

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(難治性疾患政策研究事業)

プリオン病のサーベイランスと
感染予防に関する調査研究

令和元年度 総括・分担研究報告書

令和 2 (2020) 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 FY2019,

Summary/Shared Research Report

March, 2020

Chairperson : Hidehiro MIZUSAWA, MD, PhD.

National Center of Neurology and Psychiatry

目次

I. 総括研究報告	1
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)	
II プリオン病のサーベイランス結果	15
III. 分担研究報告	
1. 全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の疫学像(1999年～2019年) .. 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 .. 55 金谷 泰宏 (東海大学医学部臨床薬理学)	
3. サーベイランスの諸問題 (特に未回収問題) について .. 59 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)	
4. 令和元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 .. 63 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 .. 67 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. MRI 拡散強調画像で両側視床枕に高信号域を呈したプリオン病の1例 .. 71 山田 正仁 (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科脳老化・神経病態学(脳神経内科学))	
7. 新潟・群馬・長野におけるプリオン病の発生状況 .. 77 小野寺 理 (新潟大学脳研究所神経内科学分野)	
8. 2019年度 神奈川県・静岡県・山梨県のプリオン病サーベイランス調査 .. 79 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)	
9. 最近の愛知、岐阜、三重の3県におけるプリオン病サーベイランス結果 .. 81 道勇 学 (愛知医科大学医学部 神経内科学)	
10. 近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況 .. 83 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 .. 85 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状況 .. 89 松下 拓也 (九州大学病院脳神経内科)	
13. プリオン病における画像診断基準の検討 .. 91 原田 雅史 (徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野)	

14.	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	93
	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）	
15.	サーベイランス遺伝子解析	97
	北本 哲之（東北大学大学院医学系研究科）	
16.	クロイツフェルトヤコブ病 MV 2K+Cの臨床病理学的研究	103
	村山 繁雄（東京都健康長寿医療センター神経内科）	
17.	MM2皮質型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD-MM2c)における 病初期の脳波の特徴	107
	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（神経内科））	
18.	GSS-P102Lの臨床疫学的検討（続報）	115
	村井 弘之（国際医療福祉大学 脳神経内科）	
19.	プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究	119
	齊藤 延人（東京大学医学部附属病院）	
20.	CJDハイリスク手技に使用される軟性内視鏡滅菌	121
	太組 一朗（聖マリアンナ医科大学脳神経外科）	
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	125
V.	特筆業績	133
VI.	プリオン病感染予防ガイドライン（2020年度版）	
	プリオン病診療ガイドライン2020	154

I . 総括研究報告

令和元年度 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	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
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	東海大学医学部臨床薬理学
研究分担者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク
研究分担者：原田雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野
研究分担者：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究科 運動障害リハビリテーション分野
研究分担者：太組一朗	聖マリアンナ医科大学脳神経外科
研究分担者：佐々木秀直	北海道大学大学院医学研究院神経内科
研究分担者：青木正志	東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座神経内科学分野
研究分担者：小野寺理	新潟大学脳研究所神経内科学分野
研究分担者：田中章景	横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学
研究分担者：道勇 学	愛知医科大学医学部神経内科学
研究分担者：望月秀樹	大阪大学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	国際医療福祉大学脳神経内科
研究分担者：松下拓也	九州大学病院神経内科
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病理態学分野(脳神経内科)
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：黒岩義之	財務省診療所
研究協力者：田村智英子	FMC 東京クリニック 医療情報・遺伝子カウンセリング部
研究協力者：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 年から続いている。プリオン病のサーベイランスによる疫学調査は指定難病の臨床調査個人票ルート、感染症届出ルート、遺伝子・髄液検査ルートの三つが確立しており、日本全国を 10 ブロックに分け、各ブロックに地区サーベイランス委員を配置し迅速な調査を行うと共に、それぞれ遺伝子検査、髄液検査、画像検査、電気生理検査、病理検査、脳神経外科、倫理問題を担当する専門委員を加えて年 2 回委員会を開催している。1999 年 4 月 1 日から 2020 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 3716 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 79.8%(WB)、74.1% (ELISA)、総タウ蛋白が 75.7%、RT-QUIC が 71.8%と高感度であり、特異度は夫々 82.2%、88.9%、77.2%、99.3%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令和元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。また、プリオン病の感染予防のためのガイドラインをガイドライン作成委員会を構成して作成し発行した。

これまで、将来のプリオン病の治験のために病態、とくに自然歴の解明を進めているオールジャパンの研究コンソーシアム JACOP(Japanese Consortium of Prion Disease)に対して、サーベイランスを介した患者登録に協力してきたが、令和元年度は、平成 28 年度に準備し平成 29 年度に運用開始し、平成 30 年度に回収を進めた、サーベイランス調査と JACOP による自然歴調査の同意取得を同時に行う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の同意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、令和 2 年 3 月までの間で総数約 1000 件に増加した。今後は、登録した症例の調査の継続・分析と、転院等による調査中断への対応策を工夫することが必要である。

A. 研究目的

本研究の主な目的は、発症頻度は極めてまれではあるが発症機序不明の致死性感染症であるプリオン病に対して、その克服を目指して、①わが国におけるプリオン病の発生状況や、新たな医原性プリオン病の出現を監視し、②早期診断に必要な診断方法の開発や患者・家族等に対する心理カウンセリング等の支援を提供することにより、診断のみならず、社会的側面もサポートし、③プリオン対応の滅菌法を含め、感染予防対策を研究し周知することで、プリオン病患者の外科手術を安全に施行できるような指針を提示し、④手術後にプリオン病であることが判明した事例を調査して、器具等を介したプリオン病の二次感染対策をするとともにリスク保有可能性者のフォローアップを行い、⑤現在開発中のプリオン病治療薬・予防薬の全国規模の治験研究をサポートすることである。

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

とくに牛海綿状脳症からの感染である変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)、わが国で多発した医原性である硬膜移植後

CJD を念頭に、研究班内にサーベイランス委員会を組織し全国都道府県のプリオン病担当専門医と協力してサーベイランスを遂行する。二次感染の可能性のある事例についてはインシデント委員会を組織して、実地調査・検討・予防対策・フォローアップを行う。

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

臨床の側面からは、各病型や個々の症例の臨床的問題や特異な点、新しい知見を検証することにより、疾患の病態に関する情報をより正確かつ、患者や家族に有用なものとし診療に寄与する。また、脳外科手術を介した二次感染予防対策として、インシデント委員会を組織し、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。このために、感染予防ガイドラインを作成し医療関係者と一般国民の双方への啓発も積極的に進める。

JACOP での自然歴調査に登録される症例数を増加させるとともに、できるだけ早く調査を行うために、平成 28 年度に準備開始し平成 29 年度に運用開始した、自然歴調査とサーベイランス研究を一体化する、システムを令和元年度も継続運用し、問題点を整理修正して、一体化事業を推進した。この一体化事業により、プリオン病発症時に、主治医が暫定的な診断を行い、ほぼ確実例もしくは疑い例については、すぐに患者・家族に研究・調査の説明をして、サーベイランスと自然歴調査の両者に対する同意を得て登録と同時

に自然歴調査を開始する。運用開始後、自然歴調査の登録数の統計を行い、本システムの効果を検討する。また、上記調査の調査票はデジタル化されたことにより、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。令和元年度もタブレットによる委員会討議の運営を実際に行い、改善を進める。

B. 研究方法

全国を10のブロックに分けて各々地区サーベイランス委員を配置し、脳神経外科、遺伝子検索、髄液検査、画像検査、電気生理検査、病理検査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2020年2月までに7637人を調査し、3716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。また臨床的に孤発性CJD(sCJD)が疑われたが、頭部MRI-DWIで両側視床枕に高信号を呈した1例を経験し報告した。

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。令和元年度は新規のインシデント事案が1件あり、現地調査を行った。継続して、フォローアップ支援の対応中である。これまでに18事例がフォローアップの対象となっている。このうち今年度末までに10事例の10年間のフォローアップ期間が終了しており、これまでのところ、二次感染の発生はな

いことを報告した。

北本哲之研究分担者は、平成 30 年 10 月 1 日から令和元年 9 月 30 日までのプリオン蛋白遺伝子を解析した。症例数は、全部で 291 例であった。このうち、プリオン蛋白遺伝子に変異を認めたのは、67 例であり、例年通り V180I 変異が最多の 46 例であった。

中村好一研究分担者は、平成 30 年 9 月までにサーベイランス委員会でプリオン病と認定された症例 3639 人(前年度から 223 人増加)の主な病態分類別の分布を報告した。内訳は、孤発性 CJD が 2789 人(76.6%)、遺伝性 CJD が 593 人(16.3%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(GSS)が 144 人(4.0%)、硬膜移植歴を有する CJD が 91 人(2.5%)だった。プリオン病の罹患率は主に高齢者で年々増加しているが、以前は診断がつかずに死亡していた症例(主に高齢層)が適切にプリオン病と診断されるようになったことが要因と考えられた。

金谷泰宏研究分担者は、遺伝性プリオン病は、sCJD との比較において、男女比はより女性に多い傾向を示した。PSD は sCJD (93.5%) に比して陰性の傾向が強く、髄液検査では蛋白増(30.7%)、NSE 増(84.6%)、14-3-3 増(81.4%)と sCJD に比していずれも低い傾向が示された。臨床所見については、ミオクローヌス(28.7%)、錐体路症候(32.1%)、錐体外路症候(29.2%)が sCJD より高い頻度で出現する傾向が示された。一方で、小脳症候(50.8%)は sCJD との比較において出現頻度は低い傾向が認められた。精神症候については有意な差は認められなかった。

2004~2008 年度に国に登録のあった症例を用いた解析を試みたが、生存期間が長期に至る症例が含まれる等、個別の症例についての検証の必要性を示唆した。

原田雅史研究分担者は、孤発性 CJD の画像所見の要点として下記のようにまとめた。1)拡散強調像(DWI)で初期には左右非対称な大脳皮質リボン状高信号や線条体の前方優位な高信号を認める。進行とともに両側性、対称性になる。2)視床に信号変化を伴うことがある。3)腫脹は通常伴わない(但し V180I では伴うことがある)。4)辺縁系や中心前回を避ける傾向がある。5)MM2 孤発性 CJD のうち、皮質型では DWI での皮質の高信号を伴うが、視床型では異常信号を認めない。

佐藤克也研究分担者は、プリオン病サーベイランスにおける、ヒトプリオン病患者の髄液中のバイオマーカーの有効性を明らかにすることを目的として、平成 23 年 4 月 1 日から平成 30 年 11 月 1 日までの長崎大学感染分子解析学教室・運動障害リハビリテーション学講座に依頼された検体(4213 症例)において、ヒトプリオン病患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカー(14-3-3 蛋白 WB、14-3-3 蛋白 ELISA、総タウ蛋白、RT-QUIC 法)では感度は 79.8%、74.1%、75.7%、71.8% 特異度は 82.2%、88.9%、77.2%、99.3%であった。RT-QUIC 法は 100%ではなく、偽陽性症例は 13 例であった。早期における QUIC 法の検出は低い、PSD が出現する時期は QUIC 法の検出率は高くなることを報告した。

村山繁雄研究分担者は、プリオン病剖

検促進のために、高齢者ブレインバンク生前献脳同意登録システムを適用することで、剖検の確保と、臨床・画像・病理連関をよりスムーズに行うことができたことを報告した。平成31年度はプリオン病終末期医療の問題点を、Wernicke脳症を合併した他院搬送剖検例の経験を含め報告した。平成31年・令和元年度は、type 2 MV K+C型について、新しい画像・病理連関を記載、診断への有用性を述べた。

太組一朗研究分担者は、CJDハイリスク手技に使用される神経内視鏡（硬性鏡と軟性鏡に大別され、軟性内視鏡はその柔軟可動性を生かし、脳神経外科手術で頻用され、手術手技は保険収載されている）の中でも軟性内視鏡は構造上、オートクレーブ滅菌・WD滅菌ができない現状において軟性内視鏡の滅菌について検証したところ、添付文書がガイドラインを遵守していない事実を報告した。次の添付文書17版改定では、最新のプリオン病感染予防ガイドラインを意識したものとされることを製造販売業社に要請した。

佐々木秀直研究分担者は、北海道地区で平成31年1月から令和元年12月にかけて、CJDが疑われた14名のサーベイランスを実施し、孤発性CJD7名と遺伝性CJD1名を報告した。昨年度サーベイランス調査を行った患者1名について緩徐進行性の皮質徴候を主症状とし、プリオン病診断基準上は否定例だが、病理解剖の結果MM2C-CJDと確定診断した。この症例では拡散強調像における皮質の高信号と、死後脳脊髄液からのプリオン関連蛋白が診断上有用であると報告した。

青木正志研究分担者は、東北地区プロ

ックのサーベイランス結果を報告した。プリオン病疑いとして調査依頼を受けた症例は、平成31（令和元）年度の1年間で23例であり、内訳としては、青森県4例、岩手県3例、秋田県2例、宮城県10例、山形県0例、福島県4例であった。平均年齢は72.4歳、男性10例、女性13例であった。プリオン病を否定できた症例は6例、26%となった。遺伝子変異を伴うプリオン病の症例は、今年度は見いだせず、すべて孤発性のプリオン病であった。

小野寺理研究分担者は、令和元年度の新潟・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21件あり、全例の臨床情報が確認できたことを報告した。さらに情報が未回収であった11例の臨床情報が確認できた。臨床情報の確認できた32例を、令和元年9月と令和2年2月のサーベイランス委員会で検討し、その内訳は孤発性CJD probable 13例、possible 4例、遺伝性CJD probable 8例、プリオン病否定例3例、診断不明3例、判定保留1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、委員会における症例の検討と、追加情報収集が必要な症例の家族・主治医と連絡を取り、調査後の経過、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、昨年につき、GSS-P105L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。③MM2c型孤発性CJDの初期の脳波の特

徴を解析した。

村井弘之研究分担者は、サーベイランス委員会のデータより、全国で合計 124 例の GSS-P102L 症例を集積し、MRI 高信号を有する例は有しない例と比べ、①無動無言状態にいたるまでの期間、②全経過（月）が有意に短かった。脳波における PSD の有無で比較すると有意差はなかった。GSS-P102L は九州在住もしくは九州出身者の占める割合は 77.4%であった。九州居住者における北部と南部の二大集積地で比較したところ、北部の方が、全経過（月）が有意に短かった。同一家系内に進行の早い症例と進行の遅い症例が混在することもあった。

塚本忠研究分担者は、①関東圏（栃木県、埼玉県、茨城県、千葉県、東京都）のサーベイランス業務を遂行した。またサーベイランス委員会事務局として未回収調査票の数、ブロックごとの回収率などを報告した。調査票その他の書類のデジタル化を進め、サーベイランス調査と自然歴調査の同時開始・事務一体化を進めた結果、自然歴調査の登録件数は 2020 年 3 月末で約 1000 件となり、ネットワーククラウド上に構築したサーベイランス調査票データベースを利用して、ペーパーレスで 2019 年度の 2 回のサーベイランス委員会を施行するに成功した。画像ストレージをより操作が簡易なものに移行した。

田中章景研究分担者は、神奈川県・静岡県・山梨県 3 県でプリオン病患者のサーベイランス調査を行い（年間 100~150 例程度）、同地域で発生したインシデント調査にも適宜同行している。富士川流域の山梨・静岡県では、とくに E200K 変異を

有する遺伝性 CJD（gCJD-E200K）の発症が多く、その臨床的特徴を調査し、gCJD-E200K と孤発性 CJD との違いを明らかにした。

道勇学研究分担者は、平成 31 年 4 月 1 日から、令和元年 3 月 31 日までの東海ブロック（愛知県、岐阜県、三重県）におけるプリオン病疑いでサーベイランスに挙げられた各症例の調査を行い、診断確実性について検討した。

望月秀樹研究分担者は、平成 27 年 4 月以降令和元年 10 月末までの近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況を報告した。合計 347 例について調査依頼があり、155 例から調査結果の回答が得られている。また、平成 23 年より平成 25 年度末までに、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、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 10 月末までの時点で 147 例から調査結果の回答が得られている。

阿部康二研究分担者は、中国四国地区におけるプリオン病の実態を明らかにした。すなわち、平成 29 年 10 月から令和元年 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 33 例、うち孤発性 CJD 28 例、遺伝性 CJD 5 例であった。また診断不明あるいは他の疾患による保留または否定が 15 例であった。当該地区における平成 11 年 4 月から令和元年 9 月の通算では、感覚自律神経ニューロパチー症例を含めると 331 例がプリオン病（確実、ほぼ確実、疑い）と判定された。その内訳は、孤発性 CJD 268 例（81.0%）、遺伝性 CJD

57 例 (17.2%)、獲得性 CJD(硬膜移植後) 6 例 (1.8%) 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 41 例 (72.0%)、M232R 10 例 (17.5%)、感覚自律神経ニューロパチー p.Asp178fs 2 例 (3.5%)、E200K 1 例 (1.8%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (P102L) 2 例 (3.5%)、家族性致死性不眠症 D178N 1 例(1.8%)の順であった。当該地域においては、全国統計に比べて、V180I の頻度が非常に高いことが特徴である。

松下拓也研究分担者は、平成 31-令和元年度に九州・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。41 例についてサーベイランスを行い、孤発性 CJD は確実例 1 例、ほぼ確実例 13 例、疑い例 1 例、遺伝性プリオン病については家族性 CJD 5 例 (V180I 変異 4 例、M232R 変異 1 例)、GSS 5 例 (P102L 変異 5 例) であった。12 例についてはプリオン病は否定的とされ、診断不明 1 例、3 例は保留となった。

D. 考察と結論

本研究班はプリオン病のサーベイランスとインシデント対策を主目的としており、昨年度に続き、診断能力の向上、遺伝子検索、バイオマーカー検査の精度の向上、画像読影技術や感染予防対策などの面で更なる成果が得られた。特にサーベイランス体制は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 1 件であり、フォローアップを継続中である。令和元年末までに 18 のインシデント事例が確認されている。このうち令和元年度まで 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。また、日本神経学会、関連学会の協力を得て感染予防ガイドライン作成委員会を構成し、感染予防ガイドラインを作成・発行した。

国際的にも、論文による学術情報の発信のみならず、令和元年度は、カナダで開催された PRION2019 (カルガリー)や APPS2019 (埼玉) 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

F. 研究発表

1. 論文発表

巻末の「研究成果の刊行に関する一覧表」を参照

2. 学会発表

- 1) Tsukamoto T, Yabu-uchi N, Uchiyama Y, Kizaki N, Nakagawa I, Mizusawa H. Application of the cloud database in the management of prion disease surveillance questionnaire. AAN2019, Philadelphia, 5.5, 2019.
- 2) Mizusawa H. Nanbyo (Rare disease) policy in Japan. 2019 Annual Meeting of the Society for Neurological Rare Disorders-Taiwan (SNeRD-T). Taipei Taiwan, 9.8, 2019.
- 3) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi, A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of “sporadic CJD” with history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. Asian Pacific Prion Symposium 2019, Wako, 10.3-4, 2019.
- 4) Mizusawa H. Iatrogenic a-beta transmission. World Congress of Neurology. Dubai, United Arab Emirates. 10.31, 2019.
- 5) Mizusawa H. Prion disease as a neurological disease. Special Session 06 : Neurology and ICD-11, 60th Annual Meeting of Japanese Society of Neurology, Osaka, 5.25, 2019.
- 6) 三浦義治, 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 濱口 毅, 中道一生, 高橋健太, 鈴木忠樹, 高橋和也, 雪竹基弘, 野村恭一, 原田雅史, 三條伸夫, 船田信顕, 岸田修二, 西條政幸, 水澤英洋, 山田正仁. 日本国内発症進行性多巣性白質脳症患者の疫学調査と解析. 第60回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.25, 2019.
- 7) 水澤英洋. 本邦のプリオン病のサーベイランスとその実態. 第60回日本神経病理学会総会学術研究会, 名古屋市, 7.16, 2019.
- 8) 水澤英洋. 特別講演. 脳科学の研究と今後の動向などについて. 脳科学ユニットキックオフシンポジウム, 長崎大学脳科学ユニット, 長崎市, 8.26, 2019.
- 9) 坂井健二, 浜口 毅, 三條伸夫, 村井弘之, 岩崎 靖, 濱野忠則, 本間真理, 篠原もえ子, 野崎一朗, 中村好一, 北本哲之, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated CJD. 第7回日本アミロイドーシス学会学術集会, 東京, 8.30, 2019.
- 10) 塚本 忠, 藪内奈津子, 内山裕子,

- 木崎菜津子, 中川いずみ, 水澤英洋. プリオン病サーベイランス調査票のデジタル化およびクラウド化. 第24回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11, 2019.
- 11) 濱口 毅, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄, 高尾昌樹, 佐藤克也, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. MM2 視床型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床像. 第24回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11, 2019.
- 12) 濱口 毅, 山田正仁. 医療行為によるアミロイドβタンパク質病理の個体間伝播. 第24回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 2019.10.11-12
- 13) 山田正仁. 伝播から見たプリオン病と神経変性疾患. 第116回日本内科学会総合・講演会, 名古屋, 2019.4.26-28
- 14) 山田正仁, 濱口 毅. ヒトにおけるプリオン病と類縁疾患の伝播. 第60回日本神経病理学会総合学術研究会, 名古屋, 2019.7.14-16
- 15) Matsubayashi T, Akaza M, Sanjo N, Hamaguchi T, Hayashi Y, Shimohata T, Yamada M, Yokota T. Focal sharp waves are specific in the early stage of MM2 cortical form of sCJD. Asian Pacific Prion Symposium 2019 (APPS2019), Waiko, October 3-4, 2019.
- 16) 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 牧野伸子, 青山泰子, 松原優里, 濱口毅, 山田正仁, 水澤英洋. 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, 2019.1.30-2.1
- 17) 坂井健二, 三條伸夫, 村井弘之, 岩崎靖, 濱野忠則, 本間真理, 中村好一, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated CJD. 第24回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 2019.10.11-12
- 18) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura CJD. 第38回日本認知症学会学術集会, 東京, 2019.11.7-9
- 19) 濱口 毅, 山田正仁. プリオンとしてのアミロイドβ蛋白. 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, 東京, 2019.2.8
- 20) Hamaguchi T, Goto R, Ono K, Yamada M. Cross-seeding effect of protein aggregates derived from foods on Aβ deposition in mouse brain. 第60回日本神経学会学術大会, 大阪, 2019.5.22-25
- 21) 濱口 毅, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄, 高尾昌樹, 佐藤克也, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. MM2視床型孤発性Creutzfeldt-Jakob 病の臨床像. 第24回日本神経感染症

- 学会総会・学術大会, 東京, 2019.10.11-12
- 22) 濱口 毅, 小松潤史, 坂井健二, 篠原もえ子, 山田正仁, 青木 悟, 池内健. 若年発症脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血の2例. 第155回日本神経学会東海北陸地方会, 金沢, 2019.10.26
- 23) 濱口 毅, 後藤律子, 小野賢二郎, 山田正仁. 食品由来蛋白質凝集体のAβetaとのcross-seeding効果の検証. 第38回日本認知症学会学術集会, 東京, 2019.11.7-9
- 24) 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 牧野伸子, 青山泰子, 松原優里, 浜口毅, 山田正仁, 水澤英洋. 全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の記述疫学 (1999-2019). 第30回日本疫学会学術総会 (2020年2月20日-2月22日, 京都), J Epidemiol. 2020;30 (supplement 20):115.
- 25) 佐藤克也. Realtime quaking induced conversion (RTQuIC) 法を利用した認知症診断. 第38回日本認知症学会学術集会. 東京. 2019年11月9日
- 26) 佐藤克也. シヌクレイノパチーのバイオマーカー. 第37回日本神経治療学会学術集会. 横浜. 2019年11月6日
- 27) 佐藤克也. 脳腫瘍が多発した肺炎球菌性髄膜炎の1剖検例. 第24回日本神経感染症学会総会・学術大会. 東京. 2019年10月11日
- 28) 佐藤克也. ヒトプリオン病患者におけるバイオマーカーの検討. 第24回日本神経感染症学会総会・学術大会. 東京. 2019年10月11日
- 29) 佐藤克也. RT-QuIC法を応用したプリオン病患者のホルマリン固定能と病理ブロックからのプリオンシーリング活性の固定法の挑戦. 名古屋. 2019年7月16日
- 30) 佐藤克也. ヒトプリオン病患者におけるバイオマーカーの検討. 大阪. 第60回日本神経学会学術大会. 2019年5月25日
- 31) 村山繁雄. PART と SNAP の最新知見 老化に伴う TDP43 蛋白蓄積症. Dementia Japan 2019; 33: 496.
- 32) 豊島貴信, 中村洋祐, 中山智央, 伊藤規絵, 大久保由希子, 小林信義, 千葉進, 岩田育子, 矢部一郎, 佐々木秀直. 剖検によりはじめて診断に至った孤発性Creutzfeldt-Jakob病 (sCJD) MM2皮質型の80代男性例. 日本神経学会北海道地方会. 札幌. 2020年3月7日→9月予定
- 33) 岩田育子, 矢部一郎, 濱田晋輔, 白井慎一, 松島理明, 森若文雄, 佐々木秀直. 北海道におけるプリオン病サーベイランス状況について. 日本神経学会北海道地方会. 札幌. 2020年3月7日→9月予定
- 34) Kori K, Sanjo N, Yagi Y, Sato T, Yokota T. Distinguishing multiple sclerosis and primary CNS lymphoma by quantifying micro RNA

- in cell-free CSF. 第60回日本神経学会学術大会（口演英語、医学生・研修医優秀候補）．大阪，5月25日，2019年
- 35) Takahashi S, Miyamoto S, Sanjo N, Yokota T. Width of the third ventricle is a high-sensitive biomarker for deep grey matter atrophy in chronic progressive type of neuro-Behçet's disease. 第60回日本神経学会学術大会（口演英語、医学生・研修医最優秀賞受賞）．大阪，5月25日，2019年
- 36) 野田浩太郎，八木洋輔，西田陽一郎，石橋哲，三條伸夫，横田隆徳. IVIg投与に関連して血栓症を起こした3例の報告と血栓症発症リスクの考察. 第60回日本神経学会学術大会，大阪，5月25日，2019年
- 37) Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Nishida Y, Hattori T, Nagata T, Tomiyama T, Yokota T. Quantitative measurement of amyloid beta oligomer in mouse brain using dot blot assay. Alzheimer's Association International Conference 2019, Los Angeles, CA, USA, July 14-18, 2019.
- 38) 玉木香菜，三條伸夫，西田陽一郎，横田孝徳. 抗アクアポリン4(AQP4)抗体陽性視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)における脊髄病変と臨床所見の解離の特徴. 第31回日本神経免疫学会学術集会，千葉，2019年9月26-27日（ポスター）
- 39) 野田浩太郎，八木洋輔，西田陽一郎，石橋哲，三條伸夫，横田隆徳. 神経免疫疾患に対するIVIg施行に関連した血栓症発症リスクの考察. 第31回日本神経免疫学会学術集会，千葉，2019年9月26-27日（ポスター）
- 40) 柳平貢，西田陽一郎，石橋哲，三條伸夫，横田隆規. エクリズマブ加療中に臨床症状と血清補体価を経時的に評価した重症筋無力症の一例. 第31回日本神経免疫学会学術集会，千葉，2019年9月26-27日（ポスター）
- 41) 藤田明日菜，三條伸夫，西田陽一郎，今井耕輔，松林泰毅，森尾友宏，横田隆徳. 非血縁者間同種造血幹細胞移植に伴う免疫異常を背景とした重症肺炎球菌性髄膜炎の37歳女性例. 第24回日本神経感染症学会総会・学術大会，東京. 2019年10月11-12日.（学会賞 優秀口演 症例報告部門候補、学会長賞候補）．
- 42) Murai H, Nakamura Y, Matsushita T, Kitamoto T, Tsuboi Y, Sanjo N, Yamada M, Mizusawa H. Epidemiological study of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. The 24th World Congress of Neurology 2019.10.27-31 Dubai
- 43) 塚本 忠，石川清美，片岡信子，大町佳永. 地域をつなぐ認知症検診の試み 「ブレインヘルスプロジェクト」．国立病院総合医学会講演抄録集 73回 Page P2-2-1691 (2019.11)
- 44) 花井亜紀子，大野木雅子，塚本 忠，三山健司. 神経筋疾患専門病院の看

護師による自宅訪問. 国立病院総合
医学会講演抄録集 73 回 Page P2-2-
1364 (2019.11)

- 45) 簾田 歩, 花井亜紀子, 角張裕佑, 坪
内綾香, 清水功一郎, 佐藤雅子, 佐伯
幸治, 塚本 忠, 三山健司. パーキン
ソン病患者の退院支援. 多職種連携
から考察したソーシャルワーカーの
役割. 国立病院総合医学会講演抄録
集 73 回 Page P1-1-101 (2019.11)
- 46) 塚本 忠, 高橋祐二. パーキンソン病
の前庭誘発筋電位(VEMP)の左右差
について. 臨床神経学(0009-18X)59
巻 Suppl. Page S270 (2019.11)
- 47) 塚本 忠, 西川典子, 高橋祐二. レビ
ー小体型認知症に合併したむずむず
陰部症候群に関する考察.
Dementia Japan (1342-646X) 33 巻
4 号 Page541 (2019.10)
- 48) 花井亜紀子, 大野雅子, 塚本 忠, 三
山健司. 筋萎縮性側索硬化症患者の
退院後の療養支援. 専門病院の自宅
訪問. 日本難病医療ネットワーク学
会機関誌 (2188-1006) 7 巻 1 号
Page96(2019.11)
- 49) 塚本 忠, 藪内奈津子, 内山祐子, 木
崎菜津子, 中川いずみ, 水澤英洋. プ
リオン病サーベイランス調査票のデ
ジタル化およびクラウド化.
Neuroinfection (1348-2718) 24 巻 2
号 Page165 (2019.09)
- 50) 稲川拓磨, 宮崎将行, 塚本 忠, 西川
典子, 岡崎光俊, 高橋祐二, 中込和幸
認知症外来を受診した抗 LGI-1 抗体
による自己免疫性脳炎の 1 例.精神神

経学雑誌(0033-2658) 121 巻 9 号
Page742(2019.09)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

- 1) 名称： α -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, 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 γ 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
〔2019（令和元）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・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（令和元）年9月5日、6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（令和元）年8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7182件（重複例を含む）の情報を得ている。このうち2019（令和元）年9月6日現在までに合計3639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、2014（平成26）年が285例で最も多く、次いで2011（平成23）年（255例）、2012（平成24）年（254例）、2015（平成27）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3639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2789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593例（16%、このうち580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144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16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69.3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2613例で実施されており、このうち20例を除く2593例で結果が判明していた。2593例のうちプリオン蛋白遺伝子の変異を認めたのは731例で、このうち724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3200人の死亡が確認されている（2019〔平成31〕年09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（17.3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13.2%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) ¹⁾		
		男	女	計	男	女	計
発病年	-1995	7 (0)	16 (1)	23 (1)			
	1996	3 (0)	5 (0)	8 (0)			
	1997	7 (0)	24 (1)	31 (1)			
	1998	23 (1)	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 (3)	62 (3)	116 (3)	62	61	123
	2002	47 (3)	50 (2)	97 (3)	54	80	134
	2003	48 (3)	69 (3)	117 (3)	70	72	142
	2004	58 (4)	71 (3)	129 (4)	68	97	165
	2005	73 (5)	86 (4)	159 (4)	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	98 (6)	136 (7)	234 (6)	93	125	218
	2011	111 (7)	144 (7)	255 (7)	107	112	219
	2012	108 (7)	146 (7)	254 (7)	99	142	241
	2013	127 (8)	158 (8)	285 (8)	116	136	252
	2014	123 (8)	162 (8)	285 (8)	115	130	245
2015	112 (7)	139 (7)	251 (7)	120	143	263	
2016	82 (5)	101 (5)	183 (5)	115	144	259	
2017	68 (4)	66 (3)	134 (4)	127	165	292	
2018	32 (2)	64 (3)	96 (3)				
2019	3 (0)	7 (0)	10 (0)				
	不詳	3	4	7			
計		1569 (100, 43)	2070 (100, 57)	3639 (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

		年齢(歳)									
		-39		40-49		50-59			60-69		
		患者数	患者数	人口 ¹⁾ (千人)	罹患率 ²⁾	患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率
発病年	1999	2	4	17,158	0.2	19	18,646	1.0	34	14,525	2.3
	2000	4	7	16,552	0.4	23	19,089	1.2	26	14,803	1.8
	2001	4	2	16,080	0.1	21	19,221	1.1	41	15,128	2.7
	2002	3	2	15,739	0.1	25	19,159	1.3	28	15,406	1.8
	2003	5	6	15,566	0.4	19	19,052	1.0	38	15,636	2.4
	2004	3	5	15,533	0.3	15	18,806	0.8	40	15,921	2.5
	2005	4	6	15,619	0.4	26	18,968	1.4	49	15,950	3.1
	2006	2	1	15,419	0.1	25	19,085	1.3	65	15,677	4.1
	2007	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	69	18,285	3.8
	2011	0	5	16,992	0.3	34	15,793	2.2	66	18,392	3.6
	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	80	18,262	4.4
	2014	2	7	17,943	0.4	30	15,268	2.0	79	18,027	4.4
	2015	1	3	18,306	0.2	19	15,429	1.2	68	18,200	3.7
	2016	3	8	18,678	0.4	7	15,244	0.5	37	18,318	2.0
	2017	0	3	18,579	0.2	16	15,533	1.0	32	17,605	1.8
	2018	0	0			11			30		
	2019	0	0			2			2		
計 ³⁾		45	95	280,438	0.3	428	298,075	1.3	1002	283,376	3.1

