

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

プリオン病のサーベイランスと  
感染予防に関する調査研究

平成 30 年度 総括・分担研究報告書

平成 31 (2019) 年 3 月

研究代表者 水澤英洋

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

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

The annual report of the Research committee on  
surveillance and infection control of Prion disease  
in FY 2018,

Summary / Shared Research Report

March, 2019

Chairperson : Hidehiro MIZUSAWA, MD, PhD.

National Center of Neurology and Psychiatry Japan

# 目次

I. 総括研究報告	1
水澤 英洋 (国立精神・神経医療研究センター)	
II プリオン病のサーベイランス結果	20
III. 分担研究報告	
1. サーベイランスデータに基づくわが国のプリオン病の疫学像 (1999-2017年データ)	43
中村 好一 (自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門)	
2. プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究	59
金谷 泰宏 (国立保健医療科学院健康危機管理部)	
3. サーベイランスの諸問題 (特に未回収問題と低剖検率) について	63
塚本 忠 (国立精神神経医療研究センター病院神経内科)	
4. 平成30年度北海道地区のプリオン病サーベイランス状況について	67
佐々木 秀直 (北海道大学大学院医学研究院神経内科)	
5. 東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況	71
青木 正志 (東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野)	
6. 北陸地方におけるプリオン病の検討	73
山田 正仁 (金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学))	
7. 新潟・群馬・長野におけるプリオン病の発生状況	79
小野寺 理 (新潟大学脳研究所神経内科学分野)	
8. 2018年度神奈川、静岡、山梨3県のサーベイランス調査結果	81
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)	
9. 平成30年度東海地区のプリオン病サーベイランス状況について	83
道勇 学 (愛知医科大学医学部 神経内科学)	
10. 多施設共同によるプリオン病在宅診療システムと今年度の近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況症例の経験と近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス	85
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	87
阿部 康二 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学)	
12. 九州・山口・沖縄地区のプリオン病サーベイランス解析結果	91
松下 拓也 (九州大学病院神経内科)	
13. 本邦のCJDサーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断	93
黒岩 義之 (財務省診療所)	
14. プリオン病における画像診断基準の検討	97
原田 雅史 (徳島大学医歯薬学研究部)	
15. プリオン病サーベイランスにおけるヒトプリオン病の髄液中のバイオマーカーの検討	99
佐藤 克也 (長崎大学医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション学講座)	
16. サーベイランス遺伝子解析	103

	<b>北本 哲之</b> (東北大学大学院医学系研究科病態神経学)	
17.	プリオン病病理コア	107
	<b>村山 繁雄</b> (東京都健康長寿医療センター神経内科・高齢者ブレインバンク・研究所神経病理)	
18.	わが国における GSS P105L 変異の臨床・検査所見の特徴	111
	<b>三條 伸夫</b> (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 (神経内科))	
19.	P102L 変異を有する GSS の臨床疫学的検討 (北部九州と南部九州の差)	119
	<b>村井 弘之</b> (国際医療福祉大学医学部 神経内科学)	
20.	コドン 129 多型がプリオン病の発症に及ぼす影響	121
	<b>中村 好一</b> (自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門)	
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	127
	<b>齊藤 延人</b> (東京大学医学部附属病院)	
22.	2008 年プリオン病感染予防ガイドラインはなぜ遵守されないか —独自対応策の策定がガイドライン遵守の妨げになる—	129
	<b>太組 一朗</b> (聖マリアンナ医科大学脳神経外科)	
23.	プリオン病患者の家族に対する心理支援のあり方の検討 ～心理支援資材、遺伝子検査ガイダンス資材の作成～	133
	<b>田村智英子</b> (FMC 東京クリニック)	

**IV. 研究成果の刊行に関する一覧表** ..... 137

**V. 平成30 (2018) 年度活動報告**

**1. 委員会・会議**

クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会・JACOP 運営委員会合同会議 資料 1

第 1 回 : 平成 30 年 9 月 13 日 (木) - 14 日 (金)

第 2 回 : 平成 31 年 2 月 7 日 (木) - 8 日 (金)

クロイツフェルト・ヤコブ病インシデント委員会 ..... 資料 2

第 1 回 : 平成 30 年 9 月 13 日 (木)

第 2 回 : 平成 31 年 2 月 7 日 (木)

プリオン病関係班連絡会議 ..... 資料 3

平成 30 年 10 月 5 日 (金)

プリオン病感染予防ガイドライン委員会 ..... 資料 4

準備委員会 : 平成 30 年 9 月 13 日 (木)

第 1 回 : 平成 30 年 12 月 23 日 (日)

第 2 回 : 平成 31 年 1 月 21 日 (月)



## 2. 研究報告会

合同研究報告会（3班合同開催）----- 資料 5

平成 31 年 1 月 21 日（月）－ 22 日（火）

プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議----- 資料 6

平成 31 年 2 月 8 日（金）

3. 参加・協力国際学会----- 資料 7

4. 研究業績----- 資料 8

Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schonberger LB. Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt–Jakob Disease–Japan, 1975–2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018; 67(9): 274-278.

VI 特筆業績 ..... 197

VII インシデント委員会プリオン病インシデント調査資料 ..... 220

# I . 総括研究報告



## 平成 30 年度総合総括研究報告書

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：H30-難治等（難）-指定-001

研究代表者：水澤英洋 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

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

研究分担者：齊藤延人 東京大学医学部附属病院・脳神経外科

研究分担者：北本哲之 東北大学大学院医学系研究科・病態神経学

研究分担者：中村好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門

研究分担者：金谷泰宏 国立保健医療科学院健康危機管理研究部

研究分担者：村山繁雄 東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・  
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・放射線科学分野

研究分担者：佐藤克也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション  
分野（神経内科学）

研究分担者：太組一朗 聖マリアンナ医科大学・脳神経外科学

研究分担者：佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野・神経内科学

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

研究分担者：小野寺理 新潟大学脳研究所・神経内科学

研究分担者：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・神経内科学

研究分担者：望月秀樹 大阪大学大学院医学系研究科・神経内科学

研究分担者：阿部康二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・脳神経内科学

研究分担者：村井弘之 国際医療福祉大学医学部神経内科学

研究分担者：松下拓也 九州大学病院・神経内科

研究分担者：黒岩義之 財務省診療所

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：塚本 忠 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院・  
脳神経内科

研究協力者：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

本研究は、プリオン病のサーベイランス、プリオン蛋白遺伝子解析・髄液検査・画像診断の提供、感染予防に関する調査と研究をより効率よくかつ安定して遂行するために 2010 年から続けている。プリオン病のサーベイランスによる疫学調査は指定難病の臨床調査個人票ルート、感染症届出ルート、遺伝子・髄液検査ルートの三つが確立しており、日本全国を 10 ブロックに分け、各ブロックに地区サーベイランス委員を配置し迅速な調査を行うと共に、それぞれ遺伝子検査、髄液検査、画像検査、電気生理検査、病理検査、脳神経外科、倫理問題を担当する専門委員を加えて年 2 回委員会を開催している。1999 年 4 月 1 日から 2019 年 2 月までの時点で 91 例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を含む 3503 例がプリオン病と認定され最新の疫学像が明らかにされた。変異型 CJD は 2004 年度の 1 例のみでその後は発生していない。孤発性プリオン病の髄液中バイオマーカーの検出感度は、14-3-3 蛋白が 81.7%(ELISA)、71.1% (WB)、総タウ蛋白が 74.9%、RT-QUIC が 70.3%と高感度であった。医療を介する感染の予防についてはインシデント委員会の調査では平成 30 年度のインシデント事例は 1 例であった。これらの成果等はプリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班等との合同班会議や年度末のサーベイランス委員会・インシデント委員会終了後に開催されたプリオン病のサーベイランスと感染対策に関する全国担当者会議にて報告しその周知徹底を計った。

これまで、将来のプリオン病の治験のために病態、とくに自然歴の解明を進めているオールジャパンの研究コンソーシアム JACOP(Japanese Consortium of Prion Disease)に対して、サーベイランスを介した患者登録に協力してきたが、平成 30 年度は、平成 28 年度に準備し平成 29 年度に開始したサーベイランス調査と JACOP による自然歴調査の同意の同時取得のシステムの運用を継続した。自然歴調査の同意を主治医がサーベイランス調査同期取得時に同時に取得するようにしたため、自然歴調査の登録症例数は平成 29 年 3 月までの 3 年間で 65 件であったのが、平成 31 年 1 月までの間で総数約 600 件に増加した。今後は、登録した症例の調査の継続と、転院等による調査中断への対応策を工夫することが必要である。

## A. 研究目的

本研究の主な目的は、発症頻度は極めてまれではあるが発症機序不明の致死性感染症であるプリオン病に対して、その克服を目指して、①わが国におけるプリオン病の発生状況や、新たな医原性プリオン病の出現を監視し、②早期診断に必要な診断方法の開発や患者・家族等に対する心理カウンセリング等の支援を提供することにより、診断のみならず、社会的側面もサポートし、③プリオン対応の滅菌法を含め、感染予防対策を研究し周知する

ことで、プリオン病患者の外科手術を安全に施行できるような指針を提示し、④手術後にプリオン病であることが判明した事例を調査して、器具等を介したプリオン病の二次感染対策をするとともにリスク保有可能性者のフォローアップを行い、⑤現在開発中のプリオン病治療薬・予防薬の全国規模の治験研究をサポートすることである。

そのために、全例のサーベイランスという疫学的研究を通じて疾患の実態と現状の把握に努め、遺伝子検査技術、髄液検査技術、画

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

とくに牛海綿状脳症からの感染である変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)、わが国で多発した医原性である硬膜移植後 CJD を念頭に、研究班内にサーベイランス委員会を組織し全国都道府県のプリオン病担当専門医と協力してサーベイランスを遂行する。二次感染の可能性のある事例についてはインシデント委員会を組織して、実地調査・検討・予防対策・フォローアップを行う。

さらに全体を通じて、患者や家族の抱えている問題点を明確にし、医療・介護と心理ケアの両面からの支援も推進する。

臨床の側面からは、各病型や個々の症例の臨床的問題や特異な点、新しい知見を検証することにより、疾患の病態に関する情報をより正確かつ、患者や家族に有用なものとし診療に寄与する。また、脳外科手術を介した二次感染予防対策として、インシデント委員会を組織し、手術後にプリオン病であることが判明した事例に対して、サーベイランス委員会と協力して迅速に調査を行い、早期に感染拡大予防対策を講じる。現行より効果的な消毒・滅菌法の改良や新規開発をおこない、V2 プリオンにも対応可能な消毒滅菌法開発など、基礎研究を含めて感染予防策の発展に努める。このために、医療関係者と一般国民の双方への啓発も積極的に進める。

平成 28 年度には JACOP での自然歴調査に登録される症例数を増加させるとともに、できるだけ早く調査を行うために、自然歴調

査とサーベイランス研究を一体化する検討を進め準備し、昨年度(平成 29 年度)はその一体化したシステムの運用を開始したが、本年度(平成 30 年度)は、運用によって生じる問題点を整理修正して、一体化事業を推進した。この一体化事業により、プリオン病発症時に、主治医が暫定的な診断を行い、ほぼ確実例もしくは疑い例については、すぐに患者・家族に研究・調査の説明をして、サーベイランスと自然歴調査の両者に対する同意を得て登録と同時に自然歴調査を開始する。運用開始後、自然歴調査の登録数の統計を行い、本システムの効果を検討する。また、上記調査の調査票はデジタル化されたことにより、サーベイランス委員会での検討が、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。本年度はこのタブレットによる委員会討議の運営を実際に行い、問題点を検討する。

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

能性者のフォローを行った。

### (倫理面への配慮)

臨床研究に際しては、それぞれの疾患の患者や家族からは必ずインフォームド・コンセントを得て個人情報の安全守秘を計る。サーベイランスについては委員長の所属施設国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会によって認可されている。

## C.研究結果

1999年4月より2019年2月までに6950人を調査し、3503人(男1514人、女1989人)をプリオン病と認定し、詳細な検討を行い、本邦におけるプリオン病の実態を明らかにした。

山田正仁研究分担者はCJDサーベイランスにおいて北陸地方(福井県、石川県、富山県)の症例調査を担当しており、プリオン病が疑われた症例について調査を行った。1999年4月から2018年9月までにCJDサーベイランス委員会でプリオン病として登録された症例のうち、福井県、石川県および富山県の病院でプリオン病と診断された症例を対象として解析を行った。

齊藤延人研究分担者は、インシデント委員長として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・検討し、該当施設の現地調査を行い、リスクに関連する手術機器を検討した。また、リスク保有可能性者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討した。

北本哲之研究分担者は、プリオン蛋白遺伝子の解析を、329例を行った。このうち、遺伝子変異を認める症例は74例であった。遺伝子変異としては、コドン180変異が最多であり、ついでコドン232変異、コドン200変異、コドン102変異の順で検出された。また、今年度は、末梢神経障害を示すY162stop変異

を新しく検出した。ウエスタンブロット解析は、38例を行った。

中村好一研究分担者は、2018年7月までにプリオン遺伝子検査が施行された3109例を解析し、コドン129のMet/Met多型はプリオン病の発症に対して、プリオン病全体では有意な関連はないが、孤発性CJD(sCJD)ではリスクとして作用し、遺伝性CJD(gCJD)とGerstmann-Sträussler-Scheinker病(GSS)では予防的に作用していることを報告した。

金谷泰宏研究分担者は、特定疾患治療研究事業によって厚生労働省特定疾患調査解析システムに登録されたsCJDに関するサロゲートマーカーの探索において、無動無言をアウトカムとした場合、小脳症状と精神症状を伴う症例において有意に無動無言を伴うリスクが高いことが示された。さらに、sCJDに関して、主たる臨床所見である精神症状、小脳症状、ミオクロヌス、錐体路症状、錐体外路症状、視覚障害と無動無言との関連を検証した結果、病態遷移として小脳症状→ミオクロヌス→無動無言に至るパターン、錐体外路あるいは錐体外路症状を伴うパターン、精神症状あるいは視野障害を伴うパターンの3つの病型に分けられることが示された。

黒岩義之研究協力者は、サーベイランスにおける脳波データを解析した。PSD頻度はCJD全体で60%、孤発性で70%、遺伝性で25%、硬膜移植後で61%。PSD頻度の統計学的検定ではtotal CJD > non CJD ( $p < 0.0001$ )、sCJD > fCJD ( $p < 0.0001$ )、P102L > V180I ( $p = 0.01$ )であった。PSDが出現した群ではPSDが出現しない群よりも有意にMRI異常高信号が脳皮質と基底核の両方にみられやすいという結果を報告した。

原田雅史研究分担者は、gCJDの中には拡散強調像で異常を呈さないことがあることから、他の手法や画像による検出の必要性を示

した。今回日常の MRI 検査の追加画像として非造影灌流画像である ASL 法と MRS による代謝評価を行い、ASL 法による血流低下と MRS による n-acetyl aspartate (NAA) の低下と myo-Inositol (mIns) の増加が特徴的と考えられた。

佐藤克也研究分担者は、平成 23 年 4 月 1 日から平成 30 年 11 月 1 日までに依頼された検体数は 4213 症例であり、ヒトプリオン病の患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカー(14-3-3 蛋白 WB, 14-3-3 蛋白 ELISA, 総タウ蛋白, RT-QUIC 法)では感度は 81.7%, 71.1%, 74.9%, 70.3%、特異度は 79.2%, 85.1%, 77.6%, 98.9%であった。RT-QUIC 法は 100%ではなく、擬陽性症例は 13 例であったことを報告した。

村山繁雄研究分担者は、外部よりの依頼剖検 1 例、外部施設で死亡した生前同意登録例 1 例を搬送剖検した。また外部剖検例の神経病理診断援助を行った。さらに臨床診断されていなかった MM2 視床型の他施設剖検例 2 例を診断し、症例報告を援助した。診断検査として、MM1 型 CJD 例に対し THK5351 (MAOB リセプターリガンド) PET がグリオシスを検出することで、診断に貢献しうることを明らかにした。

太組一朗研究分担者は、インシデント調査困難事例に関して、過去に発せられた通知文書の有効性に対する疑問が生じていることを報告し、効率の良い周知方法としては、国や県からの指導等を通じて、通知内容をアップデートすることも圏域公衆衛生の確保の観点から重要であると報告した。

佐々木秀直研究分担者は、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

スを行なった。届け出のあった対象者の担当医に連絡を取り、関係者の協力を得て、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。

青木正志研究分担者は、プリオン病疑いとして調査依頼をうけた症例は、2018 年度の 1 年間で 25 例であり、内訳としては、青森県 3 例、岩手県 4 例、宮城県 11 例、山形県 5 例、福島県 1 例であったこと、遺伝子変異を伴う例、家族性のプリオン病の症例は全体の 10% で V180I 変異が東北地方では多いことを報告した。

小野寺理研究分担者は、新潟・群馬・長野 3 県においてサーベイランス委員会からの調査依頼 28 件のうち 27 例の臨床情報、さらに情報が未回収であった 7 例の臨床情報を確認した。この 34 例を、平成 30 年 9 月と平成 31 年 2 月のサーベイランス委員会で検討し、その内訳は sCJD probable 16 例、possible 2 例、gCJD probable 4 例、プリオン病否定例 7 例、診断不明 3 例、判定保留 2 例であった。

三條伸夫研究分担者は、①サーベイランスに関しては、追加情報収集が必要な症例の家族・主治医と連絡を取り、前回サーベイランス調査後の経過の病歴、画像データ等を収集し、最終診断を明らかにした。インシデント事例の調査・指導を行った。②遺伝性プリオン病の PRNP 変異毎に剖検脳を免疫組織学的に解析し、gCJD の P105L 変異を有する症例の剖検例をケースレポートし、P105L 変異による GSS の臨床的特徴を悉皆的に分析し、疫学、臨床症状、経過、病理学的特徴について明らかにした。

村井弘之研究分担者は、遺伝性プリオン病である GSS について、全国の臨床疫学的研究を、新規追加症例を含めて実施した。この結果、この疾患が九州地方へ偏在していること、さらにその中で北部九州と南部九州に 2



大集積地があることが明らかとなった。北部九州と南部九州の GSS を臨床的に比較検討したが、有意差のある差異を検出することはできなかった。MRI 上高信号をみとめる症例の方が、無動無言状態へ陥るまでの期間が有意に短いことが確認された。

塚本忠研究分担者は、画像ストレージおよびサーベイランス調査票・自然歴調査票のデジタル化に関する事務的作業を遂行した。

田中章景研究分担者は、研究分担者（田中章景）は、研究協力者（溝口功一、瀧山嘉久、岸田日帯）とともに、神奈川・静岡・山梨 3 県のサーベイランス調査を実施した。本年度も例年同様、60～80 症例程度の調査を行った。実地調査とともに、当該の地域に多く認めている遺伝性プリオン病についての特徴をまとめている。

道勇学研究分担者は、平東海地区愛知、岐阜、三重 3 県におけるプリオン病サーベイランス調査を行い、その結果を報告した。

望月秀樹研究分担者は、プリオン病患者・家族が安寧に在宅療養を行うため、大阪大学医学部付属病院を含む多施設共同による在宅診療システムの構築を行った。近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況については、各府県の調査依頼数はほぼ人口分布と一致しており、近畿ブロック各府県での発生数の把握状況はほぼ同等と考えられた。

阿部康二研究分担者は、2017 年 10 月から 2018 年 9 月の期間で中国四国地区において、プリオン病と判定されたのは全 19 例、うち sCJD 17 例、gCJD 2 例であり、診断不明あるいは他の疾患による保留または否定が 10 例であったことを報告した。1999 年 4 月から 2018 年 9 月の通算では、gCJD の PRNP 蛋白遺伝子の変異別頻度は、V180I 40 例 (74.0%)、M232R 9 例 (16.7%)、178 2bp del 2 例 (3.7%)、E200K 1 例 (1.9%)、GSS (P102L) 1 例 (1.9%)、家族性致死性不眠症

1 例 (1.9%)、D178N 1 例 (1.9%) の順であった。V180I 変異症例が 12 例増えており、全国統計に比べて、V180I の頻度が高いばかりでなく、近年報告数が益々増加していることが示唆された。

松下拓也研究分担者は、九州・山口・沖縄在住で新規申請されたプリオン病疑い患者についてサーベイランスを行った。54 例についてサーベイランスを行い、sCJD はほぼ確実例 12 例、疑い例 2 例、遺伝性プリオン病については gCJD 12 例 (V180I 変異 10 例、E200K、M232R 変異各 1 例)、GSS 4 例 (P102L 変異 4 例) であった。20 例についてはプリオン病は否定的とされ、4 例は保留となった。

田村智英子研究協力者は家族がプリオン病と診断された人々の近年の相談事例を踏まえて、プリオン病患者の家族のための心理支援資材、および、遺伝子検査について考えていただくためのガイダンス資材として、以前の案を改訂する形で人々の手元に渡すことができる冊子を作成した。また、遺伝性プリオン病患者の家族の相談の中で、将来の子孫にプリオン病が遺伝することを心配している場合に、着床前診断が話題にのぼることがあるが、日本においてこうした検査はまだ実施されていないため、諸外国の状況と日本の現状を調査した。

#### D. 考察と結論

本研究班はプリオン病のサーベイランスとインシデント対策を主目的としており、昨年度に続き、診断能力の向上、遺伝子検索、バイオマーカー検査の精度の向上、画像読影技術や滅菌消毒技術の改善、感染予防対策などの面で更なる成果が得られた。特にサーベイランス体制は世界に類をみない程に強化され、迅速性、精度、悉皆性はさらに向上し、統計学的にも診断精度の向上が明らかとなった。

また、平成 30 年度は新規インシデント可能性事案は 5 件であり、そのうち 1 例がインシデント事例であった。平成 30 年末までに 17 のインシデント事例が確認されている。このうち平成 30 年度まで 10 事例で 10 年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、プリオン病の二次感染事例は確認されていない。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サーベイランス委員長とインシデント委員長が研究分担者として参加すると共に、合同班会議やプリオン病関連班連絡会議を共同で開催し連携を進めた。

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

国際的にも、論文による学術情報の発信のみならず、平成 30 年度は、スペインで開催された PRION2018(サンジェゴ)や APPS2018(東京)への開催の協力・参加の推進、アジア大洋州プリオン研究会(APSPR)の後援など広く情報発信と研究協力を行った。更に、研究代表者が中心となりプリオン病治療薬開発のためのコンソーシアム JACOP に協力し、全国規模での自然歴調査体制へ患者登録と施設登録を推進し、平成 29 年度から開始したサーベイランス調査との一体化事業を推進した。

## E. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H,

Belay ED, Schonberger LB. Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease - Japan, 1975-2017. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2018; 67(9):274-278.

2) Minikel EV, Vallabh S, Orseth M, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong J, Takada L, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins S, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind M, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age of onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology*, in press.

3) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *J Neurol Sci.* 2019 ; 399:3-5.

4) Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S, Kitamoto T. A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein. *Brain Pathol.* 2019 ; 29 : 155-163.

5) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid-β42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion.* 2018 ; 12 : 315-319.

6) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic

Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. *Prion*. 2018; 2: 12(1):54-62.

**7)** Cali I, Cohen ML, Haik S, Parchi P, Giaccone G, Collins SJ, Kofskey D, Wang H, McLean CA, Brandel JP, Privat N, Sazdovitch V, Duyckaerts C, Kitamoto T, Belay ED, Maddox RA, Tagliavini F, Pocchiari M, Leschek E, Appleby BS, Safar JG, Schonberger LB, Gambetti P. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with Amyloid- $\beta$  pathology: an international study. *Acta Neuropathol Commun*. 2018; 6(1): 5.

**8)** Munesue Y, Shimazaki T, Qi Z, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Kobayashi A. Development of a quick bioassay for the evaluation of transmission properties of acquired prion diseases. *Neurosci Lett*. 2018; 668: 43-47.

**9)** Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 ; 496(4): 1055-1061.

**10)** Ishizawa K, Mitsufuji T, Shioda K, Kobayashi A, Komori T, Nakazato Y, Kitamoto T, Araki N, Yamamoto T, Sasaki A. An autopsy report of three kindred in a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease P105L family with a special reference to prion protein, tau, and beta-amyloid. *Brain Behav*. 2018 ; 8(10):e01117.

**11)** Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T,

Yoshida M. Autopsy case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with early disease pathology. *Neuropathology*. 2018 ; 38(6): 638-645.

**12)** Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B. PrP<sub>res</sub> deposition in the retina is a common finding of sporadic, familial and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob diseases (CJD). *Acta Neuropathol Commun*. 2018 ; 6(1): 78.

**13)** Iwasaki Y, Imamura K, Iwai K, Kobayashi Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of non-plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease presenting with extensive amyloid- $\beta$  deposition. *Neuropathology*. 2018; 38(5): 549-556.

**14)** Ishiki A, Harada R, Kai H, Sato N, Totsune T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Furumoto S, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Kudo Y, Yanai K, Furukawa K, Okamura N, Arai H. Neuroimaging-pathological correlations of [<sup>18</sup>F]THK5351 PET in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol Commun*. 2018; 6(1): 53.

**15)** Iwasaki Y, Hashimoto R, Saito Y, Aiba I, Inukai A, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with pathology of Wernicke encephalopathy. *Prion*. 2019; 13(1): 13-20.

**16)** Teruya K, Nishizawa K, Oguma A, Sakasegawa Y, Kitamoto T, Doh-Ura K. Intermolecular crosslinking of abnormal prion protein is efficiently induced by a primuline-sensitized photoreaction.

Biochim Biophys Acta Gen Subj. 2019 ; 1863(2) : 384-394.

**17)** Kobayashi A, Qi Z, Shimazaki T, Muneshue Y, Miyamoto T, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Yamashita T, Miyoshi I. Ganglioside synthase knock-out reduces prion disease incubation time in mouse models. *Am J Pathol.* 2019; 189(3) : 677-686.

**18)** Wang Z, Yuan J, Shen P, Abskharon R, Lang Y, Dang J, Adornato A, Xu L, Chen J, Feng J, Moudjou M, Kitamoto T, Lee HG, Kim YS, Langeveld J, Appleby B, Ma J, Kong Q, Petersen RB, Zou WQ, Cui L. In Vitro Seeding Activity of Glycoform-Deficient Prions from Variably Protease-Sensitive Prionopathy and Familial CJD Associated with PrP<sub>V180I</sub> Mutation. *Mol Neurobiol.* 2019; Epub ahead of print.

**19)** Maeda K, Sugihara Y, Shiraishi T, Hirai A, Satoh K. Cortical Hyperintensity on Diffusion-weighted Images as the Presymptomatic Marker of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Intern Med .* 2018; 58(5): 727-729.

**20)** Nishioka K, Suzuki M, Satoh K, Hattori N: Nishioka K, Suzuki M, Satoh K, Hattori N. Crossed cerebellar diaschisis in Creutzfeldt-Jakob disease evaluated through single photon emission computed tomography. *J Neurol Sci .* 2018 ; 395:88-90.

**21)** Aibara N, Ichinose K, Baba M, Nakajima H, Satoh K, Atarashi R, Kishikawa N, Nishida N, Kawakami A, Kuroda N, Ohyama K. Proteomic approach to profiling immune complex antigens in cerebrospinal fluid samples from patients with central nervous system autoimmune

diseases. *Clin Chim Acta .* 2018;484:26-31.

**22)** Miyake K, Hara T, Oshima E, Kawada K, Ishizu H, Yamauchi Y, Satoh K, Kitamoto T, Takenoshita S, Terada S, Yamada N. Creutzfeldt-Jakob disease with Alzheimer pathology, presenting with status epilepticus following repeated partial seizures: a case report and literature review. *BMC Neurol .* 2018 ; 18(1):54.

**23)** Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N. Prion-Like Seeding of Misfolded  $\alpha$ -Synuclein in the Brains of Dementia with Lewy Body Patients in RT-QUIC. *Mol Neurobiol.* 2018; 55(5): 3916-3930.

**24)** Nelson P, Dickson D, Trojanowski J, Jack Jr C, Boyle P, Arfanakis K, Rademakers R, Alafuzoff I, Attems J, Brayne C, Chui H, Coyle-Gilchrist I, Fardo D, Flanagan M, Halliday G, Hokkanen S, Hunter S, Jicha G, Katsumata Y, Kawas C, Keene C, Kovacs G, Kukull W, Levey A, Makkinejad N, Montine T, Murayama S, Murray M, Nag S, Rissman R, Seeley W, Sperling R, White C, Yu L , Schneider J. Limbic-predominant Age-related TDP-43 Encephalopathy (LATE): Consensus Working Group Report. *Brain .in press.*

**25)** Uchino A, Ogino M, Takahashi-Fujigasaki J, Oonuma S, Kanazawa N, Kajita S, Ichinoe M, Hasegawa M, Nishiyama K, Murayama S. Pathological and immunoblot analysis of phosphorylated TDP-43 in sporadic

amyotrophic lateral sclerosis with pallido-nigro-luysian degeneration.

Neuropathology.2018 ; 38(2): 171-178.

**26)** Morimoto S, Hatsuta H, Motoyama R, Kokubo Y, Ishiura H, Tsuji S, Kuzuhara S, Murayama S. Optineurin pathology in the spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis / parkinsonism-dementia complex patients in Kii Peninsula, Japan. *Brain Pathol.* 2018; 28(3): 422-426.

**27)** Morimoto S, Takao M, Nishina Y, Sakurai K, Komiya T, Kanemaru K, Murayama S. Spinocerebellar ataxia type 2 presenting with rapidly progressing muscle weakness and muscular atrophy. *Geriatr Gerontol Int.* 2018; 18(2): 361-364.

**28)** Zhao Y, Perera G, Takahashi-Fujigasaki J, Mash DC, Vonsattel JPG, Uchino A, Hasegawa K, Nichols RJ, Holton JL, Murayama S, Dzamko N, Halliday GM. Reduced LRRK2 in association with retromer dysfunction in postmortem brain tissue from LRRK2 mutation carriers. *Brain.* 2018 ; 141(2): 486-495.

**29)** Morimoto S, Hatsuta H, Kokubo Y, Nakano Y, Hasegawa M, Yoneda M, Hirokawa Y, Kuzuhara S, Shiraishi T, Murayama S. Unusual tau pathology of the cerebellum in patients with amyotrophic lateral sclerosis / parkinsonism-dementia complex from the kii peninsula, Japan. *Brain Pathol.* 2018; 28(2): 287-291.

**30)** Ren Q, Ma M, Yang J, Nonaka R, Yamaguchi A, Ishikawa KI, Kobayashi K, Murayama S, Hwang SH, Saiki S, Akamatsu W, Hattori N, Hammock BD,

Hashimoto K. Soluble epoxide hydrolase plays a key role in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018; 115(25): 5815-5823.

**31)** Tarutani A, Arai T, Murayama S, Hisanaga S I, Hasegawa M. Potent prion-like behaviors of pathogenic alpha-synuclein and evaluation of inactivation methods. *Acta Neuropathol Commun.* 2018 ; 6(1): 29.

**32)** Saito N, Ishihara T, Kasuga K, Nishida M, Ishiguro T, Nozaki H, Shimohata T, Onodera O, Nishizawa M. Case Report: A patient with spinocerebellar ataxia type 31 and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion.* 2018; 12(2): 147-149.

**33)** Sanjo N, Nose Y, Shishido-Hara Y, Mizutani S, Sekijima Y, Aizawa H, Tanizawa T, Yokota T. A controlled inflammation and a regulatory immune system are associated with favorable prognosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Journal of Neurology.* 2018 ; 266 : 69-377.

**34)** Minikel EV, Vallabh S, Orseth M, Brandel JP, Haïk S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong J, Takada L, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins S, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind M, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age of onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology*, in press.

**35)** Ohara M, Ozaki K, Ohkubo T,

Yamada A, Numasawa Y, Tanaka K, Tomii S, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T. Myasthenia Gravis Complicated with Peripheral T-cell Lymphoma, Not Otherwise Specified (PTCL-NOS), Following Thymectomy and Longstanding Tacrolimus Therapy. Intern Med. 2018 ; 57 : 601-604.

**36)** Ozaki K, Ohkubo T, Yamada T, Yoshioka K, Ichijo M, Majima T, Kudo S, Akashi T, Honda K, Ito E, Watanabe M, Sekine M, Hamagaki M, Eishi Y, Sanjo N, Ishibashi S, Mizusawa H, Yokota T. Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus Resolving after Thymectomy with Subsequent Anasarca: An Autopsy Case. Internal Medicine. 2018; 57: 3451-3458.

**37)** Amano E, Ozaki K, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T. Remarkable improvement in progressive multifocal leukoencephalopathy following acute pyelonephritis with bacteremia. Journal of Clinical Neuroscience. 2019; in press.

**38)** 山田正仁. プリオン病及び遅発性ウイルス感染症(プリオン病/SSPE/PML)診療ガイドライン 2017. Neuroinfection. 2018 ; 23: 12-20.

**39)** 坂井健二、山田正仁. プリオン病の神経病理. 神経内科. 2018 ; 88:468-476.

**40)** 浜口毅、山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. 薬局 (増刊号: 病気とくすり) . 2018 ; 69:770-774.

**41)** 高柳美佳、鈴木圭輔、中村利生、平田幸一、佐藤克也、北本哲之. 緩徐な臨床経過後に急速進行性認知機能障害を呈し E200K 変異にコドン 219Lys 多型を伴った遺伝性 Creutzfeldt-Jakob disease の 1 例. 臨床神経

学. 2018; 58(11): 682-687.

**42)** 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、平井利明、藤野公裕、佐藤克也、原田雅史、北本哲之、塚本忠、山田正仁、水澤英洋. 本邦の厚労省プリオン病サーベイランス活動から学んだ周期性脳波異常の臨床的意義. 臨床神経生理学. 2018; 46(5): 461.

**43)** 浜口毅、坂井健二、三條伸夫、阿江竜介、中村好一、北本哲之、高尾昌樹、村山繁雄、佐藤克也、原田雅史、塚本忠、水澤英洋、山田正仁. MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の提案. Dementia Japan. 2018 ; 32(3): 457.

**44)** 三條伸夫、日詰正樹、伊藤陽子、小林篤史、佐藤克也、大上哲也、浜口毅、山田正仁、北本哲之、水澤英洋、横田隆徳. 遺伝性 CJD-V180I の脳に蓄積するプリオン蛋白の解. Dementia Japan. 2018 ; 32(3): 434.

**45)** 村山繁雄、齊藤祐子. 「認知症の疫学研究とこれからの課題」 疫学神経病理の認知症研究への貢献. 老年精神医学雑誌. 2018; 29(4): 391-401.

**46)** 天野晶子、三條伸夫. アルツハイマー病の創薬の展望. 特集: 神経難病と創薬 医薬ジャーナル. 2018 ; 54: 113-118.

**47)** 齋藤明日香、三條伸夫. プリオン病. 生涯教育シリーズ 95 認知症トータルケア. 日本医師会雑誌. 2018; 第 147 巻・特別号(2): S122-S124.

**48)** 西田陽一郎、桑原宏哉、三條伸夫、横田隆徳. 血液脳関門通過型 Aβオリゴマー抗体の開発. 神経治療学会誌. 2019; 印刷中

**49)** 黒岩義之、平井利明、藤野公裕、黒川隆史、馬場泰尚. Parkinson 病の手指振戦 (丸薬丸め振戦). 神経内科. 2018; 88 (1) : 77-81.

**50)** 黒岩義之、平井利明、横田俊平、中村郁朗、西岡久寿樹. 自律神経科学からみた視床

下部の生理学的役割と制御破綻（視床下部症候群）. 神経内科. 2018; 88(2):142-146.

**51)** 平井利明、黒岩義之. 神経内科学からみた視床下部. 神経内科. 2018; 88(2):147-158.

**52)** 黒岩義之. ISAN2017 & JSNR2017 を終えて. 自律神経 Auton Nerv Syst. 2018; 55(1): 59-61.

**53)** 横田俊平、黒岩義之、大西孝宏、中島利博、中村郁朗、西岡久寿樹. HPV ワクチン関連神経免疫異常症候群 (HANS) autoimmune / inflammatory syndrome induced by adjuvant (ASIA). アレルギー・免疫. 2018; 25(6):786-793.

**54)** 黒岩義之、西岡久寿樹、荒谷聡子、中島利博、横田俊平、高嶋博. ヒトパピローマウイルスワクチン由来の新規視床下部症候群に関する基礎的、臨床的考察. The Autonomic Nervous System (Journal of the Japan Society of Neurovegetative Research). 2018; 55(3): 164~190.

**55)** 船越健悟、三浦真弘、高橋浩一、平井利明、黒岩義之. 脳脊髄液動態の進化、恒常性、臨床: UpDate (Update knowledge of cerebrospinal fluid: Its dynamics, homeostasis, and clinical disorders). Japanese Journal of Headache. 2018; 45(2): 328-332.

**56)** 平井利明、黒岩義之、高橋浩一. HPV ワクチン関連神経免疫異常症候群 (HANS). (Dynamics of cerebrospinal fluid in HPV vaccination-associated neuroimmunopathic syndrome (HANS)). Japanese Journal of Headache. 2018; 45(2): 331.

**57)** 黒岩義之、平井利明、横田俊平、高橋浩一、中村郁朗、山村隆、西岡久寿樹. 脳脊髄液の恒常性: 視床下部・脳室周囲器官の役割 (Homeostasis of cerebrospinal fluid:

Roles of hypothalamus and circumventricular organs). Japanese Journal of Headache. 2018; 45(2): 332.

**58)** 藤野菜花、黒岩義之、尾本周、藤野公裕、馬場泰尚. 視覚誘発電位; 脳神経内科. 2019; 90(1): 103-115.

**59)** 横田俊平、名古屋実、黒岩義之. オキシトシンの制御異常と疾患: 小児科医の立場から~自閉症スペクトラム症に対するオキシトシン治療への展開~. 脳神経内科. 2019; 90(3): 270-274.

**60)** 平井利明、黒岩義之、上田陽一. オキシトシンの制御異常: 神経内科の立場から. 脳神経内科. 2019; 90(3): 275-283.

**61)** 平井利明、黒岩義之. Stiff-person 症候群における GABA・グリシン作動性神経活動の低下. 脳神経内科. 2019; 90(4): 409-418.

**62)** 黒岩義之、平井利明、鈴木可奈子、馬場泰尚、西岡久寿樹. 視床下部・脳幹における GABA の調節的役割: 睡眠、飲水・摂食行動、飢餓反応、体温、性腺・乳汁分泌機能、心拍、ストレス反応. 脳神経内科. 2019; 90(4): 419-431.

**63)** 鈴木可奈子、平井利明、黒岩義之、馬場泰尚. 神経内科学的観点からみた低体温症の臨床像. 脳神経内科. 2019; 90(6): 1-8.

## 書籍

**1)** Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. M.J.Aminoff, F.Boller, D.f.Swaab. Handb Clin Neurol. ELSEVIER. Netherlands. 2018; 207-218

**2)** 塚本忠、水澤英洋. 7. プリオン病. 第 II 章疾患各論 A 大脳・基底核. 水澤英洋. 神経変性疾患ハンドブック・神経難病へのエキスパート・アプローチ、南江堂、東京、2018; 207-218.

**3)** 村山繁雄. 神経病理検索法. 新井富生.

病理解剖マニュアル. 文光堂、東京、2018 ; 99-108・131-137

**4)** 三條伸夫. 7. 排尿障害・排便障害 (尿失禁・便失禁を含む) の治療はどうするのでしょうか. VIII. 対症療法 . 吉良潤一鈴木則宏. 神経内科. Clinical Questions & Pearls 「中枢脱髄性疾患」. 中外医学社、東京、2018; 390-394.

**5)** 佐藤恒太、阿部康二. ニューロパチー トピックス 遺伝性プリオン病、末梢神経障害型. 青木茂. Clinical Neuroscience 36 巻 9 号、中外医学社、東京、2018 ; 1092-1095

**6)** 工藤洋祐、黒岩義之. システムとしての神経系の構造と機能. A. 神経系のネットワーク. 黒岩義之. 新体系看護学全書成人看護学⑥脳・神経、メヂカルフレンド社、東京、2018 ; 20-26.

**7)** 工藤洋祐、黒岩義之. 神経系の代謝疾患 . 黒岩義之. 新体系看護学全書成人看護学⑥脳・神経、メヂカルフレンド社、東京、2018 ; 269-272.

**8)** 工藤洋祐、黒岩義之. 神経系の中毒性疾患. 黒岩義之. 新体系看護学全書成人看護学⑥脳・神経、メヂカルフレンド社、東京、2018 ; 272-275.

## 2. 学会発表

**1)** Kuroiwa Y, Takumi I, Miura H, Kasuga K, Nakamura Y, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Clinical Significance of PSDs learned from Nation-wide Creutzfeldt Jakob Disease surveillance. 第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、2018 年 5 月 24 日.

**2)** Niino M, Fukazawa T, Kira J, Okuno T, Mori M, Sanjo N, Ohashi T, Fukaura H, JFujimori J, Shimizu Y,

Mifune N, Miyazaki Y, Takahashi E, Kikuchi S, Dawn L, Ralph HB Benedict, Matsui M. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in Japanese population. 第 59 回日本神経学会学術大会 (口演英語)、札幌、2018 年 5 月 25 日.

**3)** Sanjo N, Shishido-Hara Y, YNose1 Y, Ono D, Sekijima Y, Yokota T. Protective effect of programmed cell death-1 during inflammatory John Cunningham virus infection of the central nervous system. 第 59 回日本神経学会学術大会 (口演英語)、札幌、2018 年 5 月 25 日.

**4)** Hamaguchi T, Sakai K, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Kitamoto K, Murayama S, Satoh K, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Proposing diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt - Jakob disease. 第 59 回日本神経学会学術大会 (口演英語)、札幌、2018 年 5 月 25 日.

**5)** Yokota T, Kuwahara H, Nagata T, Anraku Y, Nakakido M, Sanjo N, Tsumoto K, Kataok K, Matsubara E. Development of blood-brain barrier-crossing amyloid-beta oligomer antibody. 第 59 回日本神経学会学術大会 (口演英語)、札幌、2018 年 5 月 25 日.

**6)** 濱口毅、山田 正仁. プリオン病の分類・診断基準の問題点と今後の課題. 第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、2018 年 5 月 23-26 日.

**7)** 濱口毅、坂井健二、三條伸夫、阿江竜介、中村好一、北本哲之、村山繁雄、佐藤克也、原田雅史、塚本忠、水澤英洋、山田正仁. Proposing diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 59 回日本神経学会学術大会、札幌、2018 年 5 月 23-26 日.



幌、2018年5月23-26日

**8)** 赤木明生、岩崎靖、三室マヤ、山田正仁、吉田眞理. V180I 変異クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的進行過程について. 第59回日本神経学会学術大会、札幌、2018年5月23-26日.

**9)** 佐藤克也、調漸、西田教行. 生体試料からの異常プリオンタンパクの検出による診断法開発. 第59回日本神経学会学術大会、札幌、2018年5月23-26日.

**10)** Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Hirai T, Fujino K, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Clinical significance of Periodic Synchronous Discharges learned from Nation-wide Creutzfeldt Jakob Disease Surveillance in Japan. 第59回日本神経学会学術大会(口演英語)、札幌、2018年5月24日.

**11)** Satoh K, Shirabe S. Eating behavior changed in the severity of dementia, and eating disturbance may contribute to the early admission into the facility through the observational study for two years. 4th Congress of the European Academy of Neurology (EAN 2018). Lisbon, Jun 16-19, 2018.

**12)** 水澤英洋. 「認知症のトピックス: アルツハイマー病もプリオン病か?」公開講座、認知症を伴うパーキンソン症候群 早期診断と対処法、東京都地域連携型認知症疾患医療センター「菜の花クリニック」(公財)神経研究所共催、東京、2018年7月8日.

**13)** Nakamura N, Shinohara S, Omiya Y, Member, IEEE, Higuchi M, Hagiwara N, Takano T, Mitsuyoshi S, Sanjo N, Tokuno S. Feasibility Study on Screening for Dementia using Voice

Analysis. International Engineering in Medicine and Biology Conference 2018, Honolulu, HI, July 17-21, 2018.

**14)** Sanjo N, Kuwahara H, Nagata T, Nishida Y, Amano A, Furukawa F, Hirata K, Maruoka H, Nakakido M, Tsumoto K, Anraku Y, Kataoka K, Aoki I, Matsubara E, Tomiyama T, Yokota T. Molecular imaging and treatment of Alzheimer's disease by developing amyloid- $\beta$  oligomer antibodies that cross the blood-brain barrier. Alzheimer's Association International Conference 2018, Chicago, July 22-26, 2018.

**15)** Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Furukawa F, Nagata T, Nishida Y, Kuwahara H, Hirata K, Maruoka H, Yokota T. Dot blot assay for quantitative measurement of amyloid beta oligomer. Alzheimer's Association International Conference 2018, Chicago, July 22-26, 2018.

**16)** Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Yokota T. Quantitative measurement of amyloid beta oligomer using dot blot assay. 第41回日本神経科学大会(英語)神戸、2018年7月26日-29日.

**17)** 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、佐藤克、原田雅史、北本哲也、塚本忠、山田正仁、水澤英洋. 本邦プリオン病サーベイランスにおける周期性脳波異常の臨床的意義. 第21回日本薬物脳波学会、南房総、2018年9月14-15日.

**18)** 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、平井利明、藤野公裕、佐藤克也、原田雅史、北本哲也、塚本忠、山田正仁、水澤英洋. 教育講演: 本邦プリオン病サーベ

イランスにおける周期性脳波異常の臨床的意義.第 21 回日本薬物脳波学会学術集会、南房総、2018 年 9 月 15 日.

**19)** 大原正裕、三條伸夫、福島明子、横田隆徳. 下オリーブ核肥大を呈した 5 症例の原因疾患と病態の検討. 第 30 回日本免疫学会学術集会、郡山、2018 年 9 月 20-21 日.

**20)** 野田浩太郎、西田陽一郎、八木洋輔、尾崎心、石橋哲、三條伸夫、高橋利幸、横田隆徳. 抗 MOG 抗体陽性大脳皮質性脳炎でのステロイド治療に関する検討. 第 30 回日本免疫学会学術集会、郡山、2018 年 9 月 20-21 日.

**21)** 玉木香菜、阿部圭輔、西田陽一郎、三條伸夫、横田隆徳. 抗アセチルコリンレセプター抗体陽性全身型重症筋無力症に対して EFT を試み急性増悪した 72 歳女性の一例. 第 30 回日本免疫学会学術集会、郡山、2018 年 9 月 20-21 日.

**22)** 横手裕明、天野稜太、融衆太、服部高明、西田陽一郎、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症における脳萎縮は末梢の血清アミロイド A 値と関連している. 第 30 回日本免疫学会学術集会、郡山、2018 年 9 月 20-21 日.

**23)** 水澤英洋. 「認知症のトピックス：アルツハイマー病もプリオン病か？」公開講座、認知症を伴うパーキンソン症候群 早期診断と対処法、東京都地域連携型認知症疾患医療センター「菜の花クリニック」(公財)神経研究所共催、東京、2018 年 7 月 8 日.

**24)** Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. 19th International Congress of Neuropathology/4th Asian Congress of Neuropathology/ 59th Annual Meeting of the Japanese Society of

Neuropathology/ 36th Annual Meeting of the Japan Society of Brain Tumor Pathology (ICN2018), Tokyo, September 23-27, 2018.

**25)** 佐藤克也. プリオン病における異常型プリオンタンパクの顧感度検出法の開発と神経変性疾患への応用. 第91回日本生化学会大会、京都、2018年9月24-26日.

**26)** Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of "sporadic CJD" with history of neurosurgery to indentify iatrogenic case. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.

**27)** Nakamura Y, Ae R, Kosami K, Kitamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Epidemiological features of prion diseases in Japan: Current situation. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.

**28)** Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of "sporadic CJD" with history of neurosurgery to indentify iatrogenic case. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.

**29)** Furukawa F, Ishizawa K, Hatano T, Yanagisawa C, Suzuki M, Goto Y, Mano K, Iwasaki Y, Satoh K, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Gerstmann-Sträussler-Scheinker

syndrome with P105L mutation from prospective 19-year surveillance in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.

**30)** Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Clinicopathological study of cerebral amyloid angiopathy - related cerebrovascular diseases in young adults about 3 decades after neurosurgeries in the early childhood. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.

**31)** Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Iwasaki Y, Ae R, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease Surveillance Committee, Japan. Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.

**32)** 佐藤克也. アルツハイマー型認知症患者の嚥下障害とアルツハイマー型治療薬の効果. 第19回日本早期認知症学会学術大会、島根、2018年10月6-7日.

**33)** Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Iwasaki Y, Ryosuke Ae, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease Surveillance Committee Japan. Epidemiological features of Prion diseases in Japan - Is the Incidence Increasing? - AsiaOseania Clinical Neurology, Korea, October 8-11, 2018.

**34)** 佐藤克也. 認知症患者に対するラメルテオン投与での睡眠導入剤の減量効果と転倒予防効果. 第37回日本認知症学会学術集会、札幌、2018年10月12-14日.

**35)** 赤木明生、岩崎靖、宮原弘明、三

室マヤ、山田正仁、吉田眞理. V180I 変異クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的進行について. 第37回日本認知症学会学術集会、札幌、2018年10月12-14日.

**36)** 三條伸夫、日詰正樹、伊藤陽子、小林篤史、佐藤克也、大上哲也、浜口毅、山田正仁、北本哲之、水澤英洋、横田隆徳. 遺伝性 CJD-V180I の脳に蓄積するプリオン蛋白の解明. 第37回日本認知症学会学術集会、札幌、2018年10月12-15日.

**37)** 浜口毅、坂井健二、三條伸夫、阿江竜介、中村好一、北本哲之、高尾昌樹、村山繁雄、佐藤克也、原田雅史、塚本忠、水澤英洋、山田正仁. MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の提案. 第37回日本認知症学会学術集会、札幌、2018年10月12-15日. 水澤英洋. 特別講演「プリオン病の現状と展望」、第23回日本神経感染症学会総会・学術大会、東京、2018年10月19日.

**38)** 山田正仁. プリオン病診療ガイドライン 2017 と今後の課題. 第23回日本神経感染症学会総会・学術集会、東京、2018年10月19-20日.

**39)** 塚本忠、水澤英洋、山田正仁、桑田一夫、北本哲之、中村好一、佐藤克也、プリオン病サーベイランス委員会、JACOP 運営委員会. プリオン病のサーベイランス研究と自然歴研究の一体化による自然歴研究登録数の増加. 第23回日本神経感染症学会総会・学術集会、東京、2018年10月19-20日.

**40)** 小松奏子、佐野輝典、徳岡健太郎、塚本忠、高橋祐二、村田美穂、村山繁雄、水澤英洋、齊藤祐子. うつ病で発症し全経緯50か月で死亡した孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (MM1) の剖検例. 第23回日本神経感染症学会総会・学術集会、東京、2018年10月20日.

**41)** 村井弘之、中村好一、坪井義夫、松下拓

也、三條伸夫、北本哲之、山田正仁、水澤英洋. P102L 変異を有する GSS の臨床疫学的検討: V180I 変異を有する遺伝性 CJD および孤発性 CJD との比較検討. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会、東京、2018 年 10 月 19-20 日.

**42)** 佐藤克也. 生体試料からの異常プリオンタンパクの検出による診断法開発. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会、東京、2018 年 10 月 19-20 日.

**43)** 三條伸夫、宍戸-原由紀子、能勢裕里江、宮本翔平、齋藤達也、福田哲也、山本くらら、小林大輔、横田隆徳. 髄液 JC ウイルス陽性の高齢者では中枢神経系細胞への JC ウイルス感染が起こっている. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会、東京、2018 年 10 月 19-20 日.

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

**45)** Furusawa Y, Miyazaki M, Takahashi Y, Mizusawa H. Japan's initiative on rare and undiagnosed diseases (IRUD): challenge for diagnostic odyssey. 16th AOCN (Asian Oceanian Congress of Neurology) 2018, Seoul Korea, November. 8-11, 2018.

**46)** 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、佐藤克也、原田雅史、北本哲之、塚本忠、山田正仁、水澤英洋: 本邦の厚労省プリオン病サーベイランス活動から学んだ周期性脳波異常の臨床的意義. Clinical significance of periodic EEGs learned from MHLW prion surveillance activity in Japan. 第 48 回日本臨床神経生理学会、東

京、2018 年 11 月 8-10 日.

**47)** 張由絹、宮本翔平、八木洋輔、尾崎心、西田陽一郎、石橋哲、野老翔雲、横関博雄、石川欽也、三條伸夫、横田隆徳. 不全型ベーチェット病に伴うステロイド反応性不良のミオパチーに対しアダリムマブを使用した一例. 第 36 回日本神経治療学会学術集会、東京、2018 年 11 月 23-25 日.

**48)** 濱口毅、山田正仁. プリオンとプリオン様タンパク質の伝播. 第 22 回中部老年期認知症研究会、名古屋、2018 年 12 月 1 日.

**49)** 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. ヒトプリオン病における長期生存例の疫学的特徴. 第 29 回日本疫学会学術総会、東京、2019 年 2 月 1 日.

**50)** Kanatani Y, Mizushima H. National registry of designated intractable diseases in Japan: Present status and future prospects. Japan-Korea Joint Session of the 92th annual meeting of the Japanese pharmacological society. Osaka, March 16, 2019.

