 3264 例の脳波データを解析した。PSD 陽性群では PSD 陰性群よりも基底核の MRI 高信号率が高い、すなわち大脳皮質と基底核の両方の高信号率が高いことが示された。遺伝性 CJD では基底核高信号の陽性率も PSD 陽性率も同じ傾向（E200K > M232R > V180I）を示した。髄液検査と PSD の相関では RT-QuIC の陽性率が PSD 陽性率と明確に相関することを報告した。

田村智英子研究協力者は、遺伝性プリオン病患者・家族に対する支援の一環として、発症前遺伝学検査、着床前診断の現状を整理・考察し、その結果をサーベイランス委員会で報告した。

高橋良輔研究協力者は、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。

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 4 年度の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 4 年度末までに上記 2 例以外に 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 4 年度末まで 13 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 4 年度はその普及・啓発を進めた。

国際連携について、国際学会 PRION 2022(独ゲッティンゲン)が現地開催され本研究班からもいくつかの報告が行われた。APPS 2022(藤沢)も現地開催され、同じく、多くの関係者が参加し情報交換を行うとともに、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た(太組一朗分担研究者)。また、大学医学部解剖

実習用遺体の 1 例で RT-QuIC 陽性が検出された事例では、厚生労働省難病対策課も含めて web 協議を行い、今回は危険健康情報を出さないが、今後の再発防止にむけて、献体の感染症情報に関しては事前に確認する必要がある事が確認された。また、今後の対応に関しては、日本解剖学会と連携する必要があるとされた。

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) 山田正仁: <特別講演>ヒトにおけるプリオンおよびプリオン様タンパク質の個体間伝播: A β はアルツハイマー病として伝播するか?. 第 8 回京滋デメンシアコンGRESS. 2022. 1.22 (WEB)
- 2) 濱口 毅, 金じひ, 長谷川あかね, 後藤律子, 坂井健二, 小野賢二郎, 伊藤嘉憲, 山田正仁: Exogenous A β seeds induce A β depositions on the blood vessels rather than the brain parenchyma. 第 63 回日本神経学会学術大会. 東京, 2022. 5.18-21
- 3) 岩田育子, 濱田晋輔, 白井慎一, 松島理明, 矢口裕章, 佐藤克也, 北本哲之, 森若文雄, 水澤英洋, 山田正仁, 矢部一郎: サーベイランス結果に基づく北海道における sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 63 回日本神経学会学術大会. 東京, 2022. 5.18-21
- 4) 佐藤翔紀, 岩田育子, 濱田晋輔, 白井慎一, 松島理明, 矢口裕章, 佐藤克也, 北本哲之, 森若文雄, 水澤英洋, 山田正仁, 矢部一郎: サーベイランス結果に基づく北海道における sporadic Creutzfeldt-Jakob disease の疫学. 第 63 回日本神経学会学術大会. 東京, 2022. 5.18-21 (ポスター)
- 5) 内山由美子, 三條伸夫, 山田正仁: 整形外科を受診する脳神経内科的疾患の検討. 第 63 回日本神経学会学術大会. 東京, 2022.5.20 (ポスター)
- 6) Sanjo N, Amano A, Anraku Y, Nakakido M, Matsubara E, Araki W, Nagata T, Kataoka K, Tsumoto K, Nishida Y, Yokota T. An efficacy of nanomicelle-encapsulated anti-amyloid β oligomer fragment antibody on AD pathology. 第

- 63 回日本神経学会学術大会. 東京, 2022.5.21(英語口演)
- 7) 新野正明, 福元尚子, 奥野龍禎, 三條伸夫, 深浦彦彰, 森 雅裕, 大橋高志, 竹内英之, 清水優子, 藤盛寿一, 河内 泉, 吉良潤一, 高橋恵里, 宮崎雄生, 三船恒裕: 日本人多発性硬化症患者における認知機能と QOL, 疲労, 抑うつとの相関. 第 63 回日本神経学会学術大会. 東京, 2022.5.21(口演)
- 8) 佐藤克也: プリオン病患者からのホルマリン固定脳からのプリオン活性の検出. 第 63 回日本神経学会学術大会. 東京, 2022. 5.22 (ポスター)
- 9) 水澤英洋: NCNP とブレインバンク – プリオン病の克服 –. 公益財団法人 脳血管研究所 理事会特別講演会. 群馬, 2022.5.28 (現地)
- 10) 村山繁雄, 齊藤祐子, 別宮豪一, 望月秀樹, 山下里佳, 米延有希, 井上貴美子, 山寺みさき, 森 千晃, 大江田知子: 日本ブレインバックネットワーク関西拠点の構築. 第 63 回日本神経病理学会総会学術研究会. 京都, 2022.6.24-26
- 11) 水澤英洋: 変性疾患における prion 現象: プリオン病からの教え. シンポジウム 4 神経変性疾患における病態機構—伝播機構について—. 第 63 回日本神経病理学会総会学術研究会. 京都, 2022.6.25 (現地)
- 12) 水澤英洋: 人生 100 年時代を迎えて一生活るといふこと—. 医療法人 知命堂病院 創立 150 周年記念式特別講演. 新潟, 2022.7.2
- 13) 松林泰毅, 阿江竜介, 小佐見光樹, 塚本 忠, 佐藤克也, 濱口 毅, 高尾昌樹, 北本哲之, 中村好一, 水澤英洋, 山田正仁, 横田隆徳, 三條伸夫: パーキンソンニズムを呈する Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病の臨床像. 第 16 回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS. 2022.7.21-23 (ポスター)
- 14) 山田正仁: 認知症の臨床病理学: 臨床病理学的表現型とその分子基盤. 第 35 回老年期認知症研究会. 東京, 2022. 7.23 (現地・WEB)
- 15) 水澤英洋: プリオン病の感染予防. 国立精神・神経医療研究センター病院 第 1 回感染対策向上加算地域連携カンファレンス. 東京, 2022. 7.25(WEB)
- 16) Takumi I. Sterilization of Videoscope: Japan nationwide measures and efforts to prevent CJD (Creutzfeldt-Jacob Disease) transmission through neurosurgical tools. 16th Asian Asutralasian Congress of Neurological Surgeons. Jerusalem, Israel. 2022.09.07
- 17) 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. Prion 2022, Gottingen, Germany, 2022. 9. 13-16
- 18) 花井亜紀子, 寄本恵輔, 有明陽佑, 朝海さつき, 菊川 渚, 青松貞光, 簾田 歩, 原 静和, 塚本 忠, 水野勝広, 高橋祐二. 神経難病患者の胃瘻造設における協働意思決定と後悔について pilot study11 例から. 国立病院学会総会. 熊本, 2022.10
- 19) 塚本 忠, 野崎和美, 朝海 撰, 藤巻千夏, 和田 歩, 岩田直哉, 大町佳永. 復唱問題変更による新旧の MMSE の継続性に関する検討. 日本神経学会. 東京, 2022.10
- 20) 塚本 忠, 雑賀玲子, 高尾昌樹, 水澤英洋. プリオン病の自然歴調査 JACOP の進捗. 日本神経学会. 東京, 2022.10
- 21) 三條伸夫, 平井名子, 内山由美子, 平井叶実, 横田隆徳, 山田正仁: WMS-R 視覚記憶の認知症転化リスクの前向き検討. 第 22 回日本早期認知症学会学術集会. 徳島, 2022.9.17 (口演)
- 22) 小野大介, 三條伸夫, 横田隆徳: PML 回復患者の長期画像変化. 第 26 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 鹿児島, 2022.10.14
- 23) 松林泰毅, 赤座実穂, 林 祐一, 濱口 毅, 藤克也, 北本哲之, 山田正仁, 下畑亨良, 横田隆徳, 三條伸夫: 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の早期脳波上の正中矢状面の高振幅鋭波 lateralized periodic discharges の早期診断への影響. 第 26 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 鹿児島, 2022. 10.14-15
- 24) 塚本 忠, 雑賀玲子, 高尾昌樹, 水澤英洋, プリオン病サーベイランス委員会: プリオン病の WHO 診断基準と EU, CDC, 国際コンソーシアムによる診断基準の比較検討. 第 26 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 鹿児島, 2022.10.15(口頭)
- 25) 佐藤克也: プリオン病患者の脳のホルマリン固定・ギ酸処理によるプリオン活性の変化. 第 26 回日本神経感染症学会総会. 鹿児島, 2022.10.15

- 26) 三條伸夫, 小池竜司, 横田隆徳: 劇症型抗リン脂質症候群を合併した重症筋無力症に対するエクリズマブによる治療. 第34回日本神経免疫学会学術集会. 長崎, 2022.10.20
- 27) 新野正明, 福元尚子, 奥野龍禎, 三條伸夫, 深浦彦彰, 森 雅裕, 大橋高志, 竹内英之, 清水優子, 藤盛寿一, 河内 泉, 吉良潤一, 高橋恵里, 宮崎雄生, 三船恒裕: 日本人多発性硬化症患者における健康関連 quality of life の検討. 第34回日本神経免疫学会学術集会. 長崎, 2022.10.21
- 28) 塚本 忠, 野崎和美, 藤巻千夏, 富澤安寿美, 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・日本老年精神学会合同集会. 東京, 2022.11
- 29) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K: <Invited Lecture> Acquired cerebral amyloid angiopathy: insight into molecular mechanisms. 8th International Cerebral Amyloid Angiopathy Conference, Perth, Australia (online presentation), 2022. 11. 3-5
- 30) 岩瀬 遼, 三條伸夫, 能勢裕里江, 叶内 匡, 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40回日本神経治療学会学術集会. 福島, 2022.11.4
- 31) 雑賀玲子, 塚本 忠, 高尾昌樹, 山田正仁, 阿江竜介, 濱口 毅, 三條伸夫, 北本哲之, 佐藤克也, 桑田一夫, 水澤英洋: V180I 変異による遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の自然歴. 第41回日本認知症学会学術集会・第37回日本老年精神医学会 合同開催. 東京, 2022.11.25-27. Dementia Japan 2022; 36:214
- 32) 佐藤克也: プリオン病の早期診断と治療薬開発. 第41回日本認知症学会学術集会・第37回日本老年精神医学会. 東京, 2022.11.25 (口演)
- 33) 佐藤克也: プリオン病患者脳のホルマリン固定・ギ酸処理によるプリオン活性の変化. 第41回日本認知症学会学術集会・第37回日本老年精神医学会. 東京, 2022.11.25 (ポスター)
- 34) 濱口 毅: アミロイドβタンパク質の個体間伝播. 第41回日本認知症学会学術集会. 2022.11.25
- 35) 濱口 毅: プリオン病の現状と診断・治療法開発の新展開. 第41回日本認知症学会学術集会. 2022.11.26
- 36) 濱口 毅: プリオン病の臨床診断、病態解明 第41回日本認知症学会学術集会. 2022.11.27
- 37) 佐藤克也: プリオン病 再考 早期診断の視点から. 第41回日本認知症学会学術集会・第37回日本老年精神医学会. 東京, 2022.11.26 (ポスター)
- 38) 三條伸夫: 脳波検査の視点からのプリオン病早期診断. 第41回日本認知症学会学術集会、第37回日本老年精神医学会 シンポジウム39: プリオン病 再考 早期診断の視点から. 東京, 2022.11.26
- 39) 三條伸夫: COVID-19 の認知機能への影響と画像上の変化. 第41回日本認知症学会学術集会、第37回日本老年精神医学会 シンポジウム12: COVID-19 は認知症の新たな危険因子か? 東京, 2022.11.26
- 40) Mizusawa H: Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases. Session 1: Presentation of Established Clinical Research Networks. International Conference on Clinical Research Networks for Rare Diseases. IRDiRC, Paris, 2022.12.1
- 41) 河合ほなみ, 小野大介, 八木洋輔, 西田陽一郎, 叶内 匡, 三條伸夫, 横田隆徳: 亜急性に進行する経静脈的免疫グロブリン療法に反応性の伝導遅延を伴わないニューロパチーを呈した88歳女性例. 第243回日本神経学会関東・甲信越地方会. 東京, 2022.12.3
- 42) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K.: <Invited Lecture> Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept related to human-to-human transmission of Aβ. Asian Pacific Prion Symposium 2022 (APPS2022), Fujisawa, 2022. 12. 15-16
- 43) 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. Asian Pacific Prion Symposium 2022 (APPS2022), Fujisawa, 2022.12. 15-16
- 44) Tsukamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Nakamura Y, Satoh K, Kitamoto T, Takao M, Yamada M, Mizusawa H: Prion Disease Surveillance Committee in Japan. Prion disease features in Japan according to the national surveillance

from 1999 to 2022. Asian Pacific Prion Symposium 2022 (APPS2022), Fujisawa, 2022.12. 15-16

- 45) 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 牧野信子, 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 - 2022). 第 33 回日本疫学会学術集会. 浜松, 2023.2.1-3 (WEB)
- 46) 水澤英洋: 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講義. 東京, 2023. 2.13 (WEB)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

プリオン病のサーベイランス結果
2022（令和4）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（後にプリオン病サーベイランス委員会と改称）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。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。さらに、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。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。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。

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9月1-2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 9 月 2 日までの期間に、研究班事務局を通じて情報を取得した 6,691 例（重複例を含む）がサーベイランス委員会で検討された（今回の新たに 379 例を検討）。このうち合計 4,554 例（今回新たに 233 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た。

2. **表 1** に登録患者の性・発病年の分布を示す。発病年は、登録例全員では 2014（平成 26）年が 298 例で最も多く、次いで、2013（平成 25）年（293 例）、2015（平成 27）年（270 例）、2012（平成 14）年（264 例）となっている。**表 1** に示すように、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。2000 年代前半と比較して近年では、60 歳以上の年齢階級において患者数、罹患率が上昇傾向にある。

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型別に示す。登録症例 4,554 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 3,453 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 2,288 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 810 例（18%）であり、このうち 798 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 171 例（4%）、致死性家族性不眠症（以下、「FFI」という）が 7 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 19 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（32%）、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. プリオン病の病型別に主要症状・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** に脳波および脳 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（全 6,691 例）、5,072 例にプリオン蛋白遺伝子検索が実施されている（**表 7**）。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。

遺伝性プリオン病として登録されている症例のうち、プリオン蛋白遺伝子変異の詳細がわかっている症例（967 例）の遺伝子変異の分布を表 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ている。

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 3,977 人の死亡が確認されている（2022 [令和 4] 年 10 月 4 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にある。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. 病型別の診断の確実度を表 10 に示す。剖検率は全体では 15%（3,977 例のうち 602 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 539 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。

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追加登録された dCJD 症例はなかった。これら 93 症例のほかに、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 (2)	56 (2)	104 (2)	44	69	113
	2001	54 (3)	62 (2)	116 (3)	62	61	123
	2002	47 (2)	50 (2)	97 (2)	54	80	134
	2003	49 (3)	69 (3)	118 (3)	70	72	142
	2004	59 (3)	71 (3)	130 (3)	68	97	165
	2005	74 (4)	88 (3)	162 (4)	72	83	155
	2006	58 (3)	111 (4)	169 (4)	70	103	173
	2007	79 (4)	91 (3)	170 (4)	70	97	167
	2008	73 (4)	100 (4)	173 (4)	96	107	203
	2009	94 (5)	121 (5)	215 (5)	79	87	166
	2010	101 (5)	141 (5)	242 (5)	93	125	218
	2011	113 (6)	149 (6)	262 (6)	107	112	219
	2012	114 (6)	150 (6)	264 (6)	99	142	241
	2013	131 (7)	162 (6)	293 (6)	116	136	252
	2014	129 (7)	169 (6)	298 (7)	115	130	245
	2015	120 (6)	150 (6)	270 (6)	120	143	263
	2016	98 (5)	124 (5)	222 (5)	115	144	259
	2017	98 (5)	108 (4)	206 (5)	127	165	292
2018	88 (5)	161 (6)	249 (5)	154	183	337	
2019	99 (5)	124 (5)	223 (5)	105	166	271	
2020	91 (5)	141 (5)	232 (5)	131	183	314	
2021	51 (3)	74 (3)	125 (3)				
2022	0 (0)	1 (0)	1 (0)				
	不詳	3	4	7			
計		1944 (100 , 43)	2610 (100 , 57)	4554 (100 , 100)	2018	2549	4567

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	39	15,636	2.5
	2004	3	5	15,533	0.3	16	18,806	0.9	40	15,921	2.5
	2005	4	6	15,619	0.4	27	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	21	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	61	17,698	3.4
	2010	4	7	16,617	0.4	29	16,264	1.8	72	18,285	3.9
	2011	0	5	16,992	0.3	34	15,793	2.2	68	18,392	3.7
	2012	0	7	17,400	0.4	27	15,469	1.7	75	18,349	4.1
	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	82	18,027	4.5
	2015	2	5	18,306	0.3	23	15,429	1.5	73	18,200	4.0
	2016	3	10	18,678	0.5	10	15,244	0.7	50	18,318	2.7
	2017	0	7	18,579	0.4	26	15,533	1.7	50	17,605	2.8
	2018	1	4	18,432	0.2	24	15,783	1.5	75	16,836	4.5
2019	2	2	18,181	0.1	16	16,036	1.0	59	16,104	3.7	
2020	0	2	17,939	0.1	12	16,379	0.7	62	15,523	4.0	
2021	0	3	17,499	0.2	5	16,767	0.3	34	15,099	2.3	
2022	0	0	-	-	0	-	-	0	-	-	
計 ³⁾		50	117	389,746	0.3	501	393,817	1.3	1253	382,861	3.3

		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
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	118	126,139	0.9
	2004	48	11,526	4.2	18	4,935	3.6	0	1,013		130	126,176	1.0
	2005	64	11,896	5.4	11	5,258	2.1	1	1,078	0.9	162	126,205	1.3
	2006	56	12,179	4.6	18	5,577	3.2	1	1,152	0.9	168	126,154	1.3
	2007	72	12,438	5.8	32	5,894	5.4	0	1,219		170	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	215	125,820	1.7
	2010	86	12,960	6.6	39	6,809	5.7	3	1,368	2.2	240	126,382	1.9
	2011	105	13,273	7.9	46	7,098	6.5	3	1,442	2.1	261	126,180	2.1
	2012	101	13,595	7.4	49	7,391	6.6	5	1,524	3.3	264	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	2	1,713	1.2	298	125,431	2.4
	2015	108	14,081	7.7	55	8,161	6.7	4	1,782	2.2	270	125,319	2.2
	2016	89	13,873	6.4	54	8,432	6.4	6	1,922	3.1	222	125,020	1.8
	2017	66	14,423	4.6	56	8,665	6.5	1	2,050	0.5	206	124,648	1.7
	2018	91	15,099	6.0	49	8,836	5.5	5	2,179	2.3	249	124,218	2.0
2019	78	15,856	4.9	58	8,913	6.5	8	2,305	3.5	223	123,731	1.8	
2020	95	16,171	5.9	57	9,113	6.3	4	2,386	1.7	232	123,399	1.9	
2021	49	16,299	3.0	32	9,400	3.4	2	2,521	0.8	125	122,780	1.0	
2022	0	-	-	1	-	-	0	-	-	1	-	-	
計 ³⁾		1664	299,107	5.6	784	154,387	5.1	54	33,759	1.6	4423	2,884,256	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1999～2021年で算出(2021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(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	29	25,725	0.11	30	24,622	0.12	0.93
40-49	58	9,119	0.64	76	8,821	0.86	0.74
50-59	229	8,242	2.78	304	8,137	3.74	0.74
60-69	595	7,609	7.82	699	7,914	8.83	0.89
70-79	724	7,446	9.72	961	8,725	11.01	0.88
80-89	293	3,544	8.27	491	5,569	8.82	0.94
90-	13	601	2.16	42	1,785	2.35	0.92

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[病型別]

	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	1944 (43)	1488 (43)	1	40 (43)	317 (39)	84 (49)	5	9
女	2610 (57)	1965 (57)		53 (57)	493 (61)	87 (51)	2	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)	5 (1)	13 (8)		0
40-49	121 (3)	70 (2)	1	7 (8)	22 (3)	31 (18)	1	2
50-59	492 (11)	380 (11)		21 (23)	59 (7)	68 (40)	3	2
60-69	1144 (25)	1049 (30)		26 (28)	166 (20)	46 (27)	3	4
70-79	1463 (32)	1367 (40)		20 (22)	282 (35)	9 (5)		7
80-89	648 (14)	542 (16)		2 (2)	237 (29)	0		3
90-99	41 (1)	20 (1)		0	34 (4)	0		1
100-	0	0		0	0	0		0
不明	11	8		0	1	1		0
計	4554 (100)	3453 (100)	1	93 (100)	810 (100)	171 (100)	7	19
	4554 (100)	3453 (76)	1	93 (2)	810 (18)	171 (4)	7	19
平均(歳)	70	70	48	57	74	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	13
最年少(歳)	15	22	48	15	15	22	46	40
最年長(歳)	99	95	48	81	99	75	61	92

注1) 孤発性CJD 3,453例のうち、プリオン蛋白遺伝子の検索が実施されたのは2,288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含まれる。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	
	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)
経過								
進行性(急速進行型)	997	(77)	788	(83)	195	(64)	7	(18)
進行性(緩徐進行型)	276	(21)	146	(15)	96	(32)	31	(78)
進行性ではない	26	(2)	11	(1)	12	(4)	2	(5)
主要症状⁴⁾								
ミオクローヌス	856	(66)	717	(76)	122	(40)	12	(30)
進行性認知症	1280	(99)	944	(100)	300	(99)	26	(65)
小脳症状	588	(45)	458	(48)	94	(31)	35	(88)
錐体路徴候	695	(54)	534	(57)	139	(46)	19	(48)
錐体外路徴候	502	(39)	393	(42)	96	(32)	8	(20)
意識障害	593	(46)	495	(52)	85	(28)	8	(20)
感覚障害	128	(10)	93	(10)	22	(7)	13	(33)
視覚障害	423	(33)	375	(40)	44	(15)	3	(8)
精神症状	619	(48)	490	(52)	109	(36)	15	(38)
無動性無言	849	(65)	685	(72)	143	(47)	13	(33)
その他の症状								
起立・歩行障害	995	(77)	743	(79)	212	(70)	34	(85)
構音障害	482	(37)	371	(39)	83	(27)	26	(65)
嚥下障害	502	(39)	400	(42)	85	(28)	12	(30)
膀胱・直腸障害	263	(20)	202	(21)	49	(16)	10	(25)
てんかん発作	94	(7)	78	(8)	13	(4)	2	(5)
ADL								
発話能力障害	897	(69)	675	(71)	197	(65)	19	(48)
歩行障害	962	(74)	717	(76)	210	(69)	29	(73)
食事不能	624	(48)	531	(56)	81	(27)	7	(18)
人工呼吸器使用	14	(1)	12	(1)	1	(0)	0	(-)
気管切開	15	(1)	12	(1)	2	(1)	1	(3)
計	1299	(100)	945	(100)	303	(100)	40	(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.

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. 脳波および脳MRI所見の出現頻度

	全患者 ¹⁾	孤発性 CJD ²⁾	遺伝性 CJD ³⁾	GSS
脳波所見 ⁴⁾				
PSD				
陽性	3049 (70)	2706 (80)	251 (33)	19 (13)
陰性	1332 (30)	667 (20)	501 (67)	122 (87)
基礎律動の徐波化				
陽性	444 (73)	301 (78)	126 (65)	12 (63)
陰性	163 (27)	85 (22)	69 (35)	7 (37)
MRI所見 ⁴⁾				
大脳皮質の高信号 あり	979 (95)	728 (97)	237 (97)	9 (29)
基底核の高信号 あり	442 (50)	354 (55)	81 (39)	5 (18)
視床の高信号 あり	103 (12)	79 (13)	21 (10)	1 (4)

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) PSD以外の項目は, 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ため, 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	4504 (92)	156 (97)	11 (100)	4671 (92)
	Met/Val	379 (8)	5 (3)	0 (-)	384 (8)
	Val/Val	17 (0)	0 (-)	0 (-)	17 (0)
	合計	4900 (100)	161 (100)	11 (100)	5072 (100)
	合計	4900 (97)	161 (3)	11 (0)	5072 (100)
プリオン病患者(全体)	Met/Met	2921 (92)	28 (100)	5 (100)	2954 (92)
	Met/Val	258 (8)	0 (-)	0 (-)	258 (8)
	Val/Val	13 (0)	0 (-)	0 (-)	13 (0)
	合計	3192 (100)	28 (100)	5 (100)	3225 (100)
	合計	3192 (99)	28 (1)	5 (0)	3225 (100)
孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(再掲)	Met/Met	2121 (95)	10 (100)	2 (0)	2133 (95)
	Met/Val	97 (4)	0 (0)	0 (0)	97 (4)
	Val/Val	12 (1)	0 (0)	0 (0)	12 (1)
	合計	2230 (100)	10 (100)	2	2242 (100)
	合計	2230 (99)	10 (0)	2	2242 (100)

1) サーベイランス委員会で検討された症例(6,691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47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)	147 (15)		147 (89)	
105(Pro/Leu)	19 (2)		19 (11)	
178(Asp/Asn)	8 (1)	1 (0)		7 (100)
180(Val/Ile)	523 (54)	523 (66)		
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)	116 (12)	116 (15)		
(200Glu/Lys, -24 bp)	2 (0)	2 (0)		
200(Glu/Lys)+232(Met/Arg)	1 (0)	1 (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)	118 (12)	118 (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)		
合計	967 (100)	794 (100)	166 (100)	7 (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17例; E200Kキャリアだが孤発性CJDと診断された1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5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：N=3,977）

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	1765 (44)	1495 (48)	0 (0)	35 (38)	226 (35)	3 (2)	1 (25)	5 (29)
12-23	22 (1)	6 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (1)	7 (6)	2 (50)	0 (0)
24-35	43 (1)	11 (0)	0 (0)	2 (2)	13 (2)	16 (13)	0 (0)	1 (6)
36-47	1111 (28)	874 (28)	1 (100)	30 (33)	189 (30)	11 (9)	0 (0)	6 (35)
48-59	555 (14)	442 (14)	0 (0)	13 (14)	91 (14)	8 (7)	0 (0)	1 (6)
60-71	205 (5)	136 (4)	0 (0)	6	47 (7)	16 (13)	0 (0)	0 (0)
72-83	117 (3)	76 (2)	0 (0)	2 (2)	23 (4)	13 (11)	1 (25)	2 (12)
84-95	62 (2)	30 (1)	0 (0)	0 (0)	19 (3)	11 (9)	0 (0)	2 (12)
96-107	37 (1)	12 (0)	0 (0)	1 (1)	10 (2)	14 (12)	0 (0)	0 (0)
108-119	28 (1)	8 (0)	0 (0)	1	8 (1)	11 (9)	0 (0)	0 (0)
120-	20 (1)	5 (0)	0 (0)	1 (1)	4 (1)	10 (8)	0 (0)	0 (0)
不明	12	10	-	0	1	-	1	-
合計	3977 (100)	3105 (100)	1 (100)	91 (100)	638 (100)	121 (100)	4 (100)	17 (100)
平均(月)	21	17	42	23	27	78	28	25
中央値(月)	14	13	42	15	18	68	13	19
標準偏差(月)	25	18	-	28	30	53	35	22
最小(月)	1	1	-	1	1	10	7	4
最大(月)	312	312	-	206	255	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 3,977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	368 (11)	2580 (75)	505 (15)	3453 (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	108 (13)	691 (85)	11 (1)	810 (100)
GSS	16 (9)	152 (89)	3 (2)	171 (100)
FFI	3 (42.9)	4 (57)	0 (0)	7 (100)
分類未定のプリオン病 ¹⁾	2 (17)	6 (50)	4 (33)	12 (100)
全患者(合計)	539 (12)	3469 (76)	539 (12)	4547 (100)

注1) 分類未定のプリオン病(全19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)後縦靱帯骨化症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)																							不詳	合計				
	1-10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32			33			
1975																										1		1	
76																													
77																													
78												1	1																2
79				1						1																			2
1980					1	1																				1		3	
81	1			1												1		1										4	
82	4			2		1							1															8	
83	6			1	5	1						1							1						1			16	
84	12	2		4	1	1	1	1	2			1	1				2		1	1								28	
85	12	1	1	2	2		2		2	1	2							1		1					2			26	
86	10	1	2	3	2	4	4	2					3															31	
87	8	2	1	3	1		2		2		1			1	1									1	1			24	
88	1					1				1					1													4	
89	2																											2	
1990											1																	1	
91	1																											1	
92																													
93	1				1										1													3	
合計	58	6	4	17	13	9	9	4	4	3	2	3	6	2	3	2	3	1	1	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

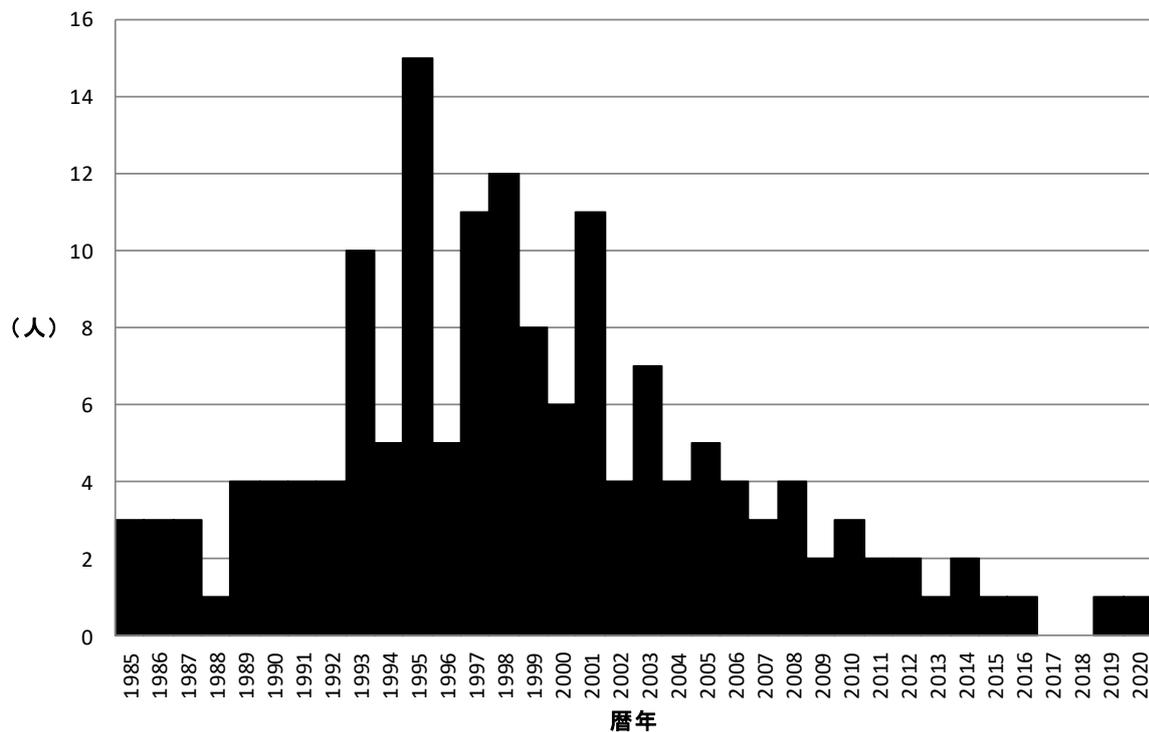
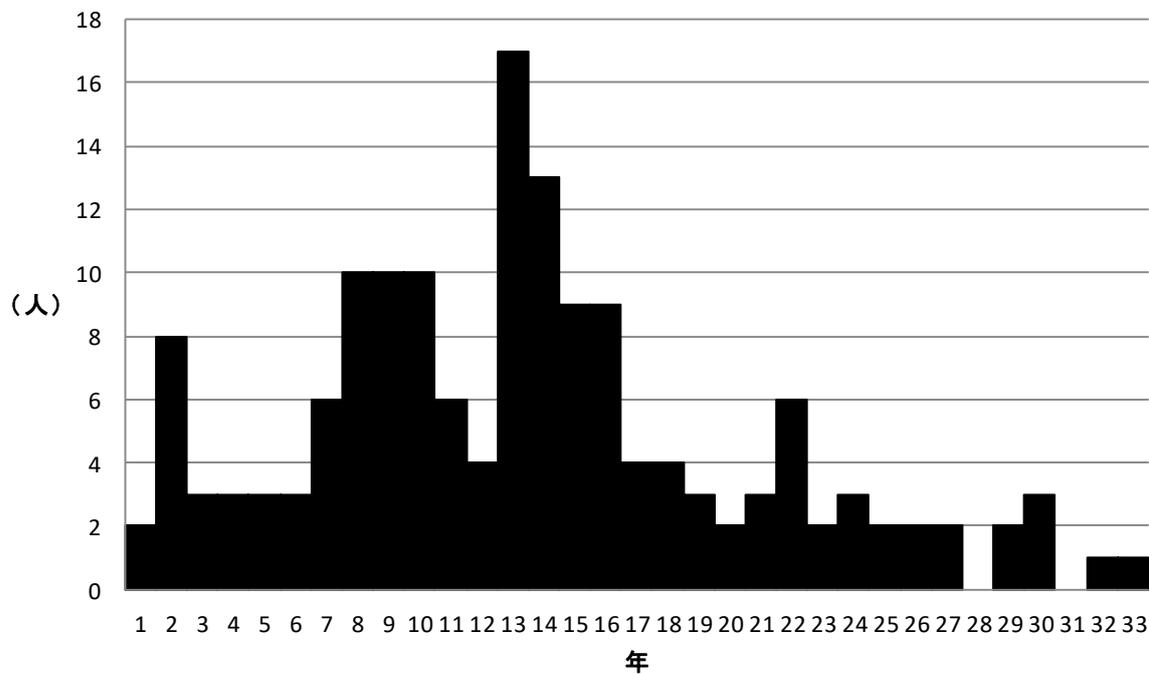


図2. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者156人の移植から発病までの期間の分布



プリオン病のサーベイランス結果
2023（令和5）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（後にプリオン病サーベイランス委員会と改称）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。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。さらに、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。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。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。

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、2023（令和5）年2月2-3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 2023（令和 5）年 2 月 3 日までの期間に、研究班事務局を通じて情報を取得した 6,936 例（重複例を含む）がサーベイランス委員会で検討された（今回の新たに 245 例を検討）。今回の検討症例のうち、38 例は事前審査*の対象となった。合計 4,714 例（今回新たに 160 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た。
2. **表 1** に登録患者の性・発病年の分布を示す。発病年は、登録例全員では 2014（平成 26）年が 298 例で最も多く、次いで、2013（平成 25）年（294 例）、2015（平成 27）年（271 例）、2012（平成 14）年（264 例）となっている。**表 1** に示すように、2016 [平成 28] 年以降はは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。2000 年代前半と比較して近年では、60 歳以上の年齢階級において患者数、罹患率が上昇傾向にある。

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型別に示す。登録症例 4,714 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 3,578 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 2,373 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 842 例（18%）であり、このうち 830 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 174 例（4%）、致死性家族性不眠症（以下、「FFI」という）が 8 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 18 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（31%）、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. プリオン病の病型別に主要症状・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** に脳波および脳 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。