		年齢(歳)								
		70-79			80-			全年齢		
		患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率
発病年	1999	22	9,629	2.3	5	4,559	1.1	86	125,432	0.7
	2000	31	10,030	3.1	13	4,840	2.7	104	125,613	0.8
	2001	41	10,454	3.9	7	5,085	1.4	116	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	117	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	19	6,728	2.8	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	85	12,960	6.6	42	8,177	5.1	234	126,382	1.9
	2011	102	13,273	7.7	47	8,540	5.5	255	126,180	2.0
	2012	98	13,595	7.2	52	8,914	5.8	254	125,957	2.0
	2013	120	13,840	8.7	58	9,275	6.3	285	125,704	2.3
	2014	111	14,137	7.9	56	9,622	5.8	285	125,431	2.3
	2015	103	14,081	7.3	57	9,943	5.7	251	129,319	1.9
	2016	74	13,873	5.3	54	10,356	5.2	183	125,020	1.5
	2017	42	14,423	2.9	41	10,716	3.8	134	124,648	1.1
	2018	38			17			96		
	2019	3			3			10		
計 ³⁾		1325	207,386	5.6	606	121,418	4.2	3503	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	28	24,470	0.114	1.07
40-49	46	9,269	0.496	65	9,126	0.712	0.70
50-59	197	7,698	2.559	265	7,748	3.420	0.75
60-69	486	8,811	5.516	559	9,288	6.019	0.92
70-79	583	6,370	9.152	766	7,603	10.075	0.91
80-	227	3,456	6.568	382	6,393	5.975	1.10

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 ¹⁾	変異型 CJD	硬膜移植 歴のある CJD	遺伝性プリオン病			分類 未定の CJD ⁴⁾
					遺伝性 CJD ²⁾	GSS	FFI	
性								
男	1569 (43)	1211 (43)	1	39 (43)	239 (40)	69 (48)	3	7
女	2070 (57)	1578 (57)		52 (57)	354 (60)	75 (52)	1	1
年齢(歳)								
10-19	4			2 (2)	2 (0)			
20-29	11 (0)	1 (0)		5 (5)	2 (0)	3 (2)		
30-39	39 (1)	14 (1)		9 (10)	3 (1)	13 (9)		
40-49	111 (3)	64 (2)	1	7 (8)	15 (3)	20 (14)	1	1
50-59	462 (13)	329 (12)		20 (22)	49 (8)	60 (42)	2	
60-69	1045 (29)	854 (31)		26 (29)	120 (20)	40 (28)	1	
70-79	1349 (37)	1095 (39)		20 (22)	221 (37)	7 (5)		
80-89	575 (16)	409 (15)		2 (2)	162 (27)			
90-99	33	16 (1)			17 (3)			
100-		1						
不明	9	6			2	1		
計	3639 (100)	2789 (100)	1	91 (100)	593 (100)	144 (100)	4	1
	3639 (100)	2789 (77)	1	91 (3)	593 (16)	144 (4)	4	1
平均(歳)	69.3	69.7		57.7	72.8	54.4	54.5	
標準偏差(歳)	11.0	9.8		16.2	11.6	10.5	6.4	
最年長(歳)	106	106		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 ¹⁾	遺伝性 CJD ²⁾	GSS
経過				
進行性(急速進行型)	271 (72)	220 (79)	48 (60)	1 (8)
進行性(緩徐進行型)	97 (26)	57 (20)	30 (38)	10 (83)
進行性ではない	6 (2)	3 (1)	2 (3)	1 (8)
WHO基準による症状				
ミオクローヌス	247 (66)	218 (78)	24 (30)	3 (25)
進行性認知症	370 (99)	278 (99)	82 (103)	7 (58)
小脳症状	160 (43)	126 (45)	24 (30)	10 (83)
錐体路徴候	180 (48)	151 (54)	23 (29)	5 (42)
錐体外路徴候	146 (39)	125 (45)	19 (24)	0
意識障害	171 (46)	144 (51)	24 (30)	2 (17)
感覚障害	33 (9)	27 (10)	1 (1)	5 (42)
視覚障害	135 (36)	119 (43)	15 (19)	1 (8)
精神症状	189 (51)	154 (55)	31 (39)	4 (33)
無動性無言	208 (56)	181 (65)	22 (28)	2 (17)
その他の症状				
起立・歩行障害	293 (78)	227 (81)	52 (65)	11 (92)
構音障害	136 (36)	106 (38)	20 (25)	9 (75)
嚥下障害	145 (39)	123 (44)	19 (24)	1 (8)
膀胱・直腸障害	71 (19)	51 (18)	14 (18)	4 (33)
てんかん発作	26 (7)	22 (8)	4 (5)	0
ADL				
話す能力	239 (64)	181 (65)	47 (59)	8 (67)
歩行	259 (69)	196 (70)	50 (63)	10 (83)
食事不能	176 (47)	156 (56)	18 (23)	
人工呼吸器使用	1 (0)	1 (0)		
気管切開	2 (1)	2 (1)		
計	374 (100)	280 (100)	80 (100)	12 (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 ¹⁾	遺伝性 CJD ²⁾	GSS
脳波: PSD(あり)	72 (56)	68 (71)	3 (11)	1 (20)
脳波: 基礎律動の徐波化(あり)	44 (34)	28 (29)	16 (59)	0
MRI: 大脳皮質の高信号	117 (91)	91 (95)	24 (89)	2 (40)
MRI: 基底核の高信号	49 (38)	43 (45)	6 (22)	0
MRI: 視症の高信号	14 (11)	13 (14)	1 (4)	0
計	129 (100)	96 (100)	27 (100)	5 (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)	123 (17)		123 (89)	
105(Pro/Leu)	15 (2)		15 (11)	
178(Asp/Asn)	6 (1)	2 (0)		4 (100)
180(Val/Ile)	373 (52)	373 (64)		
196(Glu/Lys)	1 (0)	1 (0)		
200(Glu/Lys)	95 (13)	95 (16)		
203(Val/Ile)	3 (0)	3 (1)		
208(Arg/His)	1 (0)	1 (0)		
210(Val/Ile)	1 (0)	1 (0)		
232(Met/Arg)	91 (13)	91 (16)		
180+232	4 (1)	4 (1)		
insersion	10 (1)	10 (2)		
不明	0			
合計	723 (100)	581 (100)	138 (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	2305 (92)	25 (100)	3 (100)	2333 (92)
	Met/Val	194 (8)			194 (8)
	Val/Val	10 (0)			10 (0)
	合計	2509 (100)	25 (100)	3 (100)	2537 (100)
	合計	2509 (99)	25 (1)	3 (0)	2537 (100)
孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(再掲)	Met/Met	1963 (96)	9 (100)		1972 (96)
	Met/Val	75 (4)			75 (4)
	Val/Val	10 (0)			10 (0)
	合計	2048 (100)	9 (100)	0	2057 (100)
	合計	2048 (100)	9 (0)	0	2057 (100)
全測定者 ¹⁾	Met/Met	3778 (92)	138 (98)	10 (100)	3926 (92)
	Met/Val	307 (7)	3 (2)		310 (7)
	Val/Val	13 (0)			13 (0)
	合計	4098 (100)	141 (100)	10 (100)	4249 (100)
	合計	4098 (96)	141 (3)	10 (0)	4249 (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 ¹⁾	硬膜移植 歴のある CJD	遺伝性 CJD ²⁾	GSS
0-11	1391 (43)	1187 (47)	35 (39)	161 (34)	3 (3)
12-23	922 (29)	729 (29)	30 (33)	149 (31)	9 (10)
24-35	458 (14)	370 (15)	12 (13)	67 (14)	8 (9)
36-47	173 (5)	110 (4)	6 (7)	41 (9)	15 (16)
48-59	96 (3)	65 (3)	2 (2)	18 (4)	9 (10)
60-71	52 (2)	24 (1)		18 (4)	8 (9)
72-83	26 (1)	7 (0)	1 (1)	6 (1)	11 (12)
84-95	23 (1)	8 (0)	1 (1)	5 (1)	9 (10)
96-107	15 (0)	3 (0)	1 (1)	3 (1)	8 (9)
108-119	10 (0)	5 (0)		1 (0)	4 (4)
120-	22 (1)	6 (0)	2 (2)	6 (1)	9 (10)
不明	12 (0)	10 (0)		1 (0)	1 (1)
合計	3200 (100)	2524 (100)	90 (100)	476 (100)	94 (100)
平均(月)	20.3	17.3	23.3	24.9	71.8
標準偏差(月)	22.3	16.6	28.2	25.4	49.3
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)

わが国唯一のvCJD例は発病後48月で死亡

表10. 診断分類

	確実例	ほぼ確実例	疑い例	合計
sCJD	302 (11)	2079 (74)	411 (15)	2792 (100)
dCJD	41 (45)	35 (38)	15 (16)	91 (100)
gCJD	75 (13)	509 (86)	9 (2)	593 (100)
GSS	12 (8)	129 (90)	3 (2)	144 (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脳に異常プリオン蛋白を検出し, プリオン蛋白遺伝子変異を有する.

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

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

図1. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者154人の発病年の分布

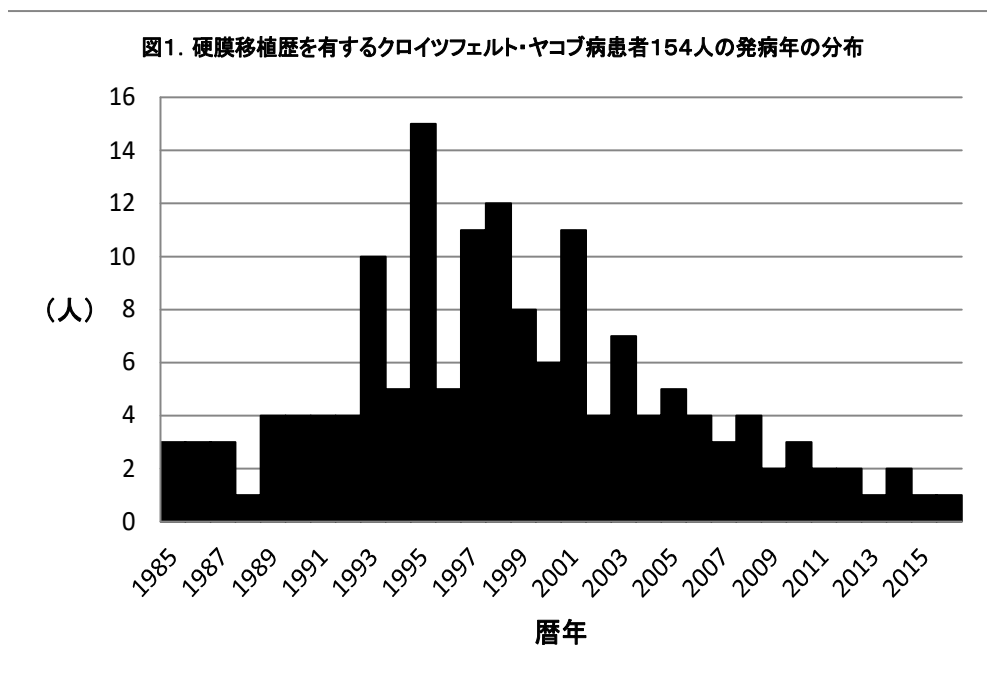
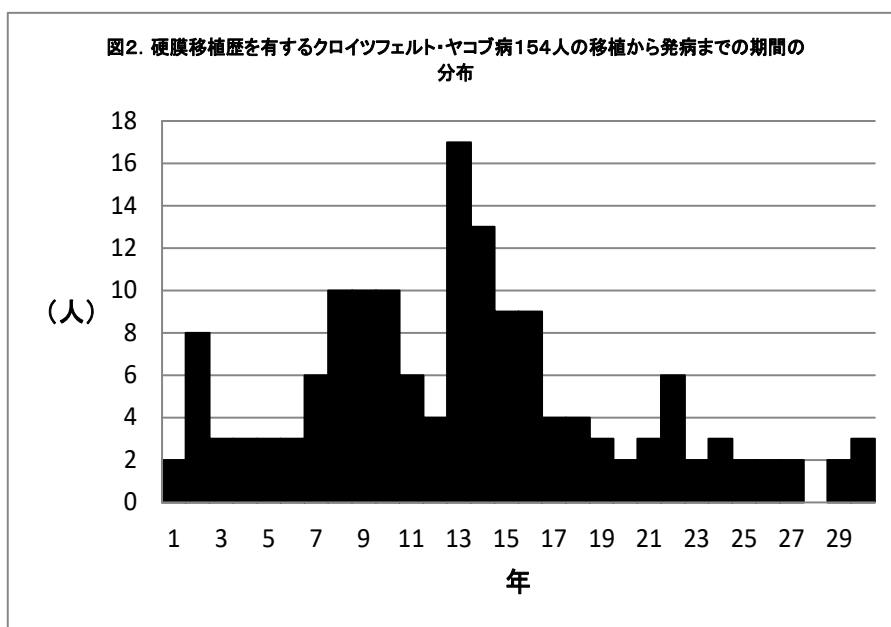


図2. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者154人の移植から発病までの期間の分布



2020（令和2）年 5月25日

プリオン病のサーベイランス結果
〔2020（令和2）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、2020（令和2）年2月6日、7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 2020（令和 2）年 5 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 7637 件（重複例を含む）の情報を得ている。このうち 2020（令和 2）年 2 月 7 日までに合計 3716 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 290 例で最も多く、次いで、2014（平成 26）年（287 例）、2012（平成 14）年（259 例）、2015（平成 27）年（256 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がある。

表 2 に年齢別年次別患者数と罹患率を示す。60 歳以上ではいずれの年齢階級においても 2000 年代前半と比較して後半の患者数、罹患率の上昇が見られた。表 3 に人口あたりの患者数を性・年齢別に示す。男女とも 70 歳代で人口あたりの患者数が最も多かった。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 3716 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 2845 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 611 例（16%、このうち 598 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 149 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 69.3 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 MR I 所見の出現頻度を示す（表 6 も新様式のみを集計である）。

4. プリオン蛋白遺伝子検索は 2670 例で実施されており、このうち 748 例が遺伝性プリオン病として登録されている。遺伝子変異の詳細を表 7 に示す。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、ここの結果と表 4 は必ずしも一

致していない。sCJD とされている症例の中にはプリオン蛋白遺伝子検索が行われていない者もいる。

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

5. 追跡調査を含めて既に 3340 人の死亡が確認されている（2020 [令和 2] 年 5 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（17.7 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. 診断分類と表 10 に示す。剖検率は全体では 13.2% 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ため、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

	発病年	罹患数			死亡数(参考、人口動態統計) ¹⁾		
		男	女	計	男	女	計
	-1995	7 (0)	16 (1)	23 (1)			
	1996	3 (0)	5 (0)	8 (0)			
	1997	7 (0)	24 (1)	31 (1)			
	1998	23 (1)	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 (3)	62 (3)	116 (3)	62	61	123
	2002	47 (3)	50 (2)	97 (3)	54	80	134
	2003	48 (3)	69 (3)	117 (3)	70	72	142
	2004	58 (4)	71 (3)	129 (3)	68	97	165
	2005	73 (5)	86 (4)	159 (4)	72	83	155
	2006	58 (4)	109 (5)	167 (4)	70	103	173
	2007	77 (5)	89 (4)	166 (4)	70	97	167
	2008	73 (5)	100 (5)	173 (5)	96	107	203
	2009	94 (6)	119 (6)	213 (6)	79	87	166
	2010	98 (6)	137 (6)	235 (6)	93	125	218
	2011	111 (7)	144 (7)	255 (7)	107	112	219
	2012	111 (7)	148 (7)	259 (7)	99	142	241
	2013	130 (8)	160 (8)	290 (8)	116	136	252
	2014	123 (8)	164 (8)	287 (8)	115	130	245
	2015	112 (7)	144 (7)	256 (7)	120	143	263
	2016	84 (5)	101 (5)	185 (5)	115	144	259
	2017	71 (4)	74 (4)	145 (4)	127	165	292
	2018	44 (3)	77 (4)	121 (3)			
	2019	17 (1)	14 (1)	31 (1)			
	不詳	2	4	6			
	計	1605 (100, 43)	2111 (100, 57)	3716 (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

		年齢(歳)									
		-39		40-49		50-59		60-69			
		患者数	患者数	人口 ¹⁾ (千人)	罹患率 ²⁾	患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率
発病年	1999	2	4	17,158	0.2	19	18,646	1.0	34	14,525	2.3
	2000	4	7	16,552	0.4	23	19,089	1.2	26	14,803	1.8
	2001	4	2	16,080	0.1	21	19,221	1.1	41	15,128	2.7
	2002	3	2	15,739	0.1	25	19,159	1.3	28	15,406	1.8
	2003	5	6	15,566	0.4	19	19,052	1.0	38	15,636	2.4
	2004	3	5	15,533	0.3	15	18,806	0.8	40	15,921	2.5
	2005	4	6	15,619	0.4	26	18,968	1.4	49	15,950	3.1
	2006	2	1	15,419	0.1	25	19,085	1.3	65	15,677	4.1
	2007	2	5	15,685	0.3	20	18,324	1.1	37	16,216	2.3
	2008	3	7	15,908	0.4	14	17,495	0.8	52	16,901	3.1
	2009	3	7	16,127	0.4	29	16,712	1.7	60	17,698	3.4
	2010	4	6	16,617	0.4	28	16,264	1.7	68	18,285	3.7
	2011	0	5	16,992	0.3	34	15,793	2.2	66	18,392	3.6
	2012	0	6	17,400	0.3	27	15,469	1.7	73	18,349	4.0
	2013	0	5	17,794	0.3	22	15,295	1.4	81	18,262	4.4
	2014	2	7	17,943	0.4	30	15,268	2.0	80	18,027	4.4
	2015	1	3	18,306	0.2	20	15,429	1.3	70	18,200	3.8
	2016	3	8	18,678	0.4	7	15,244	0.5	38	18,318	2.1
	2017	0	3	18,579	0.2	17	15,533	1.1	36	17,605	2.0
	2018	0	1	—	—	13	—	—	41	—	—
	2019	0	0	—	—	3	—	—	5	—	—
計 ³⁾		45	96	317,695	0.3	437	328,852	1.3	1028	319,299	3.1

		年齢(歳)								
		70-79			80-			全年齢		
		患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率
発病年	1999	22	9,629	2.3	5	4,559	1.1	86	125,432	0.7
	2000	31	10,030	3.1	13	4,840	2.7	104	125,613	0.8
	2001	41	10,454	3.9	7	5,085	1.4	116	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	117	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	173	125,947	1.4
	2009	80	12,670	6.3	34	7,869	4.3	213	125,820	1.7
	2010	85	12,960	6.6	42	8,177	5.1	235	126,382	1.9
	2011	101	13,273	7.6	48	8,540	5.6	255	126,180	2.0
	2012	101	13,595	7.4	52	8,914	5.8	259	125,957	2.1
	2013	124	13,840	9.0	58	9,275	6.3	290	125,704	2.3
	2014	112	14,137	7.9	56	9,622	5.8	287	125,431	2.3
	2015	104	14,081	7.4	58	9,943	5.8	256	129,319	2.0
	2016	75	13,873	5.4	54	10,356	5.2	185	125,020	1.5
	2017	45	14,423	3.1	44	10,716	4.1	145	124,648	1.2
	2018	45	—	—	21	—	—	121	—	—
	2019	12	—	—	11	—	—	31	—	—
計 ³⁾		1356	235,682	5.5	625	142,490	4.2	3591	#####	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1999~2017年で算出(2018年以降は未報告が多いと推測されるため)

1998年以前は集計されていないため合計は表1とは異なる(少ない)

発症年が明らかな例のみを集計した。

発症時年齢不明の者が6名は分析から除外

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	28	24,470	0.114	1.07
40-49	46	9,269	0.496	66	9,126	0.723	0.69
50-59	199	7,698	2.585	270	7,748	3.485	0.74
60-69	497	8,811	5.641	572	9,288	6.158	0.92
70-79	597	6,370	9.372	780	7,603	10.259	0.91
80-	237	3,456	6.858	388	6,393	6.069	1.13

注) 人口は2015年の国勢調査結果
発症時の年齢不詳が10人を分析から除外

表4. 患者の性・発病時年齢分布[病態別]

	全患者	孤発性CJD ¹⁾	変異型CJD	硬膜移植歴のあるCJD	遺伝性プリオン病			分類未定のCJD ³⁾
					遺伝性CJD ²⁾	GSS	FFI	
性								
男	1605 (43)	1236 (43)	1	39 (43)	248 (41)	72 (48)	3	6
女	2111 (57)	1609 (57)		52 (57)	363 (59)	77 (52)	1	9
年齢(歳)								
10-19	4			2 (2)	2 (0)			
20-29	11 (0)	1 (0)		5 (5)	2 (0)	3 (2)		
30-39	39 (1)	14 (0)		9 (10)	3 (0)	13 (9)		
40-49	112 (3)	64 (2)	1	7 (8)	16 (3)	21 (14)	1	2
50-59	469 (13)	333 (12)		20 (22)	51 (8)	62 (42)	2	1
60-69	1069 (29)	870 (31)		26 (29)	126 (21)	42 (28)	1	4
70-79	1377 (37)	1119 (39)		20 (22)	225 (37)	7 (5)		6
80-89	589 (16)	420 (15)		2 (2)	165 (27)			2
90-99	36 (1)	16 (1)			20 (3)			
100-								
不明	10	8			1	1		
計	3716 (100)	2845 (100)	1	91 (100)	611 (100)	149 (100)	4	15
	3716 (100)	2845 (77)	1	91 (2)	611 (16)	149 (4)	4	15
平均(歳)	69.3	69.7		57.7	72.8	54.5		
標準偏差(歳)	11.0	9.8		16.2	11.7	6.4		
最年長(歳)	96	95		81	96	61		
最年少(歳)	15	22		15	15	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。挿入変異例はこのカテゴリに含まれる。

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

表5. 主要症候等の出現頻度

	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	遺伝性 CJD ²⁾	GSS
経過				
進行性(急速進行型)	333 (73)	270 (80)	58 (58)	3 (17)
進行性(緩徐進行型)	117 (26)	64 (19)	40 (40)	13 (72)
進行性ではない	7 (2)	3 (1)	2 (2)	2 (11)
WHO基準による症状				
ミオクローヌス	300 (66)	260 (77)	34 (34)	5 (28)
進行性認知症	449 (98)	335 (99)	100 (100)	12 (67)
小脳症状	202 (44)	158 (47)	30 (30)	14 (78)
錐体路徴候	225 (49)	182 (54)	36 (36)	6 (33)
錐体外路徴候	182 (40)	153 (45)	27 (27)	0
意識障害	211 (46)	176 (52)	30 (30)	4 (22)
感覚障害	42 (9)	32 (9)	2 (2)	8 (44)
視覚障害	163 (36)	143 (42)	18 (18)	2 (11)
精神症状	233 (51)	188 (56)	38 (38)	7 (39)
無動性無言	266 (58)	222 (66)	34 (34)	8 (44)
その他の症状				
起立・歩行障害	352 (77)	267 (79)	67 (67)	16 (89)
構音障害	164 (36)	125 (37)	26 (26)	13 (72)
嚥下障害	171 (37)	141 (42)	25 (25)	4 (22)
膀胱・直腸障害	88 (19)	66 (20)	16 (16)	5 (28)
てんかん発作	33 (7)	26 (8)	6 (6)	1 (6)
ADL				
話す能力	291 (64)	217 (64)	61 (61)	11 (61)
歩行	319 (70)	239 (71)	65 (65)	13 (72)
食事不能	209 (46)	182 (54)	22 (22)	3 (17)
人工呼吸器使用	1 (0)	1 (0)		
気管切開	2 (0)	2 (1)		
計	457 (100)	337 (100)	100 (100)	18 (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 ¹⁾	遺伝性 CJD ²⁾	GSS
脳波: PSD(あり)	194 (65)	180 (76)	13 (24)	1 (14)
脳波: 基礎律動の徐波化(あり)	109 (77)	72 (81)	32 (71)	5 (71)
MRI: 大脳皮質の高信号	194 (95)	147 (98)	43 (96)	4 (44)
MRI: 基底核の高信号	80 (54)	66 (59)	13 (45)	1 (14)
MRI: 視症の高信号	24 (17)	19 (18)	4 (15)	1 (14)

注1) 括弧内の分母は各検査の実施総数であり、検査結果不明の場合は除外した。
つまり、検査陽性と陰性との和が100%となる。

表7. プリオン蛋白遺伝子変異の分布

プリオン蛋白遺 伝子変異	全遺伝性 プリオン病患者	遺伝性 CJD	GSS	FFI
102(Pro/Leu)	129 (17)		129 (87)	
105(Pro/Leu)	15 (2)		15 (10)	
178(Asp/Asn)	6 (1)	2 (0)		4 (100)
180(Val/Ile)	384 (50)	384 (63)		
196(Glu/Lys)	1 (0)	1 (0)		
200(Glu/Lys)	96 (13)	96 (16)		
203(Val/Ile)	3 (0)	3 (0)		
208(Arg/His)	1 (0)	1 (0)		
210(Val/Ile)	1 (0)	1 (0)		
232(Met/Arg)	96 (13)	96 (16)		
180+232	4 (1)	4 (1)		
inersion	12 (2)	12 (2)		
不明	16	11	5	0
合計	764 (100)	611 (100)	149 (100)	4 (100)

注1) 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)

2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例が不明に含まれる。

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	2354 (92)	25 (100)	4 (100)	2383 (92)
	Met/Val	201 (8)			201 (8)
	Val/Val	10 (0)			10 (0)
	合計	2565 (100)	25 (100)	4 (100)	2594 (100)
	合計	2565 (99)	25 (1)	4 (0)	2594 (100)
孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(再掲)	Met/Met	1724 (95)	9 (100)	1 (0)	1734 (95)
	Met/Val	78 (4)			78 (4)
	Val/Val	10 (1)			10 (1)
	合計	1812 (100)	9 (100)	1	1822 (100)
	合計	1812 (99)	9 (0)	1	1822 (100)
全測定者 ¹⁾	Met/Met	3935 (92)	140 (97)	10 (100)	4085 (92)
	Met/Val	327 (8)	4 (3)		331 (7)
	Val/Val	14 (0)			14 (0)
	合計	4276 (100)	144 (100)	10 (100)	4430 (100)
	合計	4276 (97)	144 (3)	10 (0)	4430 (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 ¹⁾	硬膜移植 歴のある CJD	遺伝性 CJD ²⁾	GSS
0-11	1442 (43)	1229 (46)	35 (39)	170 (33)	3 (3)
12-23	952 (29)	752 (28)	30 (33)	156 (30)	9 (9)
24-35	484 (14)	384 (14)	12 (13)	79 (15)	8 (8)
36-47	182 (5)	118 (4)	6 (7)	42 (8)	15 (15)
48-59	99 (3)	68 (3)	2 (2)	18 (4)	9 (9)
60-71	56 (2)	25 (1)		18 (4)	11 (11)
72-83	28 (1)	8 (0)	1 (1)	7 (1)	11 (11)
84-95	26 (1)	8 (0)	1 (1)	7 (1)	10 (10)
96-107	18 (1)	5 (0)	1 (1)	4 (1)	8 (8)
108-119	14 (0)	5 (0)		3 (1)	6 (6)
120-	29 (1)	9 (0)	2 (2)	7 (1)	11 (11)
不明(生存例も含む)	10 (0)	74 (3)		1 (0)	1 (1)
合計	3340 (100)	2685 (100)	90 (100)	512 (100)	102 (100)
平均(月)	20.9	17.7	23.3	26.0	74.1
標準偏差(月)	23.8	18.1	28.2	27.3	48.6
最大(月)	312	312	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	309 (11)	2122 (75)	414 (15)	### (100)
dCJD	41 (45)	35 (38)	15 (16)	91 (100)
gCJD	82 (13)	520 (85)	9 (1)	611 (100)
GSS	13 (9)	133 (89)	3 (2)	149 (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.

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

病態(疾患)	人数 (%)
脳腫瘍	69 (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 ¹⁾	2 (1)
計	154 (100)

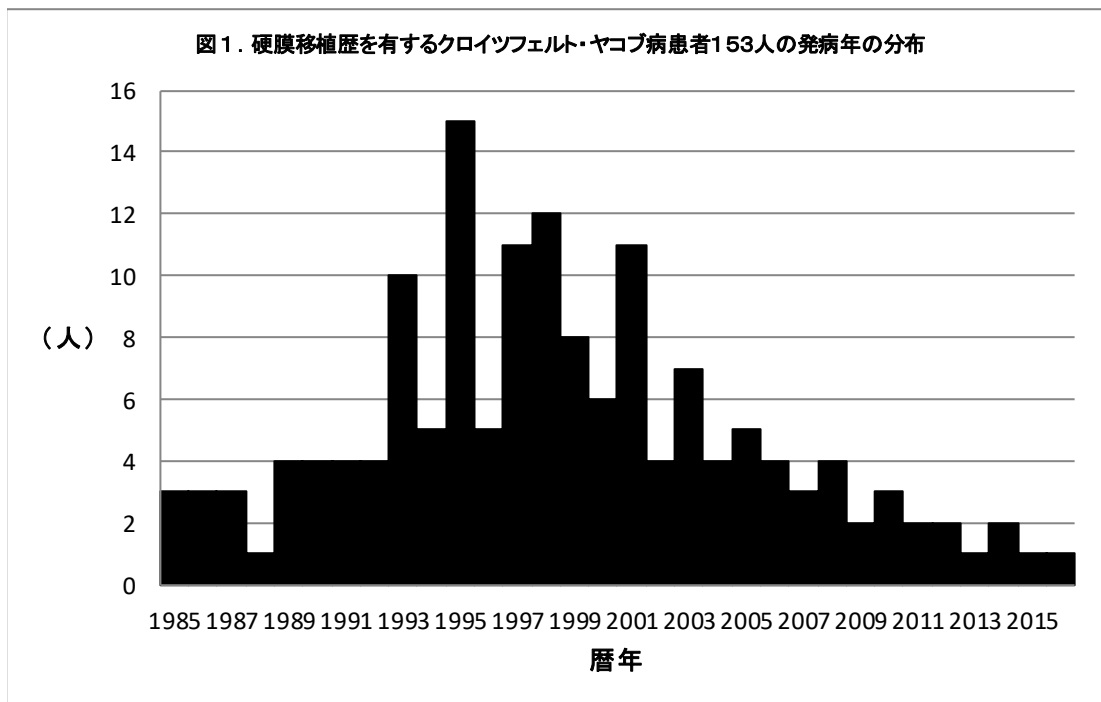
1)後縦靭帯骨化症1例、外傷後てんかんのfocus除去手術1例

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

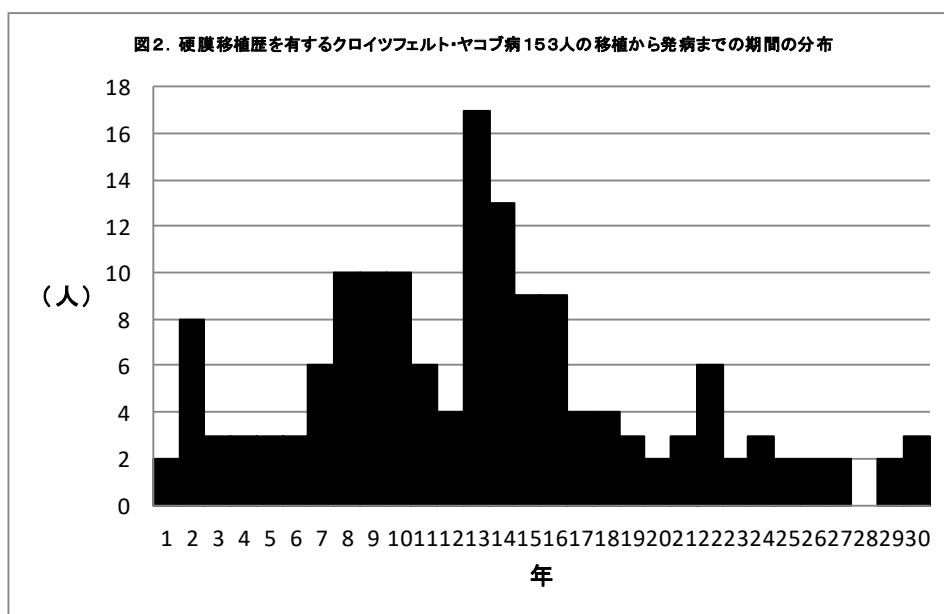
移植年	移植から発病までの期間(年)																														合計				
	1-10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	不詳													
1975																																1	1		
76																																		0	
77																																		0	
78													1	1																				2	
79																																		2	
1980																																		3	
81	1																																	4	
82	4																																	8	
83	6																																	16	
84	12	2																																28	
85	12	1	1																															26	
86	10	1	2	3																														31	
87	8	2	1	3	1																													22	
88	1																																		4
89	2																																		2
1990																																			1
91	1																																		1
92																																			0
93	1																																		3
合計	58	6	4	17	13	9	9	4	4	3	2	3	6	2	3	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	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