**51)** Murayama S, Sengoku R, Saito Y. Propagation of alpha-synuclein in human body-cohort-based study. AD/ PD 2019, Lisbona, March 27- 28, 2019.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

1) 名称:  $\alpha$ -シヌクレイン検出方法、  
出願番号: 特願2016-231861、  
発明者: 西田 教行、佐藤 克也、新  
竜一郎、布施 隆行、佐野 和憲  
出願人: 国立大学法人長崎大学、学  
校法人福岡大学  
出願日: 平成28年11月29日

2) 名称: 14-3-3蛋白 $\gamma$ アイソフォーム特異

的ELISA

出願番号：特願2011-244809、  
発明者：佐藤克也、調漸、宮崎敏昭、  
出願人：国立大学法人長崎大学、  
出願日：2011年11月8日

**2.実用新案登録**

なし

**3.その他**

なし

## Ⅱ. プリオン病のサーベイランス結果



プリオン病のサーベイランス結果  
〔2018（平成30）年9月開催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】

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

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

また、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、2018（平成30）年9月13日、14日の2日間に渡って開催されたサーベイランス委員会で検討された結果を加えた現状を報告



する。

## 【結 果】

1. 1999（平成11）年4月1日から2018（平成30）年7月までに研究班事務局では臨床調査個人票や本サーベイランスを進めていく中で判明してきた6763件（重複例を含む）の情報を得ている。このうち2018（平成30）年9月14日現在までに合計3416人がプリオン病としてサーベイランス委員会で認められ、登録された。

2. 表1に登録患者の性・発病年の分布を示す。発病年は、登録例全員では2013（平成25）年が275例で最も多く、次いで2014（平成26）年（267例）、2012（平成14）年（251例）、2011（平成23）年（248例）となっている。表1に示すように近年（2016〔平成28〕年以降）はいまだに人口動態統計によるクロイツフェルト・ヤコブ病の死亡数との乖離があるため、今後登録患者数が増える可能性はある。表2に年齢別年次別患者数と罹患率を示す。60歳以上ではいずれの年齢階級においても2000年代前半と比較して後半の患者数、罹患率の上昇が見られた。表3に人口あたりの患者数を性・年齢別に示す。男女とも70歳代で人口あたりの患者数が最も多かった。39歳以下と80歳以上を除いてすべての年齢階級で女の人口あたりの患者数が男に比べて多い傾向が観察された。なおこの数値は報告患者数を人口（2015〔平成27〕年国勢調査人口）で除したものであり、年間の罹患率とは異なる。

3. 表4に発病時の年齢分布を病態別に示す。登録症例3416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2620例（77%）、獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病は1例の変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）を除いてすべて硬膜移植歴を有し（以下、「dCJD」という。）91例（3%）である。遺伝性プリオン病のうち家族性クロイツフェルト・ヤコブ病（以下、「fCJD」という。）が549例（16%、このうち536例はプリオン蛋白遺伝子の変異が確認されている。13例はクロイツフェルト・ヤコブ病の家族歴を有する症例で、プリオン蛋白遺伝子の変異がないか、遺伝子未検索である）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（以下、「GSS」という。）が135例（4%）、致死性家族性不眠症（以下、「FFI」という。）が4例であった。またCJDは確定しているもののプリオン蛋白遺伝子検索中や硬膜移植歴の確認中などで分類未定の者が合計15例存在する。全患者で見ると70歳代の患者が最も多く、発病時の平均年齢は69.1歳であった。発病時年齢の平均はdCJD及びGSSが50歳代で、低い傾向が見られた。

プリオン病の病態別に主要症状・所見の出現頻度を表5に示す。なお、調査票の様式が2017年度から更新されたため、本表は新しい調査票で集計された患者のみを集計している。表6に脳波と脳のMRI所見の出現頻度を示す。

4. プリオン蛋白遺伝子検索は2440例で実施されており、このうち18例を除く2422例で結果が判明していた。2422例のうちプリオン蛋白遺伝子の変異を認めたのは678例で、このうち671例が家族性プリオン病として登録されている。陰電子変異の詳細は表7に示す。また、codon 129とcodon 219の分布を全登録患者と全測定者別に表8に示す。なお、既に死亡した本人のプリオン蛋白遺伝子の検索は行われていないが、家族で異常が認められて

いるために診断がついた症例などもあり、ここの結果と表4は必ずしも一致していない。また、sCJDとされている症例の中にはプリオン蛋白遺伝子検索が行われていない者もいる。

遺伝子変異に関する情報が得られた場合、患者及びその家族に対して不利益をもたらすことを理由に告知を行わないことは、医療行為等を介する伝播につながりかねないと研究班では考え、むしろ、積極的にその遺伝子変異の持つ意味について説明を行うこととしている。告知については、基本的には主治医が行うことを原則としているが、必要に応じてサーベイランス委員会も協力している。また研究班には遺伝に関して造詣の深いカウンセリングの専門家も参加しており、要請があればサポートを行う体制を整えている。

5. 追跡調査を含めて既に2955人の死亡が確認されている（2018〔平成30〕年10月現在）。プリオン病の病態別に発病から死亡までの期間の分布を表9に示す。sCJDは全期間の平均が1年強（17.0月）だが、dCJDとfCJDではやや長い傾向が観察された。GSSは長期にわたる経過を示す者の割合が高かった。

6. 診断は表10に示すとおりである。また病態別剖検率は表11に示すとおりである。剖検率は全体では14%であるが、dCJDやfCJDでは剖検率がやや高い傾向が観察された。なお、剖検されているが、まだその結果が判明していない者に対しては情報収集を続けており、今後診断の確実度が上がることが期待される。

7. これまでに本サーベイランスで登録された硬膜移植歴を有するCJD症例（dCJD）は表4に示すように合計91名である。今回の委員会では新たに登録された症例はなかった。

この他に既にサーベイランスで登録されていてその後の調査により硬膜移植歴が判明した者、過去に全国調査や類縁疾患調査で報告され、その後硬膜移植歴が判明した者を含め、合計154例が登録されている。硬膜移植を受ける原因となった病態の分布は表11に示す通りで、脳腫瘍が半分近くを占めていた。表12に示すように多くの患者が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CJD発病までの期間は長期化する傾向にあり、現在の平均は164月（標準偏差：81か月）である。患者の発病年の分布を図1に、移植から発病までの期間の分布を図2に示す。なお、硬膜の処理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、現在情報収集中である。なお、研究班では、硬膜移植歴が明らかになった場合、その内容について主治医から家族に説明するように依頼しており、2018（平成30）年9月末日現在、説明の有無が確認されたすべての症例で主治医（あるいは医療機関）から患者（あるいは家族）へ「硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病である」ことが説明されていることが確認されている。

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

以上

表1. 患者の性・発病年の分布

		罹患数			死亡数(参考、人口動態統計) <sup>1)</sup>		
		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	23 ( 2 )	34 ( 2 )	57 ( 2 )			
	1999	32 ( 2 )	54 ( 3 )	86 ( 3 )	51	64	115
	2000	48 ( 3 )	56 ( 3 )	104 ( 3 )	44	69	113
	2001	54 ( 4 )	61 ( 3 )	115 ( 3 )	62	61	123
	2002	47 ( 3 )	50 ( 3 )	97 ( 3 )	54	80	134
	2003	47 ( 3 )	69 ( 4 )	116 ( 3 )	70	72	142
	2004	57 ( 4 )	71 ( 4 )	128 ( 4 )	68	97	165
	2005	72 ( 5 )	86 ( 4 )	158 ( 5 )	72	83	155
	2006	58 ( 4 )	109 ( 6 )	167 ( 5 )	70	103	173
	2007	76 ( 5 )	89 ( 5 )	165 ( 5 )	70	97	167
	2008	73 ( 5 )	99 ( 5 )	172 ( 5 )	96	107	203
	2009	94 ( 6 )	119 ( 6 )	213 ( 6 )	79	87	166
	2010	96 ( 6 )	133 ( 7 )	229 ( 7 )	93	125	218
	2011	109 ( 7 )	139 ( 7 )	248 ( 7 )	107	112	219
	2012	107 ( 7 )	144 ( 7 )	251 ( 7 )	99	142	241
	2013	126 ( 8 )	149 ( 8 )	275 ( 8 )	116	136	252
	2014	116 ( 8 )	151 ( 8 )	267 ( 8 )	115	130	245
2015	106 ( 7 )	126 ( 7 )	232 ( 7 )	120	143	263	
2016	75 ( 5 )	90 ( 5 )	165 ( 5 )	115	144	259	
2017	40 ( 3 )	46 ( 2 )	86 ( 3 )	127	165	292	
2018	8 ( 1 )	9 ( 0 )	17 ( 0 )				
	不詳	2	4	6			
計		1483 ( 100, 43 )	1933 ( 100, 57 )	3416 ( 100, 100 )	1628	2017	3645

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

注) 括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

表2. 患者の年齢別発病年の分布

	発病年	年齢(歳)								
		-39		40-49		50-59			60-69	
		患者数	患者数	人口 <sup>1)</sup> (千人)	罹患率 <sup>2)</sup>	患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)
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	3	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	18	19,052	0.9	38	15,636	2.4
2004	3	5	15,533	0.3	15	18,806	0.8	40	15,921	2.5
2005	4	6	15,619	0.4	26	18,968	1.4	49	15,950	3.1
2006	2	1	15,419	0.1	25	19,085	1.3	66	15,677	4.2
2007	2	5	15,685	0.3	20	18,324	1.1	36	16,216	2.2
2008	3	7	15,908	0.4	14	17,495	0.8	51	16,901	3.0
2009	3	7	16,127	0.4	29	16,712	1.7	60	17,698	3.4
2010	3	6	16,617	0.4	27	16,264	1.7	68	18,285	3.7
2011	0	4	16,992	0.2	34	15,793	2.2	64	18,392	3.5
2012	0	6	17,400	0.3	26	15,469	1.7	70	18,349	3.8
2013	0	5	17,794	0.3	22	15,295	1.4	77	18,262	4.2
2014	2	7	17,943	0.4	27	15,268	1.8	73	18,027	4.0
2015	1	3	18,306	0.2	19	15,429	1.2	64	18,200	3.5
2016	1	7	18,678	0.4	6	15,244	0.4	33	18,318	1.8
2017	0	1	18,579	0.1	12	15,533	0.8	18	17,605	1.0
2018	0	0			3			7		
計 <sup>3)</sup>	41	91	280,438	0.3	411	298,075	1.3	943	283,376	3.0

	発病年	年齢(歳)								
		70-79			80-			全年齢		
		患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率
1999		22	9,629	2.3	5	4,559	1.1	86	125,432	0.7
2000		31	10,030	3.1	13	4,840	2.7	104	125,613	0.8
2001		41	10,454	3.9	7	5,085	1.4	115	125,908	0.9
2002		32	10,847	3.0	7	5,353	1.3	97	126,008	0.8
2003		42	11,219	3.7	7	5,631	1.2	116	126,139	0.9
2004		48	11,526	4.2	17	5,949	2.9	128	126,176	1.0
2005		62	11,896	5.2	11	6,335	1.7	158	126,205	1.3
2006		55	12,179	4.5	18	6,728	2.7	167	126,154	1.3
2007		70	12,438	5.6	32	7,112	4.5	165	126,085	1.3
2008		68	12,612	5.4	29	7,486	3.9	172	125,947	1.4
2009		80	12,670	6.3	34	7,869	4.3	213	125,820	1.7
2010		83	12,960	6.4	41	8,177	5.0	229	126,382	1.8
2011		100	13,273	7.5	45	8,540	5.3	248	126,180	2.0
2012		96	13,595	7.1	53	8,914	5.9	251	125,957	2.0
2013		115	13,840	8.3	56	9,275	6.0	275	125,704	2.2
2014		106	14,137	7.5	52	9,622	5.4	267	125,431	2.1
2015		93	14,081	6.6	52	9,943	5.2	232	129,319	1.8
2016		70	13,873	5.0	48	10,356	4.6	165	125,020	1.3
2017		29	14,423	2.0	26	10,716	2.4	86	124,648	0.7
2018		4			3			17		
計 <sup>3)</sup>		1247	207,386	5.5	556	121,418	4.0	3291	1889709	1.4

1) 人口動態統計で分母として使用している人口

2) 人口100万人対年間

3) 人口および罹患率は1999～2016年(2017年以降は未報告が多いと推測されるため)発症年が明らかな例のみを集計した。

発症時年齢不明の者が2名(2010年発症例、2011年発症例)が全年齢には含まれている

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	24	21,206	0.113	26	24,470	0.106	1.07
40-49	44	9,269	0.475	63	9,126	0.690	0.69
50-59	189	7,698	2.455	254	7,748	3.278	0.75
60-69	460	8,811	5.221	524	9,288	5.642	0.93
70-79	554	6,370	8.697	714	7,603	9.391	0.93
80-	209	3,456	6.047	347	6,393	5.428	1.11

注) 人口は2015年の国勢調査結果

発症時の年齢不詳が8人おり、現在調査中である。

表4. 患者の性・発症時年齢分布[病態別]

	全患者	遺伝性プリオン病							分類 未定の CJD <sup>4)</sup>
		孤発性 CJD <sup>1)</sup>	変異型 CJD	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD <sup>2)</sup>	GSS	FFI	その他 <sup>3)</sup>	
性									
男	1483 ( 43 )	1142 ( 44 )	1	39 ( 43 )	225 ( 41 )	66 ( 49 )	3		7
女	1933 ( 57 )	1478 ( 56 )		52 ( 57 )	324 ( 59 )	69 ( 51 )	1	1	8
年齢(歳)									
10-19	4			2 ( 2 )	2 ( 0 )				
20-29	9 ( 0 )	1 ( 0 )		5 ( 5 )	1 ( 0 )	2 ( 1 )			
30-39	37 ( 1 )	14 ( 1 )		9 ( 10 )	2 ( 0 )	12 ( 9 )			
40-49	107 ( 3 )	62 ( 2 )	1	7 ( 8 )	16 ( 3 )	17 ( 13 )	1	1	2
50-59	443 ( 13 )	314 ( 12 )		20 ( 22 )	47 ( 9 )	58 ( 43 )	2		2
60-69	984 ( 29 )	800 ( 31 )		26 ( 29 )	115 ( 21 )	38 ( 28 )	1		4
70-79	1268 ( 37 )	1030 ( 39 )		20 ( 22 )	206 ( 38 )	7 ( 5 )			5
80-89	524 ( 15 )	377 ( 14 )		2 ( 2 )	143 ( 26 )				2
90-99	32	16 ( 1 )			16 ( 3 )				
不明	8	6			1	1			
計	3416 ( 100 )	2620 ( 100 )	1	91 ( 100 )	549 ( 100 )	135 ( 100 )	4	1	15
	3416 ( 100 )	2620 ( 77 )	1	91 ( 3 )	549 ( 16 )	135 ( 4 )	4	1	15
平均(歳)	69.1	69.6		57.7	72.5	55.0	54.5		
標準偏差(歳)	11.0	9.8		16.2	11.5	10.3	6.4		
最年長(歳)	95	95		81	93	75	61		
最年少(歳)	15	22		15	15	22	46		

注1) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

3) 遺伝性プリオン病(挿入変異例)

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

表5. 主要症候の出現頻度

	全患者	孤発性 CJD <sup>1)</sup>	家族性 CJD <sup>2)</sup>	GSS
経過				
進行性(急速進行型)	99 ( 76 )	76 ( 82 )	22 ( 65 )	( 0 )
進行性(緩徐進行型)	28 ( 21 )	16 ( 17 )	11 ( 32 )	1 ( 100 )
WHO基準による症状				
ミオクローヌス	78 ( 60 )	67 ( 72 )	9 ( 26 )	( 0 )
進行性認知症	129 ( 98 )	92 ( 99 )	34 ( 100 )	1 ( 100 )
小脳症状	56 ( 43 )	48 ( 52 )	7 ( 21 )	1 ( 100 )
錐体路徴候	62 ( 47 )	52 ( 56 )	9 ( 26 )	( 0 )
錐体外路徴候	49 ( 37 )	39 ( 42 )	9 ( 26 )	( 0 )
意識障害	60 ( 46 )	50 ( 54 )	9 ( 26 )	( 0 )
感覚障害	11 ( 8 )	11 ( 12 )	( 0 )	( 0 )
視覚障害	43 ( 33 )	39 ( 42 )	4 ( 12 )	( 0 )
精神症状	63 ( 48 )	52 ( 56 )	11 ( 32 )	( 0 )
無動性無言	59 ( 45 )	51 ( 55 )	6 ( 18 )	( 0 )
その他の症状				
起立・歩行障害	108 ( 82 )	86 ( 92 )	19 ( 56 )	1 ( 100 )
構音障害	46 ( 35 )	37 ( 40 )	7 ( 21 )	1 ( 100 )
嚥下障害	63 ( 48 )	51 ( 55 )	9 ( 26 )	1 ( 100 )
膀胱・直腸障害	33 ( 25 )	22 ( 24 )	8 ( 24 )	1 ( 100 )
てんかん発作	7 ( 5 )	5 ( 5 )	2 ( 6 )	( 0 )
ADL				
話す能力	90 ( 69 )	63 ( 68 )	24 ( 71 )	1 ( 100 )
歩行	93 ( 71 )	69 ( 74 )	21 ( 62 )	1 ( 100 )
食事不能	70 ( 53 )	62 ( 67 )	7 ( 21 )	( 0 )
人工呼吸器使用	1 ( 1 )	1 ( 1 )	( 0 )	( 0 )
気管切開	2 ( 2 )	2 ( 2 )	( 0 )	( 0 )
計	131 ( 100 )	93 ( 100 )	34 ( 100 )	1 ( 100 )

注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。  
括弧内は%

表6. 検査所見の出現頻度

	全患者	孤発性 CJD <sup>1)</sup>	家族性 CJD <sup>2)</sup>	GSS
脳波: PSD(あり)	2381 ( 70 )	2112 ( 81 )	186 ( 34 )	14 ( 10 )
脳波: 基礎律動の徐波化(あり)	2455 ( 72 )	1963 ( 75 )	353 ( 64 )	52 ( 39 )
MRI: 高信号	2970 ( 87 )	2348 ( 90 )	512 ( 93 )	43 ( 32 )
計	3416 ( 100 )	2620 ( 100 )	549 ( 100 )	135 ( 100 )

注1) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。  
括弧内は%

表7. プリオン蛋白遺伝子変異の分布

プリオン蛋白 遺伝子変異	全家族性 プリオン病患者	家族性 CJD	GSS	FFI
102(Pro/Leu)	117 ( 17 )	0 ( 0 )	117 ( 90 )	
105(Pro/Leu)	14 ( 2 )	1 ( 0 )	13 ( 10 )	
178(Asp/Asn)	6 ( 1 )	2 ( 0 )		4 ( 100 )
180(Val/Ile)	340 ( 51 )	340 ( 63 )		
196(Glu/Lys)	1 ( 0 )	1 ( 0 )		
200(Glu/Lys)	92 ( 14 )	92 ( 17 )		
203(Val/Ile)	3 ( 0 )	3 ( 1 )		
208(Arg/His)	1 ( 0 )	1 ( 0 )		
210(Val/Ile)	1 ( 0 )	1 ( 0 )		
232(Met/Arg)	83 ( 12 )	83 ( 15 )		
180+232	4 ( 1 )	4 ( 1 )		
insersion	9 ( 1 )	9 ( 2 )		
不明	0			
合計	671 ( 100 )	537 ( 100 )	130 ( 100 )	4 ( 100 )

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

表8. プリオン蛋白遺伝子codon 129、codon 219の分布

	codon 129	codon 219			合計
		Glu/Glu	Glu/Lys	Lys/Lys	
全患者	Met/Met	2155 ( 92 )	22 ( 100 )	3 ( 100 )	2180 ( 92 )
	Met/Val	177 ( 8 )			177 ( 7 )
	Val/Val	10 ( 0 )			10 ( 0 )
	合計	2342 ( 100 )	22 ( 100 )	3 ( 100 )	2367 ( 100 )
	合計	2342 ( 99 )	22 ( 1 )	3 ( 0 )	2367 ( 100 )
全測定者 <sup>1)</sup>	Met/Met	3533 ( 92 )	133 ( 98 )	8 ( 100 )	3674 ( 92 )
	Met/Val	286 ( 7 )	3 ( 2 )		289 ( 7 )
	Val/Val	13 ( 0 )			13 ( 0 )
	合計	3832 ( 100 )	136 ( 100 )	8 ( 100 )	3976 ( 100 )
	合計	3832 ( 96 )	136 ( 3 )	8 ( 0 )	3976 ( 100 )

1):サーベイランスで遺伝子検索を行った者すべて(委員会ではプリオン病を否定されたものを含む)

表9. 死亡者の発病から死亡までの期間

発病から死亡までの期間(月)	全患者	孤発性	硬膜移植	家族性	GSS
		CJD <sup>1)</sup>	歴のある CJD	CJD <sup>2)</sup>	
0-11	1294 ( 44 )	1109 ( 48 )	35 ( 39 )	142 ( 33 )	3 ( 3 )
12-23	864 ( 29 )	684 ( 29 )	30 ( 33 )	136 ( 32 )	9 ( 10 )
24-35	413 ( 14 )	333 ( 14 )	12 ( 13 )	59 ( 14 )	8 ( 9 )
36-47	155 ( 5 )	97 ( 4 )	6 ( 7 )	36 ( 8 )	15 ( 16 )
48-59	86 ( 3 )	56 ( 2 )	2 ( 2 )	17 ( 4 )	9 ( 10 )
60-71	45 ( 2 )	21 ( 1 )	0 ( 0 )	14 ( 3 )	8 ( 9 )
72-83	23 ( 1 )	7 ( 0 )	1 ( 1 )	5 ( 1 )	9 ( 10 )
84-95	22 ( 1 )	7 ( 0 )	1 ( 1 )	5 ( 1 )	9 ( 10 )
96-107	15 ( 1 )	3 ( 0 )	1 ( 1 )	3 ( 1 )	8 ( 9 )
108-119	8 ( 0 )	4 ( 0 )	0 ( 0 )	1 ( 0 )	3 ( 3 )
120-	20 ( 1 )	5 ( 0 )	2 ( 2 )	5 ( 1 )	8 ( 9 )
不明	10 ( 0 )	7 ( 0 )		1 ( 0 )	2 ( 2 )
合計	2955 ( 100 )	2333 ( 100 )	90 ( 100 )	424 ( 100 )	91 ( 100 )
平均(月)	20.0	17.0	23.3	25.2	70.2
標準偏差(月)	22.2	16.1	28.4	26.2	49.4
最大(月)	294	202	206	250	294
最小(月)	1	1	1	2	10

注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)



表10. 診断分類

	確実例	ほぼ確実例	疑い例	合計
sCJD	278 ( 11 )	1963 ( 75 )	379 ( 14 )	2620 ( 100 )
dCJD	41 ( 45 )	35 ( 38 )	15 ( 16 )	91 ( 100 )
fCJD	70 ( 13 )	470 ( 86 )	9 ( 2 )	549 ( 100 )
GSS	12 ( 9 )	120 ( 89 )	3 ( 2 )	135 ( 100 )
FFI	3	1		4

未確定の者は除外している

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

sCJD: 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病

dCJD: 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病

fCJD: 家族性クロイツフェルト・ヤコブ病

GSS: ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病

FFI: 致死性家族性不眠症

sCJD, dCJD

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

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

疑い例: ほぼ確実例と同じ臨床症状を示すが, PSDを欠く.

fCJD, GSS, FFI

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

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

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

	死亡者数	剖検実施者数	剖検実施率(%)
孤発性CJD	2333	279	12
変異型CJD	1	1	100
硬膜移植歴を有するCJD	90	39	43
家族性CJD	424	71	17
GSS	91	13	14
FFI	4	3	75
分類未定のCJD	12	1	8
合計	2955	407	14

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

表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のもととなった病態

病態(疾患)	人数 ( % )
脳腫瘍	69 ( 45 )
脳出血	25 ( 16 )
未破裂動脈瘤	10 ( 6 )
脳血腫	7 ( 5 )
奇形	8 ( 5 )
事故	7 ( 5 )
顔面痙攣	19 ( 12 )
三叉神経痛	7 ( 5 )
その他 <sup>1)</sup>	2 ( 1 )
計	154 ( 100 )

1)後縦靭帯骨化症1例、外傷後てんかんのfocus除去手術1例

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

表13. 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													
1975																																1	1	
76																																		
77																																		
78													1	1																				
79				1						1																								
1980					1	1																										1		
81	1			1												1																		
82	4			2		1							1																					
83	6			1	5	1						1																				1		
84	12	2		4	1	1	1	2				1	1						2															
85	12	1	1	2	2		2		1	2																								
86	10	1	2	3	2	4	4	2					3																					
87	8	2	1	3	1		2		2		1																							
88	1					1				1																								
89	2																																	
1990											1																							
91	1																																	
92																																		
93	1				1											1																		
合計	58	6	4	17	13	9	9	4	4	4	3	2	3	6	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3		154	

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

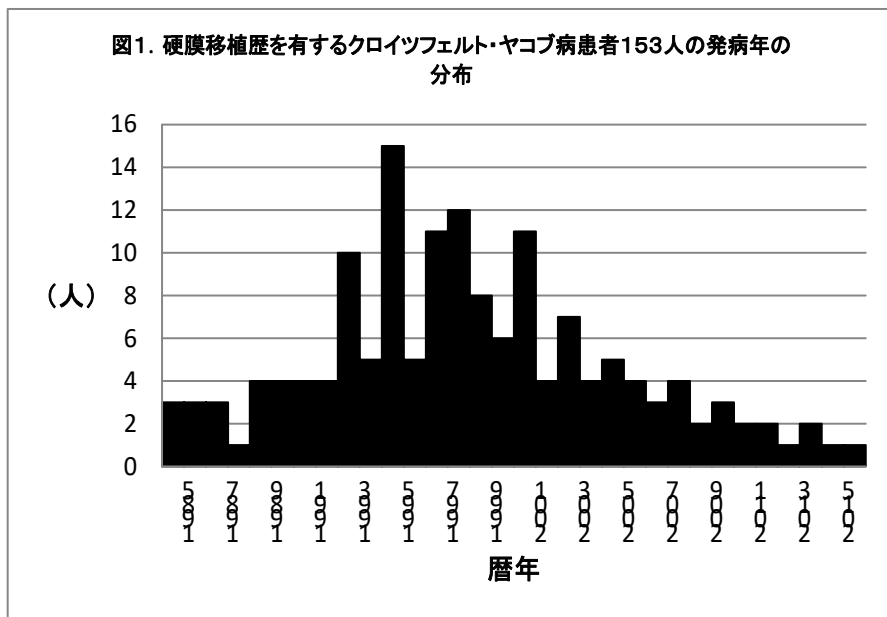
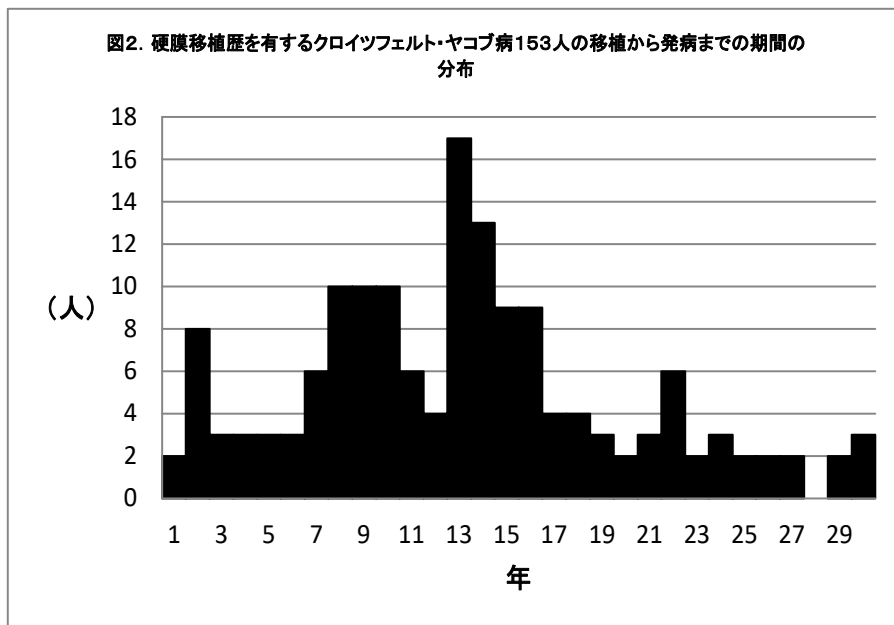


図2. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者153人の移植から発病までの期間の分布



プリオン病のサーベイランス結果  
〔2019（平成31）年2月開催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】

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

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

また、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、2019（平成31）年2月7日、8日の2日間に渡って開催されたサーベイランス委員会で検討された結果を加えた現状を報告

する。

## 【結 果】

1. 1999（平成11）年4月1日から2019（平成31）年1月までに研究班事務局では臨床調査個人票や本サーベイランスを進めていく中で判明してきた6950件（重複例を含む）の情報を得ている。このうち2019（平成31）年2月8日現在までに合計3503人がプリオン病としてサーベイランス委員会で認められ、登録された。

2. 表1に登録患者の性・発病年の分布を示す。発病年は、登録例全員では2013（平成25）年が277例で最も多く、次いで2014（平成26）年（272例）、2012（平成14）年（253例）、2011（平成23）年（251例）となっている。表1に示すように近年（2016〔平成28〕年以降）はいまだに人口動態統計によるクロイツフェルト・ヤコブ病の死亡数との乖離があるため、今後登録患者数が増える可能性はある。表2に年齢別年次別患者数と罹患率を示す。60歳以上ではいずれの年齢階級においても2000年代前半と比較して後半の患者数、罹患率の上昇が見られた。表3に人口あたりの患者数を性・年齢別に示す。男女とも70歳代で人口あたりの患者数が最も多かった。39歳以下と80歳以上を除いてすべての年齢階級で女の人口あたりの患者数が男に比べて多い傾向が観察された。なおこの数値は報告患者数を人口（2015〔平成27〕年国勢調査人口）で除したものであり、年間の罹患率とは異なる。

3. 表4に発病時の年齢分布を病態別に示す。登録症例3503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2686例（77%）、獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病は1例の変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）を除いてすべて硬膜移植歴を有し（以下、「dCJD」という。）91例（3%）である。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。）が566例（16%、このうち553例はプリオン蛋白遺伝子の変異が確認されている。13例はクロイツフェルト・ヤコブ病の家族歴を有する症例で、プリオン蛋白遺伝子の変異がないか、遺伝子未検索である）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（以下、「GSS」という。）が139例（4%）、致死性家族性不眠症（以下、「FFI」という。）が4例であった。またCJDは確定しているもののプリオン蛋白遺伝子検索中や硬膜移植歴の確認中などで分類未定の者が合計15例存在する。全患者で見ると70歳代の患者が最も多く、発病時の平均年齢は69.2歳であった。発病時年齢の平均はdCJD及びGSSが50歳代で、低い傾向が見られた。

プリオン病の病態別に主要症状・所見の出現頻度を表5に示す。なお、調査票の様式が2017年度から更新されたため、本表は新しい調査票で集計された患者のみを集計している。表6に脳波と脳のMRI所見の出現頻度を示す（表6も新様式のみを集計である）。

4. プリオン蛋白遺伝子検索は2510例で実施されており、このうち19例を除く2491例で結果が判明していた。2491例のうちプリオン蛋白遺伝子の変異を認めたのは677例で、このうち671例が遺伝性プリオン病として登録されている。遺伝子変異の詳細は表7に示す。また、codon 129とcodon 219の分布を全登録患者、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（再掲）と全測定者別に表8に示す。なお、既に死亡した本人のプリオン蛋白遺伝子の検

索は行われていないが、家族で異常が認められているために診断がついた症例などもあり、この結果と表4は必ずしも一致していない。また、sCJDとされている症例の中にはプリオン蛋白遺伝子検索が行われていない者もいる。

遺伝子変異に関する情報が得られた場合、患者及びその家族に対して不利益をもたらすことを理由に告知を行わないことは、医療行為等を介する伝播につながりかねないと研究班では考え、むしろ、積極的にその遺伝子変異の持つ意味について説明を行うこととしている。告知については、基本的には主治医が行うことを原則としているが、必要に応じてサーベイランス委員会も協力している。また研究班には遺伝に関して造詣の深いカウンセリングの専門家も参加しており、要請があればサポートを行う体制を整えている。

5. 追跡調査を含めて既に3094人の死亡が確認されている（2019〔平成31〕年3月現在）。プリオン病の病態別に発病から死亡までの期間の分布を表9に示す。sCJDは全期間の平均が1年強（17.0月）だが、dCJDとgCJDではやや長い傾向が観察された。GSSは長期にわたる経過を示す者の割合が高かった。

6. 診断は表10に示すとおりである。剖検率は全体では13.5%であるが、dCJDやgCJDでは剖検率がやや高い傾向が観察された。なお、剖検されているが、まだその結果が判明していない者に対しては情報収集を続けており、今後診断の確実度が上がることが期待される。また、サーベイランス委員会では診断確定のためには剖検は重要と考えており、剖検実施に対するサポートも実施している。

7. これまでに本サーベイランスで登録された硬膜移植歴を有するCJD症例（dCJD）は表4に示すように合計91名である。今回の委員会では新たに登録された症例はなかった。

今回は硬膜移植歴を有するCJD患者の新たな登録はなかったもので、わが国で判明している硬膜移植歴を有するCJD患者の状況に変化はない。詳細については下記に示す以前の報告書を参照していただきたい。

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

以上

表1. 患者の性・発病年の分布

		罹患数			死亡数(参考、人口動態統計) <sup>1)</sup>		
		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	23 ( 2 )	34 ( 2 )	57 ( 2 )			
	1999	32 ( 2 )	54 ( 3 )	86 ( 2 )	51	64	115
	2000	48 ( 3 )	56 ( 3 )	104 ( 3 )	44	69	113
	2001	54 ( 4 )	61 ( 3 )	115 ( 3 )	62	61	123
	2002	47 ( 3 )	50 ( 3 )	97 ( 3 )	54	80	134
	2003	47 ( 3 )	69 ( 3 )	116 ( 3 )	70	72	142
	2004	58 ( 4 )	71 ( 4 )	129 ( 4 )	68	97	165
	2005	73 ( 5 )	86 ( 4 )	159 ( 5 )	72	83	155
	2006	58 ( 4 )	109 ( 5 )	167 ( 5 )	70	103	173
	2007	77 ( 5 )	89 ( 4 )	166 ( 5 )	70	97	167
	2008	73 ( 5 )	99 ( 5 )	172 ( 5 )	96	107	203
	2009	94 ( 6 )	119 ( 6 )	213 ( 6 )	79	87	166
	2010	97 ( 6 )	133 ( 7 )	230 ( 7 )	93	125	218
	2011	109 ( 7 )	142 ( 7 )	251 ( 7 )	107	112	219
	2012	108 ( 7 )	145 ( 7 )	253 ( 7 )	99	142	241
	2013	126 ( 8 )	151 ( 8 )	277 ( 8 )	116	136	252
	2014	119 ( 8 )	153 ( 8 )	272 ( 8 )	115	130	245
2015	108 ( 7 )	131 ( 7 )	239 ( 7 )	120	143	263	
2016	81 ( 5 )	95 ( 5 )	176 ( 5 )	115	144	259	
2017	50 ( 3 )	60 ( 3 )	110 ( 3 )	127	165	292	
2018	13 ( 1 )	33 ( 2 )	46 ( 1 )				
	不詳	2	4	6			
計		1514 ( 100, 43 )	1989 ( 100, 57 )	3503 ( 100, 100 )	1628	2017	3645

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

注) 括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)



表2. 患者の年齢別発病年の分布

	発病年	年齢(歳)								
		-39		40-49		50-59			60-69	
		患者数	患者数	人口 <sup>1)</sup> (千人)	罹患率 <sup>2)</sup>	患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)
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	3	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	18	19,052	0.9	38	15,636	2.4
2004	3	5	15,533	0.3	15	18,806	0.8	40	15,921	2.5
2005	4	6	15,619	0.4	26	18,968	1.4	49	15,950	3.1
2006	2	1	15,419	0.1	25	19,085	1.3	66	15,677	4.2
2007	2	5	15,685	0.3	20	18,324	1.1	37	16,216	2.3
2008	3	7	15,908	0.4	14	17,495	0.8	51	16,901	3.0
2009	3	7	16,127	0.4	29	16,712	1.7	60	17,698	3.4
2010	4	6	16,617	0.4	27	16,264	1.7	68	18,285	3.7
2011	0	4	16,992	0.2	34	15,793	2.2	65	18,392	3.5
2012	0	6	17,400	0.3	26	15,469	1.7	72	18,349	3.9
2013	0	5	17,794	0.3	22	15,295	1.4	77	18,262	4.2
2014	2	7	17,943	0.4	28	15,268	1.8	74	18,027	4.1
2015	1	3	18,306	0.2	19	15,429	1.2	65	18,200	3.6
2016	2	8	18,678	0.4	6	15,244	0.4	36	18,318	2.0
2017	0	2	18,579	0.1	14	15,533	0.9	26	17,605	1.5
2018	0	0			6			16		
計 <sup>3)</sup>	43	93	280,438	0.3	417	298,075	1.3	969	283,376	3.1

	発病年	年齢(歳)								
		70-79			80-			全年齢		
		患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率
1999	22	9,629	2.3	5	4,559	1.1	86	125,432	0.7	
2000	31	10,030	3.1	13	4,840	2.7	104	125,613	0.8	
2001	41	10,454	3.9	7	5,085	1.4	115	125,908	0.9	
2002	32	10,847	3.0	7	5,353	1.3	97	126,008	0.8	
2003	42	11,219	3.7	7	5,631	1.2	116	126,139	0.9	
2004	48	11,526	4.2	18	5,949	3.0	129	126,176	1.0	
2005	63	11,896	5.3	11	6,335	1.7	159	126,205	1.3	
2006	55	12,179	4.5	18	6,728	2.7	167	126,154	1.3	
2007	70	12,438	5.6	32	7,112	4.5	166	126,085	1.3	
2008	68	12,612	5.4	29	7,486	3.9	172	125,947	1.4	
2009	80	12,670	6.3	34	7,869	4.3	213	125,820	1.7	
2010	83	12,960	6.4	41	8,177	5.0	230	126,382	1.8	
2011	101	13,273	7.6	46	8,540	5.4	251	126,180	2.0	
2012	97	13,595	7.1	52	8,914	5.8	253	125,957	2.0	
2013	117	13,840	8.5	56	9,275	6.0	277	125,704	2.2	
2014	108	14,137	7.6	53	9,622	5.5	272	125,431	2.2	
2015	97	14,081	6.9	54	9,943	5.4	239	129,319	1.8	
2016	73	13,873	5.3	51	10,356	4.9	176	125,020	1.4	
2017	33	14,423	2.3	35	10,716	3.3	110	124,648	0.9	
2018	16			8			46			
計 <sup>3)</sup>	1277	207,386	5.6	577	121,418	4.1	3378	1889709	1.4	

1) 人口動態統計で分母として使用している人口

2) 人口100万人対年間

3) 人口および罹患率は1999～2016年(2017年以降は未報告が多いと推測されるため)発症年が明らかな例のみを集計した。

発症時年齢不明の者が2名(2010年発症例、2011年発症例)が全年齢には含まれている

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	26	21,206	0.123	26	24,470	0.106	1.15
40-49	44	9,269	0.475	65	9,126	0.712	0.67
50-59	190	7,698	2.468	259	7,748	3.343	0.74
60-69	472	8,811	5.357	538	9,288	5.792	0.92
70-79	561	6,370	8.807	737	7,603	9.694	0.91
80-	218	3,456	6.308	361	6,393	5.647	1.12

注) 人口は2015年の国勢調査結果  
発症時の年齢不詳が8人おり、現在調査中である。

表4. 患者の性・発病時年齢分布[病態別]

	全患者	孤発性 CJD <sup>1)</sup>	変異型 CJD	硬膜移植 歴のある CJD	遺伝性プリオン病				分類 未定の CJD <sup>4)</sup>
					遺伝性 CJD <sup>2)</sup>	GSS	FFI	その他 <sup>3)</sup>	
性									
男	1514 ( 43 )	1169 ( 44 )	1	39 ( 43 )	228 ( 40 )	67 ( 48 )	3		7
女	1989 ( 57 )	1517 ( 56 )		52 ( 57 )	338 ( 60 )	72 ( 52 )	1	1	8
年齢(歳)									
10-19	4			2 ( 2 )	2 ( 0 )				
20-29	10 ( 0 )	1 ( 0 )		5 ( 5 )	1 ( 0 )	3 ( 2 )			
30-39	38 ( 1 )	14 ( 1 )		9 ( 10 )	3 ( 1 )	12 ( 9 )			
40-49	109 ( 3 )	62 ( 2 )	1	7 ( 8 )	16 ( 3 )	19 ( 14 )	1	1	2
50-59	449 ( 13 )	318 ( 12 )		20 ( 22 )	48 ( 8 )	59 ( 42 )	2		2
60-69	1010 ( 29 )	823 ( 31 )		26 ( 29 )	118 ( 21 )	38 ( 27 )	1		4
70-79	1298 ( 37 )	1053 ( 39 )		20 ( 22 )	213 ( 38 )	7 ( 5 )			5
80-89	545 ( 16 )	393 ( 15 )		2 ( 2 )	148 ( 26 )				2
90-99	32	16 ( 1 )			16 ( 3 )				
不明	8	6			1	1			
計	3503 ( 100 )	2686 ( 100 )	1	91 ( 100 )	566 ( 100 )	139 ( 100 )	4	1	15
	3503 ( 100 )	2686 ( 77 )	1	91 ( 3 )	566 ( 16 )	139 ( 4 )	4	1	15
平均(歳)	69.2	69.7		57.7	72.6	54.6	54.5		
標準偏差(歳)	11.0	9.8		16.2	11.5	10.5	6.4		
最年長(歳)	95	95		81	93	75	61		
最年少(歳)	15	22		15	15	22	46		

注1) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

3) 遺伝性プリオン病(挿入変異例)

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

表5. 主要症候等の出現頻度

	全患者	孤発性 CJD <sup>1)</sup>	遺伝性 CJD <sup>2)</sup>	GSS
経過				
進行性(急速進行型)	177 ( 73 )	142 ( 79 )	33 ( 60 )	1 ( 13 )
進行性(緩徐進行型)	63 ( 26 )	36 ( 20 )	21 ( 38 )	6 ( 75 )
進行性ではない	4 ( 2 )	2 ( 1 )	1 ( 2 )	1 ( 13 )
WHO基準による症状				
ミオクローヌス	158 ( 65 )	138 ( 77 )	16 ( 29 )	2 ( 25 )
進行性認知症	238 ( 98 )	117 ( 65 )	54 ( 98 )	5 ( 63 )
小脳症状	107 ( 44 )	85 ( 47 )	15 ( 27 )	7 ( 88 )
錐体路徴候	115 ( 47 )	99 ( 55 )	13 ( 24 )	2 ( 25 )
錐体外路徴候	87 ( 36 )	73 ( 41 )	13 ( 24 )	
意識障害	110 ( 45 )	96 ( 53 )	12 ( 22 )	1 ( 13 )
感覚障害	20 ( 8 )	15 ( 8 )	1 ( 2 )	4 ( 50 )
視覚障害	86 ( 35 )	76 ( 42 )	10 ( 18 )	
精神症状	125 ( 51 )	105 ( 58 )	18 ( 33 )	2 ( 25 )
無動性無言	125 ( 51 )	111 ( 62 )	12 ( 22 )	
その他の症状				
起立・歩行障害	198 ( 81 )	156 ( 87 )	32 ( 58 )	8 ( 100 )
構音障害	93 ( 38 )	72 ( 40 )	13 ( 24 )	7 ( 88 )
嚥下障害	104 ( 43 )	87 ( 48 )	14 ( 25 )	1 ( 13 )
膀胱・直腸障害	48 ( 20 )	36 ( 20 )	8 ( 15 )	2 ( 25 )
てんかん発作	19 ( 8 )	17 ( 9 )	2 ( 4 )	
ADL				
話す能力	173 ( 71 )	130 ( 72 )	37 ( 67 )	4 ( 50 )
歩行	184 ( 75 )	140 ( 78 )	35 ( 64 )	7 ( 88 )
食事不能	125 ( 51 )	111 ( 62 )	13 ( 24 )	
人工呼吸器使用	1 ( 0 )	1 ( 1 )		
気管切開	2 ( 1 )	2 ( 1 )		
計	244 ( 100 )	180 ( 100 )	55 ( 100 )	8 ( 100 )

注1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

括弧内は%

表6. 検査所見の出現頻度

	全患者	孤発性 CJD <sup>1)</sup>	遺伝性 CJD <sup>2)</sup>	GSS
脳波: PSD(あり)	71 ( 60 )	65 ( 73 )	6 ( 26 )	14 ( 200 )
脳波: 基礎律動の徐波化(あり)	39 ( 33 )	26 ( 29 )	11 ( 48 )	2 ( 29 )
MRI: 高信号	94 ( 79 )	75 ( 84 )	18 ( 78 )	1 ( 14 )
計	119 ( 100 )	89 ( 100 )	23 ( 100 )	7 ( 100 )

注1) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。  
括弧内は%

表7. プリオン蛋白遺伝子変異の分布

プリオン蛋白 遺伝子変異	全遺伝性 プリオン病患者	遺伝性 CJD	GSS	FFI
102(Pro/Leu)	121 ( 18 )		121 ( 90 )	
105(Pro/Leu)	14 ( 2 )	1 ( 0 )	13 ( 10 )	
178(Asp/Asn)	6 ( 1 )	2 ( 0 )		4 ( 100 )
180(Val/Ile)	351 ( 51 )	351 ( 63 )		
196(Glu/Lys)	1 ( 0 )	1 ( 0 )		
200(Glu/Lys)	92 ( 13 )	92 ( 17 )		
203(Val/Ile)	3 ( 0 )	3 ( 1 )		
208(Arg/His)	1 ( 0 )	1 ( 0 )		
210(Val/Ile)	1 ( 0 )	1 ( 0 )		
232(Met/Arg)	89 ( 13 )	89 ( 16 )		
180+232	4 ( 1 )	4 ( 1 )		
insersion	8 ( 1 )	8 ( 1 )		
不明	0			
合計	691 ( 100 )	553 ( 100 )	134 ( 100 )	4 ( 100 )

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

表8. プリオン蛋白遺伝子codon 129、codon 219の分布

	codon 129	codon 219			合計
		Glu/Glu	Glu/Lys	Lys/Lys	
全患者	Met/Met	2218 ( 92 )	24 ( 100 )	3 ( 100 )	2245 ( 92 )
	Met/Val	181 ( 8 )			181 ( 7 )
	Val/Val	10 ( 0 )			10 ( 0 )
	合計	2409 ( 100 )	24 ( 100 )	3 ( 100 )	2436 ( 100 )
	合計	2409 ( 99 )	24 ( 1 )	3 ( 0 )	2436 ( 100 )
孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(再掲)	Met/Met	1629 ( 95 )	8 ( 100 )	1 ( 100 )	1638 ( 95 )
	Met/Val	68 ( 4 )			68 ( 4 )
	Val/Val	10 ( 1 )			10 ( 1 )
	合計	1707 ( 100 )	8 ( 100 )	1 ( 100 )	1716 ( 100 )
	合計	1707 ( 99 )	8 ( 0 )	1 ( 0 )	1716 ( 100 )
全測定者 <sup>1)</sup>	Met/Met	3605 ( 92 )	135 ( 98 )	8 ( 100 )	3748 ( 92 )
	Met/Val	290 ( 7 )	3 ( 2 )		293 ( 7 )
	Val/Val	13 ( 0 )			13 ( 0 )
	合計	3908 ( 100 )	138 ( 100 )	8 ( 100 )	4054 ( 100 )
	合計	3908 ( 96 )	138 ( 3 )	8 ( 0 )	4054 ( 100 )

1): サーベイランスで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)

表9. 死亡者の発病から死亡までの期間

発病から死亡までの期間(月)	全患者	孤発性CJD <sup>1)</sup>	硬膜移植歴のあるCJD	遺伝性CJD <sup>2)</sup>	GSS
0-11	1345 ( 43 )	1149 ( 47 )	35 ( 39 )	153 ( 34 )	3 ( 3 )
12-23	897 ( 29 )	710 ( 29 )	30 ( 33 )	143 ( 32 )	9 ( 10 )
24-35	444 ( 14 )	359 ( 15 )	12 ( 13 )	64 ( 14 )	8 ( 9 )
36-47	167 ( 5 )	107 ( 4 )	6 ( 7 )	38 ( 8 )	15 ( 16 )
48-59	90 ( 3 )	60 ( 2 )	2 ( 2 )	17 ( 4 )	9 ( 10 )
60-71	47 ( 2 )	22 ( 1 )	0 ( 0 )	15 ( 3 )	8 ( 9 )
72-83	24 ( 1 )	7 ( 0 )	1 ( 1 )	6 ( 1 )	9 ( 10 )
84-95	22 ( 1 )	7 ( 0 )	1 ( 1 )	5 ( 1 )	9 ( 10 )
96-107	15 ( 0 )	3 ( 0 )	1 ( 1 )	3 ( 1 )	8 ( 9 )
108-119	9 ( 0 )	4 ( 0 )	0 ( 0 )	1 ( 0 )	4 ( 4 )
120-	21 ( 1 )	5 ( 0 )	2 ( 2 )	6 ( 1 )	8 ( 9 )
不明	13 ( 0 )	9 ( 0 )		1 ( 0 )	2 ( 2 )
合計	3094 ( 100 )	2442 ( 100 )	90 ( 100 )	452 ( 100 )	92 ( 100 )
平均(月)	20.2	17.2	23.3	25.2	70.7
標準偏差(月)	22.2	16.1	28.4	26.6	49.1
最大(月)	294	202	206	250	294
最小(月)	1	1	1	2	10

注1) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

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

表10. 診断分類

	確実例	ほぼ確実例	疑い例	合計
sCJD	290 ( 11 )	2003 ( 75 )	393 ( 15 )	2686 ( 100 )
dCJD	41 ( 45 )	35 ( 38 )	15 ( 16 )	91 ( 100 )
gCJD	72 ( 13 )	485 ( 86 )	9 ( 2 )	566 ( 100 )
GSS	12 ( 9 )	124 ( 89 )	3 ( 2 )	139 ( 100 )
FFI	3	1		4

未確定の者は除外している

括弧内は% (四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

sCJD: 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病

dCJD: 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病

gCJD: 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病

GSS: ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病

FFI: 致死性家族性不眠症

sCJD, dCJD

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

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

疑い例: ほぼ確実例と同じ臨床症状を示すが, PSDを欠く.

gCJD, GSS, FFI

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

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

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

### Ⅲ. 分担研究報告

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

分担研究報告書

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

サーベイランスデータに基づくわが国のプリオン病の疫学像  
(1999-2018年データ)

研究分担者：中村 好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門

研究協力者：小佐見 光樹 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門

研究代表者：水澤英洋 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

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

研究分担者：齊藤延人 東京大学医学部附属病院・脳神経外科

研究分担者：北本哲之 東北大学大学院医学系研究科・病態神経学

研究分担者：金谷泰宏 国立保健医療科学院健康危機管理研究部

研究分担者：村山繁雄 東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・  
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・放射線科学分野

研究分担者：佐藤克也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション  
分野（神経内科学）

研究分担者：太組一朗 聖マリアンナ医科大学・脳神経外科学

研究分担者：佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野・神経内科学

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

研究分担者：小野寺理 新潟大学脳研究所・神経内科学

研究分担者：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・神経内科学

研究分担者：望月秀樹 大阪大学大学院医学系研究科・神経内科学

研究分担者：阿部康二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・脳神経内科学

研究分担者：村井弘之 国際医療福祉大学医学部神経内科学

研究分担者：松下拓也 九州大学病院・神経内科

研究分担者：黒岩義之 財務省診療所

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：塚本 忠 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院・  
脳神経内科

研究協力者：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

1999年4月～2018年7月までにクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランス委員会でプリオン病と認定された症例は3416人にのぼり、昨年度から231人増加した。病態分類別の分布は主に、孤発性CJDが77%、家族性CJDが16%、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病が4%、硬膜移植歴を有するCJDが3%であった。プリオン病の罹患率は年々増加しているが、この背景には、プリオン病の患者が真に増加しているのではなく、全国の神経内科医の間でプリオン病の認知度が向上しているためと解釈するのが自然である。新たな検査法の導入やCJDサーベイランス委員会による診断支援体制の確立などにより、以前は診断がつかずに死亡していた症例（主に高齢層）が、適切にプリオン病と診断されるようになったことが罹患率上昇の主な要因と考えられる。

### A. 研究目的

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

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

### B. 研究方法

#### （サーベイランス体制・情報源）

「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」が組織した「CJDサーベイランス委員会」により、1999年4月以降、プリオン病の全国サーベイランスが実施されている。サーベイランスの目的は、(1) 国内で発生する全てのプリオン病を把握することによりわが国のプリオン病の疫学像を明らかにすること、(2) 国内における変異型CJD（vCJD）の発生を監視することの2点にある。

全国を10のブロックに分け、その各々にCJDサーベイランス委員（神経内科や精神科の専門医）を配置し、各都道府県のCJD担当専門医（神経難病専門医）からの協力を得て、全例訪問調査による詳細な情報収集を行った。

サーベイランスの情報源は次の3つの経路で入手した。

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

これらの端緒を元に、全ての調査は患者もしくは家族の同意が得られた場合にのみ実施した。収集されたすべての情報をCJDサーベイランス委員会（年2回実施）で1例ずつ検討し、プリオン病かどうかの認定（最終診断）、診断の確実度、原因などを詳細に評価した。さらに、プリオン病と認定された症例については、死亡例を除き定期的に主治医に調査票を送付して追跡調査を行った（生存例は現在も追跡中）。

#### （分析対象）

1999年4月から2018年7月までの期間中に得られた6763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3416人（昨年度から1年間で231人増加）を分析対象とした。なお、硬膜移植歴を有するCJD（dCJD）については、CJDサーベイラ

ンス委員会の設置以前に実施された 1996 年の全国調査および 1997–99 年の類縁疾患調査により dCJD と認定された 65 人を合わせた合計 154 人（昨年度から増加なし）を分析対象とした。

#### （倫理面への配慮）

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

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

### C. 研究結果

#### （発病者数の年次推移）

サーベイランスデータから発病者数の推移（棒グラフ）を示し、人口動態調査データから死亡数の推移（折れ線グラフ）を示した（図1）。2000年以降、発病者数は増加傾向が認められたが、2010年以降は200～250人の間でほぼ横ばいで推移している。新規患者の情報がCJDサーベイランス委員会に提供され、プリオン病と認定（最終診断）されるまでの期間は、早くて半年（長くても数年）を要する。そのため、ここ数年の発病者数は今後も増加が見込まれる。特に、直近の2018年では未報告例や未検討例が多く含まれているため、発病者数は見かけ上（現段階では）少なくなっている。

わが国の人口動態統計の死因分類として使用されている第10回修正国際疾病分類（ICD-10th）では、プリオン病はA81.0（クロイツフェルト・ヤコブ病）とA81.8（中枢神経系のその他の非定型ウイルス感染症）に該当する。図1に示す死亡数は、このどちらかの病名（＝コード）が主治医によって死亡診断書に記載された死亡者の総数を意味している。2005年あたりから発病者数と死亡数との間のギャップが小さくなっており、この傾向は、サーベイランスの患者捕捉率が近年上昇してきていることを示している（直近で

は9割以上補足できていると推察できる。）すなわち、主治医から適切に患者情報がCJDサーベイランス委員会に提供され、正確にプリオン病と確定診断（あるいは除外診断）されるようになってきていることがうかがえる。

#### （罹患率の年次推移）

2015年（直近）におけるわが国のプリオン病罹患率（人口100万人対年間）は1.8であり、サーベイランスが始まった1999年の罹患率（0.7）と比べて約2倍以上に上昇している（図2）。この罹患率の上昇を詳細に分析するために、年齢階級別の罹患率を観察したところ、40歳代と50歳代の年齢層では罹患率がおおむね横ばいなのに対し、それより高い年齢層（60歳代、70歳代、80歳以上）では上昇する傾向が見られた。（図3）

#### （病態分類別の特徴）

孤発性CJD（sCJD）は2620人（77%）、遺伝性プリオン病では、家族性CJD（fCJD）が549人（16%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）が135人（4%）、致死性家族性不眠症（FFI）が4人であった。獲得性CJDでは、vCJDが1人、dCJDが91人（3%）であった。分類未定で情報収集中のCJDは15人であった。（図4、表1）これらの15人については現在追加情報収集中であり、追加情報に基づいて病態が決定される予定である。

#### （性差）

全体のうち男が1483例（43%）、女が1933例（57%）と、これまでの報告と同様に女がやや多い傾向が見られた（図5）。

性・年齢別の人口あたりの患者数（年齢調整済）は男女ともに年齢とともに増加し、70歳代が最も多かった（図6）。40–70歳代までは女の患者数が男よりも多い一方で、80歳以上では逆

に、男の患者数が女よりも多い傾向が認められた。なお、この数値は報告患者数を各年齢層の人口で除したものであり、年間の罹患率とは異なる。

#### (発病時の平均年齢)

病態分類別の発病時平均年齢(標準偏差)は、全体では 69.1 (11.0) 歳であった。sCJD 69.6 (9.8) 歳や fCJD 72.5 (11.5) 歳が高齢発病なのに対して、GSS 55.0 (10.3) 歳や dCJD 57.7 (16.2) 歳は比較的若年発病であった。(表 1、図 7) ただし、dCJD の発病時年齢は、硬膜を移植した年齢と異常プリオンの潜伏期間に依存する。

#### (主要症候・検査所見の特徴)

プリオン病の主要な症候と検査所見について表 2 と表 3 に示した。

プリオン病には、脳波上の周期性同期生放電(PSD)や MRI での脳萎縮や皮質の高信号などの重要な所見が見られない例も多く存在する。たとえば、遺伝性プリオン病では PSD を欠く例が多い。表 3 に示す通り、家族性 CJD の 66%、GSS の 86% で PSD を欠くことが観察された。

#### (死亡者の特徴)

追跡調査を含めて現段階で 2955 人の死亡(昨年度より 277 人増)が確認された(図 8)。発病から死亡までの平均期間(標準偏差)は、全体では 20.0 (22.2) ヶ月であり、わが国では発病からおよそ 1 年半で死亡することが明らかとなった(図 9)。病態分類別では、sCJD が 17.0 (16.1) ヶ月と最も短く、次いで dCJD 23.3 (28.4) ヶ月、fCJD 25.2 (26.2) ヶ月であった。GSS は 70.2 (4.4) ヶ月と最も長かった。

#### (診断の確実性)

WHO 分類に基づく診断の確実度は、病態分

類別に sCJD (確実例: 11%、ほぼ確実例: 75%、疑い例: 14%)、dCJD (45%、38%、16%)、fCJD (13%、86%、2%)、GSS (12%、89%、2%) であり、すべての病態分類で確実例あるいはほぼ確実例が全体の 80%以上を占めた。(図 10)

#### (剖検率)

剖検実施率は全体で 14% (死亡者 2955 人のうち 407 人)であった。dCJD や fCJD は sCJD と比較して剖検率が高い傾向が観察された。(表 4)

#### (dCJD の特徴)

現段階で 91 人(昨年度から増加なし)が dCJD としてデータベースに登録されている。CJD サーベイランス委員会の設置以前に実施された 1996 年の全国調査と、1997—99 年の類縁疾患調査により dCJD と認定された患者(63 人)を含めると、dCJD は全体で 154 人であった。硬膜移植を受ける原因となった疾患は脳腫瘍が 69 例(45%)と半数弱を占め、次いで Jannetta 手術(顔面痙攣・三叉神経痛) 26 例(17%)、脳出血 25 例(16%)、などであった(表 5)。

dCJD 発病者の大半は 1987 年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者であったが、その翌年の 1988 年以降でも dCJD を発病した症例が 11 人(7%)確認された。

硬膜移植から dCJD 発病までの平均期間は、現段階では 13 年であった(図 11)。多くの患者が 1987 年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者であり、発病までの平均期間は今後も長期化することが示唆された。硬膜移植年から dCJD 発病までの分布を図 12 に示す。

#### (世界全体からみた dCJD の発症動向)

最後に、世界全体からみた dCJD の発病者数を図 13 に示す。dCJD はおよそ 3 分の 2 が本邦で発症していることがわかる。

## D. 考察

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

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

European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network（EUROCJD）は、EU諸国における国ごとのCJD死亡数の年次推移を公開している<sup>1)</sup>。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<sup>2,3)</sup>。ただし、これらのサーベイランスシステムは本邦のものとは異なり、基本的には死亡例のみを扱っている。わが国のサーベイランスでは、3つの情報源（B.研究方法を参照）をもとに直

接、主治医と対象患者に調査協力を依頼し、同意が得られた症例の追跡調査を行っている。すなわち、厳密に（疫学的に）は「疾病サーベイランス事業」ではなく「疾病登録事業」である。プリオン病の疾病登録事業を行っている国はわが国以外に存在しない。追跡調査により、発病から死亡までの期間分析だけでなく、臨床症状や検査所見の詳細を把握することが可能である。この点は本邦のプリオン病データベースの大きな特徴といえる。

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

もうひとつの課題は、dCJD発生の監視である。1987年以降、ヒト乾燥硬膜に1規定水酸化ナトリウムの処理が行われるようになった以降も、少数ではあるがdCJD患者の発病が認められる<sup>5)</sup>。これまでの調査から得られた潜伏期間を併せて考えると、（ピークは過ぎていると推測できるが）今後も国内でdCJDの患者が発病することが推察される。dCJDの発病監視と追跡は、引き続きCJDサーベイランス委員会の重要な課題と言える。

## E. 結論

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

## [参考文献]

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

Surveillance Center

URL:<http://caseedu/med/pathology/centers/npdp/nc/>

4) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, et al.

5) Descriptive epidemiology of prion disease in Japan : 1999-2012. J Epidemiol. 2015 ; 25 : 8-14.

6) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, et al.  
Update : Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease - Japan, 1975-2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018 ; 67 : 274-278.1

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

1) 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. ヒトプリオン病における長期生存例の疫学的特徴. 第29回日本疫学会学術総会、2019年2月1日、東京.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

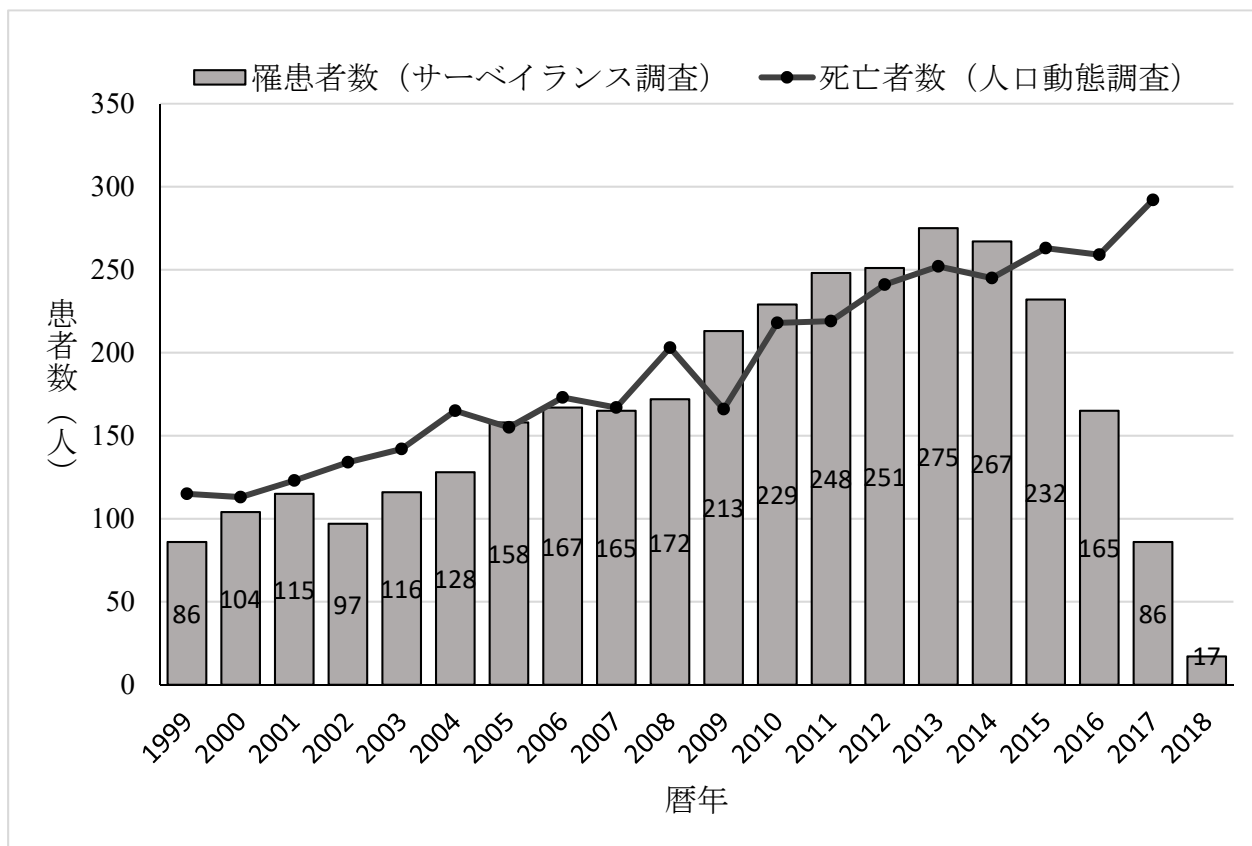
##### 2. 実用新案登録

なし

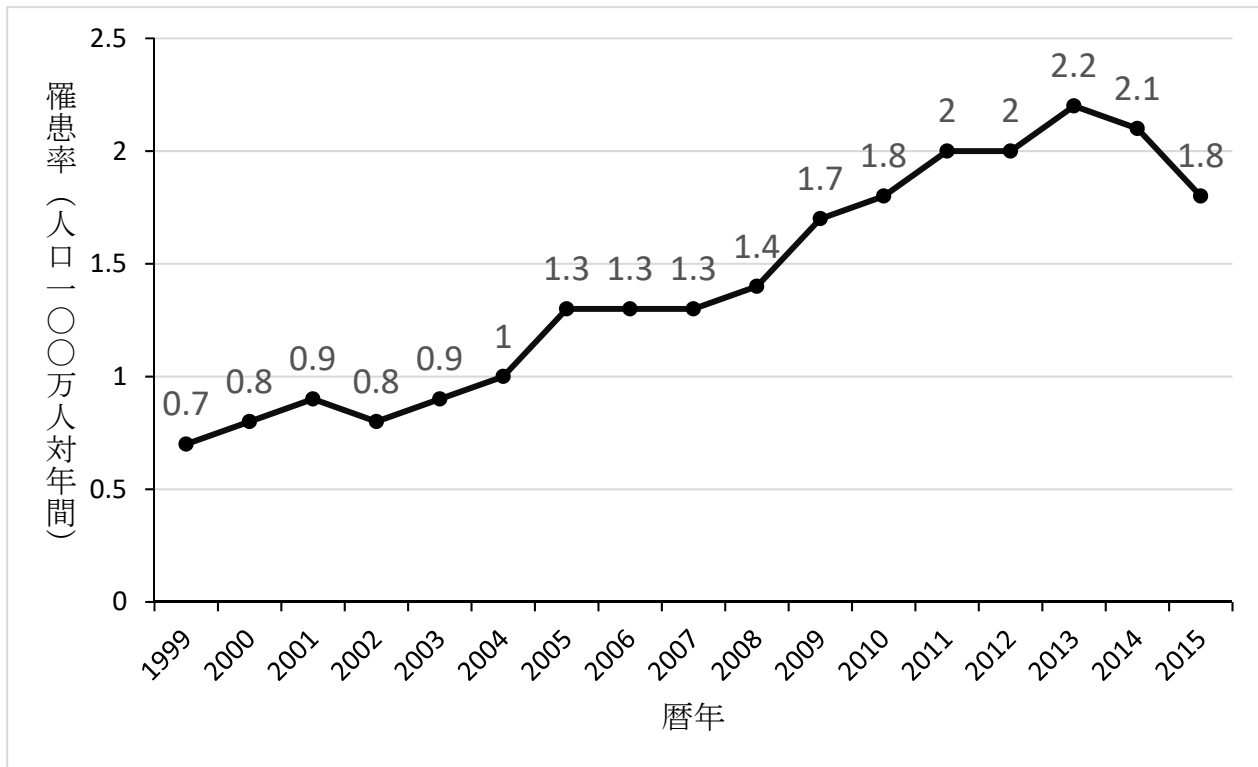
##### 3. その他

なし

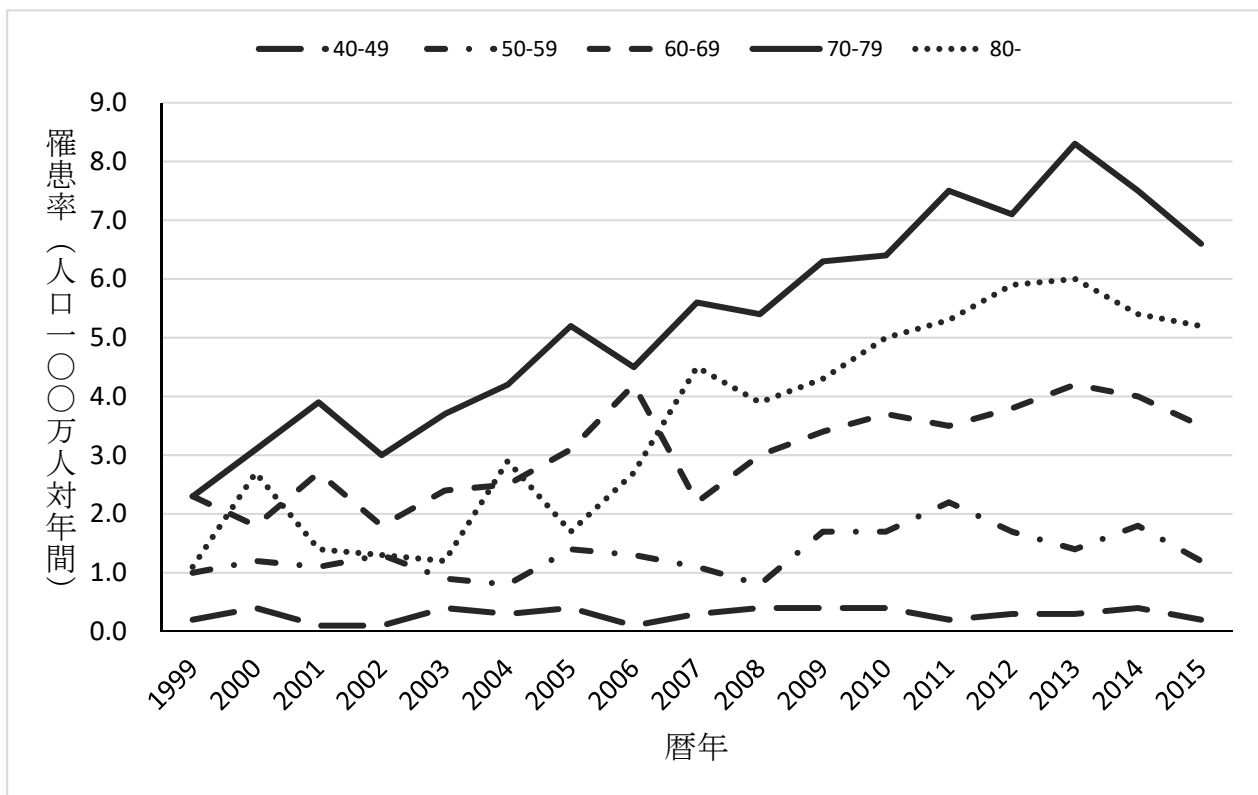
【図1】プリオン病：発病者数と死亡者数の年次推移 (n = 3416)



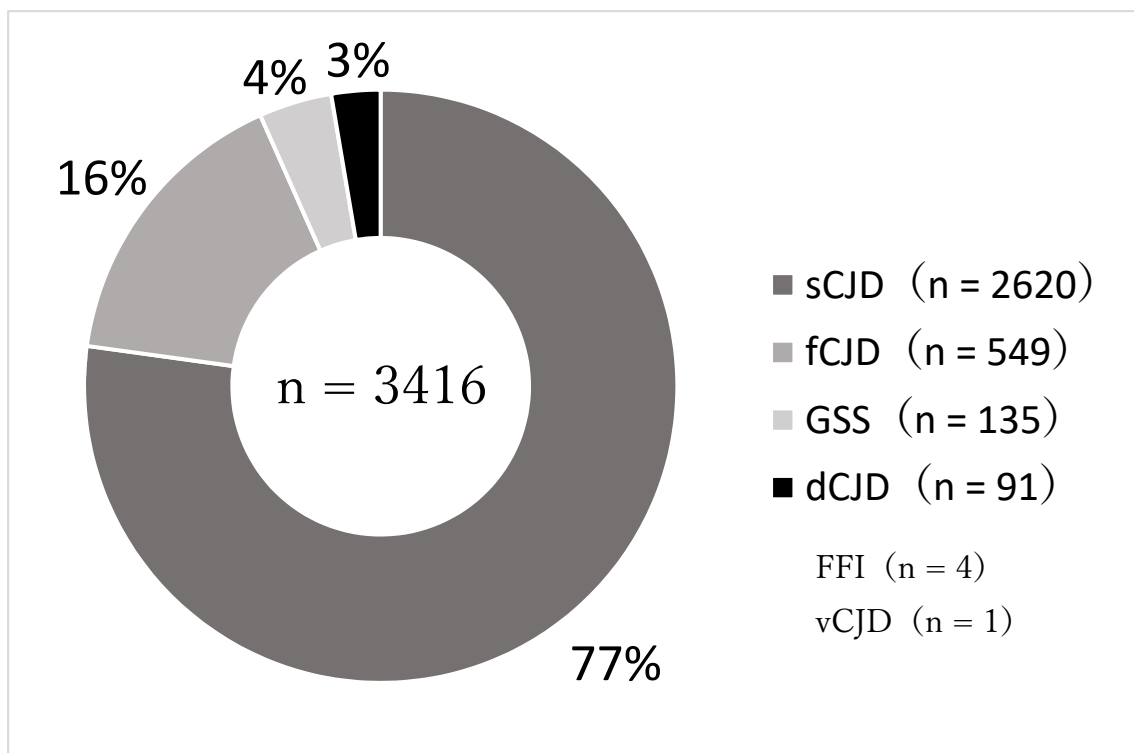
【図2】 プリオン病：全体の罹患率の推移 (n = 3416)



【図3】 プリオン病：年齢階級別罹患率の推移 (n = 3416)



【図 4】プリオン病：病態分類別の分布（n = 3416）



CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病。sCJD：孤発性 CJD。fCJD：家族性 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 1】プリオン病：病態分類別の性発病時年齢分布（n = 3416）

	全患者	sCJD <sup>1)</sup>	vCJD	dCJD	fCJD <sup>2)</sup>	GSS	FFI	その他 <sup>3)</sup> 未分類 <sup>4)</sup>
<b>性</b>								
男	1483 ( 43 )	1142 ( 44 )	1	39 ( 43 )	225 ( 43 )	66 ( 49 )	3	7
女	1933 ( 57 )	1478 ( 56 )		52 ( 57 )	324 ( 57 )	69 ( 51 )	1	1
<b>年齢(歳)</b>								
10-19	4			2 ( 2 )	2 ( 0 )			
20-29	9 ( 0 )	1 ( 0 )		5 ( 5 )	1 ( 0 )	2 ( 1 )		
30-39	37 ( 1 )	14 ( 1 )		9 ( 10 )	2 ( 0 )	12 ( 9 )		
40-49	107 ( 3 )	62 ( 2 )	1	7 ( 8 )	16 ( 3 )	17 ( 13 )	1	1
50-59	443 ( 13 )	314 ( 12 )		20 ( 22 )	47 ( 9 )	58 ( 43 )	2	2
60-69	984 ( 29 )	800 ( 31 )		26 ( 29 )	115 ( 21 )	38 ( 28 )	1	4
70-79	1268 ( 37 )	1030 ( 39 )		20 ( 22 )	206 ( 38 )	7 ( 5 )		5
80-89	524 ( 15 )	377 ( 14 )		2 ( 2 )	143 ( 26 )			2
90-99	32	16 ( 1 )			16 ( 3 )			
不明	8	6			1			
<b>計</b>	3416 ( 100 )	2620 ( 100 )	1	91 ( 100 )	549 ( 100 )	3416 ( 100 )	4	1
	3416 ( 100 )	2620 ( 77 )	1	91 ( 3 )	549 ( 16 )	3416 ( 4 )	4	1
<b>平均(歳)</b>	69.1	69.6		57.7	72.5	55	54.5	
<b>標準偏差(歳)</b>	11.0	9.8		16.2	11.5	10.3	6.4	
<b>最年長(歳)</b>	95	95		81	93	75	61	
<b>最年少(歳)</b>	15	22		15	15	22	46	

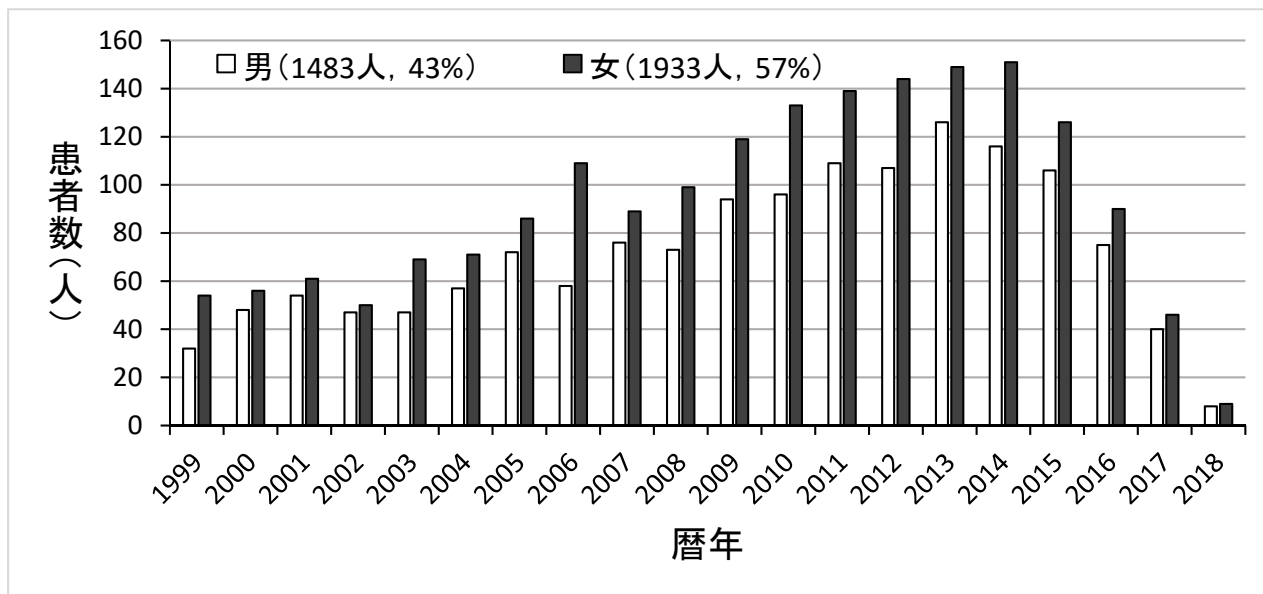
CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病。sCJD：孤発性 CJD。fCJD：家族性 CJD。GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー

病。dCJD：硬膜移植歴を有する CJD。FFI：致死性家族性不眠症。vCJD：変異型 CJD。

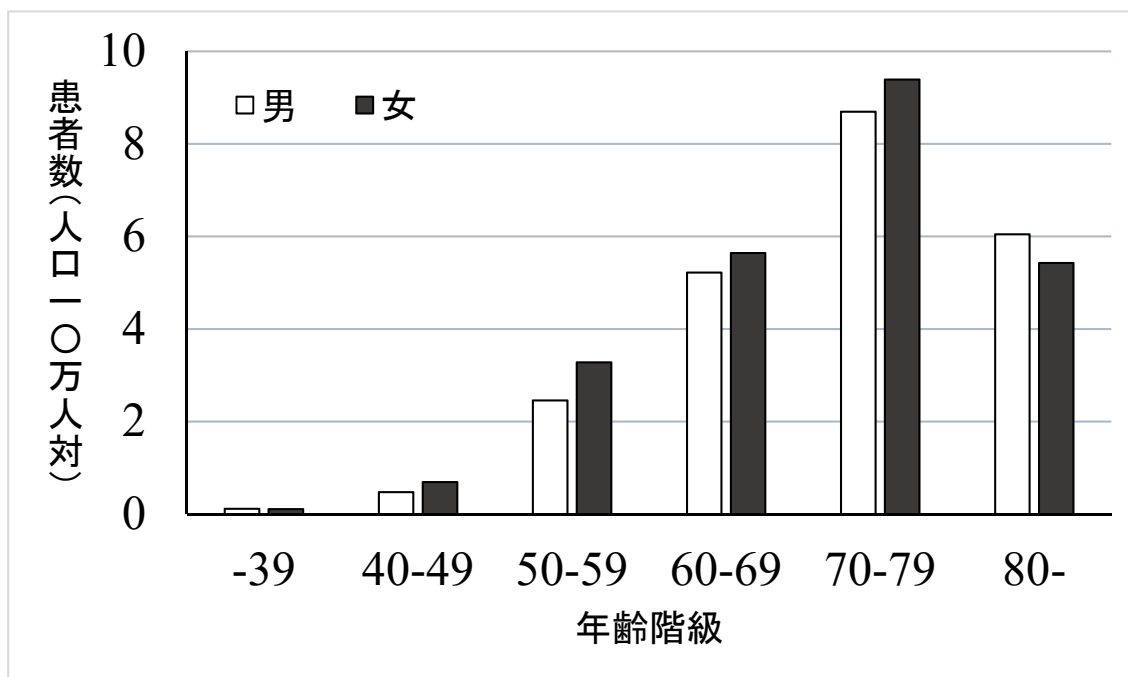
- 1) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。
- 2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJD の家族歴がある例を含む。
- 3) 遺伝性プリオン病（挿入変異例）
- 4) 硬膜移植歴を調査中、患者死亡（剖検なし）により追加情報なし、プリオン蛋白遺伝子検索中、家族歴を調査中、など。

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。）

【図 5】プリオン病：男女別の年次推移（n = 3416）



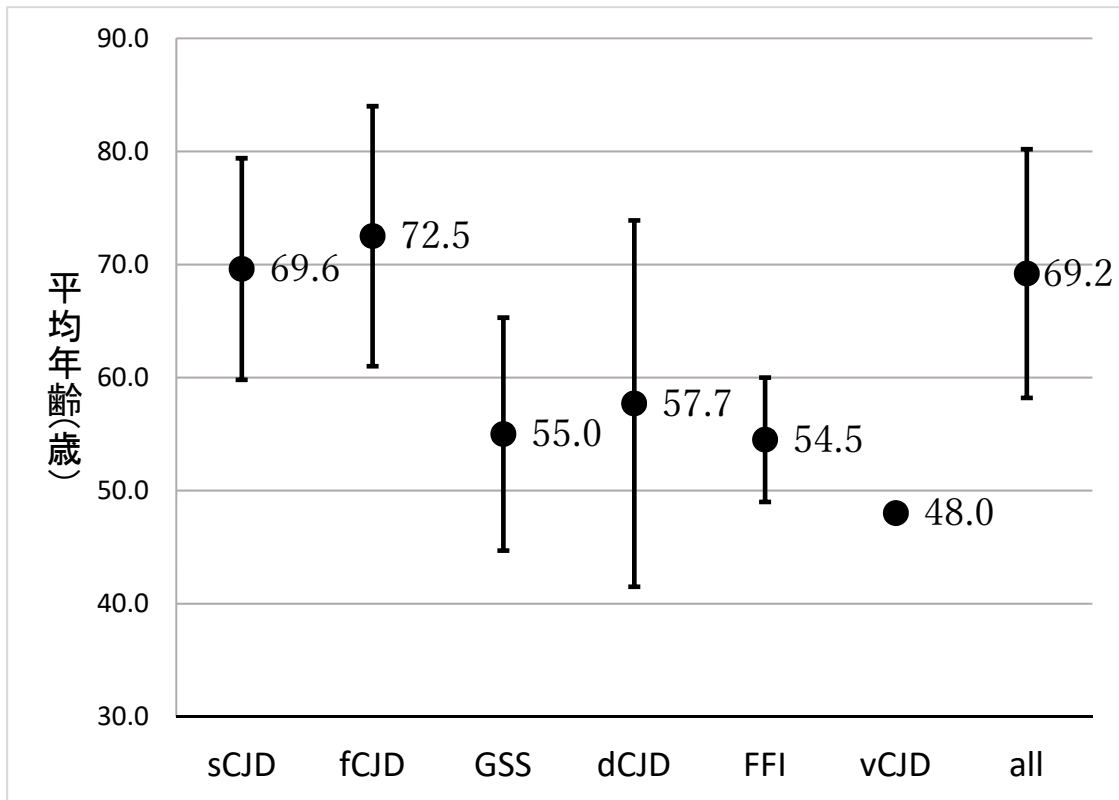
【図 6】プリオン病：男女別の年齢調整患者数\*（n = 3416）



\*2010 年国勢調査の人口で調整した。



【図 7】 プリオン病：病態分類別の発病時平均年齢（n = 3416）



CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病。sCJD：孤発性 CJD。fCJD：家族性 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 2】プリオン病：病態分類別の主要症候の出現頻度<sup>1)</sup>

	全患者 n = 131	sCJD <sup>2)</sup> n = 93	fCJD <sup>3)</sup> n = 34	GSS n = 1
<b>経過</b>				
進行性(急速進行型)	99 ( 76 )	76 ( 82 )	22 ( 65 )	( )
進行性(緩徐進行型)	28 ( 21 )	16 ( 17 )	11 ( 32 )	1 ( 100 )
<b>WHO基準による症状</b>				
ミオクローヌス	78 ( 60 )	67 ( 72 )	9 ( 26 )	( )
進行性認知症	129 ( 98 )	92 ( 99 )	34 ( 100 )	1 ( 100 )
小脳症状	56 ( 43 )	48 ( 52 )	7 ( 21 )	1 ( 100 )
錐体路症状	62 ( 47 )	52 ( 56 )	9 ( 26 )	( )
錐体外路症状	49 ( 37 )	39 ( 42 )	9 ( 26 )	( )
意識障害	60 ( 46 )	50 ( 54 )	9 ( 26 )	( )
感覚障害	11 ( 8 )	11 ( 12 )	( 0 )	( )
視覚障害	43 ( 33 )	39 ( 42 )	4 ( 12 )	( )
精神症状	63 ( 48 )	52 ( 56 )	11 ( 32 )	( )
無動性無言	59 ( 45 )	51 ( 55 )	6 ( 18 )	( )
<b>その他の症状</b>				
起立・歩行障害	108 ( 82 )	86 ( 92 )	19 ( 56 )	1 ( 100 )
構音障害	46 ( 35 )	37 ( 40 )	7 ( 21 )	1 ( 100 )
嚥下障害	63 ( 48 )	51 ( 55 )	9 ( 26 )	1 ( 100 )
膀胱・直腸障害	33 ( 25 )	22 ( 24 )	8 ( 24 )	1 ( 100 )
てんかん発作	7 ( 5 )	5 ( 5 )	2 ( 6 )	( )
<b>ADL</b>				
話す能力	90 ( 69 )	63 ( 68 )	24 ( 71 )	1 ( 100 )
歩行	93 ( 71 )	69 ( 74 )	21 ( 62 )	1 ( 100 )
食事不能	70 ( 53 )	62 ( 67 )	7 ( 21 )	( )
人工呼吸器使用	1 ( 1 )	1 ( 1 )	( )	( )
気管切開	2 ( 2 )	2 ( 2 )	( )	( )

CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病。sCJD：孤発性CJD。fCJD：家族性CJD。GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病。

1)調査票の様式が2017年度から更新されたため、新調査票で集計された患者のみ集計した。

2)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

3)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

括弧内は%。

【表 3】プリオン病：病態分類別の検査所見の出現頻度

	全患者 n = 3416	sCJD <sup>1)</sup> n = 2620	fCJD <sup>2)</sup> n = 549	GSS n = 135
脳波：周期性同期性放電(あり)	2381 ( 70 )	2112 ( 81 )	186 ( 34 )	14 ( 10 )
脳波：基礎律動の徐波化(あり)	2455 ( 72 )	1963 ( 75 )	353 ( 64 )	52 ( 39 )
MRI：高信号	2970 ( 87 )	2348 ( 90 )	512 ( 93 )	43 ( 32 )

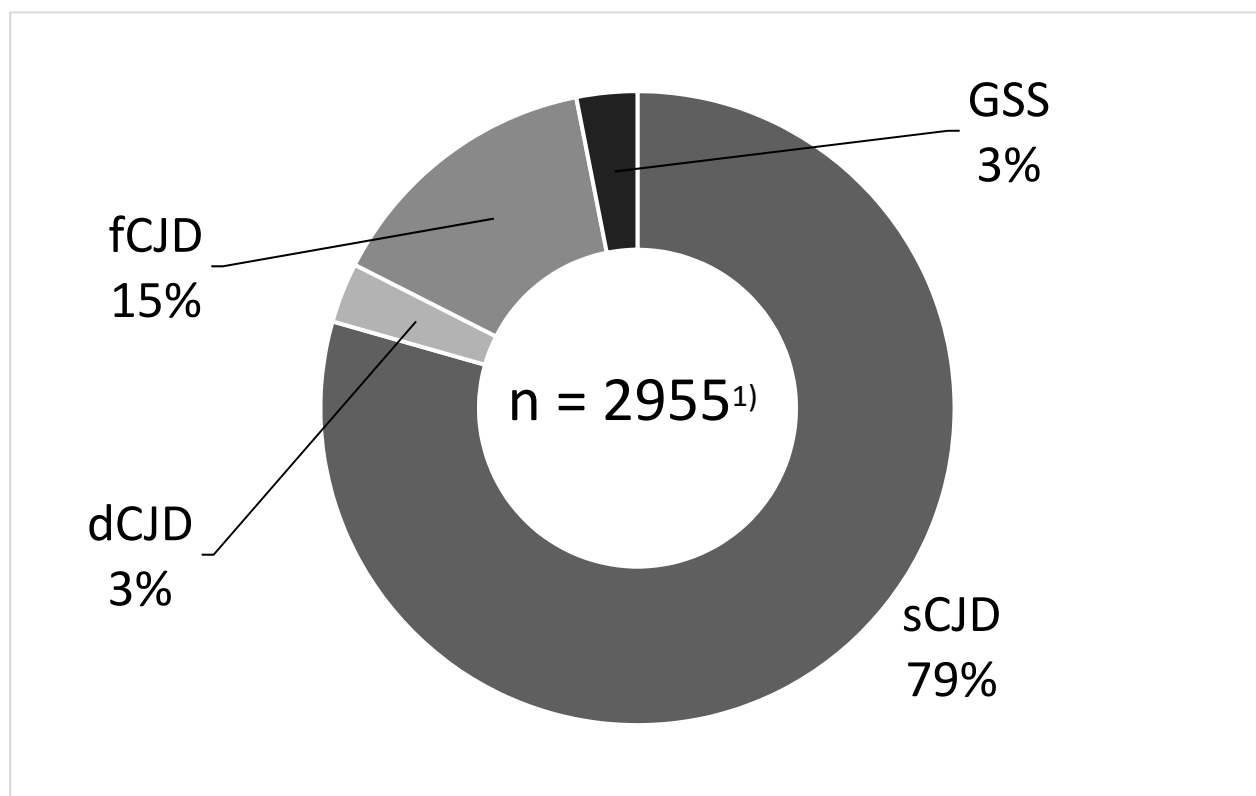
CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病。sCJD：孤発性 CJD。fCJD：家族性 CJD。GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病。

1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2)プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJD の家族歴がある例を含む。

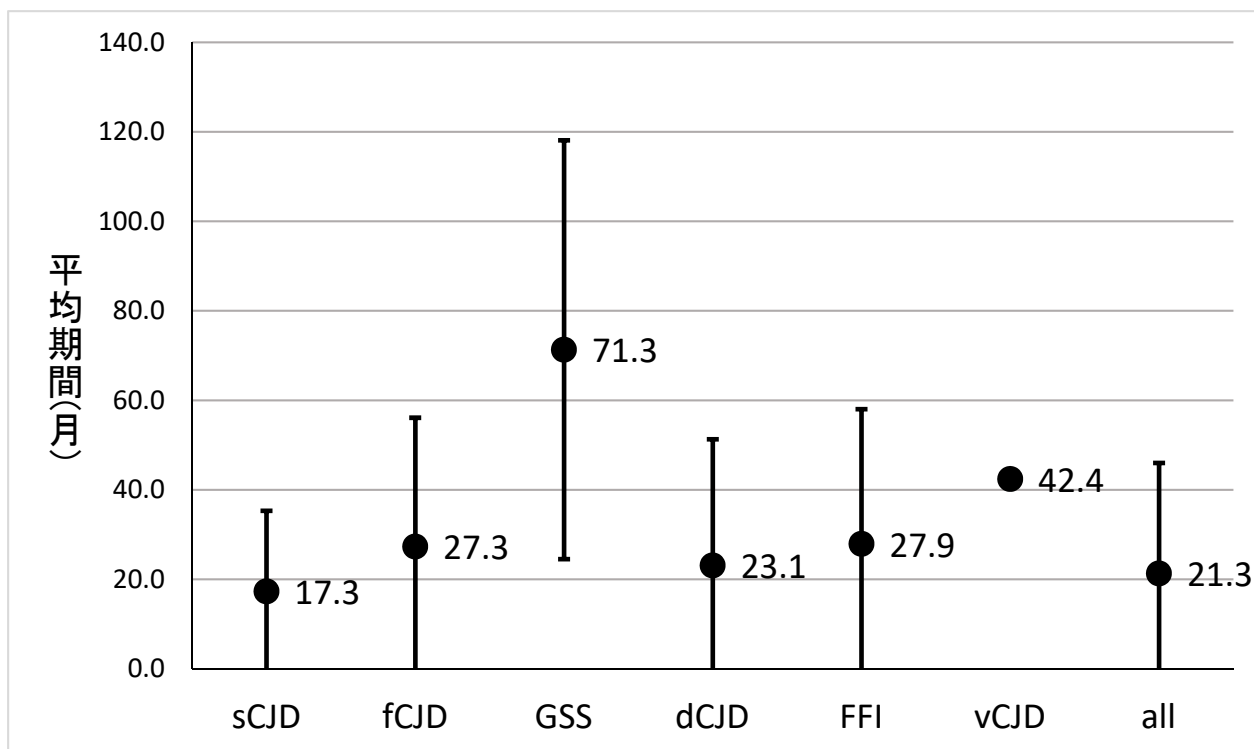
括弧内は%。

【図 8】プリオン病：死亡者の状況 (n = 2955)



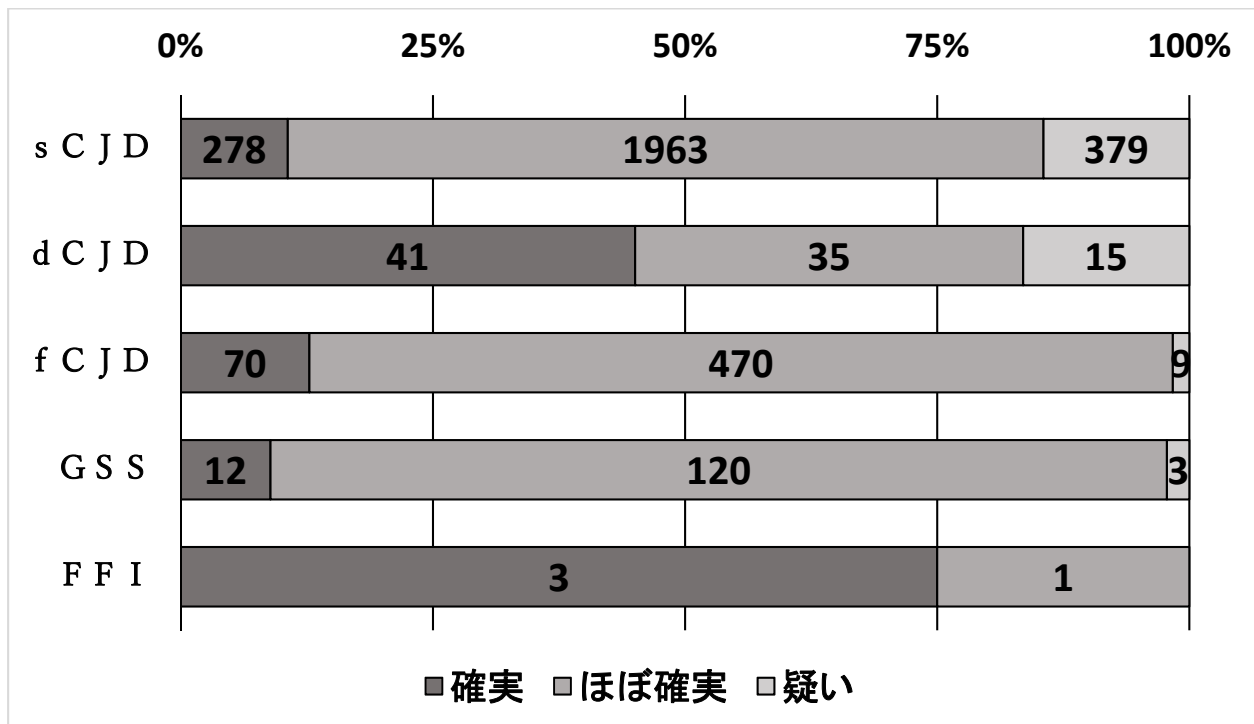
1)昨年から 277 人増。

【図 9】 プリオン病：病態分類別の発病から死亡までの期間 (n = 2955)



CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病。sCJD：孤発性 CJD。fCJD：家族性 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。

【図 10】 プリオン病：病態分類別の診断の確実度 (n = 3416)



CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病。sCJD：孤発性 CJD。fCJD：家族性 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。

【表 4】プリオン病：病態分類別の剖検率（n = 2678）

	死亡者数 n = 2955	剖検実施者数 n = 407	剖検実施率(%) n = 14
sCJD	2333	279	12
vCJD	1	1	100
dCJD	90	39	43
fCJD	424	71	17
GSS	91	13	14
FFI	4	3	75
分類未定	12	1	8

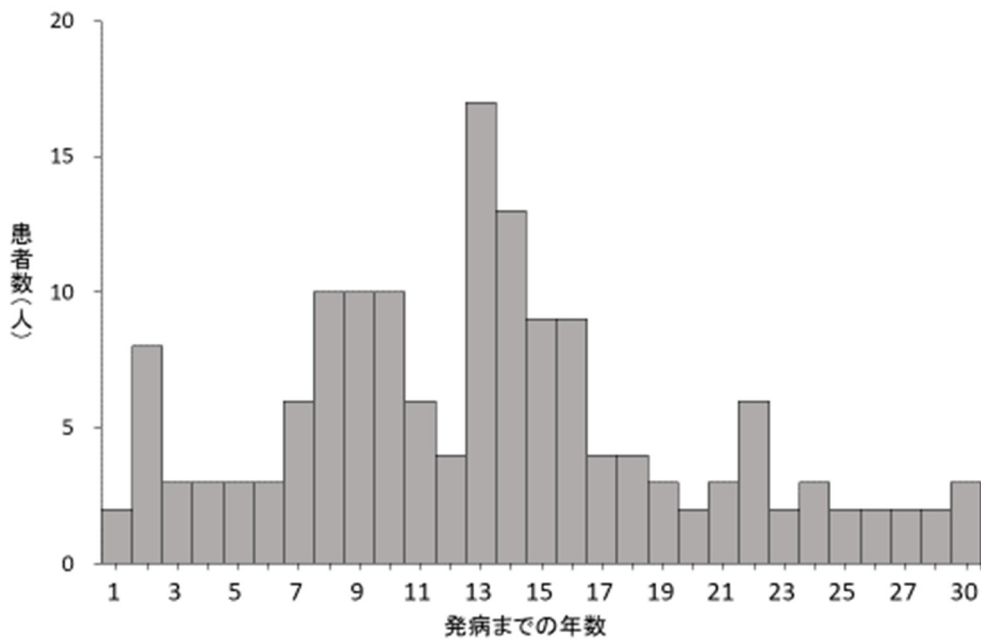
CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病。sCJD：孤発性 CJD。fCJD：家族性 CJD。GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病。dCJD：硬膜移植歴を有する CJD。FFI：致死性家族性不眠症。vCJD：変異型 CJD。

【表 5】硬膜移植歴のある CJD の特徴：硬膜移植の原因となった病態（n = 154）

病態(疾患)	人数(%) n = 154
脳腫瘍	69 ( 45 )
脳出血	25 ( 16 )
未破裂動脈瘤	10 ( 6 )
脳血腫	7 ( 5 )
奇形	8 ( 5 )
事故	7 ( 5 )
顔面痙攣	19 ( 12 )
三叉神経痛	7 ( 5 )
後縦靱帯骨化症	1 ( )
外傷後てんかんのfocus除去手術	1 ( )

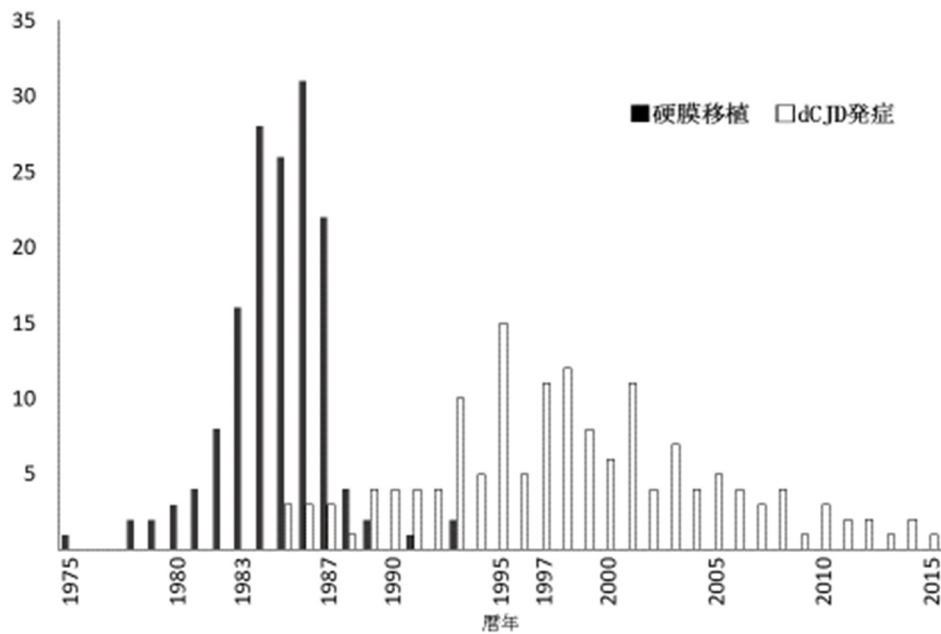
CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病。

【図 11】 dCJD の特徴：硬膜移植から発病までの期間の分布（n = 154）



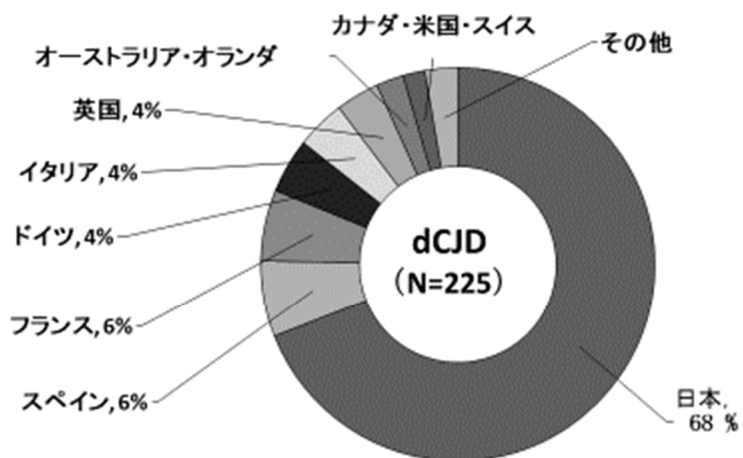
CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病。dCJD：硬膜移植歴を有する CJD。

【図 12】 dCJD の特徴：硬膜移植時期と発病時期の分布（n = 154）



CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病。dCJD：硬膜移植歴を有する CJD。

【図 13】 世界全体からみた dCJD の発症動向



※ 2013年9月時点のデータ引用: Brown P, et al. (2012), EUROCID, +α

CJD: クロイツフェルト・ヤコブ病。dCJD: 硬膜移植歴を有する CJD。

## プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究

研究分担者：金谷 泰宏 国立保健医療科学院健康危機管理研究部

研究協力者：江藤 亜紀子 国立保健医療科学院健康危機管理研究部

### 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 2004～2014 年 12 月末までに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、無動・無言をアウトカムとして、臨床所見、プリオン遺伝子多型のうち、予後の評価に有用な新たな生物学的指標の探索ならびに登録率の向上、分析の向上に向けた基盤技術の検証を行う。

### A. 研究目的

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。このため本研究では 2004～2014 年 12 月末までに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、無動・無言をアウトカムとして、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とともに、その全国的な分布を把握することで未然に疾病の拡大を把握する。

### B. 研究方法

sCJD の予後因子探索については、厚生労働省特定疾患調査解析システムの probable 以上で診断された症例のうち無動無言症状を呈していない症例を用いた。無動無言とその他症状・症候の発生率を推定し、予測因子を同定するため比例ハザードモデルによる解析を行った。臨床所見、プリオン遺伝子多型と無動・無言との関連については、Fine-Gray proportional hazard model を用いて解析を実施した。

#### （倫理面への配慮）

該当なし。

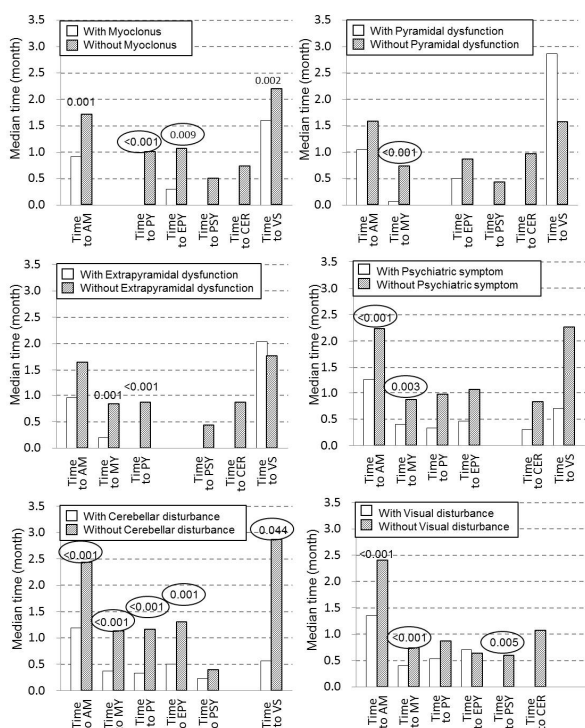
### C. 研究結果

特定疾患治療研究事業によって厚生労働省特定疾患調査解析システムに登録された sCJD に関するサロゲートマーカーの探索において、無動無言をアウトカムとした場合、小脳症状と精神症状を伴う症例におい



て有意に無動無言を伴うリスクが高いことが示された。さらに、sCJD に関して、主たる臨床所見である精神症状、小脳症状、ミオクローヌス、錐体路症状、錐体外路症状、視覚障害と無動無言との関連を検証した結果、病態遷移として小脳症状→ミオクローヌス→無動無言に至るパターン、錐体外路あるいは錐体外路症状を伴うパターン、精神症状あるいは視野障害を伴うパターンの3つの病型に分けられることが示された。

図 プリオン病 予後因子間の関連性



#### D. 考察

疾病の把握率の向上に向けて、OCR化された調査票が導入されているが、13枚に至る等、利便性の面から2枚程度に圧縮する工夫が求められる。一方で、この背景として病態把握のため幅広い情報収集を行っているが、結果にも示したとおり、予後評価として必要な情報は、10項目程度に限定される

等、科学的な評価を踏まえ、目的に応じた項目の取捨選択が求められる。

#### E. 結論

プリオン病は、孤発型を中心にその発生の機序は、heterogenousである。このため、症例の蓄積が不可欠であるが、診断確定に必要なとされる情報、予後評価に必要なとされる情報等、多岐にわたる。本研究では、予後評価を中心に科学的に登録項目を精査し、いくつかの臨床症候と予後との関連性について評価を行った。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1) Kanatani Y, Mizushima H.

National registry of designated intractable diseases in Japan: Present status and future prospects. Japan-Korea Joint Session of the 92th annual meeting of the Japanese pharmacological society. Osaka, March 16, 2019.

2) Sato Y, Kanatani Y. A comparative analysis of demographic information among 12 neural intractable diseases in a national registry of a rare disease in Japan. J Genet Syndr Gene Ther. 2018; 9: 47.

#### 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



## サーベイランスの諸問題（特に未回収問題と低剖検率）について

研究分担者：塚本 忠 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

### 研究要旨

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の送付を依頼したのにもかかわらず、記載された調査票が事務局に返送されていない「未回収ケース」が少なからず存在する。また、多くの症例では、発症後、短期間で死に至ることが予想されるが確実な診断に必要な剖検・病理的探索が行われている例は少数である。こうした、調査票の未回収率、剖検数の低率の原因を探り、改善策を引き続き検討する。

### A. 研究目的

サーベイランス事務局に届けられたプリオン病発症の情報(厚生労働省経由、地方自治体経由、遺伝子検査・脳脊髄液検査経由、その他)の数をデータベースから抽出し、事務局から主治医に送付依頼したサーベイランス調査票の数、依頼したのにもかかわらず記載したものが事務局に返送されていない「未回収例」の数を抽出する。

また、調査票の未回収率、剖検数から算出した剖検率について問題の有無、解決方法について検討する。

### B. 研究方法

国立精神・神経医療研究センターに設置されているプリオン病サーベイランス事務局に保存されている、調査票送付、返送受付の確認ファイルをもとに 2011 年（平成 23 年）から 2016 年（平成 28 年）までの都道府県別・ブロック別の未回収症例数・未回収率を計算した。

剖検率については、毎年 2 回開催される

サーベイランス委員会の検討結果（診断結果）をまとめた自治医科大学中村好一先生の統計を使用した。

### （倫理面への配慮）

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

### C. 研究結果

2011 年から 2016 年までの未回収数が多いブロック・都道府県は、症例数も多い関東・近畿ブロックであった。近畿ブロック特に大阪府での未回収数の減少（改善）が著明であった。

2018 年 8 月までの、プリオン病（ほぼ確実もしくは疑いがある）とサーベイランス委員会で診断された症例の剖検数は、プリオン病死亡者数 2955 名に対して剖検実施者 407 例であり、剖検率は 14%であった。特に孤発型 CJD では 2333 例の死亡者数に対して、剖検実写数 279 例であり、12%にとどまり、この数字は昨年度の 13%からさらに減少し

た。

#### D. 考察

サーベイランス調査票未回収例が多いブロックは症例数が多いブロックであったが、都道府県の未回収例の詳細を見ると、必ずしもその回収率と症例数は比例していなかった。近畿ブロックは総人口数も多いため、未回収数が多かったが、準ブロック担当医を配置することで未回収数の減少に転じることができた。今後も、地域の担当専門医の調査の負担の軽減を考慮したり、何らかのインセンティブにあたるものを作り上げたりするなどの工夫が必要と考えられた。

剖検率については、諸外国、特に欧米では約 20-30%のところが多い。わが国の現状の 13%程度という剖検率の低さは診断精度にかかわりかねない問題である。2017 年度から開始された自然歴研究によって、転院の情報を事務局・ブロック担当医・地域担当医が把握しやすくなっており、これにより死亡した際の剖検に対する対処も行いやすくなるものとする。

剖検施設のセンター化の推進もサーベイランス委員会事務局の責務であると考えますが、今後は、新しく構築された AMED の日本ブレインバンク・ネットワーク、日本神経病理学会ブレインバンク委員会、同プリオン病剖検・病理検査推進委員会と協力して、剖検率の上昇を目指すことが重要である。

#### E. 結論

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

登録数の増加も得られており、剖検率の向上やサーベイランス調査の回収率の向上にも役立つことが期待される。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Iwasaki Y, Ae R, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease Surveillance Committee, Japan. Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.

2) 塚本忠、水澤英洋、山田正仁、桑田一夫、北本哲之、中村好一、佐藤克也。プリオン病サーベイランス委員会、JACOP 運営委員会：プリオン病のサーベイランス研究と自然歴研究の一体化による自然歴研究登録数の増加、日本神経感染症学会学術集会、2018 年 10 月 20 日、東京。

3) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Iwasaki Y, Ryosuke Ae, Nkamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease Surveillance Committee Japan. Epidemiological features of Prion diseases in Japan - Is the Incidence Increasing? – AsiaOseania Clinical Neurology, Korea ,October 8-11,2018.

#### 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



## 平成 30 年北海道地区のプリオン病サーベイランス状況について

研究分担者：佐々木 秀直	北海道大学大学院医学研究院神経内科
研究協力者：矢部 一郎	北海道大学大学院医学研究院神経内科
高橋 育子	北海道大学大学院医学研究院神経内科
松島 理明	北海道大学大学院医学研究院神経内科
白井 慎一	北海道大学大学院医学研究院神経内科
森若 文雄	北祐会神経内科病院

### 研究要旨

平成 30 年 1 月～12 月までの北海道地区におけるプリオン病サーベイランス状況を報告した。プリオン病が疑われた 30 例のサーベイランスを実施し、孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)ほぼ確実例および疑い例が 16 例、遺伝性 CJD 4 例と CJD 否定例 7 例であった。遺伝性 CJD は P102L 変異(GSS)1 例、M232R 変異 1 例、V180I 変異 2 例であった。また、脳 MRI 拡散強調画像で皮質高信号を呈したが、臨床経過より大脳皮質基底核症候群と臨床診断した症例を経験したので報告した。

### A. 研究目的

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

### B. 研究方法

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

#### (倫理面への配慮)

患者さんご本人とご家族に説明を行い、書面にて同意を得た上で調査を行った。

### C. 研究結果

平成 30 年 1 月～12 月までの間に北海道地区で CJD が疑われた 27 名のサーベイランスを実施し、孤発性 CJD ほぼ確実例および疑い例が 16 名(男性 6 名、女性 10 名、平均年齢  $68.6 \pm 10.3$  歳)、遺伝性 CJD 4 名(P102L 変異(GSS)1 例、M232R 変異 1 例、V180I 変異 2 例、全例女性 平均年齢  $72.8 \pm 19.4$  歳)と CJD 否定例 7 名(男性 5 名、女性 2 名、 $69.1 \pm 15.0$  歳)であった。否定例は自己免疫性脳症 2 例、身体表現性障害、脊髄小脳変性症、大脳皮質基底核症候群、頭部外傷後遺症、診断未確定の認知症 が各 1 例であった。

平成 30 年サーベイランスで否定例とした症例のうち大脳皮質基底核症候群と臨床診断した症例については、プリオン病との鑑別を慎重に行う必要があると考えるので、提示す



る。

【症 例】89 歳・男性。

【家族歴】神経疾患の家族歴なし。

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

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

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

【神経学的所見、検査所見および臨床経過】

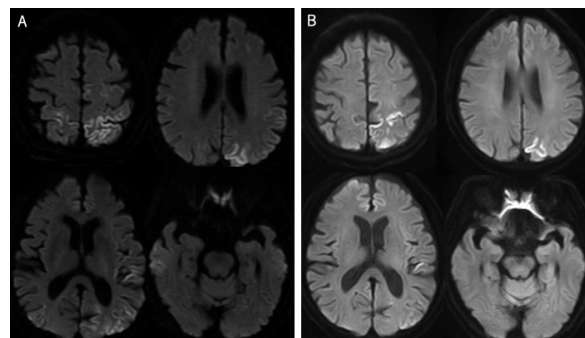
初診時、動作緩慢、両上肢姿勢時振戦、右上肢 Barré 徴候陽性、右上肢軽度歯車様筋強剛、右上腕二頭筋反射亢進、右膝蓋腱反射亢進、両側複合感覚障害（2 点識別覚、皮膚書字覚低下）、右上肢優位に指鼻指試験運動分解、手回内回外運動拙劣、四肢振動覚減弱、右手に拙劣症、右跛行による不安定歩行を認めた。

脳 MRI では拡散強調像(DWI)にて左頭頂葉を中心に高信号を認めた（図 1 A）。脳波に PSD 含め異常所見を認めず、髄液検査でも 14-3-3 蛋白、タウ蛋白の上昇なく、RT-QuIC も陰性であった。プリオン遺伝子検査では、コドン 129 は M/M、コドン 219 は E/E で変異を認めなかった。パーキンソニズムに対して L ドパ合剤を投与するも奏効せず、歩行障害およびパーキンソニズムは増悪した。ステロイドパルス療法を施行するも無効であり、自宅退院。7 ヶ月後に自宅内で転倒し、後頭部を強打し当科搬送し再入院した。

脳 MRI に著変なく（図 1 B）、髄液検査を再検するも 14-3-3 蛋白、タウ蛋白の上昇なく、RT-QuIC も陰性であった。脳波にも PSD 含

め異常所見を認めなかった。この時点で、臨床経過を通してあきらかな認知機能低下を認めず、大脳皮質基底核症候群と臨床診断し、療養型病院に転院となったが、引き続き療養型病院主治医と連携し経過観察中である。

図 1. 脳 MRI(DWI)所見



A. 初診時

B. 8 カ月後

#### D. 考察

平成 30 年の北海道地区でのプリオン病サーベイランスでは孤発性 CJD 16 名、遺伝性 CJD 4 名が発症していた。この孤発性 CJD 症例数はサーベイランス調査を開始した平成 11 年以降、最多症例数である。また、提示した症例のように否定例においても引き続き慎重な経過観察を要する症例も存在する。大脳皮質基底核症候群(CBS)の臨床特徴を備え、最終的に病理学的に sCJD と診断される症例は sCJD-CBS と定義されるが、Lee らはオーストラリアの CJD レジストリのうち 9 例 (1.8%) が、sCJD-CBS であったと報告している (Lee et al, Parkinsonism Relat Disord 2013)。20 例の sCJD-CBS での検討では、sCJD-CBS は CBD-CBS と比較し進行が非常に早く (罹病期間中央値 5 ヶ月 vs 68 ヶ月)、初発症状は大脳皮質基底核変性症による CBS (CBD-CBS) では拙劣症が最も多いのに対し、sCJD-CBS では感覚障害が多いと報告されている。sCJD-CBS の脳波検査における periodic sharp wave complex (PSWC) は 53% で陽性、14-3-3 蛋白は 59% で陽性であったと

も報告されている。提示症例は経過が緩徐であり、進行性認知症も明瞭ではないことから、現時点で否定例と報告しているが、文献を渉猟した範囲で、CBD-CBS において MRI 拡散強調画像で皮質高信号を呈した報告はなく、病理学的に CBD と確定診断された症例で、MRI 皮質高信号を認めた症例も報告されていないことから、引き続き慎重な経過観察を要すると考える。プリオン病の病態を考察する上で貴重な症例と考え報告した。

## E. 結論

平成 30 年 1 月～12 月までの北海道地区におけるプリオン病サーベイランス状況を報告した。CJD が疑われた 27 名のサーベイランスを実施し、サーベイランス調査を開始した平成 11 年以降最多症例数となる孤発性 CJD 16 名と、遺伝性 CJD 4 名および CJD 否定例 7 名であった。脳 MRI 拡散強調画像で皮質高信号を呈したが、臨床経過より大脳皮質基底

核症候群と臨床診断した症例を報告した。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

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 東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野  
研究協力者：加藤 昌昭 総合南東北病院神経内科

### 研究要旨

【目的】東北地方におけるプリオン病の疫学、臨床症状等を調査し、解析する。

【方法】2018年度（平成30年度）における東北地方在住で新規申請されたプリオン病疑い患者についてのサーベイランスを行った。プリオン病が否定的な症例については電話にて調査を行い、プリオン病が疑わしい症例に関して、宮城県の症例については実地調査を行い、その他の県の症例についてはその県の専門医に依頼し調査を行った。

【結果】プリオン病疑いとして調査依頼をうけた症例は、2018年度の1年間で25例であった。内訳としては、青森県3例、岩手県4例、宮城県11例、山形県5例、福島県1例であった。遺伝子変異を伴う例、家族性のプリオン病の症例は全体の10%でV180I変異が東北地方では多い。

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

### 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

2018年度（平成30年度）における東北地方在住で新規申請されたプリオン病疑い患者についてのサーベイランスを行った。プリオン病が否定的な症例については電話にて調査を行い、プリオン病が疑わしい症例に関して、宮城県の症例については実地調査を行い、その他の県の症例についてはその県の専門医に依頼し調査を行った。

#### （倫理面への配慮）

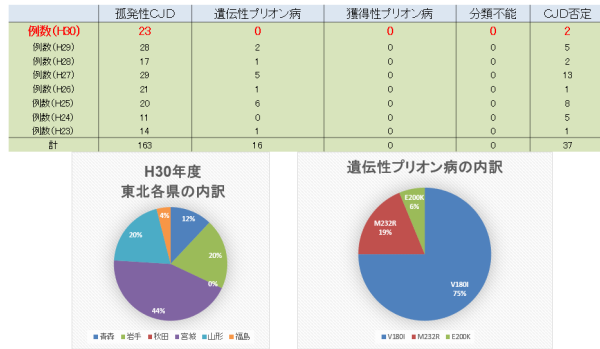
患者個人情報取り扱いに関しては匿名化を行い、患者、家族にサーベイランスに協力いただくことに関して書面にて同意を取得

した。

### C. 研究結果

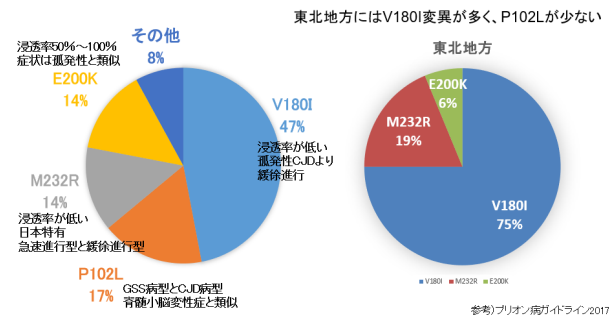
プリオン病疑いとして調査依頼をうけた症例は、2018年度の1年間で25例であった。内訳としては、青森県3例、岩手県4例、宮城県11例、山形県5例、福島県1例であった。

## 平成30年度東北地方(6県)総計



遺伝子変異を伴う例、家族性のプリオン病の症例は全体の10%でV180I変異が東北地方では多い。

### 【遺伝性CJD(日本と東北地方)】



なお、未報告症例の99例については再調査を行っている。

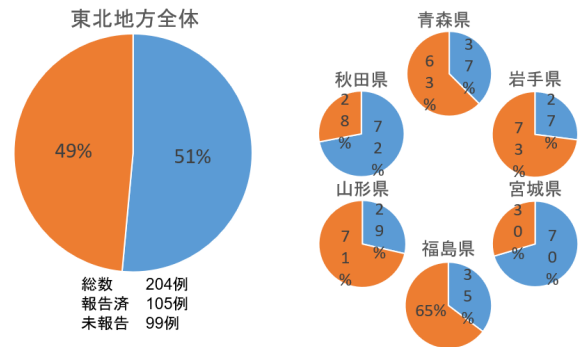
## D. 考察

プリオン病発症率は東北6県人口約1,000万人とすると、年間発症率は約0.23人/10万人/年であり、おおむねこれまでと同様の発症率であった。

## E. 結論

東北地方におけるプリオン病のサーベイ

## サーベイランス調査の状況 (2011~2018)



ランス状況を報告した。今後も継続的に調査を行う必要があると考える。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

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

## 北陸地方におけるプリオン病の検討

研究分担者：山田 正仁 金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）

研究協力者：坂井 健二 金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）

浜口 毅 金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）

中辻 裕司 富山大学附属病院神経内科

米田 誠 福井県立大学看護福祉学部

### 研究要旨

北陸地方（福井県、石川県、富山県）におけるプリオン病の特徴を明らかにすることを目的とし、1999年4月から2018年9月までにCJDサーベイランス委員会でプリオン病として登録された福井県、石川県および富山県の症例を解析した。128例が登録され、プリオン病96例（孤発性Creutzfeldt-Jakob病（sCJD）81例、硬膜移植後CJD（dCJD）3例、遺伝性CJD（gCJD）12例）、否定例30例、診断保留2例であった。発症率は人口100万人対年間1.68人であった。全プリオン病に対してsCJD 84.4%、dCJD 3.1%、gCJD 12.5%であった。変異型CJD、Gerstman-Sträussler-Scheinker病（GSS）、家族性致死性不眠症（FFI）と診断された症例はなかった。sCJDについて、女性が多く、発症年齢の平均は70.1 ± 8.8歳（範囲48-87歳）。診断分類は確実14例（17.3%）、ほぼ確実60例（74.1%）、疑い7例（8.6%）。62例のプリオン蛋白遺伝子のコドン129の多型について、61例（98.4%）はMet/Metであり、1例（1.6%）はMet/Valであった。確実例ではMM1が6例と最も多く、MM2Cが4例、MM1+2とMMiKが1例ずつであり、2例は詳細不明であった。gCJDの12例のうち、V180I変異が8例で最も多く、M232R変異が2例、V203Iのホモ変異が1例、R208H変異が1例であった。発症年齢の中央値は79歳（範囲61-90歳）で、全例で家族歴はなかった。dCJDは3例で、発症年齢の中央値は37歳（範囲35-47歳）。硬膜移植から発症までの期間の中央値は19年（範囲6-19年）。硬膜移植を受けた原因疾患は三叉神経痛、頭部外傷、硬膜下血腫であった。2例は病理学的に非プラーク型で、もう1例も臨床的に非プラーク型と考えられた。北陸地方（福井県、石川県、富山県）におけるプリオン病について、sCJDが多いこと、GSSやFFIは確認されていないこと、gCJDのうちでV203I変異やR208H変異といった比較的稀な変異がみられることが特徴と考えられた。

### A. 研究目的

北陸地方（福井県、石川県、富山県）におけるプリオン病の特徴を明らかにすること

を目的とする。

## B. 研究方法

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

### (倫理面への配慮)

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

## C. 研究結果

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

sCJDについて、女性51例、男性26例であった。発症年齢の平均は $70.1 \pm 8.8$ 歳(範囲48-87歳)。診断分類は確実14例(17.3%)、ほぼ確実60例(74.1%)、疑い7例(8.6%)。62例では遺伝子解析が行われ、

プリオン蛋白遺伝子のコドン129の多型について61例(98.4%)はMet/Metであり、1例(1.6%)はMet/Valであった。Val/Valの症例はなかった。確実例ではMM1が6例と最も多く、MM2Cが4例、MM1+2とMMiKが1例ずつであり、2例は詳細不明であった。

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

dCJDは3例で、発症年齢の中央値は37歳(範囲35-47歳)。硬膜移植から発症までの期間の中央値は19年(範囲6-19年)。硬膜移植を受けた原因疾患は三叉神経痛、頭部外傷、硬膜下血腫であった。2例は病理学的に非ブラク型と確定しており、1例は病理学的な解析は行われていないが、発症1ヶ月で脳波での周期性同期性放電(PSD)がみられており、非ブラク型と考えられた。

## D. 考察

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

病態別では、CJDサーベイランス全体における2018年7月までの集計ではsCJD 77%、dCJD 3%、gCJD 20%、GSS 4%と報告されており、北陸地方では全国集計と比較してsCJDが多い結果であった。また、北陸地方ではGSSやFFIといった遺伝性プリオン病は確認されておらず、北陸地域における特徴であると考えられた。

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

## E. 結論

北陸地方（福井県、石川県、富山県）におけるプリオン病について、sCJD が多いこと、GSS や FFI は確認されていないこと、gCJD のうちで V203I 変異や R208H 変異といった比較的稀な変異がみられることが特徴と考えられた。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Minikel EV, Vallabh S, Orseth M, Brandel JP, Haïk S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong J, Takada L, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins S, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind M, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age of onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology*, in press.

2) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Cerebral hemorrhagic stroke

associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *J Neurol Sci.*2019 ; 399:3-5.

3) Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S, Kitamoto T. A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein. *Brain Pathol.*2019 ; 29 : 155-163.

4) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid- $\beta$ 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion.* 2018 ; 12 : 315-319.

5) 山田正仁.プリオン病及び遅発性ウイルス感染症(プリオン病/SSPE/PML)診療ガイドライン 2017. *Neuroinfection* 2018 ; 23:12-20.

6) 坂井健二、山田正仁.プリオン病の神経病理. *神経内科.*2018 ; 88:468-476.

7) 浜口毅、山田正仁.クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局 (増刊号: 病気とくすり)* .2018 ; 69:770-774.

### 2. 学会発表

1) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of "sporadic CJD" with history of neurosurgery to identify iatrogenic case. *EuroCJD*



Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.

2) Nakamura Y, Ae R, Kosami K, Kitamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Epidemiological features of prion diseases in Japan: Current situation. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.

3) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. 19th International Congress of Neuropathology/4th Asian Congress of Neuropathology/ 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology/ 36th Annual Meeting of the Japan Society of Brain Tumor Pathology (ICN2018), Tokyo, September 23-27, 2018.

4) Furukawa F, Ishizawa K, Hatano T, Yanagisawa C, Suzuki M, Goto Y, Mano K, Iwasaki Y, Satoh K, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation from prospective 19-year surveillance in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.

5) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Clinicopathological study of cerebral amyloid angiopathy-related cerebrovascular diseases in young adults

about 3 decades after neurosurgeries in the early childhood. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.

6) 濱口毅、山田 正仁. プリオン病の分類・診断基準の問題点と今後の課題. 第 59 日本神経学会学術大会、2018年5月23-26日、札幌.