* 地区サーベイランス委員と中央事務局担当医師が事前に症例を審査し、当該診断でよいと判定され、その後にすべてのサーベイランス委員にオンラインで提示をして承認を得る方式（2022年9月より導入）。

5. プリオン病が否定された症例（全 6,936 例）も含めて、4,665 例（67%）にプリオン蛋白遺伝子検索が実施されている（表 7）。否定例を含む全測定者、プリオン病患者全体、sCJD（再掲）別に、codon 129 と codon 219 多型の分布を表 7 に示す。

遺伝性プリオン病として登録されている症例のうち、プリオン蛋白遺伝子変異の詳細がわかっている症例（1,009 例）の遺伝子変異の分布を表 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ている。

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にしている。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、要請にしたがってサポートを行っている。

6. 追跡調査を含めて現在 4,117 人の死亡が確認されている（2023 [令和 5] 年 3 月 8 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にある。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. 病型別の診断の確実度を表 10 に示す。剖検率は全体では 15%（3,977 例のうち 602 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 539 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。
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追加登録された dCJD 症例はなかった。これら 93 症例のほかに、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（2022 [令和 5] 年 9 月開催サーベイランス委員会後の結果）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がある症例が 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. これまでのサーベイランス委員会後の結果は、本結果も含めて、次の 2 つのホームページ上で公開している（ダウンロード可能）。

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

<http://mos-jp.com/prion/survey/survey.html>

自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門（プリオン病サーベイランス）

<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	8 (0)	16 (1)	24 (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 (2)	56 (2)	104 (2)	44	69	113
	2001	54 (3)	62 (2)	116 (2)	62	61	123
	2002	47 (2)	50 (2)	97 (2)	54	80	134
	2003	49 (2)	70 (3)	119 (3)	70	72	142
	2004	60 (3)	72 (3)	132 (3)	68	97	165
	2005	75 (4)	88 (3)	163 (3)	72	83	155
	2006	59 (3)	113 (4)	172 (4)	70	103	173
	2007	79 (4)	96 (4)	175 (4)	70	97	167
	2008	74 (4)	101 (4)	175 (4)	96	107	203
	2009	97 (5)	121 (4)	218 (5)	79	87	166
	2010	101 (5)	141 (5)	242 (5)	93	125	218
	2011	114 (6)	149 (6)	263 (6)	107	112	219
	2012	114 (6)	150 (6)	264 (6)	99	142	241
	2013	132 (7)	162 (6)	294 (6)	116	136	252
	2014	129 (6)	169 (6)	298 (6)	115	130	245
	2015	120 (6)	151 (6)	271 (6)	120	143	263
	2016	104 (5)	128 (5)	232 (5)	115	144	259
	2017	108 (5)	119 (4)	227 (5)	127	165	292
2018	92 (5)	165 (6)	257 (5)	154	183	337	
2019	105 (5)	128 (5)	233 (5)	105	166	271	
2020	102 (5)	155 (6)	257 (5)	131	183	314	
2021	78 (4)	98 (4)	176 (4)				
2022	7 (0)	9 (0)	16 (0)				
	不詳	2	4	6			
計		2024 (100 , 43)	2690 (100 , 57)	4714 (100 , 100)	2018	2549	4567

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	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	39	15,636	2.5
	2004	3	5	15,533	0.3	17	18,806	0.9	40	15,921	2.5
	2005	4	6	15,619	0.4	27	18,968	1.4	49	15,950	3.1
	2006	2	1	15,419	0.1	26	19,085	1.4	65	15,677	4.1
	2007	3	5	15,685	0.3	21	18,324	1.1	40	16,216	2.5
	2008	3	7	15,908	0.4	14	17,495	0.8	52	16,901	3.1
	2009	3	7	16,127	0.4	30	16,712	1.8	63	17,698	3.6
	2010	4	7	16,617	0.4	29	16,264	1.8	72	18,285	3.9
	2011	0	6	16,992	0.4	34	15,793	2.2	68	18,392	3.7
	2012	0	7	17,400	0.4	27	15,469	1.7	75	18,349	4.1
	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	82	18,027	4.5
	2015	2	5	18,306	0.3	23	15,429	1.5	73	18,200	4.0
	2016	3	10	18,678	0.5	10	15,244	0.7	55	18,318	3.0
	2017	0	8	18,579	0.4	28	15,533	1.8	58	17,605	3.3
	2018	1	6	18,432	0.3	25	15,783	1.6	78	16,836	4.6
	2019	2	2	18,181	0.1	16	16,036	1.0	62	16,104	3.8
	2020	0	3	17,939	0.2	15	16,379	0.9	66	15,523	4.3
	2021	1	3	17,499	0.2	10	16,767	0.6	45	15,099	3.0
	2022	1	0	-	-	2	-	-	3	-	-
計 ³⁾		52	122	389,746	0.3	516	393,817	1.3	1296	382,861	3.4

		年齢(歳)									全年齢	
		70-79			80-89			90-			患者数	人口
		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)
発病年	1999	22	9,629	2.3	5	3,922	1.3	0	637		86	125,432
	2000	31	10,030	3.1	13	4,140	3.1	0	700		104	125,613
	2001	41	10,454	3.9	7	4,313	1.6	0	772		116	125,908
	2002	32	10,847	3.0	7	4,499	1.6	0	854		97	126,008
	2003	43	11,219	3.8	5	4,703	1.1	2	929	2.2	119	126,139
	2004	49	11,526	4.3	18	4,935	3.6	0	1,013		132	126,176
	2005	64	11,896	5.4	12	5,258	2.3	1	1,078	0.9	163	126,205
	2006	57	12,179	4.7	19	5,577	3.4	1	1,152	0.9	172	126,154
	2007	73	12,438	5.9	33	5,894	5.6	0	1,219		175	126,085
	2008	70	12,612	5.6	27	6,209	4.3	2	1,277	1.6	175	125,947
	2009	82	12,670	6.5	30	6,544	4.6	3	1,326	2.3	218	125,820
	2010	86	12,960	6.6	39	6,809	5.7	3	1,368	2.2	242	126,382
	2011	105	13,273	7.9	46	7,098	6.5	3	1,442	2.1	263	126,180
	2012	101	13,595	7.4	49	7,391	6.6	5	1,524	3.3	264	125,957
	2013	126	13,840	9.1	57	7,666	7.4	2	1,610	1.2	294	125,704
	2014	113	14,137	8.0	58	7,909	7.3	2	1,713	1.2	298	125,431
	2015	109	14,081	7.7	55	8,161	6.7	4	1,782	2.2	271	125,319
	2016	92	13,873	6.6	56	8,432	6.6	6	1,922	3.1	232	125,020
	2017	72	14,423	5.0	59	8,665	6.8	2	2,050	1.0	227	124,648
	2018	94	15,099	6.2	48	8,836	5.4	5	2,179	2.3	257	124,218
	2019	82	15,856	5.2	61	8,913	6.8	8	2,305	3.5	233	123,731
	2020	107	16,171	6.6	61	9,113	6.7	5	2,386	2.1	257	123,399
	2021	67	16,299	4.1	46	9,400	4.9	4	2,521	1.6	176	122,780
	2022	6	-	-	4	-	-	0	-	-	16	-
計 ³⁾		1724	299,107	5.8	815	154,387	5.3	58	33,759	1.7	4587	2,884,256

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1999~2021年で算出(2021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(9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	29	25,725	0.11	32	24,622	0.13	0.87
40-49	63	9,119	0.69	77	8,821	0.87	0.79
50-59	239	8,242	2.90	309	8,137	3.80	0.76
60-69	617	7,609	8.11	720	7,914	9.10	0.89
70-79	755	7,446	10.14	990	8,725	11.35	0.89
80-89	306	3,544	8.63	509	5,569	9.14	0.94
90-	13	601	2.16	46	1,785	2.58	0.84

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9名)とを分析から除外した。

表4. 患者の性・発病時年齢分布[病型別]

	全患者	遺伝性プリオン病						
		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 ³⁾
性								
男	2024 (43)	1552 (43)	1	40 (43)	332 (39)	86 (49)	5	8
女	2690 (57)	2026 (57)		53 (57)	510 (61)	88 (51)	3	10
年齢(歳)								
10-19	4	0		2 (2)	2 (0)	0	1	0
20-29	11 (0)	2 (0)		5 (5)	2 (0)	3 (2)		0
30-39	40 (1)	15 (0)		10 (11)	6 (1)	13 (7)		0
40-49	121 (3)	71 (2)	1	7 (8)	23 (3)	35 (20)	1	2
50-59	492 (10)	394 (11)		21 (23)	61 (7)	68 (39)	3	1
60-69	1144 (24)	1087 (30)		26 (28)	171 (20)	46 (26)	3	4
70-79	1463 (31)	1414 (40)		20 (22)	295 (35)	9 (5)		7
80-89	648 (14)	564 (16)		2 (2)	246 (29)	0		3
90-99	41 (1)	23 (1)		0	35 (4)	0		1
100-	0	0		0	0	0		0
不明	11	8		0	1	0		0
計	4714 (100)	3578 (100)	1	93 (100)	842 (100)	174 (100)	8	18
	4714 (100)	3578 (76)	1	93 (2)	842 (18)	174 (4)	8	18
平均(歳)	70	70	48	57	74	54	52	69
中央値(歳)	71	71	48	61	76	56	58	70
標準偏差(歳)	11	10	-	16	12	10	17	13
最年少(歳)	13	22	48	15	15	22	13	40
最年長(歳)	99	95	48	81	99	75	69	92

注1) 孤発性CJD 3,578例のうち、プリオン蛋白遺伝子の検索が実施されたのは2,373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含まれる。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

経過	全患者 ¹⁾		孤発性 CJD ²⁾		遺伝性 CJD ³⁾		GSS	
	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)	人数	(%)
進行性(急速進行型)	1131	(78)	896	(84)	220	(65)	8	(18)
進行性(緩徐進行型)	298	(20)	159	(15)	102	(30)	34	(77)
進行性ではない	30	(2)	13	(1)	14	(4)	2	(5)
主要症状 ⁴⁾								
ミオクローヌス	970	(66)	814	(76)	137	(41)	14	(32)
進行性認知症	1439	(99)	1068	(100)	332	(99)	29	(66)
小脳症状	660	(45)	513	(48)	106	(32)	39	(89)
錐体路徴候	793	(54)	611	(57)	158	(47)	22	(50)
錐体外路徴候	572	(39)	445	(42)	114	(34)	8	(18)
意識障害	654	(45)	550	(51)	92	(27)	8	(18)
感覚障害	143	(10)	103	(10)	25	(7)	14	(32)
視覚障害	475	(33)	422	(40)	48	(14)	4	(9)
精神症状	700	(48)	558	(52)	121	(36)	16	(36)
無動性無言	970	(66)	781	(73)	167	(50)	15	(34)
その他の症状								
起立・歩行障害	1099	(75)	826	(77)	229	(68)	37	(84)
構音障害	538	(37)	417	(39)	89	(26)	29	(66)
嚥下障害	563	(39)	453	(42)	90	(27)	14	(32)
膀胱・直腸障害	289	(20)	223	(21)	52	(15)	11	(25)
てんかん発作	104	(7)	87	(8)	14	(4)	2	(5)
ADL								
発話能力障害	992	(68)	752	(70)	213	(63)	20	(45)
歩行障害	1062	(73)	796	(75)	227	(68)	32	(73)
食事不能	701	(48)	594	(56)	93	(28)	8	(18)
人工呼吸器使用	15	(1)	13	(1)	1	(0)	0	(-)
気管切開	18	(1)	14	(1)	2	(1)	2	(5)
計	1459	(100)	1068	(100)	336	(100)	44	(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.

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. 脳波および脳MRI所見の出現頻度

	全患者 ¹⁾	孤発性 CJD ²⁾	遺伝性 CJD ³⁾	GSS
脳波所見 ⁴⁾				
PSD				
陽性	3157 (69)	2807 (80)	259 (33)	19 (13)
陰性	1386 (31)	689 (20)	529 (67)	125 (87)
基礎律動の徐波化				
陽性	512 (74)	349 (79)	145 (66)	14 (64)
陰性	179 (26)	92 (21)	76 (34)	8 (36)
MRI所見 ⁴⁾				
大脳皮質の高信号 あり	1127 (95)	844 (97)	267 (96)	11 (31)
基底核の高信号 あり	515 (50)	416 (56)	92 (39)	5 (17)
視床の高信号 あり	117 (12)	88 (12)	26 (11)	1 (3)

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) PSD以外の項目は, 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ため, 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			不詳	合計
		Glu/Glu	Glu/Lys	Lys/Lys		
全測定者 ¹⁾	Met/Met	4029 (92)	126 (97)	10 (100)	36	4201 (92)
	Met/Val	343 (8)	4 (3)	0 (-)	12	359 (8)
	Val/Val	15 (0)	0 (-)	0 (-)	0	15 (0)
	不詳				90	90
	合計	4387 (100)	130 (100)	10 (100)	138	4665 (-)
	合計	4387 (97)	130 (3)	10 (0)	138	4665 (-)
プリオン病患者(全体)	Met/Met	3036 (92)	29 (100)	5 (100)	32	3102 (91)
	Met/Val	267 (8)	0 (-)	0 (-)	9	276 (8)
	Val/Val	13 (0)	0 (-)	0 (-)	0	13 (0)
	不詳				72	72
	合計	3316 (100)	29 (100)	5 (100)	113	3463 (-)
	合計	3316 (99)	29 (1)	5 (0)	113	3463 (-)
孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(再掲)	Met/Met	2204 (95)	10 (100)	2 (0)	8	2216 (95)
	Met/Val	100 (4)	0 (0)	0 (0)	2	100 (4)
	Val/Val	12 (1)	0 (0)	0 (0)	0	12 (1)
	不詳				46	
	合計	2316 (100)	10 (100)	2 (100)	56	2328 (-)
	合計	2316 (99)	10 (0)	2 (0)	56	2328 (-)

1) サーベイランス委員会で検討された症例(6,936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) 括弧内のパーセントは不詳の数を除外して算出した(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

表8. プリオン蛋白遺伝子変異の分布(遺伝性プリオン病患者)

プリオン蛋白遺伝子変異	全遺伝性		GSS	FFI
	プリオン病患者	遺伝性 CJD		
102(Pro/Leu)	152 (15)		152 (89)	
105(Pro/Leu)	19 (2)		19 (11)	
178(Asp/Asn)	9 (1)	1 (0)		8 (100)
180(Val/Ile)	550 (55)	550 (66)		
180(Val/Ile)+232(Met/Arg)	5 (0)	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)	120 (12)	120 (14)		
(200Glu/Lys, -24 bp)	2 (0)	2 (0)		
200(Glu/Lys)+232(Met/Arg)	1 (0)	1 (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)	123 (12)	123 (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)		
合計	1009 (100)	830 (100)	171 (100)	8 (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17例; E200Kキャリアだが孤発性CJDと診断された1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6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：N=3,977）

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	1755 (43)	1496 (47)	0 (0)	30 (33)	221 (33)	2 (2)	1 (25)	5 (29)
12-23	1181 (29)	926 (29)	0 (0)	34 (37)	203 (30)	10 (8)	2 (50)	6 (35)
24-35	599 (15)	476 (15)	0 (0)	13 (14)	99 (15)	10 (8)	0 (0)	1 (6)
36-47	216 (5)	144 (4)	1 (100)	7 (8)	48 (7)	16 (13)	0 (0)	0 (0)
48-59	125 (3)	79 (2)	0 (0)	2 (2)	28 (4)	14 (11)	0 (0)	2 (12)
60-71	68 (2)	33 (1)	0 (0)	0 (0)	22 (3)	11 (9)	0 (0)	2 (12)
72-83	40 (1)	16 (0)	0 (0)	1 (1)	10 (1)	12 (10)	1 (25)	0 (0)
84-95	33 (1)	8 (0)	0 (0)	1 (1)	10 (1)	14 (11)	0 (0)	0 (0)
96-107	20 (0)	6 (0)	0 (0)	1 (1)	5 (1)	8 (6)	0 (0)	0 (0)
108-119	23 (1)	6 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (1)	10 (8)	0 (0)	0 (0)
120-	43 (1)	11 (0)	0 (0)	2 (2)	13 (2)	17 (14)	0 (0)	0 (0)
不明	14	11	-		2	-		1
合計	4117 (100)	3212 (100)	1 (100)	91 (100)	668 (100)	124 (100)	4 (100)	17 (100)
平均(月)	21	17	42	23	27	79	28	25
中央値(月)	14	13	42	15	18	69	13	19
標準偏差(月)	25	18	-	28	30	52	35	22
最小(月)	1	1	-	1	1	10	7	4
最大(月)	312	312	-	206	255	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 4,117例のみを集計した(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	379 (11)	2685 (75)	514 (14)	3578 (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	111 (13)	720 (86)	11 (1)	842 (100)
GSS	16 (9)	155 (89)	3 (2)	174 (100)
FFI	3 (37.5)	5 (63)	0 (0)	8 (100)
分類未定のプリオン病 ¹⁾	2 (18)	5 (45)	4 (36)	11 (100)
全患者(合計)	553 (12)	3606 (77)	548 (12)	4707 (100)

注1) 分類未定のプリオン病(全19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, ミオウロース, 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.

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

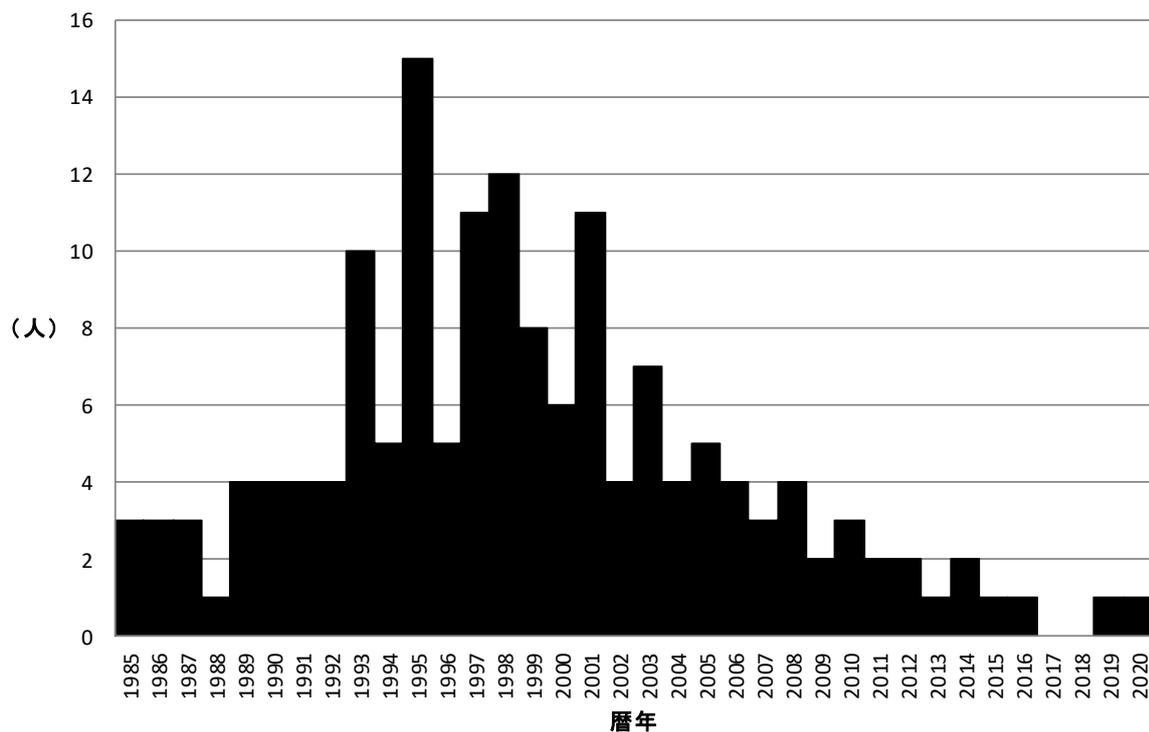
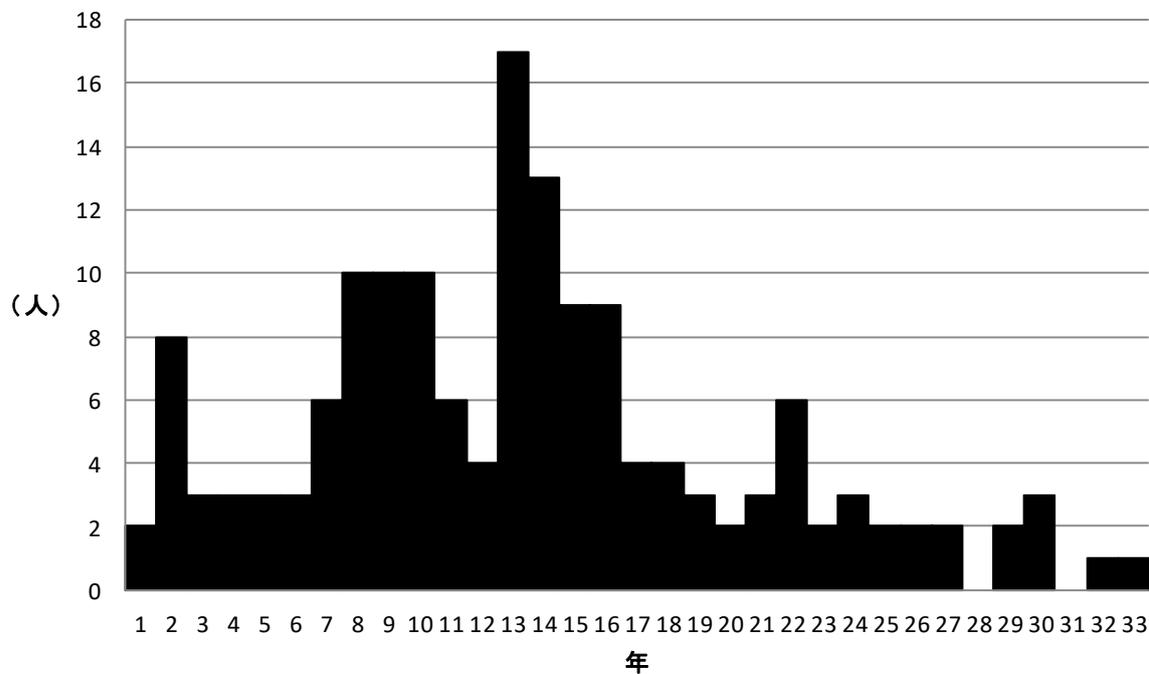


図2. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者156人の移植から発病までの期間の分布



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～2022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2022年9月までに9053人の患者情報を収集し、そのうち4544人をプリオン病と認定した。過去5年間では検討症例の64～76%がプリオン病と認定されており、2022年には596人の患者が委員会で検討され、そのうち384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3453人（76%）、遺伝性CJDが810人（18%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）が171人（3.8%）、硬膜移植歴を有するCJD（dCJD）が93人（2.2%）だった。2022年のサーベイランスにより、孤発性CJDは285人、遺伝性CJDは81人、GSSは13人、dCJDは0人増加した。

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。

B. 研究方法

（サーベイランス体制・情報源）

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

サーベイランスの情報源は次の3つの経路である。(1) 特定疾患治療研究事業に基づく臨床調査

個人票、(2) 感染症法に基づく届け出（5類感染症）、(3) 東北大学に寄せられるプリオン蛋白遺伝子検索および長崎大学に寄せられる髄液検査の依頼に基づく情報提供。これらを元に、全ての調査は患者もしくは家族の同意が得られた場合にのみ実施した。

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

（分析対象）

1999年4月から2022年9月までの期間中に得られた9053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4544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)

1999年4月から2022年9月までに9053人の患者情報が収集され、そのうち4544人がプリオン病と認定された。表1に過去7年間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、2022年には過去最多の596人の患者について検討され、そのうち384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3453人 (76%)、遺伝性CJD (gCJD) が810人 (18%)、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171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7人、その他のプリオン病が19人だった。2022年のサーベイランスにより、sCJDは285人、gCJDは81人、GSSは13人、dCJDは0人、vCJDは0人、FFIは3人、その他のプリオン病は2人増加した。(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% (1965/3453)、gCJDが61% (493/810)、GSSが51% (87/171)、dCJDが57% (53/93)だった。

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76(67, 82)、GSSが56歳(48, 61)、dCJDが61歳(49, 69)だった。(表3)

(診断の確実度)

WHO分類に基づく主な病型ごとの診断の確実度を表3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% (368/3453)、gCJDで13% (109/810)、GSSで9.4% (16/171)、dCJDで44% (41/93)だった。

(プリオンタンパク遺伝子多型)

プリオンタンパク遺伝子多型の分布はsCJDではコドン129多型がMM 95%、MV 4.4%、VV 0.5%、コドン219多型がEE 99%、EK 0.4%、KK 0.1%だった。gCJDではコドン129多型がMM 82%、MV 18%、VV 0.1%、コドン219多型がEE 99%、EK 1.0%、KK 0.1%だった。GSSではコドン129多型がMM 82%、MV 18%、VV 0%、コドン219多型がEE 96%、EK 3.1%、KK 0.8%だった。dCJDではコドン129多型がMM 95%、MV 4.5%、VV 0%、コドン219多型がEE 92%、

EK 7.7%、KK 0%だった。

(遺伝性プリオン病)

gCJD、GSS、FFIについては、主要な遺伝子変異ごとに表3と同様の集計を行った。(表4)

(発症数の年次推移)

図1に発症年ごとの登録患者数の推移を示す。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。2022年9月時点では2014年の発病者数が最も多く、298人だった。(発症してからサーベイランスに登録されるまでには数年を要するため、2014年以降は減少しているように見えている。)

D. 考察

プリオン病の発病者数の年次推移は、諸外国¹⁻³⁾では概ね横ばいであるのに対し、わが国では増加傾向にある。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。

近年ではgCJDと診断される患者がV180Iを中心に増加傾向である。V180Iは発症年齢が他の遺伝子変異をもつgCJDと比較して高齢であり、高齢者の進行性認知症がプリオン病を疑われ検査を実施されることが増えた結果、gCJDと診断されることが増えていると推測される。

European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network (EUROCJD)は、EU諸国における国ごとのCJD死亡数の年次推移を公開している¹⁾。世界全体において近年、プリオン病患者数の増加を明確に示した国は、わが国と米国の2国だけである。英国や米国では、独自のサーベイランスシステムを構築し、CJDの発病動向を監視している^{2,3)}。ただし、これらのサーベイランスシステムは本邦のものとは異なり、基本的に

は死亡例のみを扱っている。わが国のサーベイランスでは、3つの情報源（B.研究方法を参照）をもとに直接、主治医と対象患者に調査協力を依頼し、同意が得られた症例の追跡調査を行っている。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⁹⁾。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。

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.eurocyj.d.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/npdpssc/>
- 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 Re

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) 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 牧野伸子, 青山泰子, 松原優里, 浜口毅, 山田正仁, 水澤英洋. 全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の記述疫学 (1999-2022) . 第33回日本疫学会学術総会. 浜松, 2023.2.1-3 (Web参加)

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 2022 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 N = 1,805 ¹	否定例 N = 873 ¹	全体 N = 2,678 ¹
暦年			
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	247 (75%)	83 (25%)	330 (100%)
2021 年	302 (76%)	96 (24%)	398 (100%)
2022 年	384 (64%)	212 (36%)	596 (100%)

¹n (%)

表 2. 診断別登録患者数の推移

	2018 年 N = 357 ¹	2019 年 N = 306 ¹	2020 年 N = 330 ¹	2021 年 N = 398 ¹	2022 年 N = 596 ¹
診断					
sCJD	172 (75%)	158 (76%)	182 (74%)	212 (70%)	285 (74%)
gCJD	50 (22%)	42 (20%)	55 (22%)	81 (27%)	81 (21%)
GSS	5 (2.2%)	6 (2.9%)	10 (4.0%)	5 (1.7%)	13 (3.4%)
dCJD	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.7%)	0 (0%)
vCJD	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
FFI	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (0.8%)
other	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0 (0%)	2 (0.7%)	2 (0.5%)

¹n (%)

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

表 3. 診断別の基本的特徴の集計

	sCJD N = 3,453 ¹	gCJD N = 810 ¹	GSS N = 171 ¹	dCJD N = 93 ¹	vCJD N = 1 ¹	FFI N = 7 ¹
性別						
女	1,965 (57%)	493 (61%)	87 (51%)	53 (57%)	0 (0%)	2 (29%)
男	1,488 (43%)	317 (39%)	84 (49%)	40 (43%)	1 (100%)	5 (71%)
発症年齢	71 (64, 77)	76 (67, 82)	56 (48, 61)	61 (49, 69)	48	58 (56, 60)
診断の確実度						
確実例	368 (11%)	109 (13%)	16 (9.4%)	41 (44%)	1 (100%)	3 (43%)
ほぼ確実例	2,590 (75%)	690 (85%)	152 (89%)	36 (39%)	0 (0%)	4 (57%)
疑い例	495 (14%)	11 (1.4%)	3 (1.8%)	16 (17%)	0 (0%)	0 (0%)
コドン 129 多型						
MM	2,137 (95%)	649 (82%)	123 (82%)	63 (95%)	1 (100%)	7 (100%)
MV	99 (4.4%)	140 (18%)	27 (18%)	3 (4.5%)	0 (0%)	0 (0%)
VV	12 (0.5%)	1 (0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
不明	1,205	20	21	27	0	0
コドン 219 多型						
EE	2,226 (99%)	775 (99%)	122 (96%)	60 (92%)	1 (100%)	7 (100%)
EK	10 (0.4%)	8 (1.0%)	4 (3.1%)	5 (7.7%)	0 (0%)	0 (0%)
KK	2 (<0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
不明	1,215	26	44	28	0	0

¹n (%); Median (IQR)

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.

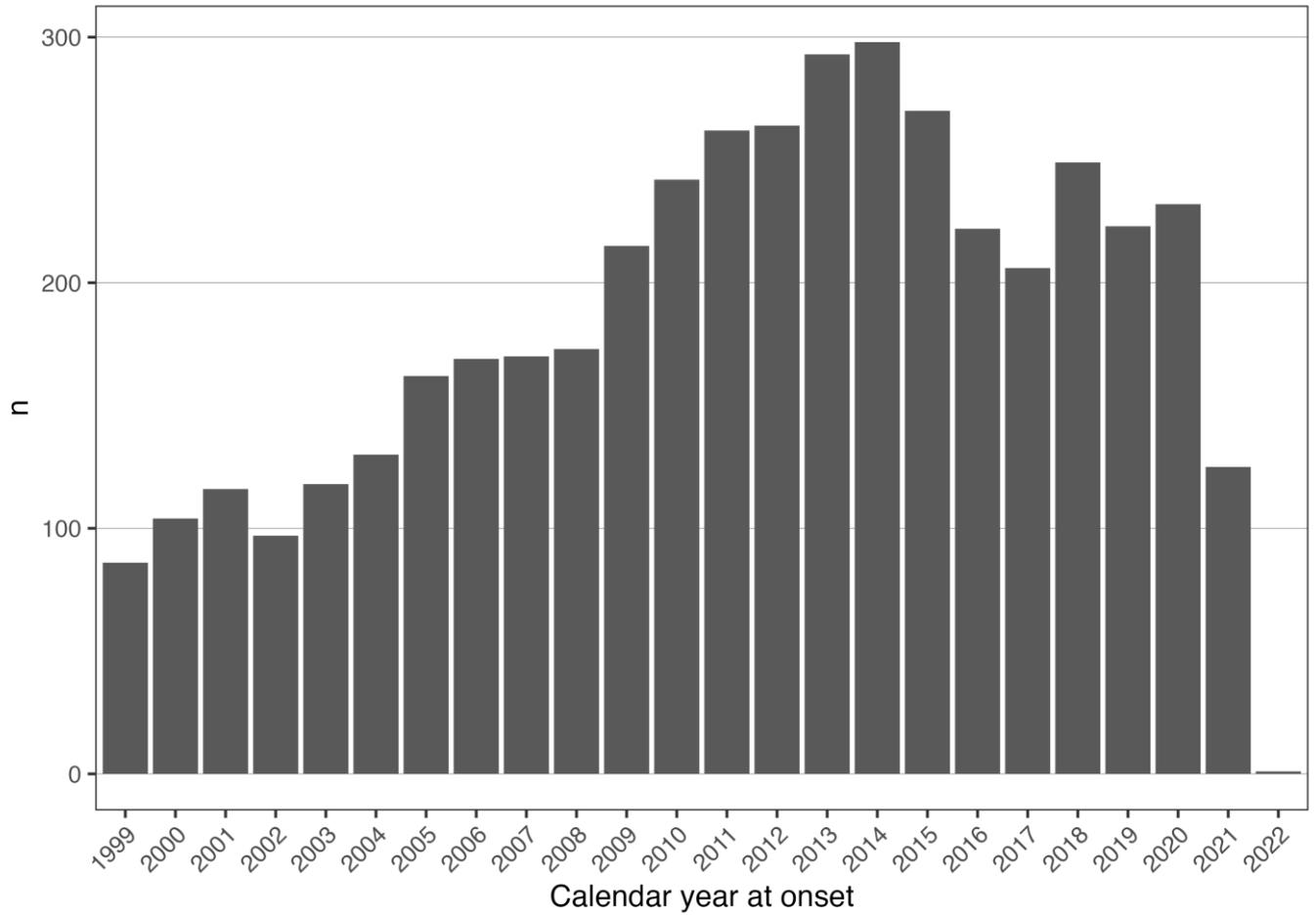
表 4. 遺伝性プリオン病における遺伝子変異別の基本的特徴の集計

	V180I(gCJD) N = 525 ¹	M232R(gCJD) N = 118 ¹	E200K(gCJD) N = 118 ¹	P102L(GSS) N = 148 ¹	P105L(GSS) N = 19 ¹	D178N(FFI) N = 8 ¹
性別						
女	348 (66%)	61 (52%)	57 (48%)	77 (52%)	8 (42%)	2 (25%)
男	177 (34%)	57 (48%)	61 (52%)	71 (48%)	11 (58%)	6 (75%)
発症年齢	79 (75, 84)	67 (60, 73)	62 (55, 68)	57 (52, 62)	47 (40, 50)	59 (56, 63)
診断の確実度						
確実例	59 (11%)	19 (16%)	25 (21%)	13 (8.8%)	2 (11%)	4 (50%)
ほぼ確実例	465 (89%)	99 (84%)	93 (79%)	135 (91%)	17 (89%)	4 (50%)
疑い例	1 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
コドン 129 多型						
MM	391 (75%)	115 (98%)	111 (95%)	123 (92%)	0 (0%)	7 (88%)
MV	129 (25%)	2 (1.7%)	6 (5.1%)	10 (7.5%)	17 (100%)	1 (12%)
VV	1 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
不明	4	1	1	15	2	0
コドン 219 多型						
EE	516 (100%)	116 (99%)	110 (94%)	109 (96%)	13 (100%)	8 (100%)
EK	0 (0%)	1 (0.9%)	7 (6.0%)	4 (3.5%)	0 (0%)	0 (0%)
KK	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.9%)	0 (0%)	0 (0%)
不明	9	1	1	34	6	0

¹n (%); Median (IQR)

CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病. 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. FFI：致死性家族性不眠症.