斜線は2017年9月のサーベイランス委員会で新たにdCJDと認められた例である。

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



斜線は2017年9月のサーベイランス委員会で新たにdCJDと認められた例である。

Ⅲ. 分担研究報告

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の疫学像（1999年～2019年）

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（脳神経内科学）
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	東海大学医学部基盤診療学系臨床薬理学
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：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：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 神経内科学教室
研究分担者：青木正志	東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座神経内科学
研究分担者：小野寺理	新潟大学脳研究所神経内科学
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学脳神経病態学
研究分担者：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：塚本 忠	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科
研究分担者：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	愛知医科大学内科学講座神経内科
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：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
研究協力者：高橋良輔 京都大学大学院医学研究科臨床神経学
研究協力者：田村智英子 FMC 東京クリニック医療情報・遺伝子カウンセリング部

研究要旨

1999年4月から2018年9月までにクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランス委員会でプリオン病と認定された症例は3639人にのぼり、昨年度から223人増加した。主な病態分類別の分布は、孤発性CJDが2789人（76.6%）、遺伝性CJDが593人（16.3%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）が144人（4.0%）、硬膜移植歴を有するCJDが91人（2.5%）だった。プリオン病の罹患率は主に高齢者で年々増加しているが、これ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によって、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

（Creutzfeldt-Jakob disease, CJD）に代表されるヒトプリオン病は、急速に進行する認知機能障害、ミオクロームスなどの神経症状を呈し、無動性無言状態を経て死亡する致死的な神経変性疾患である。

本研究の目的は、プリオン病の全国サーベイランスのデータベースを分析し、わが国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情報収集を実施した。

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実施した。（生存例は現在も追跡中）

（分析対象）

1999 年 4 月から 2019 年 9 月までの期間中に得られた 7229 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 3639 人（昨年度から 223 人増加）を分析対象とした。なお、硬膜移植歴を有する CJD 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

（概要）

1999 年 4 月から 2019 年 9 月までに 7229 人の患者情報が収集され、3639 人がプリオン病と認定された。（2018 年から 223 人増）
孤発性 CJD（sCJD）が 2789 人（76.6%）、遺伝性 CJD（gCJD）が 593 人（16.3%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病、GSS）が 144 人（4.0%）、硬膜移植歴を有する CJD（dCJD）が 91 人（2.5%）、変異型 CJD（vCJD）が 1 人、致死性家族性不眠症（Fatal Familial insomnia, FFI）が 4 人、その他のプリオン病が 17 人だった。
dCJD の発病者は 2016 年以来認めていない。3639 人の内、1569 人（43.1%）が男性、2070 人（56.9%）が女性だった。（表 1）

（発病者数の年次推移）

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

2000年以降、サーベイランスによる発病者数は増加傾向である。2013年と2014年の発病者数が最も多く、285人だった。図1内の2019年度の増加数の分布から分かるように、新規患者の情報がCJDサーベイランス委員会に提供され、プリオン病と認定されるまで、早くて半年、長くても数年の期間を要する。

(罹患率の年次推移)

発病者数の増加に伴い、罹患率は年々上昇している。(図2)発病者数が最も多かった2013年と2014年の罹患率は2.3(人口100万人対年間)だった。罹患率は2011年から2.0を超えている。一方で年齢調整罹患率は2011年以降も1.0程度で推移している。

年齢階級別に罹患率を観察したところ、罹患率の上昇は60歳以上の高齢者で顕著であり、59歳以下の若年者では罹患率はほぼ横ばいであった。(図3)

(診断の確実度)

WHO分類に基づく主な病型ごとの診断の確実度を図4に示す。診断の確実度はプリオン病全体では確実例とほぼ確実例で87.7%と占めているが、確実例の割合は12.0%と低かった。dCJDでは確実例の割合がその他の病型と比較して高かった。

(発病時の年齢)

発病時の年齢の中央値(四分位範囲)は、sCJDでは70歳(64~77歳)、vCJDでは48歳、dCJDでは62歳(49~69歳)、gCJDでは75歳(67~81歳)、GSS

では56歳(49~61歳)、FFIでは55.5歳(48~75歳)だった。(図5)GSSとdCJDでは発病時の年齢がやや若い傾向が認められた。ただしdCJDの発病時年齢は、硬膜を移植した年齢と異常プリオンの潜伏期間に依存する。

(生存期間と無動性無言までの期間)

2019年9月までに3476人の死亡が確認されている。発病から死亡までの期間(月)の中央値(四分位範囲)はsCJDでは13.1か月(6.0~23.3か月)、vCJDでは42.4か月、dCJDでは14.2か月(10.0~25.8か月)、gCJDでは18.5か月(9.4~33.7か月)、GSSでは63.7か月(37.9~95.5か月)、FFIでは12.5か月(8.1~63.2か月)だった。(図6)

プリオン病では無動性無言が病態の終末像とみなされる。無動性無言に至るまでの期間(月)の中央値(四分位範囲)は、sCJDでは3か月(2~4か月)、vCJDでは23か月、dCJDでは4か月(2~7か月)、gCJDでは5か月(3~10か月)、GSSでは14か月(6~48.8か月)だった。(FFI症例の無動性無言までの期間は不明)

D. 考察

プリオン病の発病者数の年次推移は、諸外国(1-3)では概ね横ばいであるのに対し、わが国では増加傾向にある。わが国におけるプリオン病罹患率の上昇は高齢者で顕著であり、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高齢者の進行性認

知症が、適切にプリオン病と診断されるようになったことが罹患率上昇の主な要因と考えられる。したがって、わが国におけるプリオン病罹患率の上昇は、患者の真の増加ではなく、全国の神経内科医の間でプリオン病の認知が向上してきたためと解釈するのが自然である 4)。実際に、近年では CJD サーベイランス委員会に報告される症例数も増加傾向にある。人口動態調査では近年も死亡者数は増加しており、サーベイランスによる発病者数も後を追って増加してくると予想される。2005 年ごろから発病者数と死亡者数の差がほぼなくなり、2009 年には発病者数が死亡者数を上回るようになった。この傾向は、サーベイランスの患者捕捉率が上昇してきていることを示している。近年では 9 割以上補足できていると推察できる。主治医から適切に患者情報が CJD サーベイランス委員会に提供され、正確にプリオン病と確定診断（あるいは除外診断）されるようになってきていることが伺える。

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

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

CJD サーベイランス委員会には次の 2 つの課題がある。ひとつは、剖検率が低く、確実例の割合が低いことである。プリオン病の確定診断は病理所見によってなされるため、剖検率の向上は重要な課題である。最近では剖検率の向上をめざして、様々な支援や取り組みが積極的に試みられている。

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

E. 結論

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

傾向にあり，サーベイランスの継続が必要である。

【参考文献】

- 1) EUROCJD:
<http://www.eurocjd.ed.ac.uk/>
- 2) THE NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT (NCJDRSU):
<http://www.cjd.ed.ac.uk/surveillance>
- 3) National Prion Disease Pathology Surveillance Center:
- 4) <http://case.edu/med/pathology/centers/npdpssc/>
- 5) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, et al. 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.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 小佐見光樹，阿江竜介，中村好一，牧野伸子，青山泰子，松原優里，浜口毅，山田正仁，水澤英洋．全国サーベイランスに基づくわが国のプリ

オン病の記述疫学（1999-2019）．第30回日本疫学会学術総会（2020年2月20日-2月22日，京都），Journal of Epidemiology. 2020;30(supplement 20):115.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

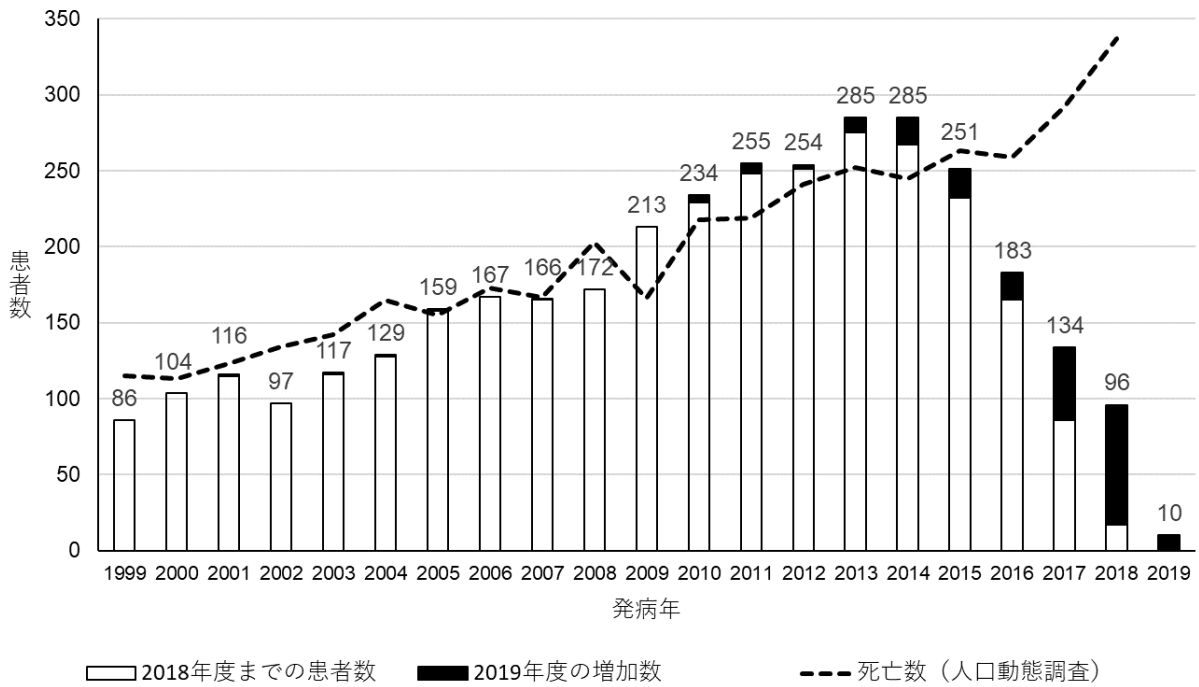
【表1】病態分類別の性・発病年齢分布

	全患者		sCJD ¹⁾		vCJD		dCJD		gCJD ²⁾		GSS		FFI		その他 ³⁾	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
性別																
男	1569	(43.1)	1211	(43.4)	1		39	(42.9)	239	(40.3)	69	(47.9)	3	(75.0)	7	(41.2)
女	2070	(56.9)	1578	(56.6)			52	(57.1)	354	(59.7)	75	(52.1)	1	(25.0)	10	(58.8)
年齢階級別																
10～19歳	4	(0.1)					2	(2.2)	2	(0.3)						
20～29歳	11	(0.3)	1	(0.0)			5	(5.5)	2	(0.3)	3	(2.1)				
30～39歳	39	(1.1)	14	(0.5)			9	(9.9)	3	(0.5)	13	(9.0)				
40～49歳	111	(3.1)	64	(2.3)	1		7	(7.7)	15	(2.5)	20	(13.9)	1	(25.0)	3	(17.6)
50～59歳	462	(12.7)	329	(11.8)			20	(22.0)	49	(8.3)	60	(41.7)	2	(50.0)	2	(11.8)
60～69歳	1045	(28.7)	854	(30.6)			26	(28.6)	120	(20.2)	40	(27.8)	1	(25.0)	4	(23.5)
70～79歳	1349	(37.1)	1095	(39.3)			20	(22.0)	221	(37.3)	7	(4.9)			6	(35.3)
80～89歳	575	(15.8)	409	(14.7)			2	(2.2)	162	(27.3)					2	(11.8)
90～歳	34	(0.9)	17	(0.6)					17	(2.9)						
不明	9	(0.2)	6	(0.2)					2	(0.3)	1	(0.7)				
合計	3639	(100.0)	2789	(100.0)	1		91	(100.0)	593	(100.0)	144	(100.0)	4	(100.0)	17	(100.0)

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

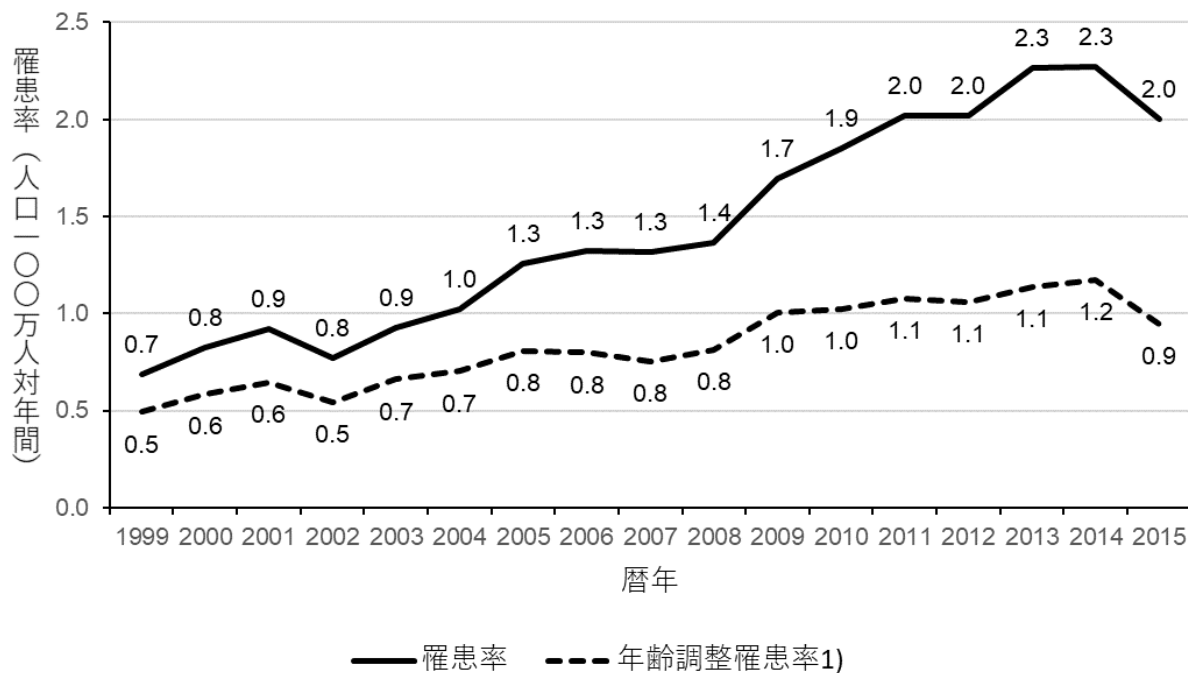
- 1) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む.
- 2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJD の家族歴がある例を含む.
- 3) 硬膜移植歴を調査中、患者死亡（剖検なし）により追加情報なし、プリオン蛋白遺伝子検索中、家族歴を調査中、など.

【図1】 サーベイランス登録患者数と人口動態調査によるプリオン病死亡者数¹⁾の推移



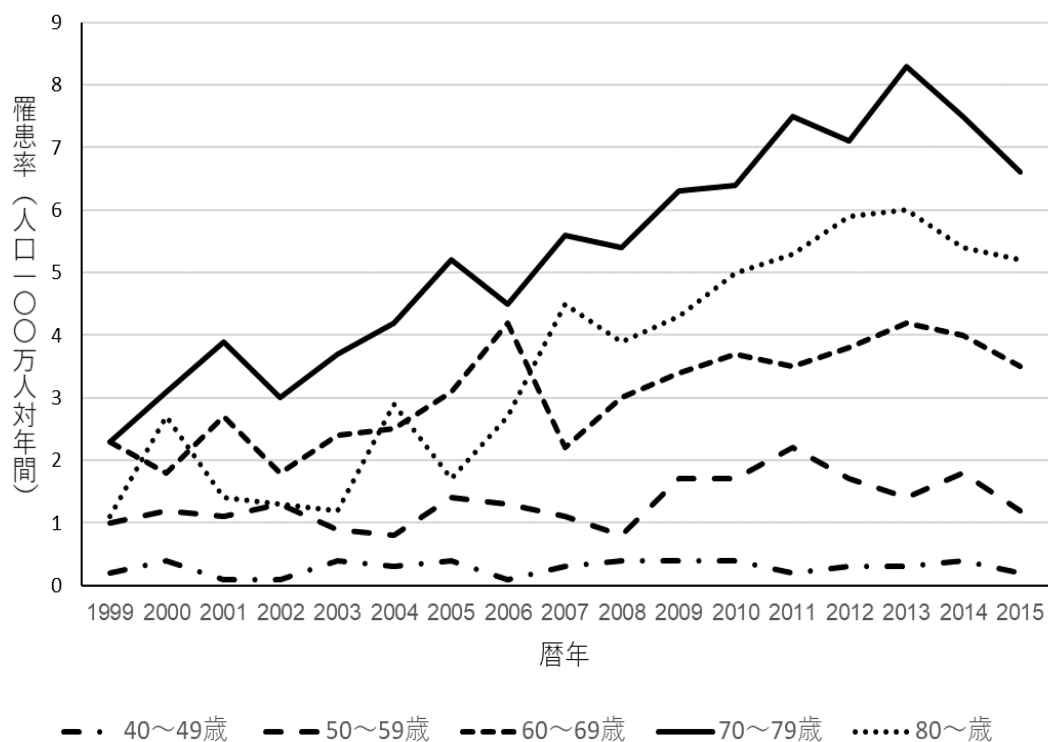
- 1) ICD-10 の A81.0 (クロイツフェルト・ヤコブ病), A81.8 (中枢神経系のその他の非定型ウイルス感染症) の合計をプリオン病と定義した。
- 2) グラフ内の数値はサーベイランスに登録されている各暦年に発症したプリオン病の総数である。

【図2】 罹患率の推移

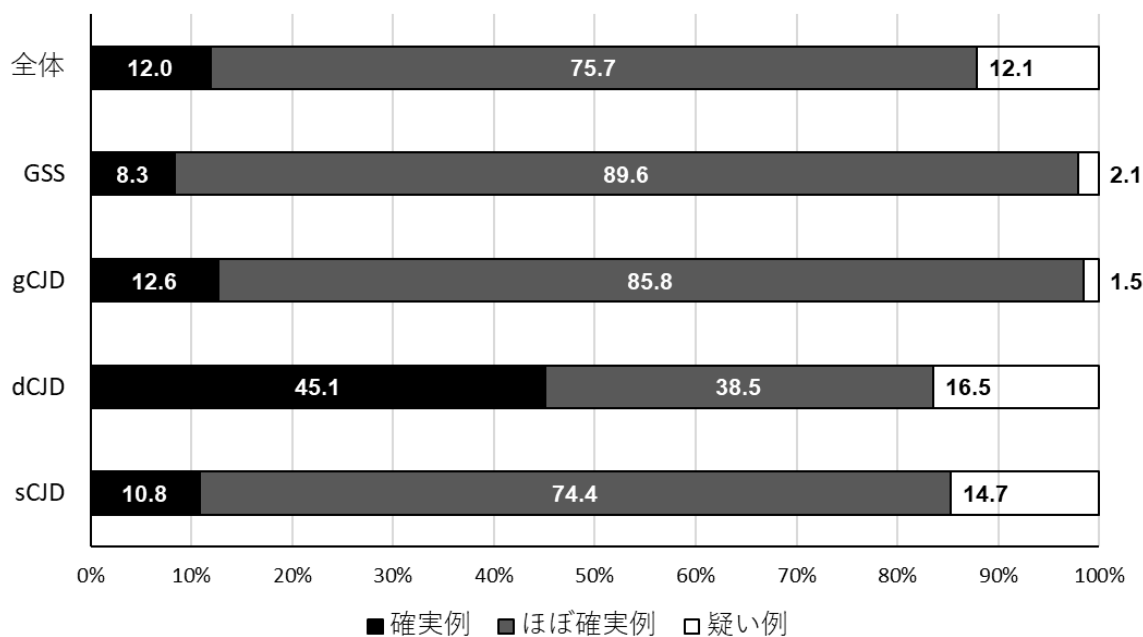


1) 年齢調整罹患率は昭和60年人口モデルを用いて調整した。

【図3】 年齢階級別罹患率の推移

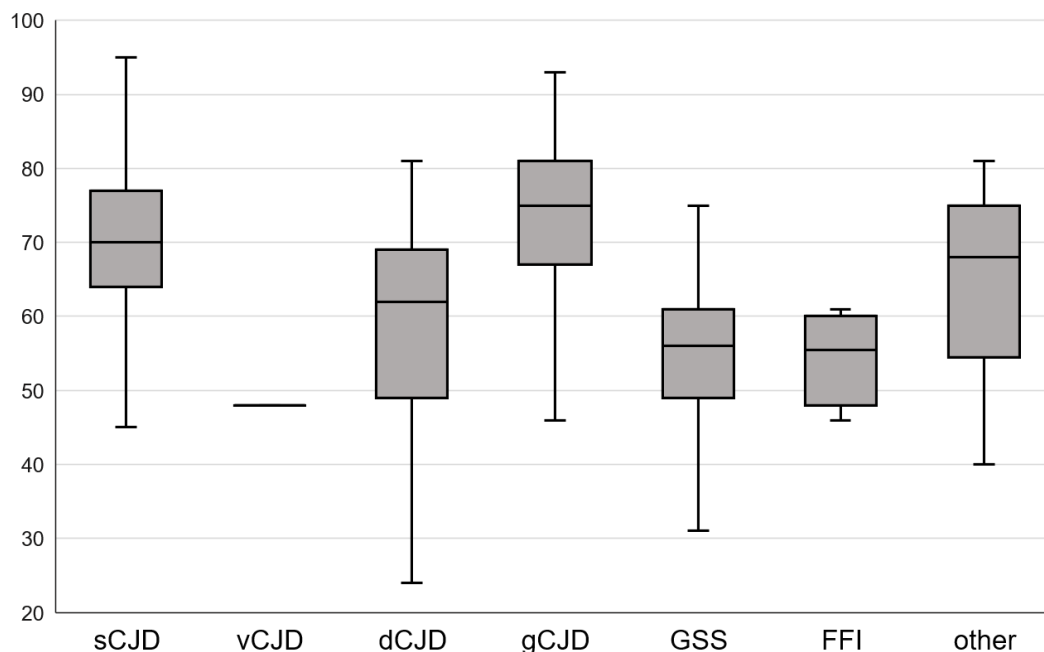


【図4】 主な病型ごとの診断の確実度の割合(%)



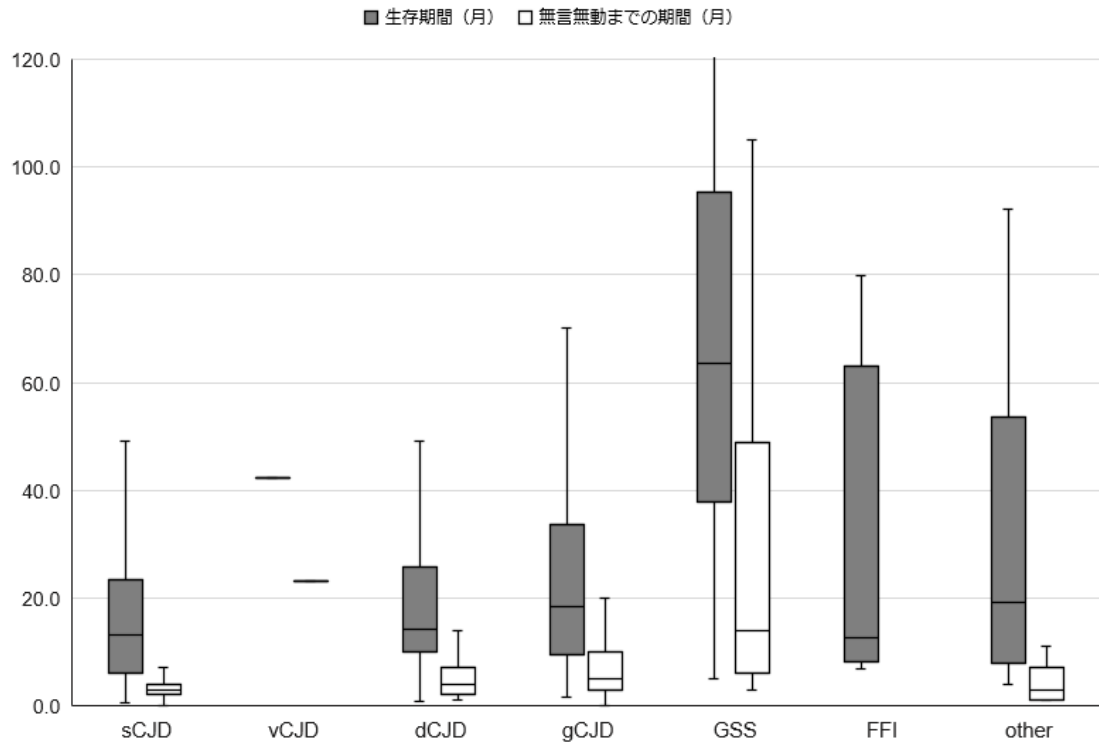
CJD：クロイツフェルト・ヤコブ病. sCJD：孤発性CJD. gCJD：遺伝性CJD. GSS：ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病. dCJD：硬膜移植歴を有するCJD.

【図5】 主な病型の発病時年齢分布



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

【図6】 病型ごとの生存期間と無動性無言までの期間の分布



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

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

プリオン病サーベイランスデータの管理・運用

研究分担者：金谷泰宏 東海大学医学部臨床薬理学

研究協力者：佐藤洋子 防衛医科大学校防衛医学研究センター

研究要旨

プリオン病は、“難病の患者に対する医療等に関する法律”の施行に伴い、制度の対象となる症例は重症度基準を満たすこととされ、本基準を満たさない症例については、登録の対象からはずれることとなった。

また、平成 27 年度以降は、登録システムが導入されるまでは、紙ベースの臨床調査個人票の活用となるため、登録が一時的に滞っている。本研究では特定疾患調査解析システム（厚生労働省）に登録されたプリオン病患者データを用いて、臨床所見、プリオン遺伝子多型のうち、予後の評価に有用な新たな生物学的指標の探索ならびに登録率の向上、分析の向上に向けた基盤技術の検証を行う。

A. 研究目的

本研究では、特定疾患調査解析システムによって登録された全国規模でのプリオン病患者データを用いて臨床所見、画像所見、検査所見より予後評価に有用な生物学的指標の探索、登録率の向上、分析の向上に向けた基盤技術の検証を行う。

B. 研究方法

特定疾患調査解析システム（厚生労働省）に登録されたプリオン病のうち、遺伝性プリオン病として登録された 90 例を用いて、臨床所見、予後について解析を行い、sCJD と比較を行う。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

遺伝性プリオン病として登録された 90 例のうち、確実 16 例、ほぼ確実 64 例、疑い 8 例、不明 2 例であった。このうち、2 年連続で更新されている症例は 29 例、3 年連続更新 28 例、4 年連続更新 11 例、5 年連続更新 3 例であった。発病年齢は 65.5 歳（22～89 歳）であった。男女比は 1.54 と女性に多い傾向を示した。病型として家族性 CJD31 例（34.8%）、GSS19 例（21.3%）、FFI1 例（1.1%）、不明 37 例（41.6%）であった。発病年齢は、69.4、55.4、55、

66.9歳とGSSは他の分類より若年で発病する傾向が示された。臨床症候としてミオクローヌス(+)41.6%、進行性痴呆(+)91%、錐体路症候(+)52.8%、錐体外路症候(+)48.3%、小脳症状(+)15.7%、視覚異常(+)15.7%、精神症候(+)53.9%であった。検査所見についてはPSD(+) 9.0% 、CT/MRI脳萎縮(+)58.4%、PrP変異(+)87.6%、コドン129[M/M:M/V=47:11]、コドン219[G/G62.8%、G/L2.5%、不明25.6%]、髄液[蛋白増加22.5%、細胞数増加4%、NSE増加30.3%、14-3-3増加10.1%]であった。MRI検査では73%にFLAIRで高信号が認められた。

D. 考察

遺伝性プリオン病は、sCJDとの比較において、男女比はより女性に多い傾向を示した。PSDはsCJD(93.5%)に比して陰性の傾向が強く、髄液検査では蛋白増(30.7%)、NSE増(84.6%)、14-3-3増(81.4%)とsCJDに比していずれも低い傾向が示された。臨床所見についてはミオクローヌス(28.7%)、錐体路症候(32.1%)、錐体外路症候(29.2%)がsCJDより高い頻度で出現する傾向が示された。一方で、小脳症候(50.8%)はsCJDとの比較において出現頻度は低い傾向が認められた。精神症候については有意な差は認められなかった。

E. 結論

2004～2008年度に国に登録のあった家

族性プリオン病症例を用いた解析を試みたが、生存期間が長期に至る症例が含まれる等、個別の症例についての検証の必要性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato Y, Kazumata K, Nakatani E, Houkin K, Kanatani Y. Characteristics of Moyamoya Disease Based on National Registry Data in Japan. Stroke. 2019 50(8): 1973-1980.
- 2) Eto A, Fujita M, Nishiyama Y, Saito T, Molina DM, Morikawa S, Saijo M, Shinmura Y, Kanatani Y. Profiling of the antibody response to attenuated LC16m8 smallpox vaccine using protein array analysis. Vaccine. 2019 37(44):6588-6593.

2. 学会発表

- 1) Kanatani Y, Sato Y. Improving the accuracy of diagnosis for Multiple System Atrophy with artificial intelligence. The 7th International Congress of Multiple System Atrophy. Tokyo, Japan, Mar.20-22, 2020.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

サーベイランスの諸問題（特に未回収問題）について

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

研究要旨

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

A. 研究目的

(サーベイランスの諸問題 (特に未回収問題と低剖検率) について)

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

また、調査票の未回収率、剖検数の低率の原因を探り、改善策を検討する。

B. 研究方法

国立精神・神経医療研究センターに設置してあるプリオン病サーベイランス事務局にある、調査票送付、返送受付の確認ファイルをもとに 2011 年から 2018 年までの調査票の未回収率・未回収症例数 (2020 年 1 月末の時点) 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

2020 年 1 月末時点での、2011 年から 2018 年の調査票未回収数は都道府県で 0 件から 33 件までと差があった。未回収数が多いのは、症例数も多い都道府県であ

った。近畿地方の府県の未回収数は減少した。2020 年 1 月末時点での全国での未回収数は、2011 年 33 件、2012 年 27 件、2013 年 33 件、2014 年 33 件、2015 年 33 件、2016 年 95 件、2017 年 169 件、2018 年 19 件であった。2011 年から 2018 年の未回収件数の総計は 442 件であった。

D. 考察

サーベイランス調査票未回収例が多い都道府県は症例数が多い (総人口数も多い) 都道府県という傾向があった。事実とし未回収例がまだ非常に多く、種々の努力にもかかわらず、改善が十分ではないことが明白になった。

理由として、本調査研究が主治医にとって義務ではないことがあげられる。事務局や担当委員・地区専門医から調査票提出のリマインドをすることによりある程度の回収の改善はあるが、不十分であり、効果的な対策として、調査票提出を義務化することが考えられるが、これまでの国との協議では現実的ではない。調査体制の強化として、調査人員の増加を 2017 年度より近畿および関東地区のサーベイランス委員を増員することで行った。また、調査方法の改善として、2017 年度に準備し、平成 30 年度から開始された調査票の統合と電子化 (主治医の労力軽減)、自然歴調査の同時開始 (転院などの連絡中断の減少) がなされ 2018 年度の未回収例の減少に貢献することができたと思われる (2017 年の未回収数が多いのは、システムの変更による混乱によるものと思われる)。剖検率向上については、諸外国、特に欧米では約 20-30%のところが多く、

フランスでは 50-60%である。わが国の現状の剖検率の低さ(14%)は診断精度にかかわりかねない問題である。剖検促進パンフレットの改訂と新たに家族向けのリーフレットを作成した。併せて粘り強い啓発活動が必要である。

E. 結論

サーベイランス調査個人票の未回収例・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以外に積極的な対策が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology*. 2019 Jul 9;93(2):e125-e134. doi:

10.1212/WNL.00000000000007745.