7) 濱口毅、坂井健二、三條伸夫、阿江竜介、中村好一、北本哲之、村山繁雄、佐藤克也、原田雅史、塚本忠、水澤英洋、山田正仁. Proposing diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 59 回日本神経学会学術大会、2018年5月23-26日、札幌.

8) 赤木明生、岩崎靖、三室マヤ、山田正仁、吉田眞理. V180I 変異クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的進行過程について. 第 59 回日本神経学会学術大会、2018年5月23-26日、札幌.

9) 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、平井利明、藤野公裕、川端雄一、黒川隆史、馬場泰尚、佐藤克也、原田雅史、北本哲也、塚本忠、山田正仁、水澤英洋. Clinical significance of PSDs learned from nation-wide Creutzfeldt Jakob disease surveillance. 第 59 回日本神経学会学術大会、2018年5月23-26日、札幌.

10) 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、佐藤克、原田雅史、北本哲也、塚本忠、山田正仁、水澤英洋. 本邦プリオン病サーベイランスにおける周期性脳波異常の臨床的意義. 第 21 回日本薬物脳波学会、2018年9月14-15日、南房総.

11) 濱口毅、坂井健二、三條伸夫、阿江竜介、中村好一、北本哲之、高尾昌樹、村山繁雄、佐藤克也、原田雅史、塚本忠、水澤英洋、山

田正仁. MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の提案. 第 37 回日本認知症学会学術集会、2018 年 10 月 12-14 日、札幌.

12) 赤木明生、岩崎靖、宮原弘明、三室マヤ、山田正仁、吉田眞理. V180I 変異クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的進行について. 第 37 回日本認知症学会学術集会、2018 年 10 月 12-14 日、札幌.

13) 三條伸夫、日詰正樹、伊藤陽子、小林篤史、佐藤克也、大上哲也、濱口毅、山田正仁、北本哲之、水澤英洋、横田隆徳. 遺伝性 CJD-V180I の脳に蓄積するプリオン蛋白の解明. 第 37 回日本認知症学会学術集会、2018 年 10 月 12-14 日、札幌.

14) 山田正仁. プリオン病診療ガイドライン 2017 と今後の課題. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会、2018 年 10 月 19-20 日、東京.

15) 塚本忠、水澤英洋、山田正仁、桑田一夫、北本哲之、中村好一、佐藤克也、プリオン病サーベイランス委員会、JACOP 運営委員会. プリオン病のサーベイランス研究と自然歴研究の一体化による自然歴研究登録数の増加. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会、2018 年 10 月 19-20 日、東京.

16) 村井弘之、中村好一、坪井義夫、松下拓也、三條伸夫、北本哲之、山田正仁、水澤英洋. P102L 変異を有する GSS の臨床

疫学的検討：V180I 変異を有する遺伝性 CJD および孤発性 CJD との比較検討. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会 2018 年 10 月 19-20 日、東京.

17) 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、佐藤克也、原田雅史、北本哲之、塚本忠、山田正仁、水澤英洋：本邦の厚労省プリオン病サーベイランス活動から学んだ周期性脳波異常の臨床的意義. Clinical significance of periodic EEGs learned from MHLW prion surveillance activity in Japan. 第 48 回日本臨床神経生理学会、2018 年 11 月 8-10 日、東京.

18) 濱口毅、山田正仁. プリオンとプリオン様タンパク質の伝播. 第 22 回中部老年期認知症研究会、2018 年 12 月 1 日、名古屋.

## 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



## 新潟・群馬・長野におけるプリオン病の発生状況

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

### 研究要旨

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

### A. 研究目的

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

### B. 研究方法

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

#### (倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

平成 30 年度は新潟・群馬・長野 3 県においてサーベイランス委員会からの調査依頼は 28 件あり、うち 27 例の臨床情報が確認できた。さらに情報が未回収であった 7 例の臨床情報が確認できた。

臨床情報の確認できた 34 例を、平成 30 年 9 月と平成 31 年 2 月のサーベイランス委員会で検討したところ、その内訳は孤発性 CJD probable 16 例、possible 2 例、遺伝性 CJD probable 4 例、プリオン病否定例 7 例、診断不明 3 例、判定保留 2 例であった。

### D. 考察

平成 30 年度の新潟・群馬・長野 3 県における CJD の発生状況は国内の他県とくらべ、あるいは前年度とくらべ明らかな差異はないと考えられた。

### E. 結論

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

### F. 健康危険情報

特記事項なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Saito N, Ishihara T, Kasuga K, Nishida M, Ishiguro T, Nozaki H,

Shimohata T, Onodera O, Nishizawa M.  
Case Report: A patient with  
spinocerebellar ataxia type 31 and  
sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.  
Prion. 2018; 12(2): 147-149.

**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

## 2018年度神奈川、静岡、山梨3県のサーベイランス調査結果

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
研究協力者：岸田 日帯	横浜市立大学附属市民総合医療センター神経内科
研究協力者：溝口 功一	独立行政法人国立病院機構静岡医療センター脳神経内科
研究協力者：瀧山 嘉久	山梨大学医学部神経内科学

### 研究要旨

2018年度、神奈川県・静岡県・山梨県では、プリオン病患者およびプリオン病疑い患者60例のサーベイランス調査をおこない、8例の孤発性CJD、4例の遺伝性CJD（うち3例はE200K変異）を報告した。本年度に関してもE200K遺伝性CJDの発症が多く、例年通りの傾向であった。

### 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。

### B. 研究方法

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

#### （倫理面への配慮）

サーベイランス調査をおこなう段階では臨床個人調査票には、患者の氏名は記載されておらず、連結可能匿名化をおこなっており、個人情報の漏洩に十分注意を払っている。本研究は観察研究であり、あらたなサンプルの

採取などは含まれず、対象となる患者さんへ侵襲的な処置を伴わず、不利益を生ずることはない。

### C. 研究結果

2018年度の調査症例数は60件（神奈川41例、静岡11例、山梨8例）だった。サーベイランス委員会での検討が終了したのが、上記のうち18例で、そのうちプリオン病と認定されたのは12例（66.7%）、プリオン病が否定されたのは6例（33.3%）だった。否定例の内訳は、てんかん（2例）、脳症（2例）、認知症（2例）だった。

12例のプリオン病のうち、8例が孤発性CJD、4例が遺伝性CJDだった。遺伝性CJDのうち3例は、該当地域に多いE200K変異を有しており、例年同様の傾向を認めている。

### D. 考察

当該ブロックでは例年通りE200K変異を有する遺伝性CJDの発症が多い傾向にある。

このタイプの遺伝性 CJD は孤発性 CJD と類似の経過をとることが多いので、プリオン蛋白遺伝子検査が未施行であると鑑別がしにくい。孤発性 CJD と分類された症例のうち、遺伝子検査が未施行であるのが約半数であり、当該地域での正確な遺伝性 CJD 発症の推移を観察するうえでも、遺伝子検査が重要であると考えられた。

## **E.結論**

2018 年度の神奈川県・静岡県・山梨県でのプリオン病患者サーベイランス調査をおこなひ、8 例の孤発性 CJD、4 例の遺伝性 CJD（うち 3 例は E200K 変異）を報告した。

## **F.健康危険情報**

特記事項なし

## **G.研究発表**

### **1.論文発表**

なし

### **2.学会発表**

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

## 平成 30 年度東海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：道勇 学 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  
福岡 敬晃 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 月から平成 30 年 10 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 月から平成 30 年 10 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

平成 29 年 4 月から平成 30 年 10 月までに調査依頼を受けたのは 85 例で、このうち、サ

ーベイランスにおいて報告したのは 48 例であった。

sCJD 症例は 30 例（確実例 4 例、ほぼ確実例 14 例、疑い例 12 例）で愛知県 24 例、岐阜県 4 例、三重県 2 例であった。gCJD 症例は 5 例（V180I 変異 4 例、GSS(P105L 変異)1 例）、非プリオン病症例は 13 例（てんかん 3 例、脳炎疑い 2 例、MSA・アルコール性精神障害・悪性症候群後遺症・脳血管障害・せん妄・橋本脳症・低血糖脳症・原因不明 各 1 例）。

sCJD の平均発症年齢は 69.53 歳で、男女比は男性 12 例（40%）、女性 18 例（60%）であった。gCJD のうち V180I 変異症例は平均発症年齢 78.5 歳で男性 1 例、女性 3 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。

### D. 考察

平成 29 年 4 月から平成 30 年 10 月までの東海地区（愛知県、岐阜県、三重県）における CJD の発生状況は国内他県と比較し明ら



かな差違はないと考えられた。

## **E.結論**

最近の愛知、岐阜、三重の3県におけるブ  
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**

特記事項なし

## **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

## 多施設共同によるプリオン病在宅診療システムと 今年度の近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況

研究分担者：望月 秀樹	大阪大学大学院医学系研究科	神経内科学
研究協力者：奥野 龍禎	大阪大学大学院医学系研究科	神経内科学
研究協力者：中森 雅之	大阪大学大学院医学系研究科	神経内科学
研究協力者：村田 尚	大阪大学大学院医学系研究科	神経内科学
研究協力者：甲田 亨	大阪大学大学院医学系研究科	神経内科学
研究協力者：竹藤 晃介	たいようさんさん在宅クリニック	
研究協力者：白 成栽	たいようさんさん在宅クリニック	
研究協力者：山下 里佳	国立病院機構 刀根山病院	神経内科
研究協力者：藤村 晴俊	国立病院機構 刀根山病院	神経内科

### 研究要旨：

プリオン病患者・家族が安寧に在宅療養を行うため、大阪大学医学部附属病院を含む多施設共同による在宅診療システムの構築を行った。近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況については、各府県の調査依頼数はほぼ人口分布と一致しており、近畿ブロック各府県での発生数の把握状況はほぼ同等と考えられた。今後も調査結果未回収を低減するための体制を継続・構築していく。

### 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）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、2019年1月までの状況と現状の問題点について検討する。

（多施設共同によるプリオン病在宅診療システム）プリオン病患者・家族が安寧に在宅療養を行うため、多施設共同による在宅診療システムの構築を行う。

### 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）2015年4月以降の近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況につい

て報告し、現状での課題について検討する。

（多施設共同によるプリオン病在宅診療システム）大阪大学医学部附属病院神経内科・脳卒中科及び関連施設においてフォローアップしている在宅プリオン病症例について、専門病院、レスパイト病院、在宅医療機関を組み合わせた診療体制を構築する。

### （倫理面への配慮）

今回の報告に関して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

（近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイ

ランス) 2015年4月以降2019年1月末までの近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況についても報告する。合計298例についての調査依頼があり、大阪府124例、兵庫県74例、京都府47例、滋賀県21例、奈良18例、和歌山県14例であった。このうち126例から調査結果の回答が得られている。また、2011年より累計で、近畿ブロックでは190例分の調査結果が未回収であったが、今年度、改めて都道府県担当専門医を通じて各施設への働きかけを行った結果、2019年1月末までの時点で138例から調査結果の回答が得られた。

(多施設共同によるプリオン病在宅診療システム) 症例は74歳女性。4年前より物忘れを自覚。その後進行性の認知機能低下や四肢のミオクローヌス、頭部MRI拡散強調画像で大脳皮質に広汎な高信号域、脳波で周期性同期性放電を認め、孤発性CJDと診断。症状は進行し2年前より無動性無言となり、経管栄養、尿道カテーテルが留置されている。当初は入院での看取りを希望していたが、在宅介護を希望し、往診クリニックへ転医。往診クリニックより定期的な神経内科専門医の往診と、国立病院機構刀根山病院へのレスパイト入院の体制を構築している。時に軽度の尿路感染を来すほかには全身症状は安定しており、家族への支援も含めた在宅療養が可能となっている。

#### D. 考察

(近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス) 各府県の調査依頼数はほぼ人口分布と一致しており、近畿ブロック各府県での発生数の把握状況はほぼ同等と考えられた。今

後も調査結果未回収を低減するための体制を継続・構築していきたいと考えている。

(多施設共同によるプリオン病在宅診療システム) 今回構築したプリオン病在宅診療システムの維持には、専門医と在宅診療医の緊密な連携が必要と考えられる。

#### E. 結論

フォローアップ症例に対し、多施設共同によるプリオン病在宅診療システムを構築した。引き続き各都道府県担当専門医と連携して、プリオンサーベイランス調査結果を効率的に回収する体制を構築していきたい。

#### F. 健康危険情報

特記事なし

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

### 研究要旨

本邦でクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランス委員会が設置されてからの17年あまりの調査にて我が国のプリオン病の実態が明らかにされてきている。特に遺伝性プリオン病の病型分布においてはV180IおよびM232Rの変異の頻度が高く、欧米とは異なった傾向を示している。我々はプリオン病サーベイランスの結果に基づき中国・四国地区におけるプリオン病の実態について検討を行った。

2017年10月から2018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19例、うち孤発性CJD17例、遺伝性CJD2例であった。また診断不明あるいは他の疾患による保留または否定が10例であった。当該地区における1999年4月から2018年9月の通算では、315例がプリオン病（確実、ほぼ確実、疑い）と判定された。その内訳は、孤発性CJD257例（81.6%）、遺伝性CJD54例（17.1%）、獲得性CJD（硬膜移植後）6例（1.9%）で全国平均とほぼ同様であった。変異型CJDは同定されなかった。一方、遺伝性CJDのPRNP蛋白遺伝子の変異別頻度は、V180I40例（74.0%）、M232R9例（16.7%）、1782bp del2例（3.7%）、E200K1例（1.9%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（P102L）1例（1.9%）、家族性致死性不眠症1例（1.9%）、D178N1例（1.9%）の順であった。

2013年10月から2018年9月に限るとV180I変異症例が12例増えており、全国統計に比べて、V180Iの頻度が高いばかりでなく、近年報告数が益々増加していることが示唆された。

### A. 研究目的

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

### B. 研究方法

中国・四国地区においてプリオン病サーベイランス委員会に報告された全447例（1999年4月から2018年9月）について、中国・四国各県のCJD担当専門医の協力のもとに電話・訪問調査を行い、定期的に開かれるサーベイランス委員会にて個々の患者のプリオン病の診断（病型、診断の確実性、他）についての評価を行った。そして、これらの症例について発生地域、発病年齢、病型（孤発性、遺伝性、獲得性）、臨床症状など

の項目について統計解析を行った。

### (倫理面への配慮)

当研究における匿名化された個人情報を含む研究結果の発表に関しては、サーベイランス事務局のある国立精神・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2018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19例、うち孤発性CJD 17例、遺伝性CJD 2例であった。また診断不明あるいは他の疾患による保留または否定が10例であった。当該地区における1999年4月から2018年9月の通算では、315例がプリオン病(確実、ほぼ確実、疑い)と判定された。その内訳は、弧発性CJD 257例(81.6%)、遺伝性CJD 54例(17.1%)、獲得性CJD(硬膜移植後) 6例(1.9%)で全国平均とほぼ同様であった。変異型CJDは同定されなかった。一方、遺伝性CJDのPRNP蛋白遺伝子の変異別頻度は、V180I 40例(74.0%)、M232R 9例(16.7%)、178 2bp del 2例(3.7%)、E200K 1例(1.9%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(P102L) 1例(1.9%)、家族性致死性不眠症 1例(1.9%)、D178N 1例(1.9%)の順であった。

## D. 考察

中国・四国地区は遺伝性プリオン病のうち、V180Iの頻度が全国統計(約40%)に比べて、明らかに高く、E200K・P102Lの頻度が小さいという特徴が見られた。以上より本邦の遺伝性プリオン病の分布には地域差があると考えられた。また、2013年10月から

2018年9月に限るとV180I変異症例が12例増えており、全国統計に比べて、V180Iの頻度が高いばかりでなく、近年報告数が益々増加していることが示唆された。

## E. 結論

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

## [参考文献]

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

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 佐藤恒太、商敬偉、武本麻美、菱川望、太田康之、山下徹、阿部康二. 中国四国地区におけるプリオン病の実態. 第6回日本難病医療ネットワーク学会学術集会、2018年11月16日.

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

**3. その他**

**1. 特許取得**

なし

**2. 実用新案登録**

なし

なし



## 九州・山口・沖縄地区のプリオン病サーベイランス解析結果

研究分担者：松下 拓也

九州大学病院神経内科

研究協力者：村井 弘之

国際医療福祉大学医学部神経内科

中村 好一

自治医科大学公衆衛生学

### 研究要旨

平成 29-30 年度に九州・山口・沖縄在住で新規申請されたプリオン病疑い患者についてサーベイランスを行った。2017 年 4 月から 2018 年 9 月までに 54 例についてサーベイランスを行い、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ（CJD）病はほぼ確実例 12 例、疑い例 2 例、遺伝性プリオン病については家族性 CJD12 例（V180I 変異 10 例、E200K、M232R 変異各 1 例）、ゲルストマン・ストライスラー・シャインカー（GSS）4 例（P102L 変異 4 例）であった。GSS を含め、遺伝性プリオン病の頻度が全国と比較して高い傾向が見られた。

### A. 研究目的

九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病の疫学、症状を調査、解析する。

### B. 研究方法

平成 29-30 年度に九州・山口・沖縄在住で新規申請されたプリオン病疑い患者についてサーベイランスを行った。福岡県の症例については実地調査を行い、その他の県の症例については各県の担当委員に依頼調査を行った。

#### （倫理面への配慮）

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

### C. 研究結果

プリオン病疑いとして調査依頼をうけた

症例は、2017 年 4 月から 2018 年 9 月までに 144 例であった。内訳としては、福岡県 54 例、佐賀県 16 例、大分県 10 例、長崎県 10 例、宮崎県 8 例、熊本県 14 例、鹿児島県 15 例、山口県 10 例、沖縄県 7 例であった。うち 54 例についてサーベイランスを行い、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ（CJD）病はほぼ確実例 12 例、疑い例 2 例、遺伝性プリオン病については家族性 CJD12 例（V180I 変異 10 例、E200K、M232R 変異各 1 例）、ゲルストマン・ストライスラー・シャインカー（GSS）病 4 例（P102L 変異 4 例）であった。20 例についてはプリオン病は否定的とされ、4 例は保留となった。

### D. 考察

2012 年から 2018 年の九州・山口・沖縄ブロックの集計では合計 245 例中、孤発性 CJD の割合が 61.5%、家族性 CJD19.2%、



GSS が 18.4%を占め、硬膜移植後 CJD が 1 例であった。全国の傾向と比較すると GSS 症例が多いという従来から見られる特徴とともに、家族性 CJD も比較的多い傾向が見られる。

遺伝性 CJD 頻度が高い可能性を考えると、悉皆的にプリオン遺伝子の変異がないかを確認する必要がある。孤発性 CJD とされる症例について、プリオンタンパク遺伝子検査が行われている頻度は都道府県によってはばらつきがあり、今後 CJD 疑い症例について、積極的に遺伝子検査を行うよう周知する必要がある。

#### **E. 結論**

九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病のサーベイランス状況を報告した。今後も継続的に調査を行う。

#### **F. 健康危険情報**

特記事項なし

#### **G. 研究発表**

##### **1. 論文発表**

なし

##### **2. 学会発表**

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

## 本邦の CJD サーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断

研究分担者：黒岩 義之 財務省診療所

研究協力者：太組 一朗<sup>1)</sup> 村井 弘之<sup>2)</sup> 春日 健作<sup>3)</sup> 中村 好一<sup>4)</sup> 藤野 公裕<sup>5)</sup>  
佐藤 克也<sup>6)</sup> 原田 雅史<sup>7)</sup> 北本 哲之<sup>8)</sup> 塚本 忠<sup>9)</sup> 三條 伸夫<sup>10)</sup>  
山田 正仁<sup>11)</sup> 水澤 英洋<sup>9)</sup>

1) 聖マリアンナ医科大学 2) 国際医療福祉大学 3) 新潟大学 4) 自治医科大学  
5) 帝京大学 6) 長崎大学 7) 徳島大学 8) 東北大学 9) 国立精神・神経医療研究センター 10) 東京医科歯科大学 11) 金沢大学

### 研究要旨

周期性脳波異常（PSD）で Grade A は典型的 PSD、Grade B は PSD 周期がやや長め、Grade C は PSD 頻度がやや少ない、Grade D は PSD が痕跡的、Grade E は PSD が全くないと定義した。PSD は拡散強調画像 MRI やタウ蛋白などとともにプリオン病診断の要であり、PSD グレーディングの活用、多施設間のデジタル脳波データの情報共有が重要である。CJD サーベイランスにおける脳波データを解析した。PSD 頻度は CJD 全体で 60%、孤発性で 70%、遺伝性で 25%、硬膜移植後で 61%。遺伝性 CJD の内訳ごとの PSD 頻度は V180I 変異が 3%、P102L 変異が 11%、M232R 変異が 74%、E200K 変異が 73%であった。PSD 頻度の統計学的検定では total CJD > non-CJD ( $p < 0.0001$ )、s-CJD > f-CJD ( $p < 0.0001$ )、P102L > V180I ( $p = 0.01$ ) であった。PSD が出現した群では PSD が出現しない群よりも有意に MRI 異常高信号が大脑皮質と基底核の両方にみられやすいという結果であった。PSD がみられた非 CJD 疾患としててんかん重積、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、自己免疫性脳炎、橋本脳症、ウェルニッケ脳症などがあつた。

### A. 研究目的

（本邦の CJD サーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断）

プリオン病の脳波診断の実態と改善点を明らかにする。

V180I 変異が 219 例、P102L 変異が 63 例、E200K 変異が 56 例、M232R 変異が 47 例、P105L 変異が 3 例であった。

### （倫理面への配慮）

臨床研究倫理指針を遵守した。

### B. 研究方法

孤発性 s-CJD(1487 例)、遺伝性 f-CJD(405 例)、硬膜移植後 d-CJD(23 例)、non-CJD(950 例)、合計 2865 例のサーベイランスにおける脳波データを解析した。f-CJD の内訳は

### C. 研究結果

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

Grade D は PSD が痕跡的、Grade E は PSD が全くないと定義した。PSD 頻度は CJD 全体で 60%。s-CJD で 70%、f-CJD で 25%、d-CJD で 61%。f-CJD の内訳ごとの PSD 頻度は V180I 変異が 3%、P102L 変異が 11%、M232R 変異が 74%、E200K 変異が 73%、P105L 変異が 0%であった。non-CJD 群の PSD 頻度は 11%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 +]total-CJD 群(1158 例)と[PSD -]total-CJD 群(757 例)の比較、[PSD +]s-CJD 群(1044 例)と[PSD -]s-CJD 群(443 例)の比較、[PSD +]f-CJD 群(100 例)と[PSD -]f-CJD 群(305 例)の比較、いずれにおいても脳 MRI で大脳皮質と基底核の異常信号出現パターンは有意に異なっていた (Chi-square test,  $p < 0.0001$ )。すなわち、PSD が出現した群では PSD が出現しない群よりも有意に MRI 異常高信号が大脳皮質と基底核の両方にみられやすいという結果であった。一方、14-3-3 蛋白やタウ蛋白の陽性率に関しては PSD 出現群と PSD 非出現群間で有意差を認めなかった。

#### D. 考察

PSD 頻度は s-CJD  $\geq$  d-CJD  $>$  f-CJD  $>$  non-CJD であった。f-CJD の内訳ごとの PSD 頻度は M232R 変異  $\geq$  E200K 変異  $>$  P102L 変異  $>$  V180I 変異  $>$  P105L 変異であった。

#### E. 結論

PSD 頻度の統計学的検定では total CJD  $>$  non-CJD ( $p < 0.0001$ )、s-CJD  $>$  f-CJD ( $p < 0.0001$ )、P102L  $>$  V180I ( $p = 0.01$ ) で

あった。PSD は拡散強調画像 MRI やタウ蛋白などとともにプリオン病診断の要であり、PSD グレーディングの活用、多施設間のデジタル脳波データの情報共有が CJD サーベイランスの精度を高めると期待される。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 黒岩義之、太組一朗、田中章景、山田正仁、水澤英洋. プリオン病の脳波検査. 神経内科. 2016 ; 84 (3) : 236-245.
- 2) Kuroiwa Y. Circumventricular organs dysregulation syndrome (CODS). The Autonomic Nervous System (Journal of the Japan Society of Neurovegetative Research).2019;56(1) : 1-5.
- 3) 黒岩義之、平井利明、藤野公裕、黒川隆史、馬場泰尚. Parkinson 病の手指振戦 (丸薬丸め振戦). 神経内科.2018;88 (1) : 77-81.
- 4) 黒岩義之、平井利明、横田俊平、中村郁朗、西岡久寿樹. 自律神経科学からみた視床下部の生理学的役割と制御破綻 (視床下部症候群). 神経内科.2018;88 (2) : 142-146.
- 5) 平井利明、黒岩義之. 神経内科学からみた視床下部. 神経内科.2018;88 (2) : 147-158.
- 6) 藤野菜花、黒岩義之、尾本周、藤野公裕、馬場泰尚. 視覚誘発電位; 脳神経内科. 2019;90(1):103-115.
- 7) 横田俊平、名古希実、黒岩義之. オキシトシンの制御異常と疾患 : 小児科医の立場から ~ 自閉症スペクトラム症に対するオキシトシン治療への展開 ~. 脳神経内科 2019 ; 90(3):270-274.

8) 平井利明、黒岩義之、上田陽一.オキシトシンの制御異常:神経内科の立場から.脳神経内科. 2019 ; 90(3):275-283.

9) 平井利明、黒岩義之.Stiff-person 症候群における GABA・グリシン作動性神経活動の低下.脳神経内科.2019;90(4):409-418.

10) 黒岩義之、平井利明、鈴木可奈子、馬場泰尚、西岡久寿樹.視床下部・脳幹における GABA の調節的役割:睡眠、飲水・摂食行動、飢餓反応、体温、性腺・乳汁分泌機能、心拍、ストレス反応.脳神経内科. 2019 ; 90(4):419-431.

## 2. 学会発表

1) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Hirai T, Fujino K, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Clinical significance of Periodic Synchronous Discharges learned from Nation-wide Creutzfeldt Jakob Disease Surveillance in Japan. The 59<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Sapporo May 24 ,2018.

2) 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、平井利明、藤野公裕、佐藤克也、原田雅史、北本哲也、塚本忠、山田正仁、水澤英洋. 教育講演:本邦プリオン病サーベ

イランスにおける周期性脳波異常の臨床的意義.第 21 回日本薬物脳波学会学術集会 (21<sup>st</sup> Japanese Pharmaco-EEG Society Meeting) 、2018 年 9 月 15 日、南房総.

3) 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、平井利明、藤野公裕、佐藤克也、原田雅史、北本哲也、塚本忠、山田正仁、水澤英洋. 本邦の厚労省プリオン病サーベイランス活動から学んだ周期性脳波異常の臨床的意義 Clinical significance of periodic EEGs learned from MHLW prion surveillance activity in Japan 第 48 回日本臨床神経生理学会、2018 年 11 月 9 日、東京.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



## プリオン病における画像診断基準の検討

研究分担者：原田 雅史 徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野

研究協力者：藤田 浩司 徳島大学病院神経内科

### 研究要旨

弧発性 CJD では、拡散強調像(DWI)の特徴的な異常高信号が診断に有用であるが、遺伝性プリオン病では、DWI を含めた通常の画像検査の有用性が低い。今回 DWI で高信号を呈さない GSS 症例について灌流画像と MRS を追加した。その結果補足運動野周囲の帯状回における灌流低下と NAA の低下及び mIns の上昇を認め、病態を反映していると考えられた。

### A. 研究目的

弧発性 CJD では、MRI における DWI を中心に診断への有用性が報告されており、我々も多施設検討によって、高い診断能を確認している。一方遺伝性プリオン病のうちで、特に Gerstman-Straussler-Scheinker (GSS)病では MRI での異常信号が乏しいことが多い。今回は、GSS 病の早期検出に有用性が期待される画像検査について、異常所見の有無を検討した。

### B. 研究方法

遺伝子検査で GSS と診断された症例について、MRI に加えて施行した脳灌流検査や代謝検査について比較検討を行った。MRI では拡散強調像(DWI)、FLAIR 及び非造影灌流画像である arterial spin labeling(ASL)法を施行した。さらに MR を用いた代謝物検査として proton MR spectroscopy(MRS)を行って、n-acetyl aspartate(NAA), Creatine (Cr), Choline 含有物質(Cho)及び myo-Inositol(mIns)の信号を中心に検討を行った。MRI 検査以外では、I-123 IMP を用い

た脳血流 SPECT 検査と F-18 FDG-PET を施行した。

### (倫理面への配慮)

検査への同意を文書によって取得し、得られた画像は個人が特定できないように匿名化を行って使用した。

### C. 研究結果

MRI のうち、DWI では基底核や皮質の高信号は明瞭とはいえず、FLAIR でも異常信号は指摘しがたい。脳萎縮の程度も比較的軽度であり、小脳の萎縮も認めない。

MRS では、補足運動野と小脳半球で NAA の低下が認められ、多くの部位で mIns の上昇を認めた。

IMP による脳血流 SPECT では、補足運動野を含む両側高位円蓋部と小脳での血流低下が認められ、NAA の低下部位と一致する結果であった。

### D. 考察

GSS では MRI で形態異常が乏しいことが少なくないが、脳灌流や代謝の異常は形態変

化に先行して認められ、灌流と代謝の異常部位が相関することが示された。これらから、GSS の診断においては、灌流や代謝情報を含めた機能検査の有用性が示唆され、脳灌流 SPECT や MRS といった補助検査が重要であると考えられた。

#### **E. 結論**

GSS 病の診断では DWI 等の MRI の診断有用性が低く、脳灌流 SPECT や MRS 等の代謝情報の追加により異常の検出能が向上すると期待された。

#### **F. 健康危険情報**

特記事項なし

#### **G. 研究発表**

#### **1. 論文発表**

なし

#### **2. 学会発表**

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

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

研究分担者：佐藤 克也 長崎大学医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション分野  
研究協力者：西田 教行 長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子解析学

### 研究要旨

平成 23 年 4 月 1 日から平成 30 年 11 月 1 日に測定依頼のあった 4213 症例について検討を行った。この 4213 症例について髄液中のバイオマーカーの解析を行った。プリオン病サーベイランス委員会にて検討され、プリオン病と診断された症例数は 986 症例であった。髄液検査に依頼された症例の中、孤発性プリオン病は 891 症例、遺伝性プリオン病は 92 症例、獲得性プリオン病は 3 症例であった。非プリオン病は 621 症例であり、非プリオン病の症例では症候性てんかん、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、傍腫瘍症候群であった。ヒトプリオン病の患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカー(14-3-3 蛋白 WB,14-3-3 蛋白 ELISA,総タウ蛋白,RT-QUIC 法)では感度 81.7%,71.1%, 74.9%,70.3% 特異度は 79.2%,85.1%,77.6%, 98.9%であった。RT-QUIC 法は 100%ではなく、擬陽性症例は 13 例であった。早期でバイオマーカーと異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) で陰性だった症例で 1 か月の再提出で陽性になった症例が 8 例あった。

### A. 研究目的

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

### B. 研究方法

平成 23 年 4 月 1 日から平成 30 年 11 月 1 日までの長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子解析学教室・医療科学専攻保健科学分野に依頼された検体数は 4213 症例であった。

#### (倫理面への配慮)

研究環境・生命倫理・安全対策に関わる全般を所掌する部門があり、人に関わる研究・動物実験を伴う研究・遺伝子組換え実験を伴う研究のすべてが、機関長への申請の手続き

を必要とする。機関長から付託された全学的メンバーで構成される各種実験審査委員会(倫理審査委員会、動物実験委員会、組換え DNA 実験委員会)において研究内容が審査され、研究環境・生命倫理・安全対策に問題がなく法律規則を順守していることが確認されたのちに、機関長から許可される体制が取られている。研究開始後は、人に関わる研究では毎年、動物実験を伴う研究及び遺伝子組換え実験を伴う研究では各機関が定める時期毎に、研究状況を機関長に報告することになっている。検査および実験については、医学部共同生物災害防止実験施設内の BSL2,BSL3 実験室を利用し、病原体の拡散防止には万全を期している。



### C. 研究結果

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

(表 1)

表 1. ヒトプリオン病の患者の髄液中のバイオマーカーの解析

	14-3-3 protein ELISA	14-3-3 protein WB	total tau protein	RT-QUIC assay
感度	79.70%	72.10%	75.70%	70.10%
特異度	82.90%	89.90%	79.80%	98.60%

2) 非プリオン病は 1648 症例であり、非プリオン病の症例では症候性てんかん、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、傍腫瘍症候群であった。(表 2)

表 2. ヒトプリオン病の患者の髄液中のバイオマーカーの解析

	14-3-3 protein ELISA	14-3-3 protein WB	Total tau protein	RT-QUIC assay
sporadic	89.80%	79.10%	83.30%	74.50%
genetic	40.70%	36.80%	42.10%	32.20%
acquired	50.00%	50.00%	50.00%	50.00%

3) ヒトプリオン病の患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカー(14-3-3 蛋白 WB,14-3-3 蛋白 ELISA,総タウ蛋白,RT-QUIC 法)では感度 81.7%,71.1%,

74.9%,70.3%、特異度は 79.2%,85.1%,77.6%, 98.9%であった。

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

(表 3)

表 3. 再検依頼についてプリオン病 8 症例髄液提出にてバイオマーカーが陽性になった

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

5) RT-QUIC 法は 100%ではなく、擬陽性症例は 13 例であった。(表 4)

表 4. QUIC 法における偽陽性症例

•Primary epilepsy	5 症例
•Symptomatic epilepsy due to CVA	2 症例
•Symptomatic epilepsy due to Encephalitis	1 症例
•Symptomatic epilepsy due to Hashimoto's encephalopathy	1 症例
•Hashimoto's encephalopathy	1 症例
•FTLD-TDP-43 encephalopathy	1 症例
•Alzheimer's disease	1 症例
•Hypoxic encephalopathy	2 症例
•NMDA encephalopathy	1 症例

### E. 結論

さらなる症例の蓄積は必要であると考えられる。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 496:1055-1061.
- 2) Maeda K, Sugihara Y, Shiraishi T, Hirai A, Satoh K. Cortical Hypercentensity on Diffusion-weighted Images as the Presymptomatic Marker of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Intern Med.* 2018;58(5): 727-729.
- 3) Nishioka K, Suzuki M, Satoh K, Hattori N: Nishioka K, Suzuki M, Satoh K, Hattori N. Crossed cerebellar diaschisis in Creutzfeldt-Jakob disease evaluated through single photon emission computed tomography. *J Neurol Sci.* 2018;395:88-90.
- 4) Aibara N, Ichinose K, Baba M, Nakajima H, Satoh K, Atarashi R, Kishikawa N, Nishida N, Kawakami A, Kuroda N, Ohyama K. Proteomic approach to profiling immune complex antigens in cerebrospinal fluid samples from patients with central nervous system autoimmune diseases. *Clin Chim Acta.* 2018;484:26-31.
- 5) Miyake K, Hara T, Oshima E, Kawada K, Ishizu H, Yamauchi Y,

Satoh K, Kitamoto T, Takenoshita S, Terada S, Yamada N. Creutzfeldt-Jakob disease with Alzheimer pathology, presenting with status epilepticus following repeated partial seizures: a case report and literature review. *BMC Neurol.* 2018 ; 18(1):54.

- 6) Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N. Prion-Like Seeding of Misfolded  $\alpha$ -Synuclein in the Brains of Dementia with Lewy Body Patients in RT-QUIC. *Mol Neurobiol.* 2018; 55(5):3916-3930.

### 2. 学会発表

- 1) 佐藤克也、調漸、西田教行. 生体試料からの異常プリオンタンパクの検出による診断法開発. 第59回日本神経学会学術大会. 2018年5月23-26日、札幌.
- 2) Satoh K, S Shirabe. Eating behavior changed in the severity of dementia, and eating disturbance may contribute to the early admission into the facility through the observational study for two years. 4th Congress of the European Academy of Neurology (EAN 2018). Lisbon, Jun 16-19, 2018.
- 3) 佐藤克也. プリオン病における異常型プリオンタンパクの顧感度検出法の開発と神経変性疾患への応用. 第91回日本生化学会大会. 2018年9月24-26日、京都.
- 4) 佐藤克也. アルツハイマー型認知症患者の嚥下障害とアルツハイマー型治療薬の効果. 第19回日本早期認知症学

会学術大会. 2018年10月6-7日、島根.  
5) 佐藤克也. 認知症患者に対するラメルテオン投与での睡眠導入剤の減量効果と転倒予防効果. 第37回日本認知症学会学術集会. 2018年10月12-14日、札幌.  
6) 佐藤克也. 生体試料からの異常プリオンタンパクの検出による診断法開発. 第23回日本神経感染症学会総会・学術大会. 2018年10月19-20日、東京.

2) 名称：14-3-3蛋白 $\gamma$ アイソフォーム特異的ELISA、  
出願番号：特願2011-244809、  
発明者：佐藤克也、調漸、宮崎敏昭、  
出願人：国立大学法人長崎大学、  
出願日：2011年11月8日

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

1) 名称： $\alpha$ -シヌクレイン検出方法、  
出願番号：特願2016-231861、  
発明者：西田 教行、佐藤 克也、新  
竜一郎、布施 隆行、佐野 和憲、  
出願人：国立大学法人長崎大学、学校  
法人福岡大学、  
出願日：平成28年11月29日

## サーベイランス遺伝子解析

研究分担者：北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科病態神経学

### 研究要旨

平成 29 年 10 月 1 日から平成 30 年 9 月 30 日までの遺伝子解析の結果を報告する。プリオン蛋白遺伝子を解析した症例数は、329 例であった。変異なしの症例は、255 例（129M/M, 219E/E 226 例、129M/V, 219E/E 17 例、129M/M, 219E/K 8 例、129V/V, 219E/E 1 例、129M/M, 219K/K 3 例）であった。変異ありの症例は、74 例（P102L 7 例、D178N 1 例、V180I 43 例、E200K 8 例、M232R 12 例、Y162stop 1 例、E196K 1 例、120bp 挿入 1 例）であった。さらに、この研究期間中、MM2T 症例の病理像を解析したので報告する。

### A. 研究目的

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

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

### B. 研究方法

#### 【方法】

各施設から送られてきた認知症などを示す症例 329 例のプリオン蛋白領域の遺伝子解析を行った。プリオン蛋白遺伝子領域を PCR にて増幅し、ダイレクトシーケンスにより正常多型や変異を確認した。変異と正常多型が

ヘテロである症例などでは、fidelity の高い polymerase を用いて増幅した PCR 産物をクローニングし、どのアレルに変異が存在するのかを同定した。

Western blot に関しては、部分精製した分画を proteinase K によって処理を行い、3F4 抗体、タイプ 1 特異的抗体、タイプ 2 特異的抗体、TNT 抗体（フラグメント解析）の 4 種類の抗体によって最終的なタイプを決定している。

#### （倫理面への配慮）

遺伝子検査に関しては、所属施設の倫理委員会にてすでに許可を得ている。

### C. 研究結果

（結果 1）平成 29 年 10 月 1 日から平成 30 年 9 月 30 日までの遺伝子解析数は、329 例であった。

プリオン蛋白遺伝子変異なし 255 例  
129M/M, 219E/E 226 例  
129M/V, 219E/E 17 例

129M/M, 219E/K	8 例
129V/V, 219E/E	1 例
129M/M, 219K/K	3 例

プリオン蛋白遺伝子変異あり 74 例

P102L	7 例
D178N	1 例
V180I	43 例 (うち 129M/V 8 例)
E200K	8 例
M232R	12 例
Y162stop	1 例
E196K	1 例
120bp insertion	1 例

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

また、V180I 症例では、圧倒的に 129M/V の多型性をもつ症例も正常人に比較して比率が多い。

今回は新しい Y162stop 変異の症例を認めた。

(結果 2) MM2T 症例の病理像。

我が国では、129Met/Met の人口が多いためなのか、MM2T 症例も欧米より頻度が高い。MM2T は、fatal sporadic insomnia (FSI) とも呼ばれ、家族性致死性不眠症の孤発性症例と考えられている。FFI では、同一家族内に、不眠症型の phenotype をとる症例と、CJD 型の phenotype をとる症例が見られることがバスク地方の FFI で報告されてきたが、この両方の phenotype を示す FFI はわが国の症例を含めて、世界的に見られるようである。FFI で見られるこのような phenotype の違いが FSI と呼ばれる MM2T 症例でも認められるのかを検討するために、MM2T と診断されている症例の病理像を検討した。今回検討したのは、比較的純粋な (他の MM1 や MM2C 病変を伴わない) MM2T の 10 例である。

今回検討した症例は、全て Western blot ではタイプ 2 の異常型プリオン蛋白のみ検出された症例である。

2 例が、大脳皮質に広範に spongiform changes を認め、PrP 免疫染色でもシナプス型の沈着を認めた。

1 例で、同様の spongiform changes を認めたが、その範囲は限られたもので lobe を超えることはなく部分的範囲に留まった。ただ、海綿状脳症は皮質の全層に及んだ。

5 例で、ごく一部に spongiform changes を認めたが、その範囲は 1mm<sup>2</sup> を超えるものではなかった。

2 例では、ほぼ spongiform changes を認めず、視床内側部と下オリブ核の神経細胞脱落のみを認めた。

#### D. 考察

基本的に遺伝子検索は例年通りであった。また、今年度は、MM2T の神経病理を検討したが、MM2T 症例でも FFI のように spongiform changes が広範に認められ、異常プリオン蛋白の沈着がシナプス型を呈する症例が確実に存在することが明らかとなった。

#### E. 結論

329 例の遺伝子解析を行った。また、MM2T 症例の病理像を解析した。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. Prion. 2018; 2:12(1):54-62.

- 2) Cali I, Cohen ML, Haik S, Parchi P, Giaccone G, Collins SJ, Kofskey D, Wang H, McLean CA, Brandel JP, Privat N, Sazdovitch V, Duyckaerts C, Kitamoto T, Belay ED, Maddox RA, Tagliavini F, Pocchiari M, Leschek E, Appleby BS, Safar JG, Schonberger LB, Gambetti P. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with Amyloid- $\beta$  pathology: an international study. *Acta Neuropathol Commun.* 2018;6(1):5.
- 3) Munesue Y, Shimazaki T, Qi Z, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Kobayashi A. Development of a quick bioassay for the evaluation of transmission properties of acquired prion diseases. *Neurosci Lett.* 2018;668:43-47.
- 4) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;496(4):1055-1061.
- 5) Ishizawa K, Mitsufuji T, Shioda K, Kobayashi A, Komori T, Nakazato Y, Kitamoto T, Araki N, Yamamoto T, Sasaki A. An autopsy report of three kindred in a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease P105L family with a special reference to prion protein, tau, and beta-amyloid. *Brain Behav.* 2018;8(10):e01117.
- 6) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsy case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with early disease pathology. *Neuropathology.* 2018;38(6):638-645.
- 7) Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B. PrP<sub>res</sub> deposition in the retina is a common finding of sporadic, familial and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob diseases(CJD). *Acta Neuropathol Commun.* 2018;6(1):78.
- 8) Iwasaki Y, Imamura K, Iwai K, Kobayashi Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of non-plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease presenting with extensive amyloid- $\beta$  deposition. *Neuropathology.* 2018;38(5):549-556.
- 9) Miyake K, Hara T, Oshima E, Kawada K, Ishizu H, Yamauchi Y, Satoh K, Kitamoto T, Takenoshita S, Terada S, Yamada N. Creutzfeldt-Jakob disease with Alzheimer pathology, presenting with status epilepticus following repeated partial seizures: a case report and literature review. *BMC Neurol.* 2018;18(1):54.
- 10) Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol.* 2018;153:207-218.
- 11) Ishiki A, Harada R, Kai H, Sato N, Totsune T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Furumoto S, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Kudo Y, Yanai K, Furukawa K, Okamura N, Arai H. Neuroimaging-pathological correlations of [<sup>18</sup>F]THK5351 PET in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol Commun.* 2018;6(1):53.

12) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid-β42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion*. 2018;12(5-6): 315-319.

13) Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S, Kitamoto T. A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein. *Brain Pathol*. 2019;29(2):155-163.

14) Iwasaki Y, Hashimoto R, Saito Y, Aiba I, Inukai A, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with pathology of Wernicke encephalopathy. *Prion*. 2019;13(1):13-20.

15) Teruya K, Nishizawa K, Oguma A, Sakasegawa Y, Kitamoto T, Doh-Ura K. Intermolecular crosslinking of abnormal prion protein is efficiently induced by a primuline-sensitized photoreaction. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2019;1863(2):384-394.

16) Kobayashi A, Qi Z, Shimazaki T, Munesue Y, Miyamoto T, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Yamashita T, Miyoshi I. Ganglioside synthase knock-out reduces prion disease incubation time in mouse models. *Am J Pathol*. 2019;189(3):677-686.

17) Wang Z, Yuan J, Shen P, Abskharon R, Lang Y, Dang J, Adornato A, Xu L, Chen J, Feng J, Moudjou M, Kitamoto T, Langeveld J, Appleby B, Ma J, Kong Q, Petersen RB, Zou WQ, Cui L. In Vitro Seeding Activity of Glycoform-Deficient Prions from Variably Protease-Sensitive Prionopathy and Familial CJD Associated with PrP<sup>V180I</sup> Mutation. *Mol Neurobiol*. 2019.

## 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

## プリオン病サーベイランス病理コア

研究分担者：村山 繁雄<sup>1)-3)</sup>

研究協力者：坂下 泰浩<sup>1)2)</sup>、仙石 鍊平<sup>1)2)</sup>、石井 賢二<sup>4)</sup>、徳丸 阿耶<sup>5)</sup>

1)東京都健康長寿医療センター神経内科、2)同高齢者ブレインバンク、3)同研究所神経病理、4)同研究所臨床画像、5)同診断病理部

### 研究要旨

プリオン病終末医療の最終病理に与える影響

プリオン病外部剖検例で、急性 Wernicke 脳症を合併した症例を経験した。独居で交流のなかった同胞しか判断者がなく、水分のみ点滴補給された結果であった。同様の症例は緩和ケア例、高齢者在宅尊厳死例にも認められ、本邦での医療状況に基づくものであるとして報告した。

### A. 研究目的

(プリオン病週末ケアに関する検討)

プリオン病において、欧米では延命措置をとらない点で、本邦と欧米で予後および神経病理所見が著しく異なる。これまで経管栄養を行うことが本邦ではデフォルトであった。最近高齢者終末期医療で尊厳死への対応として、末梢点滴で維持する手法が広がっており、プリオン病における終末期医療にも影響を与えている。プリオン病で家族が積極的治療を希望しなかった他院例で、ウェルニッケ脳症を合併した例を経験した。これまでの我々の経験した2例の典型例と比較し報告する。

### B. 研究方法

一切の延命治療を行わず看護のみ行った院内症例1例、対応はほぼ同じであったが点滴による水分補給を行った院外症例2例を提示することで、問題点を明らかにする。

### (倫理面への配慮)

プリオン病搬送剖検は本施設倫理委員会で承

認済である。他施設プリオン病剖検診断支援も同様である。

### C. 研究結果

症例1:他院で診断つかず中心静脈栄養で1年間延命されていた症例。当院転院後、臨床症状、画像、髄液、脳波で probable CJD と診断。ご家族の延命を望まない強い希望があり、医師、看護師のコンセンサス、内科担当副院長承認の上、中心静脈を中止、1週間後死亡、剖検で type 1 MM CJD の確定診断を得た。

症例2:他院症例。発病時遠い親戚しかおらず、終末期医療を含め判断できないという状況で、末梢点滴で水分のみ補充。診断基準上 probable CJD。患者は2ヶ月後死亡。当院に搬送剖検。プリオン病の所見に加え、急性 Wernicke 脳症の所見を認めた。診断時 thiamine 血中濃度は正常下限であった。

症例3:他院症例。2とほぼ同じ状況。末梢点滴で2ヶ月維持。症例2の情報を分担研究者



より得ていた他院主治医は水分以外にビタミン B1 を追加していた。主治医施設で剖検。Type 1 MM の確定診断、随伴病理はなかった。

#### D. 考察

高齢者終末期医療において、在宅胃瘻拒否宣言者に中心静脈栄養を行うことが特に本邦西部で行われている。東京圏においても尊厳死患者に末梢点滴で維持することが一般化しており、尊厳死宣言に水分補給のためだけの点滴は拒否する文面を加えることが検討されている。

当施設では、高齢者終末期医療において、ご家族が希望し、病棟医師・看護師が同意し、倫理委員会承認が得られた場合、治療を全て中止することが概念的には認められている。しかし入院は医療行為を必要とするとの観点で、500 mm の末梢点滴は維持すべきが直近の倫理委員会回答であった。また感染症をおこした場合、基本的に院内感染であるので抗生剤治療は行うべきとの回答であった。在宅に戻した場合も往診医による同様の処置が行われている現状がある。

プリオン病においては、欧米では意志が表明できず、回復の見込みのない症例に延命措置をとることは人権侵害であるとのコンセンサスがある。実際ケアマネージメントでゼロシーリングを取る英国では医療行為の承認は得られない。また医療が自己負担である米国において、自己判断がない状況での延命治療はあり得ない。

プリオン病においては高齢者医療と異なり、在宅医療への移行が困難な場合が多く、転院が困難な場合も多い。たとえば probable CJD の場合、家族からの生前剖検同意承諾が得られる場合は延命治療を制限する等の何らかのガイドラインを示す必要がある可能性がある。

#### E. 結論

プリオン病終末期医療において、高齢者医療を参考にしつつも、それとは異なる指針を示す必要性を指摘した。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nelson P, Dickson D, Trojanowski J, Jack Jr C, Boyle P, Arfanakis K, Rademakers R, Alafuzoff I, Attems J, Brayne C, Chui H, Coyle-Gilchrist I, Fardo D, Flanagan M, Halliday G, Hokkanen S, Hunter S, Jicha G, Katsumata Y, Kawas C, Keene C, Kovacs G, Kukull W, Levey A, Makkinejad N, Montine T, Murayama S, Murray M, Nag S, Rissman R, Seeley W, Sperling R, White C, Yu L, Schneider J. Limbic-predominant Age-related TDP-43 Encephalopathy (LATE): Consensus Working Group Report. *Brain* in press.
- 2) Tarutani A, Arai T, Murayama S, Hisanaga S I, Hasegawa M. Potent prion-like behaviors of pathogenic alpha-synuclein and evaluation of inactivation methods. *Acta Neuropathol Commun.* 2018 ; 6(1): 29.

##### 2. 学会発表

- 1) Murayama S, Sengoku R, Saito Y. Propagation of alpha-synuclein in human body-cohort-based study. AD/ PD 2019, Lisbona, March 27- 28, 2019.

#### 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



## わが国における Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome P105L 変異 の臨床・検査所見の特徴

- 研究分担者：三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学分野  
(神経内科)
- 研究協力者：古川 迪子 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学分野  
(神経内科)
- 研究協力者：佐藤 克也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻リハビリテー  
ション科学講座運動障害リハビリテーション分野(神経内科学)
- 研究協力者：小林 篤史 北海道大学大学院獣医学研究科比較病理学教室
- 研究協力者：岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所
- 研究協力者：北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科・医学部病態神経学
- 研究協力者：中村 好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
- 研究協力者：山田 正仁 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科医学専攻脳老化・  
神経病理態学(神経内科学)
- 研究協力者：塚本 忠 国立精神・神経医療研究センター
- 研究協力者：水澤 英洋 国立精神・神経医療研究センター
- 研究協力者：横田 隆徳 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学分野  
(神経内科)

### 研究要旨

わが国の GSS-P105L 変異症例を悉皆性に調査を行い、その疫学と臨床的特徴を解析し、既報のとおり、特定の地域に起源をもつ家系が大半であること、従来の痙性対麻痺と緩徐進行性の認知症に加えて、錐体外路徴候や精神症状も主要な臨床徴候であることに加え、4年の経過で4つの主症状がそろった症例が6割以上であることが明らかになった。初発症状出現から患者が診断可能な医療機関を受診するまでの期間が長かった原因として、初発症状・臨床症状も多様であり、画像・脳波所見にも乏しいことが原因であることが示唆された。

### A. 研究目的

Gerstmann-Sträussler-Scheinkersyndrome の P105L 変異(GSS-P105L)は、1993年に Kitamoto らが遺伝子変異を同定し<sup>1)</sup>、3家系5症例の臨床像から痙性対麻痺と進行性の認知機能障害を特徴

とするプリオン病である<sup>2)</sup>。Kitamoto らの報告以降現在までに13報<sup>3-15)</sup>の症例報告があり、中には精神症状で発症した症例<sup>3, 4)</sup>、痙性対麻痺を呈さない症例<sup>5)</sup>、パーキンソンニズムを主症状とする症例<sup>6)</sup>などが報告含まれており、臨床的特徴の詳細が明らかになっ

ていない。

本研究の目的は、わが国の GSS-P105L 変異症例を悉皆性に調査を行い、その疫学と臨床的特徴を明らかにすることである。

## B. 研究方法

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

### (倫理面への配慮)

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

## C. 研究結果

11 家系 28 症例が収集された。うちサーベイランスに登録されている症例は 8 家系 15 例(赤枠)であった。サーベイランス未登録例は 13 例(青枠)であり、家系 9-11 の 3 家系はサーベイランスに未登録の家系であった。

	GSS-P105L	GSS-P102L	P 値
性別 (男性/女性)	28 (13/15)	121 (54/67)	1.0
発症年齢	45.5 ± 6.3 歳	55.9 ± 10.3 歳	1.3 × 10 <sup>-7</sup>
罹病期間	131 ± 77 ヶ月	63 ± 40.4 ヶ月	3.0 × 10 <sup>-4</sup>
死亡時年齢	55.3 ± 5.8 歳	61.0 ± 10.0 歳	3.7 × 10 <sup>-3</sup>
初診までの期間	49.3 ± 33.3 ヶ月	19.6 ± 20.0 ヶ月	1.1 × 10 <sup>-6</sup>
Polymorphisms of codon 129	全例 Met / Val Val 上に変異	Met / Val (91%) Met / Met (9%)	-

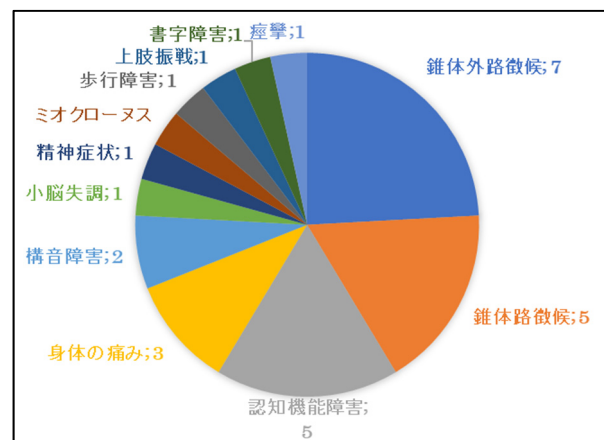
(表 1 患者基礎情報と GSS-P102L との比較)

GSS-P105L 変異は発症年齢が 40-50 歳代、罹病期間の平均は 10 年を超えて長かった。症例が発症してから、診断を下した医療機関

を受診するまでの期間は平均 4 年と、診断までに長期間を要していた。コドン 129 は、測定した全症例で Methionine / Valine の heterozygous であり、P105L の変異は全例 Val 側に存在し、コドン 129 は多型に依存する病的変異であることを示唆していたが、未発症例で遺伝子変異を検索した症例はなく、コドン 129 の多型に依存的であるかどうかは更なる検索が必要である。本疾患が通常の優性遺伝と仮定して、1/2 の確立で変異遺伝子が遺伝すると仮定した場合の推定浸透率は、本研究で調査した全家系で解析すると 93% と高率であり、変異遺伝子を有するリスク保有者は、ほぼ全例が発症していることがあきらかとなった。GSS の P102L と比較すると発症年齢・死亡時年齢ともに若く、罹病期間や診断された医療機関受診までの期間は有意に長かった (表 1)。

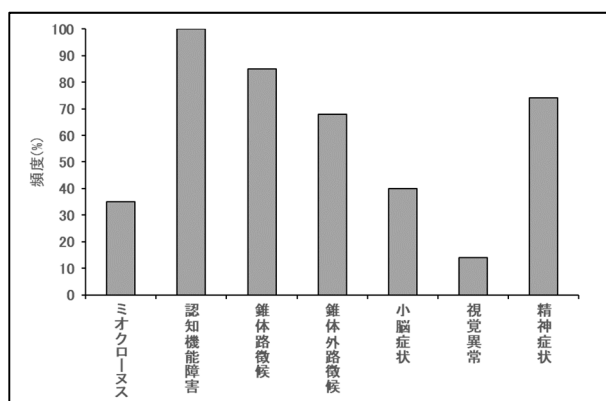
サーベイランスで報告された 8 家系は全て特定の地域に集積しており、より詳細な出身地を追跡できた 4 家系(家系 2,3,7,8)は X 県の北東部の地区の出身であった。

初発症状は錐体外路徴候が 7 例、錐体路徴候・認知機能障害がそれぞれ 5 例であった(図 2)。



(図 2 GSS-P105L の初発症状の頻度)

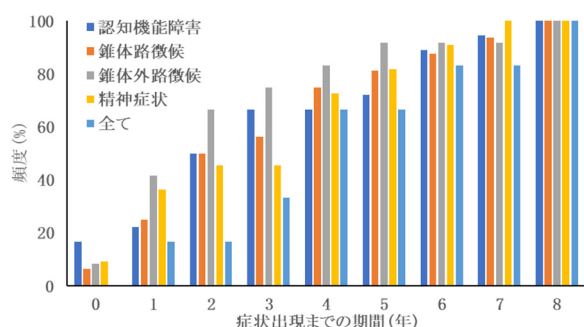
医療機関受診時、全例で進行性の認知機能障害を認め、錐体路徴候、錐体外路徴候、あるいは精神症状を有している症例が約 7 割で見られた(図 3)。精神症状は不安、妄想、幻覚、希死念慮、鬱、情緒不安定など多岐にわたった。小脳症状は存在しても軽度であることが多く、頻度は半数に満たなかった。



(図 3 医療機関受診時の臨床所見)

発症から各臨床症状の出現までには年単位の期間を要し、各症状間での症状出現までの期間に有意差はなかった( $P > 0.05$ )(図 4)。

臨床症状で頻度が高かった認知機能障害、錐体路徴候、錐体外路徴候、精神症状の 4 症状は、4 年で半数以上の症例が、6 年で 8 割以上の症例でこれらの症状が全て出現した(図 4)。



(図 4 主要な臨床症状の頻度と出現時期)

各初発症状の患者群毎に臨床像を比較したが各項目について統計学的に差はなかつ

た。脳波検査では、全例で周期性鋭波複合(PSD: periodic synchronous discharges)を認めなかった。頭部 MRI は大脳の萎縮が 83%(21/25 例)で見られ、前頭葉有意の萎縮であり、小脳は比較的保たれていた。拡散強調画像・T2 強調画像・FLAIR での皮質・基底核の異常信号は全例で陰性であった。

## D. 考察

Mano ら<sup>6)</sup>の報告では、3 家系(家系 2,3,9)の 9 人について haplotype 解析を行っており、これら 3 家系は共通の起源をもつ可能性が指摘されており、今回の解析で家系調査からも同様の結果が得られた。GSS-P102L では九州北部と南部に家系が集積することが報告されているが、本検討で GSS-P105L 変異でも同様に集積地が存在することが明らかとなった。

髄液 14-3-3 蛋白、総タウ蛋白は GSS では上昇しないことが多く<sup>16,17)</sup>、GSS-P105L でも陽性率は各々 13%と低かった。RT-QuIC は GSS-P102 では 90%と高い陽性率を示すが、GSS-P105L では髄液 RT-QuIC の陽性率は 63%と低い。これは P105 が leucine に置換されることとコドン 129 のグルタミン酸多型の組み合わせが、PrP の立体構造上、RT-QuIC での増幅を妨げる可能性や、生体内における蛋白分解酵素抵抗性の断片の構造上の特徴が原因となっている可能性が考えられた。

GSS-P105L 変異は、本邦以外では 1 例のみイギリスのサーベイランスで報告されているが<sup>18)</sup>、両親には遺伝子変異はなく孤発例であり、臨床像は本邦の報告と同様の経過であった。P105 の変異は本変異以外に、threonine (Thr), serine (Ser)の置換変異が報告されている(表 3)<sup>19,20)</sup>。GSS-P105S は罹

病期間が GSS-P105L と同様に長く、GSS-P105T は他の GSS と同程度の罹病期間である。これは変異が Met 側にあるか Val 側にあるかにより毒性が変わる可能性が考慮される。

変異	Codon 129	発症年齢	罹病期間	臨床症状	検査所見
Thr	Met	33-41歳	2-3年	急速進行性の認知症 失調 精神症状	髄液：正常 脳波：PDS (-) MRI：皮質・基底核の異常信号(-)
Ser	Val	30歳	10年	性格変化 認知機能障害 失語 パーキンソンニズム	髄液：正常 脳波：PDS (-) MRI：基底核に異常信号(+)

(表 3 他の P105 変異の臨床像)

## E. 結論

本検討で、GSS-P105L 変異の家系は、既報のとおり、特定の地域にルーツを持っている可能性が示唆された。

本変異は、痙性対麻痺、緩徐進行性の認知症、錐体外路徴候、精神症状が主要な臨床徴候であり、発症から 4 年の経過で、この 4 つの徴候がそろそろ症例が 6 割以上になる。

GSS-P105L 患者は診断がつくまでの期間が長い原因として、初発症状や臨床症状が多様であり、画像や脳波所見に乏しことが考えられる。

## [参考文献]

- 1) Kitamoto T, Ohta M, Doh-ura K, et al. Novel missense variants of prion protein in Creutzfeldt-Jakob disease or Gerstmann-Sträussler syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 191 (2): 709-714.
- 2) Kitamoto T, Amano N, Terao Y, et al. A new inherited prion disease (PrP-P105L mutation) showing spastic paraparesis. *Ann Neurol*. 1993;34(6):808-813.
- 3) Iwasaki Y, Kizawa M, Hori N, et al. A case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker

syndrome with the P105L prion protein gene mutation presenting with ataxia and extrapyramidal signs without spastic paraparesis. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111(7): 606-609.