図 1. プリオン病発症患者数の年次推移



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。

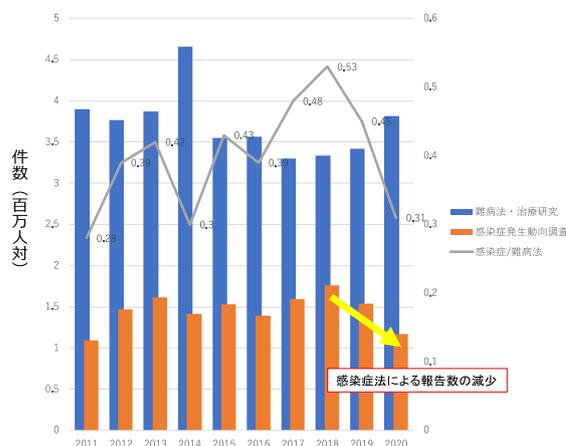
（倫理面への配慮）

「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。

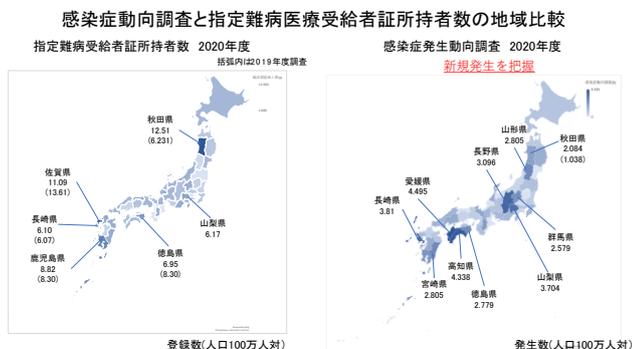
C. 研究結果

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2020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、2020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。感染症動向調査は、2020年度の新規発生を把握するものであり、指定難病は有病者数を把握するものであるが、秋田、山梨、長崎、徳島の4県で傾向の一致を認めた。



個人票と感染症動向調査表の互換性

より早く、より正確な疾病の広がり把握するためには、感染症動向調査表と個人票の互換性を高めることが求められる。この点を踏まえ、以下の項目について感染症動向調査表の更新が必要と考えられた。

4 診断

診断の確実度

(ア 確実 イ ほぼ確実 ウ 疑い)

5 診断方法

2) プリオン蛋白遺伝子検査

コドン異常の有無の記載

5) 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

脳脊髄液検査

細胞数の正・増

検査値 $1/\mu l$ 基準値 $1/\mu l$

蛋白量の正・増

検査値 mg/dl 基準値 mg/dl

NSEの正・増

検査値 ng/dl 基準値 ng/dl

総タウ蛋白の正・増

検査値 pg/dl 基準値 pg/dl

6 症状

運動失調

舞踏運動

ジストニア

交感神経興奮状態

D. 考察

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2018年度にかけて当該調査による報告数は1.09から1.54と(100万人対)と大きく伸びているが、2019年度を境に低下傾向を示し、2020年度は1.17と大幅に減少した。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 3.90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ったが、2020年度は3.81まで増加した。この点に関して、プリオン病の5類疾病としての認識の低下も否定できない。

一方で、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

プリオン病の迅速かつ正確な把握は、我が国の公衆衛生上、極めて重要な課題である。国として、この2つの問題を解決するため、プリオン病を難病指定するとともに、感染症として漏れなく、全数を把握できる体制を構築してきたところである。しかしながら、2018年度を境に感染症としての把握率が低下傾向を示している点については引き続き動向の把握と乖離の要因の把握が必要と考える。一方で、診断の向上に向けて深層学習の導入が期待されるが、我々は複雑な臨床病態を呈する多系統萎縮症の個人票データを用いて診断予測の可能性を検討し、技術的に高い精度での予測が可能であり、かつpointwise linear法を用いることで、サブグループの特徴を数値化することができることを報告した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kanatani Y, Sato Y, Nemoto S, Ichikawa M, Onodera O. Improving the Accuracy of Diagnosis for Multiple-System Atrophy Using Deep Learning-Based Method. *Biology (Basel)*. 2022;11(7):951. P1-16. doi:10.3390/biology11070951.

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

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：矢部一郎	北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野 神経内科学教室
研究分担者：青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学
研究分担者：村井弘之	国際医療福祉大学医学部神経内科学
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学脳神経病態学
研究分担者：田中章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
研究分担者：小野寺理	新潟大学脳研究所神経内科学
研究代表者：山田正仁	国家公務員共済組合連合会 九段坂病院内科（脳神経内科）
研究分担者：濱口 毅	金沢医科大学脳神経内科学
研究分担者：望月秀樹	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
研究分担者：道勇 学	愛知医科大学内科学講座神経内科
研究分担者：山下 徹	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
研究分担者：磯部紀子	九州大学大学院医学研究院神経内科学
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。さらに、プリオン病発症の情報が事務局にもたらされ登録されたものの委員会で検討されていない未検討症例も存在する。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・未検討の問題、低い剖検率の原因を探り、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および委員会で検討されていない未検討症例の数を算出し分析する。また、調査票の未回収率・未検討率、低い剖検率の原因を探り、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。その一環として進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・運営する。
- ④プリオン病の早期診断に現行の診断基準が十

分であるかを検討するために、欧米の各種診断基準や国際コンソーシアムによる診断基準による診断と、現行の診断との相違を調べるために自動診断機能を実装した調査票を作成する。

B. 研究方法

サーベイランス事務局に情報が寄せられた症例のデータ数、事務局から主治医・ブロック担当医に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サーベイランス番号5000番（2015年頃発症）以降の未回収調査票および委員会で検討されていない症例の数を調べた。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ならびに自然歴調査

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承認されている。

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。

②サーベイランス番号5000番から8377番(2015年頃～2021年頃発症)のサーベイランス調査票の2022年末までの未回収・未検討症例数を調べた。北海道ブロック(未検討数1例)、神奈川・静岡・山梨ブロック(同26例)、石川・富山・福井ブロック(23例)、愛知・岐阜・三重ブロック(55例)、九州・山口・沖縄ブロック(113例)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・未検討症例数が2021年末545例から2022年末391例と改善している。他のブロックでは東北ブロックの未回収・未検討数57例(昨年の149例から改善)、残るブロックの未回収・未検討数は特に関東(東京・茨城・栃木・埼玉・千葉)ブロックで671例から492例と減少した。

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2023年3月末で約1911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、完全ペーパーレスかつ完全Web会議で2022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年以降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29.4%が最大値として、その後漸減し、2015年8.9%、2016年8.6%であったが、出張剖検や剖検可能施設への搬送などによる委員会病理専門委員の努力により2018年14.7%に回復し、2020年も12.4%と回復基調にある。

④調査票に入力されたデータをもとに、現行の診断基準、EUの診断基準(2017)、CDCの診断基準(2018)、国際コンソーシアムによる診断基準(2021)に基づいて、自動的に診断する機能を実装した調査票を作成し、サーベイランス委員会で検討された96例の症例を検討した結果、現行の診断基準で確定/ほぼ確定/疑い/保留の症例数が2/66/20/8であったのが、CDC、EUでは1/83/0/12となり、国際コンソーシアムのものでは1/81/1/13と疑い症例数が減り、ほぼ確定症例が明らかに増加した。

D. 考察

未検討・未回収症例の数は確実に減少しているが悉皆調査を目標としており、さらに工夫・努力が必要である。剖検率は増加傾向にある。

早期診断のために各種診断基準を現行の診断基準と比較するためのツールは実際に動作することを確認できた。

E. 結論

未回収調査票・未検討症例の問題と剖検率の低

さ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

- 1) Hama Y, Saitoh Y, Imabayashi E, Morimoto Y, Tsukamoto T, Sato K, Kitamoto T, Mizusawa H, Matsuda H, Takahashi Y. 18F-THK5351 positron emission Tomography imaging for Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *J Neurol Sci.* 2022;41:120379. doi:10.1016/j.jns.2022.120379. Epub 2022 Aug 4. PMID:35961195.
- 2) Kosami K, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Nakamura Y. Methionine homozygosity for PRNP polymorphism and susceptibility to human prion diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93(7):779-784. doi:10.1136/jnnp-2021-328720. Epub 2022 Apr 6. PMID:35387866.
- 3) Nakaya M, Sato N, Matsuda H, Maikusa N, Shigemoto Y, Sone D, Yamao T, Ogawa M, Kimura Y, Chiba E, Ohnishi M, Kato K, Okita K, Tsukamoto T, Yokoi Y, Sakata M, Abe O. Free water derived by multi-shell diffusion MRI reflects tau/neuroinflammatory pathology in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y).* 2022;8(1): e12356. doi:10.1002/trc2.12356. PMID:36304723;PMCID:PMC9594557.
- 4) Saitoh Y, Imabayashi E, Mizutani M, Tsukamoto T, Hasegawa M, Saito Y, Matsuda H, Takahashi Y. ¹⁸F-THK5351 PET for visualizing predominant lesions of pathologically confirmed corticobasal degeneration presenting with frontal behavioral-spatial syndrome. *J Neurol.* 2022;269(9):5157-5161. Doi:10.1007/s00415-022-11121-y. Epub 2022 Apr 13. PMID:35416513;PMCID:PMC9363344.
- 5) Imabayashi E, Saitoh Y, Tsukamoto T, Sakata M, Takano H. Combination of Astrogliosis and Phosphorylated Tau for the Preclinical Diagnosis of Alzheimer Disease Using 3-Dimensional Stereotactic Surface Projection Images With 18

- 6) F-THK5351. Clin Nucl Med. 2022;47(12):1066-1068. doi:10.1097/RLU.0000000000004425. Epub 2022 Sep 30. PMID:36179331.
- 7) Araki W, Kanemaru K, Hattori K, Tsukamoto T, Saito Y, Yoshida S, Takano H, Sakata M, Yokoi Y, Omachi Y, Nagaoka U, Nagao M, Komori T, Tachimori H, Murayama S, Mizusawa H. Soluble APP- α and APP- β in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for differential diagnosis of mild cognitive impairment. Aging Clin Exp Res. 2022;34(2):341-347. doi:10.1007/s40520-021-01935-7. Epub2021 Jul 20. PMID:34283410.
- 8) Nakatsu D, Kunishige R, Taguchi Y, Shinozaki-Narikawa N, Osaka K, Yokomizo K, Ishida M, Takei S, Yamasaki S, Hagiya K, Hattori K, Tsukamoto T, Murata M, Kano F. BMP4-SMAD1/5/9-RUNX2 pathway activation inhibits neurogenesis and oligodendrogenesis in Alzheimer's patients' iPSCs in senescence-related conditions. Stem Cell Reports. 2023;18(3):688-705. doi:10.1016/j.stemcr.2023.01.004. Epub2023 Feb 9. PMID:36764297;PMCID:PMC10031282.
- 9) Ota M, Sato N, Nakaya M, Shigemoto Y, Kimura Y, Chiba E, Yokoi Y, Tsukamoto T, Matsuda H. Relationships Between the Deposition of Amyloid- β and Tau Protein and Glymphatic System Activity in Alzheimer's Disease: Diffusion Tensor Image Study. J Alzheimers Dis. 2022;90(1):295-303. doi:10.3233/JAD-220534. PMID:36120782.

2. 学会発表

- 1) 塚本忠, 雑賀玲子, 高尾昌樹, 水澤英洋, プリオン病サーベイランス委員会. プリオン病のWHO診断基準とEU, CDC, 国際コンソーシアムによる診断基準の比較検討. 第26回日本神経感染症学会総会・学術大会. 鹿児島, 2022.10.15 (口頭)
- 2) 塚本 忠, 野崎和美, 藤巻千夏, 富澤安寿美, 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・日本老年精神学会合同集会. 東京, 2022.11
- 3) 花井亜紀子, 寄本恵輔, 有明陽佑, 朝海さつ

き, 菊川 渚, 青松貞光, 簾田 歩, 原 静和, 塚本 忠, 水野勝広, 高橋祐二. 神経難病患者の胃瘻造設における協働意思決定と後悔について pilot study11例から. 日本神経学会. 2022.10

- 4) 塚本 忠, 野崎和美, 朝海 撰, 藤巻千夏 和田 歩, 岩田直哉, 大町佳永. 復唱問題変更による新旧のMMSEの継続性に関する検討. 日本神経学会. 東京, 2022.10
- 5) 塚本 忠, 雑賀玲子, 高尾昌樹, 水澤英洋. 【プリオン病】プリオン病の自然歴調査 JACOPの進捗. 日本神経学会. 2022.10

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4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

2021年11月から2022年10月にかけて、CJDが疑われた11名のサーベイランスを実施し、孤発性CJD 8名と遺伝性CJD 1名を報告した。遺伝性CJD1例はE200K変異であった。否定例は自己免疫性脳炎であった。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406例を調査している。全体の男女比は男性161例女性245例であった。診断の内訳は2022年11月1日時点では孤発性CJD(sCJD) 234例、遺伝性CJD 48例、硬膜移植後CJD 14例、分類不能CJD 2例、否定108例であり変異型CJDは認めていない。

北海道地区のsCJDの環境要因を評価し報告した。都市部でsCJD罹患率が低く、地方で高い傾向を認めた。一次産業、特に農業や林業従事者でsCJD発症リスクが高かった。地域や産業による差異の原因は不明であり、さらなる調査を要する。

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3年11月から令和4年10月までの期間中に11症例のサーベイランスを実施した結果、孤発性CJD 8例、遺伝性CJD 1例で、否定例1例であった。遺伝性CJD1例はV180I変異であった。遺伝性CJD1例はE200K変異であった。否定例は自己免疫性脳炎であった。

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406例を調査している。全体の男女比は男性161例女性245例であった。診断の内

訳は2022年11月1日時点では孤発性CJD(sCJD) 234例、遺伝性CJD 48例、硬膜移植後CJD 14例、分類不能CJD 2例、否定108例であり変異型CJDは認めていない。遺伝性CJDはGSS 6例、FI 1例、V180I 30例、M232R 7例、E200K 2例、オクタペプチドリピート多重体2例であった。

われわれは1999年1月から2021年10月の間に北海道地区サーベイランスにおいて登録されたsCJD 214名を対象にsCJDの環境要因を後ろ向きに評価検討した。評価に用いた情報は年齢、性別、居住地、職業で、比較対照として2015年に実施された国勢調査の結果を用いた。その結果、sCJDの粗罹患率は札幌市が含まれる石狩振興局管内で有意に低く、後志振興局管内で有意に高かった。年齢調整罹患率では有意差を認めなかったが、石狩振興局管内を含む道央地域で低く、道東地域や後志振興局管内、檜山振興局管内で高い傾向を認めた。職業別罹患率の検討では、一次産業、特に農業や林業従事者で有意に高かった。

D. 考察

文献的にsCJD罹患率の高い地域としては、スペインのバスク地方や、イタリアのプーリア地方などがあるが、その原因は明らかになってはいない。罹患率の高い道東地域と気象条件などが相似する根室、宗谷、留萌の各振興局管内では罹患率が低かったが、いずれの地域も常勤神経

内科専門医が0~1名と極めて少なく、未診断のsCJDが存在する可能性もある。一次産業従事者においてsCJD発症が多い傾向にあったが、その理由は判然としない。オーストラリアでは農業関係者でsCJD発症が多く、農業従事時間とも相関を認めたとの報告があるが、欧州では否定的な結果であった。

E. 結論

sCJD発症の環境要因として、居住地（道東地域や後志振興局管内、檜山振興局管内）や一次産業従事が考慮される結果であったが、北海道以外の地区でのサーベイランス情報も含めて、さらに検討を要する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamada S, Takahashi-Iwata I, Satoh K, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Yabe I. Genetic Creutzfeldt- Jakob disease with 5-octapeptide repeats presented as frontotemporal dementia. Hum Genome Var. 2023;10:10.

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

東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況

研究分担者：青木正志
研究協力者：加藤昌昭

東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野
総合南東北病院 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、症状を調査、解析する。

【方法】2022年度（令和4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。サーベイランスの対象となった症例に関し、主治医に電話、電子メールにて調査依頼、あるいはその施設の専門医に依頼し調査した。

【結果】サーベイランスの対象となった症例は、2021年11月から2022年10月までの1年間で29例であった。内訳としては、青森県7例、秋田県2例、岩手県6例、宮城県8例、山形県4例、福島県2例であった。孤発性プリオン病が16例、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3例（V180I変異が2例、M232R変異が1例）、その他が5例、プリオン病否定例5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。

A. 研究目的

東北6県におけるプリオン病の疫学、臨床症状等を調査し、解析する。

B. 研究方法

2022年度（令和4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

サーベイランスの対象となった症例は、2021年11月から2022年10月現在までの1年間で29例であった。内訳としては、青森県7例、秋田県2例、岩手県6例、宮城県8例、山形県4例、福島県2例であった。孤発性プリオン病が16例、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3例（V180I変異が2例、M232R変異が1例）、その他が5例、プリオン病否定例5例であった。

（次ページ図）

令和4年度 東北地方 プリオン病疑い症例数



令和3年度	令和4年度
・青森 6例	・青森 7例
・岩手 4例	・岩手 2例
・秋田 4例	・秋田 6例
・宮城 4例	・宮城 8例
・山形 2例	・山形 4例
・福島 3例	・福島 2例
・計 23例	・計 29例

令和4年度は29例で、令和3年度の23例からやや増えた。平均年齢は69.7歳、男性14例、女性15例であった。プリオン病を否定できた症例は5例となった。

通し番号	調査票番号	性別	年齢	県名	診断	遺伝子変異有の場合
1	8185	女	70	青森県	孤発性CJD	
2	8228	女	81	岩手県	孤発性CJD	
3	8229	女	82	山形県	その他	
4	8235	男	73	宮城県	否定	
5	8240	男	75	福島県	孤発性CJD	
6	8241	女	79	青森県	孤発性CJD	
7	8248	男	69	岩手県	その他	
8	8251	男	94	宮城県	孤発性CJD	
9	8274	女	66	青森県	孤発性CJD	
10	8285	女	67	宮城県	遺伝性CJD	V180I
11	8310	男	71	山形県	その他	
12	8338	女	70	岩手県	否定	
13	8346	男	72	岩手県	孤発性CJD	
14	8375	男	78	宮城県	孤発性CJD	
15	8383	男	51	岩手県	遺伝性CJD	M232R
16	8410	女	85	岩手県	遺伝性CJD	V180I
17	8474	男	43	福島県	その他	
18	8480	女	78	青森県	孤発性CJD	
19	8520	男	72	宮城県	孤発性CJD	
20	8524	女	84	秋田県	孤発性CJD	
21	8527	男	64	青森県	その他	
22	8545	男	71	宮城県	孤発性CJD	
23	8582	女	72	青森県	孤発性CJD	
24	8587	女	53	秋田県	孤発性CJD	
25	8641	男	73	宮城県	孤発性CJD	
26	8642	女	33	宮城県	否定	
27	8671	女	68	青森県	孤発性CJD	
28	8685	男	56	山形県	否定	
29	8686	女	72	山形県	否定	

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

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。

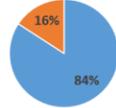
令和4年度東北地方(6県)総計

	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
PRP(04)	16	3	0	5	5
PRP(05)	14	3	0	0	4
PRP(06)	22	2	0	0	1
PRP(07)	17	0	0	0	6
PRP(08)	33	0	0	0	2
PRP(09)	28	1	0	0	5
PRP(10)	17	1	0	0	2
PRP(11)	28	5	0	0	13
PRP(12)	31	1	0	0	1
PRP(13)	26	4	0	0	4
PRP(14)	11	0	0	0	5
PRP(15)	14	1	0	0	1
計	232	24	0	5	55

県ごとの内訳



遺伝性割合



遺伝性プリオン病の内訳



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 0.29 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

新潟・群馬・長野における令和4年度のプリオン病サーベイランス

研究分担者：小野寺理 新潟大学脳研究所 神経内科学分野
研究協力者：春日健作 新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学分野
研究協力者：畠山公大 新潟大学脳研究所 統合脳機能研究センター 臨床機能脳神経学分野

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4年度は新潟・群馬・長野3県において16件のサーベイランス調査を行い、令和4年9月と令和5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 probable 8例、possible 2例、遺伝性CJD probable 3例、プリオン病否定例 3例であり、dCJDの発生は認めなかった。

D. 考察

令和4年度の新潟・群馬・長野3県におけるCJDの発生状況はほぼ例年通りと考えられた。

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

神奈川県・静岡県・山梨県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・脳卒中医学

研究要旨

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

2022年の調査症例数は29件で、プリオン病と認定されたのは21例（72.4%）、プリオン病が否定されたのは7例（24.1%）であった。11例が孤発性CJD、10例が遺伝性CJDであり、1例は診断保留となった。1例は、病理解剖所見に基づく確実例であった。遺伝性CJDの内訳は6例がV180I変異、2例がE200K変異、2例がM232R変異を有していた。2022年はインシデント症例を認めなかった。

先年度に病理解剖となり、非典型的な臨床経過、MRI異常、病理所見を呈した孤発性CJD、MM2C(sv+lv)、確実例について、報告をおこなった。

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

本研究では、患者の主治医が記載した臨床調査個人票をもとに2022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おこなう段階では臨床個人調査票には、患者の氏名は記載されておらず、連結可能匿名化をおこなっており、個人情報の漏洩に十分注意を払っている。本研究は観察研究であり、あらたなサンプルの採取などは含まれず、対象となる患者への侵襲的な処置を伴わないため、不利益を生ずることはない。

C. 研究結果

神奈川県・静岡県・山梨県3県で、プリオン病またはプリオン病疑い患者全例のサーベイランス調査をおこなった。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、全国の症例の検討に加わった。さらに、同地域でインシデントが発生した場合には、適宜同行し調査をおこなっている。

2022年の調査症例数は29件であった。プリオン病と認定されたのは21例（72.4%）、プリオン病が否定されたのは7例（24.1%）であり、11例が孤発性CJD、10例が遺伝性CJD、1例は診断保留となった。1例の病理解剖があり、確実例となった。遺伝性CJDの内訳は6例がV180I変異、2例がE200K変異、2例がM232R変異を有していた。2022年はインシデント症例を認めなかった。

先年度に病理解剖となり、非典型的な臨床経過、MRI異常、病理所見を呈した孤発性CJD、MM2C(sv+lv)、確実例について、報告をおこなった。

D. 考察

プリオン病を疑って検査する症例が増えており、調査の効率化を図る工夫が必要と考えられる。同時に未回収例についても調査を推進する必要がある。

今回報告した症例のように、これまでのプリオン病の診断基準に合致しない臨床経過・検査異常を呈する症例については、病理解剖まで施行し、

病態を明らかにする努力が今後必要である。

E. 結論

2022年の神奈川県・静岡県・山梨県でのプリオン病患者サーベイランス調査をおこない、11例の孤発性 CJD、10例の遺伝性 CJD を報告した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

プリオン蛋白遺伝子V203I variantを有するCreutzfeldt-Jakob病の1例

研究分担者：濱口 毅 金沢医科大学脳神経内科学
研究協力者：内田信彰 金沢医科大学脳神経内科学
研究協力者：藤田充世 金沢医科大学脳神経内科学
研究協力者：中西恵美 金沢医科大学脳神経内科学
研究分担者：佐藤克也 長崎大学医歯薬学総合研究科
研究分担者：北本哲之 東北大学大学院病態神経学分野
研究協力者：朝比奈正人 金沢医科大学脳神経内科学

研究要旨

【目的】プリオン蛋白遺伝子（*PRNP*）V203I variant を有する Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）の臨床的特徴を明らかにする。

【方法】令和 4 年度に北陸地域のプリオン病サーベイランス調査で判明した *PRNP* V203I variant を有する CJD の特徴をこれまでの報告例と比較検討する。

【結果】症例は 75 歳、女性。既往歴に高血圧があり内服加療を受けている。また父親が 80 歳代で認知症、姉は 70 歳頃に認知症を発症しており、現在施設入所中。石川県河北郡出身。以前より物忘れは認めていたが、家族は年齢相応と考えていた。73 歳時より何度も娘に電話をかけてきたが、患者自身はそのことを忘れていたということがあった。その後も物忘れが進行し、74 歳時に白内障の手術目的に入院したが、自分が手術を受けることが理解できない、生まれた年が言えないと行った症状を認め、認知症外来を受診した。MMSE13/30 と認知機能障害を認め、Alzheimer 病による認知症と診断されリバスチグミン貼付が開始となった。この時に行われた頭部 MRI にて右後頭葉に拡散強調画像で高信号病変を認めていた。75 歳になると歩行障害を認めるようになり、再度認知症外来を再度受診し、頭部 MRI にて基底核や大脳皮質に拡散強調画像で高信号を認め、脳神経内科を紹介受診。認知機能障害、錐体路症候、ミオクローヌスを認め、脳波上の周期性同期性放電、脳脊髄液検査で 14-3-3 蛋白陽性、総タウ蛋白 >2200pg/mL、*PRNP* 検査でコドン 129 は Met/Met で V203I の variant を認め、遺伝性 CJD と診断した。その後無動無言状態となり、歩行障害が出現してから 6 ヶ月で永眠された。

【考察】本例は *PRNP* V203I variant を持つ遺伝性 CJD である。本例で物忘れが出現した 73 歳時が CJD の発症時期であると断定できないが、頭部 MRI 拡散強調画像で皮質高信号を認めた亡くなる 1 年前には CJD を発症していたと考えた。これまでに *PRNP* V203I variant を持つ遺伝性 CJD は 10 例の英文報告があるが、いずれも家族歴を認めていない。また、プリオン病サーベイランス委員会登録症例中には、英文で報告されている 1 例を含む 3 例が登録されているが、それらも家族歴は認めていない。また、多施設による国際共同研究による検討では、*PRNP* V203I variant は病的 variant ではなく CJD 発症のリスクを増加させるだけではないかと報告されている。本例もプリオン病の家族歴はないが、父や姉に認知症を認めており、今後も可能な限り検討が必要である。また、これまで英文報告されている症例やプリオン病サーベイランス委員会登録例は典型的な CJD の臨床像を呈しているが、本例は認知症の経過がやや長期間である点が非典型的であった。

【結論】我が国 4 例目の *PRNP* V203I variant を持つ遺伝性 CJD を報告した。認知症の経過が長い点がこれまでの報告例と異なっていた。

A. 研究目的

ヒトのプリオン病は原因不明の孤発性、プリオン蛋白遺伝子 (*PRNP*) にvariantを有する遺伝性、ヒトからヒト、あるいは動物からヒトに伝播した獲得性の3つの病型に分けられる。これまでに遺伝性プリオン病の原因として多くの*PRNP*のvariantが報告されている。我々は北陸地域のプリオン病サーベイランス調査で*PRNP*にV203I variantを有するCreutzfeldt-Jakob病 (CJD) の症例を経験した。*PRNP*にV203I variantを有するCJDの臨床的特徴を明らかにすることを本研究の目的とする。

B. 研究方法

令和4年度に北陸地域のプリオン病サーベイランス調査で判明した*PRNP* V203I variantを有するCJDの特徴をこれまでの報告例と比較検討する。

(倫理面への配慮)

本研究は介入研究ではなく、当院当科に入院歴がある患者の臨床データを用いた後ろ向き研究である。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

症例は75歳、女性。既往歴に高血圧があり内服加療を受けている。また父親が80歳代で認知症、姉は70歳頃に認知症を発症しており、現在施設入所中。石川県河北郡出身。以前より物忘れは認めていたが、家族は年齢相応と考えていた。73歳時より何度も娘に電話をかけてきたが、患者自身はそのことを忘れていたということがあった。その後も物忘れが進行し、74歳時に白内障の手術目的に入院したが、自分が手術を受けることが理解できない、生まれた年が言えないと行った症状を認め、認知症外来を受診した。MMSE13/30と認知機能障害を認め、Alzheimer病による認知症と診断されリバスチグミン貼付が開始となった。この時に行われた頭部MRIにて右後頭葉に拡散強調画像で高信号病変を認めていた。75歳になると歩行障害を認めるようになり、再度認知症外来を再度受診し、頭部MRIにて基底核や大脳皮質に拡散強調画像で高信号を認め、脳神経内科を紹介受診。認知機能障害、錐体路症候、ミオクローヌスを認め、脳波上の周期性同期性放電、脳脊髄液検査で14-3-3蛋白陽性、総タウ蛋白>2200pg/mL、*PRNP*検査でコドン129はMet/MetでV203Iのvariantを認め、

遺伝性CJDと診断した。その後無動無言状態となり、歩行障害が出現してから6ヶ月で永眠された。

D. 考察

本例は*PRNP* V203I variantを持つ遺伝性CJDである。本例で物忘れが出現した73歳時がCJDの発症時期であると断定できないが、頭部MRI拡散強調画像で皮質高信号を認めた亡くなる1年前にはCJDを発症していたと考えた。これまでに*PRNP* V203I variantを持つ遺伝性CJDは10例の英文報告があるが、いずれも家族歴を認めていない¹⁾。また、プリオン病サーベイランス委員会登録症例中には、英文で報告されている1例²⁾を含む3例が登録されているが、それらも家族歴は認めていない。また、多施設による国際共同研究による検討では、*PRNP* V203I variantは病的variantではなくCJD発症のリスクを増加させるだけではないかと報告されている³⁾。本例もプリオン病の家族歴はないが、父や姉に認知症を認めており、今後も可能な限り検討が必要である。また、これまで英文報告されている症例やプリオン病サーベイランス委員会登録例は典型的なCJDの臨床像を呈しているが、本例は認知症の経過がやや長期間である点が非典型的であった。

E. 結論

我が国4例目の*PRNP* V203I variantを持つ遺伝性CJDを報告した。認知症の経過が長い点がこれまでの報告例と異なっていた。

[参考文献]

- 1) Gandoglia I, et al. Penetrance of the V203I variant of the *PRNP* gene: report of a patient with stroke-like onset of Creutzfeldt-Jakob Disease and review of published cases. *Prion* 2022; 16: 19-22
- 2) Komatsu J, et al. Creutzfeldt-Jakob disease associated with a V203I homozygous mutation in the prion protein gene. *Prion* 2014; 8: 336-338
- 3) Minikel EV, et al. Quantifying prion disease penetrance using large population control cohorts. *Sci Transl Med* 2016; 8: 322ra9

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shima A, Sakai K, Yamashita F, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sasaki M, Yamada M, Ono K. Vacuoles related to tissue neuron-astrocyte ratio and infiltration of macrophages/monocytes contribute to hyperintense brain signals on diffusion-weighted magnetic resonance imaging in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 2023, online ahead of print.
- 2) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Sakai K, Komatsu J, Iwasa K, Horimoto M, Nakamura H, Yamada M, Ono K. Effects of melissa officinalis extract containing rosmarinic acid on cognition in older adults without dementia: a randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis* 2023; 91: 805-814.
- 3) Sakashita Y, Nozaki I, Hamaguchi T, Kimura A, Shimohata T, Ono K. A case of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy presenting with magnetic resonance imaging mimics of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2022, online ahead of print.
- 4) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Sotoh K, Kosami K, Abe 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* 2022, online ahead of print.
- 5) Kosami K, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Nakamura Y. Methionine homozygosity for PRNP polymorphism and susceptibility to human prion diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; 93: 779-784.
- 6) 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, Hamguchi T, Ono K, Iwasa K, Yamada M. Deterioration after liver transplantation and transthyretin stabilizer administration in a patient with ATTRv amyloidosis with a Leu58Arg (p.Leu78Arg) TTR variant. *Intern Med* 2022; 61: 2347-2351.

- 7) Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Transmission of cerebral β -amyloidosis among individuals. *Neurochem Res* 2022; 47: 2469-2477.