Epub 2019 Jun 6. PMID:

2. 学会発表

- 1) 塚本 忠, 石川清美, 片岡信子, 大町佳永. 地域をつなぐ認知症検診の試み 「ブレインヘルスプロジェクト」. 国立病院総合医学会講演抄録集 73 回 Page P2-2-1691 (2019.11)
- 2) 花井亜紀子, 大野木雅子, 塚本 忠, 三山健司. 神経筋疾患専門病院の看護師による自宅訪問. 国立病院総合医学会講演抄録集 73 回 Page P2-2-1364 (2019.11)
- 3) 簾田 歩, 花井亜紀子, 角張裕佑, 坪内綾香, 清水功一郎, 佐藤雅子, 佐伯幸治, 塚本 忠, 三山健司. パーキンソン病患者の退院支援. 多職種連携から考察したソーシャルワーカーの役割. 国立病院総合医学会講演抄録集 73 回 Page P1-1-101(2019.11)
- 4) 塚本 忠, 高橋祐二. パーキンソン病の前庭誘発筋電位(VEMP)の左右差について. 臨床神経学(0009-918X) 59 巻 Suppl. Page S270 (2019.11)
- 5) 塚本 忠, 西川典子, 高橋祐二. レビー小体型認知症に合併したむずむず陰部症候群に関する考察. *Dementia Japan* (1342-646X) 33 巻 4 号 Page541(2019.10)
- 6) 花井亜紀子, 大野木雅子, 塚本

忠, 三山健司. 筋萎縮性側索硬化症患者の退院後の療養支援. 専門病院の自宅訪問. 日本難病医療ネットワーク学会機関誌 (2188-1006) 7 巻 1 号 Page96 (2019.11)

- 7) 塚本 忠, 藪内奈津子, 内山祐子, 木崎菜津子, 中川いずみ, 水澤英洋. プリオン病サーベイランス調査票のデジタル化およびクラウド化. *Neuroinfection* (1348-2718) 24 巻 2 号 Page165(2019.09)
- 8) 稲川拓磨, 宮崎将行, 塚本 忠, 西川典子, 岡崎光俊, 高橋祐二, 中込和幸. 認知症外来を受診した抗 LGI-1 抗体による自己免疫性脳炎の 1 例. *精神神経学雑誌*(0033-2658) 121 巻 9 号 Page742 (2019.09)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

令和元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
研究協力者：岩田育子	北海道大学大学院医学研究院神経内科
研究協力者：松島理明	北海道大学大学院医学研究院神経内科
研究協力者：白井慎一	北海道大学大学院医学研究院神経内科

研究要旨

平成 31 年 1 月～令和元年 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 14 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 7 例、遺伝性 CJD 1 例、分類不能で要追跡症例 1 例と CJD 否定例 5 例であった。遺伝性 CJD は P102L 変異(GSS)1 例であった。また、脳 MRI 拡散強調画像で皮質高信号を呈し、臨床的な診断基準上は大脳皮質基底核症候群に分類されるが、剖検施行し MM2C-CJD と病理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 31 年 1 月～令和元年 12 月までの間に北海道地区で CJD が疑われた 14 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 7 名（男性 1 名、女性 6 名、平均年齢 74.9±3.3 歳）、遺伝性 CJD 1 名（P102L

変異(GSS)1例、男性、63歳)、分類不能で要追跡の症例1例(女性、78歳)とCJD否定例5例(男性1名、女性4名、65.4±19.3歳)であった。否定例は自己免疫性脳症、薬剤性パーキンソニズム、てんかん、低酸素あるいは低血糖脳症、レビー小体型認知症が各1例であった。

平成30年度サーベイランス調査を行った患者1名について緩徐進行性の皮質徴候を主症状とし、プリオン病診断基準上は否定例だが、平成31年4月に死亡し病理解剖の結果MM2C-CJDと確定診断した症例を認めたので報告する。

【症 例】(当院初診時)88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。

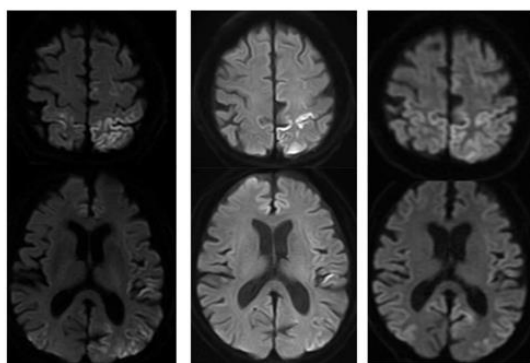
【現病歴】88歳になった頃より、右手のふるえを認め、細かい動作が困難になった。その5ヵ月後頃より歩行時のふらつきが増悪し、歩行が不安定になった。他院脳MRIで左頭頂葉後頭葉皮質に広がるDWI高信号病変より、プリオン病が鑑別に挙げられたことより当科初診、2017年12月精査目的に入院。

【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。MMSE29点、FAB15点と認知機能に明らかな低下なく、脳脊髄液検査上は軽度蛋白高値のみでありリン酸化タウ、総タウ、14-3-3蛋白半定量、RT-QUIC法は全て陰性。入院後リハビリによりADL改善傾向となり、ほぼ自立で自宅退院した。その後大きな変化なく外来経過観察も、2018年7月、転倒し当院搬送、再入院。拙劣症を含む皮質徴候及びパーキンソニズムの緩徐な進行を認め、歩容がやや悪化していたがリハビリテーションによる改善効果あり、歩行器歩行が可能となった。MMSEとFABはごく緩徐に増悪したが年齢を考慮すると正常と言え、脳脊髄液中のプリオン関連蛋白は前回と同様の陰性、脳MRI上の皮質高信号の範囲、性状ともに変化なし(図1)。以上の経過からプリオン病は診断基準上否定的であり、大脳皮質基底核症候群に合致した。2018年8月に療養を目的に転院、9月より右優位の筋緊張亢進の増悪、10月より喚語困難が出現し、保続も認めたが、言語理解は保たれた。2019年1月にMRI再検し皮質異常信号の他に軽度の腫脹を伴った(図1)。2月より興奮と嚥下困難を呈した。3月より興奮による発声大きいため鎮静を開始、2019年4月某日に死亡した。ご家族の同意を得て剖検を行った。剖検前に、腰椎穿刺を再度施行し、脳脊髄液中の14-3-3、総tau蛋白、RT-QUICを提出したところ、いずれも陽性であった。

図 1 脳 MRI(拡散強調画像)の経過

2017年12月 2018年8月 2019年1月



肉眼的所見では脳重量は左半脳で620g、脳の外観の萎縮はほぼ認めなかった。組織学的所見で、大脳皮質、基底核、視床など灰白質を中心に、Large vacuole と Small vacuole (spongiform changes)を認めた。免疫染色では Large vacuole に対応した Perivacuolar PrP deposits、spongiform changes が多いところでシナプス型の沈着を認めた(図2, 図3)。小脳と脳幹は良く保たれ、下オリーブ核の細胞数 46 ± 7.9 と正常範囲。Western blot では2型陽性であり、遺伝子検査結果と併せて sCJD, MM2C(lv+sv)と診断した。

図 2 後頭葉大脳皮質、HE 染色

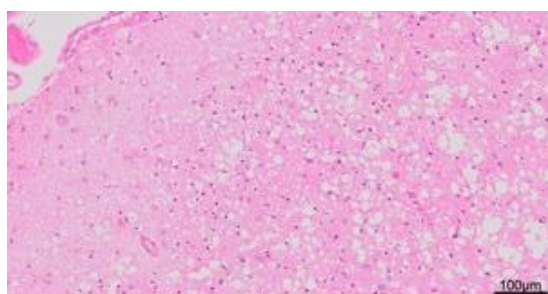
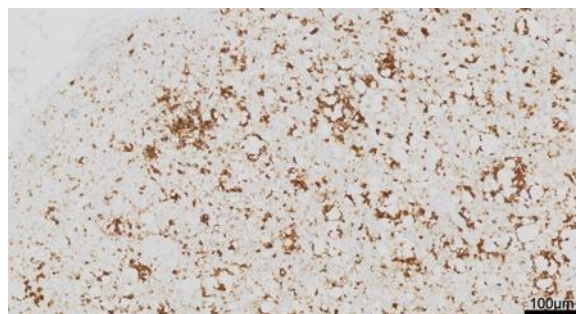


図 3 後頭葉大脳皮質、3F4 染色



臨床経過中に sCJD の中核症状である進行性認知症は確認されず、末期まで無言無動を認めなかった。加えて、経過中に臨床診断上重要とされる脳波検査上の PSD も確認されず、脳脊髄液中のプリオン関連蛋白検査も死後の髄液で始めて陽性が確認された。一方で脳 MRI は経過を通して皮質異常信号を認めていた。現在のプリオン病診断基準では終末期まで否定例に該当するが、最終的に sCJD と病理診断した貴重な症例であった。この症例は、後に記載するように論文報告した。

D. 考察

平成31年～令和元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CJD7名、遺伝性CJD 1名が発症し、前年の20名よりも大幅に減少が見られた。

緩徐進行性の皮質徴候を主症状とし、プリオン病診断基準上は否定例であり大脳皮質基底核症候群と診断したが、病理解剖の結果MM2C-CJDと確定診断した症例を経験した。大脳皮質基底核症候群の臨床診断を得ながら、病理診断がsCJDであるケースをsCJD-CBSと呼ぶ。オーストラリアCJDレジストリでは全体の1.8%にあたる9例がsCJD-CBSであっ

た。病理所見が大脳皮質基底核変性症であったCBD-CBSと比べ、sCJD-CBSの全経過は約5ヶ月と非常に短い。CBD-CBSの初発症状は拙劣症が最も多く、sCJD-CBSでは皮質性感覚障害が多い。全経過24ヶ月の長期経過例で、死後の14-3-3蛋白が上昇したsCJD-CBS症例(MV2-CJD)の報告がある。拡散強調像における皮質高信号と、死後脳脊髄液からのプリオン関連蛋白は診断上有用であると考え

E. 結論

平成31年1月～令和元年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14名のサーベイランスを実施し、孤発性CJD7名と、遺伝性CJD1名およびCJD否定例5名、分類不能で要追跡症例1例であった。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2018年に報告し、2019年4月に死亡しMM2-CJDと確定診断した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi-Iwata I, Yabe I, Kudo A, Eguchi K, Wakita M, Shirai S, Matsushima M, Toyoshima T, Chiba S, Tanikawa S, Tanaka S, Satoh K, Kitamoto K, Sasaki H. MM2 cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease without

progressive dementia and akinetic mutism: A case deviating from current diagnostic criteria. J Neurol Sci. 2020 ; 412:116759

2. 学会発表

- 1) 豊島貴信、中村洋祐、中山智央、伊藤規絵、大久保由希子、小林信義、千葉進、岩田育子、矢部一郎、佐々木秀直 剖検によりはじめて診断に至った孤発性Creutzfeldt-Jakob病(sCJD)MM2皮質型の80代男性例 日本神経学会北海道地方会. 札幌. 2020年3月7日→9月予定
- 2) 岩田育子、矢部一郎、濱田晋輔、白井慎一、松島理明、森若文雄、佐々木秀直 北海道におけるプリオン病サーベイランス状況について日本神経学会北海道地方会. 札幌. 2020年3月7日→9月予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

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】2019年度（平成31年度/令和元年度）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、2019年度の1年間で23例であった。内訳としては、青森県4例、岩手県3例、秋田県2例、宮城県10例、山形県0例、福島県4例であった。平均年齢は72.4歳、男性10例、女性13例であった。プリオン病を否定できた症例は6例、26%となった。遺伝子変異を伴うプリオン病の症例は今年度は見いだせず、すべて孤発性のプリオン病であった。

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

A. 研究目的

東北 6 県におけるプリオン病の疫学、臨床症状等を調査し、解析する。

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。

B. 研究方法

2019年度（平成31年度/令和元年度）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

（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、2019年度の1年間で23例であった。内訳としては、青森県4例、岩手県3例、秋田県2例、宮城県10例、山形県0例、福島県4例であった。

平成31年度東北地方(6県)総計

	孤発性CJD	遺伝性プリオン病	獲得性プリオン病	分類不能	CJD否定
例数(H31)	17	0	0	0	6
例数(H30)	23	0	0	0	2
例数(H29)	28	2	0	0	5
例数(H28)	17	1	0	0	2
例数(H27)	29	5	0	0	13
例数(H26)	21	1	0	0	1
例数(H25)	20	6	0	0	8
例数(H24)	11	0	0	0	5
例数(H23)	14	1	0	0	1
計	190	16	0	0	43

平成31年度 東北地方 プリオン病疑い症例数



- 青森 4 例
- 岩手 3 例
- 秋田 2 例
- 宮城 10 例
- 山形 0 例
- 福島 4 例
- 計 23 例

平均年齢は72.4歳、男性10例、女性13例であった。プリオン病を否定できた症例は6例、26%となった。



なお、未報告症例の95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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

H31年度調査症例

No.	サーベイランスNo.	年齢	性別	県	備考
1	6770	52	女	宮城	
2	6799	84	女	宮城	否定×
3	6848	48	女	宮城	否定×
4	6869	54	女	宮城	
5	6875	78	男	宮城	否定×
6	6879	89	男	宮城	
7	6902	71	男	青森	
8	6938	65	男	福島	
9	6962	69	女	福島	
10	6970	70	女	宮城	
11	6995	68	男	秋田	否定×
12	6998	71	女	青森	
13	7019	67	女	青森	
14	7021	82	女	岩手	
15	7035	76	女	福島	否定×
16	7056	82	男	秋田	
17	7059	68	男	宮城	
18	7070	84	女	宮城	
19	7073	86	男	宮城	否定×
20	7128	71	女	福島	
21	7174	69	男	青森	
22	7179	88	男	岩手	
23	7180	73	女	岩手	

計 23例
平均年齢 72.4歳
男性10 女性13
否定例 6例 (26%)
遺伝性プリオン病 なし

遺伝子変異を伴うプリオン病の症例は今年度は見いだせず、すべて孤発性のプリオン病であった。

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

MRI拡散強調画像で両側視床枕に高信号域を呈したプリオン病の1例

研究分担者：山田正仁	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 脳老化・神経病態学(脳神経内科学)
研究協力者：佐々木宏仁	福井大学医学部脳神経内科
研究協力者：上野亜佐子	福井大学医学部脳神経内科
研究協力者：榎本崇一	福井大学医学部脳神経内科
研究協力者：白藤法道	福井大学医学部脳神経内科
研究協力者：井川正道	福井大学医学部脳神経内科
研究協力者：山村 修	福井大学医学部脳神経内科
研究分担者：佐藤克也	長崎大学大学院医歯薬総合研究科医療科学専攻
研究協力者：米田 誠	福井県立大学看護福祉学部看護学科看護福祉学研究科
研究分担者：北本哲之	東北大学大学院病態神経学分野
研究協力者：濱口 毅	金沢大学附属病院脳神経内科
研究協力者：濱野忠則	福井大学医学部脳神経内科

研究要旨

変異型Creutzfeldt-Jakob病（vCJD）は、牛海綿状脳症（BSE）との関連が指摘されており、公衆衛生の観点からも重要で、我が国のCJDサーベイランス調査ではこれまでに1例確認されている。vCJDは頭部MRI拡散強調画像（DWI）で両側視床枕に高信号を呈することが報告されており、その診断基準にも含まれている。我々は、臨床的に孤発性CJD（sCJD）が疑われたが、頭部MRI-DWIで両側視床枕に高信号を呈した1例を経験したので報告する。今後、変異型CJDの可能性も念頭に置いた上で厳重なフォローアップを行い、確定診断のためには剖検を行う必要がある。

A. 研究目的

Creutzfeldt-Jakob病（CJD）に代表されるプリオン病は、脳病理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感染症で、同種間あるいは異種間で伝播しうる。変異型CJD（vCJD）は、牛海綿状脳症（BSE）との関連が指摘さ

れており、公衆衛生の観点からも重要で、我が国のCJDサーベイランス調査ではこれまでに1例確認されている。vCJDは頭部MRI拡散強調画像（DWI）で両側視床枕に高信号を呈することが報告されており、その診断基準にも含まれている。今回我々は、臨床的に孤発性CJD（sCJD）

が疑われたが、頭部MRI-DWIで両側視床枕に高信号を呈した1例を経験したので報告する。

B. 研究方法

[症例]症例は72歳女性。日付がわからない、知人の名前が出てこないなどの認知機能低下で発症した。発症1か月後に当院を紹介受診し入院となった。家族内に類症者はなく、海外渡航歴もみられなかった。一般内科的には明らかな異常所見は認めなかった。神経学的にはJCS 2、高次脳機能はMMSE 14/30、FAB 5/18であった。運動系では寡動を認め、筋トーンの亢進が両手首で認められた。軽度の小脳失調が認められたが、当院入院中に明らかなミオクローヌスは認められなかった。

プリオン病の診断目的に、頭部MRI、脳波検査、プリオン蛋白遺伝子解析、脳脊髄液中の総タウ蛋白濃度、14-3-3蛋白、RT-QUIC法による異常プリオン蛋白の検索を行った。

(倫理面への配慮)

プリオン蛋白遺伝子解析、脳脊髄液中の総タウ蛋白濃度、14-3-3蛋白、RT-QUIC法による異常プリオン蛋白の検索にあたり、本人の配偶者、娘に対し、書面および口頭で説明を行い、インフォームド・コンセントを得た。

C. 研究結果

頭部MRI-DWIでは両側前頭・頭頂・側頭葉皮質、および両側視床枕の高信号域が認められた。脳波検査では明らかな周

期性同期性放電は認めなかった。脳脊髄液検査にて総タウの上昇(1713 pg/mL)、14-3-3蛋白の上昇(>500 μg/mL)があり、RT-QUIC法で異常プリオン蛋白が陽性であった。また、プリオン蛋白遺伝子は変異がなく、コドン129多型がメチオニン/メチオニン(M/M)であった。急速進行性認知症があり、錐体路症状、小脳症状を認め、sCJD疑い例(possible sCJD)と診断した。

D. 考察

本症例は頭部MRI-DWI画像で両側視床枕に高信号域を呈しており、vCJDの可能性も疑った。しかし、本症例は大脳皮質にも頭部MRI-DWI高信号病変を複数認めたが、vCJDでの頭部MRI-DWI検出例が少なくどの程度の割合で皮質高信号を認めるかは分かっていない。また、これまでの報告では、vCJDで脳脊髄液RT-QUIC法で異常プリオン蛋白が陽性となった症例の報告はない。以上の理由から現時点では本症例をsCJD疑い例と診断した。

しかし、vCJDが否定できたわけではなく、最終的な診断確定のためには剖検が行うことが望ましい。プリオン病の剖検が可能な施設は限られており、剖検可能な施設までの搬送手段、費用などが課題であり、現在、剖検の実現に向けて運用上の調整を行っている。

E. 結論

頭部MRI-DWIにて両側視床枕に高信号域を呈しsCJD疑い例と診断した症例を報告した。しかし、vCJDの可能性も念

頭に置いた上で厳重なフォローアップを行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of “sporadic CJD” with history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis* (In Press)
- 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* 29:155-163, 2019.
- 4) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haïk S, Laplanche JL, Inga Z, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong J C, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roitler I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology* 93:e125-e134, 2019.
- 5) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K. Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept. *Prog Mol Biol Transl Sci* 168:85-95, 2019.
- 6) 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. *老年期認知症研究会誌* 22:79-86, 2019.
- 7) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病[指定難病23]. *日本医師会雑誌* 148 (特別号(1): 指定難病ペディア2019):S98, 2019.
- 8) 村松大輝, 濱口 毅, 坂井健二, 山田正仁. Creutzfeldt-Jakob (クロイツフェルト-ヤコブ) 病. *精神科治療学* 34:126-128, 2019.
- 9) 山田正仁, 濱口 毅. 伝播からみたプリオン病と神経変性疾患. *日本内科学会雑誌* 108:1979-1984, 2019.
- 10) 山田正仁. プリオン病診療ガイドライン2017と今後の課題. *Neuroinfection* 24:19-23, 2019.

- 11) 太組一朗, 斉藤延人, 山田正仁, 中村好一, 森田明夫. 器機の洗浄・滅菌. 松谷雅生, 田村 晃, 藤巻高光, 森田明夫 (編) 脳神経外科 周術期管理のすべて 第5版, メジカルビュー社, 東京, pp9-16, 2019.
- 12) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病: 亜急性硬化性全脳炎. 南岳正臣 (総編集) 内科学書 改訂第9版 小澤敬也・田中章景 (部門編集) Vol.6 血液・造血器疾患, 中山書店, 東京, pp388-389, 2019.
- 13) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病: 進行性多巣性白質脳症. 南岳正臣 (総編集) 内科学書 改訂第9版 小澤敬也・田中章景 (部門編集) Vol.6 血液・造血器疾患, 中山書店, 東京, pp389-390, 2019.
- 14) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病: プリオン病. 南岳正臣 (総編集) 内科学書 改訂第9版 小澤敬也・田中章景 (部門編集) Vol.6 血液・造血器疾患, 中山書店, 東京, pp390-392, 2019.
- 4) 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 potentially iatrogenic cases. Asian Pacific Prion Symposium 2019 (APPS2019), Wako, October 3-4, 2019.
- 5) Matsubayashi T, Akaza M, Sanjo N, Hamaguchi T, Hayashi Y, Shimohata T, Yamada M, Yokota T. Focal sharp waves are specific in the early stage of MM2 cortical form of sCJD. Asian Pacific Prion Symposium 2019 (APPS2019), Wako, October 3-4, 2019.
- 6) Mizusawa H, Hamaguchi H, Yamada M. Iatrogenic A β transmission. 24th World Congress of Neurology, Dubai, October 27-31, 2019.

2. 学会発表

- 1) 濱口 毅, 山田正仁. 医療行為によるアミロイド β タンパク質病理の個体間伝播. 第24回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 2019.10.11-12
- 2) 山田正仁. 伝播から見たプリオン病と神経変性疾患. 第116回日本内科学会総会・講演会, 名古屋, 2019.4.26-28
- 3) 山田正仁, 濱口 毅. ヒトにおける
- 7) 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 牧野伸子, 青山泰子, 松原優里, 濱口 毅, 山田正仁, 水澤英洋. 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, 2019.1.30-2.1
- 8) 坂井健二, 濱口 毅, 三條伸夫, 村井弘之, 岩崎 靖, 濱野忠則, 本間

- 真理, 篠原もえ子, 野崎一朗, 中村好一, 北本哲之, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated CJD. 第7回日本アミロイドーシス学会学術集会, 東京, 2019.8.30
- 9) 坂井健二, 三條伸夫, 村井弘之, 岩崎 靖, 濱野忠則, 本間真理, 中村好一, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated CJD. 第24回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 2019.10.11-12
- 10) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura CJD. 第38回日本認知症学会学術集会, 東京, 2019.11.7-9
- 11) 濱口 毅, 山田正仁. プリオンとしてのアミロイドβ蛋白. 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, 東京, 2019.2.8
- 12) Hamaguchi T, Goto R, Ono K, Yamada M. Cross-seeding effect of protein aggregates derived from foods on Aβ deposition in mouse brain. 第60回日本神経学会学術大会, 大阪, 2019.5.22-25
- 13) 濱口 毅, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄, 高尾昌樹, 佐藤克也, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. MM2視床型孤発性Creutzfeldt-Jakob病の臨床像. 第24回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 2019.10.11-12
- 14) 濱口 毅, 小松潤史, 坂井健二, 篠原もえ子, 山田正仁, 青木 悟, 池内 健. 若年発症脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血の2例. 第155回日本神経学会東海北陸地方会, 金沢, 2019.10.26
- 15) 濱口 毅, 後藤律子, 小野賢二郎, 山田正仁. 食品由来蛋白質凝集体のAbetaとのcross-seeding効果の検証. 第38回日本認知症学会学術集会, 東京, 2019.11.7-9

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

新潟・群馬・長野におけるプリオン病の発生状況

研究分担者：小野寺理 新潟大学脳研究所神経内科学分野

研究協力者：春日健作 同遺伝子機能解析学分野

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

令和元年度は新潟・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21件あり、全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11例の臨床情報が確認できた。臨床情報の確認できた32例を、令和元年9月と令和2年2月のサーベイランス委員会で検討し、その内訳は孤発性CJD probable 13例、possible 4例、遺伝性CJD probable 8例、プリオン病否定例3例、診断不明3例、判定保留1例であった。

D. 考察

令和元年度の新潟・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

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

2019年度 神奈川県・静岡県・山梨県のプリオン病サーベイランス調査

研究分担者：田中章景

横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学

研究要旨

2019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43例のサーベイランス調査をおこない、26例の孤発性CJD、8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。1999～2019年度までにサーベイランス調査でE200K変異を有する遺伝性CJD 59症例の臨床的特徴を集計した。平均発症年齢は63.9±9.6歳、男女比はなく、出身県は静岡、山梨県が多かった。臨床症状としては、孤発性CJDとくらべて精神症状の頻度が高く、進行も急性の傾向だった。

A. 研究目的

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

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

調査でE200K変異を有する遺伝性CJD症例の臨床的特徴を集計した。

（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の侵襲的な処置を伴わず、不利益を生ずることはない。

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2019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。

1999～2019年度までにサーベイランス

C. 研究結果

2019年度の調査症例数は43件だった。プリオン病と認定されたのは34例（79.1%）、プリオン病が否定されたのは9例（20.9%）だった。否定例の内訳は、脳炎（4例）、パーキンソン病（1例）、進行性核

上性麻痺（1例）、大脳皮質基底核変性症（1例）脊髄小脳変性症（1例）、前頭側頭葉変性症（1例）だった。また34例のプリオン病のうち、26例が孤発性CJD、8例が遺伝性CJD、獲得性CJDは認めなかった。遺伝性CJDのうち3例は、該当地域に多いE200K変異を有していた。

1999～2019年度までの調査で、E200K変異を有する遺伝性CJDは59例だった。男女比は29:30とほぼ同数、出身県は静岡（32例）、山梨（21例）が多かった。家族内発症は55.3%に認めた。平均発症年齢は、63.9±9.6（42-85）歳と孤発性CJDに比べてやや若年で、精神症状が多く認められた。死亡に至る病悩期間は10.4月と短い傾向だった。

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とされてきたが、やや若年発症、進行もより急性であり、臨床症状では精神症状がやや多いことが分かった。

E. 結論

2019年度の神奈川県・静岡県・山梨県でのプリオン病患者サーベイランス調査をおこない、26例の孤発性CJD、8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

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

最近の愛知、岐阜、三重の3県におけるプリオン病サーベイランス結果

研究分担者：道勇 学 愛知医科大学医学部神経内科学

研究協力者：福岡敬晃 愛知医科大学医学部神経内科学

研究協力者：安藤宏明 愛知医科大学医学部神経内科学

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

我々が調査を担当し始めた平成29年4月から令和1年9月までに調査依頼を受けたのは102例であった。このうち、令和1年9月までに開催された検討委員会において報告したのは71例で、回収率は69.6%であった。

sCJD症例は48例（確実例14例、ほぼ確実例22例、疑い例12例）で、愛知県32例、岐阜県8例、三重県7例、大阪府1例、gCJD症例は13例（V180I変異12例、GSS(P105L変異)1例）であった。これに対し、非プリオン病症例は21例（てんかん・脳炎・不明が各3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・神経核内封入体病・リンパ腫様肉芽腫・B細胞性リンパ腫・大脳皮質基底核症候群 各1例）であった。sCJDの平均発症年齢は68.71歳で、男女比

は男性21例(43.8%)、女性27例(56.3%)であった。gCJDのうちV180I変異症例は平均発症年齢79.8歳で男性2例、女性10例であった。GSS症例は埼玉県出身の男性で、発症時56歳であった。

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はないと考えられた。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況

研究分担者：望月秀樹

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学

研究要旨

2015年4月以降2019年10月末までの近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況。合計347例について調査依頼があり、155例から調査結果の回答が得られている。また、2011年より2013年度末までに、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、都道府県担当専門医をつうじて各施設への働きかけを行った結果、2019年10月末までの時点で147例から調査結果の回答が得られている。

A. 研究目的

近畿ブロックにおけるプリオンサーベイランス状況

和歌山県14例であった。このうち155例から調査結果の回答が得られている。また、2011年より2013年度末までに、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10月末までの時点で147例から調査結果の回答が得られている。

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

D. 考察

93例のほぼ確実例が確認され、78例が孤発性CJD、15例に遺伝子変異を認めた。V180I 8例、E200K 3例、M232R 2例、P102L 2例である。

C. 研究結果

2015年4月以降2019年10月末までの近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況について、合計347例についての調査依頼があり、大阪府141例、兵庫県85例、京都府54例、滋賀県28例、奈良25例、

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

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：武本麻美 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

研究協力者：表 芳夫 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2019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33例、うち孤発性CJD28例、遺伝性CJD 5例であった。また診断不明あるいは他の疾患による保留または否定が15例であった。当該地区における1999年4月から2019年9月の通算では、感覚自律神経ニューロパチー症例を含めると331例がプリオン病（確実、ほぼ確実、疑い）と判定された。その内訳は、孤発性CJD 268例（81.0%）、遺伝性CJD 57例（17.2%）、獲得性CJD(硬膜移植後) 6例（1.8%）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 41例（72.0%）、M232R 10例（17.5%）、感覚自律神経ニューロパチー-p.Asp178fs 2例（3.5%）、E200K 1例（1.8%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（P102L） 2例（3.5%）、家族性致死性不眠症 D178N 1例（1.8%）の順であった。当該地域においては、全国統計に比べて、V180Iの頻度が非常に高いことが特徴である。

今後も中国四国地区の訪問調査結果を正確にサーベイランス委員会に報告し、中国四国地区のプリオン病の動向把握と共にサーベイランス委員会の活動に寄与していきたいと考えている。

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2019年9月）について、中国四国各県のCJD担当専門医の協力ののもとに電話・訪問調査を行い、定期的に行わ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2019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33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、孤発性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

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

E. 結論

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

【参考文献】

- 1) Nozaki I, Hamaguchi T, Yamada M et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain*. 2010; 133: 3043-57.
- 2) 山田正仁, 篠原もえ子, 浜口 毅, 野崎一朗, 坂井健二. 日本におけるヒト・プリオン病のサーベイランスと疫学的実態. *In*: 厚生労働省科学研究費補助金難治性

疾患克服研究事業「プリオン病および遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」
編. プリオン病と遅発性ウイルス感染症.
東京, 金原出版, 2010; 16-21.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

九州・山口・沖縄地区のプリオン病サーベイランス状況

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

研究要旨

2019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。41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）病は確実例1例、ほぼ確実例13例、疑い例1例、遺伝性プリオン病については家族性CJD5例（V180I変異4例、M232R変異1例）、ゲルストマン・ストロイラー・シャインカー病（GSS）5例（P102L変異5例）であった。12例についてはプリオン病は否定的とされ、診断不明例1例、3例は保留となった。また乳幼児期に頭部外傷に対して脳外科手術を施行後、37年後に若年でありながら脳アミロイドアンギオパチー（CAA）による脳出血を発症した症例を報告し、近年症例報告が散見されるようになった小児期脳神経外科手術後の若年発症CAAについて文献学的考察を行った。

A. 研究目的

九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病の疫学、症状を調査、解析する。

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。

B. 研究方法

平成31・令和元年度に九州・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。

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2019年9月までに181例であった。内訳としては、福岡県69例、佐賀県22例、大分県12例、長崎県11例、宮崎県11例、熊本県19例、鹿児島県16例、山口県10例、沖縄県10例であった。うち103例についてサーベイランスが行われた。平成31・令和元年度については41例をサーベイランスし、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ（CJD）病は確実例1例、ほぼ確実例13例、疑い例1例、遺伝性

（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

プリオン病については家族性CJD5例（V180I変異4例、M232R変異1例）、GSS5例（P102L変異5例）であった。12例についてはプリオン病は否定的とされ、診断不明例1例、3例は保留となった。

1980年に1歳で頭部挫傷に対して頭蓋骨除去術を施行された（手術に際して確認のため硬膜の一部に切開が加えられた）のち、38歳時に脳表出血を繰り返し、脳生検により血管壁へのアミロイドβ（Aβ）の沈着が確認され、脳アミロイドアンギオパチー（CAA）と診断された一例を経験した。

D. 考察

2017年4月から2019年9月の九州・山口・沖縄ブロックの集計ではサーベイランス症例合計103例中、58例がプリオン病と判断され孤発性CJDの割合が46.7%（30例）、遺伝性CJD40.0%、GSSが13.3%であった。遺伝性プリオン病の半数以上がV180I変異（53.6%、15例）、10例（35.7%）がP102L変異GSSであった。高齢で発症するV180I変異遺伝性CJDの報告が増加傾向にあり、GSSと併せ、遺伝性プリオン病の頻度が高いことから、プリオン遺伝子変異の確認が今後重要性を増すと考えられた。

乳幼児期の脳外科手術後、30～40年後に若年性の多発脳出血を来し、最終的にCAAと診断された症例報告が2011年以降散見されており、当経験症例もそれに当てはまる。若年性CAAはAβ関連遺伝子の変異や外傷によるAβクリアランスの障害、そして外科処置を介したAβ播種の可能性が考えられる。死体硬膜の使用例

で若年CAAの発症報告が多いが、非使用例での報告もあり、当経験例でも入院時要約に記載された手術記録には使用は記載されていなかった。若年で脳葉出血を繰り返す例では、鑑別としてCAAを考え、乳幼児期の脳外科手術の既往について十分な情報を得る必要がある。

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。また乳幼児期に脳外科手術を受け、若年で発症したCAA症例を経験した。今後、若年性CAAの発生増加に注意する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

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

研究要旨

孤発性CJDの画像所見の要点として下記のようにまとめた。1)拡散強調像(DWI)で初期には左右非対称な大脳皮質リボン状高信号や線条体の前方優位な高信号を認める。進行とともに両側性、対称性になる。2)視床に信号変化を伴うことがある。3)腫脹は通常伴わない(但しV180Iでは伴うことがある。) 4)辺縁系や中心前回は避ける傾向がある。5)MM2孤発性CJDのうち、皮質型ではDWIでの皮質の高信号を伴うが、視床型では異常信号を認めない。

これらの情報をプリオン病画像診断の手引きとしてホームページ上で公開し、共有している。

A. 研究目的

孤発性CJDに代表されるプリオン病の診断にはMRIなどの画像検査が有用であるとされている。しかし、CJDなどを疑う場合に評価すべき撮像シーケンスや項目は必ずしも臨床医に共有されていない。そこで、本研究ではプリオン病や神経内科を専門としない一般医師を対象とした画像診断の手引きを作成することが目的である。

B. 研究方法

プリオン病合同画像委員会にて項目を立て、CJDを示唆するDWIを中心としたMRI所見の要点、CJDと鑑別を要する他疾患を示唆する所見、非古典的CJDとGSSの画像所見の特徴、画像腫とモダリティ選択の注意点の4項目を中心に検討を行

った。さらに画像と文献の追加を行い、「プリオン病診療ガイドライン2020」とリンクすることとなった。数回の修正と追加を行って、最終稿を確定した。

(倫理面への配慮)

検討した画像は、サーベイランスにて同意を得て集積した症例のものを利用し、個人が特定できないように匿名化を行って評価した。

C. 研究結果

項目は1.背景、2.MRIの撮像条件、3.代表的な病型の画像所見、4.鑑別診断とし、冒頭に要点、末尾に文献を付し、図として画像を掲載した。孤発性CJDの画像所見の要点は、下記のようにまとめた。1)拡散強調像(DWI)で初期には左右非対称な大

脳皮質リボン状高信号や線条体の前方優位な高信号を認める。進行とともに両側性、対称性になる。2)視床に信号変化を伴うことがある。3)腫脹は通常伴わない(但しV180Iでは伴うことがある。)4)辺縁系や中心前回は避ける傾向がある。5)MM2 孤発性CJDのうち、皮質型ではDWIでの皮質の高信号を伴うが、視床型では異常信号を認めない。さらに鑑別診断として、下記の所見の場合はプリオン病以外を考慮すべきと考えた。1)高信号がDWIよりもFLAIRで高度、2)ADCが病初期から上昇、3)病変が初期から左右対称性、4)病変の主座が辺縁系、5)ADCが白質で低下、6)病変で脳血流が上昇。これらの内容をサーベイランスのホームページに掲載して、情報共有を行っており、「プリオン病診療ガイドライン2020」でも紹介されている。

D. 考察

本手引きではプリオン病の診断や鑑別のための画像所見に関する基本事項をまとめた。今後参照されることで一般医や神経内科医によるプリオン病の診断向上に資することが期待される。一方、本手引きの作成を通じて、プリオン業診断におけるarterial spin labelingの有効性についてなど、エビデンスが不足している領域が明らかになった。また、プリオン病サーベイランスの観点からは、より包括的な資料が有用な可能性がある。今後、使用者からの意見や新規報告等を踏まえて適宜改訂が必要と考えられた。

E. 結論

プリオン病合同画像委員会において、プリオン病画像診断の手引きを作成し、ホームページや診療ガイドライン2020にて公開して、情報共有を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 原田雅史. MRI検査が診断の決め手となる認知症. Rad Fan 2020.; 17: 51-54

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

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

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4662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2632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798症例、遺伝性プリオン病は132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1701症例であり、非プリオン病の症例では症候性てんかん、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、傍腫瘍症候群であった。ヒトプリオン病患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカー(14-3-3蛋白WB,14-3-3蛋白ELISA,総タウ蛋白,RT-QUIC法)では感度79.8%,74.1%,75.7%,71.8% 特異度は82.2%,88.9%,77.2%,99.3%であった。RT-QUIC法は100%ではなく、偽陽性症例は15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か月後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、ヒトプリオン病患者の髄液中におけるバイオマーカーの有効性を明らかにする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.ヒトプリオン病患者の髄液における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	79.8%	74.1%	75.7%	71.8%
特異度	82.2%	88.9%	77.2%	99.3%

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. ヒトプリオン病患者の髄液における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	89.6%	79.1%	83.3%	75.9%
genetic	41.3%	36.8%	43.3%	39.8%
acquired	50.0%	50.0%	50.0%	50.0%

3) ヒトプリオン病患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカー(14-3-3蛋白WB,14-3-3蛋白ELISA,総タウ蛋白,RT-QUIC法)では感度79.8%,74.1%,75.7%,71.8% 特異度は82.2%,88.9%,77.2%,99.3%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

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、偽陽性症例は15例であった。(表4)

表4

QUIC法における偽陽性症例

• Primary epilepsy	5 cases
• Symptomatic epilepsy due to CVA	2 cases
• Symptomatic epilepsy due to encephalitis	1 case
• Symptomatic epilepsy due to Hashimoto's encephalopathy	1 case
• Hashimoto's encephalopathy	1 case
• FTLT-TDP-43 encephalopathy	1 cases
• Alzheimer's disease	1 case
• Hypoxic encephalopathy	2 cases
• NMDA encephalopathy	1 case

6) PSDが出現される時期はQUIC法の検出率は高くなる。又現在まで偽陽性が15例あったが、1例は剖検にてCJDと判断され、又経過中1例CJDと診断された。

D. 考察

現在測定している髄液中のバイオマーカーについて診断に有用であると考えられる。さらに髄液以外の生体材料からのバイオマーカーの検討が必要であると考えられる。

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

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takahashi-Iwata I, Yabe I, Kudoh A, Eguchi K, Wakita M, Shir

ai S, Matsushima M, Toyoshima T, Chiba S, Tanikawa S, Tanaka S, Satoh K, Kitamoto T, Sasaki H. MM2 cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease without progressive dementia and akinetic mutism: A case deviating from current diagnostic criteria. *J Neurol Sci.* 2020 ;412:116759. doi: 10.1016/j.jns.2020.116759.