4) Higuma M, Sanjo N, Satoh K, et al. Relationships between clinicopathological features and cerebrospinal fluid biomarkers in Japanese patients with genetic prion diseases. *PLoS One*. 2013;8(3):e60003.

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### [雑誌]

- 1) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine -to- isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications*.2018 ; 496 : 1055-1061.
- 2) Sanjo N, Nose Y, Shishido-Hara Y, Mizutani S, Sekijima Y, Aizawa H, Tanizawa T, Yokota T. A controlled inflammation and a regulatory immune system are associated with favorable prognosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Journal of Neurology*.2018; 266:69-377.
- 3) Minikel EV, Vallabh S, Orseth M, Brandel JP, Haïk S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong J, Takada L, Ponto C, Hermann P, Knipper T,

Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins S, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind M, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age of onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology*, in press.

4) Ohara M, Ozaki K, Ohkubo T, Yamada A, Numasawa Y, Tanaka K, Tomii S, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T. Myasthenia Gravis Complicated with Peripheral T-cell Lymphoma, Not Otherwise Specified (PTCL-NOS), Following Thymectomy and Longstanding Tacrolimus Therapy. *Intern Med.*2018 ; 57 : 601-604.

5) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid- $\beta$ 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion* .2018;12: 315-319.

6) Ozaki K, Ohkubo T, Yamada T, Yoshioka K, Ichijo M, Majima T, Kudo S, Akashi T, Honda K, Ito E, Watanabe M, Sekine M, Hamagaki M, Eishi Y, Sanjo N, Ishibashi S, Mizusawa H, Yokota T. Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus Resolving after Thymectomy with Subsequent Anasarca: An Autopsy Case. *Internal Medicine*.2018; 57: 3451-3458.

7) Amano E, Ozaki K, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T. Remarkable improvement in progressive multifocal leukoencephalopathy following acute pyelonephritis with bacteremia. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2019; in press.

8) 天野晶子、三條伸夫. アルツハイマー病の創薬の展望. 特集：神経難病と創薬 医薬ジャーナル.2018;54:113-118.

9) 齋藤明日香、三條伸夫. プリオン病. 生涯

教育シリーズ 95 認知症トータルケア. 日本医師会雑誌.2018;第 147 巻・特別号(2): S122-S124.

10) 西田陽一郎、桑原宏哉、三條伸夫、横田隆徳. 血液脳関門通過型 A $\beta$  オリゴマー抗体の開発. *神経治療学会誌*.2019 印刷中

## 【書籍】

1) 三條伸夫. 7. 排尿障害・排便障害 (尿失禁・便失禁を含む) の治療はどうするのでしょうか.VIII.対症療法 In: *神経内科 Clinical Questions & Pearls* 「中枢脱髄性疾患」. 東京、中外医学社、2018; 390-394.

## 2. 学会発表

1) Niino M, Fukazawa T, Kira J, Okuno T, Mori M, Sanjo N, Ohashi T, Fukaura H, JFujimori J, Shimizu Y, Mifune N, Yusei Miyazaki, Takahashi E, Kikuchi S, Dawn L, Ralph HB Benedict, Matsui M. Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in Japanese population. 第 59 回日本神経学会学術大会 (口演英語). 2018 年 5 月 25 日、札幌.

2) Sanjo N, Shishido-Hara Y, YNose1 Y, Ono D, Sekijima Y, Yokota T. Protective effect of programmed cell death-1 during inflammatory John Cunningham virus infection of the central nervous system. 第 59 回日本神経学会学術大会 (口演英語). 2018 年 5 月 25 日、札幌.

3) Hamaguchi T, Sakai K, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Kitamoto K, Murayama S, Satoh K, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Proposing diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 59 回日本神経学会学術大会 (口演英語). 2018 年 5 月 25 日、札幌.

4) Yokota T, Kuwahara H, Nagata T, Anraku Y, Nakakido M, Sanjo N, Tsumoto K,



Kataoka K, Etsuro Matsubara. Development of blood-brain barrier-crossing amyloid-beta oligomer antibody. 第 59 回日本神経学会学術大会 (口演英語). 2018 年 5 月 25 日、札幌.

5) Nakamura N, Shinohara S, Omiya Y, Member, IEEE, Higuchi M, Hagiwara N, Takano T, Mitsuyoshi S, Sanjo N, Tokuno S. Feasibility Study on Screening for Dementia using Voice Analysis. International Engineering in Medicine and Biology Conference 2018, Honolulu, HI, July 17-21, 2018

6) Sanjo N, Kuwahara H, Nagata T, Nishida, Y, Amano A, Furukawa F, Hirata K, Maruoka H, Nakakido M, Tsumoto K, Anraku Y, Kataoka K, Aoki I, Matsubara E, Tomiyama T, Yokota T. Molecular imaging and treatment of Alzheimer's disease by developing amyloid- $\beta$  oligomer antibodies that cross the blood-brain barrier. Alzheimer's Association International Conference 2018, Chicago, July 22-26, 2018.

7) Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Furukawa F, Nagata T, Nishida Y, Kuwahara H, Hirata K, Maruoka H, Yokota T. Dot blot assay for quantitative measurement of amyloid beta oligomer. Alzheimer's Association International Conference 2018, Chicago, July 22-26, 2018.

8) Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Yokota T. Quantitative measurement of amyloid beta oligomer using dot blot assay. 第 41 回日本神経科学大会、2018 年 7 月 26 日-29 日、神戸.

9) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T,

Mizusawa H, Yamada M. Characterization of "sporadic CJD" with history of neurosurgery to indentify iatrogenic case. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.

10) 大原正裕、三條伸夫、福島明子、横田隆徳. 下オリーブ核肥大を呈した 5 症例の原因疾患と病態の検討. 第 30 回日本免疫学会学術集会、2018 年 9 月 20-21 日、郡山. (口演)

11) 野田浩太郎、西田陽一郎、八木洋輔、尾崎心、石橋哲、三條伸夫、高橋利幸、横田隆徳. 抗 MOG 抗体陽性大脳皮質性脳炎でのステロイド治療に関する検討. 第 30 回日本免疫学会学術集会、2018 年 9 月 20-21 日、郡山. (口演)

12) 玉木香菜、阿部圭輔、西田陽一郎、三條伸夫、横田隆徳. 抗アセチルコリンレセプター抗体陽性全身型重症筋無力症に対して EFT を試み急性増悪した 72 歳女性の一例. 第 30 回日本免疫学会学術集会、2018 年 9 月 20-21 日、郡山. (ポスター)

13) 横手裕明、天野稜太、融衆太、服部高明、西田陽一郎、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症における脳萎縮は末梢の血清アミロイド A 値と関連している. 第 30 回日本免疫学会学術集会、2018 年 9 月 20-21 日、郡山. (ポスター)

14) 三條伸夫、日詰正樹、伊藤陽子、小林篤史、佐藤克也、大上哲也、浜口毅、山田正仁、北本哲之、水澤英洋、横田隆徳. 遺伝性 CJD-V180I の脳に蓄積するプリオン蛋白の解明. 第 37 回日本認知症学会学術集会、2018 年 10 月 12-15 日、札幌. (ポスター)

15) 浜口毅、坂井健二、三條伸夫、阿江竜介、中村好一、北本哲之、高尾昌樹、村山繁雄、佐藤克也、原田雅史、塚本忠、水澤英洋、山田正仁. MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の提案. 第 37 回日本認知症学

会学術集会、2018年10月12-15日、札幌。(ポスター)

16) 三條伸夫、宍戸一原由紀子、能勢裕里江、宮本翔平、齋藤達也、福田哲也、山本くらら、小林大輔、横田隆徳. 髄液 JC ウイルス陽性の高齢者では中枢神経系細胞への JC ウイルス感染が起こっている. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会、2018年10月19-20日、東京。(口演)

17) 張由絹、宮本翔平、八木洋輔、尾崎心、西田陽一郎、石橋哲、野老翔雲、横関博雄、石川欽也、三條伸夫、横田隆徳. 不全型ベーチェット病に伴うステロイド反応性不良のミオパチ

ーに対しアダリムマブを使用した一例. 第 36 回日本神経治療学会学術集会、2018年11月23-25日、東京。(口演)

## 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



## P102L 変異を有する GSS の臨床疫学的検討（北部九州と南部九州の差）

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  
研究協力者：中村 好一 自治医科大学 公衆衛生学  
坪井 義夫 福岡大学医学部 神経内科  
松下 拓也 九州大学大学院医学研究院 神経内科学

### 研究要旨

新規にサーベイランス委員会で登録された症例を加えて、九州に患者が多いコドン 102 の変異を伴う GSS（GSS-P102L）の臨床疫学的特徴を再検討した。計 117 人のうち 90 人が九州在住または九州出身であった。九州の中では北部九州と南部九州に 2 大集積地があるが、この両者で臨床的差があるかを検討したところ、無言無動に至るまでの期間が北部九州で短い傾向にあったが、有意差はなかった。

### A. 研究目的

九州に患者が多い、コドン 102 の変異を伴う Gerstmann-Stäussler-Scheinker 病（GSS-P102L）の臨床疫学的検討を行うことを目的とした。今年、九州内の 2 大集積地である北部九州と南部九州とで臨床的に差があるかを検討することも目的とした。

### B. 研究方法

1999 年から 2016 年までにクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランスで検討された症例のうち、GSS-P102L を抽出し、その臨床疫学的特徴について検討した。在住地、出身地、家族歴の有無、臨床症状、無言無言状態に至るまでの期間、頭部 MRI 所見、脳波所見、遺伝子多型などを調べた。また、GSS は九州に偏在しているが、そのなかの北部九州と南部九州という 2 大集積地で臨床的な差がないかも検討した。

### （倫理面への配慮）

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

### C. 研究結果

GSS-P102L 計 117 名が登録されていた。このうち 75 人（64.1%）が九州在住であり、このうちの 42 人のうち 15 人が九州出身であった。したがって、計 90 人（76.9%）が九州在住または九州出身であった。

平均発症年齢は 56.1 歳とほかのプリオン病に比較すると若かった。家族歴は 88.8%にみとめ、浸透率の高い疾患であることが示唆された。全経過は平均 60.6 ヶ月であった。92.1%に小脳失調をみとめた。

MRI-DWI に高信号をみとめたのは

37.6%、脳波で PSD をみとめたのは 12.3% であった。コドン 129 の多型は Met/Met が 90.7%、Met/Val が 9.3%、Val/Val は 0% であった。コドン 219 の多型は Glu/Glu が 94.1%、Glu/Lys が 4.7%、Lys/Lys が 1.2% であった。

MRI-DWI で高信号をみとめる症例とみとめない症例で無動無言状態に至るまでの期間を比較したところ、高信号を有している症例の方が有意に短かった ( $p < 0.0001$ )。

北部九州と南部九州で比較したところ、無言無動に至るまでの期間が北部九州で短い傾向にあったが、有意差はなかった。

#### D. 考察

昨年までの研究で GSS-P02L の臨床疫学的特徴がある程度明らかになっていたが、新規症例が追加されるにしたがい、その傾向はより顕著になってきた。GSS-P02L の 76.9% が九州在住か九州出身であるということが明らかになったが、患者の両親や祖父母の出身地までは調査していないので、九州出身でない患者の祖先が九州出身でないとはいえない。

なぜ九州に多いかということについては詳細は不明である。たまたま有明海沿岸と鹿児島に founder が出現したのか、海外からもたらされたものか。江戸時代、日本は鎖国政策をとっていたが、その間も長崎と薩摩は開港しており、海外との交易が行われていた。九州内の集積地がいずれも鎖国時代の開港地に近いことは偶然であろうか。

北部九州と南部九州で、臨床的な差があるかどうかは興味のある点であるが、今回検討した限りでは、有意差のある差は得られなかった。

臨床症状も GSS-P02L はきわめて特徴的

である。他のプリオン病で高頻度にみられる症状である認知症、ミオクローヌス、錐体外路徴候、精神症状などは GSS-P02 では少なく、一方で小脳症状は 92.1% と極めて高かった。

#### E. 結論

GSS-P102L の臨床疫学的特徴を、症例数を増やして再検討した。九州への偏在がより強調される結果となった。また、九州内の 2 大集積地である北部九州と南部九州の臨床的な差を示すことはできなかった。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

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

コドン 129 多型がプリオン病の発症に及ぼす影響  
：サーベイランスデータを用いた症例対照研究

研究分担者：中村 好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門  
研究協力者：小佐見 光樹 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門

研究代表者：水澤英洋 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター  
研究分担者：山田正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学)  
研究分担者：齊藤延人 東京大学医学部附属病院・脳神経外科  
研究分担者：北本哲之 東北大学大学院医学系研究科・病態神経学  
研究分担者：金谷泰宏 国立保健医療科学院健康危機管理研究部  
研究分担者：村山繁雄 東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・  
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・放射線科学分野  
研究分担者：佐藤克也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション  
分野（神経内科学）  
研究分担者：太組一朗 聖マリアンナ医科大学・脳神経外科学  
研究分担者：佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野・神経内科学  
研究分担者：青木正志 東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座・神経内科学  
研究分担者：小野寺理 新潟大学脳研究所・神経内科学  
研究分担者：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・神経内科学  
研究分担者：望月秀樹 大阪大学大学院医学系研究科・神経内科学  
研究分担者：阿部康二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・脳神経内科学  
研究分担者：村井弘之 国際医療福祉大学医学部神経内科学  
研究分担者：松下拓也 九州大学病院・神経内科  
研究協力者：黒岩義之 財務省診療所  
研究分担者：三條伸夫 東京医科歯科大学・脳神経病態学  
研究分担者：塚本 忠 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院・  
脳神経内科  
研究協力者：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

クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) に代表されるヒトプリオン病において、プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子の多型は疾患感受性や病像に関連している。本邦のプリオン病の PrP 遺伝子のコドン 129 多型の 90% は Methionine/Methionine である。本研究ではコドン 129 多型がプリオン病の発症に及ぼす影響を検証するため、サーベイランスのデータベースを用いた症例対照研究を行った。ロジスティック回帰分析の結果、コドン 129 多型が Methionine/Methionine であることは孤発性 CJD ではリスクとして作用し (2.42、1.54–3.79)、遺伝性プリオン病 (遺伝性 CJD とゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病) では予防的に作用した (0.36、0.25–0.53)。(括弧内はオッズ比、95%信頼区間)

## 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感染性プリオンによる感染性で致死的な神経変性疾患の一群である。ヒトプリオン病は、特発性の孤発性 CJD (sporadic CJD、sCJD)、遺伝性の遺伝性 CJD (genetic CJD、gCJD)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (Gerstman-Sträussler-Scheinker、GSS)、致死性家族性不眠症 (Fatal Familial Insomnia、FFI)、獲得性の医原性 CJD (硬膜移植、下垂体製剤、角膜移植、脳深部電極、脳外科手術などによる)、変異型 CJD (variant CJD、vCJD) に大別される。<sup>1)</sup>

プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子は第 20 染色体上にあり、コドン 129 とコドン 219 の多型が存在する。孤発性 CJD ではプリオン蛋白遺伝子のコドン 129 多型 (Methionine/Methionine、Methionine/Valine、Valine/Valine) とプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析の結果 (1 型、2 型) の組み合わせにより 6 型に分類され、病像と関連している。本邦のプリオン病ではコドン 129 多型は 90% 以上が Methionine/Methionine である。<sup>2)</sup> コドン 129 多型はプリオン病の疾患感受性とも関連していることが知られているが、本邦のプリオン病においてコドン 129 の多型がプリオン病の発

症に及ぼす具体的な影響は明らかになっていない。

本研究では CJD サーベイランスのデータベースを用いた症例対照研究を行い、PrP のコドン 129 多型が本邦のプリオン病の発症に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

### (研究の概要と対象)

本研究は CJD サーベイランス委員会のデータベースを用いた症例対照研究である。CJD サーベイランス委員会でプリオン病として登録された患者を症例とし、プリオン病を否定された患者を対照とした。

1999 年 4 月から 2018 年 7 月までの期間に得られた 6763 例 (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、PrP 遺伝子検査が施行されコドン 129 多型が判明している 3109 例を解析対象とした。対象症例の内、プリオン病 (症例) は 2402 例、プリオン病否定例 (対照) は 707 例だった。

本邦のプリオン病の 90% は PrP 遺伝子のコドン 129 多型は Methionine/Methionine である。本研究ではコドン 129 の多型が Methionine/Methionine であることがプリオン病の発症に及ぼす影響を検証することにした。コドン 129 が Methionine/Methionine で

ある群を暴露群、Methionine/Valine、Valine/Valine である群を非暴露群とした。

### (CJD サーベイランス)

「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。

このサーベイランスでは全国を 10 のブロックに分け、その各々に CJD サーベイランス委員（神経内科や精神科の専門医）を配置し、各都道府県の CJD 担当専門医（神経難病専門医）からの協力を得て、全例訪問調査による詳細な情報収集を行っている。

サーベイランスの情報源は次の 3 つである。

(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。これら情報源を元に、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ている。

収集されたすべての情報は CJD サーベイランス委員会（年 2 回実施）で 1 症例ずつ検討し、プリオン病と診断された症例がデータベースに登録される。プリオン病が否定された症例も診断が確定するまで議論している。診断に必要な患者情報が不足している場合は、判断は保留とし追加情報を収集してから、改めて検討している。

### (統計解析)

ロジスティック回帰分析を用いて、コドン 129 多型が Methionine/Methionine ではない群を基準としてプリオン病の発症に対するオッズ比 (OR) と 95%信頼区間を算出した。まず単変量ロジスティック回帰分析で OR を計

算した。続いて、性、年齢を共変量として投入し、多変量ロジスティック回帰分析で OR を計算した。

解析はプリオン病全体、sCJD、gCJD、GSS、遺伝性プリオン病 (gCJD と GSS) の群ごとに行った。病型ごとの解析では、診断の確実度が確実、ほぼ確実の例について解析した。

統計解析には IBM SPSS Statistics version 25 を用いた。

### (倫理面への配慮)

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

CJD サーベイランスの実施は、すでに金沢大学および国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会承認されている。

## C. 研究結果

プリオン病 2402 例の内、2207 例 (91.9%) でコドン 129 多型は Methionine/Methionine だった。病型別では、sCJD は 1674 例、gCJD は 533 例、GSS は 118 例だった。コドン 129 多型が Methionine/Methionine だったのはそれぞれ、1596 例 (95.3%)、440 例 (82.6%)、96 例 (81.4%) だった。対照群では 707 例の内、660 例 (93.4%) が Methionine/Methionine だった。(表 1)

ロジスティック回帰分析の結果を表 2 に示す。単変量ロジスティック回帰分析の結果 (OR、95%信頼区間)、プリオン病の発症に対するコドン 129 多型が Methionine/Methionine であることの OR はプリオン病全体では 0.80 (0.60–1.10)、sCJD では 2.27 (1.49–3.46)、gCJD では 0.34 (0.23–0.49)、GSS では 0.31 (0.18–0.54)、遺伝性プリオン病 (gCJD と GSS) では 0.33 (0.23–0.48) だった。

性と年齢で調整した多変量ロジスティック回帰分析の結果は、プリオン病全体では 0.85



(0.60–1.21)、sCJD では 2.42(1.54–3.79)、gCJD では 0.45(0.30–0.68)、GSS では 0.27(0.15–0.48)、遺伝性プリオン病では 0.36(0.25–0.53) だった。

#### D. 考察

本研究の結果では PrP 遺伝子のコドン 129 多型が Methionine/Methionine であることは、プリオン病の発症に関して、プリオン病全体では統計学的に有意な関連は認めなかった。しかし病型ごとの観察では、いずれの病型においても統計学的に有意な関連を認めた。コドン 129 多型が Methionine/Methionine であることは sCJD ではリスクとして作用し、gCJD と GSS では予防的に作用していた。gCJD と GSS については、遺伝性プリオン病として一括した場合においても同様の結果だった。

一般的には CJD の罹患率は 100 万人に 1 人とされているが、本邦のサーベイランスの結果では CJD の罹患率は年々上昇しており、2015 年の結果では 100 万人に 1.8 人であった。また 2017 年の人口動態調査に報告されたクロイツフェルト・ヤコブ病 (ICD-10 の A81.0) の死亡者数 (291 人) <sup>3)</sup> から計算した罹患率は 100 万人あたり 2.3 人であり、いずれにしても従来報告されていた罹患率を上回っている。本邦におけるプリオン病の罹患率の上昇は、プリオン病患者が真に増加しているのではなく、プリオン病の認知度が向上したことによる要因が大きいと考えられる。しかし本邦では欧米に比して PrP 遺伝子の多型に占める Methionine/Methionine の割合が高い。本研究では本邦のプリオン病の大半を占める sCJD においてコドン 129 多型が Methionine/Methionine であることが発症のリスクとして作用しており、このことが本邦におけるプリオン病の高い罹患率に寄与して

いる可能性がある。

本研究の強みは第一に充実したサーベイランス体制により収集された悉皆性の高いデータを用いている点である。サーベイランス結果と人口動態調査に報告された CJD による死亡数 <sup>3)</sup> を照合すると、本サーベイランスは本邦の CJD のほとんどを補足していると推測される。第二に特定の医療機関を対象とせず、全国の医療機関から患者情報を収集している点である。このため、本サーベイランスは対象とした医療機関の特性による選択バイアスの少ないデータを収集できていると考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に本邦のプリオン病は剖検率が約 14% と低いため、確実例が少ないことである。CJD サーベイランス委員会では収集された患者情報を複数の分野の専門家が同一の診断基準に基づいて議論し、診断を確定している。患者情報が不足している場合は診断を保留し、追加情報を収集している。この方法により、診断については妥当性が保証されていると考えている。第二に対照患者が健常者ではなく、当初はプリオン病を疑われていた患者であることである。しかし、前述したように CJD サーベイランス委員会ではプリオン病否定例に関する十分な情報を収集した上で、診断が確定するまで議論しており、対照にプリオン病が混在している可能性は低い。また PrP 遺伝子の多型がプリオン病以外の疾患の発症に影響しているとは考えにくいとため、対照と見なしてよいと考えている。

#### E. 結論

PrP 遺伝子のコドン 129 多型が Methionine/Methionine であることは、プリオン病の発症について sCJD ではリスクとして作用し、遺伝性プリオン病 (gCJD と GSS) では予防的に作用する。

**【参考文献】**

- 1) プリオン病診療ガイドライン.2017  
URL:http://prion.umin.jp/guideline/guideline\_2017.pdf
- 2) Nakamura Y,Ae R,Takumi I,et al.  
Descriptive epidemiology of prion disease in Japan : 1999-2012.J Epidemiol.2015 ; 25 : 8-14.
- 3) 人口動態調査.2017年  
URL:https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html.

**F. 健康危険情報**

特記事項なし

**G. 研究発表**

- 1. 論文発表  
なし
- 2. 学会発表  
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

【表 1】 プリオン病患者と対照患者の基本的特徴

	症例								対照 (N = 707)	
	全体 (N = 2,402)		sCJD (N = 1,674)		gCJD (N = 533)		GSS (N = 118)			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>性</b>										
男	1,049	( 43.7 )	736	( 44.0 )	218	( 40.9 )	59	( 50.0 )	366	( 51.8 )
女	1,353	( 56.3 )	938	( 56.0 )	315	( 59.1 )	59	( 50.0 )	341	( 48.2 )
<b>発病時年齢(歳)</b>										
平均 ± 標準偏差	68.8 ± 11.0		68.9 ± 9.7		73 ± 11.0		55.7 ± 10.1		61.7 ± 14.9	
最大	93		91		93		75		96	
最小	22		22		26		22		4	
<b>診断の確実度</b>										
確実	355	( 14.8 )	241	( 14.4 )	65	( 12.2 )	9	( 7.6 )	-	( - )
ほぼ確実	1,807	( 75.2 )	1,204	( 71.9 )	467	( 87.6 )	109	( 92.4 )	-	( - )
疑い	240	( 10.0 )	229	( 13.7 )	1	( 0.2 )	0	( 0.0 )	-	( - )
<b>コドン129多型</b>										
Methionine/Methionine	2,207	( 91.9 )	1,596	( 95.3 )	440	( 82.6 )	96	( 81.4 )	660	( 93.4 )
Methionine/Valine	185	( 7.7 )	68	( 4.1 )	93	( 17.4 )	22	( 18.6 )	49	( 6.5 )
Valine/Valine	10	( 0.4 )	10	( 0.6 )	0	( 0.0 )	0	( 0.0 )	1	( 0.1 )

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。

【表 2】プリオン病の発症に対するプリオン蛋白遺伝子のコドン 129 多型が Methionine/Methionine

であることのオッズ比：ロジスティック回帰分析

	プリオン蛋白遺伝子のコドン129多型				単変量ロジスティック回帰分析		多変量ロジスティック回帰分析*	
	Met/Met		Met/Met 以外		オッズ比	95%信頼区間	オッズ比	95%信頼区間
	n	%	n	%				
全てのプリオン病†	2,207	(91.9)	195	(8.1)	0.80	( 0.60 ~ 1.10 )	0.85	( 0.60 ~ 1.21 )
sCJD‡	1,401	(97.0)	44	(3.0)	2.27	( 1.49 ~ 3.46 )	2.42	( 1.54 ~ 3.79 )
gCJD	440	(82.6)	93	(17.4)	0.34	( 0.23 ~ 0.49 )	0.45	( 0.30 ~ 0.68 )
GSS	96	(81.4)	22	(18.6)	0.31	( 0.18 ~ 0.54 )	0.27	( 0.15 ~ 0.48 )
遺伝性プリオン病(gCJD+GSS)	536	(82.3)	115	(17.7)	0.33	( 0.23 ~ 0.48 )	0.36	( 0.25 ~ 0.53 )
対照	660	(93.4)	47	(6.6)				

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、Met：Methionine、Val：Valine。

\*性、年齢で調整

†疑い例を除く。

‡硬膜移植歴のある CJD、変異型 CJD、致死性家族性不眠症、未分類の CJD を含む。

## 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脳神経外科

研究協力者：高柳 俊作 東京大学医学部附属病院脳神経外科

### 研究要旨

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

### A. 研究目的

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

### B. 研究方法

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

#### (倫理面への配慮)

金沢大学および国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会で承認を得ている。

### C. 研究結果

#### 1) 新規インシデント事例

平成30年度は新規インシデント可能性事例が5件あった。このうち、4件は、当該症例の調査などを行った後、委員会協議を行い、インシデント症例ではないと判断した。残り1例は、インシデント事案と判断し、今後、当該病院の訪問調査を予定している。

#### 【新規インシデント事例概要】

CJD 症例に対して、発症後に、慢性硬膜下血腫の手術を行った事例が報告された。当該病院に関して、手術器具の滅菌条件の確認が行われたが、感染予防ガイドラインに準拠していない箇所を認めた。従って、本事例は、インシデント事例と判断し、今後、当該病院において、更なる調査を行う予定である。

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

### D. 考察

1) 孤発性 CJD 症例に対して、発症後に、慢性硬膜下血腫の手術を行った事例が報告された。当該病院に関して、手術器具の滅菌条件の確認が行わ

れた。ウォッシャーディスインファクターとして、サクラ精機の WUS-3100 が使用されていたが、サクラ精機に問い合わせ、熱水処理が 93 度 10 分行われており、感染予防ガイドラインに準拠している事が確認された。

2) CJD 症例のルンバールに関しての問い合わせがあった。ルンバールで使用した圧棒がガラス棒であり、当該症例後も、別の症例で使用していたとの事であった。同様のケースに関しては、過去にもインシデント委員会で協議された事があり、髄液が逆流する事は考えにくいため、このようなケースは、インシデントには該当しないという結論であった。従って、本症例も、インシデント事例ではない事が確認された。

## E. 結論

これまでのところ、17 事例をフォローアップしているが、プリオン病の二次感染事例はない。

引き続き、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例について、現地調査を含めてフ

ォローを行い、日本脳神経外科学会などで啓発活動を行う。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

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

**2008年プリオン病感染予防ガイドラインはなぜ遵守されぬか  
—独自対応策の策定がガイドライン遵守の妨げになる—**

研究分担者：太組 一朗

聖マリアンナ医科大学脳神経外科

**研究要旨**

CJD インシデント事例調査では、プリオン病感染予防ガイドライン遵守を意識している施設が多いにも関わらず、結果的にはガイドライン非遵守となっている事例に多く遭遇する。今年度 CJD インシデント関連事例調査の結果、施設独自対策・古いガイドライン参照、などの事例がみられた。例外なく最新ガイドラインを遵守いただくことが重要であると考えた。本研究内容はガイドライン改定の参考にされる。

**A. 研究目的**

これまで、CJD ハイリスク手技における CJD 二次感染予防対策をまとめた『プリオン病感染予防ガイドライン 2008(以下、2008GL)』<sup>1</sup>が上梓され、また CJD インシデント委員会が 2011 年に設置され、対策が執り行なわれてきた。その結果、プリオン病インシデント数が減少したとまでは言えないものの、術前に CJD 診断がなされてからハイリスク手技が行われるケースは減少しており、一定の効果をあげていると考えることができる。

多くの病院において手術器械を管理しているのは、医師・看護師その他の医療スタッフから構成される「手術部スタッフ」であり彼らを中心として洗浄滅菌が行われているが、これまでの CJD インシデント事例現地調査においても、ほぼどこの施設においても手術部スタッフは 2008GL と共に手術器械添付文書を参考にしている。しかし、CJD インシデント可能性事例が CJD インシデント事例と確定する過程には、2008GL 非遵守があり、これまでの事例、温度管理の問題や手術

器械の一部を例外にするなどの事例がみられた。今回は、本年度関連事例調査の中から 2008GL 非遵守に至っている原因を検討した。

**B. 研究方法**

本年度の CJD インシデント関連調査事例のなかから 2008GL 非遵守事例を抽出し、その問題点を検討した。

**(倫理面への配慮)**

すでに臨床現場で実施されている方法に対する検討なので、倫理面に対する特段の配慮は不要である。

**C. 研究結果**

**(事例 1)**

CJD インシデント可能性事例。関東甲信越管内にある 600 床規模の公的病院である。脳神経外科手術（CJD ハイリスク手技）は年間 100 件以上程度である。脳神経外科手術で使用される鋼製小物等の一部が、アルカリ洗浄剤を使用したウォッシュャディスインフュクター＋条件設定下のオートクレーブ、

で処理されなければならないところを、ステラッド滅菌(過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌)とされており、2008GLに定めた条件の遵守がなされていなかった。

本事例に対してなぜ 2008GL が遵守されていないか手術部スタッフに聞き取り調査を行った結果、以下が判明した。

(1) 当該施設では、プリオン病対策ガイドライン等の存在は意識されており、独自プリオン病感染対策ガイドラインを策定していた。

さらにこの理由を尋ねたところ

(2) 『2002年厚労省策定の「クロイツフェルト・ヤコブ病 診療マニュアル」と2002年CDCから出された「Draft Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities」を参考文献とし、2007年2月に感染対策委員会にて検討・決定されました。』

との回答であった。追加の意見として、

(3) 『参考文献 (Infect Control Hosp Epidemiol 2009; 30:769-777) をもとに、NX滅菌すればプリオンが不活化され以後リスクはなくなるという考えで、一度すべてバイポーラを滅菌にかけました。また、その後は脳外の器械はNX滅菌に限定するという方針としました。』という返答が寄せられた。

本事例に対しては、研究班から継続的に助言を行なっている。

## (事例2)

偶然に判明した特定病院事例。脳神経外科手術で使用する軟性内視鏡に対して、ガス滅菌を行っていた。

本事例に対して、2008GL非遵守の経過を、手術室スタッフ(滅菌実務担当者)に

対して聞き取り調査を行い、以下の結果を得た。

(4) 2008GLについては周知されていた。しかし、2008GL策定当時は経済的問題・電力設備限界等によりステラッド滅菌システム導入が検討されたものの結局見送られ、独自に次善策をとることで院内の意見が一致したまま現在に至っているとのことであった。

本件に対しては、研究班から当該病院院長および医療安全部長に対して、速やかに対応いただけるよう継続的な助言を行っており、対応をいただいているところである。

## D.考察

各施設におけるGLの取り扱いの差異は予測されるものの、今回の2施設では独自対策という名のもとに、ガイドライン策定内容を変更していた。古いガイドラインの参照(事由2)、peer review 論文を元に作成されたガイドラインよりも、ガイドライン策定以前の単一論文の結論を参照にした(事由3)、設備投資を避けたい経済的理由(事由4)などであった。2つの事例とも速やかに改善いただくよう研究班からお願いさせていただいたところであり、いずれも対策がとられている。

今後のガイドライン改定に向けて、例外なく最新ガイドラインが参照されることが必要であり、以下の課題が抽出されたと考える。すなわち、

(A) 本件に関して施設独自ガイドラインは策定せず、例外なく研究班最新ガイドラインを参照いただく。

(B) CJD 診断が確定した CJD インシデント可能性事例においてガイドライン非遵守

である場合、CJD インシデント事例が確定する。ひとたび CJD インシデント事例が確定すると、CJD インシデントリスク保有可能性者に対する 10 年間のフォローアップ対策をいただけるよう、当該病院長に助言することになる。この重大さをガイドライン改定に盛り込むことが検討される。

(C)ステラッド滅菌（過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌については、緊急避難（軟性内視鏡・バッテリーなど）的にのみ認められている方法である。ガイドライン改定においては明示的な記載が求められると考えられる。

## **E. 結論**

プリオン病感染予防ガイドライン（2008 年版）は、施設独自の除外基準等を作成せず、例外なく遵守いただくことが重要であると考えた。

## **F. 健康危険情報**

特記事項なし

## **G. 研究発表**

### **1. 論文発表**

なし

### **2. 学会発表**

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





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

研究分担者：田村 智英子 FMC 東京クリニック

### 研究要旨

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

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

### A. 研究目的

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

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

### B. 研究方法

過去の相談事例から、プリオン病患者の家族からよく発せられる質問や気持ちを拾

い出し、一般的な形で参考にしてもらえるようにまとめた。

### (倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

#### 1. プリオン病患者の家族のための心理支援資材

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

<掲載項目>

Q1：家族がプリオン病かもしれないと言わ

れて、精神的ショックを受けて落ち込んだり、大きな悩みや不安を抱えていたりするときに、このようなメンタルケアの情報を得ることは役に立ちますか？

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

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

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

参考1：プリオン病患者の家族によく見られる心理的状況

参考2：家族がプリオン病かもしれないと言われたときの心や身体の反応

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

参考3：気持ちの整理はどのように進むか－ウオーデンの4つの課題

**Q6：**状況を受け止めていく方法にはどんなものがありますか？

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

**Q8：**心理カウンセリングは、どのように役立つのですか？

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

参考4：プリオン病に関する情報サイト

**Q10：**家族がプリオン病かもしれないと言われて、気持ちの落ち込みが激しく、うつ状態

のようになってしまい、日常生活に支障をきたしています。どうしたらよいでしょうか？

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

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

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

**Q14：**この冊子についての問い合わせ先、プリオン病の心理面での相談先は？

## 2. プリオン病患者の家族のための遺伝子検査ガイドランス資料

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

<掲載項目>

**Q1：**プリオン病の遺伝子検査は、受けなければいけない検査ですか？

**Q2：**プリオン病の遺伝子検査はどのように

行われるのですか？

Q3：プリオン病の遺伝子検査の費用はかかりますか？

Q4：プリオン病は遺伝するのですか？

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

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

Q7：プリオン病の遺伝子検査を受ける際のリスクはありますか？

Q8：プリオン病の遺伝子検査では、何を調べているのですか？

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

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

Q11：プリオン病やその遺伝子検査に関連した心配や不安があるときは？

Q12：プリオン病についてさらに詳しい情報がほしいときは？

Q13：このパンフレットについての問い合わせ先は？

### 3. プリオン病の着床前診断についての状況調査

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

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

### D. 考察／E. 結論

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

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

### F. 健康危険情報

特記事項なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

- 1) Tamura C. Regulation of the preimplantation genetic testing in Japan:

challenges for the clinical application.  
The 5th World Congress on Controversies  
in Preconception, Preimplantation and  
Prenatal Genetic Diagnosis, Paris,  
November 1-4, 2018.

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

##### **1. 特許取得**

なし

##### **2. 実用新案登録**

なし

##### **3. その他**

なし

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H.	Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease.	M.J.Aminoff, F.Boller, D.f.Swaab.	Handb Clin Neurol.	ELSEVIER	Netherlands	2018	207-218
塚本忠、水澤英洋	7.プリオン病. 第II章疾患各論 A大脳・基底核	水澤英洋	神経変性疾患ハンドブック-神経難病へのエキスパート・アプローチ	南江堂	東京	2018	207-218
村山繁雄	神経病理検索法	新井富生	病理解剖マニュアル	文光堂	東京	2018	99-108/ 131-137
三條伸夫	VIII. 対症療法 7. 排尿障害・排便障害(尿失禁・便失禁を含む)の治療はどのようにするのでしょうか	吉良潤一 鈴木則宏	神経内科 Clinical Questions & Pearls 「中枢脱髄性疾患」	中外医学社	東京	2018	390-394
佐藤恒太、阿部康二	ニューロパチートピックス 遺伝性プリオン病、末梢神経障害型	青木茂	Clinical Neuroscience 36 巻 9 号	中外医学社	東京	2018	1092- 1095
工藤洋祐、黒岩義之	システムとしての神経系の構造と機能. A神経系のネットワーク	黒岩義之	新体系看護学全書 成人看護学⑥ 脳・神経	メヂカルフレンド社	東京	2018	20-26
工藤洋祐、黒岩義之	神経系の代謝疾患	黒岩義之	新体系看護学全書 成人看護学⑥ 脳・神経	メヂカルフレンド社	東京	2018	269-272

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
Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schonberger LB.	Schonberger LB. Update: Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease - Japan, 1975-2017.	MMWR	67(9)	274-278.	2018
Minikel EV, Vallabh S, Orseth M, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong J, Takada L, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins S, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind M, Yamada M, Nakamura Y, Mead S.	Age of onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials.	Neurology	in press		2019
Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M.	Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy.	J Neurol Sci	399	3-5	2019
Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S, Kitamoto T	A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein.	Brain Pathol	29	155-163	2019
Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T	Specific amyloid-β42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene.	Prion	12	315-319	2018
Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M.	Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation.	Prion	12(1)	54-62	2018



Cali I, Cohen ML, Haik S, Parchi P, Giaccone G, Collins SJ, Kofskey D, Wang H, McLean CA, Brandel JP, Privat N, Sazdovitch V, Duyckaerts C, Kitamoto T, Belay ED, Maddox RA, Tagliavini F, Pocchiari M, Leschek E, Appleby BS, Safar JG, Schonberger LB, Gambetti P.	Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with Amyloid- $\beta$ pathology: an international study.	Acta Neuropathol Commun.	6(1)	5	2018
Munesue Y, Shimazaki T, Qi Z, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Kobayashi A.	Development of a quick bioassay for the evaluation of transmission properties of acquired prion diseases.	Neurosci Lett.	668	43-47	2018
Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T.	Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene.	Biochem Biophys Res Commun	496(4)	1055-1061	2018
Ishizawa K, Mitsufuji T, Shioda K, Kobayashi A, Komori T, Nakazato Y, Kitamoto T, Araki N, Yamamoto T, Sasaki A,	An autopsy report of three kindred in a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease P105L family with a special reference to prion protein, tau, and beta-amyloid.	Brain Behav	8(10)	e01117	2018
Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M.	Autopsy case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with early disease pathology.	Neuropathology	38(6)	638-645	2018
Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B.	PrPres deposition in the retina is a common finding of sporadic, familial and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob diseases(CJD).	Acta Neuropathol Commun	6(1)	78	2018
Iwasaki Y, Imamura K, Iwai K, Kobayashi Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M.	Autopsied case of non-plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease presenting with extensive amyloid- $\beta$ deposition.	Neuropathology	38(5)	549-556	2018

Ishiki A, Harada R, Kai H, Sato N, Totsune T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Furumoto S, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Kudo Y, Yanai K, Furukawa K, Okamura N, Arai H.	Neuroimaging- pathological correlations of [ <sup>18</sup> F]THK5351 PET in progressive supranuclear palsy.	Acta Neuropathol Commun	6(1)	53	2018
Iwasaki Y, Hashimoto R, Saito Y, Aiba I, Inukai A, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M.	An autopsied case of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with pathology of Wernicke encephalopathy.	Prion	13(1)	13-20	2019
Teruya K, Nishizawa K, Oguma A, Sakasegawa Y, Kitamoto T, Doh-Ura K.	Intermolecular crosslinking of abnormal prion protein is efficiently induced by a primuline-sensitized photoreaction.	Biochim Biophys Acta Gen Subj	1863(2)	384-394	2019
Kobayashi A, Qi Z, Shimazaki T, Munesue Y, Miyamoto T, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Yamashita T, Miyoshi I.	Ganglioside synthase knockout reduces prion disease incubation time in mouse models.	Am J Pathol	189(3)	677-686	2019
Wang Z, Yuan J, Shen P, Abskharon R, Lang Y, Dang J, Adornato A, Xu L, Chen J, Feng J, Moudjou M, Kitamoto T, Lee HG, Kim YS, Langeveld J, Appleby B, Ma J, Kong Q, Petersen RB, Zou WQ, Cui L.	In Vitro Seeding Activity of Glycoform-Deficient Prions from Variably Protease-Sensitive Prionopathy and Familial CJD Associated with PrP <sup>V180I</sup> Mutation.	Mol Neurobiol	Epub ahead of print		
Maeda K, Sugihara Y, Shiraishi T, Hirai A, Satoh K.	Cortical Hyperintensity on Diffusion-weighted Images as the Presymptomatic Marker of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease.	Internal Medicine	58(5)	727-729	2018
Nishioka K, Suzuki M, Satoh K, Hattori N.	Crossed cerebellar diaschisis in Creutzfeldt-Jakob disease evaluated through single-photon emission computed tomography.	Journal of Neurological Sciences	395	88-90	2018

Aibara N, Ichinose K, Baba M, Nakajima H, Satoh K, Atarashi R, Kishikawa N, Nishida N, Kawakami A, Kuroda N, Ohyama K	Proteomic approach to profiling immune complex antigens in cerebrospinal fluid samples from patients with central nervous system autoimmune diseases.	Clinica Chimica Acta	484	26-31	2018
Miyake K, Hara T, Oshima E, Kawada K, Ishizu H, Yamauchi Y, Satoh K, Kitamoto T, Takenoshita S, Terada S, Yamada N	Creutzfeldt-Jakob disease with Alzheimer pathology, presenting with status epilepticus following repeated partial seizures: a case report and literature review.	BMC Neurology	18(1)	54	2018
Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N	Prion-Like Seeding of Misfolded $\alpha$ -Synuclein in the Brains of Dementia with Lewy Body Patients in RT-QUIC.	Molecular Neurobiology	55(5)	3916-3930	2018
Nelson P, Dickson D, Trojanowski J, Jack Jr C, Boyle P, Arfanakis K, Rademakers R, Alafuzoff I, Attems J, Brayne C, Chui H, Coyle-Gilchrist I, Fardo D, Flanagan M, Halliday G, Hokkanen S, Hunter S, Jicha G, Katsumata Y, Kawas C, Keene C, Kovacs G, Kukull W, Levey A, Makkinejad N, Montine T, Murayama S, Murray M, Nag S, Rissman R, Seeley W, Sperling R, White C, Yu L, Schneider J.	Limbic-predominant Age-related TDP-43 Encephalopathy (LATE): Consensus Working Group Report	Brain	in press		2019
Uchino A, Ogino M, Takahashi-Fujigasaki J, Oonuma S, Kanazawa N, Kajita S, Ichinoe M, Hasegawa M, Nishiyama K, Murayama S	Pathological and immunoblot analysis of phosphorylated TDP-43 in sporadic amyotrophic lateral sclerosis with pallido-nigro-luysian degeneration.	Neuropathology	38(2)	171-178	2018
Morimoto S, Hatsuta H, Motoyama R, Kokubo Y, Ishiura H, Tsuji S, Kuzuhara S, Murayama S	Optineurin pathology in the spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex patients in Kii Peninsula, Japan.	Brain Pathol	28(3)	422-426	2018

Morimoto S, Takao M, Nishina Y, Sakurai K, Komiya T, Kanemaru K, Murayama S	Spinocerebellar ataxia type 2 presenting with rapidly progressing muscle weakness and muscular atrophy.	Geriatr Gerontol Int	18(2)	361-364	2018
Zhao Y, Perera G, Takahashi-Fujigasaki J, Mash DC, Vonsattel JPG, Uchino A, Hasegawa K, Nichols RJ, Holton JL, Murayama S, Dzamko N, Halliday GM.	Reduced LRRK2 in association with retromer dysfunction in postmortem brain tissue from LRRK2 mutation carriers.	Brain	141(2)	486-495	2018
Morimoto S, Hatsuta H, Kokubo Y, Nakano Y, Hasegawa M, Yoneda M, Hirokawa Y, Kuzuhara S, Shiraishi T, Murayama S.	Unusual tau pathology of the cerebellum in patients with amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex from the kii peninsula, Japan.	Brain Pathol	28(2)	287-291	2018
Ren Q, Ma M, Yang J, Nonaka R, Yamaguchi A, Ishikawa KI, Kobayashi K, Murayama S, Hwang SH, Saiki S, Akamatsu W, Hattori N, Hammock BD, Hashimoto K.	Soluble epoxide hydrolase plays a key role in the pathogenesis of Parkinson's disease.	Proc Natl Acad Sci U S A.	115(25)	5815-5823	2018
Tarutani A, Arai T, Murayama S, Hisanaga S I, Hasegawa M.	Potent prion-like behaviors of pathogenic alpha-synuclein and evaluation of inactivation methods.	Acta Neuropathol Commun	6(1)	29	2018
Saito N, Ishihara T, Kasuga K, Nishida M, Ishiguro T, Nozaki H, Shimohata T, Onodera O, Nishizawa M.	Case Report: A patient with spinocerebellar ataxia type 31 and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	Prion	12	147-149	2018
Sanjo N, Nose Y, Shishido-Hara Y, Mizutani S, Sekijima Y, Aizawa H, Tanizawa T, Yokota T.	A controlled inflammation and a regulatory immune system are associated with favorable prognosis of progressive multifocal leukoencephalopathy.	Journal of Neurology	266	69-377	2018

Minikel EV, Vallabh S, Orseth M, Brandel JP, Haïk S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong J, Takada L, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins S, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind M, Yamada M, Nakamura Y, Mead S.	Age of onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials.	Neurology	in press		2019
Ohara M, Ozaki K, Ohkubo T, Yamada A, Numasawa Y, Tanaka K, Tomii S, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T.	Myasthenia Gravis Complicated with Peripheral T-cell Lymphoma, Not Otherwise Specified (PTCL-NOS), Following Thymectomy and Longstanding Tacrolimus Therapy.	Intern Med	57	601-604	2018
Ozaki K, Ohkubo T, Yamada T, Yoshioka K, Ichijo M, Majima T, Kudo S, Akashi T, Honda K, Ito E, Watanabe M, Sekine M, Hamagaki M, Eishi Y, Sanjo N, Ishibashi S, Mizusawa H, Yokota T.	Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus Resolving after Thymectomy with Subsequent Anasarca: An Autopsy Case.	Internal Medicine	57	3451-3458	2018
Amano E, Ozaki K, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T.	Remarkable improvement in progressive multifocal leukoencephalopathy following acute pyelonephritis with bacteremia	Journal of Clinical Neuroscience	in press		2019
山田正仁	プリオン病及び遅発性ウイルス感染症(プリオン病/SSPE/PML)診療ガイドライン2017	Neuroinfection	23	12-20	2018
坂井健二、山田正仁	プリオン病の神経病理	神経内科	88	468-476	2018
浜口毅、山田正仁	クロイツフェルト・ヤコブ病.	薬局 (増刊号: 病気とくすり)	69	770-774	2018

高柳美佳、鈴木圭輔、中村利生、平田幸一、佐藤克也、北本哲之	緩徐な臨床経過後に急速進行性認知機能障害を呈し E200K 変異にコドン 219Lys 多型を伴った遺伝性 Creutzfeldt-Jakob disease の 1 例	臨床神経学	58(11)	682-687	2018
黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、平井利明、藤野公裕、佐藤克也、原田雅史、北本哲之、塚本忠、山田正仁、水澤英洋	本邦の厚労省プリオン病サーベイランス活動から学んだ周期性脳波異常の臨床的意義	臨床神経生理学	46(5)	461	2018
浜口毅、坂井健二、三條伸夫、阿江竜介、中村好一、北本哲之、高尾昌樹、村山繁雄、佐藤克也、原田雅史、塚本忠、水澤英洋、山田正仁	MM2 皮質型 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の提案	Dementia Japan	32(3)	457	2018
三條伸夫、日詰正樹、伊藤陽子、小林篤史、佐藤克也、大上哲也、浜口毅、山田正仁、北本哲之、水澤英洋、横田隆徳	遺伝性 CJD-V180I の脳に蓄積するプリオン蛋白の解明	Dementia Japan	32(3)	434	2018
村山繁雄、齊藤祐子	「認知症の疫学研究とこれからの課題」疫学神経病理の認知症研究への貢献	老年精神医学雑誌	29(4)	391-401	2018
天野晶子、三條伸夫	特集：神経難病と創薬、アルツハイマー病の創薬の展望	医薬ジャーナル	54	113-118	2018
齋藤明日香、三條伸夫	生涯教育シリーズ95 認知症トータルケア；プリオン病	日本医師会雑誌	147 特別号(2)	S122 S124	2018
西田陽一郎、桑原宏哉、三條伸夫、横田隆徳	血液脳関門通過型Aβオリゴマー抗体の開発	神経治療学会誌	印刷中		2019
黒岩義之、平井利明、藤野公裕、黒川隆史、馬場泰尚	Parkinson病の手指振戦（丸薬丸め振戦）	神経内科	88 (1)	77-81	2018
黒岩義之、平井利明、横田俊平、中村郁朗、西岡久寿樹	自律神経科学からみた視床下部の生理学的役割と制御破綻（視床下部症候群）	神経内科	88 (2)	142-146	2018
平井利明、黒岩義之	神経内科学からみた視床下部	神経内科	88 (2)	147-158	2018

黒岩義之	ISAN2017 & JSNR2017を終えて	自律神経 Auton Nerv Syst	55(1)	59-61	2018
横田俊平、黒岩義之、大西孝宏、中島利博、中村郁朗、西岡久寿樹	HPVワクチン関連神経免疫異常症候群 (HANS) と autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvant (ASIA)	アレルギー・免疫	25 (6)	786-793	2018
黒岩義之、西岡久寿樹、荒谷聡子、中島利博、横田俊平、高嶋博	ヒトパピローマウイルスワクチン由来の新規視床下部症候群に関する基礎的、臨床的考察	The Autonomic Nervous System (Journal of the Japan Society of Neurovegetative Research)	55(3)	164-190	2018
船越健悟、三浦真弘、高橋浩一、平井利明、黒岩義之	脳脊髄液動態の進化、恒常性、臨床: Update (Update knowledge of cerebrospinal fluid: Its dynamics, homeostasis, and clinical disorders)	Japanese Journal of Headache	45(2)	328-332	2018
平井利明、黒岩義之、高橋浩一	HPVワクチン関連神経免疫異常症候群 (HANS) . (Dynamics of cerebrospinal fluid in HPV vaccination-associated neuroimmunopathic syndrome (HANS) )	Japanese Journal of Headache	45(2)	331	2018
黒岩義之、平井利明、横田俊平、高橋浩一、中村郁朗、山村隆、西岡久寿樹	脳脊髄液の恒常性: 視床下部・脳室周囲器官の役割 (Homeostasis of cerebrospinal fluid: Roles of hypothalamus and circumventricular organs )	Japanese Journal of Headache	45(2)	332	2018
藤野菜花、黒岩義之、尾本周、藤野公裕、馬場泰尚	視覚誘発電位	脳神経内科	90(1)	103-115	2019

横田俊平、名古希実、黒岩義之	オキシトシンの制御異常と疾患：小児科医の立場から～自閉症スペクトラム症に対するオキシトシン治療への展開～	脳神経内科	90(3)	270-274	2019
平井利明、黒岩義之、上田陽一	オキシトシンの制御異常：神経内科の立場から	脳神経内科	90(3)	275-283	2019
平井利明、黒岩義之	Stiff-person 症候群における GABA・グリシン作動性神経活動の低下	脳神経内科	90(4)	409-418	2019
黒岩義之、平井利明、鈴木可奈子、馬場泰尚、西岡久寿樹	視床下部・脳幹における GABA の調節的役割：睡眠、飲水・摂食行動、飢餓反応、体温、性腺・乳汁分泌機能、心拍、ストレス反応	脳神経内科	90(4)	419-431	2019
鈴木可奈子、平井利明、黒岩義之、馬場泰尚	神経内科学的観点からみた低体温症の臨床像	脳神経内科	90(6)	1-8	2019



## V. 平成 30 (2018) 年度活動報告

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究  
平成 30（2018）年度活動状況

1. 委員会・会議

クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会・JACOP 運営委員会合同会議

第 1 回 日時：平成 30 年 9 月 13 日（木）10：00～17：00 -----資料 1

平成 30 年 9 月 14 日（金） 8：15～16：00

会場：JA 共済ビル カンファレンスホール 1 階 ホール A-D

住所：〒102-0093 東京都千代田区平河町 2 丁目 7-9

第 2 回 日時：平成 31 年 2 月 7 日（木）10：00～17：00

平成 31 年 2 月 8 日（金） 8：00～12：00

会場：シェーンバッハ・サボー（砂防会館別館会議室）木曾

住所：〒102-0093 東京都千代田区平河町 2-7-4（別館）

クロイツフェルト・ヤコブ病インシデント委員会-----資料 2

第 1 回 日時：平成 30 年 9 月 13 日（木）17：15～18:15

場所：JA 共済ビル カンファレンスホール 1 階

住所：〒102-0093 東京都千代田区平河町 2 丁目 7-9

第 2 回 日時：平成 31 年 2 月 7 日（木）17：15～18:15

場所：シェーンバッハ・サボー（砂防会館別館会議室）木曾

住所：〒102-0093 東京都千代田区平河町 2-7-4（別館）

プリオン病関係班連絡会議-----資料 3

日時：平成 30 年 10 月 5 日（金）13：30～14:30

場所：東京イノベーションハブ（東京都立産業技術研究センター）

住所：〒135-0064 江東区青海 2-4-10 海 2-4-10

プリオン病感性予防ガイドライン委員会-----資料 4

準備委員会 日時：平成 30 年 9 月 13 日（木）18:15～20：00

場所：JA 共済ビル カンファレンスホール 1 階

住所：〒102-0093 東京都千代田区平河町 2 丁目 7-9

第1回 日時：平成30年12月23日（日）10：00～12：00  
場所：ビジョンセンター東京駅前 7階702号室  
住所：〒103-0028 東京都中央区八重洲1-8-17 新槇町ビル7F

第2回 日時：平成31年1月21日（月）18：00～20：00  
場所：アルカディア市ヶ谷 5階 大雪  
住所：〒102-0073 東京都千代田区九段北4-2-25

## 2. 研究報告会

合同研究報告会（以下3班合同開催）-----資料5

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」

「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」

「プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出と

その検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集班」

日時：平成31年1月21日（月）10：00～17：40

平成31年1月22日（火）10：30～14：19

会場：アルカディア市ヶ谷 5階 大雪

住所：〒102-0073 東京都千代田区九段北4-2-25

プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議-----資料6

日時：平成31年2月8日（金曜日）13:00～16:00

会場：シェーンバッハ・サボウ（砂防会館別館会議室）

住所：〒102-0093 東京都千代田区平河町2-7-4（別館）

## 3. 参加・協力国際学会 -----資料7

(抜粋)

学会名：American Academy of Neurology (AAN)

場 所：Los Angeles, California, USA

日 時：April 21-27

学会名：PRION 2018

場 所：Santiago de Compostela, Spain

日 時：May 22-25, 2018

大会名：Abstracts of the 94th Annual Meeting 2018

場 所：Louisville, Kentucky, USA

日 時 : June 7–10

学会名 : Asian Pacific Prion Symposium 2018

場 所 : Tokyo, Japan

日 時 : October 4-5, 2018

学会名 : The Asian Oceanian Congress of Neurology 2018  
(AOCN 2018)

日 時 : November 8-11

場 所 : Seoul, South Korea

4. **研究業績** -----資料 8

Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schonberger LB. Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt–Jakob Disease–Japan, 1975–2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018; 67(9): 274-278.