2. 学会発表

- 1) 濱口 毅 : アミロイド β タンパク質の個体間伝播. 第 41 回日本認知症学会学術集会. 2022.11.25
- 2) 濱口 毅 : プリオン病の現状と診断・治療法開発の新展開. 第 41 回日本認知症学会学術集会. 2022.11.26
- 3) 濱口 毅 : プリオン病の臨床診断、病態解明 第 41 回日本認知症学会学術集会. 2022.11.27

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

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4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4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4年9月までに調査依頼を受けたのは220例であった。このうち、検討委員会において報告したのは170例。

sCJD症例は107例（確実例27例、ほぼ確実例55例、疑い例25例）で愛知県80例、岐阜県11例、三重県12例、大阪府1例であった。gCJD症例は22例（V180I変異16例、P105L変異(GSS)1例、M232R変異3例、E200K変異2例）、非プリオン病症例は33例（脳炎・てんかん 各5例、腫瘍・代謝性疾患 各4例、神経変性疾患・悪性症候群後遺症 各2例、アルコール性精神障害・脳血管障害・せん妄・神経核内封入体病・ミトコンドリア病・薬物中毒 各1例、不明 5例）、保留は8例。

sCJDの平均発症年齢は69.98歳で、男女比は男性

例47（43.9%）、女性60例（56.1%）であった。gCJDのうちV180I変異症例は平均発症年齢80.7歳で男性3例、女性13例であった。GSS症例は埼玉県出身の男性で、発症時56歳。兄もサーベイランス事業に登録されている（#2213）。

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 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

近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況

研究分担者：望月秀樹 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

研究要旨

2015年4月以降2022年10月末までの近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況を報告する。合計525例について調査依頼があり、内訳としては大阪府226例、兵庫県120例、京都府84例、滋賀県44例、奈良県35例、和歌山県16例であった。このうち、378例(72%)から調査結果の回答が得られている。未回収例については、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、回収率は2015～2020年の47.1%から2015～2022年は72.0%と向上している。

回答を得た378例のうち、調査済みサーベイランスは342件(90.5%)であり、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（確実例・ほぼ確実例・疑い例）221例、遺伝性プリオン病33例、否定例77例、診断不明10例であった。遺伝性プリオン病についてはV180I変異23例、E200K変異3例、M232R変異4例、P102L変異2例で、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病サーベイランス状況

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

2015年から2022年10月末までに、合計525例について調査依頼があった。内訳としては大阪府226例、兵庫県120例、京都府84例、滋賀県44例、奈良県35例、和歌山県16例であった。このうち、378例(72%)から調査結果の回答が得られている。未回収例については、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、回収率は2015～2020年の47.1%から2015～2022年は72.0%と向上している。

回答を得た378例のうち、調査済みサーベイランスは342件(90.5%)であり、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（確実例・ほぼ確実例・疑い例）221例、遺伝性プリオン病33例、否定例77例、診断不明10例であった。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病は男性症例45%、女性症例55%

で、平均発症年齢は73歳で男女差は無かった。遺伝性プリオン病についてはV180I変異23例、E200K変異3例、M232R変異4例、P102L変異2例で、1例はV180IとM232Rのdouble mutationであった。

D. 考察

各府県ごとの調査依頼数はほぼ人口分布と一致しており、近畿ブロック各府県での発生数の把握状況はほぼ同等と考えられる。

E. 結論

今後も継続して各都道府県の担当医と連携し、未回収の調査結果を回収する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

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2022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89例、うち孤発性CJD59例、遺伝性CJD20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31例であった。当該地区における1999年4月から2022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373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CJD299例(80.2%)、遺伝性CJD72例(19.3%)、獲得性CJD(硬膜移植後)2例(0.5%)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、V180I51例(73.0%)、M232R10例(14.0%)、感覚自律神経ニューロパチーp.Asp178fs2例(2.9%)、E200K2例(2.9%)、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(1.2%)の順であった。当該地域においては、全国統計に比べて、V180Iの頻度が非常に高いことが特徴である。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

当研究における匿名化された個人情報を含む研究結果の発表に関しては、サーベイランス事務局のある国立精神・神経医療研究センター倫

理委員会の審査承認を受け、すべての患者の同意を得ている。

C. 研究結果

2017年10月から2022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89例、うち孤発性CJD59例、遺伝性CJD20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31例であった。当該地区における1999年4月から2022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373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CJD299例(80.2%)、遺伝性CJD72例(19.3%)、獲得性CJD(硬膜移植後)2例(0.5%)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、V180I51例(73.0%)、M232R10例(14.0%)、感覚自律神経ニューロパチーp.Asp178fs2例(2.9%)、E200K2例(2.9%)、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(1.2%)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

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：磯部紀子 九州大学大学院医学研究院神経内科学
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
研究協力者：松下拓也 高知大学医学部脳神経内科学講座

研究要旨

九州・山口・沖縄在住のプリオン病疑い患者についてサーベイランスを行った。福岡県の症例については実地調査を行い、その他の県の症例については各県の担当委員に依頼調査を行った。2022年度においてはプリオン病疑い例90例についてサーベイランス委員会で報告を行った（うち4例は過去報告症例の情報の追加）。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ（CJD）病は確実例1例、ほぼ確実例28例、疑い例9例の38例、遺伝性プリオン病については遺伝性CJD5例（V180I変異ほぼ確実例5例）、Gerstmann-Sträussler-Scheinker病（GSS）11例（P102L変異ほぼ確実例11例）であった。診断不明例は6例でいずれもCJDの可能性が否定できないとされた。29例についてプリオン病は否定的とされ、1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

九州・山口・沖縄在住のプリオン病疑い患者として調査を行い、サーベイランス委員会に報告し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

2022年度においてプリオン病疑い症例のうち90例についてサーベイランス調査を行い報告した。

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ（CJD）病は確実例1例、ほぼ確実例28例、疑い例9例の38例で、山口県2例、福岡県8例、佐賀県5例、長崎県7例、熊本県7例、大分県1例、宮崎県2例、鹿児島県1例、沖縄県5例であった。

遺伝性プリオン病については遺伝性CJD5例（V180I変異ほぼ確実例5例）で長崎県1例、熊本県2例、大分県1例、沖縄県1例であった。

GSSは11例（P102L変異ほぼ確実例11例）で福岡県6例、佐賀県4例、鹿児島県1例であった。29例についてプリオン病は否定的とされ、1例は保留となった。

否定例では脊髄小脳変性症、てんかん、脳血管障害、非ヘルペス性脳炎、代謝性脳症、GAD抗体陽性脳炎、低血糖脳症、パーキンソン病、多系統萎縮症、アルコール性小脳失調、筋萎縮性側索硬化症、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、器質性精神病などであった。

6例については診断不明とされたが、3例については診断基準を満たさないものの、プリオン病の可能性が高いと考えられ、その他3例もプリオン病の可能性が否定できない症例であった。

D. 考察

2022年度、九州・山口・沖縄ブロックの症例としてサーベイランス委員会で検討された90症例中、54例がプリオン病と判断され孤発性CJDの割合が70.4%（38例）、遺伝性CJD9.3%（5例）、GSSが20.4%（11例）であった。これまでの傾向と同様に、福岡・佐賀・鹿児島を中心にP102L変異GSSが高い割合で確認された。

九州・山口・沖縄地区では1999年から2020年9月までに581例がプリオン病と判断されている。一方で2020年10月から2022年度までに144例がプリオン病と判断されており、最近の2年間においては過去20年の症例数と比較して、相対的にプリオン病症例が増加している。

その内訳は 1999 年から 2020 年 9 月までの 581 例中 70%が孤発性 CJD、2020 年 10 月から 2022 年度までの 144 例中 70.1%が孤発性 CJD、また 遺伝性 CJD の占める割合はそれぞれ 14.5%と 12.5%、GSS はそれぞれ 14.5%と 17.4%であり、プリオン病に占める各病型の割合については大きな変化はなかった。母集団の高齢化により、プリオン病症例が増加していると考えられた。

E. 結論

九州・山口・沖縄地区における 2022 年度の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

プリオン病の病型によるMRI所見との関連について

研究分担者：原田雅史 徳島大学大学院医歯薬学研究部

研究要旨

プリオン病は弧発性、遺伝性、獲得性に分類される。弧発性のCJDは、プリオン蛋白遺伝子codon 129多型と異常プリオン蛋白のタイプに基づき亜型に分類される。弧発性CJDの亜型を含めて、プリオン病の病型を臨床的に推定することができれば、予後予測や治療開発のための有益な情報となり得る。弧発性CJDを含めてプリオン病の診断にはDWIを中心とするMRIが有用である。そこでMRI所見と病型の関連について評価した。

方法は、プリオン病サーベイランスの対象となった弧発性CJD、遺伝性プリオン病の症例の画像所見を後方視的に評価した。

結果は、MRI所見と特定の病型に強い関連を認める場合があった。一方MRI所見によっては複数の病型で同様に観察された。

MRI所見は、弧発性CJD、遺伝性プリオン病の病型推定に寄与しうると考えられた。

A. 研究目的

弧発性CJDの臨床経過は病型によって異なり、治療介入の効果を評価するためには病型の臨床的推定が有用であると考えられる。E200Kの遺伝性CJDは弧発性CJDと臨床所見が類似しており、家族歴が必ずしもないことがある。遺伝性プリオン病では発症前、発症早期での介入の対象となる可能性がある。

本研究の目的は、本邦のE200K症例の拡散強調画像(DWI)における病変の特徴を調査し、弧発性CJDとの識別に寄与する因子を探索することである。

B. 研究方法

1)E200K変異を伴う遺伝性CJD

2018～2022年サーベイランス委員会で検討された30例のうち、MICCSでMRIを参照しえた23例、64.9±9.8 (44-81) 歳、男性16例

2)弧発性CJD definite

MICCSでMRIを参照しえた21例、72.4±12.7 (40-91) 歳、男性10例 MM,1; MM1,10; MM1+2, 6; MM2T,1; MV2,3

評価者1名がE200K症例の初回MRIで各脳領域(JAMA Neurol 2020;77:1141-1149; Lancet Neurol 2021;20:235- 46)における拡散制限の有無を評価し、E200Kと弧発性CJDの病変分布を比較した。決定木分析(decision tree)(JMP 17)により2者を識別した。

(倫理面への配慮)

画像データは匿名化を行い、個人が特定できないように処理を行い、評価に用いた。解析は評価で得られた総合的なデータのみで行った。

C. 研究結果

1)E200K症例における拡散制限の分布

・尾状核、尾状核/被殻、尾状核/被殻/視床：

12例

・皮質2領域：3例

・皮質2領域+尾状核/被殻：5例

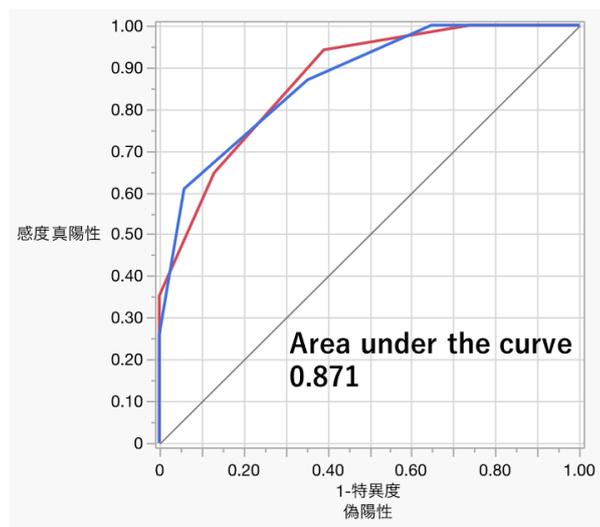
・該当なし：3例

前頭葉/頭頂葉： 1例

視床のみ： 1例

明瞭な病変なし： 1例

2) Decision treeにおける2病型の識別



感度	特異度	適合率	正解率
0.8696	0.6471	0.7692	0.775

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

D. 考察

E200Kは孤発性CJDに比し、頭頂葉、後頭葉、帯状回における拡散制限の頻度が低かった。

Decision treeでは頭頂葉、被殻、尾状核、前頭葉における拡散制限の有無が2者の識別に寄与することが示唆された。

本研究のLimitationとしては、信号変化の定量評価は行っておらず、拡散制限分布の経時変化は評価されていない。

決定木分析は学習が施行され、検証は施行されていない。

孤発性CJD(MV2)とE200Kの識別は検討の対象外である。

E. 結論

頭頂葉、前頭葉、尾状核、被殻における拡散制限の確認が、E200Kと孤発性CJD MM/MV1(+2)型との識別に寄与す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

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

ヒトプリオン病患者の髄液中のバイオマーカーの解析と次世代QuIC法の開発

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

背景：2011年我々は異常型プリオンタンパク試験管内増幅法（RT-QuIC法）を発表した。ハムスタープリオン蛋白と比較して感度が低いためにハムスタープリオン蛋白を利用した1st generation QuIC法を改良した2nd generation QuIC法が報告され、現在主流となりつつある。さらにプリオンサーベイランス委員会における感度・特異度を各国間で比較できうるために2nd generation QuIC法の開発が求められている。

方法：各国間の比較を行うために、2nd generation QuIC法を確立する。長崎大学に検査依頼された4153検体において次世代QuIC法利用し、髄液検査を行う。

結果：EUにおける2nd generation RT-QuICを採用し、反応時間は60時間、温度は55度、CSFは20ulとした。4153検体ではプリオン病は2030症例、非プリオン病では2123症例であり、感度は74.3%、特異度は100%であった。

結論：1st generation QuIC法と2nd generation QuICの感度はほぼ変わらない。EUで90%以上の感度の2nd generation QuICもあるためさらに改良が必要であると思われる。

A. 研究目的

2011年我々は異常型プリオンタンパク試験管内増幅法（RT-QuIC法）を発表した。我々のリコンビナント蛋白はヒトプリオン蛋白では利用したが、その後EUではリコンビナント蛋白はヒトプリオン蛋白を利用できないためにハムスターが利用されてきた。（1st generation QuIC法）しかしながらリコンビナント蛋白においてヒトプリオン蛋白を利用した場合とハムスタープリオン蛋白と比較して感度が低いためにハムスタープリオン蛋白を利用した1st generation QuIC法を改良した2nd generation QuIC法が報告され、現在主流となりつつある。さらにプリオンサーベイランス委員会における感度・特異度を各国間で比較できうるために2nd generation QuIC法の開発が求められている。

B. 研究方法

各国間の比較を行うために、2nd generation QuIC法を確立する。

2011年4月1日から2020年8月31日までに長崎大

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検査依頼された4153検体において次世代QuIC法利用し、髄液検査を行う。

（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) EUにおける2nd generation RT-QuICを採用し、反応時間は60時間、温度は55度、CSFは20ulとした。

2) 4153検体ではプリオン病は2030症例、非プリオン病では2123症例であり、バイオマーカーの検討結果を表1にて示す。

3) プリオン病の2030症例について詳細に検討した。(表2と表3)

表1. プリオン病のバイオマーカーの感度・特異度

	14-3-3 protein WB	14-3-3 protein ELISA	total tau protein	RT-QuIC assay	
				1st generation	2nd generation
感度	79.30%	81.40%	80.10%	70.60%	74.30%
特異度	81.20%	80.40%	86.80%	97.60%	100%

表2. プリオン病 (2030症例) のタイプ別のバイオマーカーの感度

	総数	14-3-3 protein WB	14-3-3 protein ELISA	Total tau protein	RT-QuIC assay	
					1st generation	2nd generation
孤発性	1,592	80.10%	81.70%	81.30%	79.40%	83.90%
遺伝性	427	71.40%	74.00%	71.90%	38.40%	38.40%
獲得性	11	90.90%	90.90%	72.70%	72.70%	72.70%

表3. 孤発性プリオン病 (1,592症例)のタイプ別のバイオマーカーの感度

	総数	14-3-3 protein WB	14-3-3 protein ELISA	Total tau protein	RT-QuIC assay	
					1st generation	2nd generation
Definite case	158	83.20%	88.60%	86.50%	77.80%	79.40%
Probable case	1153	85.70%	88.50%	86.70%	84.60%	86.90%
Possible case	281	61.90%	59.10%	62.60%	61.20%	75.80%

D. 考察

2nd generation QuICの感度はほぼ変わらない。しかしながらイタリアのグループではFFIやMM2-視床型 (SFI) においてもほぼ100%検出できている。我々は、現状の2nd generation QuIC法を改善する必要性がある。

E. 結論

EUで90%以上の感度の2nd generation QuICがあるためさらに我々の2nd generation QuICの改良が必要であると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Satoh K. CSF biomarkers for prion diseases. *Neurochem Int.* 2022;155:105306.
- 2) Hamada Y, Deguchi K, Tachi K, Kita M, Nonaka W, Takata T, Kobara H, Toge T, Satoh K, Masaki T. Significance of Cortical Ribboning as a Biomarker in the Prodromal Phase of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Intern Med.* 2022; 61(17):2667-2670.
- 3) 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.* 2022;437:120265.
- 4) Suzuki Y, Sugiyama A, Muto M, Satoh K, Kitamoto T, Kuwabara S. Early Diagnosis of V180I Genetic Creutzfeldt-Jakob Disease at the Preserved Cognitive Function Stage. *Cureus.* 2022;14(3):e23374.
- 5) Nakagaki T, Kaneko M, Satoh K., Murai K, Saiki K, Matsumoto G, Ogami-Takamura K, Ikematsu K, Akagi A, Iwasaki Y, Tsurumoto T, Nishida N. Detection of Prions in a Cadaver for Anatomical Practice. *N Engl J Med.* 2022;386(23):2245-2246.
- 6) Yasuda M, Sugiyama A, Hokkoku H, Suichi T, Ito K, Satoh K, Kitamoto T, Kuwabara S. Propagation of Diffusion-Weighted MRI Abnormalities in the Preclinical Stage of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Neurology.* 2022;99(16):699-702.
- 7) Hamada S, Takahashi-Iwata I, Satoh K,

Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Yabe I. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease with 5-octapeptide repeats presented as frontotemporal dementia. *Hum Genome Var.* 2023;10(1):10.

- 8) Muroga Y, Sugiyama A, Mukai H, Hashiba J, Yokota H, Satoh K, Kitamoto T, Wang J, Ito S, Kuwabara S. Cerebral cortex swelling in V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease: comparative imaging study between sporadic and V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease in the early stage. *Prion.* 2023;17(1):105-110.

〈書籍〉

- 1) 佐藤克也【プリオン病】プリオン病の感染予防. In 脳神経内科編集委員会. 脳神経内科, 科学評論社 東京, 2022. P445-449.

2. 学会発表

- 1) 佐藤克也:非公開プリオン病患者からのホルマリン固定脳からのプリオン活性の検出. 第63回日本神経学術大会, 2022. 東京, 5月22日, 2022年 (ポスター)
- 2) 佐藤克也:プリオン病患者の脳のホルマリン固定・ギ酸処理によるプリオン活性の変化. 第26回日本神経感染症学会総会, 2022. 鹿児島, 10月15日, 2022年
- 3) 佐藤克也:プリオン病の早期診断と治療薬開発. 第41回日本認知症学会学術集会・第37回日本老年精神医学会, 2022. 東京, 11月25日, 2022年 (口演)
- 4) 佐藤克也:プリオン病患者脳のホルマリン固定・ギ酸処理によるプリオン活性の変化. 第41回日本認知症学会学術集会・第37回日本老年精神医学会, 東京, 2022. 11月25日, 2022年 (ポスター)
- 5) 佐藤克也:プリオン病 再考 早期診断の視点から. 第41回日本認知症学会学術集会・第37回日本老年精神医学会, 2022. 東京, 11月26日, 2022年 (ポスター)

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

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

2021年10月1日から2022年9月30日までの症例数は、368例でした。変異なしは、264例、変異ありは104例であった。また、V180I症例の異常プリオン蛋白量の少なさが、感染性に影響を及ぼすのかをM1プリオンとV2プリオンの希釈実験を行って検討した。M1プリオン、V2プリオンとも高倍率の希釈でも感染性が証明され、V180Iプリオンの感染が成立しないのは、PrPresの量が少ないという理由ではないことが明らかとなった。

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。

感染実験

MM1プリオンとVV2プリオンの脳乳剤を、10⁻¹希釈から10⁻⁷希釈まで連続で希釈し、それぞれの希釈液を20 μ l 頭蓋内に投与した。投与後、発病したKi-129M/M, Ki-129V/Vマウスは脳半球をホルマリン固定後組織学的に解析し、もう一方の半球を凍結後必要ならばWestern blotにて解析した。

（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。動物実験についても東北大学の動物実験委員会に許可を得ている。

C. 研究結果

遺伝子解析結果

変異なし 264 例	
129M/M, 219E/E	224 例
129M/V, 219E/E	23 例
129M/M, 219E/K	14 例
129M/M, 219K/K	1 例
24bp deletion	2 例
変異あり 104 例	
P102L	8 例
P105L	1 例
V180I	72 例 (129M/V は 18 例)
E196K	1 例
E200K	9 例 (219E/K 1 例)
V180I, M232R	2 例
V203I	1 例
M232R	9 例
216bp insertion	1 例

感染実験結果

前年度の報告で V180I の感染実験は、試みた全てのノックインマウスで感染不成立であった。その理由として、V180I の PrPres の量が sCJD に比較すると少量であることが問題となった。そこで、sCJD の典型的症例である MM1 と VV2 に関してどの程度の希釈まで感染が成立するのかを検討した。

MM1 では、Ki-129M/M というノックインマウスを用いた感染実験で、10⁻⁴ まで希釈しても 656 \pm 83.5 日という潜伏期間で 100%のモデル動物が発病した。

一方、VV2 では、Ki-129V/V というノックイン

マウスを用いた感染実験で、 10^{-5} まで希釈しても 440 ± 31.3 日という潜伏期間で 100% のモデル動物が発病することが明らかとなった。ちなみに、昨年度報告した V180I プリオンの感染実験は、すべて 10^{-1} 希釈の脳乳剤を用いたものである。

D. 考察

サーベイランスの遺伝子解析に関しては、E219K 正常多型が孤発性 CJD だけでなく、V180I 変異や M232R 変異といった浸透率の低い変異だけでなく P102L という浸透率ほぼ 100% の変異でもその発病阻止に働くことが明らかになりつつある。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、昨年度報告したように、E219K の発病抑制効果が 219E と 219K のイオン結合によって heterodimer 化することによるという仮説を裏付ける追加症例である。

また、M1 プリオンを 10^{-4} 希釈しても、V2 プリオンを 10^{-5} 希釈しても 100% のモデル動物が発病するという事実は、V180I プリオンの PrPres の量がいくら少ないといっても、M1 プリオンや V2 プリオンの 10% 程度であることを考えれば V180I プリオンが感染しないという事実は、単に PrPres が少ないということではなく、V180I プリオンそのものに感染不成立の原因であると言えよう。

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。

さらに、V180I プリオンの感染不成立は、異常型プリオン蛋白の量が少ないからという理由ではないことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kosami K, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Nakamura Y. Methionine homozygosity for PRNP

polymorphism and susceptibility to human prion diseases.

J Neurol Neurosurg Psychiatry.

2022 Jul;93(7):779-784.

doi: 10.1136/jnnp-2021-328720. Epub

2022 Apr 6. PMID: 35387866

- 2) 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. 2022 Jun 15;437:120265. doi: 10.1016/j.jns.2022.120265. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35472604
- 3) Suzuki Y, Sugiyama A, Muto M, Satoh K, Kitamoto T, Kuwabara S. Early Diagnosis of V180I Genetic Creutzfeldt-Jakob Disease at the Preserved Cognitive Function Stage. Cureus. 2022 Mar 21;14(3):e23374. doi: 10.7759/cureus.23374. eCollection 2022 Mar. PMID: 35475058
- 4) Yasuda M, Sugiyama A, Hokkoku H, Suichi T, Ito K, Satoh K, Kitamoto T, Kuwabara S. Propagation of Diffusion-Weighted MRI Abnormalities in the Preclinical Stage of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. Neurology. 2022 Oct 18;99(16):699-702. doi: 10.1212/WNL.0000000000201221. PMID: 36253132
- 5) Matsuo K, Goto D, Hasegawa M, Ogita K, Koyama T, Akagi A, Kitamoto T, Yoshida M, Iwasaki Y. An autopsy case of MV2K-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with characteristic clinical, radiological, and neuropathological findings. Neuropathology. 2022 Jun;42(3):245-253. doi: 10.1111/neup.12804. Epub 2022 Apr 19. PMID: 35441383
- 6) Kai H, Teruya K, Takeuchi A, Nakamura Y, Mizusawa H, Yamada M, Kitamoto T. Preventive or promotive effects of PRNP polymorphic heterozygosity on the onset of prion disease. Heliyon. 2023 Feb 24;9(3):e13974. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13974. eCollection 2023 Mar.
- 7) Kobayashi A, Hirata T, Shimazaki T, Munesue Y, Aoshima K, Kimura T, Nio-Kobayashi J, Hasebe R, Takeuchi A, Matsuura Y, Kusumi S, Koga D, Iwasaki Y, Kinoshita T, Mohri S, Kitamoto T.

A point mutation in GPI-attachment signal peptide accelerates the development of prion disease. *Acta Neuropathol.* 2023 Mar 6.
doi: 10.1007/s00401-023-02553-5. Online ahead of print.

- 8) Shima A, Sakai K, Yamashita F, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sasaki M, Yamada M, Ono K. Vacuoles related to tissue neuron-astrocyte ratio and infiltration of macrophages/monocytes contribute to hyperintense brain signals on diffusion-weighted magnetic resonance imaging in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci.* 2023 Mar 6;447:120612.
doi:10.1016/j.jns.2023.120612. Online ahead of print.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

プリオン病剖検推進と正確な診断を目指して

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

プリオン病剖検拠点としての役割では、東京大学神経内科プリオン病在宅死亡例を、東大病理の立ち合いの元に、健康長寿で剖検を引き受けた。班員が東大に出張し東大で剖検する前例に従う許可を東大病理からは得たが、脳神経内科神経病理責任者が健康長寿での剖検を家族も希望していること、これを前例としないこと、東大病理でも体制を整える確約の元にてである。また国立相模原病院からの搬送剖検例を引き受け、班会議報告した。ドイツで COVID19 罹患後発症の邦人例であり、配偶者が確定診断を希望し、相模原が受け皿となり帰国後死亡した。ミュンヘン大学との情報交換で、ドイツのプリオン病サーベイランスが本邦と同等であることが確認できた。コロナ罹患後プリオン病症例報告は本例を含め 3 例であるが、通常のプリオン病との病理学的差異は見いだせず、今後の検討が必要である。

他施設プリオン病剖検拠点の神経病理診断援助として、昨年度創設した大阪プリオン病剖検拠点としての、大阪刀根山医療センターへの神経病理診断援助を継続し、プリオン病一例を確定診断し、probable から definite への登録変更を行った。また千葉プリオン病剖検拠点の一つである亀田病院の過去例を再検討し、一例を possible から definite に修正登録した。また静岡プリオン病剖検拠点である静岡てんかん・神経医療研究センターの神経病理診断援助で、E200K+M232R、type 1>>2 例の下オリーブ核変性を確認し、来年度神経病理学会年次総会報告予定である。

今後ともプリオン病剖検推進と神経病理診断品質管理を継続する。

A. 研究目的

プリオン病剖検を推進し、病理診断の品質管理を行うこと、自然歴を明らかにし、死後脳リソースを構築することで、病因解明と根治療法につなげることが、研究目的である。

B. 研究方法

健康長寿でのプリオン病剖検を、搬送を含め引き受ける。また大阪・静岡・千葉のプリオン病剖検拠点を維持する。いずれもサーベイランス登録を推進すること、凍結脳リソースを確保し東北大学に検索を委託することを原則とする。

（倫理面への配慮）

剖検を含むプリオン病サーベイランスは、拠点である国立精神・神経医療研究センター倫理委員会承認済みで、全て剖検時ご遺族同意を得ている。

C. 研究結果

1. プリオン病剖検拠点活動

1.1. 東京大学神経内科プリオン病在宅死亡例

東大病理の立ち合いの元に、健康長寿で剖検、神経病理診断を行った。班員が東大に出張し、東大で剖検する前例に従う許可を、東大病理から

は得たが、脳神経内科神経病理責任者が、健康長寿での剖検を家族が希望しているとのことで、引き受けた。これ前例としないこと、東大病理でも剖検体制を整えるという確約の元に行った。

1.2. 国立相模原病院例

ドイツで COVID19 罹患後発症の邦人で、配偶者が確定診断を希望し、受け皿となった国立相模原病院からの、搬送剖検例を引き受け、班会議報告した。ミュンヘン大学との情報交換により、ドイツでのプリオン病サーベイランスが、本邦と同じ厳密性であることが明らかとなった。コロナ罹患後プリオン病は他に 2 例の報告があるが、通常のプリオン病との病理学的差異は見いだせず、今後の検討が必要であると結論した。

2. 他施設神経病理診断援助

2.1. 大阪刀根山医療センター

昨年度創設した大阪でのプリオン病剖検拠点としての大阪刀根山医療センター剖検援助を継続した。一例について、固定後脳を健康長寿に搬送し、切り出し、標本作成、神経病理診断を継続を行った。Type 1 MM の典型例であった。

2.2. 亀田総合病院

千葉プリオン病剖検 3 拠点の 1 つである亀田病院の過去例を再検討し、1 例を type 1 MM と

診断、サーベイランス委員会に報告し、possible を definite に登録修正した。

2.3. 静岡てんかん・神経医療センター

静岡プリオン病剖検拠点である静岡てんかん・神経医療研究センターの神経病理診断援助を継続した。E200K+M232R だが別のアレルに乗っていた。凍結脳 Western blot では type 1>>2 で、神経病理学的には下オリブ核に軽度変性を認めた。兄弟例であるが、他の同胞はサーベイランス登録されていなかった。来年度神経病理報告予定である。

D. 考察

プリオン病病理コアとして、剖検診断を引き受けること、剖検後の神経病理診断援助を行うことを継続した。本邦はサーベイランスはほぼ100%だが、剖検は30%と低値であることが国際的には問題となっており、改善への貢献を今後も継続する。

コロナ罹患後剖検例については、典型的病理像を呈していた。また英国サーベイランスで、2020年以降と以前でプリオン病発生数変化はないとの報告もあり、今後の検討が必要である。

E. 結論

プリオン病病理コアとして、プリオン病剖検率向上への貢献が出来た。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamashita R, Beck G, Yonenobu Y, Inoue K, Mitsutake A, Ishiura H, Hasegawa M, Murayama S, Mochizuki H : TDP-43 proteinopathy presenting with typical symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2022;37:1561-1563.
- 2) 村山繁雄, 齊藤祐子 : 日本ブレインバンクネットワーク (JBBN) . *精神科* 2022, 40(4), 401-406.

〈書籍〉

なし

2. 学会発表

- 1) 村山繁雄, 齊藤祐子, 別宮豪一, 望月秀樹, 山下里佳, 米延有希, 井上貴美子, 山寺みさき, 森 千晃, 大江田知子 : 日本ブレインバンクネットワーク関西拠点の構築. 第 63 回

日本神経病理学会総会学術研究会, 京都, 2022.6.24-26.

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

早期発症・非遺伝性脳アミロイドアンギオパチー（CAA）の発症機序

研究代表者：山田正仁 国家公務員共済組合連合会 九段坂病院内科（脳神経内科）/
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：濱口 毅 金沢医科大学脳神経内科
研究協力者：坂井健二 上越総合病院神経内科
研究分担者：三條伸夫 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（脳神経内科）/
国家公務員共済組合連合会 九段坂病院内科（脳神経内科）

研究要旨

[目的]

AB型脳アミロイドアンギオパチー（CAA）は脳血管へのABアミロイドの沈着症であり、稀な遺伝性CAAを除き通常高齢者に発症する。近年、早期発症の非遺伝性CAA例が報告され医原性伝播が疑われている。その発症機序を解明する目的で早期発症・非遺伝性CAA例を検討した。

[方法]

55歳未満で発症した早期発症・非遺伝性CAAの報告例について自験例を含め文献的に検討した。

[結果]

2022年9月末まで33例の早期発症（27-53歳）非遺伝性CAA例の文献報告があった。26例が小児期に中枢神経系疾患（主に外傷性脳損傷）に罹患し、26例中21例が脳外科手術を受け、うち7例が屍体由来硬膜移植を受けていた。小児期に中枢神経疾患の病歴のない7例中5例は、小児期に血管腫等の非中枢神経病変に対する凍結乾燥硬膜を用いた塞栓術（n=4）や心臓手術で硬膜移植（n=1）を受けていた。脳外科手術/硬膜使用歴がある26例において、脳外科手術/硬膜使用（0-17歳時）とCAA発症（37-51歳時）の期間は25～47年であった。小児期に外傷性脳損傷の病歴があるが、脳外科手術歴や硬膜移植歴の記載がない例が5例あった。

[結論]

AB seedsに汚染された屍体由来硬膜や手術器具等によってAB病理が伝播し約25年以上の潜伏期間を経てCAA関連脳内出血等を発症していることが示唆される（医原性CAA）。

A. 研究目的

プリオン病感染予防ガイドラインにおいて、プリオンタンパク質以外に、アミロイドβタンパク質（Aβ）やαシヌクレインなどのプリオン様タンパク質の伝播の実態の把握とその制御が課題となっている。AB型脳アミロイドアンギオパチー（CAA）は脳血管へのABアミロイドの沈着症であり、稀な遺伝性CAAを除き通常高齢者に発症する。近年、早期発症の非遺伝性CAA例が報告され医原性伝播が疑われている。その発症機序を解明する目的で早期発症・非遺伝性CAA例を検討した。本研究は「プリオン病感染予防ガイドライン」の改訂に貢献する研究である。

B. 研究方法

55歳未満で発症した早期発症・非遺伝性CAAの報告例について自験例を含め文献的に検索し、

その特徴を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は既に論文として公表されている症例群を解析したものである。

C. 研究結果

2022年9月末までに33例の早期発症（27-53歳）非遺伝性CAA例の文献報告があった。男性に多かった（男28/女5）。発症は主に脳内出血で円蓋部くも膜下出血などもあった。26例が小児期に中枢神経系疾患（主に外傷性脳損傷）に罹患し、26例中21例が脳外科手術を受け、うち7例が屍体由来硬膜移植を受けていた。小児期に中枢神経疾患の病歴のない7例中5例は、小児期に血管腫等の非中枢神経病変に対する凍結乾燥硬膜を用いた塞栓術（n=4）や心臓手術で硬膜移植（n=1）を受けていた。脳外科手術/

硬膜使用歴がある 26 例において、脳外科手術/硬膜使用 (0-17 歳時) と CAA 発症 (37-51 歳時) の期間は 25~47 年であった。小児期に外傷性脳損傷の病歴があるが、脳外科手術歴や硬膜移植歴の記載がない例が 5 例あった。

D. 考察

若年発症・非遺伝性 CAA 例には脳外科手術あるいは硬膜使用例が多かった。実験的には A β の伝播は確立していること、硬膜移植や下垂体由来成長ホルモン製剤使用に伴う CJD 例で CAA を含む A β 病理がみられることと併せ、A β seeds に汚染された屍体由来の硬膜や手術器具等によってプリオン様機序で A β 病理が伝播し、約 25 年以上の潜伏期間を経て CAA 関連脳内出血等を発症していることが示唆される (“医原性 CAA”)。

A β seeds に汚染された医療器具等による伝播を予防できる消毒法を確立することが急務である。一方、小児期の外傷性脳損傷のみで脳外科手術歴のない例でも CAA を発症している例の報告があることから、過去の病歴が失われた可能性もあるが、脳損傷に伴う脳のア β 排泄路の障害が CAA に寄与している可能性がある。

早期発症・非遺伝性 CAA には、医原性の A β 伝播による CAA ばかりでなく、A β 排泄路障害による CAA 等も含まれる可能性がある (“獲得性 CAA”)。

E. 結論

A β seeds に汚染された屍体由来の硬膜や手術器具等によって A β 病理が伝播し約 25 年以上の潜伏期間を経て CAA 関連脳内出血等を発症していることが示唆される (医原性 CAA)。

[参考文献]

- 1) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, et al. Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *J Neurol Sci*. 2019;399:3-5.
- 2) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, et al. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol*. 2016;132:313-315.
- 3) Banerjee G, Samra K, Adams ME, et al. Iatrogenic cerebral amyloid angiopathy: an emerging clinical phenomenon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93:693-700.
- 4) Oblak JP, Jurečić A, Writzl K, Frol S.

Preceding head trauma in four cases of sporadic cerebral amyloid angiopathy - case report series. *Stroke Cerebrovasc Dis*. 2022;31:106260.

- 5) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K. Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019;168:85-95.

F. 健康危険情

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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*. 2022;437:120265.
- 3) Kosami K, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo S, Tsukamoto T, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Nakamura Y. Methionine homozygosity for PRNP polymorphism at codon 129 and susceptibility to human prion diseases: a case-control study using a nationwide database in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93:779-784.
- 4) Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Transmission of cerebral β -amyloidosis among individuals. *Neurochem Res*. 2022;47:2469-2477.
- 5) Kai H, Teruya K, Takeuchi A, Nakamura Y, Mizusawa H, Yamada M, Kitamoto T. Preventive or promotive effects of PRNP polymorphic heterozygosity on the onset of prion disease. *Heliyon*. 2023;9:e13974.
- 6) Shima A, Sasaki K, Yamashita F, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sasaki M, Yamada M, Ono K. Vacuoles related to tissue neuron-astrocyte ratio and infiltration of macrophages/monocytes contribute to hyperintense brain signals on Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*. 2023;47:120612.
- 7) 濱口 毅, 山田正仁. 獲得性脳アミロイドアンギオパチー (acquired CAA). 日本脳ドック学

会報 2022;13:19-27.

〈書籍〉

- 1) 山田正仁. プリオン病. In: 鈴木則宏・総監修.脳神経内科学レビュー 2022-2023. 総合医学社 東京, 2022. p335-340.
- 2) 濱口毅,山田正仁. プリオン病. In:山田正仁・編.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. p134-139.