2) Matsubara T, Satoh K, Homma T, Nakagaki T, Yamaguchi N, Atarashi R, Sudo Y, Uezono Y, Ishibashi D, Nishida N. Prion protein interacts with the metabotropic glutamate receptor 1 and regulates the organization of Ca(2+) signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 pii: S0006-291X(20)30376-4. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.102.

3) Satoh K, Fuse T, Nonaka T, Dong T, Takao M, Nakagaki T, Ishibashi D, Taguchi Y, Mihara B, Iwasaki Y, Yoshida M, Nishida N. Postmortem Quantitative Analysis of Prion Seeding Activity in the Digestive System. *Molecules.* 2019. 24(24).

4) Hayashi Y, Iwasaki Y, Wazama M, Shibata H, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T. Clinicopathological findings of an MM2-cortical-type sporadic

Creutzfeldt-Jakob disease patient with cortical blindness during a course of glaucoma and age-related macular degeneration. Prion. 2019 13(1):124-131.

- 5) Ishibashi D, Homma T, Nakagaki T, Fuse T, Sano K, Satoh K, Mori T, Atarashi R, Nishida N. Type I interferon protects neurons from prions in in vivo models. Brain. 2019 . 142(4):1035-1050.

2. 学会発表

- 1) 佐藤克也. Realtime quaking induced conversion (RTQuIC) 法を利用した認知症診断. 第38回日本認知症学会学術集会. 東京. 2019年11月9日
- 2) 佐藤克也. シヌクレイノパチーのバイオマーカー. 第37回日本神経治療学会学術集会. 横浜. 2019年11月6日
- 3) 佐藤克也. 脳腫瘍が多発した肺炎球菌性髄膜炎の1剖検例. 第24回日本神経感染症学会総会・学術大会. 東京. 2019年10月11日
- 4) 佐藤克也. ヒトプリオン病患者におけるバイオマーカーの検討. 第24回日本神経感染症学会総会・学術大会. 東京. 2019年10月11日
- 5) 佐藤克也. RT-QUIIC法を応用したプリオン病患者のホルマリン固定能と病理ブロック

からのプリオンシーリング活性の固定法の挑戦. 名古屋. 2019年7月16日

- 6) 佐藤克也. ヒトプリオン病患者におけるバイオマーカーの検討. 大阪. 第60回日本神経学会学術大会. 2019年5月25日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 名称： α -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、布施竜一郎、布施隆行、佐野隆行、佐野和憲、出願人：国立大学法長崎大学、学校法人福岡大学、出願日：2016年11月29日
- 2) 名称：14-3-3蛋白 γ 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

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

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

研究要旨

平成30年10月1日から令和1年9月30日までのプリオン蛋白遺伝子を解析した症例数は、291例であった。プリオン蛋白遺伝子変異なしが224例、そしてプリオン蛋白遺伝子変異ありが67例であり例年通りV180I症例が最多の46例であった。さらに、サーベイランス番号4898症例（E200K）の感染実験を行ったので報告する。

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291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。

感染実験に関しては、ヒト型プリオン蛋白を導入したKi-129Met/Met, Ki-129Val/Valマウスに加えて、M1プリオンに感受性の高いキメラ型であるKi-ChMマウスを用いて頭蓋内投与を行い、発病または死亡まで観察し、マウスの中樞神経系は半球を組織学的検索に、半球は凍結しウエスタンブロット解析用に用いた。

(倫理面への配慮)

遺伝子検査に関しては、所属施設の倫理委員会にてすでに許可を得ている。また、動物実験に関しても所属施設の倫理委員会、動物実験委員会での承認済みである。

C. 研究結果

(結果1)

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

プリオン蛋白遺伝子を解析した症例数は、291例であった。

プリオン蛋白遺伝子変異なし 224例

129M/M, 219E/E 198例

129M/V, 219E/E 17例

129M/M, 219E/K 5例

129V/V, 219E/E 1例

129M/V, 219E/K 1例

24bp deletion 2例

プリオン蛋白遺伝子変異あり 67例

P102L 6例

P105L 2例 (うち129M/V 2例)

V180I 46例 (うち129M/V 13例)

E200K 5例

M232R 8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。

(結果2)

サーベイランス番号4898症例 (E200K) の感染実験

#4898症例は、コドン200K変異を129Metアレルに持ちながら、もう一方は、コドン200Eという野生型で129Valアレル上に持っていた。臨床的には、コドン200変異の家族性CJDというより、M V2に似た症状を呈し、また129Valを基質としたPMCAにて増幅可能なことより、V2プリオンが存在するのは、指摘できていたが、200K変異をもつ分子が異常化しているのかどうかは、感染実験を行って実証した。感染実験の結果は、以下のようであった。

Ki-129Val/Valの潜伏期間が最も短く、また全マウスが発病した。一方、Ki-120Met/Metマウスの潜伏期間は691日と長いものであった。これらの潜伏期間に関しては、V2プリオンが存在するのではないかという当初の予想と合致するものであった。

Ki-129M/M 691±29.9 days (4/5)

Ki-129V/V 422±25.9 (5/5)

Ki-ChM 559~809 (0/8)

また、E200K変異が異常化した場合、M1プリオンが存在するはずであるが、M1プリオンに感受性の高いKi-ChMマウスは、全く発病しなかった。V2プリオンの存在は、その後ウエスタンブロットによって確定的となり、M1プリオンが存在しないことは、その後の免疫染色

やウエスタンブロットでも確認された。

D. 考察

基本的に遺伝子検索は例年通りであった。

また、家族性プリオン病の代表的なものであるE200K変異をもつ症例で、変異型のプリオン蛋白が異常化したのではなく、野生型の129Val分子の方が異常化した症例が存在することが感染実験をもって証明しえた。

E. 結論

291例の遺伝子解析を行った。また、家族性プリオン病と思われた症例が実は孤発性プリオン病であることが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akagi A, Iwasaki Y, Hashimoto R, Aiba I, Inukai A, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. A case of M232R genetic Creutzfeldt-Jakob disease with Lewy bodies. *J Neurol Sci.* 2020 Feb 15;409:116605. doi:10.1016/j.jns.2019.116605. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31811987
- 2) Matsuura Y, Ishikawa Y, Murayama Y, Yokoyama T, Somerville RA, Kitamoto T, Mohri S. El

minating transmissibility of bovine spongiform encephalopathy by dry-heat treatment. *J Gen Virol.* 2020 Jan;101(1):136-142. doi:10.1099/jgv.0.001335. PMID: 31718739

- 3) Ikeda T, Iwasaki Y, Sakurai K, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Matsukawa N, Yoshida M. Correlating diffusion-weighted MRI intensity with type 2 pathology in mixed MM-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci.* 2020 Jan 15;408:116515. doi:10.1016/j.jns.2019.116515. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31675505
- 4) Iwasaki Y, Hiraga K, Ito S, Ando T, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsy case of MV2K-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with spongiform changes of the cerebral cortex. *Neuropathology.* 2019 Dec;39(6):452-460. doi:10.1111/neup.12595. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31515858
- 5) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haïk S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Ham

- aguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology*. 2019 Jul 9;93(2):e125-e134. doi:10.1212/WNL.00000000000007745. Epub 2019 Jun 6.
- 6) Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Shibata H, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T. Clinicopathological findings of an MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patient with cortical blindness during a course of glaucoma and age-related macular degeneration. *Prion*. 2019 Jan;13(1):124-131. doi:10.1080/19336896.2019.1631680. PMID: 31219399
- 7) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease classified as MM1+2C-type. *Neuropathology*. 2019 Jun;39(3):240-247. doi:10.1111/neup.12557. Epub 2019 May 7. PMID: 31062411
- 8) Rossi M, Kai H, Baiardi S, Bartoletti-Stella A, Carlà B, Zenisini C, Capellari S, Kitamoto T, Parchi P. The characterization of AD/PART co-pathology in CJD suggests independent pathogenic mechanisms and no cross-seeding between misfolded A β and prion proteins. *Acta Neuropathol Commun*. 2019 Apr 8;7(1):53. doi:10.1186/s40478-019-0706-6. PMID: 30961668
- 9) Kobayashi A, Iwasaki Y, Takao M, Saito Y, Iwaki T, Qi Z, Torimoto R, Shimazaki T, Munetsue Y, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Kondo H, Mohri S, Kitamoto T. A Novel Combination of Prion Strain Co-Occurrence in Patients with Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Am J Pathol*. 2019 Jun;189(6):1276-1283. doi:10.1016/j.ajpath.2019.02.012. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30926338
- 10) 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. Correction to: In Vitro Seeding Activity of Glycoform-Deficient Prions from Variably Protease-Sensitive

Prionopathy and Familial CJD
Associated with PrPV180I Muta-
tion. Mol Neurobiol. 2019 Aug;
56(8):5470.doi:10.1007/s12035-01
9-1508-3. PMID: 30707392

- 11) Kobayashi A, Qi Z, Shimazaki
T, Munesue Y, Miyamoto T, Iso-
da N, Sawa H, Aoshima K, Ki-
mura T, Mohri S, Kitamoto T,
Yamashita T, Miyoshi I. Gang-
lioside Synthase Knockout Redu-
ces Prion Disease Incubation Ti-
me in Mouse Models. Am J P-
athol. 2019Mar;189(3):677-686.
doi:10.1016/j.ajpath.2018.11.009.
Epub 2018 Dec 13. PMID: 305
53837

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

クロイツフェルトヤコブ病 MV 2K+Cの臨床病理学的研究

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

研究要旨

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（sporadic Creutzfeldt-Jakob disease; sCJD）は、プリオン蛋白（PrP）遺伝子のcodon129多型と抗PrP抗体免疫ブロットパターンの組み合わせで6つのサブタイプに分類される。ParchiらはMV2型を神経病理学的にMV2C（皮質病変主体）、MV2K（小脳にKuru斑を示す）、MV2K+C（両者の特徴を有する）に分類した。今回sCJD MV2 K+Cの一部検例の臨床・画像・病理学的特徴を報告した。大脳皮質で多彩な3F4陽性所見を示したことが特徴的であった。既報告と併せ、基底核・視床に強い病変はMV2K+C型に共通した特徴であり、頭部MRI DWIの画像変化として本例において特徴的所見であり、診断に役立つ可能性がある。

A. 研究目的

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（sporadic Creutzfeldt-Jakob disease; sCJD）は、プリオン蛋白（PrP）遺伝子のcodon129多型と抗PrP抗体免疫ブロットパターンの組み合わせで6つのサブタイプに分類される。ParchiらはMV2型を神経病理学的にMV2C（皮質病変主体）、MV2K（小脳にKuru斑を示す）、MV2K+C（両者の特徴を有する）に分類した。今回MV2 K+C症例を経験し、臨床・画像・病理連関において、今後の臨床病理学的鑑別上有用と思われる所見を認めたので報告する。

B. 研究方法

【症例】死亡時47歳男性。X年10月（46歳時）より仕事でのミスが増加し、12

月より歩行時ふらつきを自覚した。X+1年1月近医受診、両側注視方向性眼振と四肢失調、ミオクローヌスを認め、HD S-R 23/30、MMSE 26/30であった。頭部MRI拡散強調画像で両側尾状核・被殻・視床・右前頭葉皮質の一部に高信号域を、脳波では全般性徐波を認めたが、周期性同期性放電はなかった。髄液検査で総タウ・14-3-3蛋白、RT-QUICK陽性で、CJDと診断された。5月ごろより歩行不能となり、7月には会話不能となった。経口摂取不能となり10月死亡された（全経過12ヵ月）。高齢者ブレインバンク生前献脳同意登録を介護者から得ており、死亡先病院より搬送し、剖検を行った。

【神経病理検索法】脳のみを開頭剖検を行い、前頭極と小脳を凍結後、東北大学

北本博士にその一部を搬送した。また当施設プリオン病バックアップバンクに上記凍結組織の残に加え、側頭極、後頭極を凍結保存した。脳は中性ホルマリンに1週間固定後、修正高齢者ブレインバンクプロトコールに従いブレインキャッシング、切り出しを行い、99%ギ酸1時間処理後、パラフィン包埋し、標本を作製した。

(倫理面への配慮)

高齢者ブレインバンク、生前献脳同意システム、CJDサーベイランス病理コア活動ともに、東京都健康長寿医療センター倫理委員会承認済みである。

C. 研究結果

【神経病理所見】脳重1312 g。肉眼的に尾状核・被殻の萎縮を認めた。大脳皮質・白質に明らかな萎縮を認めなかった。組織学的には大脳皮質で皮髄境界を中心とした海綿状変化を認め、神経細胞脱落とグリオシスを伴った。小脳Purkinje細胞層・顆粒細胞層にKuru斑を散見した。尾状核・被殻・視床では神経細胞脱落を伴う著明なグリオシスを認めた。抗PrP抗体（3F4）免疫染色で、大脳皮質皮髄境界を中心にsynaptic patternの陽性所見を認め、perivacuolar・perineuronal・plaque-typeの陽性所見を伴った。基底核・視床ではsynaptic patternの陽性所見にplaque-typeの陽性所見を伴っていた。小脳ではPurkinje細胞層・歯状核にsynaptic patternの陽性所見を認め、顆粒細胞層にplaque-typeの陽性所見を認めた。分子病理学的にcod

on129はMet/Val多型、Western blotではtype2を示した。神経病理学にMV2K+Cと診断した。

D. 考察

MV2型はプリオン病診療ガイドライン2017ではよれば本邦では1.3%と稀で、進行性認知症と失調を長期経過で呈するとされ、本症例の臨床経過と一致した。神経病理学的には小脳のKuru斑が特徴で、皮質深層の海綿状変化を伴うとされており、本症例の神経病理所見と一致した。大脳皮質で多彩な3F4陽性所見を示したことが特徴的であった。既報告と併せ、基底核・視床に強い病変はMV2K+C型に共通した特徴であり、頭部MRIの画像変化として、大脳皮質・基底核に加え、視床病変を認める点と一致し、診断に役立つ可能性がある。

E. 結論

sCJD MV2 K+Cの一剖検例の臨床・画像・病理学的特徴を報告した。これまでの典型的所見に加え、特徴的と考えられる所見を追加した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takeuchi A, Mohri S, Kai H, Tamaoka A, Kobayashi A, Mizusawa H, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Murayama S, Kuroda S, Morita M, Parchi P, 11,

Kitamoto T: Two distinct prions
in fatal familial insomnia and
its sporadic form. Brain Com i
n press

2. 学会発表

- 1) 村山繁雄：PARTとSNAPの最新知
見 老化に伴うTDP43蛋白蓄積症.
Dementia Japan 2019; 33: 496.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

MM2皮質型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD- MM2c)における 病初期の脳波の特徴

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（神経内科）
研究協力者：松林泰毅	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病理態学（神経内科）
研究協力者：赤座美穂	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病理態学（神経内科）
研究協力者：林 祐一	岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野
研究協力者：浜口 毅	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科医学専攻 脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究協力者：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・神経病態学（脳神経内科学）
研究協力者：下畑享良	岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野
研究協力者：横田隆徳	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病理態学（神経内科）

研究要旨

MM2皮質型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD- MM2c)患者の病初期脳波の特異的な変化を検出することを目的とし、後方視的に脳波、MRI、臨床情報をMM2c群4例とMM1/classic CJD群4例で比較検討した結果、MM2c群では、発症から平均10.8ヶ月後の病初期の脳波では、MRI上高信号を認めた皮質に一致した領域の限局性鋭波、棘徐波複合が出現し、MM1/classic CJD群では平均1.5ヶ月後の病初期の脳波では、MRI上の皮質高信号領域とは一致しないびまん性の棘徐波複合がPSWCsの出現前の時期に出現した。MM2c患者の病初期の脳波における限局性鋭波や棘徐波複合は本症に特徴的であり、同所見はMM2cの早期診断に有用であることが示唆された。

A. 研究目的

MM2-皮質型(MM2c)は孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD)の稀な病型であり、比較的緩徐に進行する認知症を

主体症状とし、一般的に視覚症状や小脳失調を欠くことを特徴とする1)。多くのMM2c患者はsCJDの診断基準を満たさず、独立した診断基準が提唱されている

2)。MM2cは42%の症例で経過中に脳波上周期性同期性放電(PSWCs)を認めると報告されているが、病初期に認めることは稀である3)。本研究は、MM2c患者の病初期脳波の特異的な変化を検出することを目的とした。

B. 研究方法

2010年4月から2019年3月までに東京医科歯科大学医学部附属病院に入院し、sCJDと診断され、複数回脳波を撮像された患者7例及び、岐阜大学医学部附属病院にてsCJD MM2cと診断された1例を対象とした。後方視的に8例のsCJD患者を検討し、脳波、臨床情報をMM2c群とMM1/classic CJD群で比較した。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

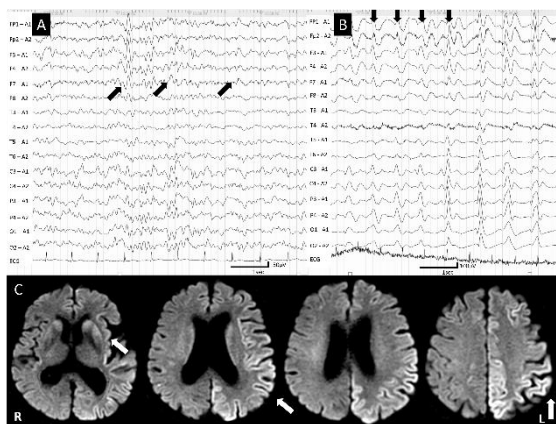
MM2c群は4例、MM1/classic CJD群は4例であった。発症年齢の中央値は、MM2c群では76.0歳(60-83歳)であり、MM1/classic CJD群では60.5歳(51-74歳)と有意差はなかった(P=0.19)。発症時点から、初回脳波撮像までの期間の平均はMM2c群では10.8カ月(4-15カ月)であり、MM1/classic CJD群では1.5カ月(1-2カ月)と有意にMM2c群で長かった(P=0.03)。認知機能はMini-Mental State Examination(MMSE)または長谷川式認

知症スケール(HDS-R)を用いて行われた。MM2c群では、MM1/classic CJD群と比較し約10カ月施行時期が遅く、両群で認知機能の低下を認めた(表1)。

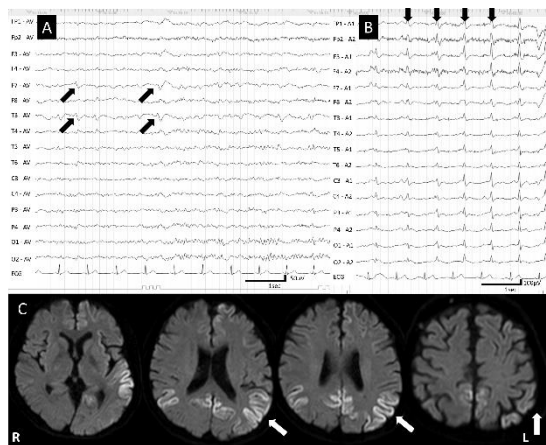
	MM2c (N=4)	MM1/classic CJD (N=4)	P
男性	4(100%)	0(0%)	
発症年齢 (年:中央値, 最小値-最大値)	76.0(60-83)	60.5(51-74)	0.19
発症から初診までの期間 (月:平均値, 最小値-最大値)	10.5(4-17)	1.75(1-3)	0.03
発症から初回脳波撮像までの期間 (月:平均値, 最小値-最大値)	10.8(4-15)	1.5(1-2)	0.03
診断			
Definite	1(25%)	1(25%)	
Probable	2(50%)	3(75%)	
Possible	1(25%)	0(0%)	
臨床症状*			
認知機能 (平均, 最小値-最大値)	(MMSE) 4.66(0-14)	18(16-20)	
進行性認知機能障害 (急速進行性) (緩徐進行性)	(HDS-R) 4(0-12)	14.25(3-26)	
ミオクローヌス	1(25%)	4(100%)	
視覚または小脳症状	3(75%)	3(75%)	
錐体路または錐体外路症状	2(50%)	4(100%)	
無動性無言	0(0%)	0(0%)	

*MM2c群は発症から12か月後、MM1/classic CJD群は発症から1-2か月後の所見(表1 MM2c群、MM1/classic CJD群の臨床的特徴)

MM2c患者全例で、病初期(発症後4-16カ月)の脳波にてMRI上高信号が出現した大脳皮質領域(図1C)に一致した領域に限局性鋭波または棘徐波複合が出現した(図1A)。一方、MM1/classic CJD群の病初期(発症後1-2カ月)の脳波では、MRI上の大脳皮質高信号領域(図2C)とは一致しないびまん性の棘徐波複合が出現した(図2A)。これらの波形は、発作性同期性複合波(PSWC [PSD])の出現前の時期に出現した。PSWCsは、MM2c群2名(50%)で進行期(発症後27-58か月後)に認め(図1B)、MM1/classic CJD群3名(75%)で病初期(発症後1-4か月後)に出現した(図2B)。初回脳波における基礎律動の徐波化は、MM2c群3名(75%)にみられ、MM1/classic CJD群では2名(50%)にみられた(表2)。



(図1 A: MM2c患者の病初期脳波 B: 進行期脳波 C: 病初期MRI)



(図2 A: MM1患者の病初期脳波 B: 進行期脳波 C: 病初期MRI)

MM2c群全例で限局性の脳皮質の高信号域が出現し、基底核や視床には高信号域は無かった。脳脊髄液検査での総タウ蛋白はMM2c群1例(25%)で上昇し、MM1/classic CJD群では全例で上昇した。また、14-3-3 蛋白の陽性はMM2c群3例(75%)で、MM1/classic CJD群では全例で陽性であった(表2)。

	MM2c (N=4)	MM1/classic CJD (N=4)
初回脳波		
基礎律動の徐波化	3(75%)	2(50%)
突発波	限局性鋭波または棘徐波複合	4(100%)
	全般的鋭波	0(0%)
	PSWCs	1(25%)
フォローアップ脳波		
基礎律動の徐波化	4(100%)	4(100%)
突発波	限局性鋭波または棘徐波複合	2(50%)
	全般的鋭波	0(0%)
	PSWCs	2(50%)
脳MRI上の異常信号域		
皮質	4(100%)	4(100%)
基底核	0(0%)	4(100%)
視床	0(0%)	0(0%)
髄液検査		
T-tau 蛋白上昇	1(25%)	4(100%)
14-3-3 蛋白陽性	3(75%)	4(100%)
RT-QuIC 陽性	3(75%)	3(75%)
遺伝子検査		
Codon129 Met/Met	1(25%)	4(100%)
Codon219 Glu/Glu	1(25%)	4(100%)
病理解剖	1(25%)	1(25%)

(表2 MM2c群、MM1/classic CJD群の検査所見)

D. 考察

PSWCはCJDの診断において、感度 67%、特異度 86%と報告されている4)。Lateralised PSWCsは病初期に認め(図2A)、時に非特異的な基礎律動の徐波化を伴う。典型的なPSWCsは発症後2-3カ月後に認めることが一般的である。CJDでは稀に、鋭波や棘徐波複合などのてんかん性突発波を病初期脳波で認めることが報告されているが、MRIの高信号域と脳波上の焦点は一致していない5)。

MM2cの臨床的特徴は、比較的緩徐進行性であり、脳皮質にMRI DWIで高信号域を認め、基底核には伴わず、脳脊髄液検査で14-3-3 蛋白の上昇を認めることなどがある1)。本研究では、発症から初回脳波撮像までの期間はMM2c群で平均10.8カ月とMM1/classic CJD群(1.5カ月)と比較し有意に長かった。

MM2cの病理所見は、脳皮質優位に大型の融合性空胞、グリオシスや壊死に

よって、海綿状変性が生じることが特徴である6)。Baiardらの報告では、6カ月の経過で死亡したMM2cの剖検例において海綿状変性及び神経変性は後頭葉皮質優位に強く、MRI DWIでの高信号域に一致していた6)。MM2cは病理学的には、2型異常プリオン蛋白のperivacuolarな沈着が緩徐に進行するため、臨床経過も比較的緩徐である。しかし、DWIの高信号域は脳の病勢進行の早い病変を表すとされており、その局所病変が長期間持続することにより神経活動性が刺激され、局所的なてんかん原性を獲得すると考えられる。

MM2cの早期診断において、病初期の脳脊髄液検査では総タウ蛋白や14-3-3蛋白の上昇を認めないことがあり7)、本研究では、MM2c 1例において初回の脳脊髄液検査(発症10か月後)では14-3-3蛋白の上昇を認めず、3回目の脳脊髄液検査(発症28か月後)で上昇を認めた。また、MM2c全例で病初期にPSWCは認めず、2例のみで発症2年後以降に出現した(表2)。MM2cの脳波における限局性鋭波や棘徐波複合は本症に特徴的であり、MM2cの早期診断マーカーとして有用であると考えられる。

E. 結論

MM2c患者において、病初期の脳波における限局性鋭波や棘徐波複合が特徴的であり、MM2cの早期診断に有用なマーカーとなり得る可能性がある。

[参考文献]

1) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato

T, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2005 Feb 22; 64(4):643-648.

2) Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: Patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol*. 1979; 5(2):177-188.

3) Krasnianski A, Meissner B, Schulz-Schaeffer W, et al. Clinical Features and Diagnosis of the MM2 Cortical Subtype of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *JAMA Neurology*. 2006; 63(6):876-880.

4) Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 1996 Feb; 53(2):162-166.

5) Espinosa PS, Bensalem-Owen MK, Fee DB. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting as nonconvulsive status epilepticus case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 2010/07/01; 112(6):537-540.

6) Baiardi S, Capellari S, Ladogana A, et al. Revisiting the Heidenhain Variant of Creutzfeldt-Jakob Disease:

Evidence for Prion Type Variability Influencing Clinical Course and Laboratory Findings. *J Alzheimers Dis.* 2016; 50(2):465-476.

- 7) Zanusso G, Fiorini M, Ferrari S, et al. Cerebrospinal fluid markers in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Int J Mol Sci.*2011; 12(9):6281-6292.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(2019/4/1～2020/3/31発表)

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) 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* 62, 226-228, 2019.
- 2) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de

Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology.* 2019 Jul 9; 93(2):e125-e134.

- 3) Hashimoto S, Inaji M, Nariai T, Kobayashi D, Sanjo N, Yokota T, Ishii K, Taketoshi M. Usefulness of [11C] Methionine PET in the Differentiation of Tumefactive Multiple Sclerosis from High-Grade Glioma. *Neurologia medico-chirurgica* 59, 176-183, 2019.
- 4) Ohara M, Sanjo N, Hattori T, Oyama J, Hamada M, Ozaki K, Yokota T. Ovary hypertrophy improved by steroid treatment: two case reports with unique presentations. *Journal of Neuroimmunology* 334, 577003, 2019
- 5) Nishida Y, Takahashi Y.K, Kanai T, Nose Y, Ishibashi S, Sanjo N, Uzawa A, Oda F, Ozawa Y, Kuwabara S, Noguchi E, Suzuki S, Nakahara J, Suzuki N, Ogawa T, Yokoyama K, Hattori N, Konno S, Fujioka T, Kawaguchi N, Hatanaka Y, Sonoo M, Kaneko J, Ogino M, Nishiyama K, Nomura K, Yokota T. Safety of tapering tacrolimus dose in patients with well-controlled

anti-acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis. *European Journal of Neurology* 27(1): 100-104, 2019

- 6) Furukawa F, Ishikawa K, Yokota T, Sanjo N. Cross-Sectional Area Analysis of the Head of the Caudate Nucleus in Huntington's Disease. *European Neurology* 81, 13-18, 2019
- 7) 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 cases. *Emerging Infectious Diseases*, 2019 in press.