厚生労働行政推進調査事業究費補助金 難治性疾患政策研事業  
プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班  
クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会  
JACOP 運営委員会合同会議  
(平成 30 年度 第 1 回)

日時：平成 30 年 9 月 13 日 (木) 10:00～17:00  
平成 30 年 9 月 14 日 (金) 8:15～16:00  
※時間は予定

場 所：JA 共済ビル カンファレンスホール 1 階 ホール A-D  
住所：〒102-0093 東京都千代田区平河町 2 丁目 7-9  
TEL：03-3265-8716 FAX：03-3265-8719

プログラム

1. 症例検討
  - a. 症例リストの確認  
(新規調査例、再調査例、保留・追加情報必要例、未調査例、自然歴調査例)
  - b. 新規症例の検討
  - c. 再調査症例 (追加情報) の検討
  - d. 自然歴調査の報告
  
2. サーベイランス (患者登録) と自然歴調査に関わる問題
  - a. 悉皆性の向上 (未回収例の解消)
  - b. 診断精度 (剖検率) の向上
  - c. 自然歴調査の課題とその克服
  - d. その他
  
3. タブレットの導入
  
4. その他
  
5. 次回サーベイランス委員会 JACOP 運営委員会合同会議の日程  
日 時：平成 31 年 2 月 7 日 (木) ・ 8 日 (金)  
場 所：シェンバツハ・サボー 木曾会館 利根会館

厚生労働行政推進調査事業究費補助金 難治性疾患政策研事業  
プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会  
JACOP 運営委員会合同会議  
(平成30年度 第2回)

日時：平成31年2月7日（木） 10：00～17：00

平成31年2月8日（金） 8：00～12：00

会場：シェーンバッハ・サポー（砂防会館別館会議室）木曾  
住所：〒102-0093 東京都千代田区平河町2-7-4（別館）  
TEL：03-3261-8390（直通）

プログラム

1. 症例検討
  - 1) 症例リストの確認  
(新規調査例、再調査例、保留・追加情報必要例、未調査例、自然歴調査例)
  - 2) 新規症例の検討
  - 3) 再調査症例（追加情報）の検討
  - 4) 自然歴調査結果の報告
  
2. サーベイランスと自然歴調査に関わる問題についての協議
  - 1) 悉皆性の向上（未回収例の解消）
  - 2) 診断精度（剖検率）の向上
  - 3) 自然歴調査の課題
  - 4) その他
  
3. その他
  
4. 次回サーベイランス委員会 JACOP 運営委員会合同会議の日程
  - 日 時:平成31年9月5日（木）
  - 平成31年9月6日（金）
  - 場 所: JA 共済ビル、カンファレンスホーム

## 平成 30 年度第 1 回 CJD インシデント委員会議事録

日時：2018 年 9 月 13 日（木）17：15-17：45

場所：JA 共済ビル カンファレンスホール 1 階

出席インシデント委員（敬称略）

北本哲之（東北大学）、黒岩義之（財務省診療所）、三條伸夫（東京医科歯科大学）、太組一朗（聖マリアンナ医科大学）、田村智英子（FMC 東京クリニック）、塚本忠（国立精神・神経医療研究センター）、中村好一（自治医科大学）、水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター）、山田正仁（金沢大学）

議事進行：高柳俊作（東京大学）

### 1. 前回の議事録確認（資料 1）

特に修正等なく、資料 1 の通り議事録案が認められた。

### 2. フォローアップ状況（資料 2）

東京大学の高柳より、資料 2 を用いて、最近のフォローアップ状況に関して、報告が行われた。インシデント症例は、現在、全部で 17 症例であるが、その内、1～9 症例目までが、フォローアップ終了しており、10 症例目は、今年で、フォローアップ終了することが確認された。また、これまでの、個票などのデータは、2011 年以降は、すべて、東京大学の事務局に存在する事が報告された。

事例 16：フォローアップが必要である症例が 22 例あるのに対して、前回のインシデント委員会開催時点(2018 年 2 月)では、フォローアップ可能な症例は 3 例しかないという事であった。しかし、その後、当該病院が、電話や手紙などで連絡をつけていただいた事で、フォローアップ可能な症例は 8 例に増加した事が報告された。

事例 17：前回のインシデント委員会(2018 年 2 月)では、フォローアップ調査（フォローアップ対象者の絞り込み方法の詳細説明や個票提出など）に協力的ではないことが報告された。しかし、当該病院から、資料 2-2 のごとく、病院長名で、調査に協力する旨が記載された文書が、事務局に送付された。また、併せて、リスク保有可能性者のデータ（イニシャル、生年月日）と、フォローアップ可能な症例（リスク保有可能性者 10 名中 1 名のみ）の個票も送付された事が報告された。

### 3. インシデント可能性事例の問い合わせ、対応について

#### ・前回委員会からの継続協議

#### ①CJD 患者の頸椎椎弓形成術後の対応について（神奈川県 of 病院の件,資料 3）

神奈川県 of 病院から、CJD 疑いと診断された症例 of 頸椎椎弓切除術後の対応に関して問い合わせがあり、前回のインシデント委員会で協議されていた。本症例は、手術記載によると、頸椎椎弓切除術時では、硬膜損傷がないという記載がある事を確認し、インシデント症例ではない事が確認されていた。しかし、手術器具 of 滅菌方法が、感染ガイドラインに則っているかどうか、可能な範囲で確認する方針となったために、聖マリアンナ医科大学 of 太組先生が、当該病院 of 訪問調査を行い、その調査に関する報告が行われた。手術器具 of 滅菌条件が確認され、感染ガイドラインに準拠していることが確認された。（資料 3-1,2 参照）

#### ②CJD 患者 of 前腕内シャント術後の対応について（新潟県 of 病院の件, #6568、資料 4-1,2,3）

新潟県 of 病院から、CJD 患者 of 前腕内シャント術後の対応に関して、問い合わせがあり、前回インシデント委員会で協議されていた。本症例は、2018 年 1 月 15 日に、透析のために、前腕内シャント設置術を施行した。その後、認知機能低下が著しく、MRI や脳波などで、CJD ほぼ確実例と診断された。本症例が、vCJD ならば、インシデント症例になる可能性があり、新潟大学 of 春日先生により、サーベイランス調査を行っていただいた。（資料 4-1,2,3 参照）その調査によると、本症例は、vCJD である可能性は少なく、インシデント症例ではない事が確認された。

#### 新規問い合わせ事案

#### ③石川県の孤発性 CJD インシデント可能性症例について（# 6172、資料 5-1,2,3,4）

石川県の病院において、孤発性 CJD 症例（サーベイランス番号 # 6172）に対して、発症後に、慢性硬膜下血腫の手術を行った事案が報告された。当該病院に関して、手術器具 of 滅菌条件の確認が行われた。（資料 5-2）ウォッシャーディスクインファクターとして、サクラ精機 of WUS-3100 が使用されていたが、サクラ精機に問い合わせ、熱水処理が 93 度 10 分行われており、感染予防ガイドラインに準拠している事が確認された。（資料 5-3,4）上記以外 of 滅菌条件に関して、すべて感染予防ガイドラインに準拠しており、本症例は、インシデント症例ではない事が確認された。

#### ④CJD 患者 of ルンバールについて（資料 6）

CJD 症例 of ルンバールに関して、東京医科歯科大学 of 三條先生に問い合わせ



があった事が報告された。ルンバールで使用した圧棒がガラス棒であり、当該症例後も、別の症例で使用していたとの事であった。同様のケースに関しては、過去にもインシデント委員会で協議された事があり、髄液が逆流する事は考えにくいため、このようなケースは、インシデントには該当しないという結論であった。従って、本症例も、インシデント症例ではない事が確認された。

#### 4. ホームページ作成について（資料7）

インシデント委員会のホームページ作成に関して、協議された。当初案（資料7）を提示したが、インシデント症例におけるリスク保有可能性者やその家族が供覧しても理解できるように、医療従事者用と患者・家族用に分けて、作成していく方針が確認された。また、サーベイランス委員会のホームページの修正と協同して、行っていく方針も確認された。

#### 5. その他

プリオン病感染予防ガイドラインに準拠した滅菌条件の遵守に関して、協議が行われた。滅菌条件を遵守するように、脳神経外科学会でも活動を行ってきたが、さらに一層、活動を進めていく必要がある事が確認された。また、プリオン病感染予防ガイドラインの遵守を、特定機能病院などの条件にできないか、厚生労働省等に交渉する方針も確認された。

## 平成30年度第2回CJDインシデント委員会議事

日時：2019年2月7日（木）17：15頃-

場所：シェーンバッハ・サボー 木曾会議室

インシデント委員（敬称略）

北本哲之（東北大学）、黒岩義之（財務省診療所）、斉藤延人（東京大学）、三條伸夫（東京医科歯科大学）、太組一朗（聖マリアンナ医科大学）、田村智英子（FMC東京クリニック）、塚本忠（国立精神・神経医療研究センター）、中村好一（自治医科大学）、水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター）、山田正仁（金沢大学）  
田中 彰子（厚生労働省健康局難病対策課）

### 議題

1. 前回の議事録の確認（資料1）
2. フォローアップ状況（資料2 取扱い注意）
3. インシデント可能性事例の問い合わせ、対応について
  - ①CJD 患者の慢性硬膜下血腫術後の対応について（神奈川県 of 病院の件,#6886, 資料3）
  - ②CJD 患者の頸椎症術後と病理検体の対応について（広島県 of 病院の件,#6384, 資料4）
  - ③CJD 患者の剖検について（新潟県 of 病院の件,#6936, 資料5）
4. その他
  - ①ホームページの件
  - ②倫理申請の件
  - ③感染予防ガイドライン改訂の件

## インシデント委員会名簿

	研究者名	所属機関 部署	役職
委員長	齊藤 延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学	教授
委員	水澤 英洋	国立精神・神経医療研究センター病院	理事長
	山田 正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）	教授
	北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野	教授
	中村 好一	自治医科大学公衆衛生学	教授
	黒岩 義之	財務省診療所	診療所長
	太組 一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科	講師・医長
	田村 智英子	FMC 東京クリニック	遺伝カウンセラー
	三條 伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科学）	プロジェクト教授
事務担当	高柳 俊作	東京大学医学部附属病院	助教
	塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院（神経内科）	医長

## 平成 30 年度プリオン病関係班連絡会議

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

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

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

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班

国立開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業

プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性

プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集班

Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP)

日時：平成 30 年 10 月 5 日（金）13：30～14：30

場所：東京イノベーションハブ（東京都立産業技術研究センター（TIRI）：中 2 階）

[1] 当番議長からの挨拶（当番議長：山田正仁）

[2] 各研究班から

- ① プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班から（担当：塚本忠）
- ② 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から（担当：山田正仁）
- ③ プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集班から（担当：佐藤克也）

[3] 共同研究プロジェクト

- ① JACOP から（担当：塚本忠）

[4] その他

[5] 今後の予定（現在判明分）

- ① 日時：平成 31 年 1 月 21 日（月）、22 日（火）、場所：アルカディア市ヶ谷

「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」

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」

「プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性

プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集班」

合同研究報告会（班会議）

- ② 平成 31 年 2 月 7 日（木）、8 日（金）、場所：シェーンバッハ・サポー

平成 30 年度第 2 回 CJD サーベイランス委員会・JACOP 運営委員会、インシデント委員会、全国担当者会議

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

## プリオン病感染予防ガイドライン作成委員会 議事要旨

日時：平成 30 年 12 月 23 日（日） 10 時～12 時

場所：ビジョンセンター東京駅前 7 階 702 号室

住所：〒103-0028 東京都中央区八重洲 1-8-17 新槇町ビル 7F

電話：03-6262-3553

URL: <https://www.visioncenter.jp/tokyo/ekimae/access>

参加者：別添（出席者 及び 欠席者）

陪 席：塚本忠、中川（プリオン病サーベイランス班事務局）

### 【資料】

1. 厚生労働省からの協力要請通知
2. 委員名簿
3. プリオン病感染予防ガイドライン 2008 およびその概要版（外部委員のみ）
4. 中山先生のガイドラインに関するメモ
5. Minds2014 版と Minds2017 版の比較メモ
6. 基本方針と作業スケジュール案
7. 執筆項目および担当者案

### 【議事】

1. 研究代表者の水澤委員長から挨拶の後、出席者の自己紹介があった。
2. 水澤委員長からプリオン病感染予防ガイドライン（2008 年度版）作成の状況を中心にそれ以前の状況と近年の 2008 年度版改訂の努力が継続していたことなどの背景が説明された。本年 9 月の本委員会の準備会である打合会での議論が紹介され、日本神経学会と合同で作成することと委員会の構成案について承認された。
3. 中山委員よりガイドライン作成の一般的な原則が説明され、本ガイドラインは Minds2017 に準拠してクリニカルクエスチョン形式で作成することとなった。
4. 執筆項目とその担当者について資料に基づいて種々議論が行われた。その結果、
  - ① #1 の総論はタイトルも内容を表すように分かりやすくすることとなり、非侵襲的処置や介護の項目をその次に持ってくるのが提案された。

- ② #14 は #4 と重複しており、むしろ担当者は同じで、インシデント委員会での活動からのメッセージを紹介する方が良いとの提案があった。
  - ③ #11 はパーキンソン病などの神経変性疾患の原因蛋白もプリオン様の伝播を来すことが知られてきており、新しく章立てされたことが説明された。
  - ④ 対象については神経内科、脳外科医を含む一般の医師とし、看護師や介護士などについては一章設けているが、一般人の関心にまで広げることはしないこととなった。
  - ⑤ 呼吸器内視鏡についてより侵襲的ではないかとの意見があり、呼吸器内科の委員の必要性について議論されたが、その頻度が低いことや大部分を占める孤発性ヤコブ病では感染性はほぼ無視できることから、現時点で委員としての参加は求めないこととなった。
  - ⑥ プリオン滅菌の原則として汚染された手術器具等を乾燥させないことの重要性が指摘され、プレバキュウムの記載の折には注意が必要との意見が述べられた。この点は、前回の作成過程でも強調され議論されたことが報告された。
  - ⑦ 黒岩委員会から執筆担当を交代したいとの希望が述べられ、事務局と相談することとなった。＜会議終了後、黒岩委員から話し合いの結果、看護の処は高尾委員が中心となること、総論部分は協力者を探してみることが報告された。＞
  - ⑧ CQ に基づき日本医学図書館協会から文献検索をしてもらうが、教科書的な知識などに相当するバックグラウンド・クエスチョンについては膨大な数になることも予測されることもあり、依頼しなくても良いとの示唆があった。
5. 資料に基づき作成作業のスケジュール案が説明され承認された。2019 年度内に完成の予定である。次回の委員会は 1 月 21 日の合同班会議の第一日目の終了後となった。
6. その他、種々意見交換が行われた。

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

## 第2回プリオン病感染予防ガイドライン作成委員会議事要旨（案）

場所：平成31年1月21日（月） 18:00-20:00

会場：アルカディア市ヶ谷 5階 「大雪」

〒102-0073 東京都千代田区九段北4-2-25

TEL:03-3261-9921, FAX:03-3261-9931

<http://www.arcadia-jp.org/access.htm>

出席：《委員》水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター）・黒岩義之（財務省診療所）  
山田正仁（金沢大学病院神経内科）・高柳俊作（齋藤延人委員代理、東京大学脳神経  
外科学）・太組一郎（聖マリアンナ医科大学脳神経外科学）・高尾昌樹（埼玉医大国際  
医療センター神経内科）・中村好一（自治医科大学公衆衛生）・毛利資郎（東北大学大  
学院医学系研究科）・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）・上寺祐之（東京医療保健大学・東京大学医学部附属病院（日本手術医学会））・  
戸所大輔（群馬大学眼科学教室(眼科学会)）・後藤田卓志（日本大学病院消化器内科  
（消化器内視鏡学会））・松下和彦（川崎市立多摩病院整形外科（整形外科学会））  
《評価・調整委員》中山健夫（京都大学大学院医学研究科健康情報学）・佐々木秀直  
（北海道大学大学院医学系研究科神経内科）・矢部一郎（佐々木秀直委員代理、北海  
道大学大学院医学系研究科神経内科）・楠 進（近畿大学医学部神経内科）・三條伸夫  
（東京医科歯科大学神経内科）

陪席：河合富士美（日本医学図書館協会）・高橋陽子（公益財団法人脳血管研究所 附属美原  
記念病院）・塚本 忠（国立精神・神経医療研究センター）・中川いずみ（プリオン病サ  
ーベイランス事務局）

欠席：《委員》大久保 憲（医療法人平岩病院（日本手術医学会））・西原達次（九州歯科大  
学（日本歯科医師会））

《評価・調整委員》村山繁雄（東京都長寿医療センター神経内科・ブレインバンク）  
（敬称略・順不同）

### 【資料】

1. 前回議事要旨（案）
2. 各項目・担当のCQ案
3. 委員名簿（出席・欠席）
4. 作成作業のスケジュール

## 【議事】

1. 前回の議事要旨が承認された。
2. 参加者が順に自己紹介を行った。
3. 水澤委員長より重ねて美原記念病院の高橋看護部長と日本医学図書館協会の河合様の紹介があった。
4. 水澤委員長より 1 月 18 日の日本神経学会のガイドライン統括委員会にて本ガイドラインが本研究班と日本神経学会との合同で作成されることが承認されたことが報告された。その時の他のガイドライン作成委員会の構成から中山委員は評価調整委員でなく外部委員として参加していただくのがよいとの提案があり承認された。長崎大学の佐藤教授は髄液検査に詳しく、以前の改訂案の列挙作業にも参加していたことから、評価調整委員として推薦することが提案され承認された。
5. 資料に基づき各委員から提案された CQ 案について項目毎に審議を行い以下のような意見や方針が確認された。

## \*全体に関わること

- 1) 中山委員より以下の説明があった。ガイドラインのポイントは推奨を出すことにあるが、プリオン病の場合は解説に留まる事(background question)も多い。最初から、推奨を出す CQ とそうでない CQ とは区別して考えるのが良い。文献検索も推奨を出す CQ には是非必要だが、そうでないものについては膨大な数になる可能性もある。
- 2) 各章の順番についても意見が求められ、手術器具全般についての第 4 章を脳外科についての第 3 章と入れ替える方が良いとの意見があった。
- 3) 滅菌、不活化、消毒、感染予防など様々な用語が混在していることについて、同じ状況では統一するが、必要な言い回しのために異なる表現を使うこともありうる。
- 4) 語尾の質問の仕方はできるだけ統一する。
- 5) 基本的には、プリオン病の患者さんを対象として感染を予防するためにはどうするかを記述する。プリオン病かどうか分からないときは原則としてプリオン病の可能性があると扱う。可能性の高い低いで対応に違いが必要な場合はそのように記載する。
- 6) 本文中では原則としてプリオン病と言う表現を用いる。最初にプリオン病、クロイツフェルト・ヤコブ病、などの相互関係を説明するとともに、略語の対応表を付けて用語の説明をする。
- 7) 輸血、血液製剤、プラセンタ注射（韓国の品物はヒト材料を用いており、プリオン病感染の可能性があると注意書きに書いてある）などの扱いについては、前回は議論があったようにこのガイドラインでは扱わない。輸血、血液製剤、臓器移植などについては感染性のリストなど必要な項目で触れることになる。

## \*個別の項目の CQ

- 第 1 章：現行版では総論に感染性についての記述があったことから、プリオンの感染の



特徴についての CQ を追加する。

第 2 章：プリオンの滅菌法という表現にはいろいろな種類の滅菌法が含まれる。

第 3 章：ステラッド滅菌という言葉は脳外科医でも知らないこともあるとのことで、括弧内などに説明を加える。ステラッド滅菌にも MX あるいは 100 など機能に違いがあることから、本文でそのことを記載する。インシデントに関しては別に章立てして説明する。

第 4 章：プレバキュームについては多くの手術器具の滅菌には必要とされるも、プリオンの滅菌では避けるべきとの意見もあり、今後議論を重ねてゆく。

第 5 章：CQ5-2 は第 4 章でカバーできそうであり削除する。サーベイランスデータでプリオン病の診断が付いてから眼科手術を受ける例が 2.3% もあり、適切な推奨文を記述し、学会などで周知してもらう必要がある。

第 6 章：歯科について西原委員は欠席であったが、特に他の委員から意見はなかった。

第 7 章：ハイリスク手技は脳外科とも共通し連携を密にして作業を進める。整形外科にユニークな手術器具以外の共通する手術器具については第 4 章でカバーする。GSS などの病型があり、プリオン病と分かっている手術をせざるを得ないときもあると推定される。

第 8 章：消化管内視鏡検査について、sCJD と vCJD とでプリオンの感染性は全く異なり、適切な対応の仕方が必要である。

第 9 章：非侵襲的医療行為と看護ケアで「看護」にはケア、処置も含むので、CQ を「看護はどのように・・・」とする。

第 10 章：剖検・病理標本作成からは「(含む針刺し事故)」は削除し、むしろ脳外科手術のところで扱う。

第 11 章：アルツハイマー病、パーキンソン病、多系統萎縮症などの神経変性疾患におけるプリオン現象については、パーキンソン病での DBS もあり実際的なニーズがある。

第 12 章：倫理的問題と心理的・社会的支援と社会的問題はこの章で扱う。

第 13 章：項目のタイトルを経済的問題とする。

## 6. 今後のスケジュールについて

- 1) 水澤委員長から、本日の審議の結果を反映した CQ 案を明日までに配信するので、確認あるいは必要な場合は再修正を行い、返送してもらってから確定するという手順が説明された。その後、河合様に送付して文献検索をお願いする。
- 2) 日本医学図書館協会の河合様から、文献検索を希望する CQ については、①英文のキーワード、②基本文献を提出してほしいとの依頼があった。
- 3) スケジュール表の「3 月の読み合わせ」は、まだそこまでは行かないと思われるので、4 月以降に遅らせることになること、その時はできるだけ早く日程調整を行うとの説明があった。

(文責 塚本)

## プリオン病感染予防ガイドライン作成委員、評価・調整委員

	氏名	所 属
委員	水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
委員長	黒岩義之	財務省診療所
委員	塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科
委員	山田正仁	金沢大学病院神経内科
委員	齋藤延人	東京大学脳神経外科学
委員	太組一郎	聖マリアンナ医科大学脳神経外科学
委員	高尾昌樹	埼玉医大国際医療センター神経内科
委員	中村好一	自治医科大学公衆衛生
委員	毛利資郎	東北大学大学院医学系研究科
委員	田村智英子	FMC 東京クリニック 遺伝医療情報カウンセリング部
委員	大久保憲	医療法人平岩病院（日本手術学会）
委員	上寺祐之	東大病院手術部特任研究員（登録診療員）
委員	戸所大輔	群馬大学眼科学教室（眼科学会）
委員	後藤田卓志	日本大学病院（消化器内視鏡学会）
委員	松下和彦	川崎市立多摩病院整形外科（整形外科学会）
委員	西原達次	九州歯科大学（日本歯科医師会）
評価・調整委員	村山繁雄	東京都長寿医療センター神経内科・ブレインバンク
評価・調整委員	中山健夫	京都大学大学院医学研究科健康情報学
評価・調整委員	佐々木秀直	北海道大学大学院医学系研究科神経内科
評価・調整委員	楠 進	近畿大学医学部神経内科
評価・調整委員	三條伸夫	東京医科歯科大学神経内科
評価・調整委員	佐藤克也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
日本図書館協会	河合富士美	特定非営利活動法人日本医学図書館協会
委員協力者	高橋陽子	公益財団法人脳血管研究所 附属美原記念病院
委員協力者	浜口 毅	金沢大学病院神経内科
委員協力者	高柳俊作	東京大学脳神経外科学
委員協力者	有吉 渉	九州歯科大学歯学部健康増進学講座感染分子生物学分野

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

## プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班

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

## プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED) 難治性疾患実用化研究事業

## プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス 創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査 と画像・生体材料の収集班

# 平成 30 年度 合同研究報告会 プログラム・抄録集

日時：平成 31 年 1 月 21 日 (月) 10:00~17:40  
平成 31 年 1 月 22 日 (火) 10:30~14:19

場所：アルカディア市ヶ谷 5階 大雪  
〒102-0073 東京都千代田区九段北 4-2-25  
TEL:03-3261-9921, FAX:03-3261-7760

# 平成 30 年度 合同研究報告会

## 研究班一覧

### プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班

研究代表者 山田正仁

事務局：〒920-8640 石川県金沢市宝町 13-1  
金沢大学大学院 脳老化・神経病態学（神経内科学）  
TEL:076-265-2293, FAX:076-234-4253  
E-mail: prion@med.kanazawa-u.ac.jp  
<http://prion.umin.jp/index.html>

### プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

研究代表者 水澤英洋

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

### プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス 創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査 と画像・生体材料の収集

研究開発代表者 佐藤克也

事務局：〒852-8520 長崎県長崎市坂本町 1-7-1 保健学科棟 5 階  
長崎大学大学院 医療科学専攻保健科学分野（神経内科学）  
TEL: 095-819-7991, FAX:095-819-7991  
E-mail: satoh-prion@nagasaki-u.ac.jp  
<http://www2.am.nagasaki-u.ac.jp/prion-cjd>

「プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班」  
「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」  
「プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出と  
その検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集班」

## 平成30年度 合同研究報告会 プログラム

平成31年1月21日(月) 10:00～17:40

開始時間	演題番号	研究分担者	演題	演者
10:00		研究代表者 挨拶 (プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班 山田正仁)		
10:05		研究代表者 挨拶 (プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 水澤英洋)		
10:10		研究開発代表者 挨拶 (プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集班 佐藤克也)		
10:15		厚生労働省健康局難病対策課/国立保健医療科学院(FA事務局)/日本医療研究開発機構(AMED) ご挨拶		
I. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 1 (10:25～10:55)				座長: 水澤英洋
【プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班】				
10:25	1-1	中村好一	サーベイランス結果に基づく本邦のプリオン病の疫学	小佐見光樹
10:35	1-2	金谷泰宏	プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究	金谷泰宏
10:45	1-3	水澤英洋	サーベイランスの諸問題: 未回収調査表とその対策について	塚本 忠
II. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 2 (10:55～11:25)				座長: 道勇 学
【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】				
10:55	1-4	佐々木秀直	平成30年度北海道地区のサーベイランス状況について	矢部一郎
11:05	1-5	青木正志	平成30年度東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況	青木正志
11:15	1-6	山田正仁	北陸地方におけるプリオン病の検討	坂井健二
III. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 3 (11:25～12:05)				座長: 望月秀樹
【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】				
11:25	1-7	道勇 学	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	福岡敬晃
11:35	1-8	田中章景	2018年度神奈川・山梨・静岡県におけるサーベイランス調査報告	岸田日帯
11:45	1-9	阿部康二	中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス	佐藤恒太
11:55	1-10	松下拓也	九州・山口・沖縄地区のプリオン病サーベイランス解析結果	松下拓也
12:05-13:05		<b>昼 食</b> * プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班 研究者会議(プリオン分科会) * プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 研究者会議 * プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる 遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集班 研究者会議		
IV. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 4 (13:05～13:35)				座長: 阿部康二
【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】				
13:05	1-11	望月秀樹	他施設共同によるプリオン病在宅診療システムと今年度の近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況	奥野龍禎
13:15	1-12	齊藤延人	プリオン病の二次感染リスク保有可能性者のフォローアップに関する研究	齊藤延人
13:25	1-13	太組一朗	2008年プリオン病感染予防ガイドラインはなぜ遵守されないのか — 独自対応策の策定がガイドライン遵守の妨げになる —	太組一朗
V. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 5 (13:35～14:15)				座長: 太組一朗
【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】				
13:35	1-14	黒岩嶺之	本邦のプリオン病サーベイランス事業で検討した周期性脳波異常の臨床的意義	黒岩嶺之
13:45	1-15	村山繁雄	ウェルニッケ脳症を併発したプリオン病 - 終末期治療に関する考察	村山繁雄
13:55	1-16	原田雅史	GSS病における脳血流画像および磁気共鳴スペクトロスコピー	藤田浩司
14:05	1-17	小野寺理	MPU拡散強調画像で両側尾状核に高信号を認めた63歳女性例	春日健作
VI. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 6 (14:15～14:45)				座長: 松下拓也
【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】				
14:15	1-18	佐藤克也	プリオン病サーベイランスにおける、ヒトプリオン病の患者の髄液中のバイオマーカーと異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC法)の解析	佐藤克也
14:25	1-19	村井弘之	GSS-P102Lの臨床疫学的検討: 北部九州と南部九州の差	村井弘之
14:35	1-20	三條伸夫	わが国におけるGSS-P105L変異の臨床・検査所見の特徴	古川由子
VII. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 7 (14:45～15:15)				座長: 田村智英子
【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】				
14:45	1-21	中村好一	コドン129多型がプリオン病の発症に及ぼす影響: サーベイランスデータを用いた症例対照研究	小佐見光樹
14:55	1-22	北本哲之	サーベイランス遺伝子解析	北本哲之
15:05	1-23	田村智英子	プリオン病患者の家族に対する心理支援、遺伝子検査ガイダンスのための資料作成、および、遺伝性プリオン病着床前診断に関する情報収集報告	田村智英子
15:15-15:30		休 憩		

\* プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班: 発表時間 10分 (発表7分、質疑応答3分)

(敬称略)

開始時間	演題番号	研究分担者	演題	演者
Ⅷ. プリオン病診療ガイドラインの改訂 Part 1 (15:30~16:09) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班】 座長: 高尾昌樹				
15:30	1-24	水澤英洋	プリオン病のサーベイランス・感染予防に関する調査・研究: サーベイランスと自然歴調査一体化後の自然歴研究登録数の推移と委員会資料の電子化	水澤英洋
15:43	1-25	坪井義夫	コドン102変異を有するGSSの出身地別の臨床症状、検査所見の比較研究	坪井義夫
15:56	1-26	浜口 毅	MM2視床型孤発性Creutzfeldt-Jakob病の臨床像	浜口 毅
Ⅸ. プリオン病診療ガイドラインの改訂 Part 2 (16:09~16:48) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班】 座長: 佐々木真理				
16:09	1-27	山田正仁	'孤発性Creutzfeldt-Jakob病'と診断されている症例の中に医原性Creutzfeldt-Jakob病例が含まれている可能性についての検討	浜口 毅
16:22	1-28	岩崎 靖	プリオン病自験100例検例の網羅的検討	岩崎 靖
16:35	1-29	高尾昌樹	プリオン病の剖検率向上を目指した体制構築とプリオン病剖検リソースの確立	高尾昌樹
Ⅹ. プリオン病診療ガイドラインの改訂 Part 3 (16:48~17:27) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班】 座長: 西田教行				
16:48	1-30	佐々木真理	早期プリオン病のMRI拡散異常域自動量化ソフトウェアの開発	山下典生
17:01	1-31	北本哲之	医原性プリオン病である、硬膜移植後CJDと成長ホルモン製剤投与後CJDについて	北本哲之
17:14	1-32	西田教行	エンドポイントQUICによるprion seeding activity定量法の妥当性検討	西田教行
Ⅺ. プリオン病の早期診断法の開発 (17:27~17:40) 【プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集班】 座長: 佐藤克也				
17:27	1-33	佐藤克也	プリオン病における次世代型QUIC法の開発	石橋大輔
17:40 終了				

平成31年1月22日(火) 10:30~14:19

開始時間	演題番号	研究分担者	演題	演者
Ⅻ. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)のサーベイランスと診療ガイドラインの改訂 Part 1 (10:30~11:09) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班】 座長: 楠原浩一				
10:30	2-1	岡 明	亜急性硬化性全脳炎患者に関する疫学調査 サーベイランス2018	岡 明
10:43	2-2	野村恵子	亜急性硬化性全脳炎に対するリハビリ治療に関する全国調査	野村恵子
10:56	2-3	砂川富正	亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の発生状況(続報) - 特定疾患治療研究事業データの解析及びSSPE発生率の推定 -	砂川富正
Ⅼ. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)のサーベイランスと診療ガイドラインの改訂 Part 2 (11:09~11:48) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班】 座長: 岡 明				
11:09	2-4	長谷川俊史	亜急性硬化性全脳炎における髄液麻疹抗体価陽性基準の検討	松重志志
11:22	2-5	細矢光亮	亜急性硬化性全脳炎における髄液麻疹抗体EIA価の検討	前田 創
11:35	2-6	楠原浩一	SSPE患者由来人工多能性幹細胞(iPSC)のからのcerebral organoidの作製	楠原浩一
11:48-12:48	<p style="text-align: center;">昼 食</p> <p style="text-align: center;">* プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班 研究者会議(SSPE分科会・PML分科会)</p>			
Ⅽ. 進行性多巣性白質脳症(PML)のサーベイランスと診療ガイドラインの改訂 Part 1 (12:48~13:40) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班】 座長: 三條伸夫				
12:48	2-7	三浦義治	本邦発症PML症例に対する新サーベイランス調査登録システム(平成30年度)	三浦義治
13:01	2-8	西條政幸	日本における進行性多巣性白質脳症の実験室サーベイランスおよびその臨床的・疫学的特徴	中道一生
13:14	2-9	阿江竜介	サーベイランス結果に基づく本邦のPMLの記述疫学	小佐見光樹
13:27	2-10	高橋和也	長期フィンゴリド服用している多発性硬化症患者の免疫学的検討	高橋和也
Ⅾ. 進行性多巣性白質脳症(PML)のサーベイランスと診療ガイドラインの改訂 Part 2 (13:40~14:19) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班】 座長: 高橋和也				
13:40	2-11	鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部におけるPMLの病理組織検体の解析	高橋健太
13:53	2-12	三條伸夫	コントロールされた炎症反応と制御系免疫反応がPMLの予後に関わっている	三條伸夫
14:06	2-13	菅竹基弘	進行性多巣性白質脳症(PML)診療、1年間の進歩 - 疾患修飾薬法関連PMLを中心に -	菅竹基弘
14:19 終了				

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

(敬称略)

プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集班: 発表時間 13分(発表9分、質疑応答4分)

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

# 平成 30 年度 プリオン病のサーベイランスと 対策に関する全国担当者会議

日時：平成 30 年 2 月 8 日(金曜日) 13:00-16:00

会場：シェンバツハ・サポー（砂防会館別館会議室）  
〒102-0093 東京都千代田区平河町2-7-4（別館）  
TEL：03-3261-8390（直通）

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

研究代表者（班長） 水澤英洋

〒187-8551 東京都小平市小川東 4-1-1

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

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

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

## 平成 30 年度プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議

日時：2019 年 2 月 8 日（金曜日） 13:00 ～ 16:00  
会場：シェーンバッハ・サボー（砂防会館別館会議室）  
〒102-0093 東京都千代田区平河町2-7-4（別館）  
TEL 03-3261-8390（直通）

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

1. プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議 13:00 ～ 13:05  
国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋
2. わが国のプリオン病対策 13:05 ～ 13:25  
厚生労働省健康局難病対策課 田中彰子
3. わが国のプリオン病の実態（アップデート） 13:25 ～ 13:45  
自治医科大学地域医療センター公衆衛生学 小佐見光樹
4. わが国のサーベイランスの課題とその対策 13:45 ～ 14:05  
国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科 塚本 忠
5. サーベイランスと JACOP によるプリオン病の患者登録・自然歴調査 14:05 ～ 14:25  
国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋

.....  
休憩 14:25 ～ 14:40  
.....

司会：水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター）

6. プリオン病のインシデントと感染予防対策 14:40 ～ 15:00  
東京大学医学部附属病院脳神経外科 高柳俊作
7. プリオン病の治療薬開発の現状と展望 15:00 ～ 15:20  
東北大学大学院医学系研究科医学部附属創生応用医学研究センター  
プリオン病コアセンター 神経化学分野 照屋健太
8. プリオンとしてのアミロイドβ蛋白 15:20 ～ 15:40  
金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学 浜口 毅
9. 総合討論 15:40 ～ 16:00



## 平成 30 年度プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議

国立精神・神経医療研究センター

水澤英洋

この全国担当者会議は、厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））のプリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班における研究成果ならびに PRION2018、ICN2018、日本神経感染症学会、APPS2018、合同班会議などを通じてのプリオン病に関する重要な情報を、迅速に全国の都道府県におけるプリオン病担当専門医ならびに行政担当者の皆様に伝え、情報を共有するとともに意見交換を行い、わが国と世界のプリオン病の実態についての理解を深め、サーベイランスならびに感染予防を徹底することを目的としている。

それは、プリオン病が未だ正常プリオン蛋白が異常化する機序、自己増殖して伝播する機序、神経細胞が障害される機序などが不明、治療薬は皆無で、発症すると多くは急速進行性の認知症を呈し約 1.5 年で 100%死に至るといふ超難病であり、種の壁を越えた伝播も生じうるからである。

まずこの本会議の趣旨説明と厚生労働省からの国としての方針説明の後、サーベイランスのデータに基づくわが国のプリオン病の疫学的現状とサーベイランスの課題、特に未回収例や診断精度（剖検率）の低さとその対策について報告する。一方、昨年度からのサーベイランスと自然歴調査の一体化は大きな成果をあげているが更なる改良が必要である。

後半は、まずインシデント委員会からこれまでのインシデント事例とそのフォローアップについてお知らせする。その後、わが国と世界におけるプリオン病治療薬開発の現状と新しい試みを報告する。最後に、アルツハイマー病やアミロイド・アンギオパチーの感染性にも関係するが、プリオンとしてのアミロイドB蛋白質について、最新の研究成果をお伝えする。動物については、鹿のプリオン病「慢性消耗病（Chronic Wasting Disease: CWD）」が問題であるが、食品安全委員会のプリオン専門調査会の調査対象としなり結果はファクト・シートとして公表されるようになった。

最後の総合討論の時間も活用し、情報交換、疑問点の解消などを含め、プリオン病の診療や研究に本日の全国担当者会議を役立てていただければ幸甚である。

## わが国のプリオン病対策

厚生労働省健康局難病対策課

課長補佐 田中彰子

厚生労働省ではプリオン病対策として、指定難病としての患者への医療費助成、難治性疾患政策研究事業および難治性疾患実用化研究事業における研究の推進とともに、医療提供体制の整備等総合的な対策を行っている。

また、その他のプリオン病対策として、難病特別対策推進事業により確定診断のための剖検の経費の補助や、CJDのサーベイランス及び「リスク保有可能者」に対するフォローアップ体制についても、整備をすすめ迅速な健康危機管理体制を図っている。

## わが国のプリオン病の実態（アップデート）

自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門

中村好一，小佐見光樹

【背景】1999年4月から2018年7月の期間に本サーベイランス委員会は6,763例（重複例を含む）の情報を得た。このうち合計3,416例がプリオン病としてサーベイランス委員会で認められ、登録された。このデータを解析し、本邦におけるプリオン病の疫学像を明らかにした。

【発病者数の年次推移】2000年以降、発病者数は年々増加している。発病年は、登録例全体では2013年が275例で最も多く、2014年の267例、2012年の251例がそれに続く。

【罹患率】2015年における罹患率（人口100万人対年間）は、全体では1.8だった。年齢階級別では、40-49歳で0.2、50-59歳で1.2、60-69歳で3.5、70-79歳で6.6、80歳以上で5.2と、年齢とともに高くなる傾向があった。2000年以降、罹患率は40-49歳と50-59歳ではおおむね横ばいであるのに対し、60-69歳、70-79歳、80歳以上では増加傾向であった。

【性差】プリオン病全体では男が1,483例（43%）、女が1,933例（57%）だった。39歳以下と80歳以上を除くと、女の人口あたりの患者数が男よりも多かった。

【病態別】登録症例3,416例の内、孤発性CJD（sCJD）が2,620例（77%）、変異型CJDが1例、硬膜移植歴を有するCJD（dCJD）が91例（3%）、家族性CJD（fCJD）が549例（16%）、GSSが135例（4%）、FFIが4例であった。またCJDの診断は確定しているものの、分類未定で情報収集中のCJDが15例あった。

【発病年齢】病態別の平均発病年齢±標準偏差は、sCJDが69.6±9.8歳、dCJDが57.7±16.2歳、fCJDが72.5±11.5歳、GSSが55.0±10.3歳だった。

【死亡までの期間】追跡調査を含めて2,955例の死亡が確認されている。発病から死亡までの平均期間±標準偏差は、sCJDが17.0±16.1月と最も短く、dCJDの23.3±28.4月、fCJDの25.2±26.2月が続く。GSSは70.2±49.4月と最も長かった。

【剖検】剖検実施率は全体で14%（死亡した2,955例の内、407例）だった。dCJD（43%）やfCJD（17%）はsCJD（12%）と比較して剖検率が高かった。

【dCJDの実態】これまでに91例がdCJDとして登録されている。硬膜移植を受けた原因は脳腫瘍が69例（45%）と大半を占める。dCJD発病者の大半は1987年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けており、移植から発症までの期間は長期化している。現在の平均期間±標準偏差は164±81月である。他に硬膜移植の可能性のある症例が13例あり、サーベイランス委員会で情報を収集中である。

## わが国のサーベイランスの課題とその対策

国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科

塚本 忠

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

【材料・方法】調査票の回収率の統計については、事務局に寄せられた調査票の送付・返送受付の確認記録をもとに 2011 年からの数字を計算した。剖検率については、毎年 2 回開催されるサーベイランス委員会の検討結果（診断結果）により算定した。

【結果】2011 年から 2016 年の未回収数は 10 個のブロックで 0 件から 93 件までの差があった。未回収率では 0%から 35.7%と幅がある。全国での 2019 年 1 月 10 日現在の未回収数の総数は 317 例であり、実に 11.8%となる。地方差としては、2つのブロック（東京を含む関東ブロックと近畿ブロック）の未回収数が多いが、近畿の未回収数は一昨年から大幅に減少している。剖検率は 14%に留まる。特に孤発型 CJD では 13%である。

【考察】事実として未回収例はいまだに非常に多い。種々の努力にも拘わらず十分には改善されていないことが改めて明確になった。対策として、事務局や担当委員・専門医からリマインドすることによりある程度の改善はあるが、不十分である。調査体制の強化の一環として、調査人員の増加、調査方法の改善が含まれるが、前者として一昨年度より近畿・関東地区の（準）サーベイランス委員が増員された。また、昨年度からは調査票の統合と電子化（主治医の労力軽減）、自然歴調査の同時開始（連絡中断の減少）がなされ未回収例の減少に貢献することが期待されている。

剖検率向上については改訂版剖検促進パンフレットと家族向けのチラシを利用できるように整備したが、剖検可能な施設も限られており、粘り強い啓発活動が必要である。

## サーベイランスと JACOP によるプリオン病の患者登録・自然歴調査

国立精神・神経医療研究センター  
水澤 英洋

【背景】1999(平成 11)年 4 月から実施しているわが国のクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)サーベイランス調査は、2018(平成 30)年 7 月までに 6763 件(重複例を含む)の登録を得、各病型の発生数や分布を調査分析するなど、わが国のプリオン病の実態解明に大きく寄与している。プリオン病の発症率は 100 万人に約 1 名と極めて稀で、かつ多数の病型をもつため、個々の病型の患者数はさらに少ない。したがって治験を想定すると通常の二重盲検試験は困難であり、historical control の活用が必須である。そのためにはできるだけ多くの患者登録による自然歴解明が必要であり、2013 年に JACOP(Japan Consortium of Prion Disease)が設立されたが、自然歴研究の登録数は十分には伸びなかった。

【方法】2016 年度の 1 年間の検討・準備の後に、2017 年度から患者登録であるサーベイランス研究と自然歴調査研究の一体化を開始運営した。サーベイランス登録時に主治医から自然歴調査研究の説明と同意取得をしていただき、定期的な主治医による診察と、研究事務局 CRC から主治医・家族への電話調査を実施している。一体化に際して 2017 年度から各種調査票も共通化・電子化し入力省力化・効率化を図った。年 2 回の定期委員会ではこれまで得られた調査票を印刷し綴じて使用していたが、ファイルの厚さが 10cm を超えるようになったため、2018 年度からは調査票のデータを直接データベース化し、それをタブレット端末で参照する方式の施行を開始した。

【結果・考察】①自然歴研究登録数は、2017 年 3 月末まで 65 例であったものが、順調に増加し、2019 年 1 月には総計 630 件となった。症例数の増加に伴い調査員を増加している。退院や転院に伴い連絡が取れなくなり調査が中止することも多く今後の課題である。②サーベイランス委員会の資料の電子化について、2018 年 9 月の委員会では 11 症例の検討をタブレットを用いて行い、改善を加えて 2019 年 2 月の委員会では全てペーパーレスで行う予定である。今後データ活用の発展にも貢献するものと期待される。

文献：

- 1) プリオン病のサーベイランス結果[2018 年 9 月開催サーベイランス委員会]  
プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班
- 2) URL:<http://prion.umin.jp/index.html>

## プリオン病のインシデントと感染予防対策

東京大学医学部附属病院脳神経外科

高柳 俊作

### 【目的】

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

### 【方法】

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

### 【結果】

#### 1) 新規インシデント事例

平成 29～30 年は新規のインシデント事案はなかった。インシデント可能性事案が 2 例あったが、当該病院の手術機器の滅菌方法を詳細に確認し、きちんと、2008 年のプリオン病感染予防ガイドラインに準拠しており、インシデント事案ではないと判断した。

2) これまでに 17 事例がフォローアップの対象となっている。このうち今年度末までに 7 事例の 10 年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、二次感染の発生はない。

#### 3) 検討事項

透析のシャント術後に、プリオン病と診断された症例に対する、フォローアップに関しての問い合わせが、委員会に 1 件あった。当該症例が vCJD であった場合、インシデント事案になる可能性があったが、当該病院でのサーベイランス調査により、vCJD は否定的であり、インシデント事案ではないと判断した

### 【考察】

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

## プリオン病の治療薬開発の現状と展望

東北大学大学院医学系研究科神経化学分野

照屋 健太

CJD について組織的な枠組みでの治療介入研究を実現するための取り組みは世界中で継続的に続けられている。欧州での取り組みを例として、最近の現状と顕在化した問題点について紹介する。

また、私達はリスク保有者の発病予防や発症早期の患者さんの予後改善に役立つ予防治療薬の創製を目指している。一昨年度の本会において、私達は高分子糖質体 (CED) がワクチンと同様に皮下投与で長期間にわたり予防治療効果を発揮し、プリオン脳内感染マウスでは生存期間の延長、末梢感染マウスでは、皮下单回投与でほぼ寿命一杯にわたり発病を抑制する効果を報告した。

次の応用段階に向けての取り組みの中で、今回の報告では様々なマウス系統において CED の抗プリオン効果がどのような影響を受けるかについて調査したところ、その効果はマウスの遺伝的背景に強く影響を受けることが明らかとなった。この結果は、患者さんの「体質」によって効果が左右されてしまうことを示唆するものであるが、一方で、これらの応答違いはプリオン病の発病や病態を左右する因子を解き明かすアプローチとなることも期待される。

異常型プリオン蛋白質そのものへのアプローチとしては、薬剤スクリーニングの過程において、異常型選択的にクロスリンクを生じさせる反応を見出した。この反応の利用についても考察したい。

## プリオンとしてのアミロイドβ蛋白

金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学

浜口 毅、山田正仁

プリオン病は、脳における海綿状変化と異常プリオン蛋白蓄積を特徴とする神経変性疾患で、個体間を伝播するという特徴を有する。脳へのアミロイドβ蛋白 (amyloid β protein: Aβ) の蓄積 (脳βアミロイドーシス) は、Alzheimer 病の神経病理学的な特徴の 1 つで、Aβ凝集体に神経毒性があることや、家族性 AD の原因遺伝子として Aβの前駆体蛋白 (amyloid precursor protein: APP) や APP からの Aβの切り出しにかかわるγセクレターゼの活性部位を構成する presenilin 1 および 2 が報告されたことにより、Aβが AD 発症機序の最上流にあるとする Aβカスケード仮説が広く受け入れられている。近年、マウスを中心とした動物実験にて、脳βアミロイドーシスが個体間を伝播することが数多く報告されている。さらに、成長ホルモン関連 Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) や硬膜移植後 CJD といった医原性プリオン病の剖検例の解析結果から、ヒトにおいても脳βアミロイドーシスが個体間を伝播する可能性が指摘されている。脳βアミロイドーシスの個体間伝播について、これまでの動物実験およびヒトでの研究を報告する。



# 2018 ANNUAL MEETING

ADVANCING NEUROLOGY. ADVANCING YOU.



Los Angeles

- ▶ Registration
- ▶ Advance Program
- ▶ Housing

**AAN**  
●●●●● 2018  
Annual Meeting

April 21 – April 27 • Los Angeles





# AANP

## AMERICAN ASSOCIATION OF NEUROPATHOLOGISTS

**June 7 - 10, 2018**  
**Hyatt Regency Louisville**  
**Louisville, Kentucky**

*This activity is provided by the American Association of Neuropathologists.*

## SATURDAY POSTERS #201-#218

Saturday, June 9, 2018		
Time:	Poster #:	Gulfstream-Hialeah & Keeneland
8:00 am – 5:00 pm	201	<b>Neuropathological Findings in a Case of Aicardi-Goutières Syndrome with IFIH-1 Mutation</b> Ahmed Gilani, Kelley Capocelli, Eric Wartchow, Bette Kleinschmidt-DeMasters
	202	<b>Dual Pathology in Rasmussen Encephalitis</b> Ahmed Gilani, Eric Prince, Bette Kleinschmidt-DeMasters
	203	<b>A case report of presumed adult-onset Rasmussen's encephalitis.</b> Nathan Clement, Matthew Frosch
	204	<b>Anti-GABA-A receptor antibody-associated encephalitis in an adult and pediatric case: radiologic, biopsy, and CSF findings</b> Aivi Nguyen, Neena Cherayil, Ana Cristancho, Mariarita Santi, Eric Lancaster, MacLean Nasrallah
	205	<b>Behcet's Disease of the Central Nervous System (CNS)</b> Susan de la Monte, Edward Stopa, Galam Khan, Justin Remer, Katarina Dakay
	206	<b>Fatal Granulomatous Amebic Encephalitis in a Heart Transplant Patient: A Correlation Between Clinical, Radiographic, and Autopsy Findings.</b> William Harrison, Bruce Leckey, Christine Hulette
	207	<b>Non-tubercular mycobacterial spinal cord abscesses in an HIV+ male due to <i>M. Haemophilum</i></b> Bette Kleinschmidt-DeMasters, Kellie Hawkins, Carlos Franco-Paredes
	208	<b>Congenital rubella syndrome (CRS)--lest we forget</b> Bette Kleinschmidt-DeMasters
	209	<b>Pseudorabies Outbreak in Two Catahoula Cur Hunting Dogs in Louisiana</b> Tiffany Peterson, Fabio Del Piero
	210	<b>Brainbow labeling in human ex vivo brain slices for high-throughput morphological analysis</b> Shu-Hsien Sheu, Jonathan Ting, Pichet Adstamongkonkul, Ian Boothby, Leonie Hoyo, Ed Lein, Jeff Lichtman, David Clapham
	211	<b>Trigeminal Amyloidoma: A Report of Two Cases</b> Amy Swanson, Rachael Vaubel, Michael Link, Jamie Van Gompel, John Wald, Ellen McPhail, Caterina Giannini
	212	<b>Validation of THK 5351 PET ligand to detect astrogliosis in vivo</b> Shigeo Murayama, Renpei Sengoku, Kenji Ishii, Yuko Saito
	213	<b>A novel in-frame BRAF deletion in a case of central nervous system Rosai-Dorfman disease</b> Timothy Richardson, Megan Wachsmann, Dwight Oliver, Zahidur Abedin, Dennis Burns, Jack Raisanen, Benjamin Greenberg, Kimmo Hatanpaa
	214	<b>Histopathology of the Cat Somatosensory Cortex After Chronic Electrical Stimulation</b> Nishant Tiwari, Ryan Long, Carol Miller, Douglas McCreery
	215	<b>Relapsing Multifocal Necrotizing Encephalopathy in a 60-year-old Patient</b> Diana Thomas, Kiruba Dharaneeswaran, Clayton Wiley, Julia Kofler
	216	<b>Detecting Astrocytopathy with mAb DE-R-11</b> Diana Thomas, Stephanie Bissel, Geoffrey Murdoch
	217	<b>Rare/Unusual Pathologies in Epilepsy Surgical Resections, and Their Implications for Genetic Disease Identification in Some Cases.</b> Meenakshi Bhattacharjee, Gretchen Von Allmen, Manish Shah, David Sandberg, Elliott Friedman, Nitin Tandon
	218	<b>A novel FIJI workflow demonstrates dynamic changes in postnatal respiratory nuclei innervation by Nkx2.2- and Olig3-derived neurons.</b> Jillian Liu, Julie Stephens, Catherine Czeisler, Jose Otero

Posters are not offered for CME credit

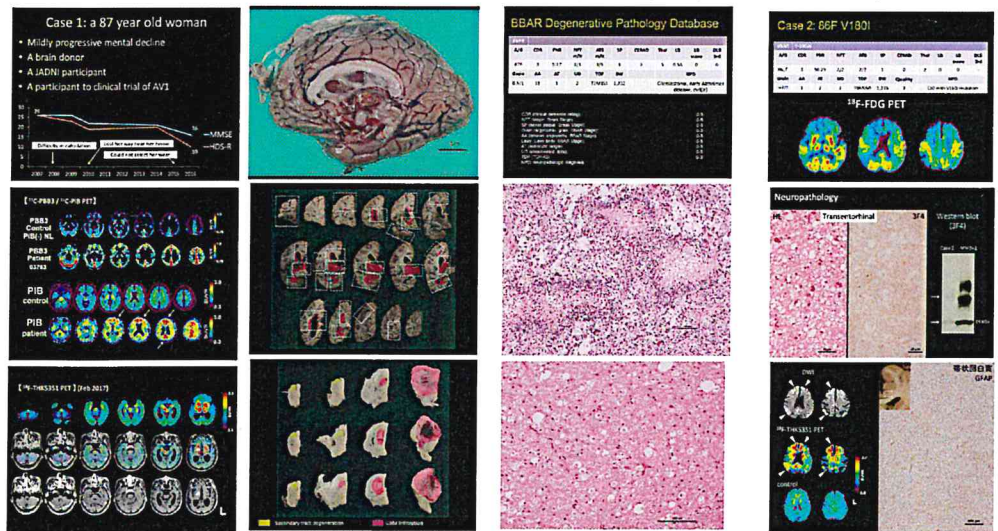
## Validation of THK 5351 PET ligand to detect astrogliosis in vivo

Shigeo Murayama<sup>1</sup>, Renpei Sengoku<sup>1</sup>, Kenji Ishii<sup>2</sup> & Yuko Saito<sup>3</sup>

1. Department of Neurology and Neuropathology (the Brain Bank for Aging Research), 2. Pet Center, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital & Institute of Gerontology, Tokyo, Japan  
3. Department of Pathology and Laboratory Medicine, National Center of Neurology and Psychiatry Hopsial, Kojiara, Japan

### Abstract

THK 5351 PET ligand was originally developed to detect tau in Alzheimer disease (AD) but now proved to bind MAOB receptor, which is abundant in astroglia. We conducted correlative study of THK5351 Image and postmortem neuropathology in case of glioblastoma complicated by AD and a case of familial Creutzfeldt Jakob disease (fCJD) with V180I mutation. Each case received THK 5351 PET scan to evaluate AD tau and astroglial pathology. MRI of the first case presented right thalamic enhanced mass, infiltrating to corpus callosum in addition to mesial temporal atrophy. Diffusion weighted image (DWI) of the second case showed high signal involving swollen cortical ribbons. THK 5351 PET scan detected strong positive signal in the enhanced mass as well as ipsilateral pyramidal tracts. The scan of the second case detected high signal in subcortical white matter adjacent to the cortex which presented high signal with DWI. Neuropathological examination of the first case showed typical glioblastoma without IDH mutation. The tumor involved pyramidal tracts caudally to pons followed by secondary degeneration to medullary pyramis. The second case showed typical diffuse cortical spongiform changes with severe subcortical astrogliosis. The western blot of the affected cortex with 3F4 antibody showed typical band pattern of V180I fCJD. 80% of autoradiographic binding of THK 5351 of the first case was blocked by a MAOB inhibitor. Our study confirmed that THK 5351 PET scan could detect astrogloma and astrogliosis in vivo and may be useful for dynamic neuropathology.





Asian Pacific Prion Symposium 2018

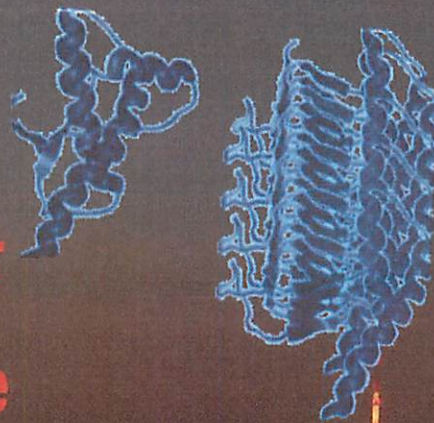
# APPS2018

Sponsored by TIRI, RIKEN Symposium, Food Safety Commission of Japan

Oct 4<sup>th</sup>-5<sup>th</sup>, 2018

Tokyo Metropolitan  
Industrial Technology  
Research Institute

Registration Fee for  
Graduate students,  
Undergraduates are  
**FREE!!!**



#### Educational Lectures

- Yoshitaka Ishii Tokyo Institute of Technology, School of Life Science Technology
- Keiji Tanaka: Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science
- Keiichi Higuchi :Shinshu University



Contact: APPS2018 secretariat  
apps2018prion@gmail.com  
<https://www.apps2018prion.com>

**APSPR**

Oct. 4th Day1		
Time	Location	Sessions
11:30	1F Hall (Center)	Reception Desk Open
	Mazzanime	Poster Posting
12:50-13:00	5F Lecture Hall	Opening Remarks
13:00-13:30	5F Lecture Hall	Keynote Lecture : Motomasa Tanaka (RIKEN CBS)
13:30-14:35	5F Lecture Hall	Session 1: Cell and Molecular Biology of Prion Research
		13:30-13:50 Invited Speaker Presentaion: Jiyan Ma (Van Andel Institute)
		13:50-14:05 Selected Presentation from Poster Presentaion
		14:05-14:20 Selected Presentation from Poster Presentaion
		14:20-14:35 Selected Presentation from Poster Presentaion
14:35-15:00	Mazzanime	Poster Viewing, Exhibition, Coffee Break
15:00-16:05	5F Lecture Hall	Session 2: Pathological Science of Prion Research
		15:00-15:20 Invited Speaker Presentaion: Steven J Collins (University of Melbourne)
		15:20-15:35 Selected Presentation from Poster Presentaion
		15:35-15:50 Selected Presentation from Poster Presentaion
		15:50-16:05 Selected Presentation from Poster Presentaion
16:10-17:40	5F Lecture Hall	Educational Lectures
		16:10-16:40 Yoshitaka Ishii (Tokyo Institute of Technology School of Life Science and Technology)
		16:40-17:10 Keiji Tanaka (Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science)
		17:10-17:40 Keiichi Higuchi (Department of Biological Science for Intractable Neurological Disease, Shinshu University)
17:40-18:25	Mazzanime	Poster Viewing, Exhibition
(17:40-)	(5F Rooms31)	(APSPR Board Meeting)
18:25	1F Hall (North)	Departure by Bus (or 10~min by Yurikamome-train, 20 min by walk)
19:00-21:00	Hilton Daiba	Night Event@Hilton Daiba Presented by"Science Bar Incubator" Special Lecture:Suzanne Solvyns

Oct. 5th Day2		
Time	Location	Sessions
9:30-10:20	5F Lecture Hall	Session 3: Animal Science of Prion Research
		9:30-9:50 Invited Speaker Presentaion: Takateru Daikai (Food Safty Commision of Japan)
		9:50-10:05 Selected Presentation from Poster Presentaion
		10:05-10:20 Selected Presentation from Poster Presentaion
10:20-11:00	Mazzanime	Poster Viewing, Exhibition, Coffee Break with a small meals
11:00-11:50	5F Lecture Hall	Session 4: Sturucrul Science of Prion Research;Protein folding/misfolding (non-prion);Amyloid
		11:00-11:20 Invited Speaker Presentaion: Masayuki Yamasaki (Ryukoku University)
		11:20-11:35 Selected Presentation from Poster Presentaion
		11:35-11:50 Selected Presentation from Poster Presentaion
11:50-12:50	5F Lecture Hall	Session 5: Clinical Science of Prion Research
		11:50-12:10 Invited Speaker Presentaion: Takehiro Nakagaki (Nagasaki University)
		12:10-12:25 Selected Presentation from Poster Presentaion
		12:25-12:50 Selected Presentation from Poster Presentaion
12:50-13:10	5F Lecture Hall	General Assambly of APSPR
13:10-13:15	5F Lecture Hall	Award Ceremony
13:15-13:20	5F Lecture Hall	Announcement of APPS2019
13:20-13:25	5F Lecture Hall	Closing Remarks





16<sup>TH</sup> ASIAN OCEANIAN

# CONGRESS OF NEUROLOGY

7<sup>TH</sup> ASIAN REGIONAL CONFERENCE FOR HEADACHE  
38<sup>TH</sup> ANNUAL MEETING OF THE KOREAN NEUROLOGICAL ASSOCIATION

*Exploring New World of Neurology*

NOVEMBER 8-11, 2018 | COEX, SEOUL, KOREA



[Home](#)

[Congress Information](#)

[Scientific Information](#)

[Sponsorship & Exhibition](#)

[Registration Details](#)

[International Delegates](#)

[Photo Gallery](#)







## Invited Speakers & Chairs

HOME > INVITED SPEAKERS & CHAIRS

No.	Speaker/Chair	Full name	Country
1	Chair	Tan Ai Huey	Malaysia
2	Speaker	Mohammed A. Almekhlafi	Saudi Arabia
3	Speaker	Craig Anderson	Australia
4	Speaker	Messoud Ashina	Denmark
5	Speaker	Iwata Atsushi	Japan
6	Speaker&Chair	Hee-Joon Bae	Republic of Korea
7	Speaker	Jae-sung Bae	Republic of Korea
8	Speaker	Jong Seok Bae	Republic of Korea
9	Speaker	Oh Young Bang	Republic of Korea
10	Chair	Hamidon Basri	Malaysia
11	Speaker	Mohit Bhatt	India
12	Speaker	Andrew Bleasel	Australia
13	Chair	Saeed Boholega	Saudi Arabia
14	Speaker&Chair	Natan Bornstein	Israel
15	Speaker&Chair	Bruce Campbell	Australia
16	Speaker&Chair	William Carroil	Australia
17	Chair	Jae-Kwan Cha	Republic of Korea
18	Chair	Dae-II Chang	Republic of Korea
19	Speaker	Chi-Chao Chao	Taiwan
20	Speaker	Luke Chen	Australia
21	Speaker	Shih-Pin Chen	Taiwan
22	Speaker	Charles Slow Hua Chiang	Singapore
23	Speaker&Chair	Jinwhan Cho	Republic of Korea
24	Chair	Soojin Cho	Republic of Korea
25	Speaker	Yong Won Cho	Republic of Korea
26	Speaker	Yong-jin Cho	Republic of Korea
27	Chair	Jay Choi Choi	Republic of Korea
28	Speaker	Jeong-Yoon Choi	Republic of Korea
29	Speaker	Jung-Ah Choi	Republic of Korea
30	Speaker	Kyomin Choi	Republic of Korea
31	Speaker	Seung-Hong Choi	Republic of Korea
32	Chair	Young-Chul Choi	Republic of Korea
33	Speaker	Seong Hye Choi	Republic of Korea
34	Chair	Min Kyung Chu	Republic of Korea
35	Chair	Chin-Sang Chung	Republic of Korea
36	Chair	Kyung-Cheon Chung	Republic of Korea
37	Speaker&Chair	Sun Ju Chung	Republic of Korea
38	Speaker	Patricia K. Coyle	USA

132	Chair	Hyung Lee	Republic of Korea
133	Chair	Jae-Hong Lee	Republic of Korea
134	Chair	Jun Lee	Republic of Korea
135	Chair	Kwang Ho Lee	Republic of Korea
136	Chair	Kwang Soo Lee	Republic of Korea
137	Chair	Kwang-Woo Lee	Republic of Korea
138	Speaker	Meng Lee	Taiwan
139	Speaker	Sang Ahm Lee	Republic of Korea
140	Speaker	Sang Kun Lee	Republic of Korea
141	Speaker	Seung-Han Lee	Republic of Korea
142	Speaker	Seung-Hoon Lee	Republic of Korea
143	Speaker&Chair	Seung-Koo Lee	Republic of Korea
144	Speaker	Soon-Tae Lee	Republic of Korea
145	Chair	Tae-Kyeong Lee	Republic of Korea
146	Speaker	Tsong-Hai Lee	Taiwan
147	Speaker	Yi-Chung Lee	Taiwan
148	Speaker&Chair	Yong-Seok Lee	Republic of Korea
149	Speaker	Shen Yang Lim	Malaysia
150	Speaker&Chair	Shih-Hui Lim	Singapore
151	Speaker&Chair	Tchoyoson Lim	Singapore
152	Speaker&Chair	Wei-Che Lin	Taiwan
153	Chair	Regina Macalintal-Canlas	Philippines
154	Chair	Kedar Manandhar	Nepal
155	Speaker	Geraldine Siena Mariano	Philippines
156	Speaker&Chair	Marco Medina	Honduras
157	Speaker&Chair	Man Mohan Mehndiratta	India
158	Chair	Julia Shahnaz Merican	Malaysia
159	Speaker	Bruce Miller	USA
160	Speaker	Toshiki Mizuno	Japan
161	Speaker&Chair	Hidehiro Mizusawa	Japan
162	Chair	Khin Moe Oo	Myanmar
163	Speaker&Chair	Vincent Mok	Hong Kong
164	Speaker	Heui-Soo Moon	Republic of Korea
165	Speaker	So Young Moon	Republic of Korea
166	Chair	Duk L. Na	Republic of Korea
167	Chair	Venkatraman Nagarajan	India
168	Speaker	Ichiro Nakashima	Japan
169	Chair	Hyo Suk Nam	Republic of Korea
170	Speaker	Hiroyuki Nodera	Japan
171	Chair	Ahsan Numan	Pakistan
172	Speaker	Jeeyoung Oh	Republic of Korea
173	Speaker&Chair	Mariko Okubo	Japan
174	Speaker	Pramod Pal	India
175	Speaker&Chair	Lekha Pandit	India
176	Chair	Jae Hyeon Park	Republic of Korea
177	Speaker	Jong-Moo Park	Republic of Korea



225	Speaker	Takao Takeshima	Japan
226	Speaker	Chong-Tin Tan	Malaysia
227	Chair	Louis Tan	Singapore
228	Speaker	Surat Tanprawate	Thailand
229	Speaker	Kiyohito Terada	Japan
230	Speaker&Chair	Kazunori Toyoda	Japan
231	Speaker&Chair	Anthony Traboulee	Canada
232	Speaker	Manjari Tripathi	India
233	Speaker	Shoji Tsuji	Japan
234	Chair	Yoshikazu Ugawa	Japan
235	Speaker	Yoshihiro Urade	Japan
236	Chair	Amitabh Varma	India
237	Speaker	Shanthi Viswanathan	Malaysia
238	Chair	Somchit Vorachit	Laos
239	Speaker	Pettarusp Wadia	India
240	Speaker	Jiawei Wang	China
241	Speaker&Chair	Pei-Ning Wang	Taiwan
242	Speaker&Chair	Shuu-jiun Wang	Taiwan
243	Speaker	Yen-Feng Wang	Taiwan
244	Speaker	Yongxiang Wang	China
245	Speaker	Mohammad Wasay	Pakistan
246	Speaker&Chair	Hirohisa Watanabe	Japan
247	Speaker	Tissa Wijeratne	Australia
248	Speaker&Chair	Lawrence Wong	Hong Kong
249	Speaker&Chair	Chueh-Hung Wu	Taiwan
250	Chair	Shey-Lin Wu	Taiwan
251	Speaker&Chair	Yih-Ru Wu	Taiwan
252	Speaker&Chair	Kei Yamada	Japan
253	Speaker	Masahito Yamada	Japan
254	Speaker	Bernard Yan	Australia
255	Speaker&Chair	Dong Won Yang	Republic of Korea
256	Speaker&Chair	Lo Yew Long	Singapore
257	Chair	Byung-Woo Yoon	Republic of Korea
258	Chair	Shengyuan Yu	China
259	Speaker	Sungwook Yu	Republic of Korea
260	Speaker&Chair	Chang-Ho Yun	Republic of Korea
261	Speaker	Alessandro Zagami	Australia

16<sup>th</sup> Asian Oceanian Congress of Neurology  
8-11 NOV 2018 | COEX, SEOUL KOREA

Contact  
Address: 6F, Apgujeong B/D, 17, Cheonho-daero 85-gil, Dongdaemun-gu, Seoul, 02644, Korea  
Phone: +82 2 476 6717  
Email: info@aocn2018.com

© Copyright 2018. All Rights Reserved.