2. 学会発表

- 1) 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. Prion 2022, Gottingen, Germany, 2022. September 13-16.
- 2) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K: <Invited Lecture> Acquired cerebral amyloid angiopathy: insight into molecular mechanisms. 8th International Cerebral Amyloid Angiopathy Conference, Perth, Australia (online presentation), 2022. November 3-5.
- 3) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K.:<Invited Lecture> Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept related to human-to-human transmission of A β . Asian Pacific Prion Symposium 2022 (APPS2022), Fujisawa Japan, 2022. December 15-16.
- 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. Asian Pacific Prion Symposium 2022 (APPS2022), Fujisawa, Japan, December 15-16, 2022.
- 5) Tsukamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Nakamura Y, Satoh K, Kitamoto T, Takao M, Yamada M, Mizusawa H: Prion Disease Surveillance Committee in Japan. Prion disease features in Japan according to the national surveillance from 1999 to 2022. Asian Pacific Prion Symposium 2022 (APPS2022), Fujisawa, Japan, December 15-16, 2022.

- 6) 山田正仁: <特別講演>ヒトにおけるプリオンおよびプリオン様タンパク質の個体間伝播: A β はアルツハイマー病として伝播するか?」.第8回京滋デメンシアコンgres, WEB, 2022. 1.22.
- 7) 山田正仁: 認知症の臨床病理学: 臨床病理学的表現型とその分子基盤.第35回老年期認知症研究会, 東京(現地・WEB), 2022. 7.23.
- 8) 濱口毅, 金じひ, 長谷川あかね, 後藤律子, 坂井健二, 小野賢二郎, 伊藤嘉憲, 山田正仁: Exogenous A β seeds induce A β depositions on the blood vessels rather than the brain parenchyma. 第63回日本神経学会学術大会, 東京, 2022. 5.18-21.
- 9) 岩田育子, 濱田晋輔, 白井慎一, 松島理明, 矢口裕章, 佐藤克也, 北本哲之, 森若文雄, 水澤英洋, 山田正仁, 矢部一郎: サーベイランス結果に基づく北海道における sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第63回日本神経学会学術大会, 東京, 2022. 5.18-21.
- 10) 松林泰毅, 赤座実穂, 林祐一, 濱口毅, 藤克也, 北本哲之, 山田正仁, 下畑亨良, 横田隆徳, 三條伸夫: 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の早期脳波上の正中矢状面の高振幅鋭波 lateralized periodic discharges の早期診断への影響. 第26回日本神経感染症学会総会・学術大会, 鹿児島, 2022. 10.14-15.
- 11) 雑賀玲子, 塚本忠, 高尾昌樹, 山田正仁, 阿江竜介, 濱口毅, 三條伸夫, 北本哲之, 佐藤克也, 桑田一夫, 水澤英洋: V180I 変異による遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の自然歴. 第41回日本認知症学会学術集会・第37回日本老年精神医学会 合同開催, 東京, 2022, 1.25-27.
- 12) 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 牧野信子, 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 - 2022). 第33回日本疫学会学術集会, 浜松(現地・WEB), 2023.2.1-3.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

プリオン病病理解剖の推進 世界に類をみない日本の継続したサーベイランス体制の継続

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，美原記念病院

研究要旨

正確なプリオンサーベイランスのためには、病理解剖による確定診断をされた症例による悉皆的な検討が重要である。日本では、プリオン病の病理解剖が一部の諸外国と異なり義務化されていないので、その感染性への懸念から病理解剖が行われる機会がすくなかった。15年以上にわたりプリオン病の病理解剖を推進してきたなかで、解剖数は微増した年もあるが、まだ十分ではない。2022年度はプリオン病の病理解剖数は、国立精神・神経医療研究センター病院で6例、美原記念病院で9例であった。合計15例のなかで、外部施設からの依頼で病理解剖を施行した症例が多くをしめた。病理解剖率の極端に少ない日本においても、研究班の継続的な努力により解剖数が増加したことは大きな成果である。また、国公立の施設では、プリオン病の病理解剖を行う際の費用の公的な支援も厚生労働省から継続されている。世界に類をみない日本の継続したサーベイランス体制の継続のなかで、日本におけるプリオン病の病理解剖の中心となる拠点を整備することでプリオン病の病理解剖の増加、診断確定例の増加させることは、感染性疾患に対する公衆衛生学的な観点からも国民への貢献が期待できるものと考えられた。

A. 研究目的

正確なプリオンサーベイランスのためには、病理解剖による確定診断をされた症例による悉皆的な検討が重要である。日本では、プリオン病の病理解剖が一部の諸外国と異なり義務化されていないので、その感染性への懸念から病理解剖が行われる機会がすくなかった。15年以上にわたりプリオン病の病理解剖を推進してきたなかで、2000年前半よりは解剖数は増加している。

B. 研究方法

日本ブレインバンクネットワーク、および、国立精神・神経医療研究センターブレインバンクと連携を行い、国立精神・神経医療研究センター病院と美原記念病院においてプリオン病の病理解剖を推進する。

（倫理面への配慮）

病理解剖、およびブレインバンク登録を含め、遺族より同意を取得している。病理解剖は死体解剖保存法に沿って行われている。

C. 研究結果

2022年度はプリオン病の病理解剖数は、国立精神・神経医療研究センター病院で6例、美原記念病院で9例であった。合計15例のなかで、外部施設からの依頼で病理解剖を施行した症例

が多くをしめた。遠方からの搬送による病理解剖や100歳を超える症例もみられた。

D. 考察

15年以上にわたりプリオン病の病理解剖を推進してきたなかで、解剖数は微増はしているものの、まだ十分とはいえない。さらにサーベイランスが充実したことなどや、おそらく診断精度の向上、高齢発症者の増加などもあって、患者数（死亡者数）は増加しているなかで、解剖率は増加しているとはいえない。2022年度はプリオン病の病理解剖数は、国立精神・神経医療研究センター病院で6例、美原記念病院で9例であった。合計15例のなかで、外部施設からの依頼で病理解剖を施行した症例が多くをしめた。このことは、今まではプリオン病の病理解剖は多くの施設で試行できないということで諦められていたと推察されるが、病理解剖が可能な施設が周知されることによって、臨床医や患者家族からも病理解剖の依頼が増加していることは明白である。実際、患者御家族からの相談・依頼も多くなっている。さらに、高齢化に伴い、超高齢者にもプリオン病症例が徐々に確認されるようになっており、高齢者の認知症性疾患等を検討する上でも、今後十分な検討を要するものである。病理解剖率の極端に少ない日本においても、研究班の継続的な努力により

解剖数が増加したことは大きな成果である。日本では、特に国公立の施設に限られるものの、プリオン病の病理解剖を行う際の費用の公的な支援が厚生労働省から継続されている。しかし、プリオン病の病理解剖が可能な施設は極めて限られていることは既に確認できている。したがって、日本におけるプリオン病の病理解剖の中心となる拠点を整備することでプリオン病の病理解剖の増加、すなわち公衆衛生学的な観点からも国民への貢献ができるものと考えられた。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

E. 結論

研究班の継続的な努力により、プリオン病の病理解剖数は微増していると考慮されるが、解剖率は増加していない。病理解剖により確定診断が増加することで、疾患の実態や感染性疾患における公衆衛生学的な観点からも国民への貢献が期待できることから、世界に類をみない日本の継続したサーベイランス体制の継続と病理解剖体制の推進、拠点整備は極めて重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okamoto K, Takeda A, Hatsuta H, San o T, Takao M, Ohsawa M, Miki Y, Nak amichi K, Itoh Y. An autopsy case of pr ogressive multifocal leukoencephalopath y with massive iron deposition in juxta cortical lesions. *Neuropathology*. 2023;doi:10.1111/neup.12898.
- 2) Takao M, Ohira M. Neurological post-ac ute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;77(2):72-83. doi: 10.1111/pcn.

2. 学会発表

- 1) 雑賀玲子, 塚本忠, 高尾昌樹, 山田正仁, 阿江竜介, 濱口毅, 三條伸夫, 北本哲之, 佐藤克也, 桑田一夫, 水澤英洋, JACOP運営委員会, プリオンサーベイランス委員会. V18 0I変異による遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の自然歴. 第41回日本認知症学会学術集会 第37回日本老年精神医学会, 東京, 2022. 11.25-27, *Dementia Japan* 2022;36:214.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

プリオン蛋白遺伝子コドン105変異によるGerstmann-Sträussler-Scheinker 病症例の 脳血流SPECTの長期変化の解析

研究分担者：三條伸夫 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学（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理態学（脳神経内科）
研究協力者：河合ほなみ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学（脳神経内科）
研究協力者：横田隆徳 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学（神経内科）
研究協力者：山田正仁 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学（脳神経内科）/
国家公務員共済組合連合会九段坂病院

研究要旨

プリオン蛋白遺伝子コドン 105 変異による Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(GSS-P105L)における長期画像変化を追跡し解析すること目的とし、当院で病初期、進行期に脳血流 SPECT を 2 回撮像した GSS-P105L 1 症例の脳血流 SPECT、頭部 MRI の画像変化を比較解析した。発症 11 ヶ月の頭部 MRI では両側の前頭側頭葉有意の脳萎縮を認めるも拡散制限域を認めず、脳血流 SPECT では両側大脳半球のびまん性の血流低下を認めた。発症 4 年 4 ヶ月の頭部 MRI では、前頭側頭葉優位の大脳萎縮が進行していたが、依然として拡散制限域を認めず、脳血流 SPECT では両側の前頭側頭葉において右有意に顕著な血流低下を認めた。孤発性 Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)において頭部 MRI 上の拡散制限域は、病理学的に PrP^{Sc}の沈着より海綿状変性と関連していることが報告され、病理学的に海綿状変性を認めない GSS-P105L では頭部 MRI 上の拡散制限域が検出されないと考えられる。GSS-P105L の剖検例の報告では、海綿状変性がなく、前頭葉においてプラーク状の PrP^{Sc}沈着を認めることから、GSS-P105L における脳血流 SPECT での血流低下は、PrP^{Sc}の沈着による神経細胞の変性という病理学的変化を反映している可能性が示唆された。

A. 研究目的

プリオン蛋白遺伝子コドン 105 変異による Gerstmann-Sträussler-Scheinker(GSS-P105L)では初発症状が錐体外路徴候、錐体路徴候、認知機能障害のいずれであっても罹病期間が長期になることが知られており¹⁾、我々は 2018 年の本会議で、100 ヶ月から 200 ヶ月であることを報告した。さらに、検査所見として、頭部 MRI 上の拡散制限域、脳波上の周期性同期性放電 (PSD)が検出されないこと、RT-QuIC の陽性率が 63%であることを報告した。

一方で、脳血流 SPECT に関する報告は乏しく、その長期画像変化を追跡し、解析すること目的とした。

B. 研究方法

当院における、GSS-P105L 症例のうち、経過中に脳血流 SPECT を複数回撮像した 1 症例の脳血流 SPECT、頭部 MRI の画像変化を比較解析した。

(倫理面への配慮)

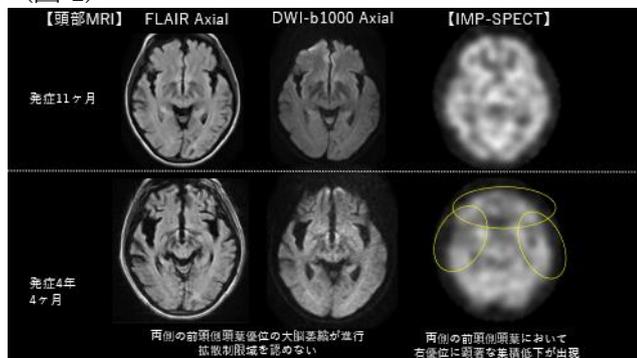
本研究は東京医科歯科大学の倫理委員会に承認され、ヘルシンキ宣言で定められた倫理基準に準拠している。個人情報には匿名化し厳重に管理している。

C. 研究結果

症例は 45 歳女性。父が 7 年の経過で、類症で死亡した家族歴あり。X 年 (40 歳) 3 月頃に下肢の痙性で発症し、同時期より希死念慮や不穏などの精神症状も出現した。X+1 年 (42 歳) 時の当院初回入院時の検査では、髄液 14-3-3 蛋白、RT-QuIC 法はいずれも陰性で、脳波上の周期性同期性放電は認めなかった。頭部 MRI では両側の前頭側頭葉有意の脳萎縮を認めるも拡散制限域を認めなかった。一方、脳血流 SPECT では両側大脳半球のびまん性の血流低下を認めた。遺伝子検査で P105L 変異を認め、probable GSS-P105L と診断とした。発症 2 年後には発語がほぼ無く寝たきりとなった。X+4 年 (45 歳) 7 月、経管栄養の開始目的で当院 2 回目の入院と

なり、頭部 MRI、脳血流 SPECT を再検した。頭部 MRI では、前頭側頭葉優位の大脳萎縮が進行していたが、依然として拡散制限域を認めなかった。脳血流 SPECT では両側の前頭側頭葉において右有意に顕著な集積低下が見られ、血流低下も来していることが示唆された。(図 1)

(図 1)



D. 考察

本症例は、GSS-P105L における脳血流 SPECT の長期画像変化を解析した初の報告であり、脳血流 SPECT で、頭部 MRI 上拡散制限のない前頭葉を主体とした領域に血流低下を認めることを明らかにした。

孤発性 Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) や V180I-遺伝性 CJD の頭部 MRI 上の拡散制限域は、病理学的に PrP^{Sc} の沈着より海綿状変性と関連していると報告され^{2,3)}、海綿状変性を認めない GSS-P105L⁴⁾ では、頭部 MRI 上の拡散制限が検出されない可能性が示唆された。

罹患歴 12 年の GSS-P105L の剖検例では、海綿状変性は認めず、前頭葉においてプラーク状の PrP^{Sc} 沈着と神経細胞の変性を認めたと報告されている⁵⁾。本症例では、前頭葉における進行した PrP^{Sc} 沈着による機能低下を脳血流 SPECT で検出できた一方、海綿状変性が乏しいために拡散制限域を頭部 MRI で認めなかった可能性が考えられた。(表 1)

なお、プリオン蛋白遺伝子コドン 102 変異による GSS (GSS-P102L) では、しばしば頭部 MRI 上の拡散制限域を認め、病理学的に海綿状変性が報告されている⁶⁾。一方で、GSS-P102L でも頭部 MRI 上の拡散制限を認めない領域に、脳血流 SPECT でモザイク状に散在する血流低下を来す症例が報告されている⁷⁾。GSS-P102L と GSS-P105L の臨床的、画像的特徴の差異は、病理学的変化の違いを反映している可能性が示唆された。

(表 1)

プリオン病における画像と病理の相関

	DWIでの高信号	SPECTでの血流低下
海綿状変性	○ sCJD10人の解析 ¹⁾ CJDV180Iの症例 ²⁾	○ CJDV180Iの症例 ²⁾
PrP ^{Sc} 沈着	△ sCJD10人の解析 ¹⁾	○? GSSp105L PRP ^{Sc} の沈着+海綿状変性の 部位にPET-CTで血流低下あり ³⁾

1. Manners DN et al. Neurology. 2009 Apr 21;72(16):1425-31.
2. Mutsaers K et al. Dement Geriatr Cogn Disord. 2003;26(5):552-57.
3. Yamazaki M et al. Acta Neuropathol. 1999 Nov;98(5):506-11.

E. 結論

GSS-P105Lにおける、頭部MRI上拡散制限を認めない部位の脳血流SPECTでの血流低下は、海綿状変性のない領域にPrP^{Sc}が沈着による神経細胞変性という病理学的変化を反映している可能性が示唆された。

[参考文献]

- 1) Mano KK et al. Atypical parkinsonism caused by Pro105Leu mutation of prion protein: A broad clinical spectrum. Neurol Genet. 2016 Feb;2(1):e48.
- 2) Manners DN et al. Pathologic correlates of diffusion MRI changes in Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology. 2009 Apr 21; 72(16):1425-31.
- 3) Iwasaki Y et al. An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting with pathological laughing and an exaggerated startle reaction. Neuropathology. 2017 Dec;37(6):575-581.
- 4) Yamada M et al. An inherited prion disease with a PrP P105L mutation: clinicopathologic and PrP heterogeneity. Neurology. 1999 Jul 13;53(1):181-8.
- 5) Yamazaki M et al. Variant Gerstmann-Sträussler syndrome with the P105L prion gene mutation: an unusual case with nigral degeneration and widespread neurofibrillary tangles. Acta Neuropathol. 1999 Nov;98(5):506-11.
- 6) Tesar et al. Clinical variability in P102L Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome. Ann Neurol. 2019 Nov;86(5):643-652.
- 7) Yoshimura M et al. J Neurol Sci. 2018 Aug 15(391):15-21.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小野大介、三條伸夫. 脳炎と脳症 update. COVID-19 神経合併症(1). *Brain Nerve*.2022; 74:845-851.
- 2) 岩瀬 遼、三條伸夫. 脳表へモジデリン沈着症：早期診断・早期治療の重要性. *日本脳ドック学会報 第15号 特集：脳・脊髄の出血性病変*
- 3) Matsubayashi T, Sanjo N. Systematic Review of Clinical and Pathophysiological Features of Genetic Creutzfeldt–Jakob Disease Caused by a Val-to-Ile Mutation at Codon 180 in the Prion Protein Gene.*Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:15172.
- 4) 松林泰毅、三條伸夫. プリオン病の病態と診断overview. 特集：プリオン病. *脳神経内科* .2022;97(4):409-417.
- 5) 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.* 2022;13:99-101.
- 6) Zeniya S, Sanjo N, Kuwahara H, Ishikawa K, Miwa Higashi M, Matsunaga A, Yoneda M, Mizusawa H, Yokota T. A case of spinocerebellar ataxia type 31 exacerbated by anti-amino terminal of alpha-enolase autoantibodies. *Intern Med.*2022;61(18):2793-2796.
- 7) Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira J, Takahashi E, Miyazaki Y, Mifune N. Correlation of the Symbol Digit Modalities Test with the Quality of Life and Depression in Japanese Patients with Multiple Sclerosis.*Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022;57:103427.
- 8) Taniguchi K, Yamamoto F, Amamo A, Tamaoka A, Sanjo N, Yokota T, Kametani F, Araki W. Amyloid- β oligomers interact with NMDA receptors containing GluN2B subunits and metabotropic glutamate receptor 1 in primary cortical neurons: Relevance to the synapse pathology of Alzheimer's disease.*Neurosci Res.* 2022;150:90-98.
- 9) 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 Psychiatry.* 2022;93(7):779-784.
- 10) 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.* 2022;437:120265.
- 11) Yoshii T, Hirai T, Egawa S, Hashimoto M, Matsukura Y, Inose H, Sanjo N, Yokota T, Okawa A. Dural dissection with ventral spinal fluid filled collection in superficial siderosis: Insights to the pathology from anterior-approached surgical cases.*Front. Neurol.* 2022;13:919280.
- 12) Yokote H, Miyazaki Y, Toru S, Nishida Y, Takaaki Hattori T, Niino M, Sanjo N, Yokota T. High-efficacy therapy reduces subcortical grey matter volume loss in Japanese patients with relapse-onset multiple sclerosis: a 2-year cohort study. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022;67:104077.
- 13) Matsuda H, Okita K, Motoi Y, Mizuno T, Ikeda M, Sanjo N, Murakami K, Kambe T, Takayama T, Yamada K, Suehiro T, Matsunaga K, Yokota T, Tateishi U, Shigemoto Kimura Y, Chiba E, Tachimori H, Kimura Y, Sato N. Clinical impact of amyloid PET using 18F-florbetapir in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer's disease: a multicenter study.*Ann. Oncol.* 2022;36:1039-1049.
- 14) 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, Yusei Miyazaki Y, Mifune N. Health related quality of life in Japanese patients with multiple sclerosis.*J. Neurol.* 2022;270:1011-1018.
- 15) Amano A, Sanjo N, Araki W, Anraku Y, Nakakido M, Matsubara E, Tomiyama T, Nagata T, Tsumoto K, Kataoka K, Yokota T. Peripheral administration of nanomicelle-encapsulated anti-A β oligomer fragment antibody reduces various toxic A β species in the brain. *J. Nanobiotechnology.* 2023;21:36. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-01772-y>

〈書籍〉

- 1) 三條伸夫. 真菌性髄膜炎. 今日の治療指針 2023年版—私はこう治療している. 2023 p936-937

2. 学会発表

- 1) Sanjo N, Amano A, Anraku Y, Nakakido M, Matsubara E, Araki W, Nagata T, Kataoka K, Tsumoto K, Nishida Y, Yokota T. An efficacy of nanomicelle-encapsulated anti-amyloid β oligomer fragment antibody on AD pathology. 第 63 回日本神経学会学術大会. 東京, 2022.5.21(英語口演)
- 2) 新野正明, 福元尚子, 奥野龍禎, 三條伸夫, 深浦彦彰, 森 雅裕, 大橋高志, 竹内英之, 清水優子, 藤盛寿一, 河内 泉, 吉良潤一, 高橋恵里, 宮崎雄生, 三船恒裕: 日本人多発性硬化症患者における認知機能と QOL, 疲労, 抑うつとの相関. 第 63 回日本神経学会学術大会. 東京, 2022.5.21(口演)
- 3) 内山由美子, 三條伸夫, 山田正仁: 整形外科を受診する脳神経内科的疾患の検討. 第 63 回日本神経学会学術大会. 東京, 2022.5.20 (ポスター)
- 4) 三條伸夫, 平井名子, 内山由美子, 平井叶実, 横田隆徳, 山田正仁: WMS-R 視覚記憶の認知症転化リスクの前向き検討. 第 22 回日本早期認知症学会学術集会. 徳島, 2022.9.17 (口演)
- 5) 松林泰毅, 赤座実穂, 林 祐一, 濱口 毅, 藤克也, 北本哲之, 山田正仁, 下畑亨良, 横田隆徳, 三條伸夫: 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の早期脳波上の正中矢状面の高振幅鋭波 lateralized periodic discharges の早期診断への影響. 第 26 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 鹿児島, 2022. 10.14-15
- 6) 小野大介, 三條伸夫, 横田隆徳: PML 回復患者の長期画像変化. 第 26 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 鹿児島, 2022.10.14
- 7) 三條伸夫, 小池竜司, 横田隆徳: 劇症型抗リン脂質症候群を合併した重症筋無力症に対するエクリズマブによる治療. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会. 長崎, 2022.10.20
- 8) 新野正明, 福元尚子, 奥野龍禎, 三條伸夫, 深浦彦彰, 森 雅裕, 大橋高志, 竹内英之, 清水優子, 藤盛寿一, 河内 泉, 吉良潤一, 高橋恵里, 宮崎雄生, 三船恒裕: 日本人多発性硬化症患者における健康関連 quality of life の検討. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会. 長崎, 2022.10.21
- 9) 岩瀬 遼, 三條伸夫, 能勢裕里江, 叶内 匡, 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 40 回日本神経治療学会学術集会. 福島, 2022.11.4
- 10) 雑賀玲子, 塚本 忠, 高尾昌樹, 山田正仁, 阿江竜介, 濱口 毅, 三條伸夫, 北本哲之, 佐藤克也, 桑田一夫, 水澤英洋: V180I 変異による遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の自然歴. 第 41 回日本認知症学会学術集会・第 37 回日本老年精神医学会 合同開催. 東京, 2022.11.25-27
- 11) 三條伸夫: 脳波検査の視点からのプリオン病早期診断. 第 41 回日本認知症学会学術集会、第 37 回日本老年精神医学会 シンポジウム 39: プリオン病 再考 早期診断の視点から. 東京, 2022.11.26
- 12) 三條伸夫: COVID-19 の認知機能への影響と画像上の変化. 第 41 回日本認知症学会学術集会、第 37 回日本老年精神医学会 シンポジウム 12: COVID-19 は認知症の新たな危険因子か? 東京, 2022.11.26
- 13) 河合ほなみ, 小野大介, 八木洋輔, 西田陽一郎, 叶内 匡, 三條伸夫, 横田隆徳: 亜急性に進行する経静脈的免疫グロブリン療法に反応性の伝導遅延を伴わないニューロパチーを呈した 88 歳女性例. 第 243 回日本神経学会関東・甲信越地方会. 東京, 2022.12.3

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

本邦におけるGSS-P102Lの臨床疫学的検討（続報）

研究分担者：村井弘之 国際医療福祉大学医学部 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 高知大学医学部 脳神経内科学

研究要旨

1999年4月から2022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 152 例の GSS-P102L 症例が集積された。現在の居住地は九州が 62.5%であり、九州で生まれ九州以外へ移住した者を含めると 75.0%にのぼった。初発症状は小脳失調が 73.5%と最多で、次いで認知症が 11.3%であった。各臨床パラメータと全経過との関連を調べたところ、MRI における高信号あり（48.2 vs 83.2, $p<0.0001$ ）、脳波における PSD あり（44.9 vs 67.0, $p=0.0315$ ）、髄液中の 14-3-3 蛋白陽性（41.7 vs 66.0, $p=0.0051$ ）において有意に全経過が短かった。GSS-P102L 152 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。また、その症状の進行速度と関連する因子がないかを検討する。

B. 研究方法

1999年4月から2022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 152 例の GSS-P102L 症例が集積された。151 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 55.4 ± 10.3 歳（22–75）、全経過は 68.1 ± 37.8 月（5–199）、男：女=1:1.1、家族歴を有するものは 131/148

（88.5%）であった。

現在の居住地は九州が 62.5%であり、九州で生まれ九州以外へ移住した者を含めると 75.0%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 73.5%と最多で、次いで認知症が 11.3%であった。経過中に認められた症状は、小脳失調が 94.0%、認知症 69.8%、無動無言 53.4%、錐体路徴候 51.4%、精神症状 40.6%、感覚障害 38.2%の順であった。

検査所見では脳波で PSD を有したものが 14.4%、MRI で高信号を呈したものが 37.2%、髄液 14-3-3 高値が 27.3%、髄液総タウ高値が 26.6%、RT-QUIC 陽性が 14.3%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（48.2 vs 83.2, $p<0.0001$ ）。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（44.9 vs 67.0, $p=0.0315$ ）。髄液所見では、14-3-3 蛋白陽性の方が陰性症例に比べ有意に全経過が短かった（41.7 vs 66.0, $p=0.0051$ ）。

北部九州（福岡県と佐賀県の境界）と南部九州（鹿児島県）の 2 大集積地の臨床症候や検査データに有意な差はなかった。

D. 考察

Tesarらはクラスター解析によりGSS-P102L

を4つの病型に分類した (Tesar A, et al. Ann Neurol 2019; 86: 643)。その4つとは、

- (1) Typical GSS、
- (2) GSS with areflexia and paresthesita、
- (3) Creutzfeldt-Jakob disease-like GSS、
- (4) Pure dementia GSS

である。本邦での研究では感覚障害と腱反射消失については十分検索できていない。また、(4)のタイプでは小脳失調が36週経ってから出現するとされているが、本邦では小脳失調が36週以降にはじめて出現するようなケースはなかった。このため、この4つのタイプ分けが必ずしも当てはまるわけではないと思われた。

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、髄液14-3-3蛋白陽性が急速進行性のマーカーとして有用であることが明らかとなった。

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. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究

研究分担者：齊藤延人 東京大学医学部附属病院
研究協力者：高柳俊作 東京大学医学部附属病院

研究要旨

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にて承認を得ている。

C. 研究結果

1) インシデント関連事案：

令和3年～4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。令和3年9月、当該施設とweb会議を行い、当該手術にてバイポーラーが、ガイドライン通りに滅菌されていない事を確認。リスク保有可能性者を今後同定し、フォローアップする方針となった。

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。令和4年1月、当該施設とweb会議を行い、当該手術にてバイポーラーが、ガイドライン通りに滅菌されていない事を確認。リスク保有可能性者を今後同定し、フォローアップする方針となった。

2) 上記以外にこれまでに 20 事例がフォローアップの対象となっている。このうち今年度末までに 13 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。また、インシデント委員会には、令和4年には7例程度、インシデント関連の問い合わせがあり、そちらに対しても委員会内で適宜協議し対応を行った。

3) 解剖実習献体に関して：

ある大学医学部の解剖献体にて QUIC 検査を行ったところ、1例 QUIC 陽性となった症例が報告された。この事案がインシデント事案になるかどうかという事で委員会内にて協議された。当該解剖学教室での解剖実習献体の取り扱い方を調査し、二次感染リスクはないと判断された。厚生労働省難病対策課の方々も含めて web 協議を令和4年9月20日に行い、今回は危険健康情報を出さないが、今後の再発防止にむけて、献体の感染症情報に関しては事前になるだけ確認する必要がある事が確認された。また、今後の対応に関しては、日本解剖学会の動向も注目する必要があるとされた。

4) プリオン病のタイプ別のインシデント対応に関して：

同じプリオン病でも、プリオンのタイプによって、二次感染リスクが異なる可能性がある。従って、インシデント対応も異なる可能性がある事が委員会内で協議された。

D. 考察

今回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。

解剖実習献体に関しては、今後も再発防止に向けて注目していく必要がある。

プリオンのタイプ別に関するインシデント対応は、今後も協議を重ねていく方針である。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 （2022年現在）

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

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（医政総発0713第1号、以下略）が発出された。当該通知には、製造販売業者は本件医療機器について、添付文書の【使用上の注意】の「重要な基本的注意」記載事項を点検し、その点検結果を医薬品医療機器総合機構（PMDA）に報告するよう指示がある。脳神経外科手術で使用される神経内視鏡のうち軟性内視鏡ビデオスコープは臨床現場において極めて有用な手術機器のひとつであるが、研究班からの再三の指摘や助言にもかかわらず添付文書が2020GL及び2008GLに準拠しておらず以前より問題となっていた。本年度は製造販売業者から継続的に聞き取り調査を行なった。依然として令和5年1月現在添付文書の記載変更に至っていないが、当該通知が製造販売業者の対応姿勢に変革をもたらしたことは明らかである。PMDA報告内容の検証により同様対応困難事例に対してより効果的な対応が可能になると考えられた。

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（医政総発0713第1号、以下略）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）に報告するよう指示されている。現行において臨床現場で使用されている神経内視鏡のうちシェアが高いのはオリンパス社製ビデオスコープ（VEF type-V、以下当該内視鏡）であると推察される。当該内視鏡を2020GLで対応することは可能であるが、添付文書は2020GLに準拠しておらず医療現場に混乱と危険をきたす可能性があることを従前より指摘してきた。

一方、対応する過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌法滅菌器（ステラッド100S）は別業者が製造販売を行なっている。当該内視鏡に対して連続2回処理により2020GLをクリアできるが、運用コストが高いため新規導入が見込まれず新

規滅菌機器（2020GLに対応できないもの）に切り替えられることが予測される。

当該内視鏡が国内において今後も安全に使用されるよう、当該内視鏡製造販売業社から添付文書改訂の現状につき聞き取り調査を行ない、研究班の意見集約に基づいて必要な助言を行なった。

B. 研究方法

当該内視鏡製造販売業者に対して、ウェブ面談方式により聞き取りを行なった。面談内容の一部はインシデント委員会においてディスカッションを行ない、その内容に沿って助言を行なった。

（倫理面への配慮）

個人情報等はなく、該当しない。

C. 研究結果

本年度は以下の事項が判明した。

（A）

現行添付文書は2020GL以前に発行されたプリオン病感染予防ガイドライン2008年版、これより以前の対応内容に沿ったものである。その記載内容とは、2023年1月16日現在、内視鏡を水酸化ナトリウム溶液浸漬（消毒）する、という2020GL・2008GLいずれにも非該当内容である。なぜこのような記載に至ったか？

-
1. 古い発出文書（平成9年4月24日薬機第71号「クロイツフェルト・ヤコブ病感染防止のための医療用具の消毒について」が参考にされていた。
 2. 販売施設には、上記の古い発出文書を行政根拠文献として案内していた可能性がある。
 3. 最新GLを参照するように、という通知・助言はとり入れられなかった。
 4. 製造販売業者の情報アップデートが不十分であった。

(B)

水酸化ナトリウム処置を行なっている医療機関はあるか？

→
最近まで使用していた前出の文書を案内している施設ではありうる。

（注：前出の文書とは根拠文献として示されていた平成9年4月24日薬機第71号である。）

(C)

上記(B)について、対象となる施設（当該可能性施設）に対して研究班からの個別状況助言を試みたい。どこの施設か。

→
開示できない。当該可能性施設とは第三者情報提供に関する契約を結んでいない。

(D)

当該内視鏡の取扱説明書、添付文書改訂について御社のロードマップを示されたい。

-
- 1 試験等での検証（2023年6月）
 - 1.1 漏水テスト実施に関する手順変更
 - 1.2 アルカリ洗浄の変更（水酸化ナトリウム水溶液の削除）水酸化ナトリウム水溶液侵漬の作業性に対する改善
 - 1.3 滅菌効果／耐性について再確認
 - 2 取説、添付文書の変更（2023年7月）

(E)

添付文書改訂の要点を示されたい。

-
- 1 取扱説明書から旧ガイドラインに関する文言を削除
 - 2 通知に従った記載追加

D. 考察

結果(B)および(C)について、研究班から当該医療施設に対して助言対応を行うために必

要な施設情報は、行政から製造販売業者に対するお尋ね等により情報取得し得ると考える。当該内視鏡が現行条件で安全に継続使用されるためには、別の製造販売業者が担当する過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌器（ステラッド100S等）が現行通り市場に継続供給されることも必須である。現在主流となっている過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌器（ステラッドNXタイプ等）により対応可能な当該内視鏡次世代機器の開発も待たれる。

E. 結論

通知文書は、その効果を検証する過程を示すことが、対策につながるものが改めて示された。医政総発0713第1号（以下略）には、「本通知発出日から3ヶ月以内に」点検結果をPMDAに報告するよう求めている。PMDA報告を検証することは、本事例ならびに同様対応困難事例における問題解決の緒となると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 太組一朗, 秋野公造. クロイツフェルト・ヤコブ病と人工硬膜- ライオデュラ®, そして脳神経外科に求められるプリオン病対策. 脳神経外科.2022; 50(5):1078-1086. DOI <https://doi.org/10.11477/mf.1436204668>

2. 学会発表

- 1) Takumi I. Sterilization of Videoscope: Japan nationwide measures and efforts to prevent CJD (Creutzfeldt-Jacob Disease) transmission through neurosurgical tools. 16th Asian Asutralasian Congress of Neurological Surgeons. Jerusalem, Israel. 2022.09.07

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

プリオン病診断における「周期性同期性放電（PSD）」の役割： サーベイランス委員会で得られた統計解析データから学ぶ（3264例の検討）

研究分担者：黒岩義之	財務省診療所
研究協力者：太組一朗	聖マリアンナ医科大学
研究協力者：村井弘之	国際医療福祉大学
研究協力者：春日健作	新潟大学
研究協力者：中村好一	自治医科大学
研究協力者：藤野公裕	帝京大学医学部附属溝口病院
研究協力者：平井利明	帝京大学医学部附属溝口病院
研究協力者：佐藤克也	長崎大学
研究協力者：原田雅史	徳島大学
研究協力者：北本哲之	東北大学
研究協力者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：三條伸夫	東京医科歯科大学
研究協力者：山崎敏正	九州工業大学
研究協力者：竹岡知将	九州工業大学
研究協力者：山田正仁	九段坂病院
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（プリオン病診断における「周期性同期性放電（PSD）」の役割：サーベイランス委員会で得られた統計解析データから学ぶ（3264例の検討）

CJD サーベイランスにおける MRI データが揃った 3264 例の脳波データを解析した。PSD の分類としては、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 頻度は CJD 全体で 59%、孤発性で 69%、遺伝性で 22%、硬膜移植後で 60%であった。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 75%であった。PSD 頻度の検討では total CJD > nonCJD ($p < 0.0001$)、sCJD > gCJD ($p < 0.0001$)、E200K > M232R > P102L > V180I であった。PSD 陽性群では PSD 陰性群よりも基底核の MRI 高信号率が高い、すなわち大脳皮質と基底核の両方の高信号率が高いことが示された。遺伝性 CJD では基底核高信号の陽性率も PSD 陽性率も同じ傾向（E200K > M232R > V180I）を示した点は注目される。髄液検査と PSD の相関では、14-3-3 蛋白や総タウ蛋白の陽性率よりも、RT - QUIC の陽性率の方が PSD 陽性率と明確に相関した。PSD がみられた非 CJD 疾患としててんかん重積、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、自己免疫性脳炎、橋本脳症、ウェルニッケ脳症などがあった。PSD は拡散強調 MRI や RT - QUIC と共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の情報共有が期待される。

A. 研究目的

（プリオン病診断における「周期性同期性放電（PSD）」の役割：サーベイランス委員会で得られた統計解析データから学ぶ（3264例の検討）

プリオン病の脳波診断の実態と改善点をビッグデータで明らかにする。

B. 研究方法

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。Total CJD(2457例)、孤発性 sCJD(1766例)、遺伝性 gCJD(467例)、硬膜移植 dCJD(25例)、nonCJD(1006例)、計 3264例のサーベイランスにおける脳波を解析した。gCJD の内訳は V180I 変異が 277例（59%）、P102L 変異が 65例（14%）、E200K 変異が 64例（14%）、M232R 変異が 56例（12%）、P105L 変異が 4例（1%）であった。

(倫理面への配慮)

臨床研究倫理指針を遵守した。

C. 研究結果

PSD 頻度は CJD 全体で 59% (1336/2457)、sCJD で 69% (1216/1766)、gCJD で 22% (105/467)、dCJD で 60% (15/25) であった。gCJD の内訳ごとの PSD 頻度は V180I 変異が 4% (10/277)、P102L 変異が 11% (7/65)、E200K 変異が 75% (48/64)、M232R 変異が 70% (39/64)、P105L 変異が 0% (0/4) であった。nonCJD 群の PSD 頻度は 11% (110/1006) 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(1336 例)と[PSD 陰性]totalCJD 群(921 例)の比較、[PSD 陽性]sCJD 群(1216 例)と[PSD 陰性]sCJD 群(549 例)の比較、[PSD 陽性]gCJD 群(105 例)と[PSD 陰性]gCJD 群(362 例)の比較を行ったところ、いずれの比較においても脳 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 陰性群よりも基底核の MRI 高信号率が高い、すなわち大脳皮質と基底核の両方の高信号率が高いことが示された。遺伝性 CJD では基底核高信号の陽性率も PSD 陽性率も同じ傾向 (E200K > M232R > V180I) を示した点は注目される。髄液検査と PSD の相関では、14-3-3 蛋白や総タウ蛋白の陽性率よりも、RT - QUIC の陽性率の方が PSD 陽性率と明確に相関した。

D. 考察

PSD 出現頻度は sCJD (69%) \geq dCJD (60%) > gCJD (22%) > nonCJD (11%) であった。gCJD の内訳ごとの PSD 頻度は E200K 変異 (75%) > M232R 変異 (70%) > P102L 変異 (11%) > V180I 変異 (4%) > P105L 変異 (0%) であった。

E. 結論

PSD 陽性群では PSD 陰性群よりも基底核の MRI 高信号率が高い、すなわち大脳皮質と基底核の両方の高信号率が高いことが示された。遺伝性 CJD では基底核高信号の陽性率も PSD 陽性率も同じ傾向 (E200K > M232R > V180I) を示した点は注目される。髄液検査と PSD の相関では RT - QUIC の陽性率が PSD 陽性率と明確に相関した。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 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: ヒト・パピローマウイルスワクチン接種と視床下部症候群。脳神経内科 98(2):283-303, 2022.
- 2) 黒岩義之, 平井利明, 藤野公裕, 山崎敏正, 水澤英洋: プリオン病の脳波。脳神経内科 97:450-459, 2022.
- 3) Takeoka C, Yamazaki T, Kuroiwa Y, Fujino K, Hirai T, Mizusawa H: Functional connectivity and small world networks in prion disease. IEICE Trans. Inf. & Syst, Vol E106-D No3, :427-430, 2023.