2. 学会発表

- 1) Kori K, Sanjo N, Yagi Y, Sato T, Yokota T. Distinguishing Multiple Sclerosis and Primary CNS Lymphoma by quantifying micro RNA in cell-free CSF. 第60回日本神経学会学術大会（口演英語、医学生・研修医優秀候補）。大阪，5月25日，2019年
- 2) Takahashi S, Miyamoto S, Sanjo N, Yokota T. Width of the third ventricle is a high-sensitive biomarker for deep grey matter atrophy in chronic progressive type of neuro-Behçet's disease. 第60回日本神経学会学術大会（口演英語、医学生・研修医最優秀賞受賞）。大阪，5月25日，2019年
- 3) 野田浩太郎、八木洋輔、西陽一郎、石橋哲、三條伸夫、横田隆徳. IVIg投与に関連して血栓症を起こした3例の報告と血栓症発症リスクの考察. 第60回日本神経学会学術大会，大阪，5月25日，2019年
- 4) Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Nishida Y, Hattori T, Nagata T, Tomiyama T, Yokota T. Quantitative measurement of amyloid beta oligomer in mouse brain using dot blot assay. *Alzheimer's Association International Conference 2019*, Los Angeles, CA, USA, July 14-18, 2019.
- 5) 玉木香菜，三條伸夫，西田陽一郎，横田孝徳. 抗アクアポリン4(AQP4)抗体陽性視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)における脊髄病変と臨床所見の解離の特徴. 第31回日本神経免疫学会学術集会，千葉，2019年9月26-27日（ポスター）
- 6) 野田浩太郎，八木洋輔，西田陽一郎，石橋哲，三條伸夫，横田隆徳. 神経免疫疾患に対するIVIg施行に関連した血栓症発症リスクの考察. 第31回日本神経免疫学会学術集会，千葉，2019年9月26-27日（ポスター）

- 7) 柳平貢、西田陽一郎、石橋 哲、三條伸夫、横田隆規. エクリズマブ加療中に臨床症状と血清補体価を経時的に評価した重症筋無力症の一例. 第31回日本神経免疫学会学術集会, 千葉, 2019年9月26-27日 (ポスター)
- 8) Matsubayashi T, Akaza M, Sanjo N, Hamaguchi T, Hayashi Y, Shimohata T, Yamada M, Yokota T. Focal sharp waves are specific in the early stage of MM2 cortical form of sCJD. Asia Pacific Prion Symposium 2019. Saotama, Japan, Oct 3-4, 2019 (poster)
- 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 identify potentially iatrogenic cases. Asia Pacific Prion Symposium 2019. Saotama, Japan, Oct 3-4, 2019 (poster)
- 10) 坂井健二、三條伸夫、村井弘之、岩崎靖、濱野忠則、本間真理、中村好一、原田雅史、水澤英洋、山田正仁. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated CJD. 第24回日本神経感染症学会総会・学術大会、東京. 2019年10月11-12日. (口演)
- 11) 藤田明日菜、三條伸夫、西田陽一郎、今井耕輔、松林泰毅、森尾友宏、横田隆徳. 非血縁者間同種造血幹細胞移植に伴う免疫異常を背景とした重症肺炎球菌性髄膜炎の37歳女性例. 第24回日本神経感染症学会総会・学術大会、東京. 2019年10月11-12日. (学会賞優秀口演 症例報告部門候補、学会賞候補) .

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

GSS-P102Lの臨床疫学的検討（続報）

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

研究要旨

コドン102変異を伴うGerstmann-Stäussler-Scheinker病（GSS-P102L）の全国臨床疫学的検討を行った。これまでの研究によりGSS-P102Lは九州に偏在し、その中でも北部と南部に二大集積地があることがわかっているが、今回さらに症例を増やして検討した。全国で124例のGSS-P102Lが集積した。MRI高信号を有する例は有しない例に比べ、全経過が有意に短かった。また、九州北部と南部を比較すると、北部の方が全経過が有意に短かった。今回症例数を増やしたことで有意差がついた。

A. 研究目的

これまでの研究により、コドン102変異を伴うGerstmann-Stäussler-Scheinker病（GSS-P102L）は九州地方に多発することが判明している。さらに九州の内部でも、北部（福岡県、佐賀県の境界付近）と南部（鹿児島県）に二大集積地があることも明らかとなっている。今回、われわれは患者数をさらに増加して、GSS-P102Lの全国臨床疫学的検討を行ったのでその成果について報告する。

B. 研究方法

1999年から2018年までにクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランス委員会で検討された症例のうち、GSS-

P102Lを抽出し、その臨床的特徴について検討した。長期間の観察期間を経て、死亡までの全経過のデータが十分数の患者で集積してきたため、種々の臨床パラメータについて死亡までの期間を検討した。また、九州北部と南部の症例につき、これらパラメータを比較し、全経過などにつき両者で差異がないかについて検討を加えた。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

サーベイランス委員会のデータより、全国で合計124例のGSS-P102L症例が集積された。MRI高信号を有する例は有しない例と比べ、①無動無言状態にいたるまでの期間、および②全経過、ともに有意に短かった（①9.2 vs 44.6, $p < 0.0001$; ②44.8 vs 78.6, $p < 0.0001$ ）。脳波におけるPSDの有無で比較すると有意差はなかった。GSS-P102Lは九州在住もしくは九州出身者の占める割合は77.4%であった。

九州居住者における北部と南部の二大集積地で比較したところ、北部の方が全経過が有意に短かった（50.7 vs 73.2, $p = 0.0077$ ）。同一家系内に進行の早い症例と進行の遅い症例が混在することもあった。

D. 考察

文献検索を行っても、これだけ多人数でのGSSの臨床疫学的な検索をおこなった研究は見当たらない。本研究は現時点では全世界的に最大規模のGSSの疫学研究と思われる。

昨年も北部と南部の比較をおこなったが、有意な差異は得られなかった。この1年で死亡した患者数が増加してきて全経過のデータが増えてきたために、これまで有意差がなかった比較検討でも有意差がついたものがあると思われる。

E. 結論

MRI高信号は急速進行性のマーカーになり得ることがあらためて示された。九州の北部に集積するGSS-P102Lの方が

南部の症例よりも経過の早いケースが有意に多いことが明確に示された。また、同一家系内に進行速度の異なる症例が混在することより、症状進行の速さは遺伝的要因のみでは説明できないと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okadome T, Uehara T, Shinoda K, Yamashita K, Murai H, Iso be N, Yamasaki R, Kira J. Creutzfeldt-Jakob disease-like diffusion-weighted imaging hyperintensity paralleled with neuropsychiatric symptoms in a patient with limbic encephalitis associated with anti-voltage-gated potassium channel complex antibodies. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2019; 10: 204-206.

2. 学会発表

- 1) Epidemiological study of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. Murai H, Nakamura Y, Matsushita T, Kitamoto T, Tsuboi Y, Sanjo N, Yamada M, Mizusawa H. The 24th World Congress of Neurology 2019.10. 27-31 Dubai

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究

研究分担者：齊藤延人 東京大学医学部附属病院

研究協力者：高柳俊作 東京大学医学部附属病院

研究要旨

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

令和元年度は新規のインシデント事案が1件あり、現地調査を行った。継続して、フォローアップ支援の対応中である。

【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られた。従って、本事例は、インシデント事例と判断し、当該病院の訪問調査を行った。継続して、フォローアップ支援の対

応中である。

D. 考察

1) CJD疑い患者に対して、発症11か月前に、正常圧水頭症疑いでVPシャント術が行われた事案に関して、協議された。当該手術の手術機器の滅菌条件を確認すると、ほとんどすべて感染予防ガイドラインに準拠されていることが確認された。一つだけ、バーホールエコーのみ、ガイドラインに準拠しない条件で滅菌されていたが、当該手術で使用していないことが、確認された。以上より、本事案は、インシデント事案ではないと判断された。

2) 1980年台に、髄膜腫手術に対して、Lyoduraが使用された症例で、最近、髄膜腫が再発したために、手術を行う予定で、問い合わせがあった事案が協議された。当初、オートクレーブ滅菌出来ない、CUSAを使用して、腫瘍吸引する予定であった。しかし、本症例は、他の病院に移り、CUSAを使用せず、腫瘍摘出術を行った。出血量が多く、輸血を行ったが、神経所見は改善して独歩退院をする事ができた。

本会議で、過去にLyoduraが使用されたとわかっている症例に対して、インシデント委員会としての対応が協議された。過去に、Lyoduraが使用されたのが、約10万人ぐらいおり、その中から、dCJDが100人以上発生している。従って、当委員会としては、過去にLyoduraが使用されたとわかっている症例にたいしては、可能な限り、プリオン病患者と同様の滅菌対応を行うことをすすめていく

方針となった。

E. 結論

これまでのところ、18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

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

CJDハイリスク手技に使用される軟性内視鏡滅菌

研究分担者：太組一朗

聖マリアンナ医科大学脳神経外科

研究要旨

CJDハイリスク手技に使用される神経内視鏡は、硬性鏡と軟性鏡に大別される。軟性内視鏡はその柔軟可動性を生かし、脳神経外科手術で頻用され、手術手技は保険収載されている。軟性内視鏡は構造上、オートクレーブ滅菌・WD滅菌ができない現状において軟性内視鏡の滅菌について検証したところ、添付文書はガイドライン遵守していなかった。次回の添付文書17版改定では、最新のプリオン病感染予防ガイドラインを意識したものとされることを製造販売業社に要請した。

A. 研究目的

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

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、これまでの事例においても、温度管理の問題や手術器械の一部を例外にするなどの事例がみられた。

CJDハイリスク手技に使用される神経内視鏡は、硬性鏡と軟性鏡に大別される。軟性内視鏡はその柔軟可動性を生かし、脳室内腫瘍摘出術(K169-2)・水頭症手術(K174-1)・脳内血腫除去術(K164-5)等で頻用され、手術手技は保険収載されている。軟性内視鏡は構造上、オートクレーブ滅菌・WD滅菌ができない。この点は2008GLに別建項目が設定されている。しかしながら本邦で大きなシェアを占めているビデオスコープは精密機械の要素があり物理的科学的ストレス、つまりガイドラインで規定している滅菌

環境に耐えうるような基本設計がなされているかは疑問である。

今年度は2008GL改訂が予定されていることに鑑み、軟性内視鏡の滅菌について検証される必要があると考えた。

B. 研究方法

国内で使用頻度の高い神経内視鏡(軟性鏡)の滅菌条件を検証した。添付文書を検討し、製造販売業者からの複数回聞き取り調査を行った。

(倫理面への配慮)

個人情報等はなく、該当しない。

C. 研究結果

国内で使用されている神経内視鏡(軟性鏡)で、オリンパス社製ビデオスコープVEFが高いシェアを占めていることがわかった。本製品はファイバースコープによる先端可動性を担保し、先端にCCDカメラを装着により高解像度医療画像を提供する仕組みであり、精密機械的要素が高い製品である。

検証した添付文書2019年1月版(第16版)には洗浄・消毒・滅菌方法が記載されており、『クロイツフェルト・ヤコブ病感染防止においては、1 規定水酸化ナトリウム溶液に1時間、常温にて浸漬することができる。詳細は『取扱説明書』を確認すること』と記載されている。

取扱説明書第7章には洗浄・消毒・滅菌手順が記載されている。この手順書には下図とともに、内視鏡の浸漬およびチャンネルへの水酸化ナトリウム溶液の注入、の手順が記載されている。すなわち

規定水酸化ナトリウム溶液に、用手的に内視鏡を浸漬し、注射用シリンジにより管腔内を灌流させるものとなっている。

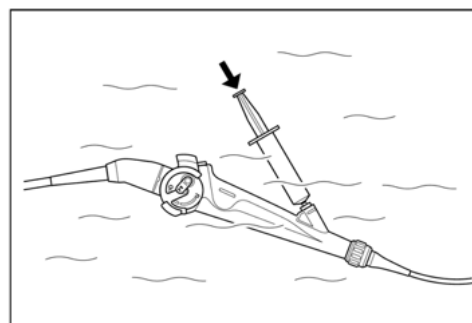


図7.13

さらに、第16版添付文書には『ステラッドRNXTMは適応対象外である』と明記されている。

これについて、製造販売業者に複数回の聞き取り調査を行った。結果を要約すると

- 1) クロイツフェルト・ヤコブ病の二次感染対策については必要性を認識していた。
- 2) 最新ガイドライン(2008GL)に沿ったものが添付文書として提供されるべきである、という認識ではなかった。
- 3) 1N-NaOH浸漬方法が医療現場で現実的ではない、ということはどうも認識していた。
- 4) ステラッドRNXTMは適応対象外なのは、製造過程で使用される接着剤による品質保持の問題があり、現行品ではどうしてもこの記載内容を削除することができない。
- 5) 添付文書改定に必要な経費捻出が難しい。であった。これに対応する分担班からの提案は

- 1) CJD二次感染防止対策は今後も求められるものである。
- 2) 2008GLは間もなく改訂予定であり、記載は最新GLに準拠したものであれば、医療現場の混乱が少ない。
- 3) アルカリ洗浄剤の使用、とすることができないか検討いただきたい。
- 4) NXタイプでない従前型ステラッドが使用可能のようなので、明示いただきたい。

との助言を行った。
次回の添付文書改訂では、上記項目のほか、最新ガイドラインに沿ったものとされるよう依頼した。

D. 考察

H29研究成果に示されているように、医療現場では添付文書がまず参照される。極論すると、現場の医療従事者が唯一参照する文書が添付文書である。添付文書記載内容が最新ガイドラインに沿ったものであることが、医療現場における混乱防止につながるものと考えられる。今回の検証においても、物理的・化学的にストレスの大きい条件による洗浄滅菌では、医療機器耐性が担保されず、どうしても容認できない事項が判明した。軟性内視鏡では製造過程で使用される接着剤が対象である。製造販売業者には今後とも最新ガイドラインを意識し、設計段階で洗浄滅菌ストレスを意識して求められる耐性を確立するようお願いしたい。低コスト化をはかり製品を短回使用とする、一方では、ロット番号管理による厳格な回数制限を導入し回数を超過して使用された不具合には製造販売業者に

対する瑕疵担保責任を負わせない、など、技術の限界を超える場合には新しい仕組みをつくることも求められうる。

CJDハイリスク手技で使用される医療機械の添付文書が、最新のCJD滅菌ガイドラインに準拠しているか、文書チェックの仕組みに入れ込んでおくことも、今後は極めて重要であると考えられる。

E. 結論

CJDハイリスク手技で使用される軟性内視鏡（ビデオスコープ）添付文書を検証した。次回の添付文書改訂では、最新のCJD感染予防ガイドラインに準拠した内容とされるよう、製造販売業者に依頼した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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
水澤英洋、 黒岩義之、 毛利資郎、 大久保憲、 上寺祐之、 齋藤延人、 太組一朗、 戸所大輔、 西原達次、 松下和彦、 後藤田卓志、 高尾昌樹、 高橋陽子、 山田正仁、 田村智英子、 塚本忠、 濱口毅、 高柳俊作、 有吉渉、 村山繁雄、 佐々木秀直、 楠進、 三條伸夫、 佐藤克也、 中山健夫、 河合富士美	第1章プリオンと プリオン病～第14 章プリオン病イン シデント事例への 対応	水澤英洋	プリオン病感染 予防ガイドライ ン(2020)年版	厚生労働省 プリオン病のサ ーベイランスと 感染予防に関す る調査研究班・ 日本神経学会	東京	2020	1-123

岩崎靖、 塚本忠、 北本哲之、 佐藤克也、 三條伸夫、 濱口毅、 村井弘之、 坪井義夫、 田村智英子、 水澤英洋、 山田正仁	第1章 プリオン病 の概説～第8章 プ リオン病の診療支 援	山田正仁、 水澤英洋	プリオン病診療 ガイドライン20 20	厚生労働省 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・日 本神経学会	石川 東京	2020	1-42
塚本 忠、 水澤英洋	§8-38プリオン病	猿田享男、北 村惣一郎	私の治療2019-2 0年度版	日本医事新報社	東京	2019	584-586
金谷泰宏	難病	平野かよ子	ナーシング・グ ラフィカ 健康 支援と社会保障 ②公衆衛生	メディカ 出版	大阪	2020	184-19 2
佐藤克也	感染症疾患 15プ リオン病	南学正臣	改訂第9版 内 科学書vol.2	中山書店	東京	2019	183-18 5
佐藤克也	神経疾患 4感染 症・炎症性疾患 脳腫瘍,他の中 枢神経感染症	南学正臣	改訂第9版 内 科学書vol.6	中山書店	東京	2019	392-39 5
太組一朗、齊藤 延人、山田正 仁、 中村好一、 森田明夫	器機の洗浄・滅菌	松谷雅生、 田村 晃、 藤巻高光、 森田明夫	脳神経外科 周術期管理のす べて 第5版	Medical View 社	東京	2019	9-15

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
水澤英洋	プリオン病の現状と展望.	Neuroinfection	24(1)	7-18	2019
Akagi A, Iwasaki Y, Hashimoto R, Aiba I, Inukai A, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M.	A case of M232R genetic Creutzfeldt-Jakob disease with Lewy bodies.	J Neurol Sci.	409	116605	2020
Matsuura Y, Ishikawa Y, Murayama Y, Yokoyama T, Somerville RA, Kitamoto T, Mohri S.	Eliminating transmissibility of bovine spongiform encephalopathy by dry-heat treatment.	J Gen Virol.	101(1)	136-142	2020
Ikeda T, Iwasaki Y, Sakurai K, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Matsukawa N, Yoshida M.	Correlating diffusion-weighted MRI intensity with type 2 pathology in mixed MM-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	J Neurol Sci.	408	116515	2020
Iwasaki Y, Hiraga K, Ito S, Ando T, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M.	Autopsy case of MV2K-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with spongiform changes of the cerebral cortex.	Neuropathology	39(6)	452-460	2019

Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S.	Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials.	Neurology	93(2)	e125-e134	2019
Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Shibata H, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T.	Clinicopathological findings of an MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patient with cortical blindness during a course of glaucoma and age-related macular degeneration.	Prion	13(1)	124-131	2019
Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M.	Autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease classified as MM1+2C-type.	Neuropathology	39(3)	240-247	2019
Rossi M, Kai H, Baiardi S, Bartoletti-Stella A, Carlà B, Zenesi C, Capellari S, Kitamoto T, Parchi P.	The characterization of AD/PART co-pathology in CJD suggests independent pathogenic mechanisms and no cross-seeding between misfolded A β and prion proteins.	Acta Neuropathol Commun.	7(1)	53	2019
Kobayashi A, Iwasaki Y, Takao M, Saito Y, Iwaki T, Qi Z, Torimoto R, Shimazaki T, Munosue Y, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Kondo H, Mohri S, Kitamoto T.	A Novel Combination of Prion Strain Co-Occurrence in Patients with Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease.	Am J Pathol.	189(6)	1276-1283	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.	Correction to: In Vitro Seeding Activity of Glycoform-Deficient Prions from Variably Protease-Sensitive Prionopathy and Familial CJD Associated with PrP ^{V180I} Mutation.	Mol Neurobiol.	56(8)	5470	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
Sato Y, Kazumata K, Nakatani E, Houkin K, Kanatani Y.	Characteristics of Moyamoya Disease Based on National Registry Data in Japan	Stroke	50	1973-80	2019
Eto A, Fujita M, Nishiyama Y, Saito T, Molina DM, Morikawa S, Saijo M, Shinmura Y, Kanatani Y	Profiling of the antibody response to attenuated LC16m8 smallpox vaccine using protein array analysis.	Vaccine	37	6588-6593	2019
原田雅史	MRI検査が診断の決め手となる認知症	Rad Fan.	17	51-55	2020
Takeuchi A, Mohri S, Kai H, Tamaoka A, Kobayashi A, Mizusawa H, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Murayama S, Kuroda S, Morita M, Parchi P, Kitamoto T	Two distinct prions in fatal familial insomnia and its sporadic form.	Brain Commun.	1(1)	1-10	2020

Takahashi-Iwata I, Yabe I, Kudo A, Eguchi K, Wakita M, Shirai S, Matsushima M, Toyoshima T, Chiba S, Tanikawa S, Tanaka S, Satoh K, Kitamoto K, Sasaki H	MM2 cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease without progressive dementia and akinetic mutism: A case deviating from current diagnostic criteria.	J Neurol Sci.	412	116759	2020
Amano E, Ozaki K, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T.	Remarkable improvement in progressive multifocal leukoencephalopathy following acute pyelonephritis with bacteremia.	J Clin Neurosci.	62	226-228	2019
Hashimoto S, Inaji M, Nariai T, Kobayashi D, Sanjo N, Yokota T, Ishii K, Taketoshi M.	Usefulness of [11C] Methionine PET in the Differentiation of Tumefactive Multiple Sclerosis from High-Grade Glioma.	Neurologia medico-chirurgica	59	176-183	2019
Ohara M, Sanjo N, Hattori T, Oyama J, Hamada M, Ozaki K, Yokota T.	Olivary hypertrophy improved by steroid treatment: two case reports with unique presentations.	J Neuroimmunol.	334	577003	2019
Nishida Y, Takahashi Y.K, Kanai T, Nose Y, Ishibashi S, Sanjo N, Uzawa A, Oda F, Ozawa Y, Kuwabara S, Noguchi E, Suzuki S, Nakahara J, Suzuki N, Ogawa T, Yokoyama K, Hattori N, Konno S, Fujioka T, Kawaguchi N, Hatanaka Y, Sonoo M, Kaneko J, Ogino M, Nishiyama K, Nomura K, Yokota T.	Safety of tapering tacrolimus dose in patients with well-controlled anti-acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis.	Euro J Neurol.	27(1)	100-104	2019

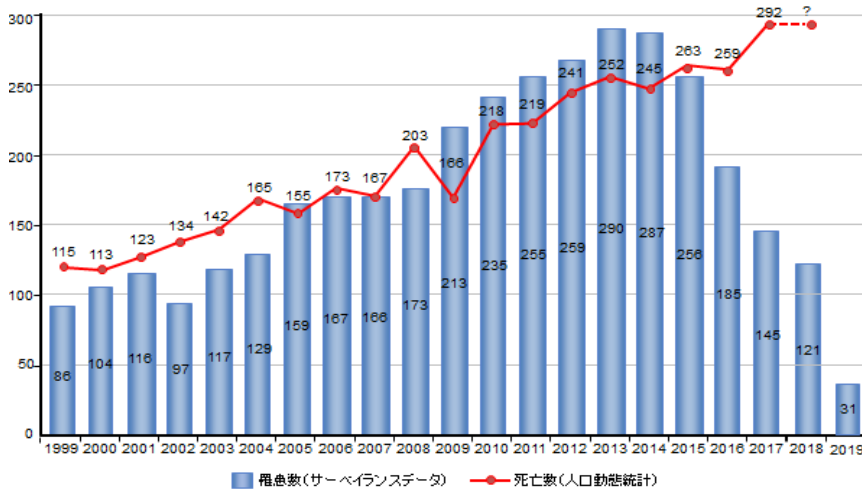
Furukawa F, Ishikawa K, Yokota T, Sanjo N.	Cross-Sectional Area Analysis of the Head of the Caudate Nucleus in Huntington's	Euro Neurol.	81	13-18	2019
Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M.	Characterization of "sporadic CJD" with history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases.	Emerg Infect Dis.	26(6)	1140-1146	2020
Okadome T, Uehara T, Shinoda K, Yamashita K, Murai H, Isobe N, Yamasaki R, Kira J	Creutzfeldt-Jakob disease- like diffusion-weighted imaging hyperintensity paralleled with neuropsychiatric symptoms in a patient with limbic encephalitis associated with anti-voltage-gated potassium channel complex antibodies.	Clin Exp Neuroimmunol.	10	204-206	2019

V. 特筆業績

わが国のプリオン病の疫学的実態(2020年2月)

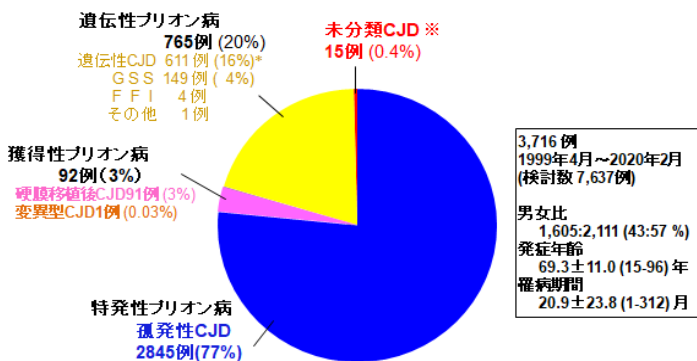
研究代表者: 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 水澤 英洋

プリオン病: 発病者数と死亡者数の年次推移 (n=3716)



1999年4月~2020年2月

プリオン病の内訳



3,716例
1999年4月~2020年2月
(検討数 7,637例)
男女比
1,605:2,111 (43:57%)
発症年齢
69.3±11.0 (15-96) 年
罹病期間
20.9±23.8 (1-312) 月

*PrP^{Sc}遺伝子変異の確認の無い16例を含む。
2例は挿入変異。

[2020年2月7日現在]

※CJDは確定しているものプリオン病の遺伝子検査中や硬膜移植歴の確定中の症例

Copyright © CJDサーベイランス委員会. All rights Reserved.

1999年4月~2020年2月

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2020年2月7日までに7637例を検討し、3716例をプリオン病と判定した。
2. 病型別にみると孤発性CJD 2845例(77%)、遺伝性プリオン病 765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

MRI 拡散強調画像で両側視床枕に高信号域を呈したプリオン病の1例

研究分担者: 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科脳老化・神経病態学(脳神経内科学) 山田 正仁

【経過】

72歳 女性

受診

認知機能障害

X-1月

X月

【身体所見】

認知機能障害(MMSE14/30), 小脳症候, 錐体路症候, 錐体外路症候

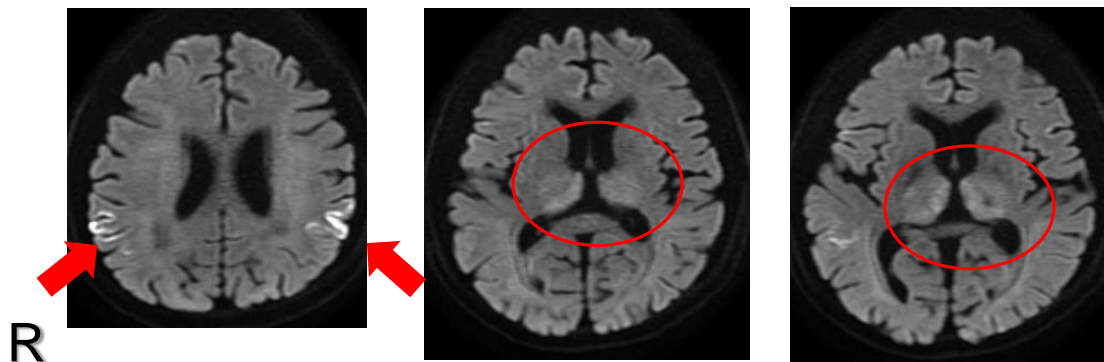
【検査所見】

脳脊髄液検査: 総タウ蛋白 1713 pg/mL, 14-3-3蛋白 陽性, RT-QUIC 陽性

脳波: PSDなし, 徐波化

プリオン蛋白遺伝子: 変異なし, コドン129 Met/Met, コドン219 Glu/Glu

頭部MRI DWI



診断: 孤発性Creutzfeldt-Jakob病疑い例

解説

1. MRI-DWIで両側視床枕に高信号を認め、変異型Creutzfeldt-Jakob病(CJD)が疑われたが、脳脊髄液RT-QUIC陽性などから孤発性CJDと診断した1例を経験した。
2. 変異型CJDの可能性も否定できず、今後も経過を追うことが重要で、最終的な診断確定には剖検が必要である。
3. 剖検を円滑に行う体制を整える必要である。

プリオン病の二次感染リスク者の フォローアップに関する研究

研究分担者：東京大学医学部附属病院 齊藤延人

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

インシデント事例フォロー状況

事例	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	18	平成29年12月(R元新規)	20名

解 説

- 令和元年度は新規インシデント事例が1件あった。現地調査を行った。継続して、フォローアップ支援の対応中である。
- これまでに18事例がフォローアップの対象となっている。このうち今年度末までに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。

サーベイランスの遺伝子解析

研究分担者: 東北大学大学院医学系研究科 北本 哲之

プリオン蛋白遺伝子変異なし 224例

129M/M, 219E/E	198例
129M/V, 219E/E	17例
129M/M, 219E/K	5例
129V/V, 219E/E	1例
129M/V, 219E/K	1例
24bp deletion	2例

プリオン蛋白遺伝子変異あり 67例

P102L	6例
P105L	2例 (うち129M/V 2例)
V180I	46例 (うち129M/V 13例)
E200K	5例
M232R	8例

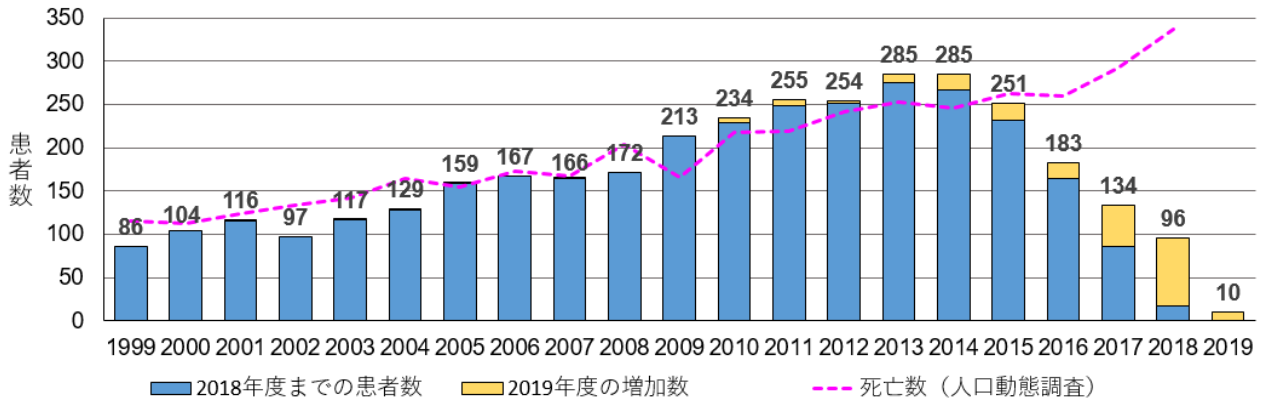
解説

1. 平成30年10月1日から令和1年9月30日までの遺伝子解析を行った。
2. 遺伝子解析の総数は、291例であった。
3. プリオン蛋白変異では、依然としてV180I変異が最多である。

全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の疫学像 (1999年～2019年)

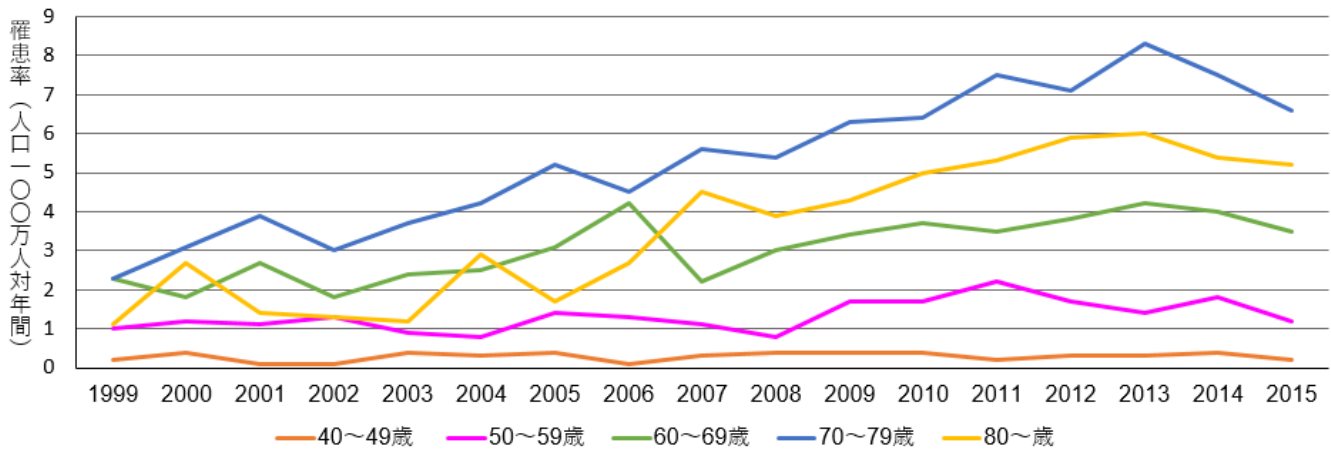
研究分担者: 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 中村好一

1. サーベイランス登録患者数と人口動態調査によるプリオン病死亡者数¹⁾の推移



- 1) ICD-10のA81.0(クロイツフェルト・ヤコブ病), A81.8(中枢神経系のその他の非定型ウイルス感染症)の合計をプリオン病と定義した。
- 2) グラフ内の数値はサーベイランスに登録されている各暦年に発症したプリオン病の総数である。

2. 年齢階級別罹患率の推移



解 説

1. 発病者数と死亡者数の年次推移を比較すると2005年頃から発病者数と死亡者数の差が小さくなってきており, 本サーベイランスの患者捕捉率が十分に高いことを示している. プリオン病の死亡者数は年々増加しており, 発病者数も後を追って増加していくと予想される。
2. 年齢階級別罹患率は40歳代と50歳代では概ね横ばいなのに対し, 高齢者層(60歳以上)では上昇する傾向が認められた。