- Home
- Congress Information▼
- Scientific Information▼
- Sponsorship & Exhibition▼
- Registration Details▼
- International Delegates▼
- Photo Gallery▼



[info@aocn2018.com](mailto:info@aocn2018.com)
[Contact Us](#)
[LOGIN](#)
[JOIN](#)

## Poster Session

[HOME](#) > [POSTER SESSION](#)

The poster number is assigned to each abstract on Day 2(Nov 9) and Day 3(Nov 10), and you can find your abstract by searching Presenter's name, Abstract's subject and Abstract Number for the abstract

- Poster Presentation 1  
Day 2 - Nov 9 (Fri.)

Poster Presentation 2  
Day 3 - Nov 10 (Sat.)

Presenter's name ▼

tsukamoto

### Poster Presentation 1 (Day 2, 13:00-14:00, Nov 9)

Poster No.	Abs No.	Title	Presenter	Country
P-1039	FP-0315	<a href="#">Epidemiological features of Prion diseases in Japan - Is the Incidence Increasing? -</a>	Tadashi Tsukamoto	Japan

16<sup>th</sup> Asian Oceanian Congress of Neurology  
8-11 NOV 2018 | COEX, SEOUL KOREA

#### Contact

Address: 6F, Apgujeong B/D, 17, Cheonho-daero 85-gil, Dongdaemun-gu, Seoul, 02644, Korea  
 Phone: +82 2 476 6717  
 Email: [info@aocn2018.com](mailto:info@aocn2018.com)



## Abstract

Presentation Type	Poster
Poster Type	General
Topic	Dementia
Abstract No.	FP-0315
Abstract Title	Epidemiological features of Prion diseases in Japan - Is the Incidence Increasing? -
Abstract	<p><b>Purpose</b> To clarify the epidemiology of prion diseases in Japan using the data of the Prion disease Surveillance Committee in Japan.</p> <p><b>Methods</b> We had developed a nation-wide surveillance system by the Prion disease Surveillance Committee in the Research Group on Surveillance and Control of Prion diseases, Ministry of Health, Welfare and Labor since 1999 in Japan. Statistical analyses were performed using the data of the Surveillance Committee.</p> <p><b>Results</b> As of February, 2018, the cumulative number of Prion disease patients were 3,287 out of 6,458 investigated. They were composed of sporadic CJD (sCJD) (77%), familial Prion (fCJD) disease (20%), and acquired Prion disease (3%) including a case of variant CJD. Compared with the first half of the 2000s, after 2016, the increase in the number of patients was observed in all age groups over 60 years old. When examining by gender and age, in both gender, the number of onset cases was largest in their 70's. Excluding those under 39 and over 80, the number of cases per population was higher for female patients than for males. Regarding the period from onset to death, the mean value of sCJD is 16.9 months, the average value of dCJD (CJD after dural transplantation) and fCJD is somewhat longer, and in GSS it is even longer. The autopsy rate is 14%. Ninety-one cases of dCJD have been reported so far. Including cases before surveillance studies, the total number of cases of d CJD is 154 cases. The average period from dura mater transplant to disease onset was 164 months (SD: 81 months). Recently, a natural history project was started, and more than 400 cases were registered.</p> <p><b>Conclusions</b> In order to raise the accuracy of diagnosis of prion diseases in Japan, it is necessary to increase the autopsy rate and follow up surveys of individual cases, and it is thought that natural history research would provide some solution to this issue. The prion diseases in Japan have been characterized by some features including apparently increasing incidence. The natural history project would be very helpful for clinical trials in near future.</p>
Affiliations	<p>(1) Neurology, National Centre of Neurology and Psychiatry, Japan, Kodairashi-City/Tokyo, Japan  (2) Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Bunkyo-ku/Tokyo, Japan  (3) Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University, Graduate School of Medical Science, Kanazawashi-City/Ishikawa, Japan  (4) Neuropathology, Aichi Medical School, Nagakuteshi-City/Aichi, Japan  (5) Public Health, Jichi Medical University, Shimotsukeshi-City/Tochigi, Japan  (6) Prion Protein Research, Division of CJD Science and Technology, Tohoku University, Graduate School of Medicine, Sendaishi-City/Miyagi, Japan  (7) Prion Disease Surveillance Committee, Japan, Prion Disease Surveillance Committee, Japan, Kodairashi-City/Tokyo, Japan</p>
Authors	<p>Tadashi Tsukamoto(1) , bmt-tkmt@asahi-net.or.jp(Presenting)  Nobuo Sanjo(2) , n-sanjo.nuro@tmd.ac.jp  Tsuayoshi Hamaguchi(3) , gom56@med.kanazawa-u.ac.jp  Yashishi Iwasaki(4) , iwasaki@sc4.so-net.ne.jp  Ryosuke Ae(5) , shirouae@jichi.ac.jp  Yoshikazu Nkamura(5) , nakamuyk@jichi.ac.jp  Tetsuyuki Kitamoto(6) , kitamoto@med.tohoku.ac.jp  Masahito Yamada(3) , m-yamada@med.kanazawa-u.ac.jp  Hidehiro Mizusawa(1) , mizusawa@ncnp.go.jp  Prion Disease Surveillance Committee, Japan(7) , prion-ncnp@ncnp.go.jp</p>

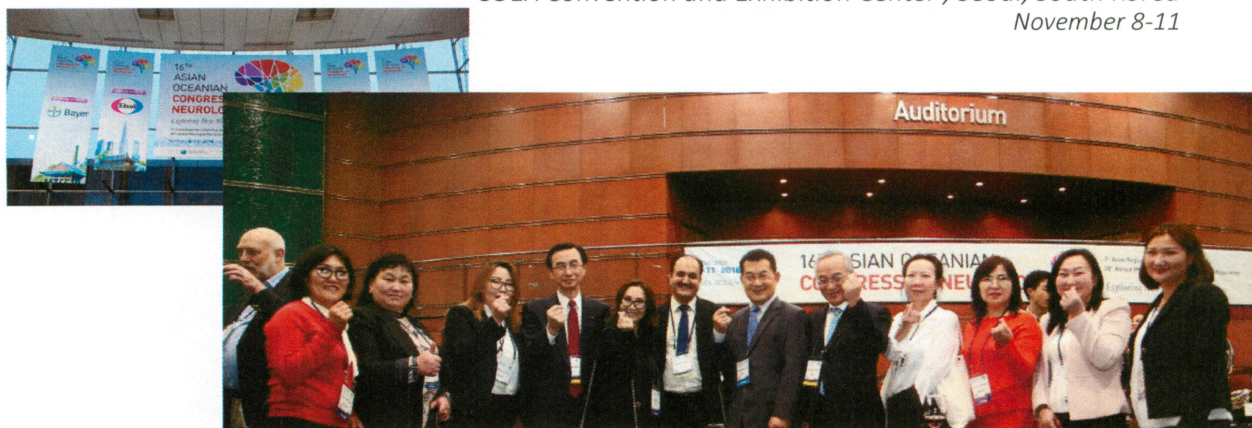
I confirm that this submission has been approved by all authors.  
Signature (Name) : **Tadashi Tsukamoto** / Date: **2018-09-09**

Close

# The Asian and Oceanian Association of Neurology

## 16<sup>th</sup> Asian Oceanian Congress of Neurology(AOCN 2018)

COEX Convention and Exhibition Center , Seoul, South Korea  
November 8-11



### Invited Chair & Speaker : Hidehiro Mizusawa



Speaker : Masahito Yamada

#### Poster Presentation 1: (Day 2, 13:00-14:00, Nov 9)

Presenter: Tadashi Tsukamoto  
Title: Epidemiological features of Prion diseases in Japan  
- Is the Incidence Increasing? -

## Update: Dura Mater Graft–Associated Creutzfeldt-Jakob Disease — Japan, 1975–2017

Ryusuke Ae, MD, PhD<sup>1</sup>; Tsuyoshi Hamaguchi, MD, PhD<sup>2</sup>; Yosikazu Nakamura, MD<sup>1</sup>; Masahito Yamada, MD, PhD<sup>2</sup>; Tadashi Tsukamoto, MD, PhD<sup>3</sup>; Hidehiro Mizusawa, MD, PhD<sup>3</sup>; Ermiyas D. Belay, MD<sup>4</sup>; Lawrence B. Schonberger, MD<sup>4</sup>

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a fatal neurodegenerative disorder that, according to the most well-accepted hypothesis (1), is caused by replicating, transmissible, abnormal forms of a host-encoded prion protein (prions). Most CJD cases occur spontaneously (sporadic CJD) or are inherited (genetic CJD). Iatrogenic CJD can occur after exposure to prion-contaminated instruments or products in medical/surgical settings. Cadaveric dura mater graft–associated CJD (dCJD) accounts for a common form of iatrogenic CJD. This report summarizes the epidemiologic features of 154 cases of dCJD identified in Japan during 1975–2017; these cases account for >60% of dCJD cases reported worldwide (1,2). The unusually high prevalence of dCJD in Japan was first reported in 1997 (3). In 2008, a single brand of graft (Lyodura [B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany]), frequently used as a patch in neurosurgical procedures, was identified as the probable vehicle of transmission (4). No international recall of the implicated Lyodura occurred, the product had a relatively long shelf life, and the grafts were used frequently in Japanese patients with non–life-threatening conditions (4,5). Since 2008, additional cases have been ascertained, reflecting the identification of previously missed cases and the occurrence of new cases with longer latency periods (interval from exposure to symptom onset) for dCJD (up to 30 years), underscoring the importance of maintaining surveillance for dCJD.

In 1996, after the first report of variant CJD (the human prion disease caused by the agent of bovine spongiform encephalopathy [“mad cow disease”]) in the United Kingdom (6), the nongovernmental Japanese CJD Surveillance Committee (J-CJDSC), with support from the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare, conducted a preliminary nationwide mail survey to identify cases of human prion disease in Japan; since 1999, J-CJDSC has maintained a national CJD registry (7). J-CJDSC members investigate each reported suspected CJD case in cooperation with CJD specialists in each prefecture. The methods for identifying dCJD cases in Japan have been described previously (5,7,8). All identified CJD cases, including cases of dCJD, are entered into the J-CJDSC database, which contains demographic and clinical information, including a detailed history of any surgical procedures and international travel and CJD laboratory test results (including cerebrospinal fluid analyses and genetic testing) (7).

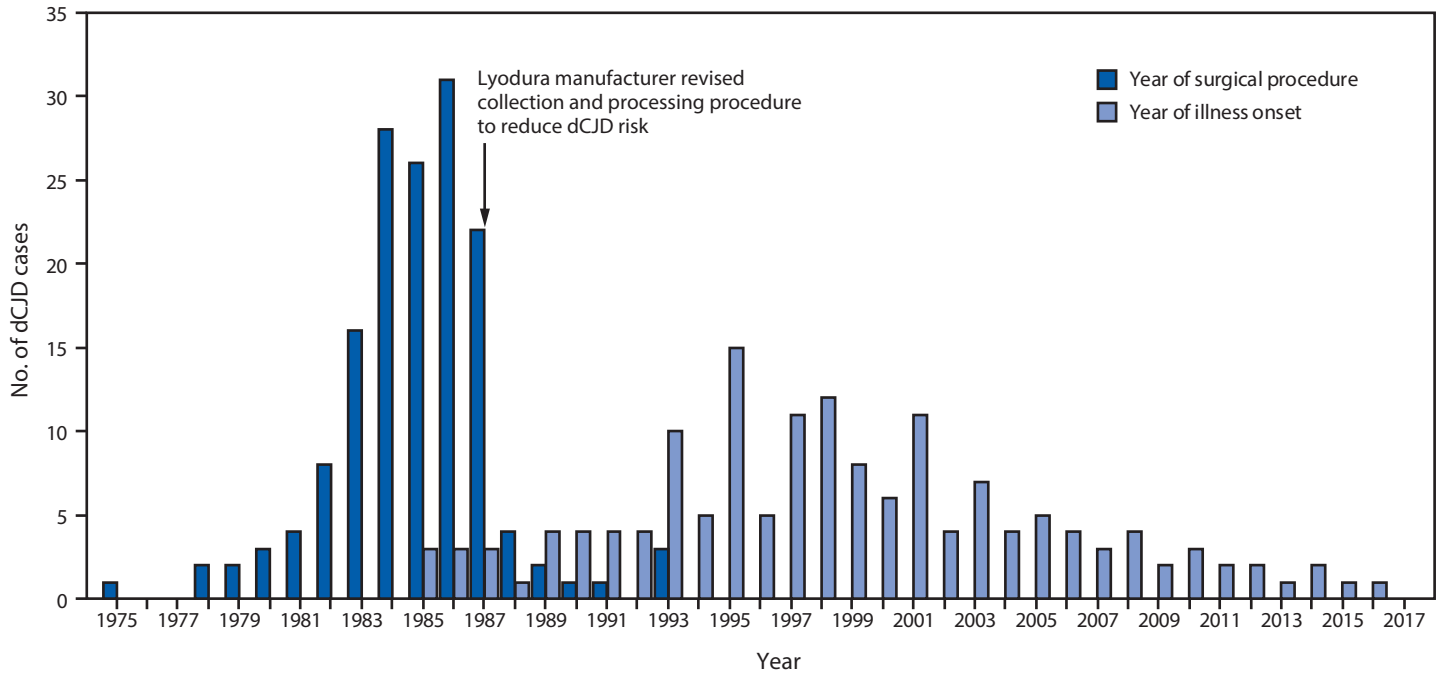
Among 829 identified physician-diagnosed cases of CJD during 1979–May 1996, a total of 43 (5%) patients had received a dura mater graft as part of a surgical procedure (typically a patch during neurosurgery); 41 (95%) of these dCJD patients had received a Lyodura graft (3). A 1987 U.S. investigation of a dCJD case found that Lyodura produced before May 1987 carried an unusually high risk for dCJD because of the contamination-prone method of production (9,10); after that report, the manufacturer reported revising its collection and processing procedures to reduce the CJD transmission risk.

By 2008, a total of 132 dCJD cases had been reported in Japan, and among 120 (91%), Lyodura was identified as the probable vehicle of transmission; the graft brand for the other 12 dCJD patients was unknown (4). By the end of 2017, the J-CJDSC database included 154 patients with dCJD, including an additional 22 patients identified since the last report (4).

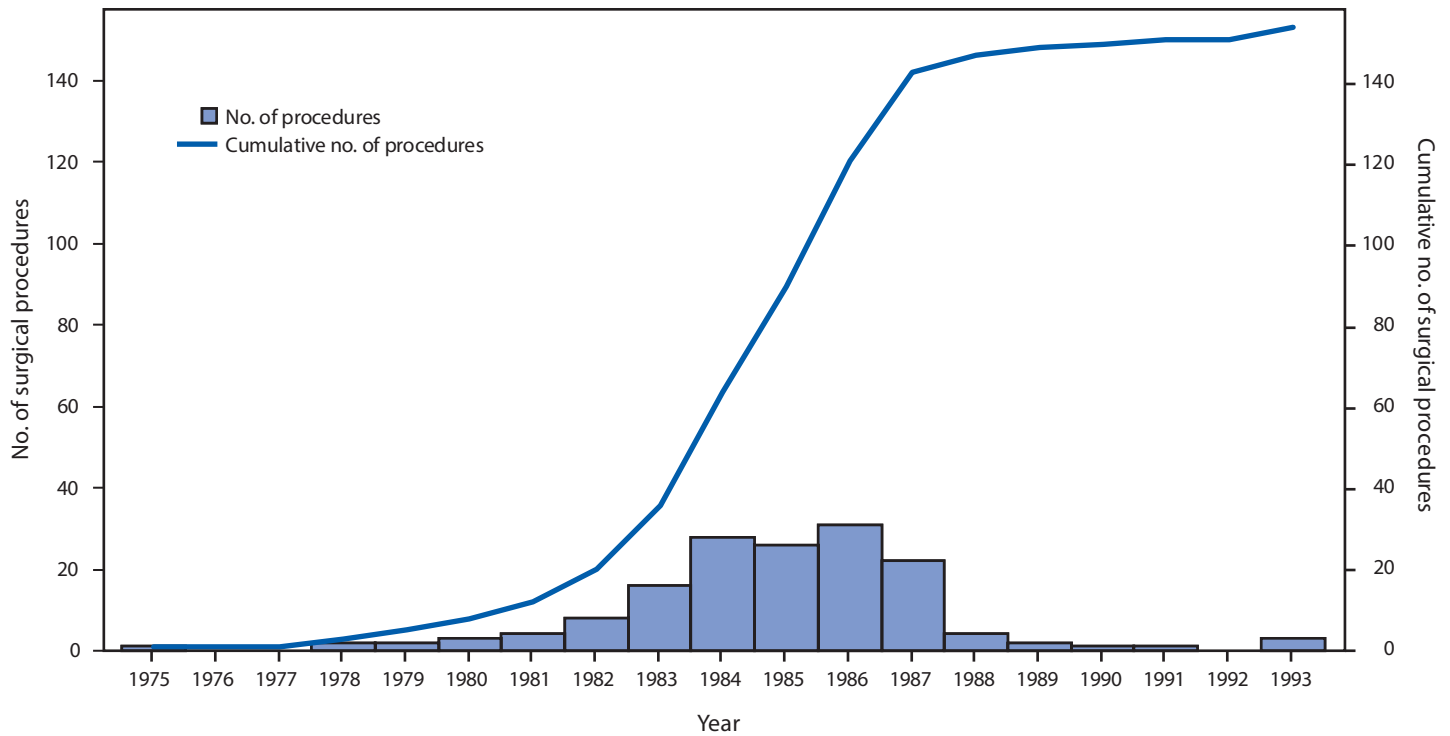
Among 154 dCJD patients, receipt of a Lyodura graft was documented in 140 (91%); the brand of dural graft received by 14 patients was not identified. The most common medical conditions for which patients received the cadaveric dura mater grafts were brain tumors (including meningioma) (69; 45%), facial palsy or trigeminal neuralgia (26; 17%), and brain hemorrhage (25; 16%). Less common conditions included intracranial aneurysm (10; 6%), unspecified anomalies (eight; 5%), intracranial hematoma (seven; 5%), trauma (seven; 5%), and other (two; 1%). The median age at symptom onset among dCJD patients was 58 years (range = 15–81 years; mean = 56 years); 89 (58%) patients were female. All patients had received their dura mater graft during 1975–1993 (Figure 1) (Figure 2), and dates of illness onset ranged from 1985 to 2016.

Although the shelf life of Lyodura established by the manufacturer was 5 years, three dCJD patients had surgical procedures in 1993, at least 6 years after the company had changed their collection and processing procedures. J-CJDSC determined that all three patients had received a Lyodura graft, and that at least one of the grafts was processed before 1987, and had therefore expired (the processing date of the second and third patients' grafts are unknown). Eleven (7%) dCJD patients identified by J-CJDSC received grafts during 1988–1993 (Figure 2), including eight during 1988–1991,

**FIGURE 1.** Number of cases (N = 154) of dura mater graft–associated Creutzfeldt-Jakob disease (dCJD), by year of neurosurgical procedure and year of symptom onset — Japan, 1975–2017



**FIGURE 2.** Number of surgical procedures linked to cases of dura mater graft–associated Creutzfeldt-Jakob Disease (dCJD),\* by year of surgical procedure — Japan, 1975–1993†



\* Among 154 dura mater graft procedures, the brand was documented as Lyodura in 140 (91%).

† The manufacturer of Lyodura reported that it revised its collection and processing procedures in May 1987 to reduce the risk for CJD contamination; the recommended shelf life for Lyodura was 5 years.



indicating that they might have received unexpired Lyodura produced before the company changed its processing procedures in 1987. In 1997, a case occurred in a patient with a history of two neurosurgical procedures in 1991. Investigation by J-CJDSC revealed that the patient had received a graft produced before 1987 during the first procedure. None of the dCJD cases identified to date received a dural graft after 1993.

In Japan, it is estimated that 20,000 persons received a Lyodura graft each year during 1983–1987, approximately 50 times more than the estimated number of U.S. recipients (4). During this period, 123 Japanese patients who subsequently developed dCJD had surgical procedures, including 114 (93%) who had documentation of receipt of a Lyodura graft (the graft brand of the other nine patients was unknown), indicating that the risk for developing dCJD within 30 years of receiving a Lyodura graft in Japan was at least one per 877 (i.e., 114 dCJD cases per 100,000 Lyodura graft recipients). In this analysis, both the median and mean intervals from receipt of dural graft to illness onset (latency period) were 13 years (range = 1–30 years) (Figure 3). Since the update in 2008,

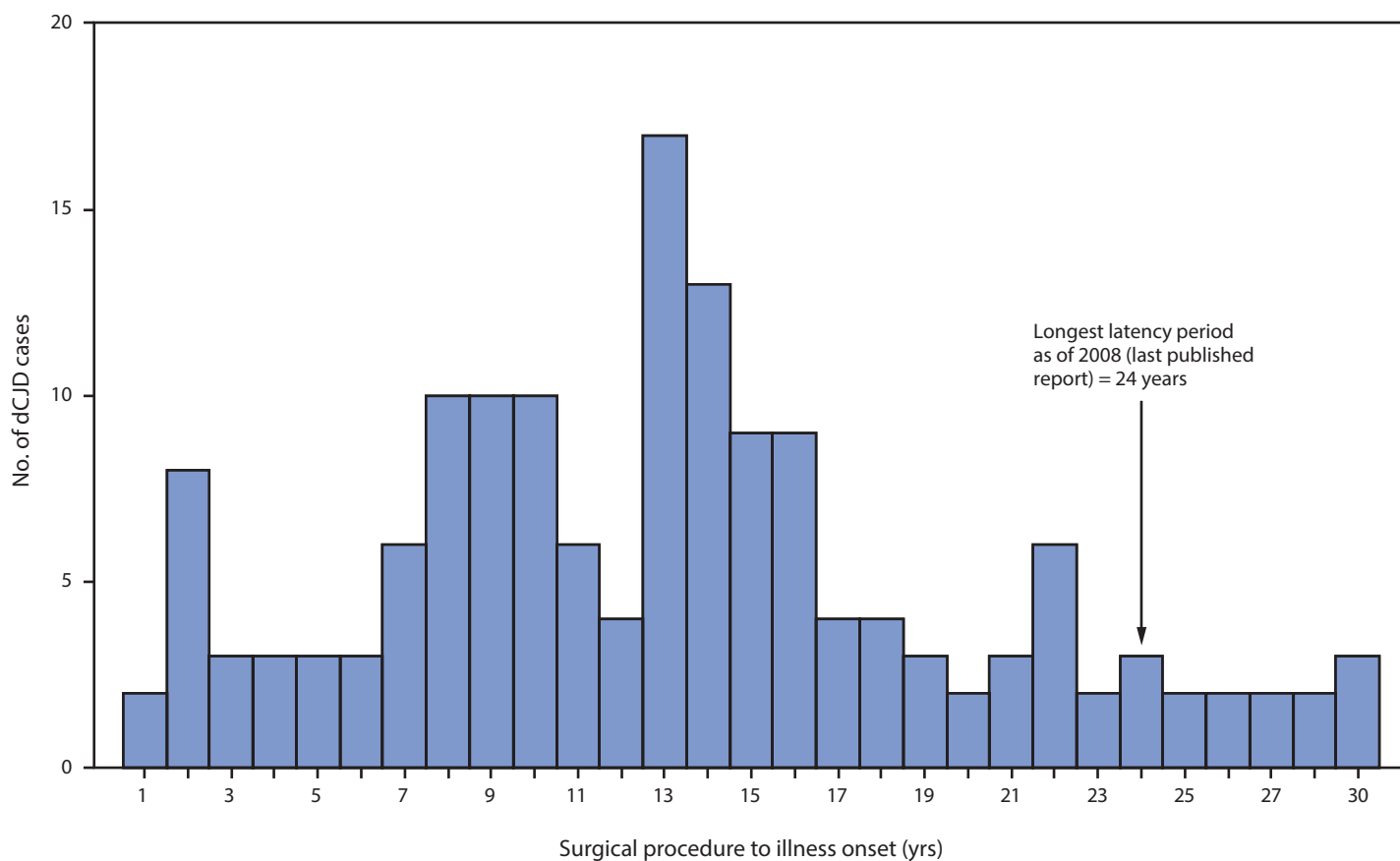
11 of the 22 newly reported dCJD cases have had latency periods exceeding 24 years, the longest interval reported in 2008 (4) (Figure 3). In three of these 11 cases, the latency period was 30 years, the longest reported to date.

### Discussion

A comprehensive 2012 global summary of dCJD cases by country (2) reported that 142 (62%) of 228 cases of dCJD described worldwide occurred in Japan, and that at least one dCJD case was reported from 20 other countries. In the United States, four cases attributed to dura mater grafts have been identified; three were linked to a Lyodura graft produced before 1987, and one to a different commercially produced cadaveric dura mater graft. Lyodura grafts produced before 1987 were widely distributed to many countries, but most frequently to Japan.

During the U.S. investigation of the first Lyodura-associated CJD case in 1987 (9,10), investigators learned that the company mixed dura from multiple donors during batch processing of single lots and sterilized the grafts with gamma irradiation,

**FIGURE 3. Interval from surgical procedure to illness onset\* among 154 cases of dura mater graft–associated Creutzfeldt-Jakob disease (dCJD) — Japan, 1975–2017**



\* Median = 13 years; range = 1–30 years.

a procedure that does not inactivate prions (10). A Lyodura representative also reported that the company did not maintain records identifying donors, so they could not be traced. Lyodura was only available to U.S. hospitals by mail if ordered from a non-U.S. distributor because the manufacturer did not produce the product for distribution in the United States.

Owing to Lyodura's 5-year shelf life, it is likely that the eight dCJD patients in Japan who received Lyodura during 1988–1991 received grafts produced before the company changed its processing procedures in 1987. In addition, the three patients who received a graft in 1993 all received Lyodura grafts, one of which was documented to be an expired graft processed before 1987.

Age at onset of dCJD depends on the patient's age at receipt of a dural graft and the latency period. Although the latency period varies among patients, currently available data indicate that the upper limit is at least 30 years, which is longer than has been reported previously (4). The most recently diagnosed case, for example, occurred in a patient who received Lyodura during surgery for a craniopharyngioma in 1985 at age 27 years and developed dCJD 30 years later in 2015.

The findings in this report are subject to at least four limitations related to ascertainment of dCJD cases. First, because it is possible that dCJD patients with an unknown brand of dural graft did, in fact, receive Lyodura, it is likely that one dCJD case per 877 Lyodura recipients is an underestimate of the proportion of dCJD patients with Lyodura-related CJD. Second, the risk for a Lyodura-related CJD infection among dural graft recipients is unknown because many infected patients likely died from other causes before developing CJD. Third, additional dCJD cases related to receipt of Lyodura might still occur. The increased use of Lyodura in Japan is the most likely reason for the unusually high number of dCJD cases in Japan (4), although only estimates of the numbers of recipients in Japan and other countries, including the United States, are available. Finally, the medical conditions for which dura mater grafts were used in Japan differed from those in other countries (5): patients with dCJD in Japan more frequently received dura mater grafts for non-life-threatening conditions than did patients in other countries (5).

The cases described in this report indicate that recipients of prion-contaminated grafts could remain at risk for CJD for at least 30 years after receiving grafts. Given the known potential for even longer latency periods for prion diseases, this outbreak is expected to continue. The dCJD cases underscore the importance of establishing measures to eliminate or greatly reduce the possibility of CJD transmissions (e.g., strict donor screening, appropriate record keeping, prevention of cross-contaminations, and ideally, the use of validated sterilization methods) whenever human tissues, particularly of cadaveric

## Summary

### What is already known about this topic?

During 1975–2008, a total of 132 cases of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease (dCJD), a fatal neurodegenerative disease caused by replicating, transmissible prion proteins, had been identified in Japan and accounted for >60% of patients worldwide with dCJD. This relatively high number of cases was most likely related to the increased use in Japan of the primary vehicle of transmission, Lyodura brand cadaveric grafts produced before May 1987, when the manufacturer changed its production process to reduce the risk for prion transmission.

### What is added by this report?

During 2008–2017, an additional 22 dCJD patients, with onset from 1985 through 2016, were identified in Japan, resulting in 154 dCJD patients in Japan. No new dCJD patient whose surgery occurred after 1993 has been identified. However, the latency period is now known to be at least 30 years and because of the known potential for even longer latency periods for prion diseases, this outbreak is likely to continue.

### What are the implications for public health practice?

The dCJD outbreak underscores the importance of strict screening of donors, appropriate record keeping, avoidance of comingling of grafts, and ideally, the use of validated sterilization procedures whenever dura mater grafts are manufactured. The long latency (decades) of human prion diseases can pose challenges to the detection of new sources of infection and highlights the need to recognize prion disease outbreaks and implement preventive measures as early as possible.

origin, might be used to treat other patients. In addition, a system of human disease surveillance to detect the possible emergence of new sources of prion disease transmissions is needed. Furthermore, physicians maintaining a high index of suspicion for unusual prion disease cases, as well as a system of human disease surveillance to detect the emergence of new sources of prion disease transmissions, is needed to enable the prevention of infections. Finally, maintaining surveillance for CJD in Japan is important to better assess the impact of the outbreak of dCJD and to identify additional cases.

## Acknowledgments

Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

## Conflict of Interest

No conflicts of interest were reported.

<sup>1</sup>Division of Public Health, Center for Community Medicine, Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan; <sup>2</sup>Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa, Japan; <sup>3</sup>Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan; <sup>4</sup>Prion and Public Health Office, Division of High-Consequence Pathogens and Pathology, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, CDC.

Corresponding author: Ryusuke Ae, shirouae@jichi.ac.jp, +81-285-58-7338.

## References

1. Bonda DJ, Manjila S, Mehndiratta P, et al. Human prion diseases: surgical lessons learned from iatrogenic prion transmission. *Neurosurg Focus* 2016;41:E10. <https://doi.org/10.3171/2016.5.FOCUS15126>
2. Brown P, Brandel JP, Sato T, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg Infect Dis* 2012;18:901–7. <https://doi.org/10.3201/eid1806.120116>
3. CDC. Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts—Japan, January 1979–May 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:1066–9.
4. CDC. Update: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts—Japan, 1978–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1152–4.
5. Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, et al. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1171–5. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304850>
6. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996;347:921–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)91412-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)91412-9)
7. Nakamura Y, Ae R, Takumi I, et al. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999–2012. *J Epidemiol* 2015;25:8–14. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20140022>
8. Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 2010;133:3043–57. <https://doi.org/10.1093/brain/awq216>
9. CDC. Epidemiologic notes and reports update: Creutzfeldt-Jakob disease in a patient receiving a cadaveric dura mater graft. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1987;36:324–5.
10. Janssen RS, Schonberger LB. Discussion: Creutzfeldt-Jakob disease from allogeneic dura: a review of risks and safety. *J Oral Maxillofac Surg* 1991;49:274–5. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(91\)90219-C](https://doi.org/10.1016/0278-2391(91)90219-C)

## VI. 特筆業績

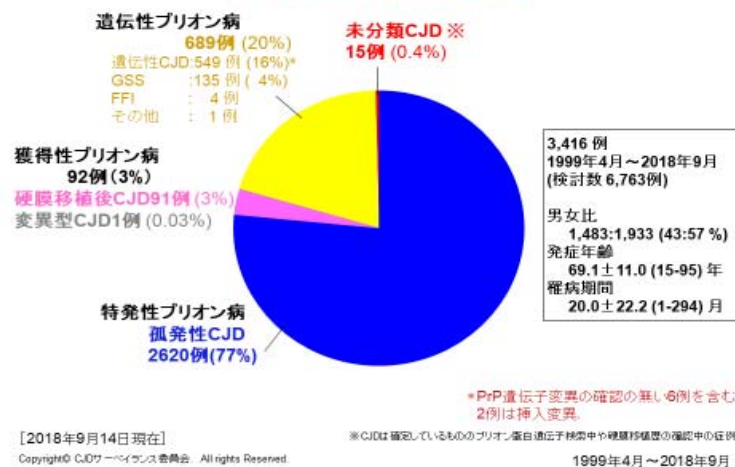
## わが国のプリオン病の疫学的実態(2018年9月)

研究代表者: 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 水澤 英洋

プリオン病: 発病者数と死亡者数の年次推移 (n=3416)



### プリオン病の内訳



### 解説

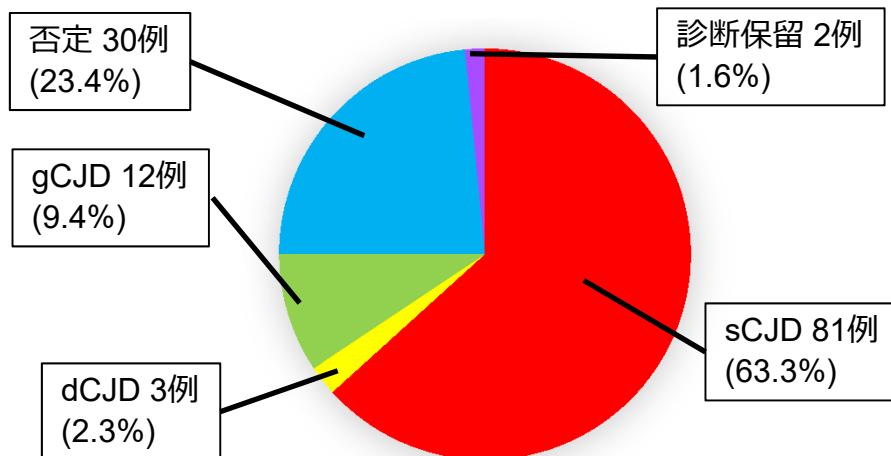
1. プリオン病サーベイランス委員会は、1999年4月1日から平成30年9月14日までに6763例を検討し、3416例をプリオン病と判定した。
2. 病型別にみると孤発性CJD 2620例(77%)、遺伝性プリオン病 689例(20%)、硬膜移植後CJD 91例(3%)、変異型 1例(0.03%)であった。

※ 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

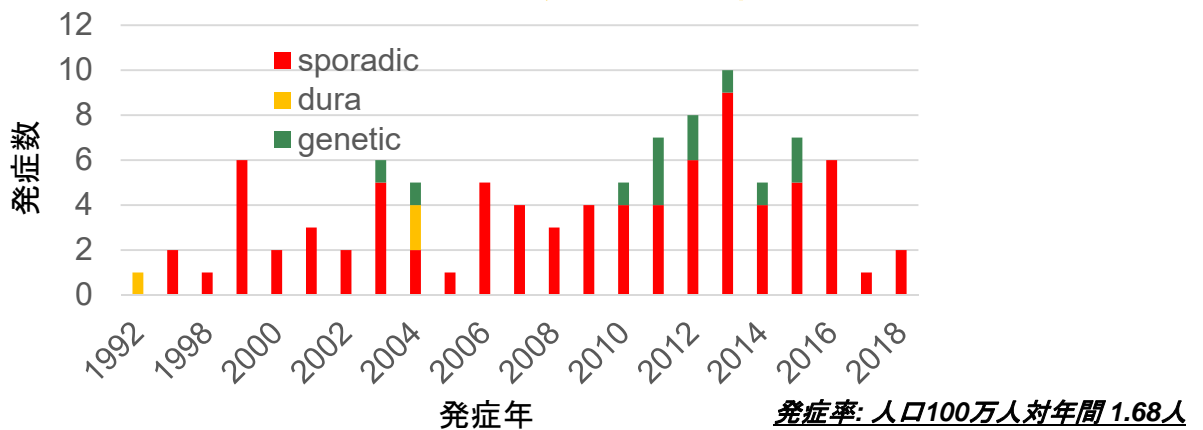
## 北陸地方におけるプリオン病の検討

研究分担者: 金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学) 山田 正仁

### CJDサーベイランスで確認された128症例の内訳



### プリオン病発症者数の年次推移



### 解 説

1. 1999年4月から2018年9月までのCJDサーベイランスにおいて128例が登録され、96例がプリオン病と判定された。
2. 全プリオン病に対して、孤発性CJD 84.4%、硬膜移植後CJD 3.1%、遺伝性CJD 12.5%であり、Gerstman-Sträussler-Scheinker病と家族性致死性不眠症と診断された症例はなかった。
3. 北陸地方におけるプリオン病の発症率は人口100万人対年間1.68人。

## プリオン病の二次感染リスク者の フォローアップに関する研究

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	10	平成21年7月	50
2	平成16年8月	10名	11	平成23年9月	60名
3	平成17年10月	12名	12	平成24年2月	58名
4	平成18年10月	7名	13	平成24年5月	5名
5	平成18年9月	0名	14	平成26年月	15名
6	平成13年6月	2名	15	平成27年1月	27名
7	平成15年3月	22名	16	平成26年12月(H28新規)	23名
8	平成18年3月	21名	17	平成27年9月(H28新規)	10名
9	平成20年1月	5名			

### 解 説

- 平成30年度は新規インシデント可能性事例が5件あった。このうち、4件は当該症例の調査などを行った後、委員会協議を行い、インシデント症例ではないと判断した。残り1例は、インシデント事案と判断し、今後、当該病院の訪問調査を予定している。
- これまでに17事例がフォローアップの対象となっている。このうち今年度末までに10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。



## サーベイランス遺伝子解析

研究分担者: 東北大学大学院医学系研究科 北本 哲之

- ・プリオン蛋白遺伝子変異なし 255例
  - 129M/M, 219E/E 226例
  - 129M/V, 219E/E 17例
  - 129M/M, 219E/K 8例
  - 129V/V, 219E/E 1例
  - 129M/M, 219K/K 3例
  
- ・プリオン蛋白遺伝子変異あり 74例
  - P102L 7例
  - D178N 1例
  - V180I 43例 (うち129M/V 8例)
  - E200K 8例
  - M232R 12例
  - Y162stop 1例
  - E196K 1例
  - 120bp insertion 1例

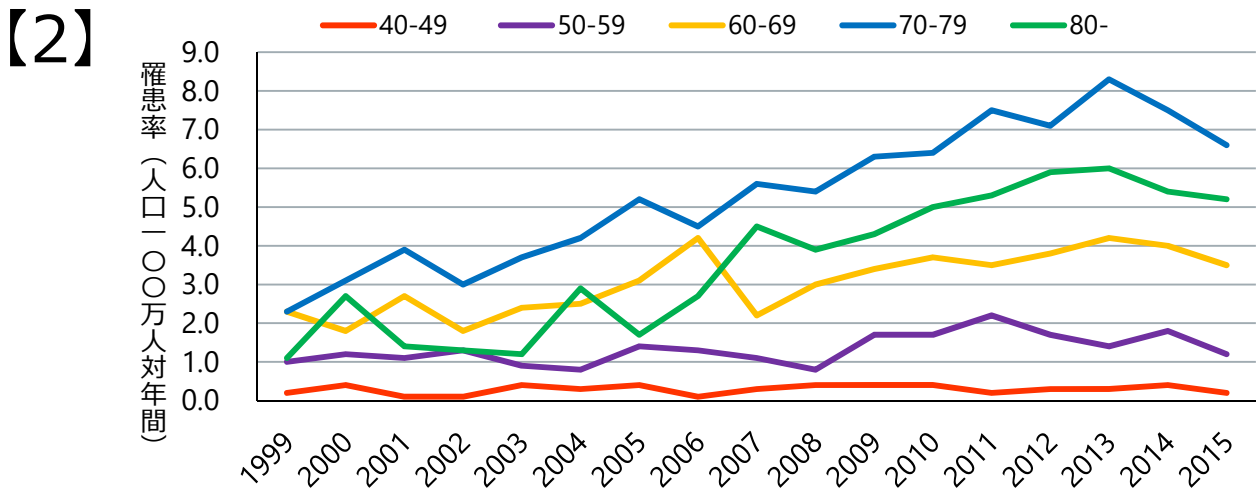
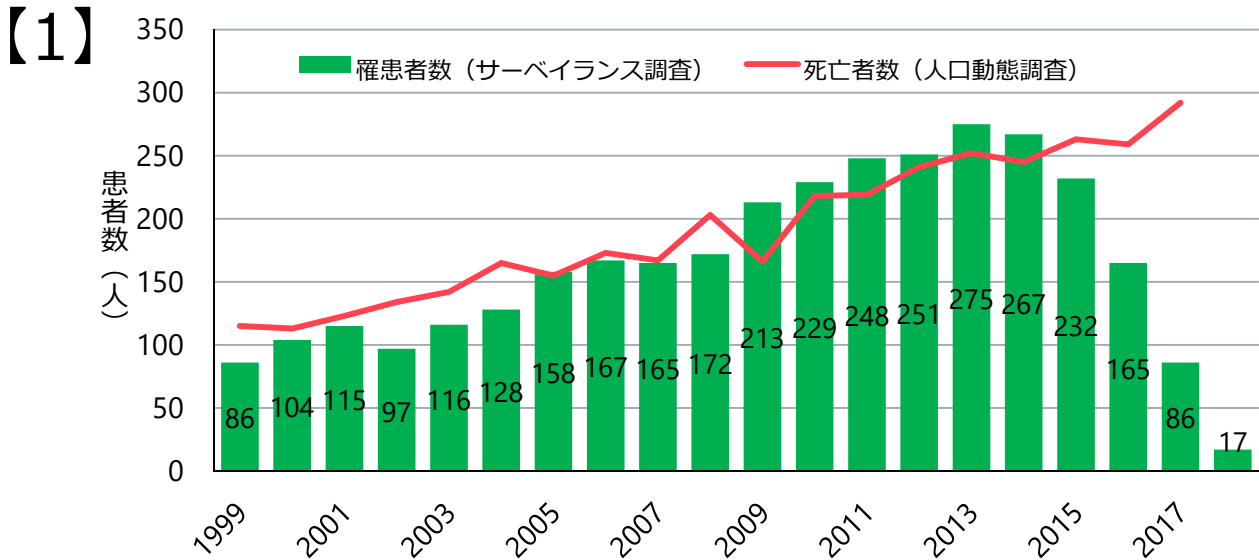
### 解 説

平成29年10月1日から平成30年9月30日までの遺伝子解析は329例であった。プリオン遺伝子変異としては圧倒的にコドン180変異が多い。これは例年通りである。また、今年度は、末梢神経障害をきたす新しい変異例を認めた。



## サーベイランスデータに基づくわが国のプリオン病の疫学像 (1999-2018年データ)

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 中村 好一



### 解 説

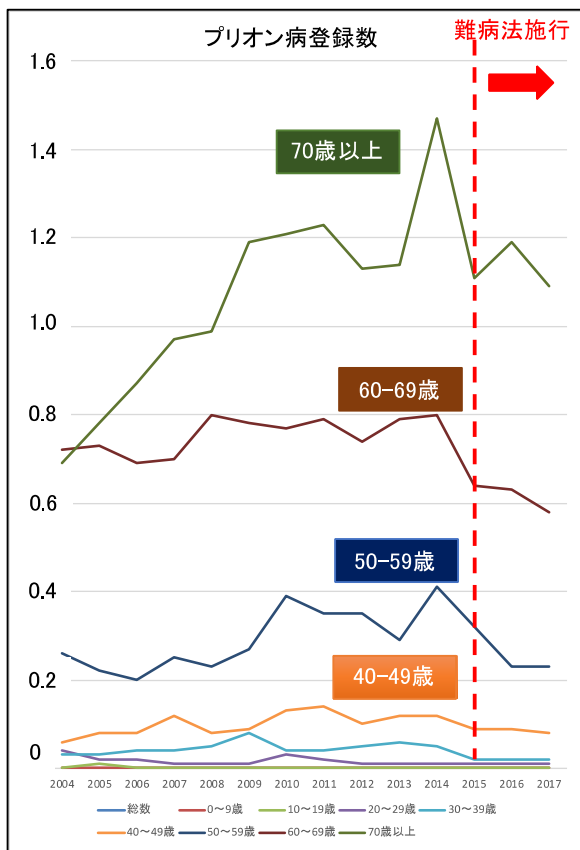
1. 発病者数と死亡者数の年次推移: 2005年頃から発病者数と死亡者数のギャップが小さくなってきており, この傾向は, サーベイランスの患者捕捉率が近年上昇してきていることを示している. 担当医から適切に患者情報がCJDサーベイランス委員会に提供され, 正確にプリオン病と診断されるようになってきていることがうかがえる.
2. 年齢階級別罹患率の推移: 40歳代と50歳代の年齢層では罹患率がおおむね横ばいなのに対し, それより高い年齢層(60歳代, 70歳代, 80歳以上)では上昇する傾向が見られた.

## 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：国立保健医療科学院 金谷 泰宏

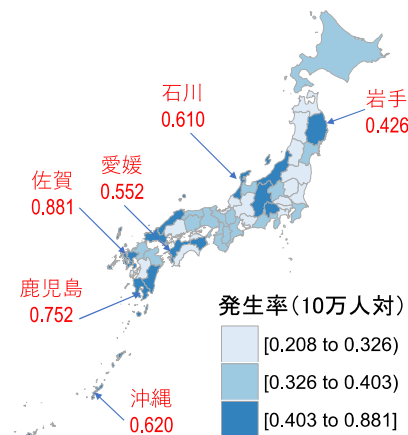
衛生行政報告を用いた  
プリオン病登録症例の年齢階層別推移

(10万人対)

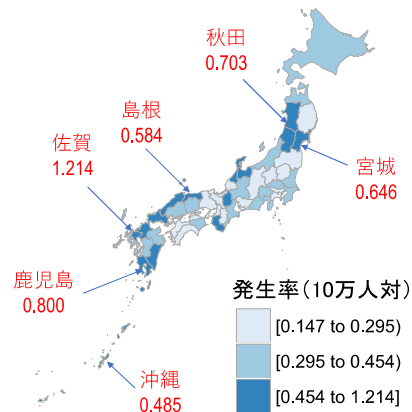


衛生行政報告を用いた  
プリオン病登録症例の全国分布

2004～2017年度の平均



2017年度



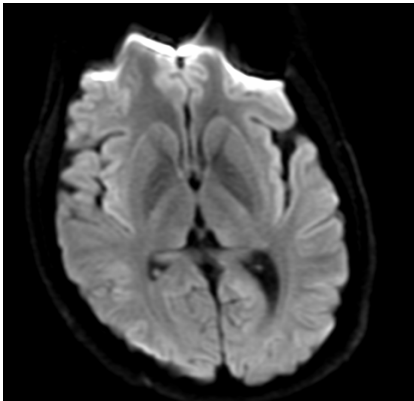
### 解 説

1. プリオン病患者の発生を把握する手段として衛生行政報告を用いて把握を試みた。結果として難病法施行の時期を境にいずれの世代においても登録数の減少が認められた。重症度基準導入の影響と示唆された。
2. プリオン病患者の発生数を都道府県別にGISを用いて見える化を行った。2004～2017年度の総数で比較した場合、佐賀県、鹿児島県での集積が認められ、2017年度のみでは、佐賀県が10万人対で1.214と他地域と比較して高い傾向が示された。

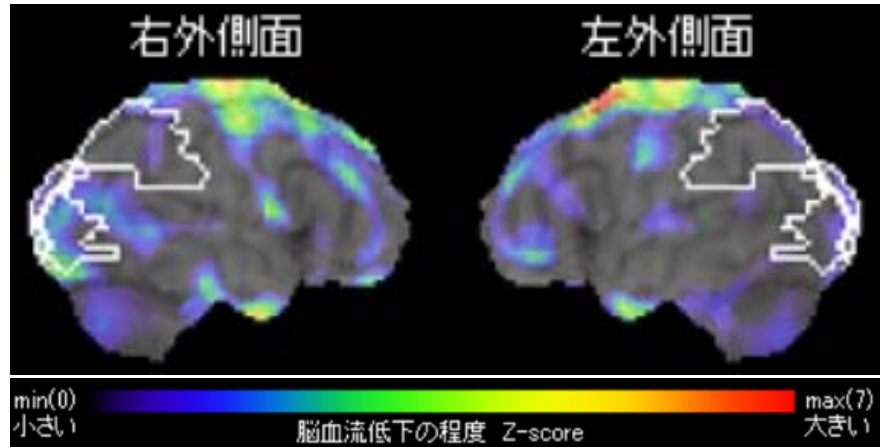
## プリオン病における画像診断基準の検討

研究分担者: 徳島大学大学院医歯薬学研究部・放射線科学分野 原田 雅史

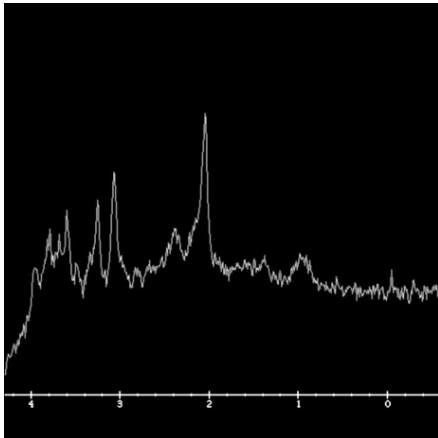
### P102L GSS症例 31歳 男性



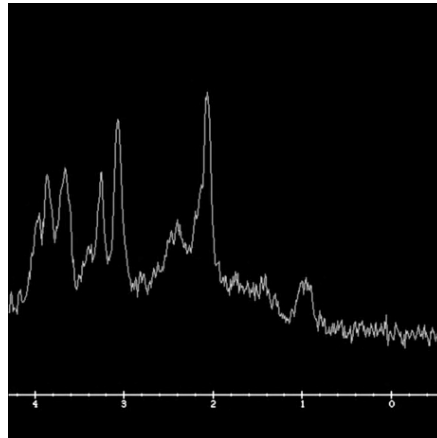
DWI



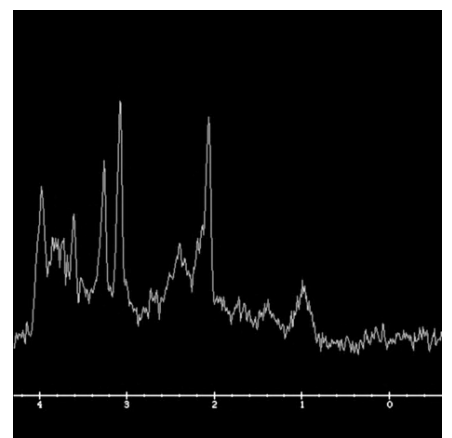
脳血流低下部位 (IMP-SPECT)



MRS (SMA)



MRS (基底核)



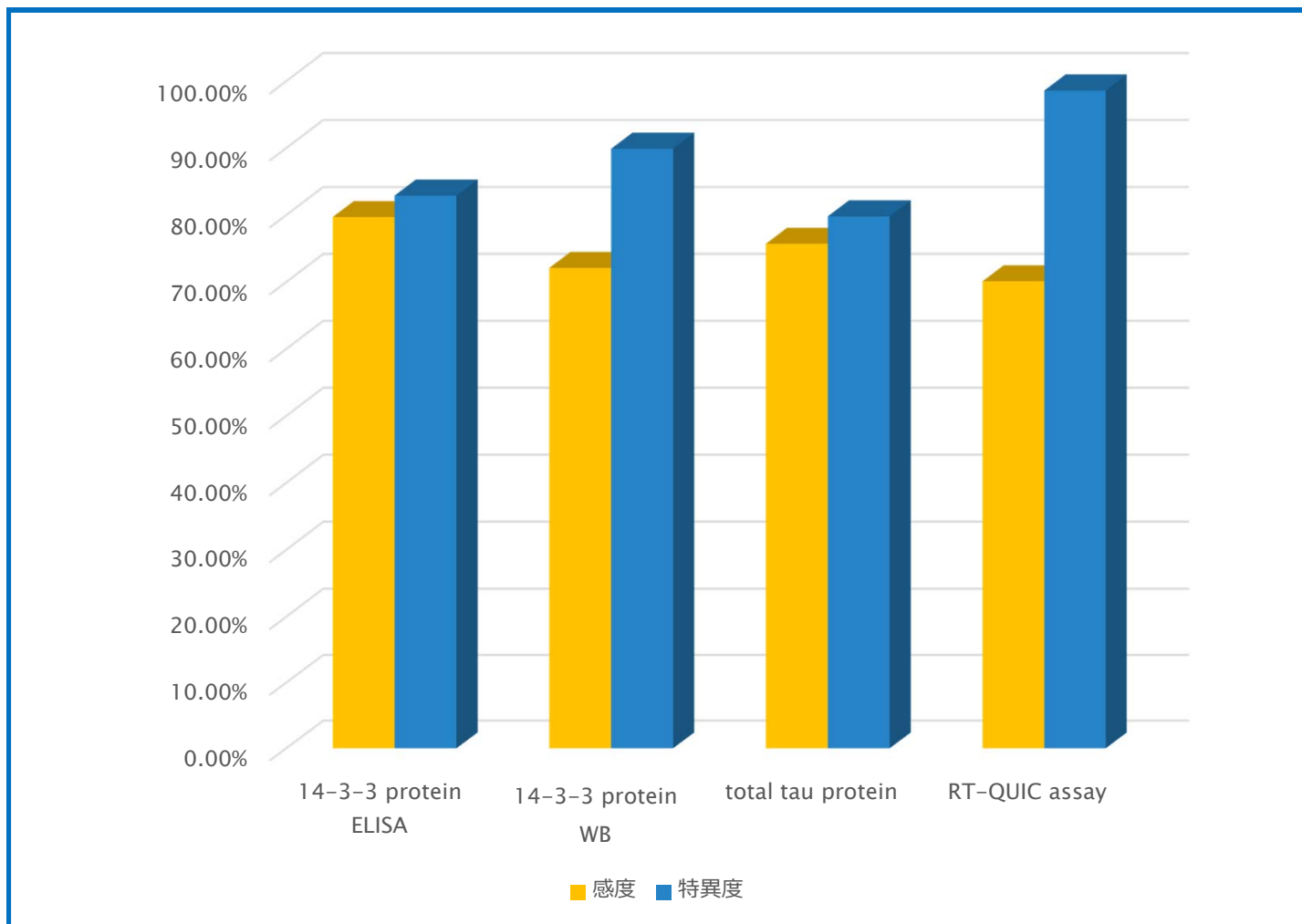
MRS (小脳)

### 解説

1. GSS症例ではDWIでの異常信号は不明瞭である。
2. IMP-SPECTによる脳血流シンチで、SMAを含む高位円蓋部の血流低下を認めた。小脳の一部にも血流低下がみられる。
3. MRSでは、SMAと小脳におけるNAAの低下とmInsの上昇を認める。
4. 脳灌流とNAAの低下部位は、形態変化に先行し、病態と相関性があることが示唆された。

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

研究分担者:長崎大学医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション分野 佐藤 克也



### 解 説

1. ヒトプリオン病の患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカー(14-3-3蛋白ELISA, 14-3-3蛋白WB, 総タウ蛋白, RT-QUIC法)では感度81.7%, 71.1%, 74.9%, 70.3% 特異度は79.2%, 85.1%, 77.6%, 98.9%であった。
2. RT-QUIC法は100%ではなく、擬陽性症例は13例であった。早期でバイオマーカーと異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC法)で陰性だった症例で1か月の再提出で陽性になった症例が8例あった。

## プリオン病ブレインバンクプロジェクト

研究分担者： 東京都健康長寿医療センター 村山 繁雄

### プリオン病リソース構築 (ブレインバンクプロジェクトとの結合)



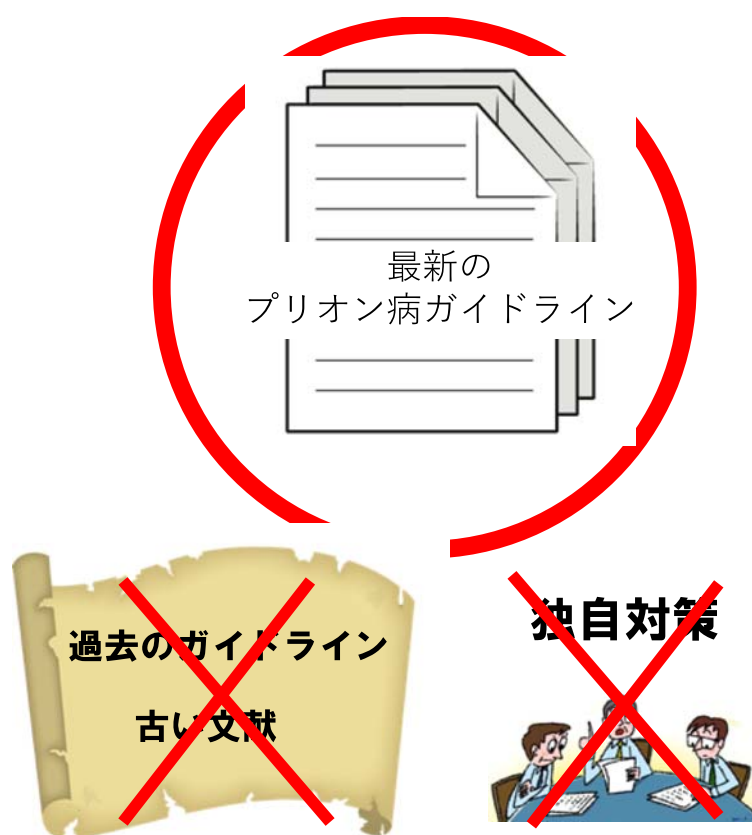
### 解説

1. プリオン病疑い例には通常検査に加え、FDG、THK5351PETを施行。FDGでの高度全般性代謝低下、MAOBリガンドTHK5351が、MRI DWI高信号部位へ集積することが、診断に有用であることを報告。
2. 献脳同意を得る努力を行い、今年度経験2例全例の剖検取得。うち1例は搬送剖検。
3. 外部例は搬送剖検1例、固定後脳検索1例で、病理コアとして貢献。