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

遺伝性プリオン病の発症前診断と着床前診断の現状と考察

研究協力者：田村智英子 FMC東京クリニック 医療情報・遺伝カウンセリング部

研究要旨

遺伝性プリオン病患者・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、アットリスク者（疾患が遺伝している可能性のある者）における発症前診断（発症前遺伝学的検査）、および、次世代に遺伝性プリオン病を伝えないようにする手段としての着床前診断に関して、話し合いの中から一般化できる状況を抽出、整理し、国内外の情報も加えて考察した。

遺伝性プリオン病の発症前遺伝学的検査や着床前診断は、欧米やアジア先進国では少しずつ実施されており、希望する人が利用可能な選択肢となりつつある。一方日本においては、実施例はかなり少ないと思われ、臨床現場における取り扱い方針やノウハウなどは固まっていない。しかし、遺伝性プリオン病家系の人々にとって、プリオン病という治療法のない重篤な疾患が遺伝している可能性があるという状況は大変な心理的負担につながる。そうした中で、発症前遺伝学的検査や着床前診断の選択肢を患者・家族に対する支援の中で利用できる選択肢として位置づけていく方向性は、検討に値すると考えられる。同時に、遺伝子の状態による就労や就学、保険加入・支払いなどにおける差別を防ぐ法律などの整備も検討していかねばならない。

A. 研究目的

これまで、プリオン病患者・家族の心理カウンセリング、遺伝カウンセリングを行う中で、遺伝性プリオン病家系における発症前診断（遺伝学的検査）、着床前診断に関する相談事例が増えてきたため、そうした状況について情報を整理することで、今後の支援に役立てることを目的とした。

B. 研究方法

遺伝性プリオン病患者・家族の支援に関連して、発症前遺伝学的検査や着床前診断について相談があった事例から一般化できる状況を抽出、整理し、国内外の情報も収集した上で、考察を加えた。

（倫理面への配慮）

個人情報取り扱いしていない。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

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の確率で伝わるが、病的バリエーションを受け継いだ人における発症率（浸透率）はバリエーションによって大きく異なり、P102L、E200Kのようにほぼ100%発症するものから、M232R、V180Iのように浸透率が1%未満で、家系内罹患者は1人しか観察されない事例が多い状況もある。

こうした中、遺伝性プリオン病家系の未発症アットリスク者から発症前遺伝学的検査に関する相談の中で、一般化できる状況を抽出し、まとめた。

（1）遺伝性プリオン病の発症前遺伝学的検査について話し合いを希望する人々の背景

遺伝性プリオン病患者の血縁者が、自分にプリオン病が遺伝しているかどうか知るための発症前遺伝学的検査を考える背景には、結婚や育児計画を考えるため、人生設計を考えるためといったことのほか、親や兄弟姉妹の発症をきっかけとして自分自身の状況を知りたい、知ることを検討したいという声も少なからずあった。結婚や育児計画に際しては、結婚する側の責任として調べておきたい、遺伝していたら結婚をやめるといふ人もいれば、結婚相手や、相手の家族に要求されて検査を考えていたり、遺伝性プリオン病家系であることを理由に相手の親族から結婚に反対されたので検査してプリオン病が伝わっていないことを証明して結婚したいという人もいた。あるいは、

検査結果によらず結婚することは決めているが、調べておきたいという人や、結婚はするが遺伝していたら拳児をやめるといった人もいた。欧米ではここで、遺伝していたら着床前診断や出生前診断を利用するという選択肢も提示しやすいが、日本では遺伝性プリオン病の着床前診断や出生前診断は、法律で禁止されているわけではないがほとんど実施されていないと思われ、今後の選択肢の充実が求められる状況であった。

(2) 遺伝性プリオン病の発症前遺伝学的検査に関する話し合いの内容

遺伝カウンセリングの中では、まず、疾患についての基本情報の復習を行うことが多い。プリオン病の自然歴、診断、治療の実際や、遺伝性プリオン病の遺伝形式、浸透率などについても説明する。有症者が早く死亡していたり、遠方に住んでいたりと、相談者が疾患についてよく知らないケースも散見されるほか、家族に有症者がいる人と、その結婚相手やパートナーとの間で、知識量に差がある場合も少なくないため、こうした情報提供は有意義と思われた。

次に、検査を受ける前の心理的、社会的、家族内での準備についても話し合う。基本的には「検査を受けたい」という人はその意思を尊重するが、本人が気づいていないような心理的課題や家庭内の問題などについて事前にふりかえってもらうことが、本人のためになることを理解していただくようにしている。検査を受けるかどうか迷っている人についても同様に、検討事項について整理する。考えていただく内容としては、検査を受ける方本人の心の準備状態、結果を誰と聞くか、結果がわかっただけでは誰に伝えるか、結果を聞くことになる親や兄弟姉妹など周囲の人々の心の準備状況、検査前後でカップル間、親子、兄弟姉妹の関係性が変化する可能性、結果により生活や仕事などの状況が変化する可能性のほか、検査結果によって生命保険や就労不能保険の加入や支払いのトラブルにつながる可能性にも言及し、必要検査前に保険を見直して必要なら加入しておくことなども話し合う。発症前遺伝学検査を考えている人々や家族の心情は個々のケースで様々に入り組んでおり、配偶者のプリオン病が遺伝性だと知っていたら子どもをもうけなかったのにと憤っている親と自分に遺伝しているか知りたい子ども（成人）の感情が交錯していたり、検査したいと思いつつ自分に遺伝していたらどうしようと心配して精神的に不穏な状態になって結果を受け止める自信がないという人や、結婚を機に安易に検査しようと相談におとずれて事の重大さに気づいて愕然とする人などもあった。

遺伝カウンセリングではさらに、結果が陽性であった場合、その人の子孫への遺伝性について考

えて、たとえば結婚しないとか子どもをもうけないといったことを考えているか、あるいは、着床前診断や出生前診断、養子、第三者からの精子・卵子の利用による拳児計画といった選択肢についても、具体的な方法や実施可否、費用の実際についても情報を提供し話し合っている。

次項に述べる着床前診断の実施例が増加しつつある欧米では、着床前診断を前提としたアトリスク者の発症前遺伝学的検査の件数が増加している。一方日本では、成人発症性疾患の着床前診断は、日本産科婦人科学会の見解により認められていないが、今後、日本でも着床前診断が行われるようになってくると、それにともなって発症前遺伝学検査の相談が増える可能性があり、そうした将来の方向性を認識しておくことも重要であると思われた。

(3) 遺伝性プリオン病の着床前診断について

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診断（PGT-M）は、既に確立した技術であり、（現在は、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が主流）、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としては、米国のGSS家系における実施が2014年に報告されたケース（Uflacker A, et al. JAMA Neurol 71(4): 484-6, 2014）が最初と思われるが、その後実施件数は少しずつ増えており、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、着床前診断に関する法律は存在しないが、日本産科婦人科学会の「着床前診断に関する見解」による制限がある。この指針が改訂されたものが2022年1月に公表され、それまでPGT-Mは小児期発症の重篤な遺伝性疾患に限定して実施が認められていたが、その条件について触れた文言において「原則」という語があらたに加わり、PGT-Mの適応は、「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。原則と言う語が入ったことで例外を認めることになるだろうという意見もあり、今後、遺伝性プリオン病やハンチントン病のような成人発症性の遺伝性神経疾患のPGT-Mの実施が認められるようになる可能性もあるかも

しれないが、状況は不透明である。日本の現状では、PGT-M実施に際し個別の症例ごとに日本産科婦人科学会が実施の可否を審査しているが、今後、成人発症性の遺伝性神経疾患のPGT-Mが認められるようになっていくかどうか、状況をウォッチしていく必要があると思われた。

なお、2022年4月から体外受精、顕微授精の基本的な手技に対し健康保険が適用されるようになったが、PGT-Mは健康保険適用外のため、混合診療を避けるためにPGT-M利用を希望する人々は体外受精、顕微授精を私費負担で実施しなければならない。不妊治療の健康保険適用がなかったときには自治体が一部の費用に対して補助金を出す制度があったが、健康保険適用開始にともない自治体の補助金制度が縮小されたため、PGT-M利用者は補助金を使えない形ですべて私費負担で体外受精、顕微授精を利用しなければいけなくなっており、以前にも増して高額な費用負担が生じている問題も、今後対応を検討する必要があると思われた。

遺伝性プリオン病家系の人々が、プリオン病という重篤な疾患を子どもに伝えたくないと考えすることは自然な流れであり、今後、プリオン病の専門家と日本産科婦人科学会のPGT-Mのルールを決めている人々の間で情報交換や話し合いが行われていくことも必要ではないかと思われる。

D. 考察

遺伝性プリオン病家系の人々にとって、プリオン病という治療法のない重篤な疾患が遺伝している可能性があるという状況は、大変な心理的負担につながる。遺伝しているかはっきりさせたいという気持ちもあれば、知るのが怖い気持ちもあるであろう。日本では、サーベイランス事業推進により、遺伝性プリオン病がある程度きちんと見つかるようになってきているが、血縁者における発症前遺伝学的検査や着床前診断の選択肢の話し合いは発展途上である。しかし、欧米では発症前診断や着床前診断の実施例は、少数ではあるが確実に増えてきており、今後日本においても患者・家族の選択肢をどのように整備するか、早急に検討していくことが必要であり、同時に、患者・家族との話し合いのポイントや支援のノウハウの蓄積も望まれる。さらには、遺伝子の状態による就労や就学、保険加入・支払いなどにおける差別を防ぐ法律などの整備も検討していかなければならない。

また、現在、プリオン病の遺伝子検査受検数が増えない理由のひとつとして、「遺伝性とわかって、不安になるだけで出来ることがない、結婚や育児計画に影響してしまうだけなので調べないでおいたほうがよいかもしいない」という発想

があるが、今後、遺伝性プリオン病の着床前診断が日本においても実施しやすくなれば、「遺伝性とわかった場合は、着床前診断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」という話になり、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。

E. 結論

遺伝性プリオン病患者・家族に対する支援の一環として、発症前遺伝学検査、着床前診断の現状を整理し、考察を加えた。日本において、今後支援のあり方や臨床における取り扱いのノウハウの蓄積、共有が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

〈雑誌〉なし

〈書籍〉田村智英子. 着床前検査・診断. In: 中村靖、田村智英子編. FMCテキストブック. 金原出版. 東京. 2023. p128-159.

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

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
山田正仁	プリオン病	鈴木則宏	脳神経内科学 レビュー 2022-2023	総合医学社	東京	2022	335-340
濱口 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
佐藤克也	【プリオン病】プ リオン病の感染予 防	脳神経内科 編集委員会	脳神経内科	科学評論社	東京	2022	445-449
三條伸夫	真菌性髄膜炎	福井 次矢 / 高木 誠 / 小室 一成	今日の治療指 針 2023 年版	医学書院	東京	2023	936-937
田村智英子	着床前検査・診断	中村靖 田村智英子	FMC テキス トブック	金原出版	東京	2023	128-159

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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	437	120265	2022

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 Psychiatry	93(7)	779-784	2022
Hamaguchi T, Ono K, Yamada M.	Transmission of cerebral β -amyloidosis among individuals.	Neurochem Res	47	2469-2477	2022
Hama Y, Saitoh Y, Imabayashi E, Morimoto Y, Tsukamoto T, Sato K, Kitamoto T, Mizusawa H, Matsuda H, Takahashi Y.	F-THK5351 positron emission tomography imaging for Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease.	J Neurol Sci	441	120379	2022
Suzuki Y, Sugiyama A, Muto M, Satoh K, Kitamoto T, Kuwabara S.	Early Diagnosis of V180I Genetic Creutzfeldt-Jakob Disease at the Preserved Cognitive Function Stage.	Cureus	14(3)	e23374	2022
Yasuda M, Sugiyama A, Hokkoku H, Suichi T, Ito K, Satoh K, Kitamoto T, Kuwabara S.	Propagation of Diffusion-Weighted MRI Abnormalities in the Preclinical Stage of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease.	Neurology	99(16)	699-702	2022
Matsuo K, Goto D, Hasegawa M, Ogita K, Koyama T, Akagi A, Kitamoto T, Yoshida M, Iwasaki Y.	An autopsy case of MV2K-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with characteristic clinical, radiological, and neuropathological findings.	Neuropathology	42(3)	245-253	2022
Satoh K.	CSF biomarkers for prion diseases.	Neurochem Int	155	105306	2022

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	61(17)	2667-2670	2022
Yamashita R, Beck G, Yonenobu Y, Inoue K, Mitsutake A, Ishiura H, Hasegawa M, Murayama S, Mochizuki H.	TDP-43 proteinopathy presenting with typical symptoms of Parkinson's disease.	Mov Disord	37	1561-1563	2022
Yang Y, Shi Y, Schweighauser M, Xianjun Zhang, Kotecha A, Murzin A, Garringer H, Cullinane P, Saito Y, Foroud T, Warner T, Hasegawa K, Vidal R, Murayama S, Révész T, Ghetti B, Hasegawa M, Lashley T, Scheres S, Goedert M.	Structures of α -synuclein filaments from human brains with Lewy pathology.	Nature	610	791-795	2022
Pascarella G, Chau Hon C, Hashimoto K, Busch A, Luginbühl J, Parr C, Hin Yip W, Abe K, Kratz A, Bonetti A, Agostini F, Severin J, Murayama S, Suzuki Y, Gustinich S, Frith M, Carninci P.	Recombination of repeat elements generates somatic complexity in human genomes.	Cell	185	3025- 3040	2022
Nakagaki T, Kaneko M, Satoh K, Murai K, Saiki K, Matsumoto G, Ogami-Takamura K, Ikematsu K, Akagi A, Iwasaki Y, surumoto T, Nishida N.	Detection of Prions in a Cadaver for Anatomical Practice.	N Engl J Med	386(23)	2245-2246	2022

Sakashita Y, Nozaki I, Hamaguchi T, Kimura A, Shimohata T, Ono K.	A case of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy presenting with magnetic resonance imaging mimics of multiple sclerosis.	Clin Neurol Neurosurg	Online ahead of print.	Online ahead of print.	2022
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, Hamguchi T, Ono K, Iwasa K, Yamada M.	Deterioration after liver transplantation and transthyretin stabilizer administration in a patient with ATTRv amyloidosis with a Leu58Arg (p.Leu78Arg) TTR variant.	Intern Med	61	2347-2351	2022
Matsubayashi T, Sanjo N.	Systematic Review of Clinical and Pathophysiological Features of Genetic Creutzfeldt–Jakob Disease Caused by a Val-to-Ile Mutation at Codon 180 in the Prion Protein Gene.	Int J Mol Sci	23	15172	2022
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	13	99-101	2022
Zeniya S, Sanjo N, Kuwahara H, Ishikawa K, Miwa Higashi M, Matsunaga A, Yoneda M, Mizusawa H, Yokota T.	A case of spinocerebellar ataxia type 31 exacerbated by anti-amino terminal of alpha-enolase autoantibodies.	Intern Med	61(18)	2793-2796	2022

Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira J, Takahashi E, Miyazaki Y, Mifune N.	Correlation of the Symbol Digit Modalities Test with the Quality of Life and Depression in Japanese Patients with Multiple Sclerosis.	Mult Scler Relat Disord	57	103427	2022
Taniguchi K, Yamamoto F, Amamo A, Tamaoka A, Sanjo N, Yokota T, Kametani F, Araki W.	Amyloid- β oligomers interact with NMDA receptors containing GluN2B subunits and metabotropic glutamate receptor 1 in primary cortical neurons: Relevance to the synapse pathology of Alzheimer's disease.	Neurosci Res	150	90-98	2022
Yoshii T, Hirai T, Egawa S, Hashimoto M, Matsukura Y, Inose H, Sanjo N, Yokota T, Okawa A.	Dural dissection with ventral spinal fluid filled collection in superficial siderosis: Insights to the pathology from anterior-approached surgical cases.	Front Neurol	13	919280	2022
Yokote H, Miyazaki Y, Toru S, Nishida Y, Takaaki Hattori T, Niino M, Sanjo N, Yokota T.	High-efficacy therapy reduces subcortical grey matter volume loss in Japanese patients with relapse-onset multiple sclerosis: a 2-year cohort study.	Mult Scler Relat Disord	67	104077	2022

Matsuda H, Okita K, Motoi Y, Mizuno T, Ikeda M, Sanjo N, Murakami K, Kambe T, Takayama T, Yamada K, Suehiro T, Matsunaga K, Yokota T, Tateishi U, Shigemoto Kimura Y, Chiba E, Tachimori H, Kimura Y, Sato N.	Clinical impact of amyloid PET using ¹⁸ F-florbetapir in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer's disease: a multicenter study.	Ann Oncol	36	1039-1049	2022
Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira J, Takahashi E, Yusei Miyazaki Y, Mifune N.	Health related quality of life in Japanese patients with multiple sclerosis.	J Neurol	270	1011-1018	2022
Nakaya M, Sato N, Matsuda H, Maikusa N, Shigemoto Y, Sone D, Yamao T, Ogawa M, Kimura Y, Chiba E, Ohnishi M, Kato K, Okita K, Tsukamoto T, Yokoi Y, Sakata M, Abe O.	MRI reflects tau/neuro-inflammatory pathology in Alzheimer's disease.	Alzheimers Dement (N Y)	8(1)	e12356	2022
Saitoh Y, Imabayashi E, Mizutani M, Tsukamoto T, Hasegawa M, Saito Y, Matsuda H, Takahashi Y.	¹⁸ F-THK5351 PET for visualizing predominant lesions of pathologically confirmed corticobasal degeneration presenting with frontal behavioral-spatial syndrome.	J Neurol	269(9)	5157-5161	2022

Imabayashi E, Saitoh Y, Tsukamoto T, Sakata M, Takano H.	Combination of Astrogliosis and Phosphorylated Tau for the Preclinical Diagnosis of Alzheimer Disease Using 3-Dimensional Stereotactic Surface Projection Images With ¹⁸ F-THK5351.	Clin Nucl Med	47(12)	1066-1068	2022
Araki W, Kanemaru K, Hattori K, Tsukamoto T, Saito Y, Yoshida S, Takano H, Sakata M, Yokoi Y, Omachi Y, Nagaoka U, Nagao M, Komori T, Tachimori H, Murayama S, Mizusawa H.	Soluble APP- α and APP- β in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for differential diagnosis of mild cognitive impairment.	Aging Clin Exp Res	34(2)	341-347	2022
Ota M, Sato N, Nakaya M, Shigemoto Y, Kimura Y, Chiba E, Yokoi Y, Tsukamoto T, Matsuda H.	Relationships Between the Deposition of Amyloid- β and Tau Protein and Glymphatic System Activity in Alzheimer's Disease: Diffusion Tensor Image Study.	J Alzheimers Dis	90(1)	295-303	2022
Kai H, Teruya K, Takeuchi A, Nakamura Y, Mizusawa H, Yamada M, Kitamoto T.	Preventive or promotive effects of PRNP polymorphic heterozygosity on the onset of prion disease.	Heliyon	9(3)	e13974	2023

Shima A, Sasaki K, Yamashita F, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sasaki M, Yamada M, Ono K.	Vacuoles related to tissue neuron-astrocyte ratio and infiltration of macrophages/monocytes contribute to hyperintense brain signals on Creutzfeldt-Jakob disease.	J Neurol Sci	47	120612	2023
Okamoto K, Takeda A, Hatsuta H, Sano T, Takao M, Ohsawa M, Miki Y, Nakamichi K, Itoh Y.	An autopsy case of progressive multifocal leuko-encephalopathy with massive iron deposition in juxtacortical lesions.	Neuro-pathology	Online ahead of print.	Online ahead of print.	2023
Takao M, Ohira M.	Neurological post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection.	Psychiatry Clin Neurosci	77	72-83.	2023
Kobayashi A, Hirata T, Shimazaki T, Munesue Y, Aoshima K, Kimura T, Nio-Kobayashi J, Hasebe R, Takeuchi A, Matsuura Y, Kusumi S, Koga D, Iwasaki Y, Kinoshita T, Mohri S, Kitamoto T.	A point mutation in GPI-attachment signal peptide accelerates the development of prion disease.	Acta Neuropathol	Online ahead of print.	Online ahead of print.	2023
Shima A, Sakai K, Yamashita F, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sasaki M, Yamada M, Ono K.	Vacuoles related to tissue neuron-astrocyte ratio and infiltration of macrophages/monocytes contribute to hyperintense brain signals on diffusion-weighted magnetic resonance imaging in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	J Neurol Sci	447	120612	2023
Hamada S, Takahashi-Iwata I, Satoh K, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Yabe I.	Genetic Creutzfeldt-Jakob disease with 5-octapeptide repeats presented as frontotemporal dementia	Hum Genome Var	10(1)	10	2023

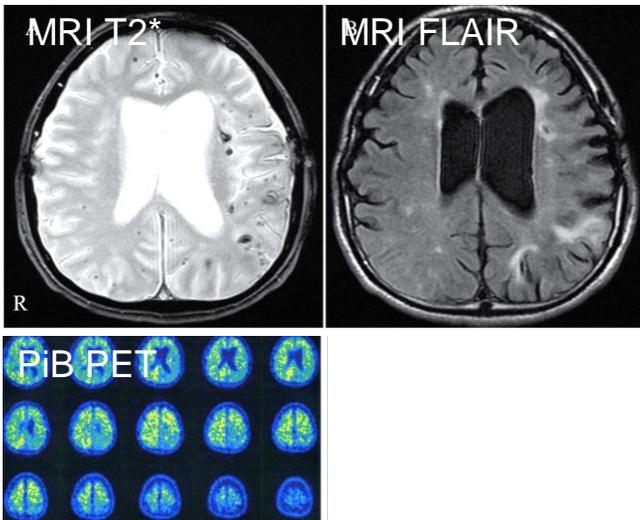
Muroga Y, Sugiyama A, Mukai H, Hashiba J, Yokota H, Satoh K, Kitamoto T, Wang J, Ito S, Kuwabara S.	Cerebral cortex swelling in V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease: comparative imaging study between sporadic and V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease in the early stage.	Prion	17(1)	105-110	2023
Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Sakai K, Komatsu J, Iwasa K, Horimoto M, Nakamura H, Yamada M, Ono K.	Effects of melissa officinalis extract containing rosmarinic acid on cognition in older adults without dementia: a randomized controlled trial.	J Alzheimers Dis	91	805-814	2023
Amano A, Sanjo N, Araki W, Anraku Y, Nakakido M, Matsubara E, Tomiyama T, Nagata T, Tsumoto K, Kataoka K, Yokota T.	Peripheral administration of nanomicelle-encapsulated anti-A β oligomer fragment antibody reduces various toxic A β species in the brain.	J Nano-biotechnology	21	36	2023
Takeoka C, Yamazaki T, Kuroiwa Y, Fujino K, Hirai T, Mizusawa H.	Functional connectivity and small world networks in prion disease.	IEICE Trans Inf & Syst	E106-D No3	427-430	2023
Nakatsu D, Kunishige R, Taguchi Y, Shinozaki-Narikawa N, Osaka K, Yokomizo K, Ishida M, Takei S, Yamasaki S, Hagiya K, Hattori K, Tsukamoto T, Murata M, Kano F.	BMP4-SMAD1/5/9-RUNX2 pathway activation inhibits neurogenesis and oligodendrogenesis in Alzheimer's patients' iPSCs in senescence-related conditions.	Stem Cell Reports	18(3)	688-705	2023
濱口 毅, 山田正仁	獲得性脳アミロイドアンギオパチー (acquired CAA)	日本脳ドック学会報	13	19-27	2022
黒岩義之, 平井利明, 藤野公裕, 山崎敏正, 水澤英洋	プリオン病の脳波. 特集 I プリオン病.	脳神経内科	97(4)	1-10	2022

村山繁雄, 齊藤祐子	日本ブレインバンク ネット (JBBN)	精神科	40(4)	401-406	2022
黒岩義之, 平井利明	ヒト・パピローマウ イルスワクチン接種 と視床下部症候群	脳神経内科	98(2)	283-303	2022
太組一朗, 秋野公造	クロイツフェルト・ ヤコブ病と人工硬膜 -ライオデュラ®, そ して脳神経外科に求 められるプリオン病 対策	脳神経外科	50(5)	1078-1086	2022
小野大介, 三條伸夫	脳炎と脳症update. COVID-19神経合併 症(1)	Brain Nerve	74	845-851	2022
岩瀬 遼, 三條伸夫	脳表へモジデリン沈 着症: 早期診断・早 期治療の重要性	日本脳ドック学 会報	第15号特集		
松林泰毅, 三條伸夫	プリオン病の病態と 診断overview	脳神経内科	97(4)	409-417	2022
黒岩義之, 平井利明, 藤 野公裕, 山崎敏正、水澤 英洋	プリオン病の脳波	脳神経内科	97	450-459	2022
雑賀玲子, 水澤英洋	D.Carleton Gajdusek (1976), Stanley B. Prusiner (1977) プリオン病における 伝達性の証明と感染 因子の同定	Clinical Neuro science	40(8)	1000-1002	2022

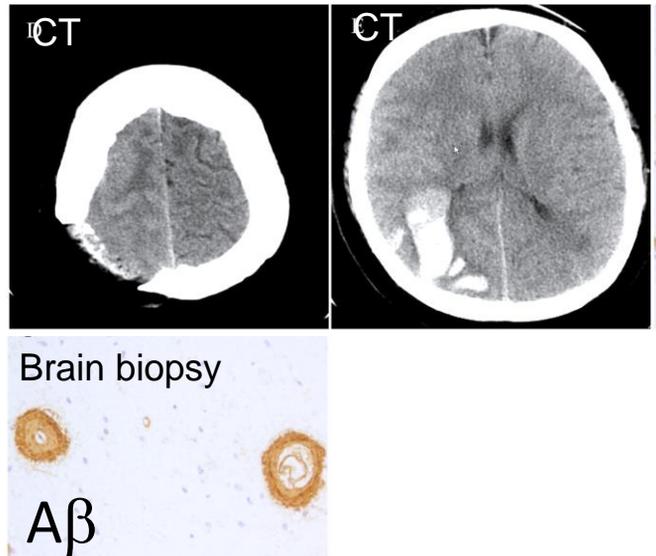
早期発症・非遺伝性脳アミロイドアンギオパチー(CAA)の発症機序

研究代表者：九段坂病院内科(脳神経内科) 山田正仁

Patient 1 (Hamaguchi T, Yamada M, *et al. J Neurol Sci* 2019)
4 months old (1982): Lt. subdural hematoma and rt. subdural hygroma
7 months old (1982): [Subdural-peritoneal shunting \(no record for dura mater grafting\)](#)
30 years old (2012): Convulsion. Convexity subarachnoid hemorrhage and multiple cortical microbleeds on CT/MRI. [Amyloid+ on PiB-PET](#). No mutation in *APP*, *PSEN1*, or *PSEN2* genes. *ApoE* $\epsilon 3/\epsilon 3$. CSF: decreased levels of $A\beta_{1-42}$ and $A\beta_{1-40}$, and normal level of p-tau.
34 years old (2016): Lt. frontal lobar ICH



Patient 2 (Hamaguchi T, Yamada M, *et al. J Neurol Sci* 2019)
3 months old (1979): Head injury
16 months old (1980): [Neurosurgery for growing skull fracture \(unknown for the use of dura mater graft\)](#)
30 years old (2009): Rt. Parietal lobar ICH, followed by recurrence of multiple lobar ICH (8 times). [Brain biopsy: \$A\beta\$ -type CAA](#). No mutation in *APP*. *ApoE* $\epsilon 3/\epsilon 3$.