プリオン病サーベイランスデータの管理・運用

研究分担者: 東海大学医学部臨床薬理学 金谷泰宏

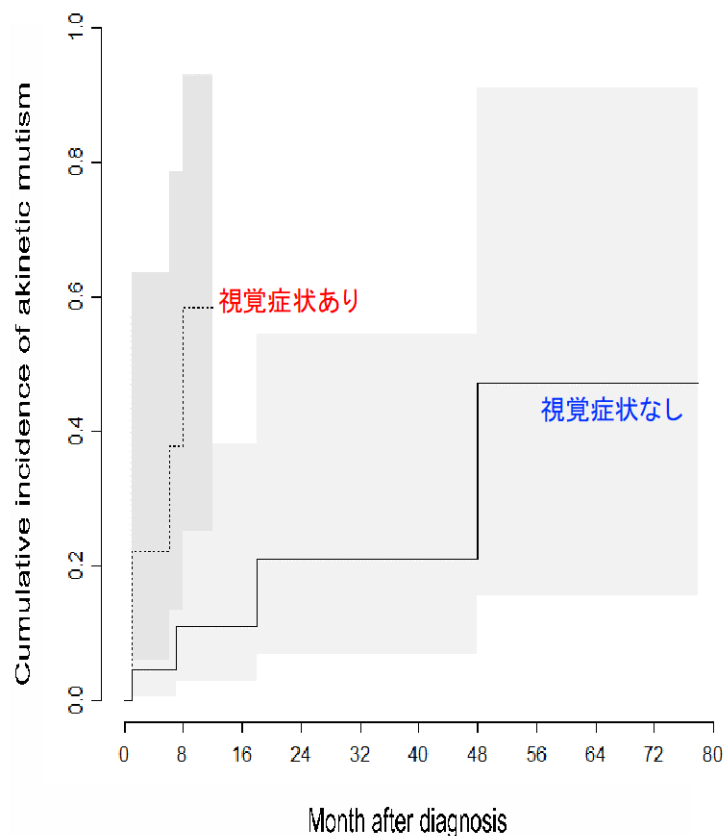
研究協力者: 防衛医科大学校防衛医学研究センター 佐藤洋子

遺伝性プリオン病解析結果

Variable at diagnosis	n=41
Diagnosis (definite:probable:doubt:unknown)	5:30:5:1
Type (familial CJD:GSS:FFI)	26:14:1
Men:Women (percentage of men)	22:19 (53.7%)
Age at diagnosis (years)	63.44 ± 12.9 (Mean ± SD)
21-30	1 (1.4%)
31-40	2 (2.8%)
41-50	2 (2.8%)
51-60	11 (15.5%)
61-70	13 (18.3%)
71-80	9 (12.7%)
81-90	3 (4.2%)
Codon 180 (total percentage of 41)	8 (19.5%) (Gene test n=39)
EEG and MRI findings	
PSD on EEG	2 / 37 (5.4%)
Wave slowing on EEG	8 / 29 (27.6%)
Brain atrophy on CT or MRI	4 / 35 (11.4%)
Hyperintensity on MRI	6 / 28 (21.4%)
Cerebrospinal fluid analysis	
Increase in proteins	3 / 31 (9.7%)
Increase in cells	1 / 32 (3.1%)
Increase in NSE	2 / 14 (14.3%)
Increase in 14-33 proteins	0 / 7 (0.0%)
Clinical signs and symptoms	
Myoclonus	7 / 38 (18.4%)
Progressive dementia	31 / 37 (83.8%)
Pyramidal dysfunction	13 / 38 (34.2%)
Extrapyramidal dysfunction	10 / 37 (27.0%)
Cerebeller disturbance	21 / 36 (58.3%)
Visual disturbance	9 / 32 (28.1%)
Psychiatric symptoms	16 / 34 (47.1%)

遺伝性プリオン病

無動無言をアウトカムとして視覚症状の有無により予後を比較



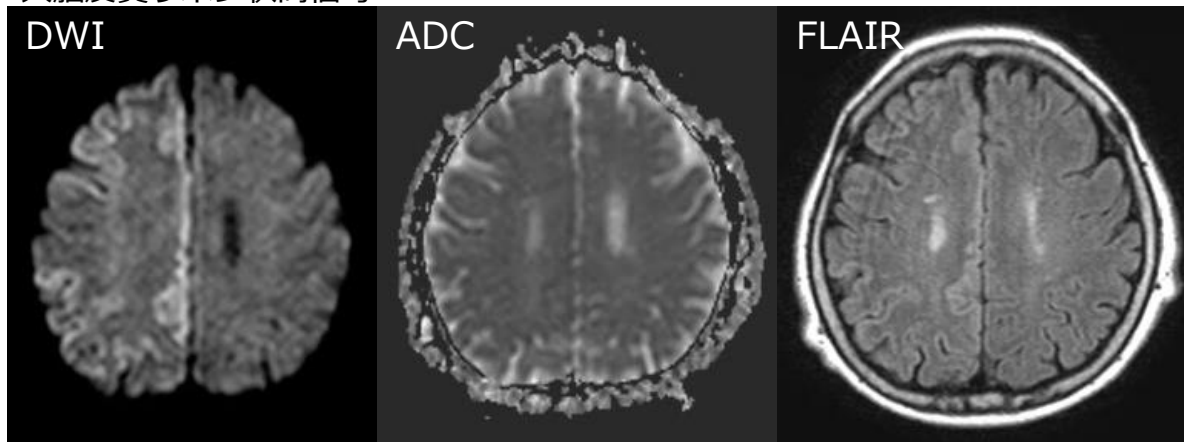
解説

1. プリオン病に対する医薬品等の開発に向けて、エンドポイントと予後と関連する指標の探索は急務である。とりわけ、これらの指標の探索に際しては、病初期からの悉皆情報の解析が不可欠である。
2. 本研究では、遺伝性プリオン病 41例を用いて、無動無言をエンドポイントに設定し、予後因子の検証を行った。この中で、視覚症状が予後因子として有意に予後を左右することが認められた。

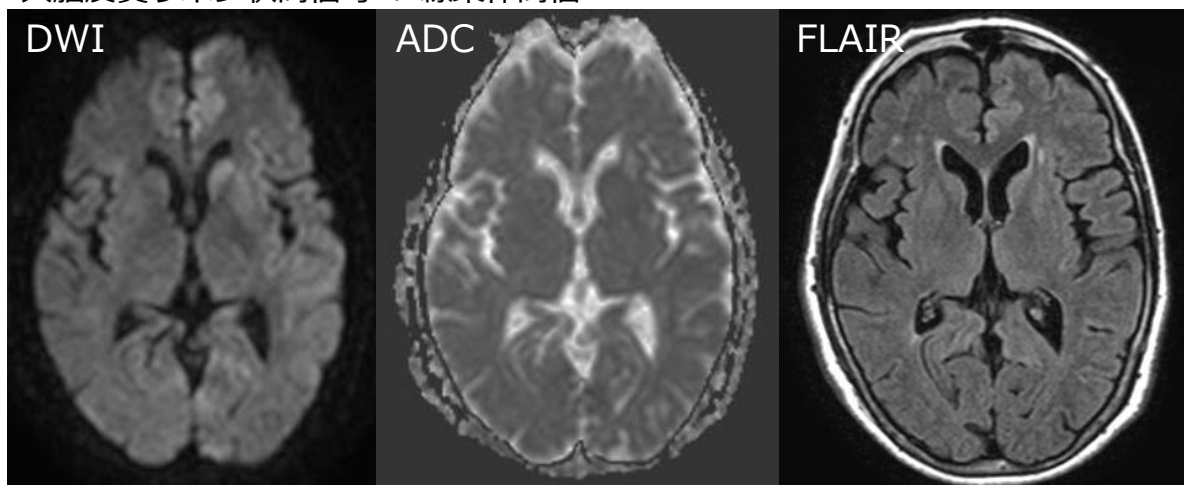
プリオン病における画像診断基準の検討

研究分担者: 国立大学法人徳島大学医歯薬学研究部 原田雅史

大脳皮質リボン状高信号



大脳皮質リボン状高信号 + 線条体高信

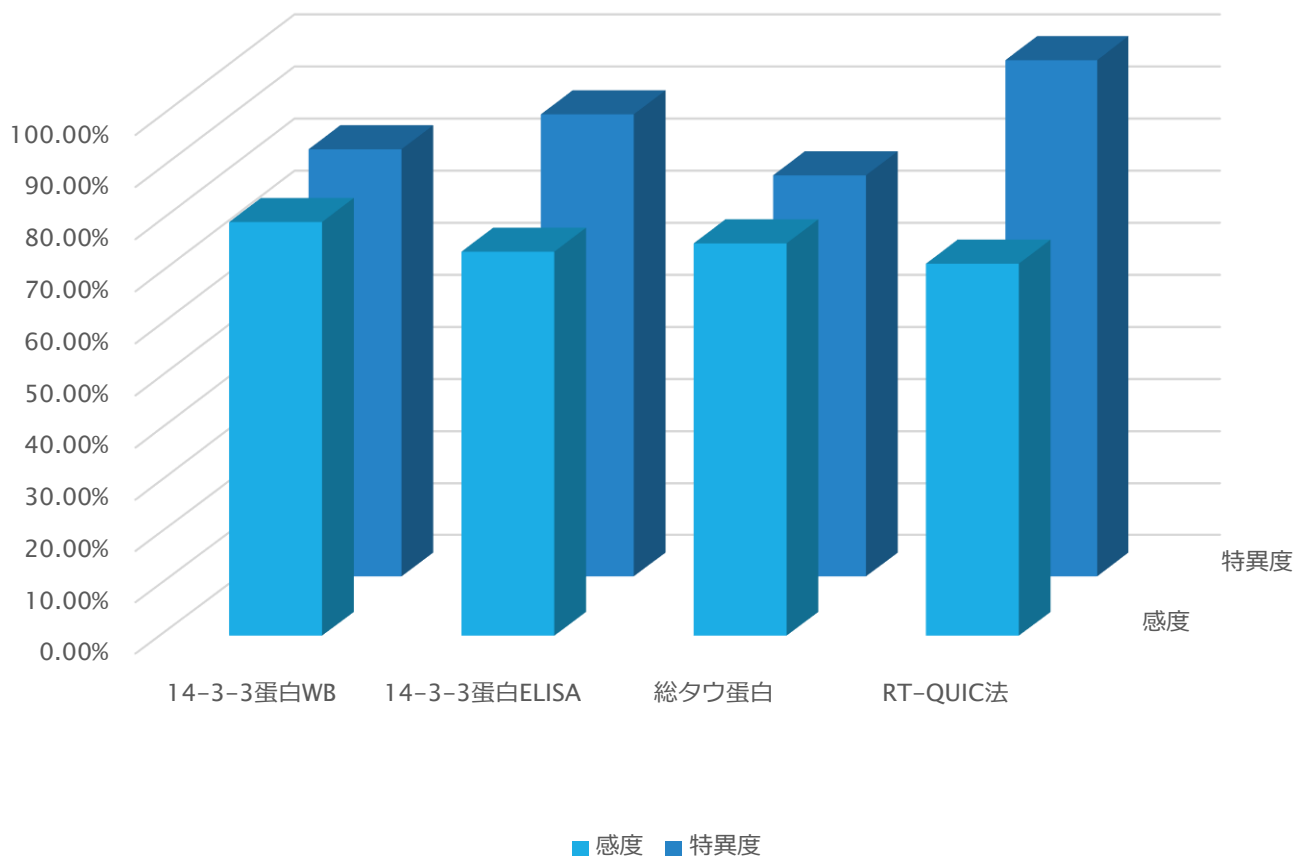


解説

1. 弧発姓CJDの画像の特徴として、
 - 1) FLAIRよりDWIの方が信号変化が明瞭で強い
 - 2) DWI高信号病変では、ADCは基本的に低下
 - 3) 初期では、異常信号は左右非対称であるが、後期は両側に出現する
2. 他疾患との鑑別として、以下の項目があればCJDを否定する。
 - 1) DWIよりFLAIRで明瞭な高信号、またはADCが上昇
 - 2) 病変が初期から左右対称的
 - 3) 病変の主座が辺縁系や白質にある
 - 4) 病変で脳血流が上昇

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



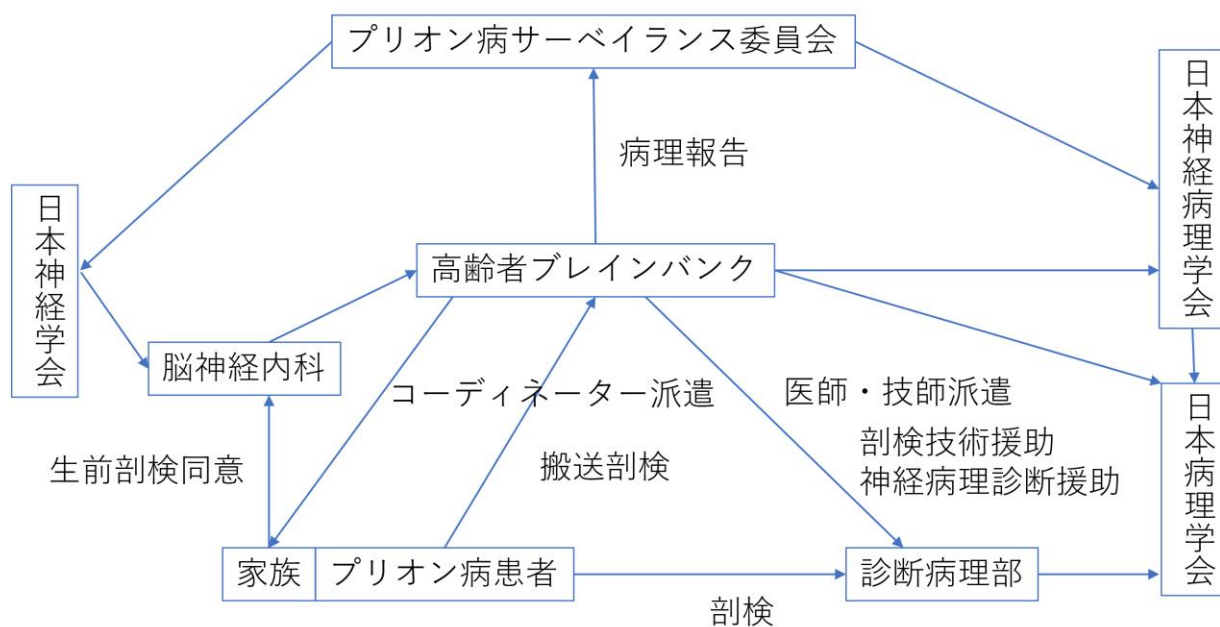
解 説

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WB,14-3-3蛋白ELISA,総タウ蛋白,RT-QUIC法)では感度79.8%,74.1%, 75.7%,71.8% 特異度は82.2%,88.9%,77.2%, 99.3%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。

プリオン病サーベイランス委員会病理コア構築

研究分担者: 東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク 氏名 村山 繁雄

プリオン病サーベイランス委員会病理コア構築

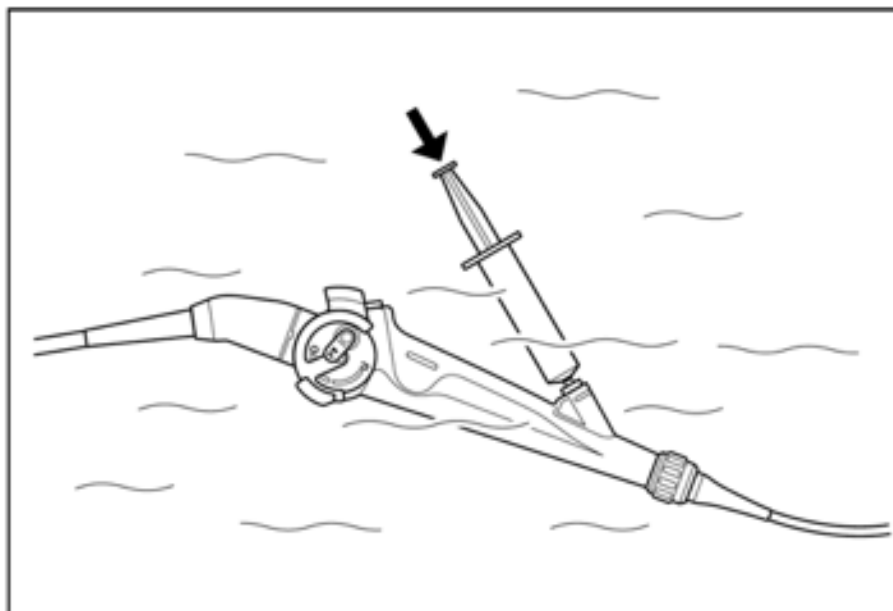


解説

1. 脳神経内科との連携によるプリオン病剖検促進
2. 診断病理部との連携によるプリオン病剖検促進
3. 日本神経病理学会・神経学会・病理学会との連携

CJDハイリスク手技に使用される軟性内視鏡滅菌

研究分担者: 聖マリアンナ医科大学脳神経外科 太組一朗



(某添付文書の図から)

神経内視鏡を1N-NaOHに浸漬あるいは還流する方法は、医療現場では現実的ではない。

解 説

1. CJDハイリスク手技に使用される軟性内視鏡は、オートクレーブ滅菌・WD滅菌ができない。
2. 添付文書に記載される滅菌条件が医療現場で参考にされる。
3. 滅菌条件は最新ガイドラインに準拠した方法が望ましい。

令和元年北海道地区のサーベイランス状況について

研究分担者：北海道打学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室 佐々木 秀直

表 令和元年度サーベイランス調査（14名）

	孤発性CJD	遺伝性CJD	分類不能CJD	CJD否定
例数	7	1	1	5
男:女	1:6	1:0	0:1	1:4
平均年齢 (歳) 標準誤差	74.9±3.3	63	78	65.4±19.3
備考		P102L: 1例	北海道大学神経 内科外来にて経 過追跡中	自己免疫性脳症 薬剤性Pism てんかん 低酸素あるいは 低血糖脳症、 Lewy小体型認知症

図1 MRIの経時的変化
2017年12月 2018年8月 2019年1月

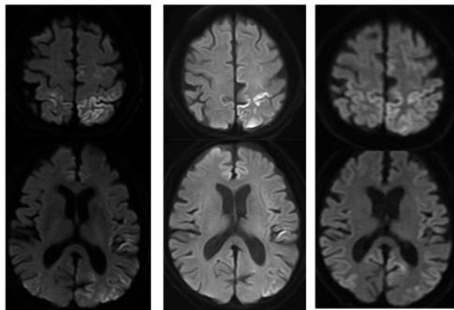


図2 (HE, 後頭葉皮質)

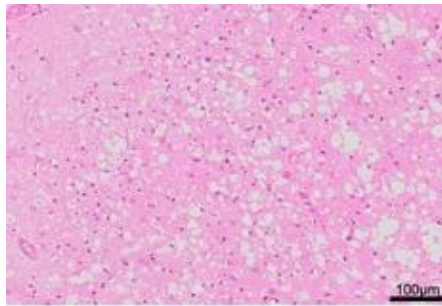
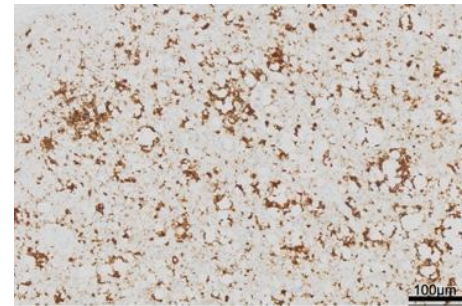


図3(3F4, 後頭葉皮質)



解 説

1. CJDが疑われた14名のサーベイランスを実施した。
2. 孤発性CJD 7名と遺伝性CJD 1名を報告した。
3. 昨年度サーベイランス調査を行った患者1名について緩徐進行性の皮質徴候を主症状し、MRIにおいて皮質病変を認め(図1)プリオン病診断基準上は否定例だが、病理解剖の結果MM2C-CJDと確定診断した(図2, 3)。
4. 拡散強調像における皮質高信号と、死後脳脊髄液からのプリオン関連蛋白は診断上有用であると考える。

平成31年度/令和元年度 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

平成31年度 東北地方 プリオン病疑い症例数



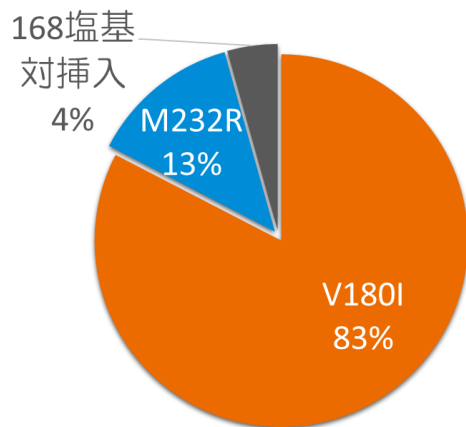
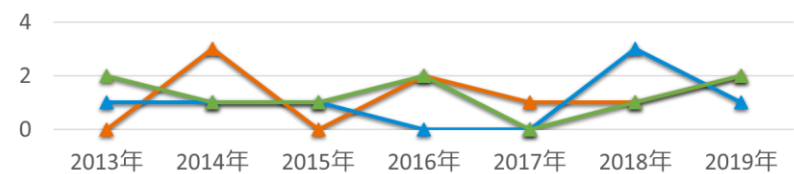
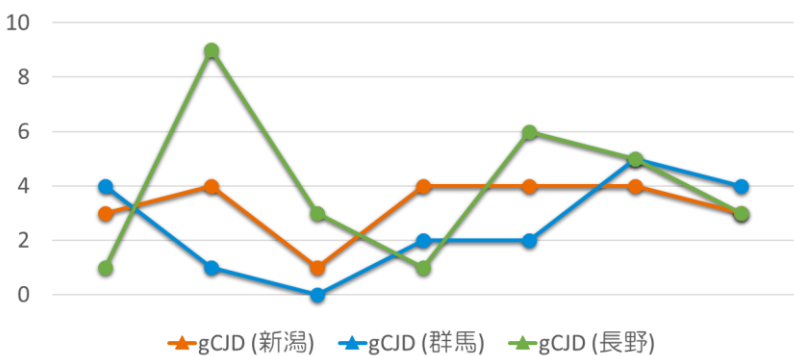
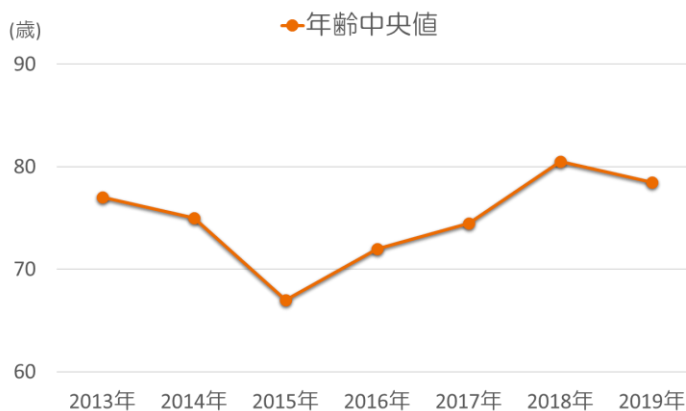
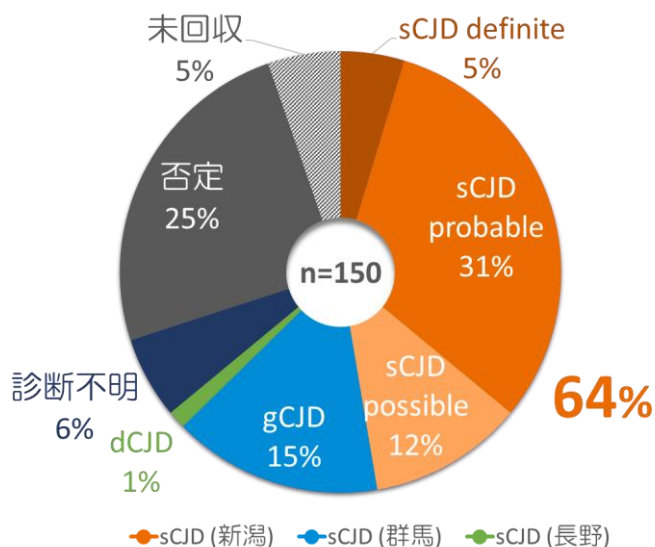
• 青森	4 例
• 岩手	3 例
• 秋田	2 例
• 宮城	10 例
• 山形	0 例
• <u>福島</u>	4 例
• 計	23 例

解 説

1. 平成31年度 23症例プリオン疑い例
2. 17例が孤発性CJD疑い
3. 遺伝性プリオン病は本年度はなし

新潟・群馬・長野の3県における過去7年間のプリオン病の動向

研究分担者:新潟大学 小野寺理



解説

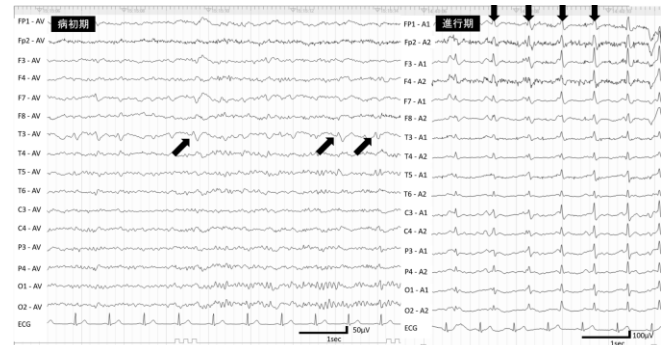
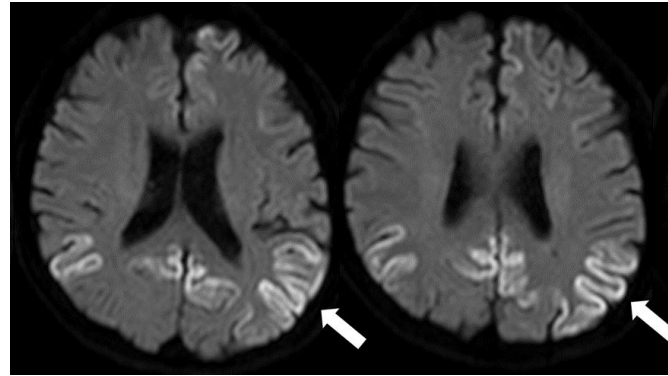
1. 新潟・群馬・長野において2013年以降の7年間で年間15~29件、合計150件のサーベイランスを行い、6割以上がプリオン病と診断された。
2. 3県において年平均孤発性CJD 10件、遺伝性CJD 3件が確認された。
3. 孤発性CJDの高齢化は明らかでなく、男女比は37:34であった
4. 遺伝性CJDの8割以上をV180I変異が占めた

MM2皮質型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の 初期の脳波の特徴

研究分担者: 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(脳神経内科) 三條伸夫

後方視的に8例のsCJD患者を検討し、MM2皮質型(MM2c)群4例とMM1/classic CJD群4例で病初期からの脳波を比較検討

	MM2c (N=4)	MM1/classic CJD (N=4)	
初回脳波			
基礎律動の徐波化	3(75%)	2(50%)	
突発波	限局性鋭波または棘徐波複合	4(100%)	0(0%)
	全般性鋭波	0(0%)	3(75%)
	PSWCs	0(0%)	1(25%)
フォローアップ脳波			
基礎律動の徐波化	4(100%)	4(100%)	
突発波	限局性鋭波または棘徐波複合	2(50%)	0(0%)
	全般性鋭波	0(0%)	1(25%)
	PSWCs	2(50%)	3(75%)
脳MRI上の異常信号域			
皮質	4(100%)	4(100%)	
基底核	0(0%)	4(100%)	
視床	0(0%)	0(0%)	
髄液検査			
T-tau 蛋白上昇	1(25%)	4(100%)	
14-3-3 蛋白陽性	3(75%)	4(100%)	
RT-QuIC 陽性	3(75%)	3(75%)	
遺伝子検査			
Codon129 Met/Met	1(25%)	4(100%)	
Codon219 Glu/Glu	1(25%)	4(100%)	
病理解剖	1(25%)	1(25%)	

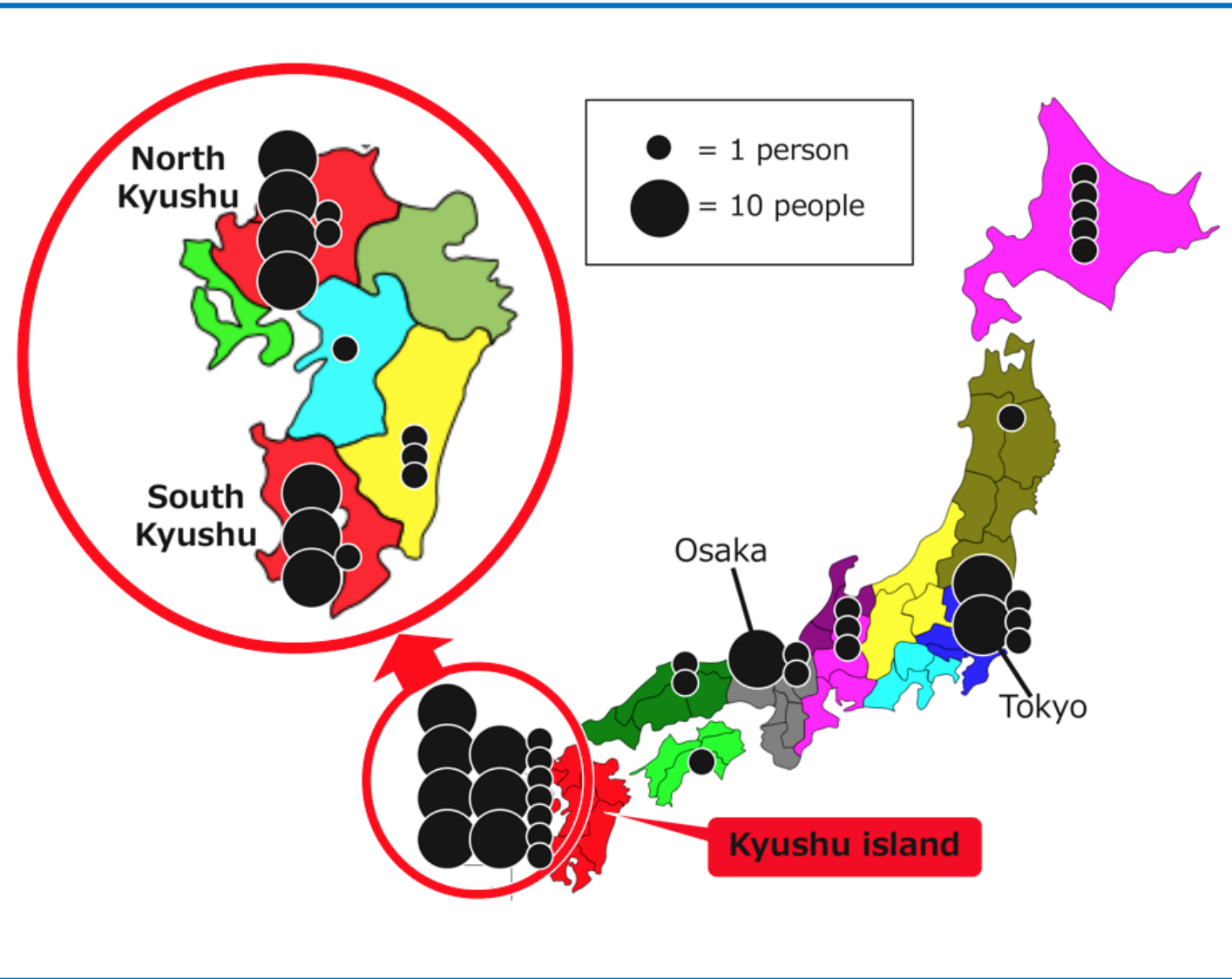


解説

1. MM2c群はclassic CJD/MM1群と比較して、初発症状の出現から初回脳波撮影までの期間が有意に長く、緩徐な進行を示唆している
2. MM2c群の病初期の脳波では、MRI上高信号を認めた皮質に一致した領域の限局性鋭波、棘徐波複合を認め特徴的と考えられた
3. MM2c群では脳波上PSDを2例(50%)で認めたが、PSD出現までは発症から平均42.5カ月かかっており、病初期の診断では参考にならない

GSS-P102の臨床疫学的検討(続報)

研究分担者: 国際医療福祉大学 脳神経内科学 村井弘之



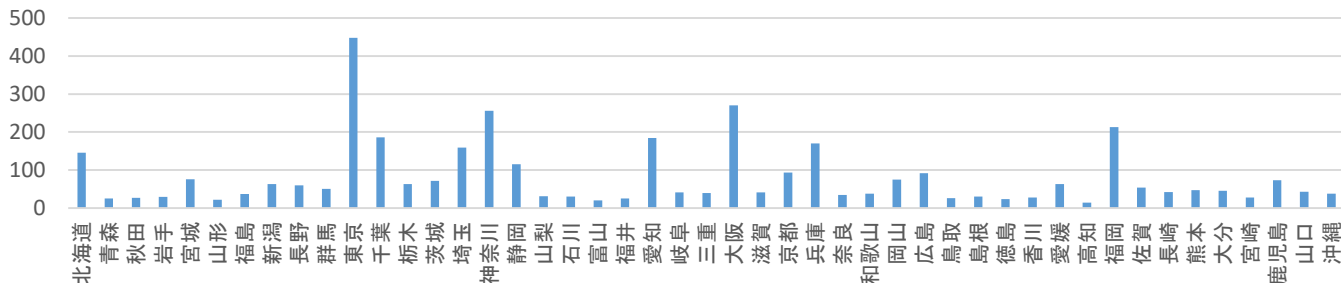
解 説

1. 1999～2018年までのサーベイランスでGSS-P102が124人登録
2. このうち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は、北部の方が有意に全経過が短かった

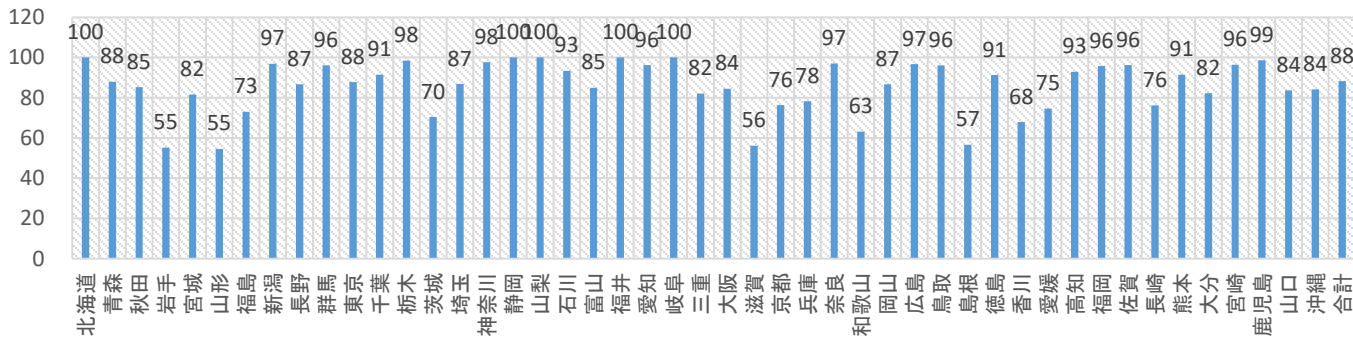
わが国のサーベイランスの課題とその対策

研究分担者：国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科 塚本 忠

2011-2018年総調査票送付数(合計 3783件)