2008年プリオン病感染予防ガイドラインはなぜ遵守されないか  
— 独自対応策の策定がガイドライン遵守の妨げになる —

研究分担者: 聖マリアンナ医科大学脳神経外科 太組 一朗

例外なく最新CJDガイドライン遵守が重要



解 説

1. CJDインシデント事例調査ではプリオン病感染予防ガイドラインを意識している施設が多いにも関わらず、結果的にはガイドライン要件を充足しきれない事例に多く遭遇する
2. 施設の独自対策・古いガイドライン参照、などが妨げになっていた。

## 平成30年度北海道地区のサーベイランス状況について

研究分担者:北海道大学大学院医学研究科神経内科 佐々木 秀直

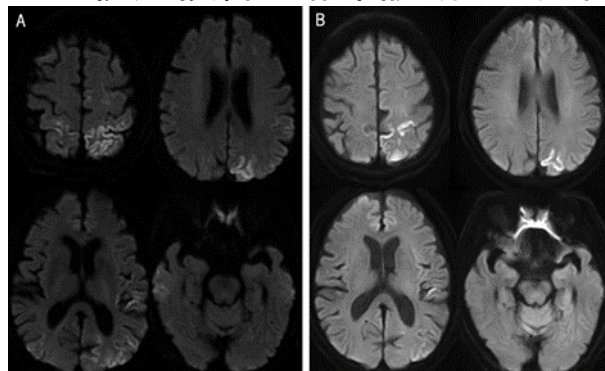
研究協力者:矢部 一郎、高橋 育子、松島 理明、白井 慎一、森若 文雄

表 平成30年度サーベイランス調査 (27名)

	孤発性CJD	遺伝性CJD	CJD否定
例数	16	4	7
男:女	6:10	0:4	5:2
平均年齢 (歳)	68.6±10.3	72.8±19.4	69.1±15.0
		P102L: 1例 V180I: 2例 M232R: 1例	自己免疫性脳症 2例  身体表現性障害 脊髄小脳変性症 大脳皮質基底核症候群 頭部外傷後遺症 診断未確定の認知症 各1例

### 解説

1. CJDが疑われた27名のサーベイランスを実施した。
2. 孤発性CJD 16名と遺伝性CJD 4名を報告した。
3. 孤発性CJD症例数は平成11年度以降最多症例数であった。
4. 脳MRI拡散強調画像で皮質高信号を呈したが(下図)、臨床経過と検査所見よりプリオン病を否定し、大脳皮質基底核症候群と臨床診断した症例を報告した。



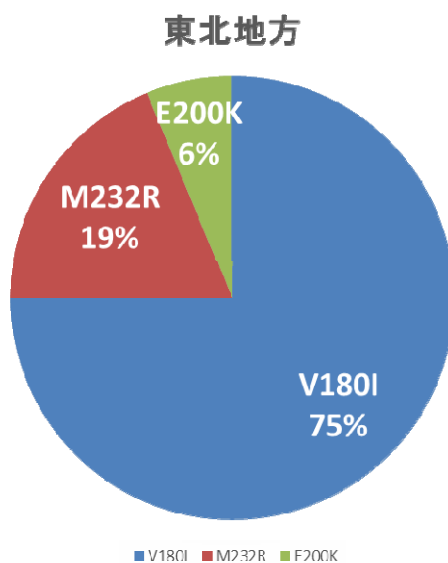


## 平成30年度 東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況

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

	H23	H24	H25	H26	H27	H28	H29	H30	計	人口(万人)	例数/人口(100万)/年
青森県	2	0	6	5	10	3	2	3	31	130	3.0
岩手県	2	2	5	4	8	3	8	5	37	128	3.6
秋田県	4	1	3	2	4	4	2	0	20	102	2.5
宮城県	5	7	17	6	8	5	9	11	68	233	3.6
山形県	0	2	1	1	5	1	9	5	24	111	2.7
福島県	2	4	2	5	12	4	5	1	35	191	2.3
計	16	16	34	23	47	20	35	25	216	895	3.0

東北地方にはV180I変異が多く、P102Lが少ない



### 解説

1. 平成30年度は25症例のプリオン疑い例、うち23例が孤発性CJD疑い
2. 遺伝性プリオン病は全体の約10%を占め、東北地方においては、V180Iの割合が多く、P102Lが少ない



## プリオン病と鑑別を要した63歳女性例

研究分担者:新潟大学 小野寺 理

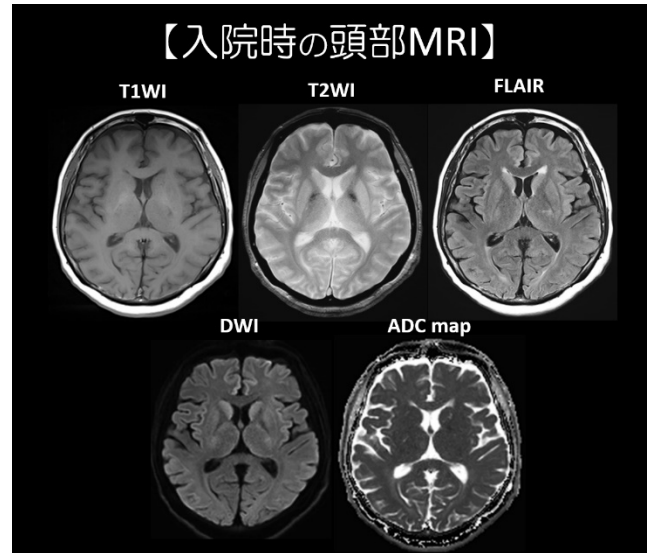
症例は63歳の女性。36歳時に、小脳橋角部腫瘍のため開頭歴がある。その際の術前評価で原発性胆汁性肝硬変を指摘された。

X年11月(63歳)、転倒し、左中足骨を骨折した。X年12月、めまいを自覚し、また計算を何度も間違えるため、近医精神科を受診した。診察中、何度も同じ話を繰り返し、HDS-R 19/30と低下を認めたため、X+1年1月、当科認知症外来を受診した。HDS-R 27/30と前医に比べ全般性認知機能の改善を認めるものの、歩行は動揺性であり、頭部MRI拡散強調画像で両側尾状核頭が高信号を呈しており(右図)、精査のためX+1年2月、当院に入院した。

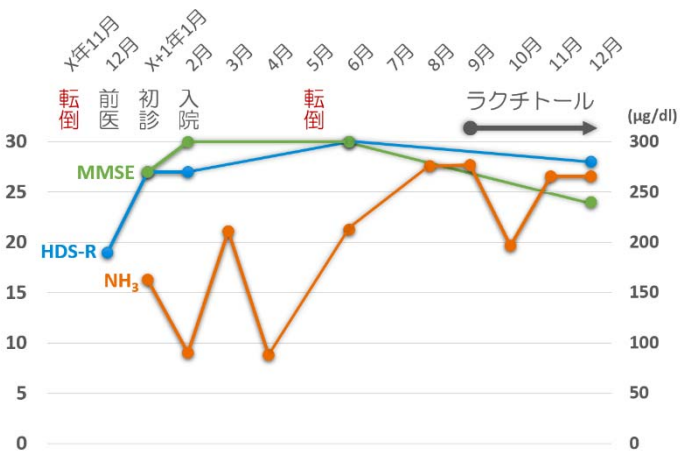
入院後の頭部MRI拡散強調画像で高信号病変の拡大は認めなかった。脳波検査ではPSDは認めず、徐波化も認めなかった。一方で、原発性胆汁性肝硬変によると考えられる高アンモニア血症を認め、変動する認知機能および動揺性歩行はこのためと考えられた。尚、開頭術の既往があったが、術中生検で脂肪腫と診断されたため切除されず、Lyoduraの使用もなかった。

これまでに高アンモニア血症または肝性脳症による拡散強調画像での信号異常が報告されている。典型的には帯状回、島皮質、視床での高信号であり、渉猟しえた範囲では尾状核頭の信号異常は報告がない。

本例における両側尾状核頭の高信号は、肝性脳症が慢性に経過した影響と考えられた。



【本症例の経過】



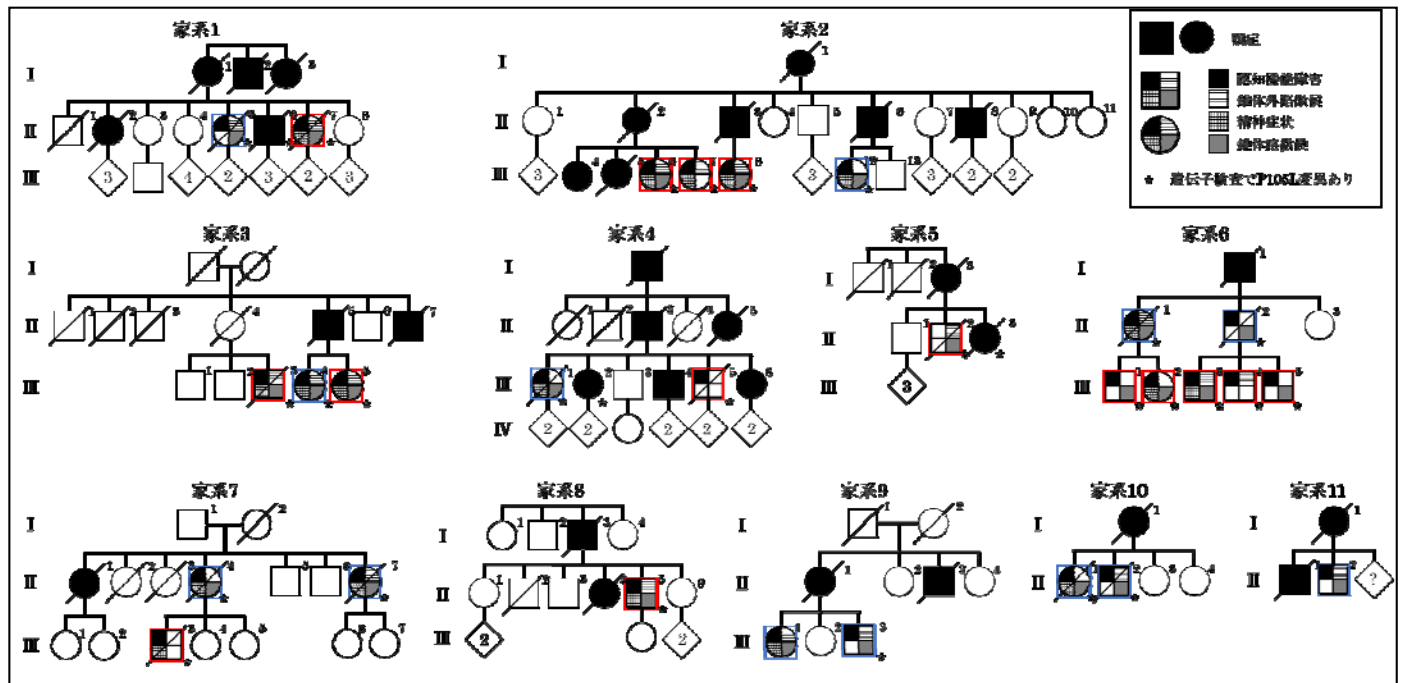
### 解説

1. 頭部MRI拡散強調画像で両側尾状核頭に高信号を呈し、プリオン病と鑑別を要した63歳女性例を経験した
2. 変動する認知機能と歩行時のふらつきの原因として、原発性胆汁性肝硬変を背景とした肝性脳症が考えられた
3. 両側尾状核頭の拡散強調画像高信号は、軽度の肝性脳症が慢性に経過した影響と考えられた

## P105L遺伝子変異を有するGSSの家族歴

研究分担者: 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 三條 伸夫

P105L変異を有するGerstmann-Straussler-Scheinker病患者の家系調査をし、常染色体優性遺伝として浸透率を推定したところ、推定浸透率は93%であった。

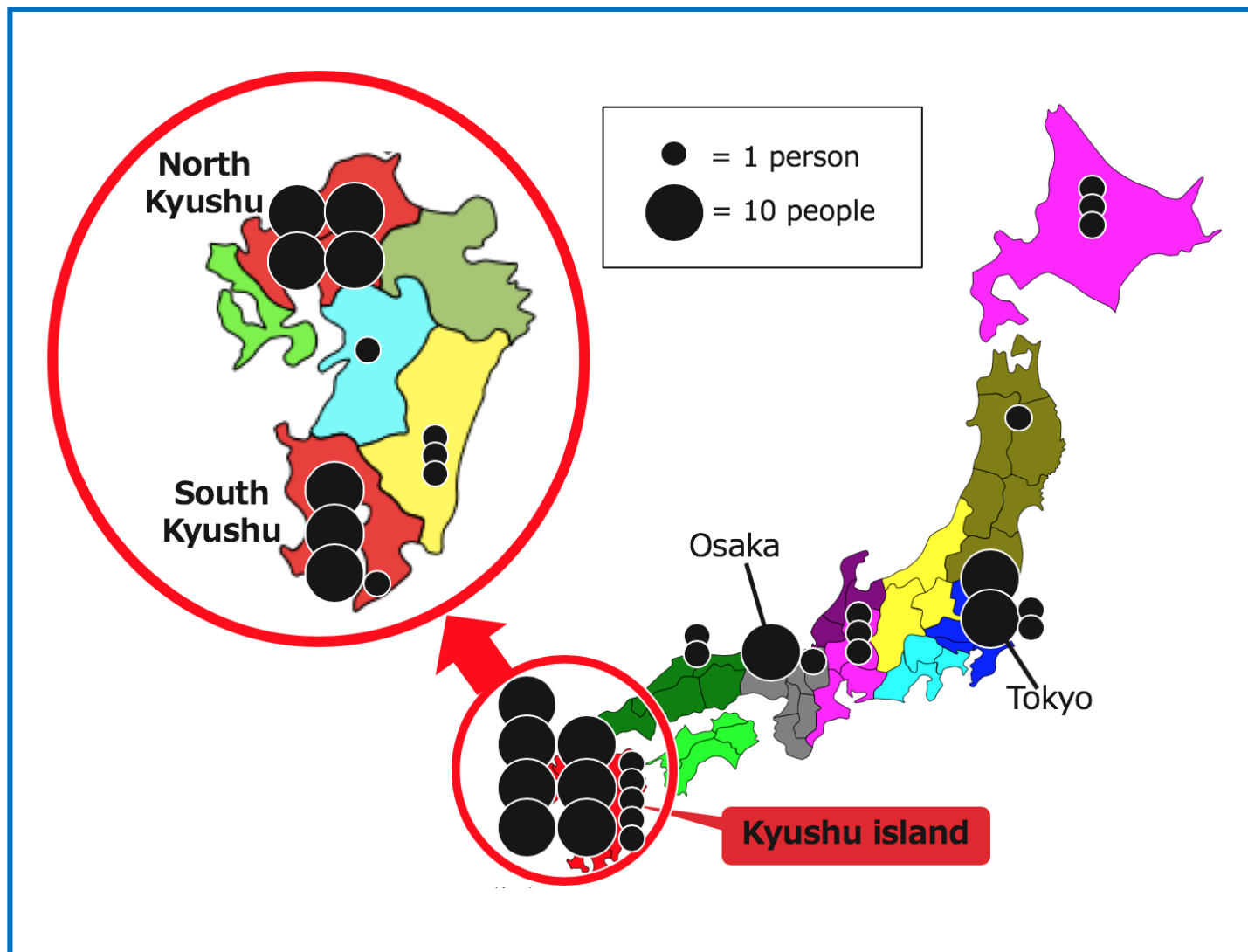


### 解説

1. わが国で報告されている全11家系の調査をおこなった。
2. サーベイランスに登録されている8家系15症例とサーベイランス未登録13例で、合計28例の発症例が確認された。
3. GSSは常染色体優性遺伝であるため、発症者から1/2の確率で次世代に変異遺伝子が遺伝されたと考え、実際の発症人数で浸透率を推測したところ93%と高率であることがわかった。

## わが国のGSS-P102Lの臨床疫学的研究

研究分担者：国際医療福祉大学 医学部 脳神経内科学 村井 弘之

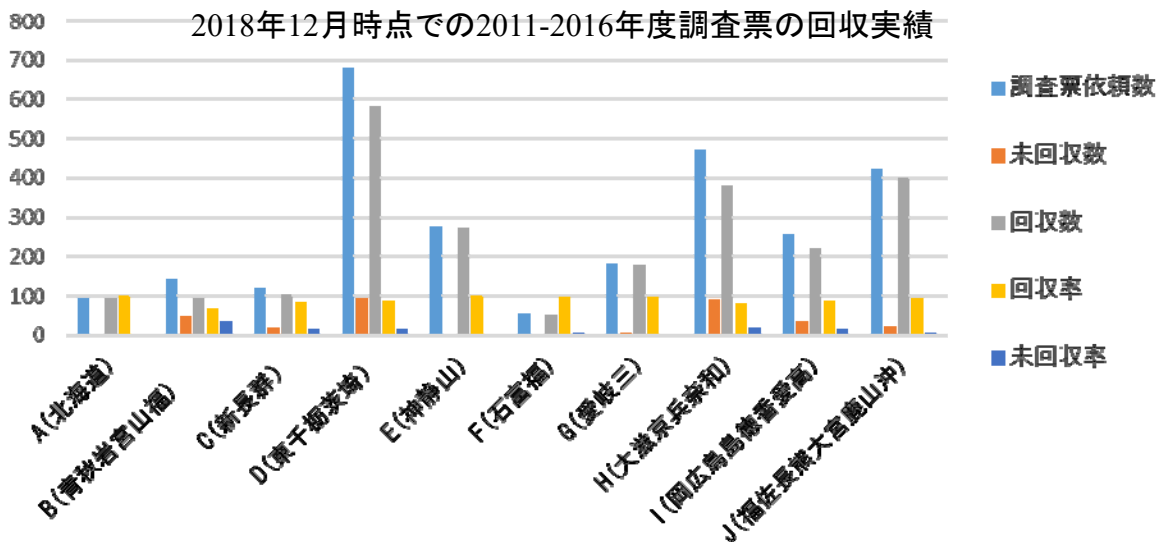


### 解説

1. 1999～2017年までのサーベイランスでGSS-P102が117人登録
2. このうち90人(77%)が九州在住または九州出身であった
3. 九州内部では、北部九州と南部九州に2大集積地が確認された
4. 北部九州と南部九州で、臨床的に有意な差はみられなかった

## 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



### 回収率のブロックによる違い

- 回収率の非常に高いブロックが数カ所ある。近畿ブロックの回収率は著明に改善した。
- 再依頼により調査票の回収率は明らかに上昇する。
- ブロック別だけでなく県別でも未回収率の高低に差がある。

### 剖検率のさらなる低下

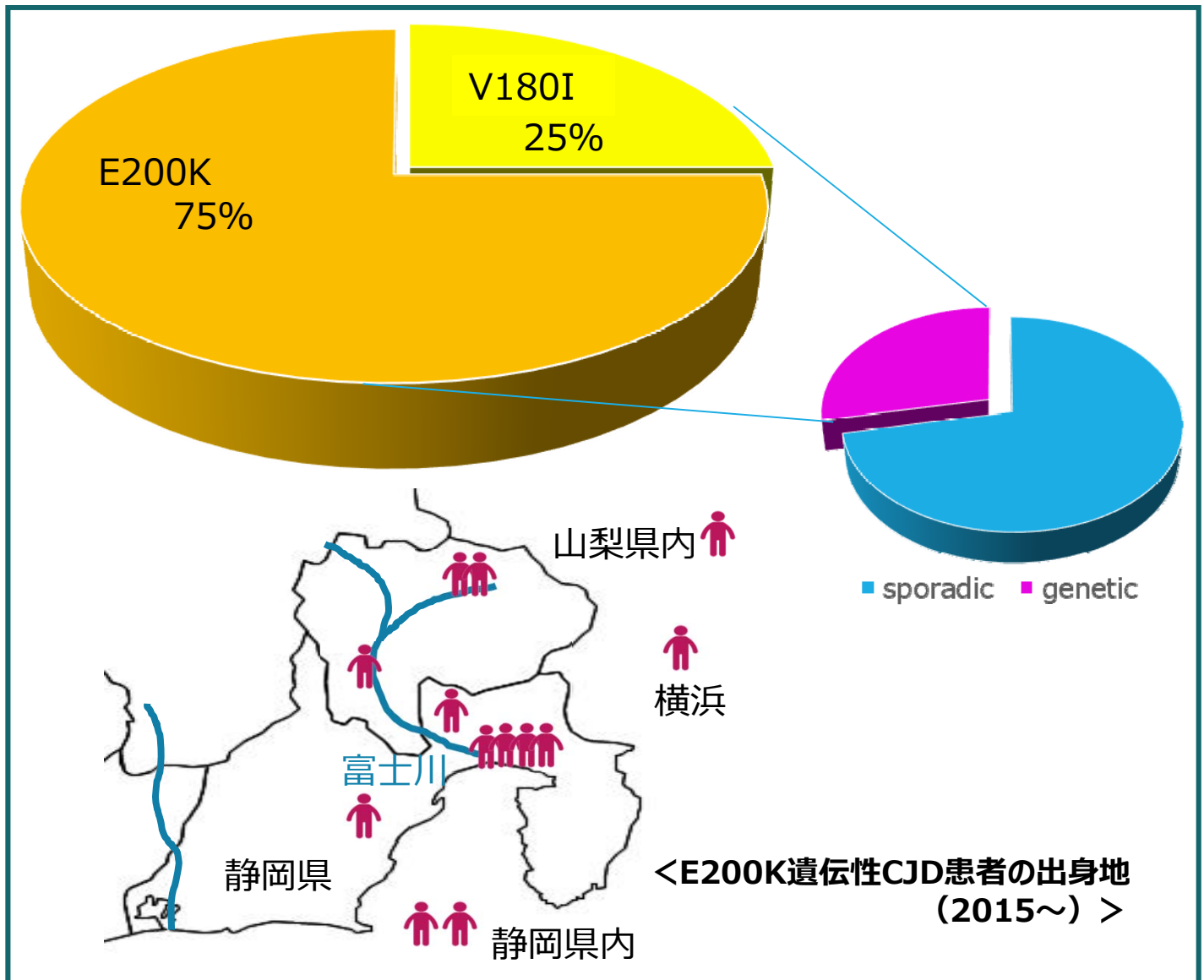
- ヒト乾燥硬膜移植後CJDの減少とともに剖検率が近年低下している。
- 主治医および家族向けパンフレットのさらなる活用(意義と安全性を説明)
- 剖検可能な施設を拡大もしくはセンター化
- 感染予防ガイドラインの改訂・普及
- 関係学会からの協力
- サーベイランスと自然歴調査の一体化により、剖検率上昇も期待される。

## 解説

1. ブロック別に差はあるものの、サーベイランス調査票の回収はまだまだ悉皆的には遠い状態である。主治医への働きかけを何度も行う必要がある。
2. サーベイランス調査と自然歴調査の連携が、問題を改善させる可能性がある。

## 2018年度神奈川、静岡、山梨3県のサーベイランス調査結果

研究分担者：横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学 田中 章景



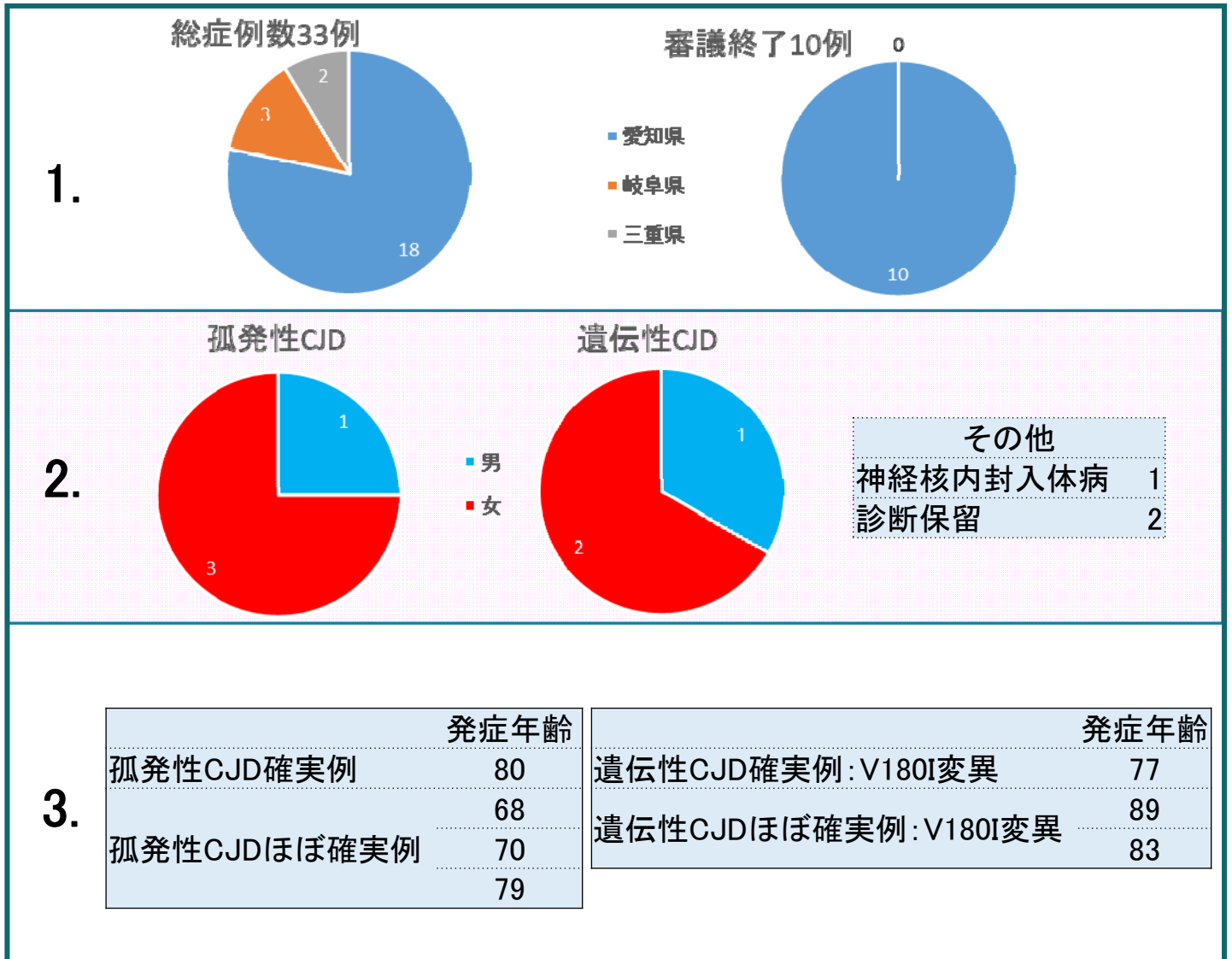
### 解説

1. 60例のプリオン病及びプリオン病疑いのサーベイランス調査を行い、12例のプリオン病を報告した。
2. 病型別にみると孤発性CJD 8例( 67%)、遺伝性プリオン病 4例(33%)であった。
3. 遺伝性CJDでは、E200K遺伝性CJDが3例と発症がおおかった。



## 東海ブロックのプリオン病サーベイランス調査報告

研究分担者: 愛知医科大学医学部神経内科学 道勇 学



### 解説

- 平成30年度に東海ブロックへの調査依頼は33例。そのうち、審議を終了した症例は10例。
- 審議にて、孤発性 CJD は、確実例 1 例、ほぼ確実例 3 例。遺伝性 CJD は確実例 1 例、ほぼ確実例 2 例、すべてV180I変異。プリオン病以外が1例、診断保留が2例。と判定された。
- 孤発性 CJD、遺伝性 CJD のいずれも女性の症例が多く、すべての症例が65歳以上であった。

## 多施設共同によるプリオン病在宅診療システムと 今年度の近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況

研究分担者：大阪大学大学院医学系研究科 望月 秀樹

### 多施設共同によるプリオン病在宅診療システム

たいようさんさん在宅クリニック(往診)



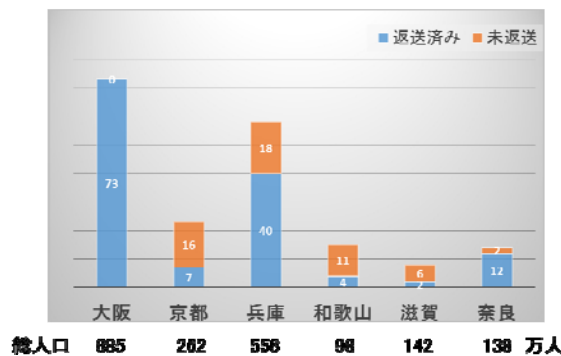
大阪大学医学部附属病院  
(専門医往診: 1/3M)



国立病院機構 刀根山病院  
(レスパイト入院: 0.5-1/Y)

### 2011-13 (H23-25) 年分の調査未終了数

138/191件  
返送済み

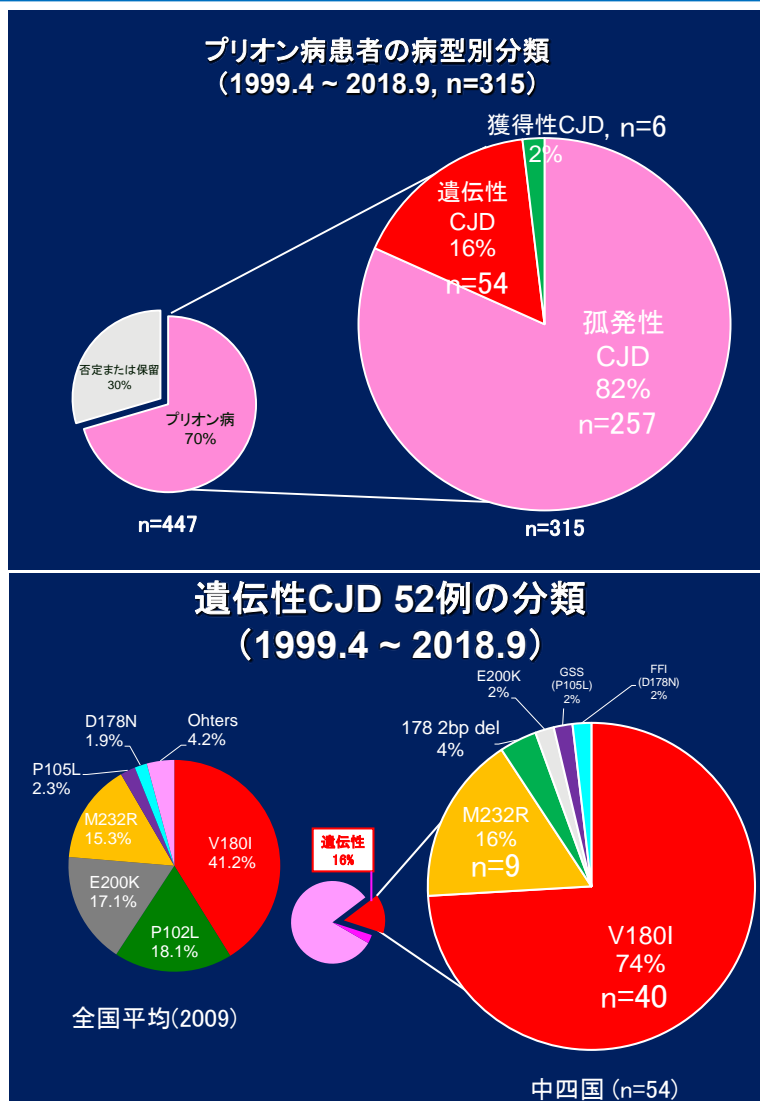


### 解 説

1. プリオン病患者・家族が安寧に在宅療養を行うため、大阪大学医学部附属病院を含む多施設共同による在宅診療システムの構築を行った。
2. 近畿ブロックでは191例分の調査結果が未回収であったが、今年度、改めて都道府県担当専門医を通じて各施設への働きかけを行った結果、2019年1月末までの時点で138例から調査結果の回答が得られた。

## 中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス

研究分担者：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学 阿部 康二



### 解 説

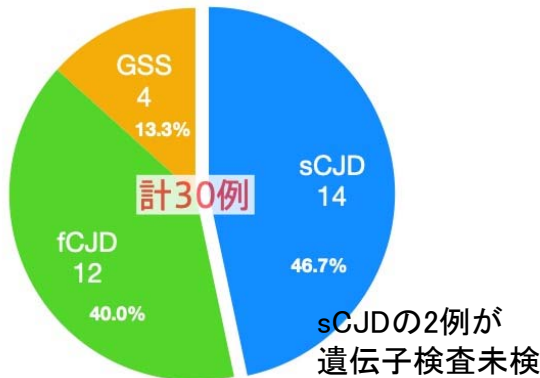
1. 中四国地域は遺伝性プリオン病のうち、V180Iの頻度が全国統計(約40%)に比べて、明らかに高く、E200K・P102Lの頻度が小さいという特徴が見られた。
2. 2013年10月から2018年9月に限るとV180I変異症例が12例増えており、全国統計に比べて、V180Iの頻度が高いばかりでなく、近年報告数が益々増加していることが示唆された。 216



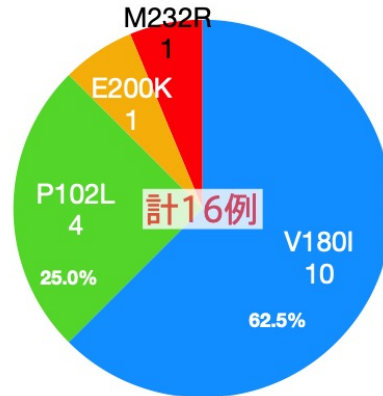
## 九州・山口・沖縄地区のプリオン病サーベイランス解析結果

研究分担者：九州大学病院神経内科 松下 拓也

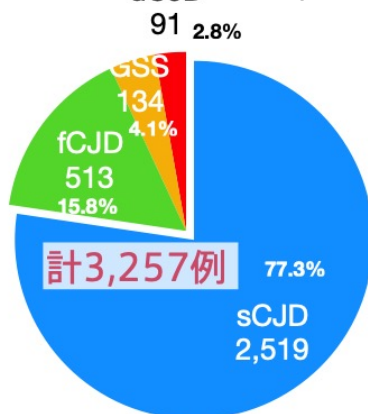
孤発性と遺伝性プリオン病の比率



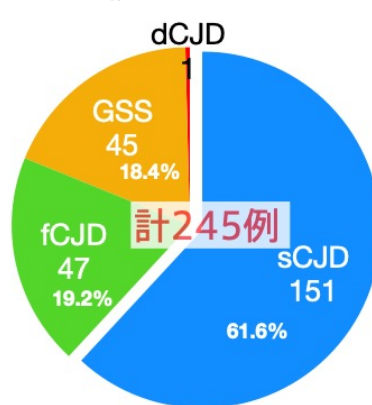
遺伝性プリオン病の遺伝子異常



dCJD 全国の傾向との比較



プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究  
平成29年度 総括・分担研究報告書



2012-2018 九州・山口・沖縄ブロック

### 解説

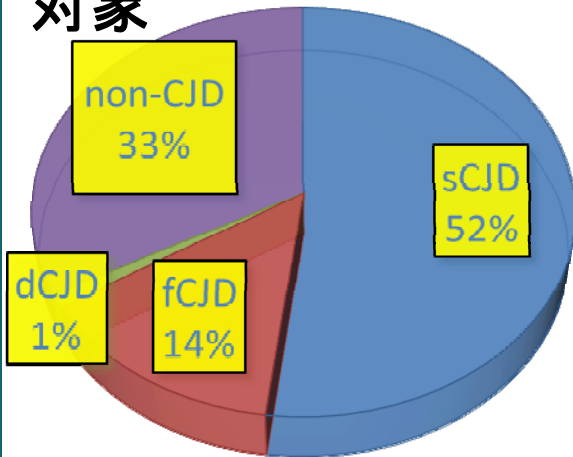
1. 2017年4月から2018年9月までに九州・山口・沖縄地区の54例についてサーベイランスを行った。
2. sCJDはほぼ確実例12例、疑い例2例であった。遺伝性プリオン病については家族性CJD12例（V180I変異10例、E200K、M232R変異各1例）、GSS 4例（P102L変異4例）であった。
3. GSSを含め、遺伝性プリオン病の頻度が全国と比較して高い傾向が見られた。

## 本邦のCJDサーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断

研究分担者:財務省診療所 黒岩 義之

### CJDサーベランス 2683例における脳波所見の検討

#### 対象



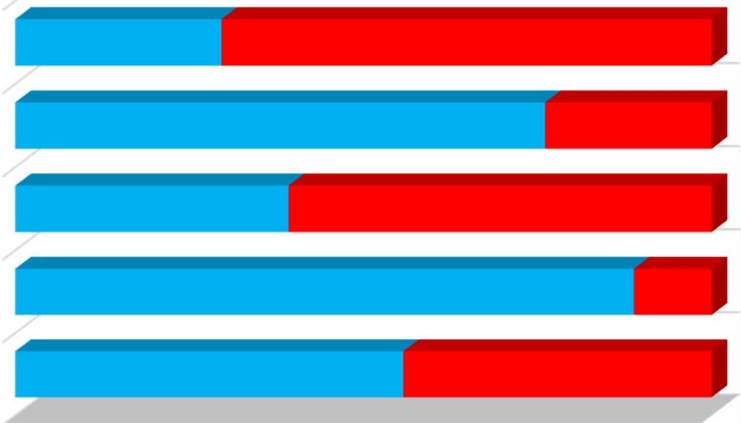
#### PSD脳波所見



#### PSD出現頻度

- s CJD (70%, 1487例)
- f CJD (25%, 405例)
- d CJD (61%, 23例)
- non CJD (11%, 950例)
- CJD+ non CJD (41%, 2865例)

#### 青 PSD (-) 赤 PSD (+)



#### 解説

##### 1. 対象:

total CJD (1915例) = sCJD(1487例) + fCJD(405例) + dCJD(23例)  
nonCJD (950例)

##### 2. PSD出現頻度:

total CJD > nonCJD (p<0.0001)  
sCJD > fCJD (p<0.0001)

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

研究分担者：FMC東京クリニック 田村 智英子

### 心理支援資材：大切な人がプリオン病かもしれないと言われたときに ～自分でできるメンタルケアのヒント

「家族がプリオン病かもしれないと言われて、とても不安です。どうしたらよいのでしょうか？」「プリオン病の情報は、どこで入手できますか？」など、Q&A方式の冊子を作成。プリオン病患者の家族の方々や周囲の人々が、プリオン病に直面した方々の気持ちに理解を深め、セルフケアや家族の支え合いにつながるヒントを得ていただくための情報源として活用していただく。

### 遺伝子検査ガイダンス資材

「プリオン病の遺伝子検査は、受けなければいけない検査ですか？」「プリオン病の遺伝子検査はどのように行われるのですか？」「プリオン病は遺伝するのですか？」「プリオン病の遺伝子検査によって、何がわかるのですか？」「病気の遺伝が疑われるから検査をするのですか？」など、Q&A方式の冊子を作成。プリオン病患者の家族が遺伝子検査すべきか悩んでいることが散見されるが、そうした際に遺伝子検査の意義を正しく知っていただいたり、遺伝子検査を受けられた場合の結果の理解、有効活用につなげていただくための一助とする。

### 情報収集：遺伝性プリオン病の着床前診断について

欧米では成人発症性の神経難病の多くにおいて着床前診断実施が可能で、遺伝性プリオン病についても実施報告がある。日本では日本産科婦人科学会が認める対象疾患に入らない。日本において、遺伝性プリオン病家系の方が着床前診断を利用できる方向性を目指すべきかなど今後の検討が必要。

## 解 説

1. 心理支援資材、遺伝子検査ガイダンス資材は、多くの方に利用していただけるよう、形を整えた後、研究班ホームページから利用できるようにする。
2. 遺伝性プリオン病の着床前診断に関しては、遺伝性プリオン病の患者の家族の方々に日本において今後どのような選択肢を提示することができるように状況を整備すべきか、海外の状況を踏まえて検討していく必要あり。

Ⅶ. インシデント委員会  
プリオン病インシデント調査資料

## 調査・説明のための資料について

### インシデント発生時に医療機関に依頼・説明するための書類

- 1) 1-CJD 発症前一年以降に脳外科手術が行われた例について必要な情報のリスト.pdf
- 2) 2-プリオン病リスク保有可能性者に関する調査について\_R
- 3) 3-CJD リスク保有者に関する医療機関の当面の対応について\_R
- 4) 4-CJD について
- 5) 5-プリオン病関連の資料について

### リスク保有可能性者に説明するための書類

- 6) 6-脳外科手術後の追跡調査に関する説明書
- 7) 7-リスク保有可能性者所持カード
- 8) 8- (リスク保有可能性者と家族へのメンタルケアパンフレット)

### フォローアップのための書類

- 9) 9-リスク保有可能性者の個表 (継続)
- 10) 10-リスク保有可能性者の個表 (新規)
- 11) 11-プリオン病リスク保有可能性者登録票 (既存)

## CJD 発症前一年以降に脳外科手術が行われた例について必要な情報のリスト

1. 患者プロフィール  
(臨床および病理 (ある場合) 等のサマリー。注 1) に記載されている情報を含む)
2. 手術記録<sup>注2)</sup>
3. 脳外科手術に使用した器具のリスト<sup>注3)</sup>
4. 脳外科手術後に、同院で脳外科手術がなされた症例のリスト<sup>注4)</sup>
5. 当該病院で CJD という情報を得た後、実施された CJD 対応の消毒法<sup>注5)</sup> と実施日
6. 脳外科手術に関与した病院職員のリスト<sup>注6)</sup>

### 注

- 1) 年齢、性別、出身地、嗜好歴、家族歴、既往歴 (眼科等の手術歴、内視鏡検査歴)、現病歴、神経所見 (手術前後の変化)、画像所見 (特に MRI DWI 画像所見、検査日付、手術前後の変化)、髄液検査所見 (細胞数、蛋白、糖、NSE、14-3-3 蛋白<検査施設>)、PrP 遺伝子検査結果 (変異の有無、コドン 129 多型、219 多型<検査施設>)、脳波検査結果 (PSD の出現有無、脳波のコピーを添付) 手術後経過 (死亡日、死因)、CJD と診断された日付、診断の確実度、病理所見 (病理報告書のコピーを添付)、HBV, HCV, HIV 感染症の有無
- 2) 手術日時、術式、硬膜内への手術操作の有無、手術記録のコピーを添付
- 3) 当該病院で施行されている、それぞれの器具に対する消毒方法を記載したコピーを添付
- 4) 年齢、性別、イニシャル、原疾患、術式、手術年月日、同一の手術室を使用したかどうか、同一の手術器具を使用したかどうか (例 1 : 当該病院では手術器具は 1 セットのみで、全手術患者に同一器具を使用している。例 2 : 手術器具は 3 セットあり、各患者でどの手術器具が使用されたかは不明である)
- 5) 当該病院におけるそれぞれの器具に対する CJD 対応の消毒方法を記載したコピーを添付
- 6) 役職、関与した内容、針刺し事故や体液への接触など感染のリスクについて

平成●●年●月●●日

●●病院 病院長 殿

プリオン病インシデント委員会  
プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班  
厚生労働省健康局難病対策課

プリオン病リスク保有可能性者に関する調査について(依頼)

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

さて、平成 22 年度より外科手術に関したプリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病)の感染の危険のある患者(以下「リスク保有可能性者」と言う)の発生状況、フォロー状況に関しましては全国的な疫学調査をおこなうこととなりました。本調査の目的は、手術後にプリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病)と判明した患者に使用した器具を用いて手術を受けたリスク保有可能性者発生の実態状況の把握と、定期的な神経学的異常の確認、心理的苦痛のフォローアップをおこなうことで、将来的には感染防止対策、異常プリオン蛋白対応消毒方法の確立、リスク保有可能性者の発症予防法の開発を目指すこととあります。

医療機関へは同インシデント委員会委員長(東京大学脳神経外科 齊藤延人教授)あるいは、インシデント委員会委員が連絡し、各医療機関へ伺って調査をすることとしております。

つきましては、本調査研究へのご理解を賜りますとともに、御協力いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

○提出期限 平成●●年●月●●日(火)

○提出先

〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1  
東京大学大学院医学系研究科 脳神経外科学内  
クロイツフェルト・ヤコブ病インシデント委員会事務局

○問い合わせ

- 1 クロイツフェルト・ヤコブ病インシデント委員会事務局  
東京大学大学院医学系研究科 脳神経外科学 齊藤延人  
担当秘書: 山本美佳 mkyamamoto-tky@umin.ac.jp  
電話: 03-5800-8848 (direct in)、FAX: 03-5800-8849
- 2 厚生労働省健康局難病対策課 課長補佐 片倉 響子

クロイツフェルト・ヤコブ病リスク保有可能性者に関する  
医療機関の当面の対応について  
(2017年2月1日インシデント委員会改訂)

外科手術に関連したクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)の感染の危険のある患者(以下「リスク保有可能性者」という)について以下の対応をとる。なお、告知及びフォローアップに関する技術的助言は厚生労働科学研究プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班から受けることが可能である。

※ リスク保有可能性者とは、英国 CJD インシデントパネルの例により、CJD を発症した患者に対して発症以前を含め感染力があると思われる期間に行った脳神経外科手術以降に、同一器具を用いた手術を受けた患者のうち、最初の 10 名程度の患者とする。

1. リスク保有可能性者への主な告知事項

医療機関よりリスク保有可能性者に対し、精神心理的影響及び人権へ十分配慮した上で以下の事項を説明すること。

(1) 日常生活等での留意事項

- ・今回受けた手術での通常の感染対策
- ・CJD に感染する危険性
- ・通常の生活で他者へ CJD を感染させる危険はないこと
- ・定期的に（1年に少なくとも1回は）手術を受けた医療機関を受診すること

(2) 医療機関受診の際の留意事項

- ・脳・脊髄への外科手術を受ける場合はフォローアップをしている脳外科医に相談すること
- ・その他の手術、外傷については主治医にリスク保有可能性者であることを伝えること
- ・日常診療については、原則として感染させる危険がないので、リスク保有可能性者であることを申告する必要はないこと

(3) 献血、臓器提供等の際の留意事項

- ・献血、移植のための臓器・骨髄・角膜等の提供は控えること

2. リスク保有可能性者等のフォローアップ

(1) リスク保有可能性者

リスク保有可能性者に対しては、手術を行った日より 10 年間のフォローアップをすること。リスク保有可能性者に症状の変化など見られなくとも、1年に少なくとも1回は下記項目を定期的に確認し、その結果について厚生労働省健康局疾病対策課へ連絡されたい。なお、フォローのための費用は、基本的な診療と、二次感染による CJD を疑わせた場合の診断に必要な検査については、医療機関の負担とすること。

【確認項目】問診と診察（内科学的、神経学的診察）

必要に応じて脳は、髄液、MRI 検査など

(2) リスク保有可能性者より以降に脳神経外科手術を受け、告知をしなかった患者

CJD 患者への手術後に同一器具で脳外科手術を受けた患者で、今回は感染の危険が低いと判断して告知を行わなかった患者（例えば、同一器具で手術を受けた患者のうち、11人目以降の方）についても、後向き調査が可能となるよう、手術を行った日より少なくとも10年間、カルテと患者リストを保存すること。



## クロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)とは・・・

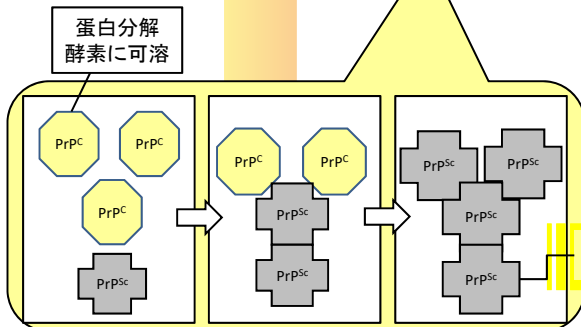
- 100万人に一人の割合で孤発性又は家族性に生じ、脳組織の海綿(スポンジ)状変性を特徴とする疾患。
- 異常構造を有する異常プリオン蛋白が中枢神経系に蓄積し、不可逆的な致死性神経障害を生ずる。
- 現在では成因から、プリオン(※)病、また病理から伝達性海綿状脳症(transmissible spongiform encephathy, TSE)として、哺乳類の神経疾患群にひとくくりにされている。牛のプリオン病が牛海綿状脳症(bovine spongiform encephathy BSE)、他に羊、鹿などにもみられる。

※プリオンとはタンパク質感染粒子(proteinaceous infectious particle)のことで、核酸を含まない感染性病原体をさす造語

### 病因

#### プリオン蛋白の伝達性獲得機構

脳内の正常プリオン(PrP<sup>C</sup>)に異常プリオン(PrP<sup>Sc</sup>)が会合すると、PrP<sup>C</sup>がPrP<sup>Sc</sup>に変換して脳内で神経細胞を障害し発病する。  
通常PrP<sup>Sc</sup>は不溶性で、凝集塊となり、アミロイドの性質を示す。



脳内に蓄積  
神経細胞を障害

### 症状

#### 感染経路

一般に空気感染、経口感染はない

医原性

病原体の経口摂取

- ①孤発性CJD  
プリオン病のほぼ8割を占め、原因不明。平均発病年齢は65歳前後で、プリオン蛋白遺伝子の変異はなくほぼ均一な臨床・病理所見を示す。孤発性症例では進行が速く1~2年で死亡する。
- ②遺伝性CJD  
孤発性CJDよりも発病年齢は早いことが多く、プリオン蛋白遺伝子の変異に応じて症状、経過、病理所見が異なる。進行は遅く数年に及ぶ。
- ③医原性CJD  
主に過去の乾燥脳硬膜製品の移植。下垂体制剤、角膜移植後の報告もある。発病までの期間は25ヵ月から16年。
- ④変異型CJD  
牛海綿状脳症(BSE“狂牛病”)がヒトに感染。2005年2月に我が国でも1例目が確認された。

一般の消毒法が無効

二次感染  
の可能性

### 診断

- ①神経症状 主症状は進行性認知症、小脳症状、ミオクローヌス
- ②脳波 基礎律動の不規則化→高振幅鋭徐波→周期性同期性放電(PSD)
- ③MRI 拡散強調画像における大脳皮質・基底核の高信号、変異型CJDでは視床枕兆候(vCJD)
- ④髄液 14-3-3蛋白、タウ蛋白、異常プリオン蛋白(QUIC法)
- ⑤遺伝子 PRNP遺伝子解析
- ⑥剖検 病理診断、ウェスタンブロット法、免疫染色法

### 治療

根本的な治療法は未確立である。他者への感染防止のため、患者の脳脊髄液(変異型CJDでは血液や臓器等)の取扱いには注意を要する。

### 予後

孤発性症例では進行が速く2年以内で死亡する。遺伝性CJDや少数の孤発性CJDは進行が遅く数年に及ぶ。

## プリオン病関連の資料について

### ホームページ

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」と「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」の合同ホームページ  
(<http://prion.umin.jp/index.html>)

プリオン病の解説ページあり。以下のガイドライン・マニュアルがダウンロード可能

- 「プリオン病感染予防ガイドライン（2008年版）完全版」
- 「プリオン病感染予防ガイドライン（2008年版）要約」
- 「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル」（2002年）

### 難病情報センタークロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）

(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/80>)

### ヤコブ病サポートネットワーク

(<http://www.cjd-net.jp/index.htm>)

### 書籍

プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」（編集）  
金原出版株式会社 2010年

## 脳外科手術後の追跡調査に関する説明書（例）

当院であなた(のご家族)に脳外科手術を行った少し前に、同じく脳外科手術を行った患者さんが、極めて稀な脳の病気であるクロイツフェルト・ヤコブ病にかかっておられたことが後になって判明しました。

あなたが手術を行った当時、当院の脳外科手術では(〇〇数)の手術器具セットを使用していました。したがって患者さんに使用した手術器具があなたに使用された可能性があります。なお当然のことながら、手術器具は、通常の消毒・滅菌処理をしたものが使用されておりました。

クロイツフェルト・ヤコブ病は、プリオン蛋白とよばれる蛋白質に異常を来たして起こる病気です。正常なプリオン蛋白は人の脳に普通に存在していますが、何らかの原因でプリオン蛋白に異常をきたすと、それが脳細胞を障害して脳が海綿状に変化します。この異常プリオン蛋白が通常の消毒方法では滅菌が十分でないおそれがあります。症状は歩行時のふらつきから始まり認知症など重篤な精神・神経症状を呈し、最終的に死に至ります。感染しても発症までに長い期間があるとされております。

今回判明した患者さんのかかっていたクロイツフェルト・ヤコブ病は、通常的生活から感染することはないといわれております。数十年前に4例の手術機器による、および2例の深部電極を介した感染が疑われる報告がフランス、イギリスからありましたが、予防措置が講じられるようになってからは、脳外科手術に際し使用機器から感染したという報告はありません。特殊な場合、すなわち感染した脳硬膜等を移植した時などに限って感染の事故が報告されておりますが、今回そのようなものは移植しておりません。

まとめますと、非常に可能性は低いのですが、通常の消毒・滅菌を行ったのみの手術器具を介した感染が完全に否定できません。したがって現時点では手術後10年程度発症の有無を見ていく必要があります。あなたについては現在の時点で手術後〇〇年を経過しており、残り〇〇年間程度観察が必要になります。

国民の健康をあずかる厚生労働省では、稀な上に未知な部分が多い病気であることから、これまでの同じような事例に対し、念には念を入れて対応していく方針をとっています。今回この方針にしたがい、厚生労働省ならびに同研究班からの指示・指導の許に、同じ手術機器を使用した可能性のあるあなた(とそのご家族)にこの事実をご説明し、今後の追跡調査のご協力をお願いすることとなりました。

1. 追跡調査について

- 追跡調査期間は暫定的に〇〇年間とし、西暦〇〇年まで、当院で年1回程度の診察をうけていただくことをご承知下さい。
- なお、何らかの異常を感じた際には、いつでも速やかに受診してください。

2. 日常生活等

- 通常の生活で他者へCJDを感染させる危険はありません。
- 定期的に（1年に1回）手術を受けた医療機関を受診してください。

3. 医療機関受診時

- 脳・脊髄への外科手術を受ける場合は、フォローアップをしている脳外科医に相談してください。
- 腹部手術、交通外傷については主治医にリスク保有可能性者であることを伝えてください。
- 日常診療については、原則として感染させる危険がないので、リスク保有可能性者であることを申告する必要はありません。

4. 献血・臓器提供等の際

- 献血、移植のための臓器・骨髄・角膜等の提供は控えてください。

連絡先

〇〇病院

院長 〇〇 〇〇

脳神経外科部長 〇〇 〇〇

所在地〇〇〇〇〇〇〇〇

TEL 〇〇〇〇〇〇〇〇

患者 \_\_\_\_\_ 様に対して、上記の内容を説明いたしました。

平成〇〇年〇〇月〇〇日 説明者 医師（署名）

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

同意書

平成〇〇年〇〇月〇〇日

上記の説明を受け、追跡調査に同意いたします。

患者・家族氏名（署名）

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## CJD リスク保有可能性者の日常生活と医療機関受診時の留意事項

### 1. 日常生活等

- 通常の生活で他者へ CJD を感染させる危険はありません
- 定期的に（1年に1回）手術を受けた医療機関を受診してください

### 2. 医療機関受診時

- 脳・脊髄への外科手術を受ける場合は、フォローアップをしている脳外科医に相談してください
- 腹部手術、交通外傷については主治医にリスク保有可能性者であることを伝えてください
- 日常診療については、原則として感染させる危険がないので、リスク保有可能性者であることを申告する必要はありません

### 3. 献血・臓器提供等の際

- 献血、移植のための臓器・骨髄・角膜等の提供は控えてください

緊急時連絡病院

病院名： \_\_\_\_\_

所在地： \_\_\_\_\_

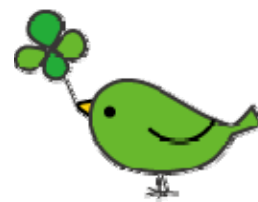
担当者： \_\_\_\_\_

電話： \_\_\_\_\_

Fax： \_\_\_\_\_

メール： \_\_\_\_\_

## ご自分やご家族がプリオン病に感染しているか可能性があり 将来発症するかもしれないと言われた方々のための Q&A



### Q1 プリオン病の情報は、どこで入手できますか？

**A1** プリオン病は稀少疾患ですので、わからないことが沢山あるのは当然です。疑問があれば遠慮なく主治医に質問してください。インターネットをお使いになる方は、以下のサイトで情報を得ることができます。

- プリオン病調査研究班のホームページ  
<http://prion.umin.jp/index.html>
- 難病情報センターの疾患情報ホームページ  
プリオン病（1）クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/80>  
プリオン病（2）ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/88>  
プリオン病（3）致死性家族性不眠症（FFI）  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/51>
- ヤコブ病サポートネットワークのホームページ  
<http://www.cjdnet.jp/>

### Q2 プリオン病の可能性について話を聞いて、心理的にとても落ち着かない気持ちになっています。どうしたらよいのでしょうか？

**A2** プリオン病に罹っているかもしれないと聞いて、大きな精神的ショックを感じたり、不安や怒りなど様々な感情が出てくるのは当然のことであり、なくす必要はありません。気持ちの整理に必要な時間は人によって異なりますが、多くの方はご自身で状況を受け止め気持ちを整理していく力を持っていますので、少しずつ落ち着いていくでしょう。

不安などが大きくて日常生活に支障を来していたり、うつ状態のように感じているときは、心療内科や精神科に相談してみるのも一つの方法です。また、自分自身で気持ちの整理をしていくとしても、途中の段階で人に話を聞いてもらったり、医療相談室や心理カウンセリングの機会などを利用して自分の気持ちと向き合ったりすることも有効です。

**(裏に続く)**

### Q3 プリオン病に詳しい専門家の心理カウンセリングを受けたほうがよいでしょうか？

**A3** 心理カウンセリングは必須ではありませんが、自分の気持ちと向き合い気持ちを整理していく過程で助けになる一つの方法として、上手に利用することは有用です。大きな病気に直面したときの心の苦しさには共通部分が多いので、心理カウンセラーが病気の詳細を知らなくても、病気に直面した人やその家族の心理的苦痛は十分理解してもらえます。心理カウンセリングは一般的に、精神科医、心療内科医、臨床心理士、その他の心理専門職、メディカル・ソーシャル・ワーカー（MSW）などによって実施されていることが多いので、身近にこれらの人々がいれば相談してみましょう。

また、プリオン病研究班では、田村智英子が、プリオン病に詳しい立場からの心理支援を担当しております。プリオン病に詳しい人に気持ちを聞いてもらったり悩みや心配を相談したいと思われる方は、遠慮なく以下にご連絡ください。日程の調整がつけば全国どこでもまいります。なお、原則としてカウンセリングは面談にて行い、電話やメールでは簡単なご連絡のみとさせていただきます。医療者の方からのご相談にも対応しております。

田村智英子との面談を希望される方はこちらまで  
(主治医の先生からご連絡いただいてもかまいません)

田村智英子

FMC 東京クリニック

〒102-0072 東京都千代田区飯田橋 1-3-2 曙杉館 2 階

TEL : 03-3221-0333 FAX : 03-3221-0337

電子メール : c\_tamura@t3.rim.or.jp (cの後はハイフンではなくアンダスコア)



このチラシは、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班の研究の一環として、同研究班研究分担者 田村智英子が作成いたしました。

この冊子に関するご意見、お問い合わせは、  
田村 智英子 (E-mail : c\_tamura@t3.rim.or.jp ) までお願いします。

2015 年10月11日第2版

リスク保有可能性者の個票（2回目以降用）

病院名：

記入日： 年 月 日

フォローアップ日： 年 月 日

記入者：

登録#：

患者氏名イニシャル（例：厚生太郎 KT）：

性別： M F

生年月日(西暦)： 年 月 日

※以下、[ ]にチェックをしてください

フォローの方法

当院外来

他院へ依頼し、年1回の当院受診：

経過あるいは気になる症候・新たな症候：

特に変化なし

変化有り：内容：

MR I (CT)撮影日(1年以内)： 年 月 日)：

異常信号等なし

異常有り：所見：

施行せず：理由：

脳波検査日(1年以内)： 年 月 日)：

異常所見なし

異常有り：所見：

施行せず：理由：

手術・献血・臓器提供の有無(1年以内)：

なし

あり：内容：

心理的ケアの状況：

希望なし

希望により面接等施行：内容：

その他の特記事項：

なし

あり：内容：



リスク保有可能性者の個票（初回用）

病院名：

記入日： 年 月 日

記入者：

登録#：

患者氏名イニシャル（例：厚生太郎 KT）：

性別： M F

生年月日(西暦)： 年 月 日

原疾患：

術式：

開頭・穿孔の有無： 有  無

手術日： 年 月 日

告知日： 年 月 日

告知者： 記入者と同じ  記入者と異なる → 同席者  
[ ]

告知対象者： 本人、その他[ ]

告知の仕方： 面接  手紙  その他[ ]

フォローの方法： 貴院外来  転院  その他[(転院先など)  
]

神経所見：

経過あるいは気になる症候・新たな症候：

特になし

有り：内容：

MR I (CT)撮影日(1年以内： 年 月 日)：

異常信号等なし

異常有り：所見：

施行せず：理由：

脳波検査日(1年以内： 年 月 日)：

異常所見なし

異常有り：所見：

施行せず：理由：

手術・献血・臓器提供の有無(1年以内)：

なし

あり：内容：

心理的ケアの状況：

希望なし

希望により面接等施行：内容：

その他の特記事項：

なし

あり：内容：