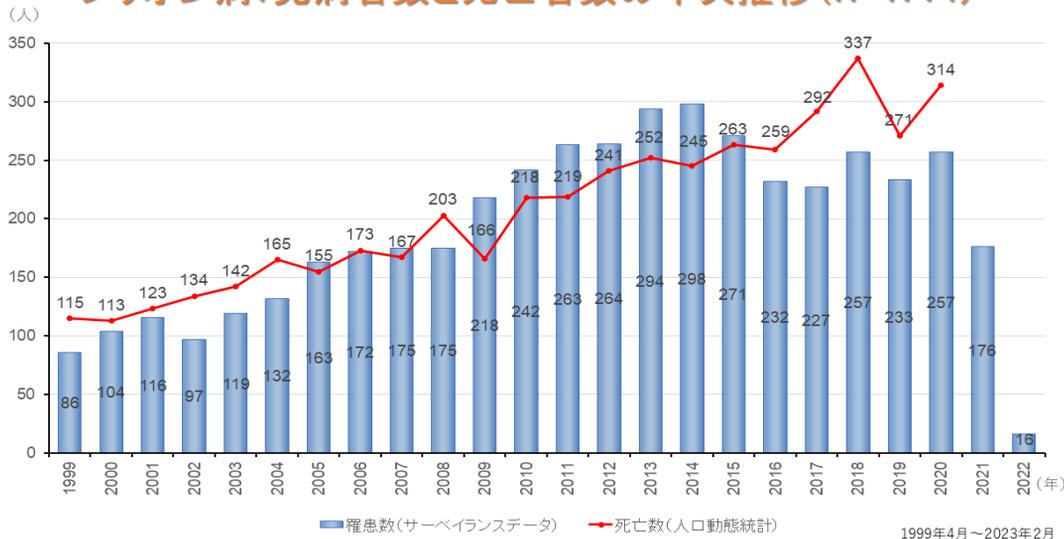
解説

- 55歳未満で発症した早期発症・非遺伝性CAA33報告例中26例が小児期に中枢神経系疾患(主に外傷性脳損傷)に罹患し、26例中21例が脳外科手術を受け、うち7例が屍体由来硬膜移植を受けていた。
- 中枢神経疾患罹患例のない7例中5例は非中枢神経疾患に対し屍体由来硬膜を用いた治療を受けていた。
- 脳外科手術あるいは硬膜使用歴がある26例の脳外科手術/硬膜使用とCAA発症の期間は25-47年であった。
- 硬膜や手術器具に付着した $A\beta$ seedsがプリオン様の機序で伝播し、25年以上の潜伏期間を経てCAAを発症させている可能性が示唆された。

わが国のプリオン病の疫学的実態（2022年2月現在）

研究分担者・サーベイランス委員長：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=4714)



プリオン病の内訳



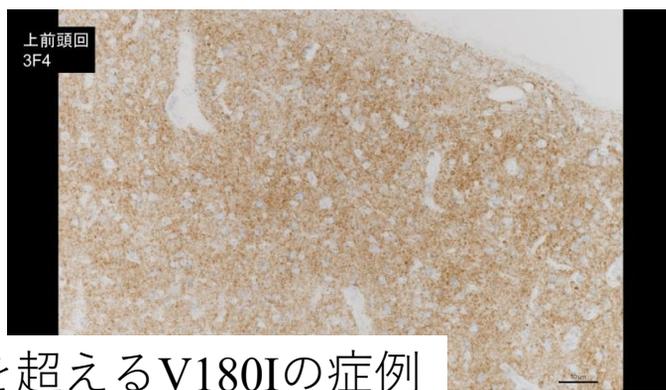
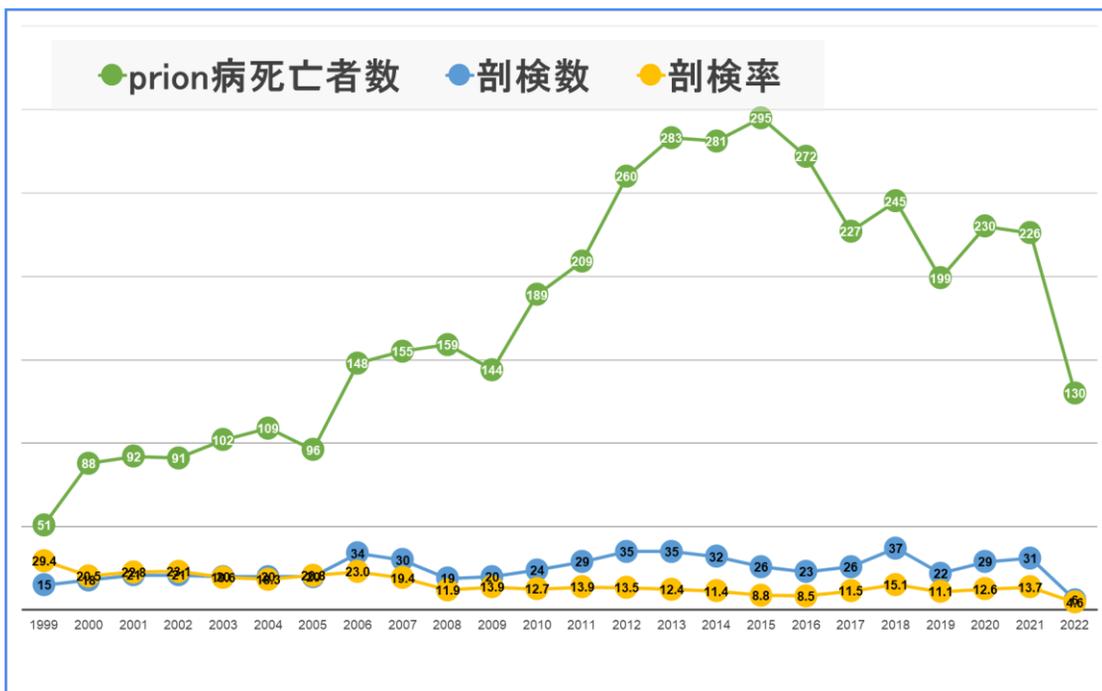
解説

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2023年2月3日までに6936例を検討し、4714例をプリオン病と判定した。
2. 病型別にみると孤発性CJD 3578例(76%)、遺伝性プリオン病 1024例(24%)、硬膜移植後CJD 93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であり、今後、数が増えていくと思われる。

プリオン病病理解剖の推進

研究分担者：国立精神・神経医療研究センター病院 高尾昌樹



100歳を超えるV180Iの症例

解説

1. 日本におけるプリオン病の解剖数は2000年台広範からは微増したが、解剖率は増加しているとはいえない。死亡者数が増加しているのは、サーベイランス体制の充実に加え、診断精度の向上、高齢発症者の増加などが関与しているであろう。
2. 100歳を超える症例もみられることがあり、特に日本に多いV180I例は高齢発症が多い(平均=79歳：阿江研究分担者のデータによる)

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

事例	CJD診断時期	告知対象者	事例	CJD診断時期	告知対象者
1	平成16年6月	11名	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

1. 令和3年～4年は新規インシデント事案が2例あり随時調査を行った。
2. 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。このうち令和4年度末までに13事例の10年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、二次感染の発生はない。
3. 解剖実習献体においてQUIC陽性となった症例の文献報告 (Nakagaki et al. NEJM 2022) について協議した。

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

変異なし 264例

129M/M, 219E/E	224例
129M/V, 219E/E	23例
129M/M, 219E/K	14例
129M/M, 219K/K	1例
24bp deletion	2例

変異あり 104例

P102L	8例
P105L	1例
V180I	72例 (129M/Vは18例)
E196K	1例
E200K	9例 (219E/K 1例)
V180I, M232R	2例
V203I	1例
M232R	9例
216bp insertion	1例

解説

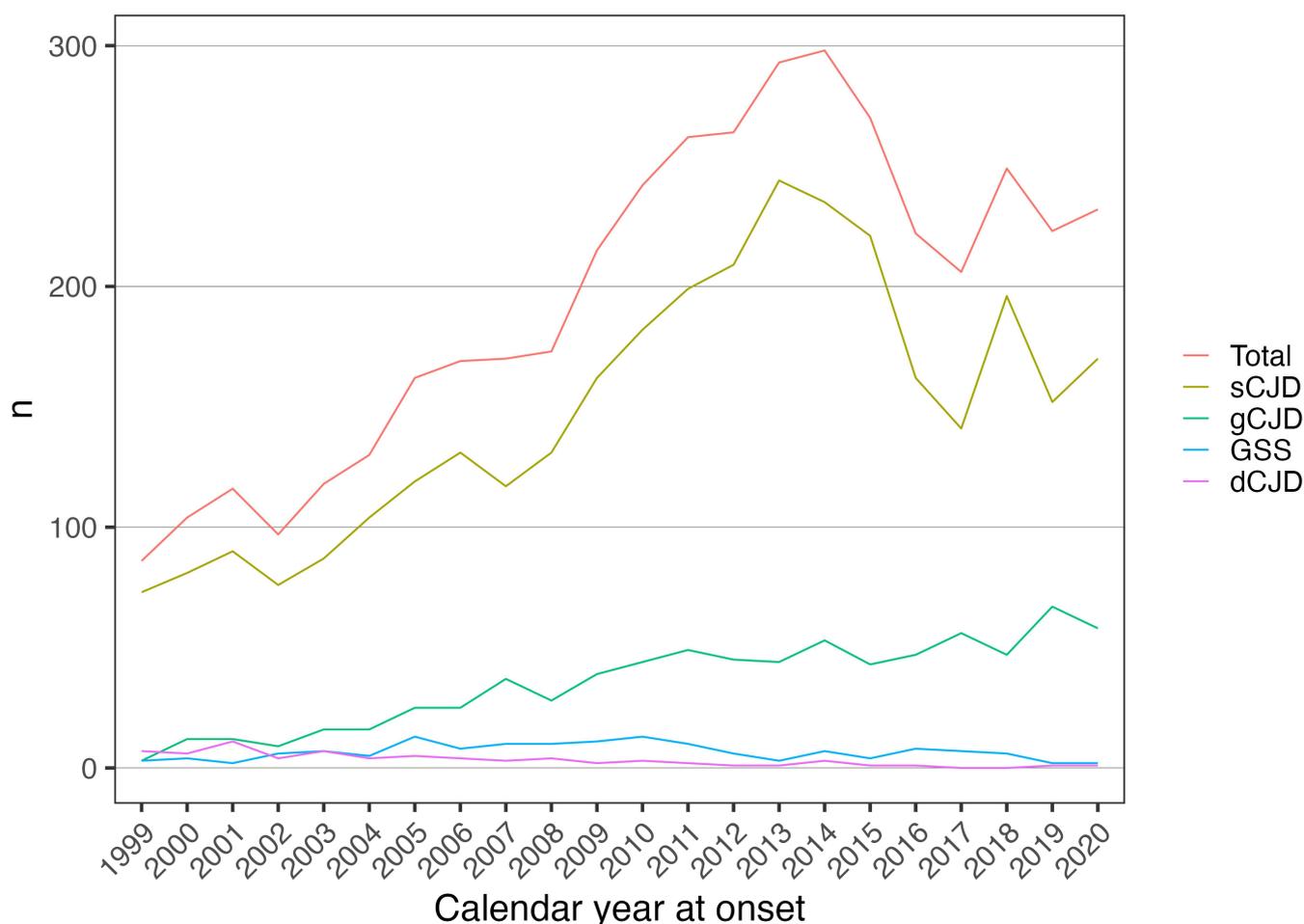
1. 2021年10月1日から2022年9月30日までの遺伝子解析を行った。
2. 遺伝子解析の総数は、368例でした。
3. プリオン蛋白変異では、依然としてV180I変異が最多である。

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～2022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

研究協力者：自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 小佐見光樹

プリオン病の主な病型ごとの発症患者数の年次推移



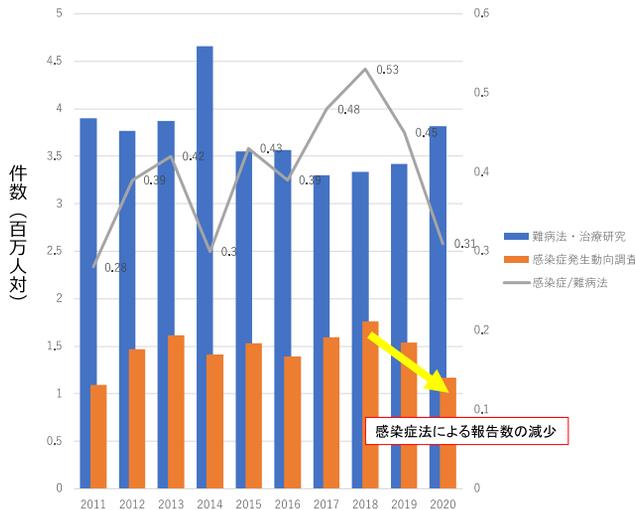
解 説

1. サーベイランス結果より明らかになった発症患者数の年次推移を示す。
2. プリオン病を発症する患者数は増加傾向である。
3. 主に孤発性CJD・遺伝性CJDの患者数が増加している。
4. 発症からサーベイランスを経て登録されるまでに数年を要するため、2014年以降は見かけ上患者数が減少しているように見える。

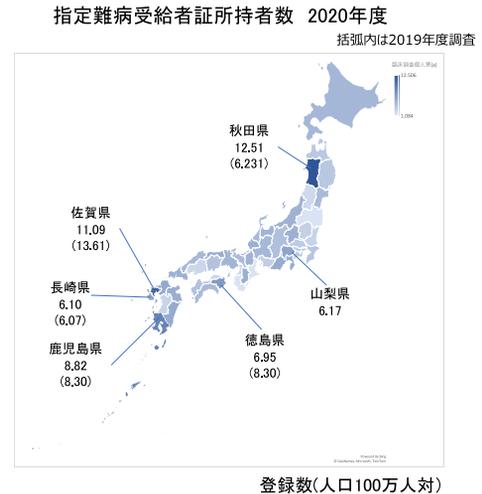
プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究

研究分担者：東海大学医学部 臨床薬理学 金谷泰宏

1 難病法及び感染症法による症例の把握



2 プリオン病の地域分布



3 個人票と感染症発生動向調査票との互換性

感染症発生動向調査票に追加が必要とされる項目

5 診断方法

5)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

脳脊髄液検査

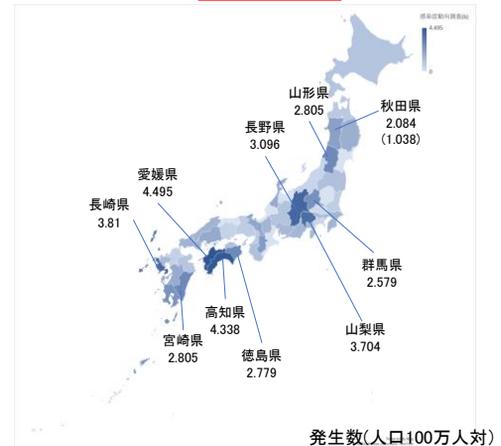
- 細胞数の正・増 [検査値 / μ l 基準値 / μ l]
- 蛋白量の正・増 [検査値 mg/dl 基準値 mg/dl]
- NSEの正・増 [検査値 ng/dl 基準値 ng/dl]
- 総タウ蛋白の正・増 [検査値 pg/dl 基準値 pg/dl]

6 症状

運動失調、舞踏運動、ジストニア、交感神経興奮状態

感染症動向調査 2020年度

新規発生を把握



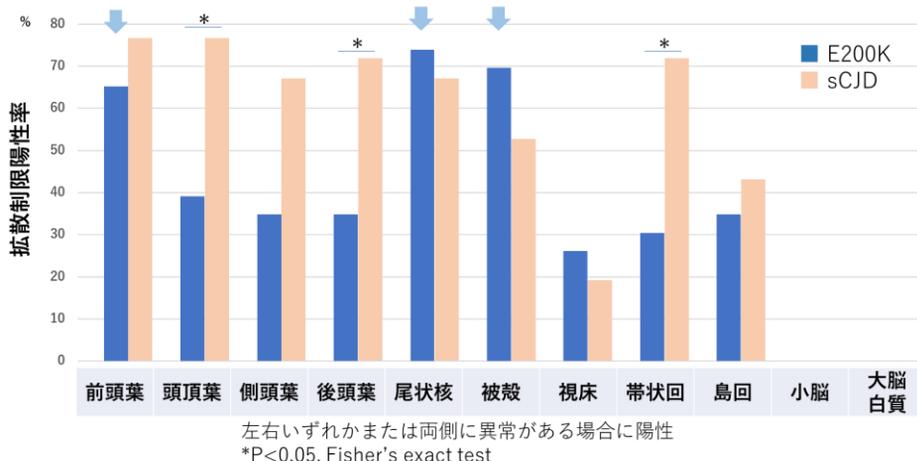
解 説

- 2011年度から2018年度にかけて感染症発生動向調査による報告数は1.09から1.54と(100万人対)と大きく伸びているが、2019年度を境に低下傾向を示し、2020年度は1.17と大幅に減少した。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 3.90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ったが、2020年度は3.81まで増加した。
- 感染症動向調査は、2020年度の新規発生を把握するものであり、指定難病は有病者数を把握するものであるが、秋田、山梨、長崎、徳島の4県で傾向の一致を認めた。
- 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、難病法による調査項目との互換性であるが、診断方法及び症状において追加が必要な項目を抽出した。

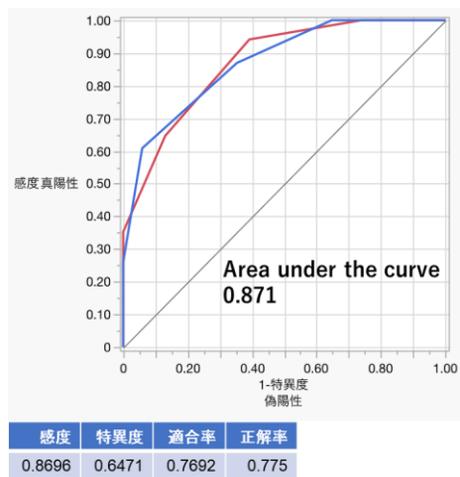
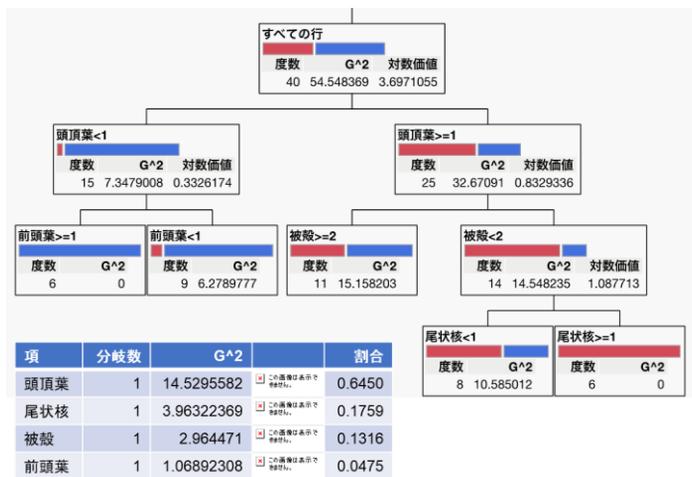
プリオン病の病型によるMRI所見との関連について

研究分担者: 徳島大学医歯薬学研究部 原田雅史
 研究協力者: 徳島大学医歯薬学研究部 藤田浩司

各領域の拡散制限陽性率



DECISION TREEによる2病型の識別



解説

1. E200Kは孤発性CJDに比し、頭頂葉、後頭葉、帯状回における拡散制限の頻度が低かった。
2. Decision treeでは頭頂葉、被殻、尾状核、前頭葉における拡散制限の有無が2者の識別に寄与することが示唆された。
3. 頭頂葉、前頭葉、尾状核、被殻における拡散制限の確認が、E200Kと孤発性CJD MM/MV1(+2)型との識別に寄与することが示唆された。

ヒトプリオン病患者の髄液中のバイオマーカーの解析と次世代QuIC法の開発

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

2011年我々は異常型プリオンタンパク試験管内増幅法(RT-QuIC法)を発表した。リコンビナント蛋白の利用に関し、ヒトとハムスターと比較しハムスターのリコンビナント蛋白感度が低いためにハムスタープリオン蛋白を利用した1st generation QuIC法を改良した2nd generation QuIC法が報告され、現在主流となりつつある。さらにプリオンサーベイランス委員会における感度・特異度を各国間で比較できうるために2nd generation QuIC法の開発が求められている。

プリオン病のバイオマーカーの感度・特異度

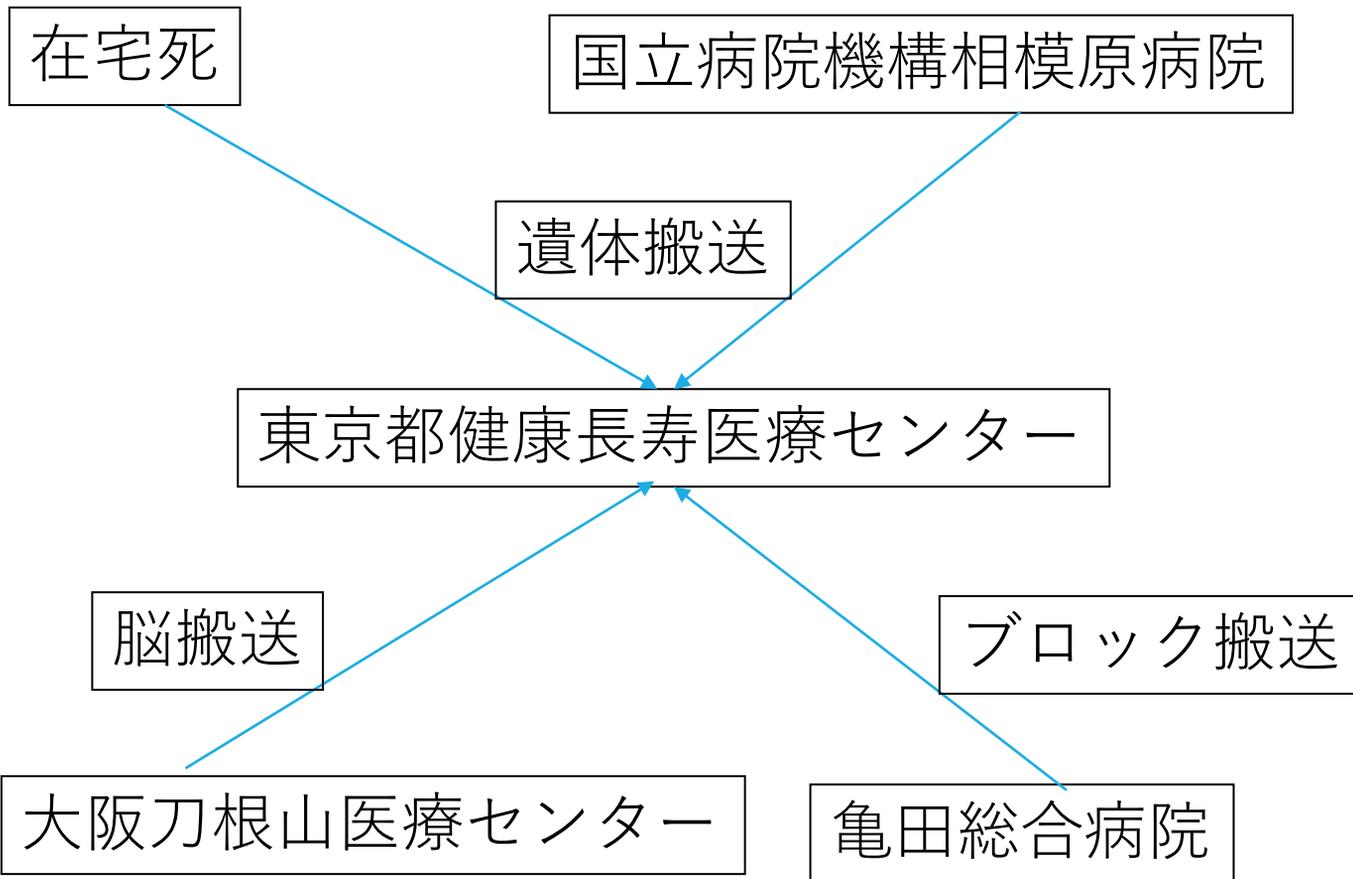
	14-3-3 protein WB	14-3-3 protein ELISA	total tau protein	RT-QuIC assay	
				1st generation	2nd generation
感度	79.30%	81.40%	80.10%	70.60%	74.30%
特異度	81.20%	80.40%	86.80%	97.60%	100%

解説

1. 2nd generation QuIC法の確立を行っている。
2. RT-QuIC法1st generation QuIC法をと2nd generation QuIC法による感度・特異度の比較では大きな差はなかった。

高齢者ブレインバンクプリオン病剖検ネットワーク構築

研究分担者: 東京都健康長寿医療センター 村山繁雄

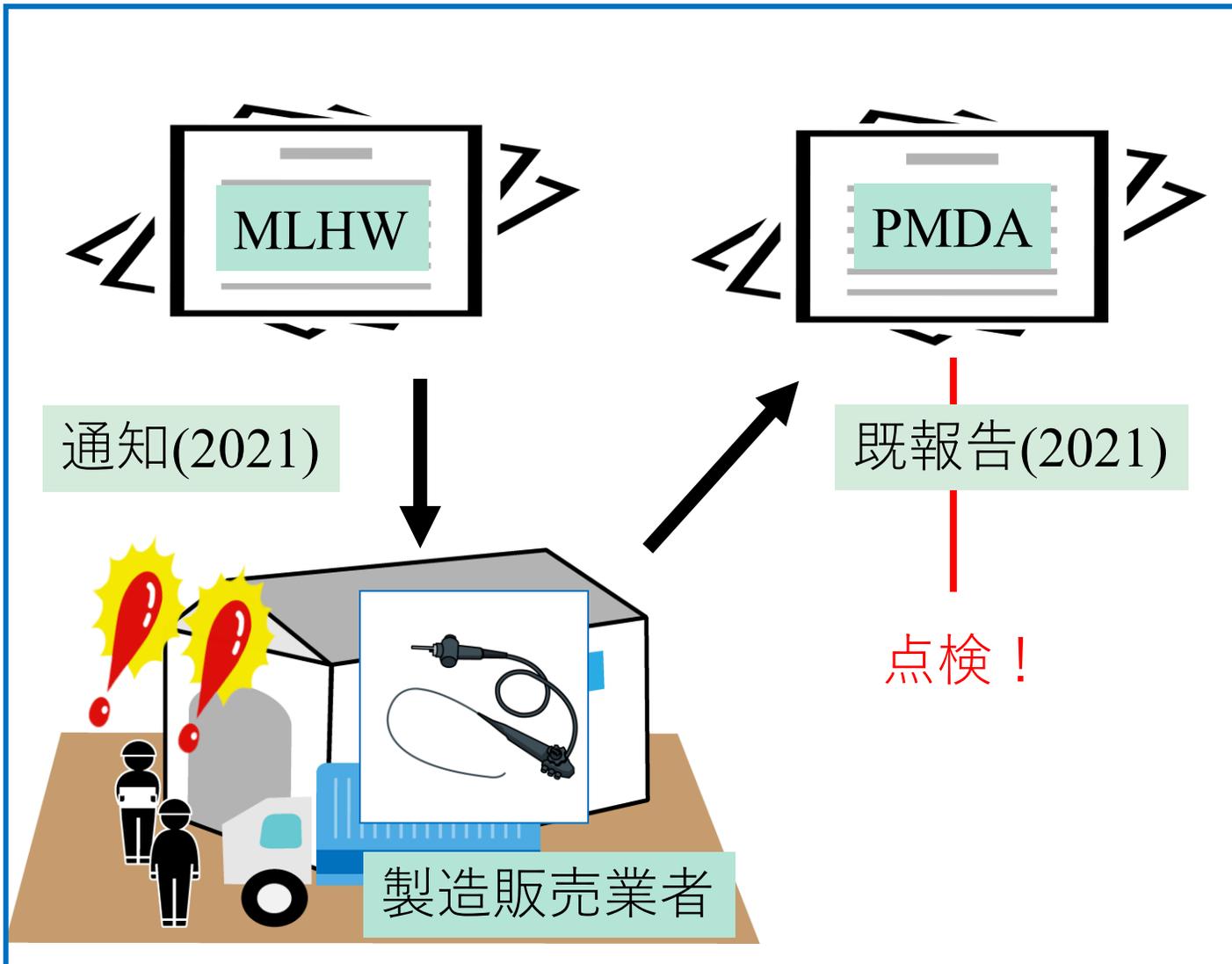


解 説

1. ご遺体搬送剖検援助: 在宅死、国立相模原病院
2. 剖検援助・脳搬送・診断援助: 大阪刀根山医療センター
3. 標本ブロック搬送・診断援助: 静岡てんかん神経医療研究センター
亀田総合病院

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(2022年度)

研究分担者: 聖マリアンナ医科大学脳神経外科 太組一朗



解 説

1. 令和3年7月21日に厚生労働省(MLHW)から発出された六課長通知(医政総発0713第1号(以下略))により、製造販売業者は医療機器添付文書内容がプリオン病感染予防ガイドライン2020(2020GL)に準拠しているか精査し、その結果を医薬品医療機器総合機構(PMDA)に報告するよう求められたことは、神経内視鏡(軟性鏡ビデオスコープ)添付文書が2020GL/2008GLに準拠していないという問題解決の重要な緒となった。
2. 同様の問題事例においてはPMDA報告内容検証が有効であると考える。

令和4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

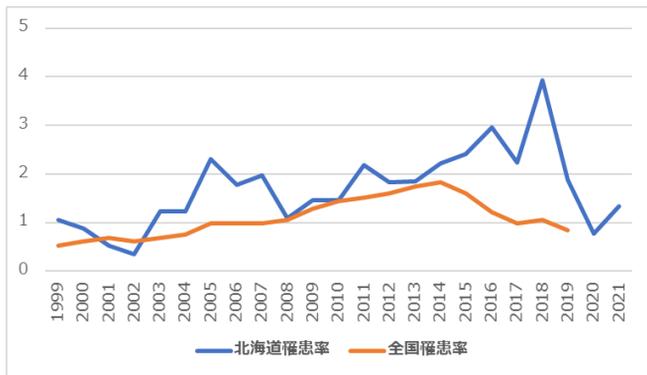
令和3年11月～令和4年10月CJDサーベイランス調査(11名)

	弧発性CJD	遺伝性CJD	分類不能CJD	該当せず
例数	8	1	0	2
男：女	5：3	1：0		1：1
平均年齢（歳）	72.75	69		40
備考		V180I: 1例		FTLD 1例 自己免疫性脳炎 1例

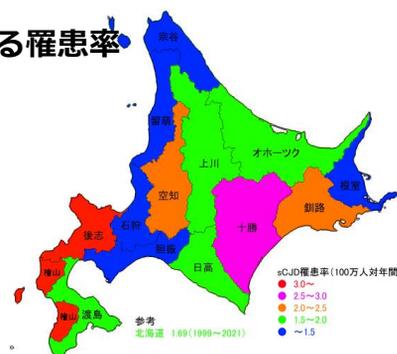
北海道地区のsCJDの環境要因の評価

sCJD (1999年1月～2021年10月)	214名
男女比	男性84名/女性130名
平均年齢	71.0 歳
粗罹患率	1.69

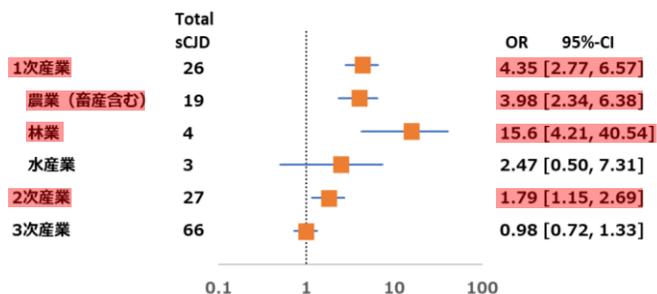
結果1. 阻罹患率



結果2. 地域による罹患率



結果3. 職業による罹患率



解 説

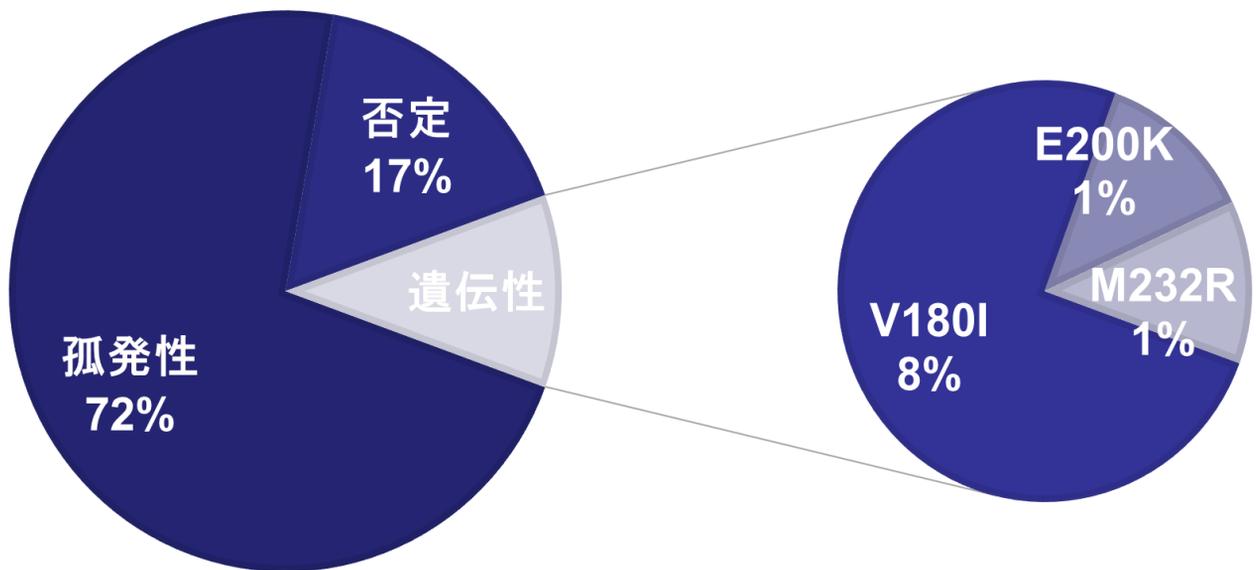
- 2022年度は北海道地区でプリオン病が疑われた11名のサーベイランスを実施しsCJD 8名とgCJD 1名、否定2例を報告した。
- 北海道地区のsCJDの環境要因を評価した。
- 都市部でsCJD罹患率が低く、地方で高い傾向を認めた。
- 一次産業、特に農業や林業従事者でsCJD発症リスクが高かった。
- 地域や産業による差異の原因は不明でありさらなる調査を要する。

令和4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

3年間の東北地方調査症例の内訳



解説

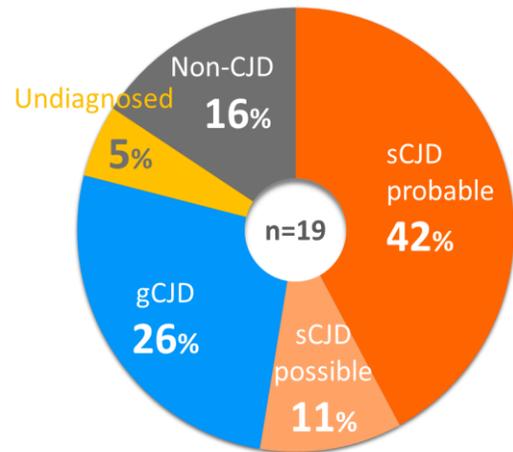
1. 令和2－4年度の東北地方調査症例は52例だった。
2. 遺伝性プリオン病は11%、8例だった。
3. V180Iが6例、M232R、E200Kが1例ずつ見出された。

新潟・群馬・長野における2022年のプリオン病サーベイランス状況

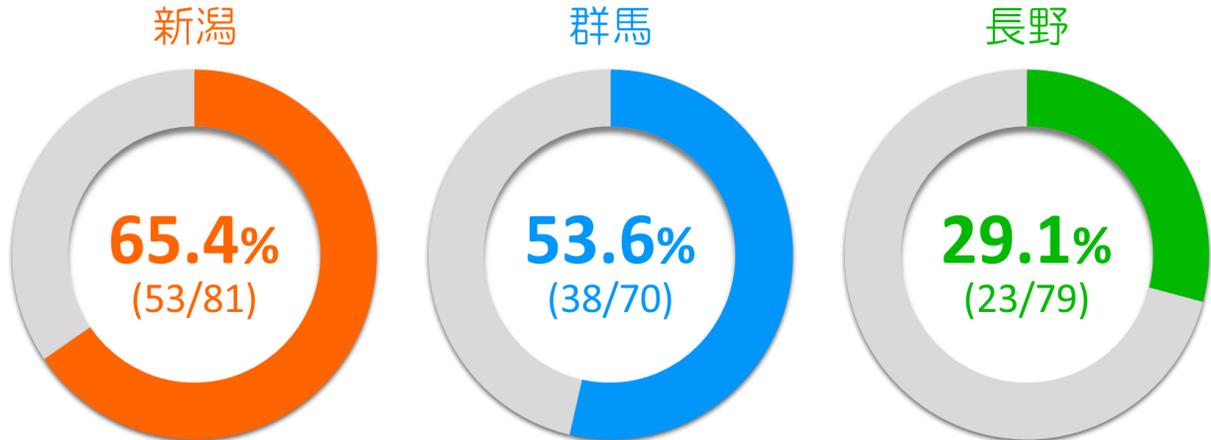
研究分担者：新潟大学 小野寺理

2022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	6	1	3	10
Definite	0	0	0	0
Probable	6	1	1	8
Possible	0	0	2	2
gCJD	3	2	0	5
Definite	0	0	0	0
Probable	3	2	0	5
dCJD	0	0	0	0
Undiagnosed	0	0	1	1
non-CJD	0	1	2	3
Total	9	4	6	19



2013年～2022年の新潟・群馬・長野におけるサーベイランス症例に対するプリオン蛋白遺伝子検査の実施率

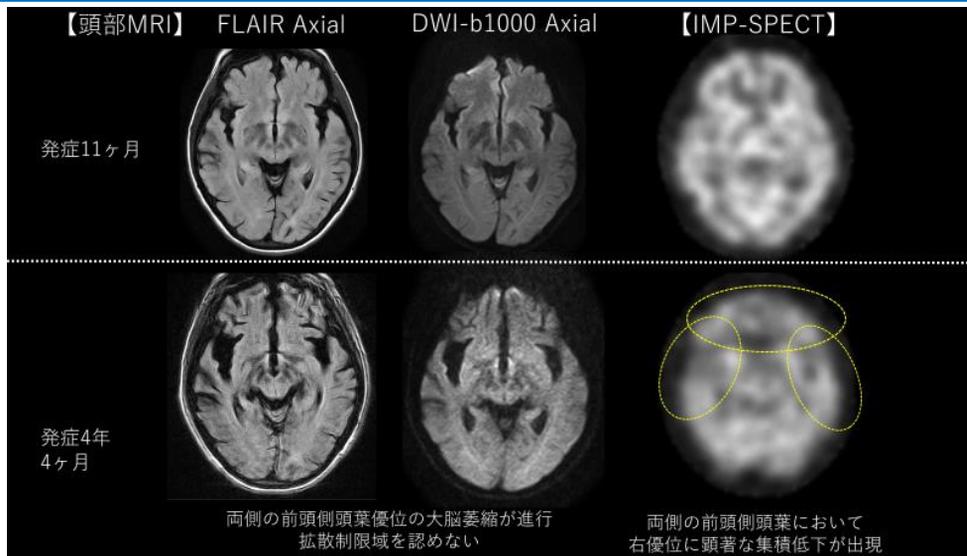


解説

1. 新潟・群馬・長野3県において、2022年2月～9月にsCJD 10例、gCJD 5例を確認し、dCJDは認めなかった。
2. 2013年～2022年におけるプリオン蛋白遺伝子検査の実施率は、新潟65%、群馬54%、長野29%と県による偏りを認め、最も高い県でも全国での実施率76%に比べると低かった。

プリオン蛋白遺伝子コドン105変異によるGerstmann-Sträussler-Scheinker 病 症例の脳血流SPECTの長期変化の解析

研究分担者: 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学
(脳神経内科) 三條伸夫



プリオン病における画像と病理の相関

	DWIでの高信号	SPECTでの血流低下
海綿状変性	○ sCJD10人の解析 ¹ CJDV180Iの症例 ²	○ CJDV180Iの症例 ²
PrP ^{Sc} 沈着	△ sCJD10人の解析 ¹	○? GSSp105L PRP ^{Sc} の沈着+海綿状変性-の 部位にPET-CTで血流低下あり ³

1. Manners DN et al. Neurology. 2009 Apr 21;72(16):1425-31.
2. Mutsukura K et al. Dement Geriatr Cogn Disord. 2009;28(6):550-557.
3. Yamazaki M et al. Acta Neuropathol. 1999 Nov;98(5):506-11.

解説

1. 本症例は、GSS-P105Lにおける脳血流SPECTの長期画像変化を解析した初の報告であり、脳血流SPECTで、頭部MRI上拡散制限のない前頭葉を主体とした領域に血流低下を認めることを明らかにした。
2. GSS-P105Lにおける、頭部MRI上拡散制限を認めない部位の脳血流SPECTでの血流低下は、海綿状変性のない領域にPrP^{Sc}が沈着し、神経細胞変性がおきているという病理学的変化を反映している可能性が示唆された。

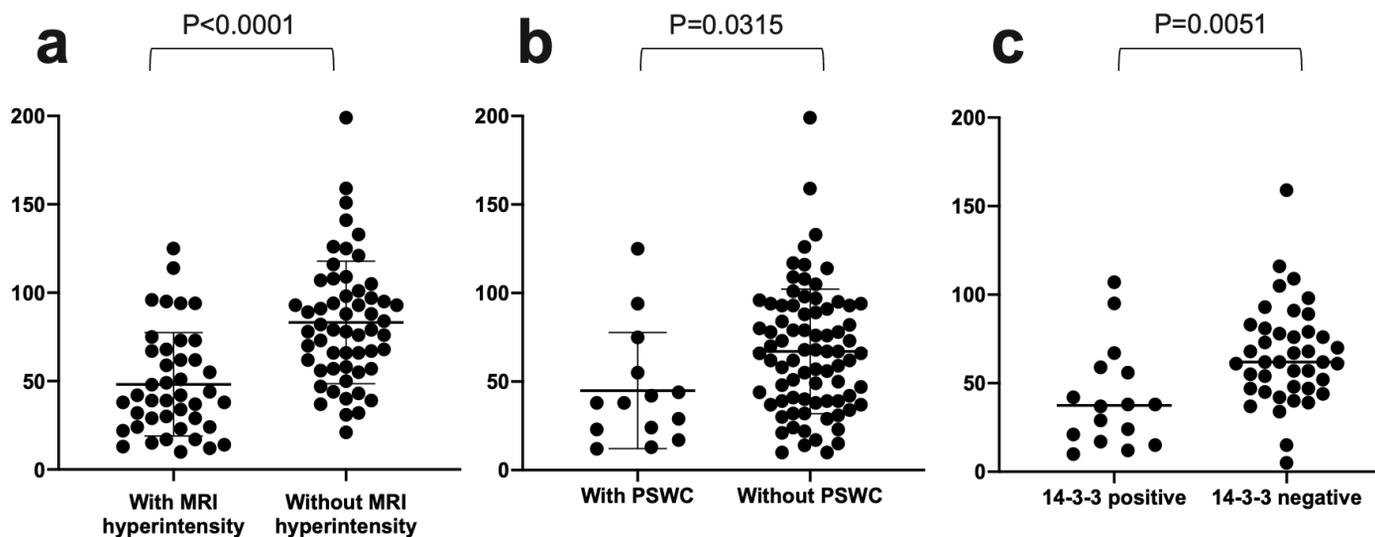
本邦におけるGSS-P102Lの臨床疫学的検討(続報)

研究分担者：国際医療福祉大学 村井弘之

MRI

EEG

14-3-3



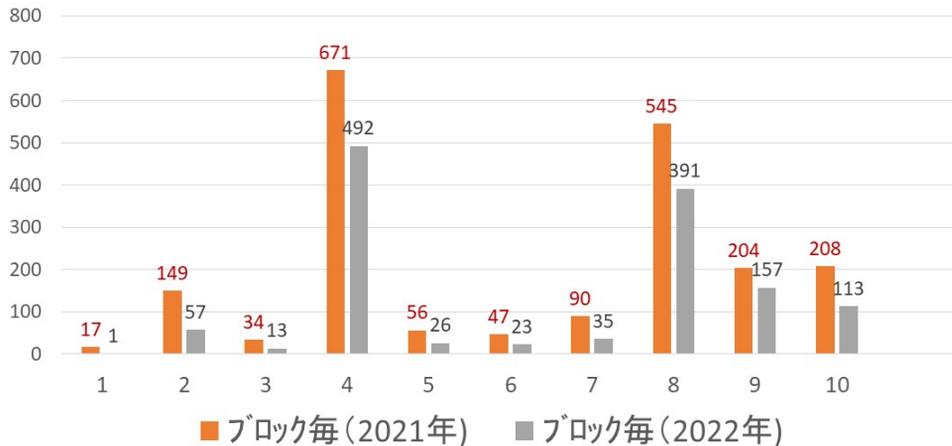
解説

1. GSS-P102Lが、計152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55.4歳、家族歴を有する割合は88.5%にのぼった
3. 初発症状は73.5%が小脳失調であり、認知症の11.3%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、髄液中に14-3-3が検出される群は、陰性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

ブロック別の未検討症例数(#5000以降)
(2021年11月及び2022年12月時点)



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「未回収票」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、昨年度より、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。最近の剖検率の改善は、サーベイランス委員会病理部門の出張剖検、遺体の搬送による施設を超えた剖検の実施などによるものである。

MRI拡散強調画像で両側視床高信号を呈した孤発性CJD MM2C型症例

研究分担者：横浜市立大学大学院医学研究科脳神経内科・脳卒中医学 田中章景

死亡時76歳男性

【既往歴】 椎間板ヘルニア手術（54歳）
腹腔鏡下胆のう摘出術（63歳）

【家族歴】 近親婚(-)、類症(-)

【海外渡航歴】 英国への渡航歴(-)

【現病歴】

71歳 ふらつき、構音障害、緩徐に進行

72歳 脳MRI-DWI施行(右図)

両側視床に高信号域、HDS-Rは30点徐々に認知機能低下、転倒も増加

73歳 構音障害、体幹失調、HDS-R 22点、ミオクローヌス(-)

髄液検査：14-3-3蛋白、総tau蛋白、RT-QUICすべて陰性

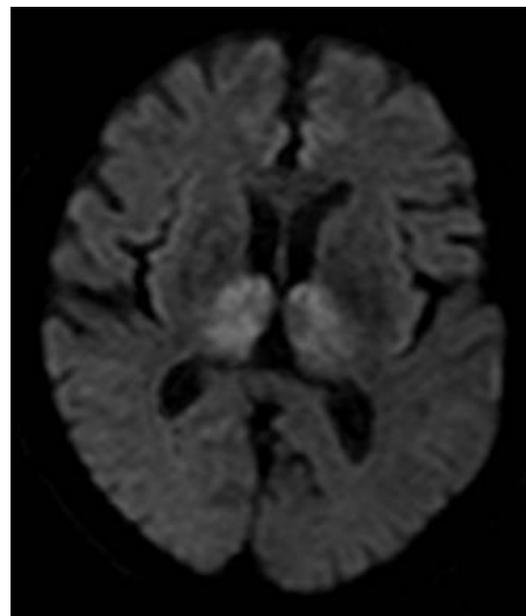
脳波：周期性同期性鋭波結合（PSWCs）を認めず

プリオン蛋白遺伝子検査：変異なし、129MM、219EE遺伝子多型

76歳 感染症で死亡。病理解剖施行。Westernblot：少量のtype2プリオン

病理所見：大脳皮質にlarge vacuole (lv) は認めず、small vacuole (sv) からの海綿状変化を認め、PrP沈着はシナプス型とともに斑状構造物小脳・下オリーブ角は神経細胞変性も認めらず、MM2Tの所見なし

R



L

解説

1. 非典型的経過、検査異常、病理所見の孤発性CJD, MM2C確実例を報告
2. 小脳失調、緩徐進行で、ミオクローヌスは認めず、脳波でPSWCs認めず
3. 脳MRI-DWIで、両側視床に淡い高信号を認めた(ADCやや高信号)
4. 病理所見は、海綿状変化(sv)、一部に斑状構造物みとめ、MM2C(sv+lv)

プリオン蛋白遺伝子V203I variantを有するCreutzfeldt-Jakob病の1例

研究分担者: 金沢医科大学脳神経内科学 濱口 毅

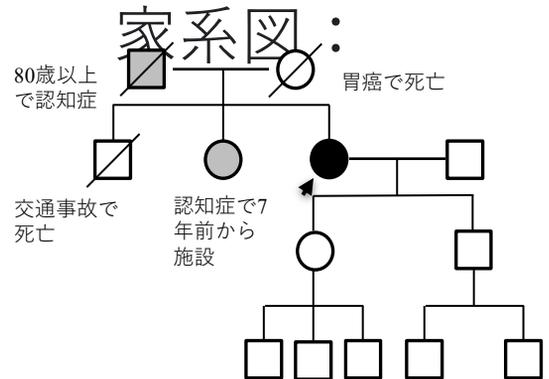
症例: 75歳 女性

主訴: 進行性認知機能低下、異常行動、歩行障害

出身: 石川県

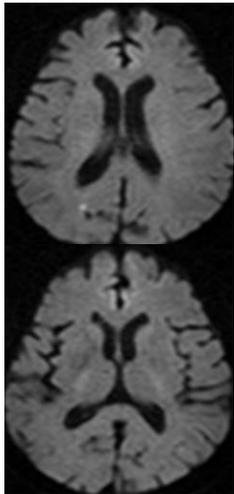
現病歴: X-3年より物忘れ

徐々に物忘れは進行
X年5月より歩行障害

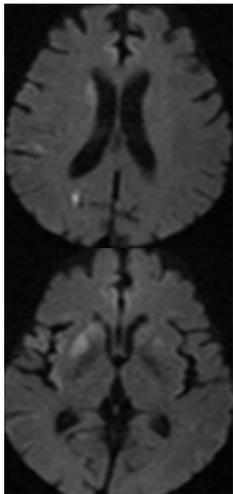


頭部MRI DWI

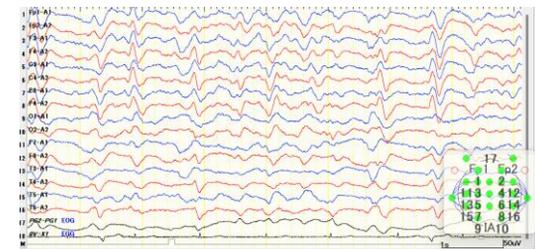
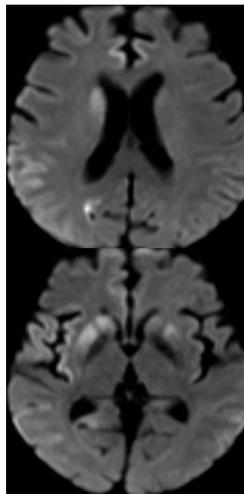
DWI X-1年11月16日



DWI X年5月23日



DWI X年6月13日



プリオン蛋白遺伝子検査

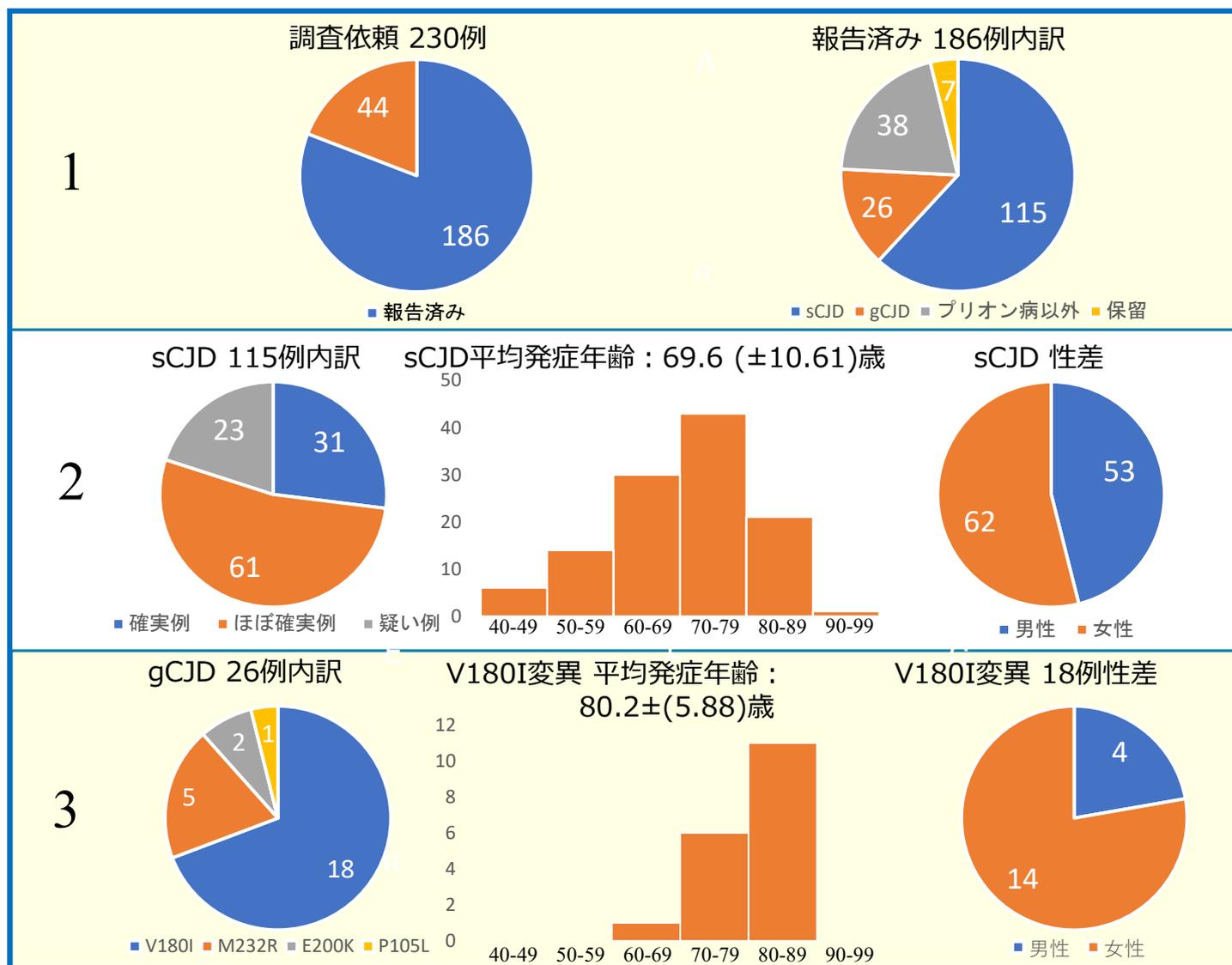
コドン129 MM, コドン219 EE
V203I variantあり

解説

1. 我が国4例目のPRNP V203I variantを持つ遺伝性CJDを報告した。
2. 明らかなプリオン病の家族歴は認めなかった
3. 認知症の経過が長い点がこれまでの報告例と異なっていた。

平成29年4月から令和5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

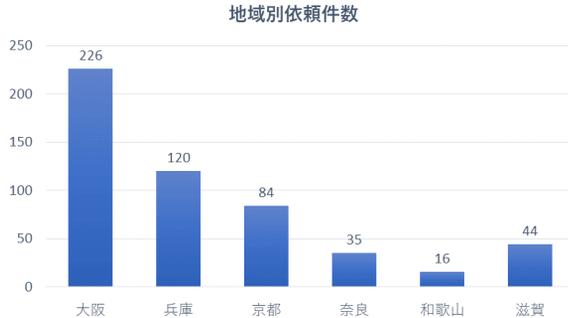
1. 期間中230例の調査依頼があり、このうち、検討委員会において報告したのは186例。内訳は、sCJD 115例、gCJD 26例、プリオン病以外の症例 38例、保留7例であった。
2. sCJD 115例(確実例31例、ほぼ確実例61例、疑い例23例)の平均発症年齢は69.6歳で、男女比は男性53例(46.1%)、女性62例(53.9%)であった。
3. gCJD 18例はV180I変異18例、M232R変異5例、E200K変異2例、GSS(P105L変異)1例。V180I変異症例は平均発症年齢80.2 (±5.88)歳で男性4例、女性14例であった。

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

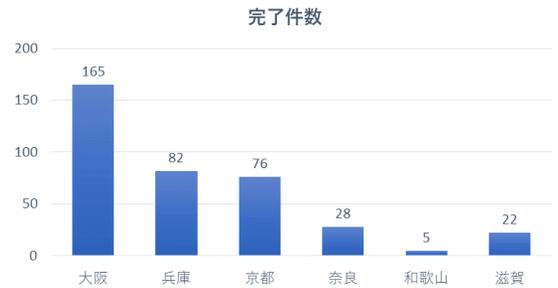
2015年度以降の近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況(依頼状況)

各府県調査依頼状況(計525件)



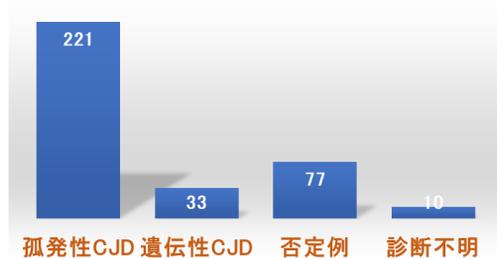
2015年度以降の近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況(調査済み)

各府県調査調査済み状況(378件)



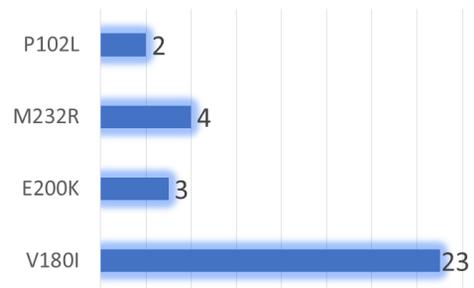
2015年度以降の近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況(調査済み)

調査済みサーベイランスの診断(342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

1. 2015年以降、近畿ブロックでは計525例分の調査依頼があった。
2. 528例中378例(72.0%)から調査結果の回答を得た。
3. 378例中342例(90.5%)は診断済みで孤発性CJD 221例、遺伝性CJD33例、否定例77例、診断不明10例であった。
4. 遺伝性プリオン病ではV180Iが23例と最多であった。

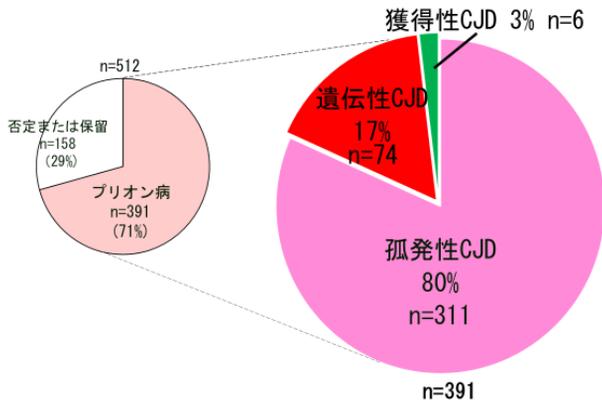
中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス

研究分担者：岡山大学脳神経内科 山下 徹

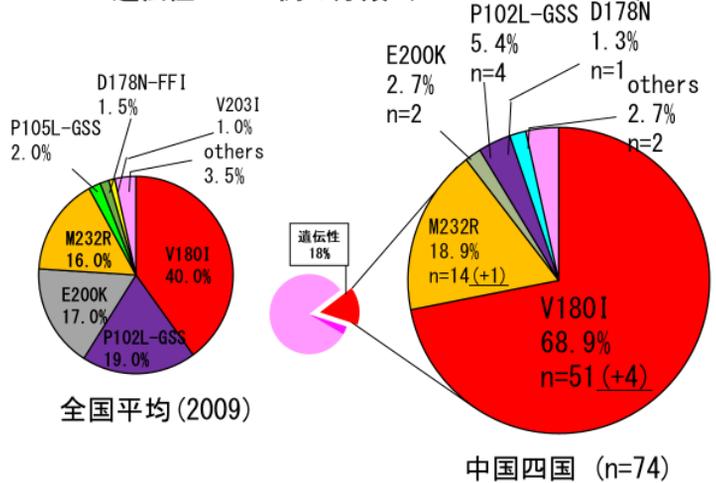
研究協力者：岡山大学脳神経内科 武本 麻美

研究協力者：岡山大学脳神経内科 柚木太 淳

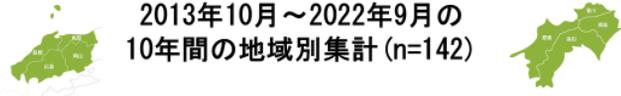
プリオン病患者の病型別分類 (1999.4 ~ 2022.9, n=391)



遺伝性CJD 74例の分類 (1999.4 ~ 2022.9)

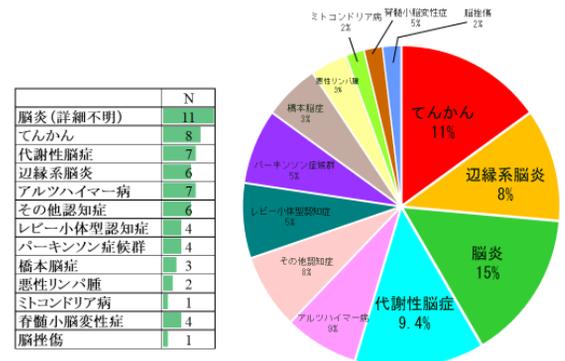


2013年10月～2022年9月の10年間の地域別集計 (n=142)



病型	例数	中国地方		四国地方	
		広島	岡山	香川	徳島
sCJD	115例	30例	38例 (+11)	7例 (+2)	10例
gCJD (V180I)	20例	鳥取	15例 (+2)	高知	12例 (+5)
		島根	5例	愛媛	19例 (+1)
		岡山	10例 (+1)	高知	4例
gCJD (M232R)	7例	岡山	7例 (+3)	香川	1例 (+1)
		鳥取	1例		
		島根	1例		

2013年10月～2022年9月の10年間における否定例の集計 (n=74)



解説

- ・CJDサーベイランス委員会によるプリオン病サーベイランス結果に基づき中国四国地区8県のプリオン病の実態についての報告をさせて頂きました。
- ・当地域ではV180I症例が全国平均に比較して多く、近年さらに報告数が増加傾向であります。
- ・否定症例は、てんかん症例の件数が減ってきており、累計では脳炎が一番多くなりました。
- ・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おります。

九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病の疫学調査報告

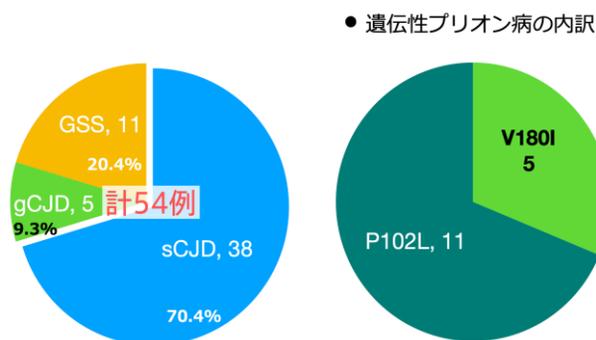
研究分担者：九州大学大学院医学研究院神経内科学 松下拓也・磯部紀子

2022年度のサーベイランス状況(90例)

県	sCJD	gCJD	GSS	否定・その他
山口	2			1
福岡	8		6	3
佐賀	5		4	8 (4)
長崎	7	1		4
熊本	7	2		1
大分	1	1		1
宮崎	2			3
鹿児島	1		1	7 (1)
沖縄	5	1		8
計	38	5	11	36

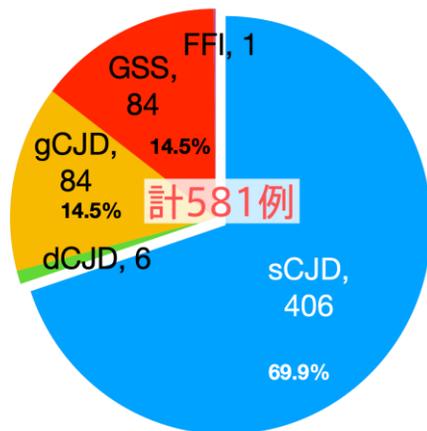
()内は診断不明だがプリオン病の疑いが残る例

孤発性と遺伝性プリオン病の比率

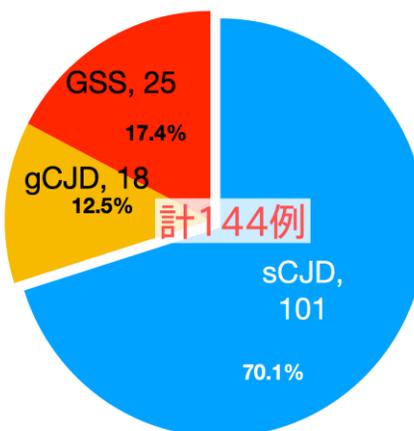


孤発性と遺伝性プリオン病の比率

1999年～2020年9月



2020年10月～2023年2月



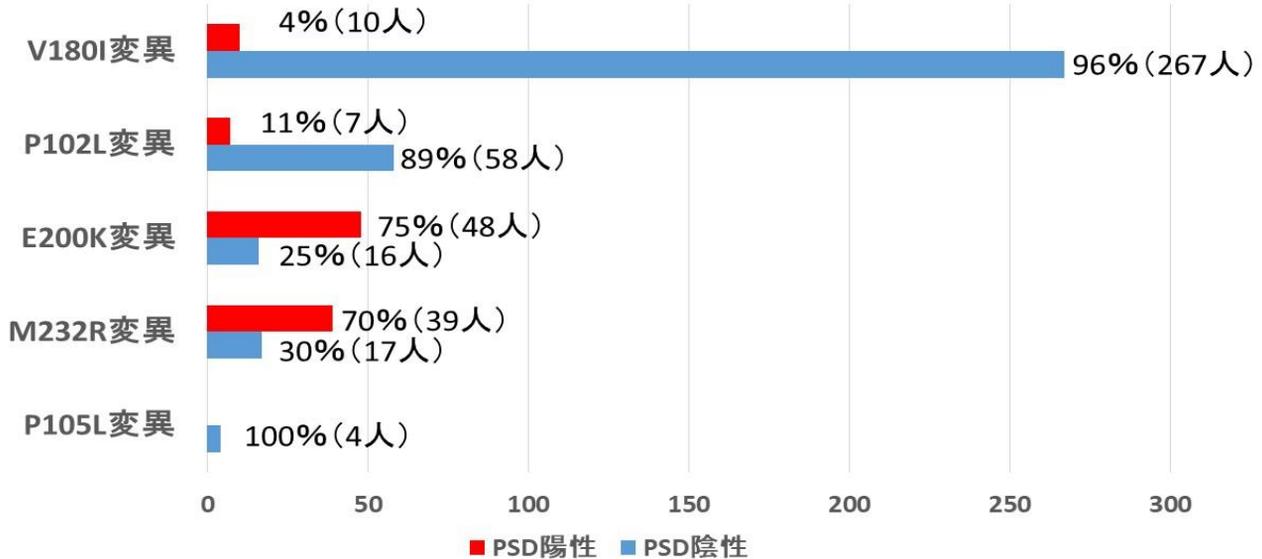
解説

- 2022年度において九州・山口・沖縄地区の90例のプリオン病疑い症例について調査を行い、サーベイランス委員で報告した。
- 孤発性CJDは38例、遺伝性プリオン病については遺伝性CJD5例(V180I変異5例)、GSS 11例(P102L変異11例)であった。
- 同地区において、過去20年のプリオン病症例数と比較して最近2年間の症例数は相対的に増加している。

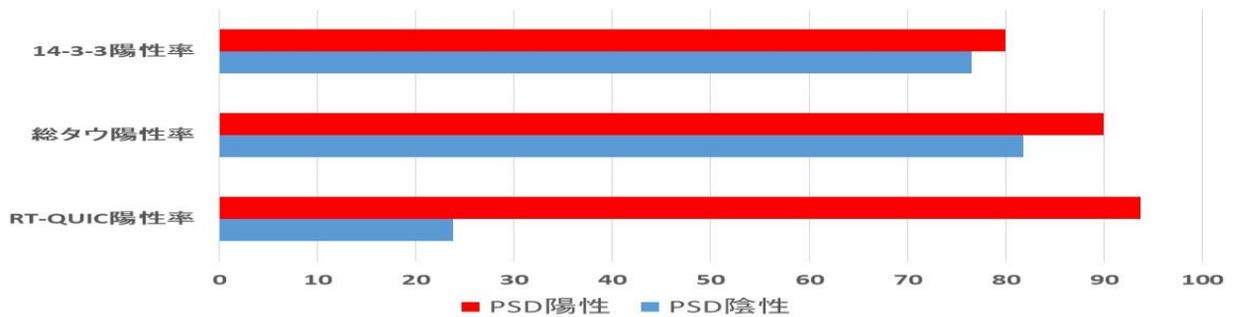
プリオン病サーベイランス3264例で検討したPSDの診断

研究協力者:財務省診療所 黒岩義之

Genetic CJDのタイプ別にみたPSDの出現頻度



PSDと髄液検査の相関 (genetic CJD群=118人)



1. 対象:3264例

Total CJD(2457例)=sCJD(1766例)+gCJD(467例)+dCJD(25例) nonCJD (1006例)

2. PSD出現頻度:

sCJD(69%)>dCJD(60%)>gCJD(22%)>nonCJD(11%)

E200K (75%)> M232R (70%)>P102L (11%)>V180I (4%)>P105L (0%)

3. 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。

4. RT-QUICの陽性率は、PSD陽性群がPSD陰性群を有意に上回った。

遺伝性プリオン病の発症前診断と着床前診断の現状と考察

研究協力者：FMC東京クリニック 医療情報・遺伝カウンセリング部 田村智英子

プリオン病の発症前遺伝学的検査（発症前診断）について話し合いを希望する人々の背景

- 結婚や挙児計画を考えるため
 - ・ 結婚する側の責任として調べておきたい
 - ・ 遺伝していたら結婚をやめる
 - ・ 結婚相手や、相手の家族に要求された
 - ・ 結婚を反対されたので調べて結婚したい
 - ・ 結婚することは決めているが、調べておきたい
 - ・ 遺伝していたら挙児をやめる
 - ・ 遺伝していたら着床前・出生前診断を利用する
- 人生設計を考えるため
- 親や兄弟姉妹の発症に伴い自分自身の状況を知りたい

プリオン病の遺伝カウンセリングのポイント

- 疾患についての基本情報（自然歴、診断、治療の実際、遺伝形式など）の復習
- 発症前遺伝学的検査を受ける前の心理的な準備、家族の問題の整理についての話し合い
- 結果が陽性であったときの次世代への遺伝性を考慮した選択肢の情報提供（着床前診断など）

プリオン病の着床前診断（PGT-M）の現状

- 欧米やアジアの国では少数だが実施されるようになってきている。英国では国費でPGT-Mを利用できる。
- 日本では、日本産科婦人科学会がPGT-M実施の可否を一例ごとに審査する。現在の指針では、原則、成人に達する前に発症する疾患にて認めるとされているが、「原則」という語が2022年の改定指針から加わったことで、例外的に、遺伝性プリオン病のような成人発症性の重篤な神経疾患のPGT-M実施が認められる可能性も出てきたが、状況は不透明。

今後に向けて

- 日本において、遺伝性プリオン病の着床前診断が利用しやすくなれば、わかっておくメリットが出てくるので、発端者の遺伝子検査件数が増える可能性がある。

解説

遺伝性プリオン病家系の人々にとって、プリオン病という治療法のない重篤な疾患が遺伝している可能性があるという状況は、大変な心理的負担につながる。遺伝しているかはっきりさせたいという気持ちもあれば、知るのが怖い気持ちもあるであろう。日本では、サーベイランス事業推進により遺伝性プリオン病がある程度きちんと見つかるようになってきているが、血縁者における発症前遺伝学的検査や着床前診断の選択肢の話し合いは発展途上である。しかし、欧米では発症前診断や着床前診断の実施例は、少数ではあるが確実に増えてきており、今後日本においても患者・家族の選択肢をどのように整備するか、早急に検討していくことが必要である。さらには、遺伝子の状態による就労や就学、保険加入・支払いなどにおける差別を防ぐ法律などの整備も検討していかなければならない。日本において、今後支援のあり方や臨床における取り扱いのノウハウの蓄積、共有が望まれる。