2011～2018年調査票回収率



回収率の都道府県による違い

- 回収率の非常に高い都道府県がある。近畿ブロックの回収率は著明に改善した。
- 再依頼により調査表の回収率は明らかに上昇する。

剖検率のさらなる低下への対策

- 要因：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（2020年度版）と普及
- 関係学会の協力
- 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

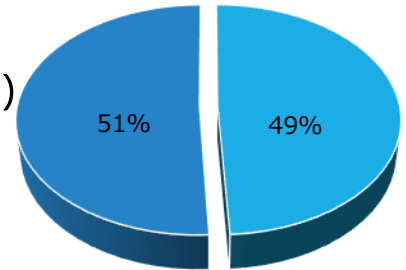
1. 都道府県別に差はあるものの、サーベイランス調査票の回収はまだまだ悉皆検査というにはほど遠い状態である。主治医への働きかけを何度も行う必要がある。
2. サーベイランス調査と自然歴調査の連携が、問題を改善させる可能性があり、2019年度の回収率は著しく改善した。

2019年度神奈川県・静岡県・山梨県の プリオン病サーベイランス調査

研究分担者：横浜市立大学大学院医学研究科 脳神経内科・脳卒中医学 田中章景

1999~2019年に調査したgCJD-E200Kは、59症例

1) 性別： 男女比： 29 : 30 (女性 51%)



2) 出身地： 静岡県 32例
山梨県 21例
神奈川県 4例
その他 2例



3) 家族歴： 55.3% (31/56)

4) 平均発症年齢： 63.9±9.6 (42-85) 歳 《孤発性CJD 平均 69.7歳》

5) 臨床経過

発症～無動性無言の期間： 3.6 月

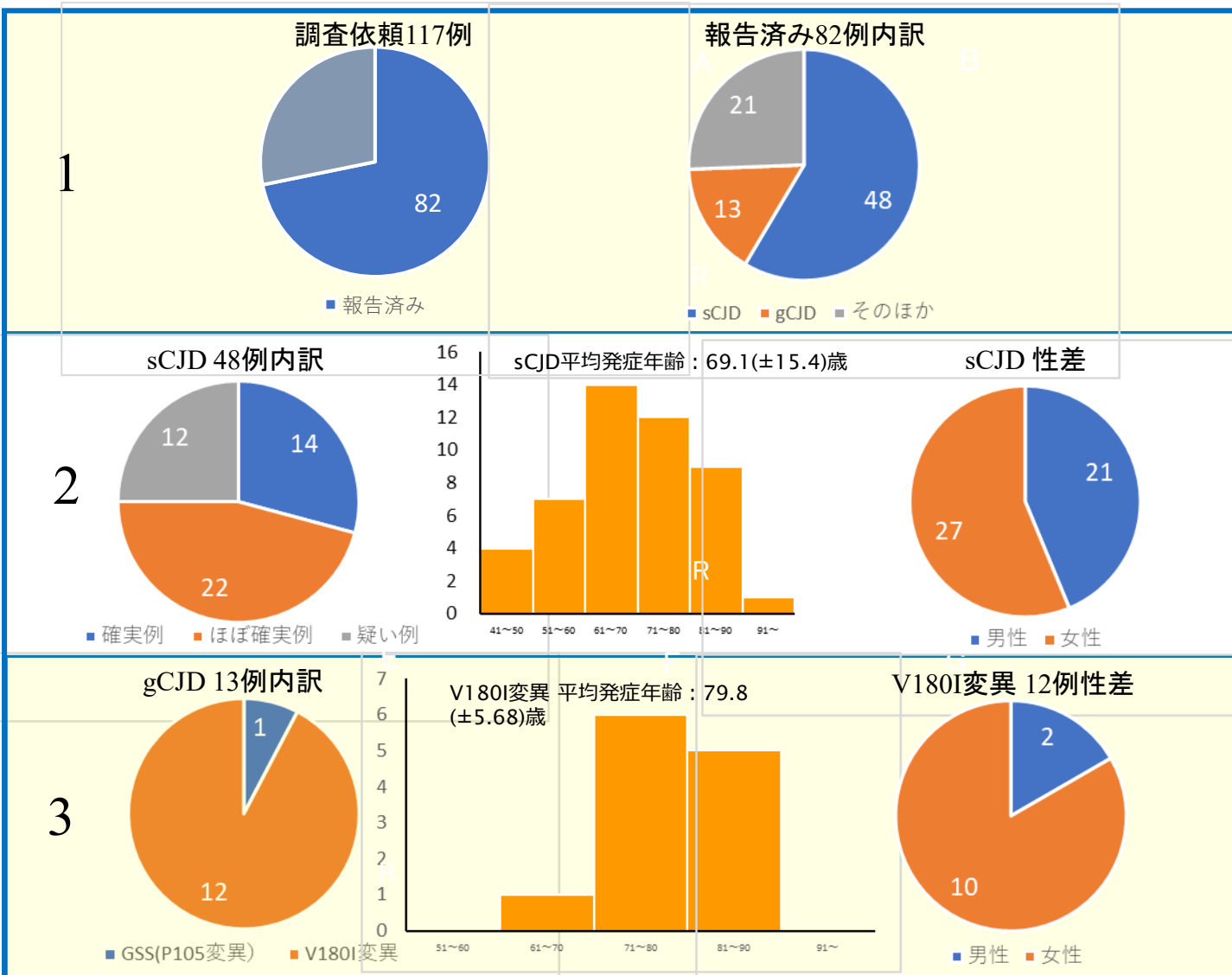
発症～死亡の期間： 10.4 月 (孤発性CJD : 17.3 月)

解 説

1. 神奈川・静岡・山梨3県では、E200K変異を有する遺伝性CJDが多い。
2. 1999～2019年度で59例のE200K 遺伝性CJDを調査した。
3. 平均発症年齢は63.9歳、男女比はなく、出身は静岡、山梨県が多かった。
4. 孤発性CJDより進行はやや急性で、精神症状の頻度がやや高かった。

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

研究分担者: 愛知医科大学神経内科 道勇 学

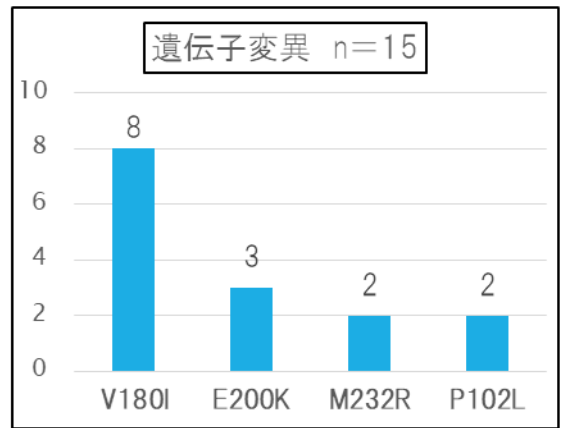
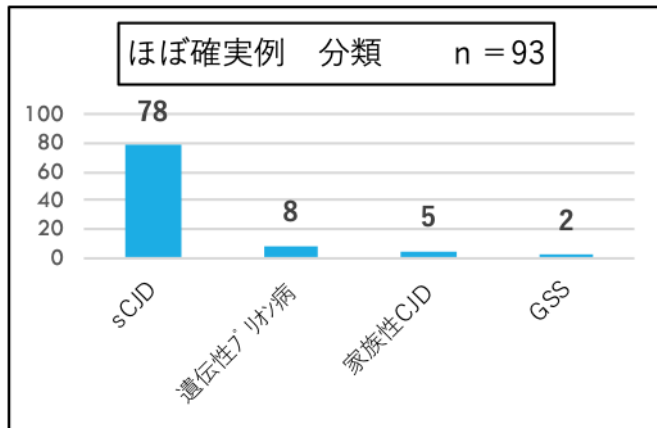
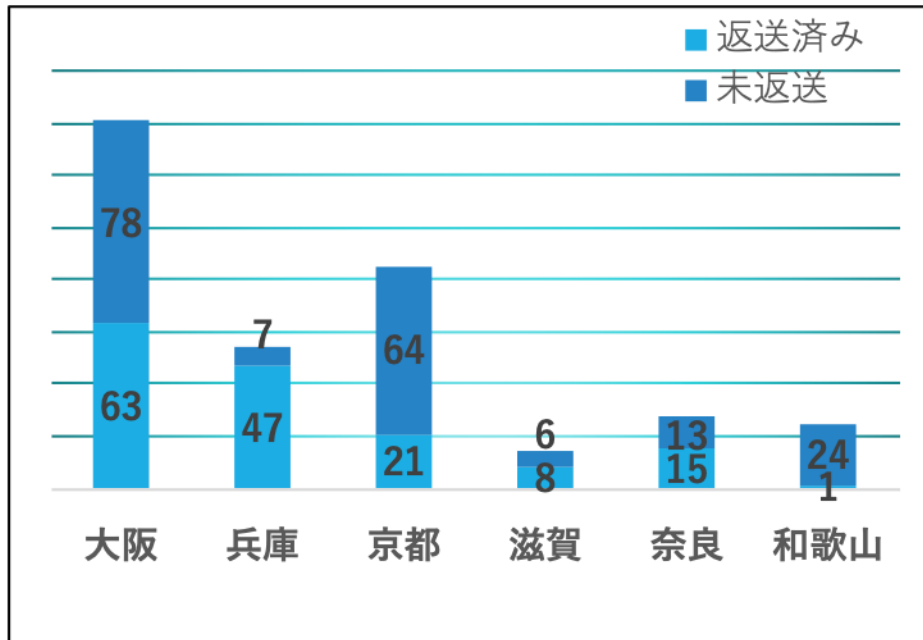


解 説

1. 期間中117例の調査依頼があり、このうち、検討委員会において報告したのは82例。内訳は、sCJD 48例、gCJD 13例、プリオン病以外の症例 21例であった。
2. sCJD48例(確認例 14例、ほぼ確認例 22例、疑い例 12例)の平均発症年齢は69.1歳、男女比は男性21例(43.8%)、女性27例(56.3%)であった。
3. gCJD13例はGSS(P105L変異)1例、V180I変異12例。V180I変異症例は平均発症年齢79.8(±5.68)歳で男性2例、女性10例であった。
4. その他21例の内訳は、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・神経核内封入体病・リンパ腫様肉芽腫症・血管内大細胞型B細胞性リンパ各1例、原因不明3例であった。

近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況

研究分担者：大阪大学大学院医学系研究科 望月 秀樹

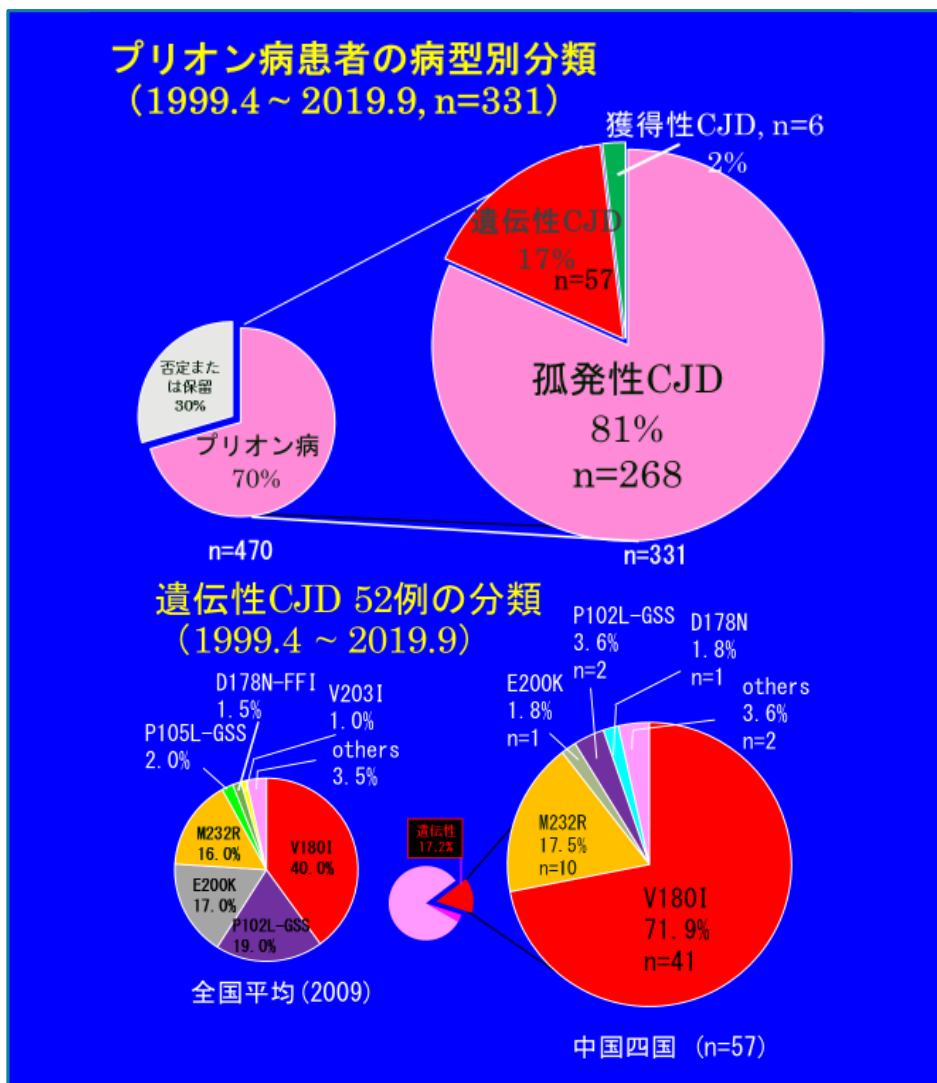


解説

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10月末までの時点で147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

- 2017年10月から2019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33例、うち孤発性CJD28例、遺伝性CJD 5例であった。
- 当地域ではV180I症例が全国平均に比較して多く、近年さらに報告数が増加傾向である。

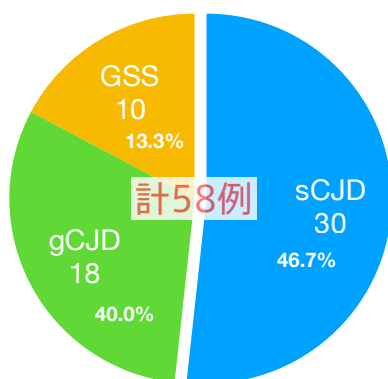
九州・山口・沖縄地区のプリオン病サーベイランス状況

研究分担者：九州大学病院 氏名 松下 拓也

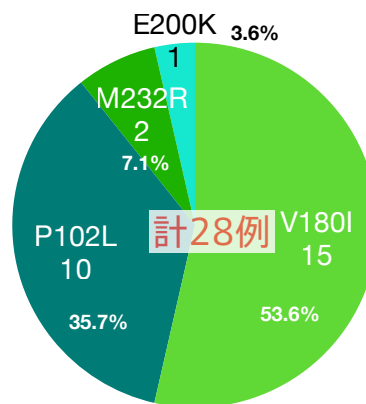
疾患タイプ別頻度(2017-2019)

県	調査済	孤発性CJD	遺伝性CJD	GSS	否定・その他
山口	2	1	1		
福岡	57	16	11	5	25
佐賀	10	1		4	5
長崎	0				
熊本	10	2	3		5
大分	2		1		1
宮崎	5	3	2		
鹿児島	15	5		1	9
沖縄	2	2			
計	103	30	18	10	45

孤発性と遺伝子プリオン病の比率



遺伝性プリオン病の遺伝子異常



解 説

- 2018年4月から2019年9月までに九州・山口・沖縄地区の103例についてサーベイランスを行った。
- 孤発性CJDは30例、遺伝性プリオン病については遺伝性CJD18例（V180I変異15例、E200K1例、M232R変異2例）、GSS 10例（P102L変異10例）であった。
P102L変異GSS例が多いが、高齢化を背景にV180Iの割合が高い傾向が見られる。
-

VI. プリオン病感染予防ガイドライン（2020年度版）

プリオン病診療ガイドライン 2020

プリオン病感染予防ガイドライン (2020年版)

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・日本神経学会

神経疾患診療ガイドラインの発行にあたって

日本神経学会では、2001年に当時の柳澤信夫理事長の提唱に基づき、理事会で主要な神経疾患について治療ガイドラインを作成することを決定し、2002年に「慢性頭痛」、「パーキンソン病」、「てんかん」、「筋萎縮性側索硬化症」、「痴呆性疾患」、「脳卒中」の6疾患についての「治療ガイドライン2002」を発行しました。

「治療ガイドライン2002」の発行から時間が経過し、新しい知見も著しく増加したため、2008年の理事会(葛原茂樹元代表理事)で改訂を行うことを決定し、「治療ガイドライン2010」では、「慢性頭痛」(2013年発行)、「認知症」(2010年発行)、「てんかん」(2010年発行)、「多発性硬化症」(2010年発行)、「パーキンソン病」(2011年発行)、「脳卒中」(2009年発行)の6疾患の治療ガイドライン作成委員会、および「遺伝子診断」(2009年発行)のガイドライン作成委員会が発足しました。

「治療ガイドライン2010」の作成にあたっては、本学会としてすべての治療ガイドラインについて一貫性のある作成委員会構成を行いました。利益相反に関して、このガイドライン作成に携わる作成委員会委員は、「日本神経学会利益相反自己申告書」を代表理事に提出し、日本神経学会による「利益相反状態についての承認」を得ました。また、代表理事のもとに統括委員会を置き、その下に各治療ガイドライン作成委員会を設置しました。この改訂治療ガイドラインでは、パーキンソン病を除く全疾患について、他学会との合同委員会で作成されました。

2009年から2011年にかけて発行された治療ガイドラインは、代表的な神経疾患に関するものでした。しかしその他の神経疾患でも治療ガイドラインの必要性が高まり、2011年の理事会(水澤英洋元代表理事)で新たに6神経疾患の診療ガイドライン(ギラン・バレー症候群・フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー・多巣性運動ニューロパチー、筋萎縮性側索硬化症、細菌性髄膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、重症筋無力症)を作成することが決定されましたが、この6つのガイドライン以降は、診断・検査を含めた「診療ガイドライン」として作成することが併せて決定されました。これらは2013～2014年に発行され、「ガイドライン2013」として広く活用されています。

今回のガイドライン改訂・作成は2013年の理事会で、「遺伝子診断」(2009年発行),「てんかん」(2010年発行),「認知症疾患」(2010年発行),「多発性硬化症」(2010年発行),「パーキンソン病」(2011年発行)の改訂,「単純ヘルペス脳炎」と「ジストニア」の作成,2014年の理事会(高橋良輔元代表理事)で「脊髄小脳変性症・多系統萎縮症」,2019年の理事会で「プリオン病感染予防」の作成が承認されたのを受けたものです。

これらのガイドライン改訂・作成は従来同様,根拠に基づく医療(evidence-based medicine: EBM)の考え方に従い,「Minds 診療ガイドライン作成の手引き」2007年版,および2014年版が作成に利用できたものに関しては2014年版に準拠して作成されました(2014年版準拠は多発性硬化症・視神経脊髄炎,パーキンソン病,てんかんの診療ガイドラインなど).2014年版では患者やメディカルスタッフもクリニカルクエスチョン作成に参加するGRADEシステムの導入を推奨しており,GRADEシステムは新しいガイドラインの一部にも導入されています。

診療ガイドラインは,臨床医が適切かつ妥当な診療を行うための臨床的判断を支援する目的で,現時点の医学的知見に基づいて作成されたものです.個々の患者さんの診療はすべての臨床データをもとに,主治医によって個別の決定がなされるべきものであり,診療ガイドラインは医師の裁量を拘束するものではありません,診療ガイドラインはすべての患者に適応される性質のものではなく,患者さんの状態を正確に把握したうえで,それぞれの治療の現場で参考にされるために作成されたものです。

神経疾患の治療も日進月歩で発展しており,診療ガイドラインは今後も定期的な改訂が必要となります.新しい診療ガイドラインが,学会員の皆様の日常診療の一助になることを心から願いますとともに,次期改訂に向けて,診療ガイドラインをさらによいものにするためのご評価,ご意見をお待ちしております。

2020年3月

日本神経学会
代表理事 戸田 達史

前ガイドライン統括委員長 亀井 聡
ガイドライン統括委員長 青木 正志

序

プリオン病はクロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、致死性家族性不眠症、クールーなどプリオン(蛋白性感染粒子)によって引き起こされる稀な神経疾患である。主には急速進行性の認知症を呈するが、運動失調症、ミオクローヌス、パーキンソニズム、痙縮、自律神経症状などが目立ったり、経過がゆっくりであったりと様々な臨床像を呈しうる。病原因子であるプリオンは正常プリオン蛋白質の高次構造が、何らかの理由で変化し異常プリオン蛋白質に転換したものとされ、正常蛋白質を次々に異常化し増殖するとともに、他の個体にも伝達 (transmission) される。この伝達のことを感染と表現することもあり、わが国では5類感染症に分類されている。

羊のスクレイピーなど動物にもプリオン病は存在するが、牛のプリオン病である牛海綿状脳症のプリオンで汚染された食物からヒトへの感染である変異型ヤコブ病が出現したときは全世界が震撼した。また、わが国では脳外科手術で使われたヒト屍体由来硬膜からのクロイツフェルト・ヤコブ病が多発している。発症すれば治療法は無く、多くは急速に100%死に至るプリオン病の感染予防は極めて重要である。

プリオン病の感染予防のポイントは、感染因子であるプリオンすなわち異常プリオン蛋白質を不活性化することである。ウイルスや細菌などの生物性病原体ではないために、特別の方法と注意が必要であり、これまでも感染予防に特化したガイドラインが発刊されており、この度ここにその最新版をお届けする。きちんとガイドラインに従って対応すれば、感染予防は十分に可能である。また、通常の診療では感染の危険性はなく、過剰な対応を避けることも大切である。本ガイドラインを十分に活用してプリオン病の感染予防と適切な診療に役立てていただければ幸いである。

2020年3月

プリオン病感染予防ガイドライン作成委員長

水澤英洋

プリオン病感染予防ガイドライン2020の作成方針と経緯

(1) 対象と目的

本ガイドラインは、利用者として一般医家、脳神経 内科医や看護・介護従事者を対象とし、日常診療・看護・介護から、脳外科手術、手術器具の滅菌・消毒、剖検・病理学的検査などまでプリオン病に関わる様々な状況における感染予防の参考にしてもらうことを目的としている。

プリオン病はその名前「蛋白性感染粒子」が示すように、プリオンすなわち異常プリオン蛋白質そのものが感染因子であるという特徴を有し、通常の消毒・滅菌法(不活性化法)では感染性が完全には除去されない。他方、本態は蛋白質であり通常の診療などで感染することはなく、プリオン病への罹患を理由に患者や家族が不利益を受ける事がないように配慮が必要である。このような背景から、プリオン病診療ガイドラインとは別に、特に感染予防に特化した本ガイドラインが作成された。

(2) 作成経費と利益相反

本ガイドラインは日本神経学会が厚生労働省科学研究費補助金、難治性疾患政策研究事業「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班(以後、研究班)(班長:水澤英洋)」と合同で作成委員会を構成して作成した。なお、日本歯科医師会、日本手術医学会、日本眼科学会、日本整形外科学会、日本消化器内視鏡学会には厚生労働省と共同で依頼し作成委員を推薦して戴いた。作成経費は主に研究班から支出された。

このガイドライン作成に携わる委員長、委員、外部委員、評価調整委員、協力者は、「日本神経学会治療ガイドライン作成に係る利益相反自己申告書」を日本神経学会代表理事に提出し、日本神経学会による利益相反状態についての承認を得た。COIで申告された企業を以下に示す。

- ・EAファーマ株式会社
- ・エーザイ株式会社
- ・千寿製薬株式会社
- ・第一三共株式会社
- ・株式会社中外医学社
- ・株式会社電通
- ・日本血液製剤機構
- ・株式会社パイオラックス
- ・バイエル薬品株式会社
- ・富士フィルム株式会社
- ・富士フィルムメディカル株式会社
- ・株式会社メディカルトラスト
- ・株式会社リコー

(3) 作成関係者

本ガイドラインの作成には、以下に示すように、プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班および日本歯科医師会、関連学会からの作成委員・研究協力者、日本神経学会からの評価・調整委員、ガイドライン作成のエキスパートとしての外部委員、日本医学図書館協会からの委員が参加した。

作成委員

- 水澤英洋 国立精神・神経医療研究センター・理事長
黒岩義之 財務省診療所・所長
帝京大学医学部附属溝口病院脳卒中センター・センター長・客員教授
毛利資郎 東北大学大学院医学系研究科病態神経学・客員教授
大久保憲 医療法人幸寿会平岩病院・院長(日本手術医学会)
上寺祐之 東京大学医学部附属病院手術部・研究員(日本手術医学会)
齊藤延人 東京大学医学部附属病院脳神経外科・教授
太組一朗 聖マリアンナ医科大学脳神経外科学・准教授
戸所大輔 群馬大学大学院医学系研究科
脳神経病態制御学講座眼科学・准教授(日本眼科学会)
西原達次 九州歯科大学・理事長・学長(日本歯科医師会)
松下和彦 川崎市立多摩病院(指定管理者: 聖マリアンナ医科大学)
整形外科・病院教授(日本整形外科学会)
後藤田卓志 日本大学医学部内科学系消化器肝臓内科学・教授(日本消化器内視鏡学会)
高尾昌樹 埼玉医科大学国際医療センター脳神経内科・脳卒中内科・教授
高橋陽子 公益財団法人脳血管研究所附属 美原記念病院・看護部長
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(脳神経内科学)・教授
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・部長
順天堂大学医学部附属順天堂医院ゲノム診療センター・遺伝カウンセラー
中村好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学・教授

研究協力者

- 塚本忠 国立精神・神経医療研究センター病院地域連携室・室長
濱口毅 金沢大学附属病院脳神経内科・講師
高柳俊作 東京大学医学部附属病院脳神経外科・助教
有吉渉 九州歯科大学健康増進学講座感染分子生物学・教授

評価調整委員

- 村山繁雄 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・
バイオリソースセンター・部長、
同センター研究所老年病理学研究チーム・神経病理学研究部長
佐々木秀直 北海道大学・名誉教授、函館中央病院・名誉臨床顧問
楠進 近畿大学医学部内科学講座脳神経内科部門・教授
三條伸夫 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(脳神経内科)・特任教授
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保健科学分野
脳神経内科学専攻・教授

外部委員

- 中山健夫 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学・教授

文献担当委員

- 河合富士美 日本医学図書館協会・専務理事

(3) 様式

基本的に マインズの推奨する MINDS2017 に準拠して作成した。この場合、文献のエビデンスレベルを記載する必要はないとされているが、対象疾患が稀少疾患で治験の論文数が極めて少ないことから、診療ガイドライン作成統括委員会に相談の上、症例報告なども採用し、文献のエビデンスレベルも記載する MINDS2014 の様式に従うこととした。

診療ガイドラインは別に刊行されていることから、プリオン病とプリオンに関する説明は感染予防の理解に必要なものに限っている。様々な状況における感染予防については解説が主体であり必ずしも推奨文に適さない項目 (background question) も多いが、クリニカル・クエスチョン (CQ) 形式を採用し分かり易くなるように工夫した。

推奨の強さの記載方法

- 推奨の強さ「1」: 強く推奨する
- 推奨の強さ「2」: 弱く推奨する (提案する)
- (推奨の強さ「なし」: 明確な推奨ができない)

推奨決定のための、アウトカム全般のエビデンスの強さ

- A(強): 効果の推定値に強く確信がある
- B(中): 効果の推定値に中等度の確信がある
- C(弱): 効果の推定値に対する確信は限定的である
- D(とても弱い): 効果の推定値がほとんど確信できない

推奨文の記載方法

- 1) 患者Pに対して治療Iを行うことを推奨する (1A)
=(強い推奨、強い根拠に基づく)
- 2) 患者Pに対して治療Iを行うことを条件付きで推奨する (2C)
=(弱い推奨、弱い根拠に基づく)
- 3) 患者Pに対して治療Iを行わないことを推奨する (2D)
=(弱い推奨、とても弱い根拠に基づく)
- 4) 患者Pに対して治療Iを行わないことを強く推奨する (1B)
=(強い推奨、中等度の根拠に基づく)

(4) 内容

本ガイドラインは「プリオン病感染予防ガイドライン 2008」の改訂版との位置づけであり、基本的な枠組み、すなわち目次構成はほぼ踏襲したが、内容をアップデートし、必要な所を拡充し、さらに看護・ケア、剖検・病理標本作製、他の神経変性疾患などの章を新たに追加した。また、プリオン病にはまだ有効な治療薬が1つも無いことや、このガイドラインが診療の中でも感染予防に特化したものであることから旧版は解説方式であったが、本ガイドラインでは、前述のようにMINDSに準拠してclinical question (CQ)方式を採用した。

まず、プリオン病とプリオンについて概説し、プリオン(異常プリオン蛋白質)の消毒・滅菌すなわち不活性化の基礎研究とそれにもとづく推奨すべき不活性化法を記載した。その後、脳神経外科、眼科、歯科、整形外科、消化管内視鏡検査の各診療領域におけるポイントを解説している。さらに、今回初めて非侵襲的医療行為と看護・ケア、剖検・病理標本作成という、医療・看護・介護・検査などについての注意点を取り上げた。看護やケアの領域でも役立つことを期待したい。最後に、現在やはり関連蛋白質がプリオンとしての性状を有するとの研究成果が増えてきているアルツハイマー病、パーキンソン病、多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患についての現状を解説し、さらに心理・社会的支援、社会的問題、インシデント事例への対応についての整理を行った。また、各種の定義や用語の解説は用語集としてまとめるとともに、必要に応じて本文中でも解説するようにした。剖検と病理検査については「プリオン病の剖検マニュアル(2017、第2版)」を巻末に綴じ込んであるため参考にされたい。

(5) 作成経過、追加情報および改訂

本ガイドラインは、前のプリオン病感染予防ガイドライン 2008 が厚生労働省の主催するプリオン病の感染予防に関する会議を経て作成された経緯から長らく厚生労働省と協議してきたが、2018年度になり方針が決まり、7月から厚生労働省と共同で日本歯科医師会と日本手術医学会、日本眼科学会、日本整形外科学会、日本消化器内視鏡学会に委員の推薦を依頼し、順次委員の推薦を得た。同時に日本神経学会には合同で作成委員会を立ち上げる申し入れを行いガイドライン統括委員会と理事会で承認された。これらを受けて、2018年9月13日に準備委員会、12月23日に第1回の作成委員会を開催して以来、7回の委員会を開催し、2020年1月20日に最終の委員会で原稿の確定を行った。作成委員会には、毎回、作成委員以外に協力者、評価・調整委員、外部委員、日本医学図書館協会委員にもご出席いただき審議を行った。この間、緊密なメール審議も行った。

その後、日本神経学会ガイドライン統括委員会と日本神経学会会員へのパブリックコメント、さらに患者団体であるヤコブ病サポートネットワーク、全国プリオン病の患者・家族会への意見聴取を行い、それらに対する修正を行って2020年3月に最終版を確定した。今後、日本神経学会の他のガイドラインと同様に5年ごとに改訂を行う予定であるが、経過中に改訂すべき事柄が生じたときには速やかに部分改訂を行って対応する予定である。

(6) 著作権

本ガイドラインの著作権は厚生労働省厚生労働行政推進調査事業費補助金(難治性疾患政策研究事業)プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班および日本神経学会に所属している。

2020年3月吉日

プリオン病 感染予防ガイドライン作成委員会委員長
水澤英洋

プリオン病診療ガイドライン 2020

厚生労働科学研究費補助金 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

研究代表者 山 田 正 仁

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

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

発行にあたって

このたび、厚生労働科学研究費補助金 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』並びに厚生労働行政推進調査事業費補助金 難治性疾患政策研究事業『プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班』では、『プリオン病診療ガイドライン 2020』を発行する運びとなりました。両研究班は協力してプリオン病の疫学・臨床病態解明、診断や治療の最適化、感染予防等の調査研究を行い、さらに国立研究開発法人・日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業のプリオン病関連研究班との連携によってプリオン病の発症機序や分子病態の解明に基づく新たな診断法や治療法の開発に貢献し、プリオン病を克服することを使命としております。その重要な活動の1つに最新の診療ガイドラインの作成と提供があります。本ガイドラインはプリオン病を専門としない一般医師向けにプリオン病に関する最新の情報を提供し、本症に関する診療水準の向上をはかることを目的としております。2020年版は、2017年発行の『プリオン病診療ガイドライン 2017』をアップデートしCQ形式で作成されました。

本ガイドラインは、『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』のプリオン分科会及び『プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班』のメンバーによって原案が執筆され、両研究班全体による検討に基づき改訂を繰り返しました。さらに、広くパブリックコメントを求め、また、患者支援団体であるヤコブ病サポートネットワークおよび全国プリオン病患者・家族の会からご意見をいただき、必要な改訂を加えた後、関連学会である日本神経学会および日本神経感染症学会による承認を得て、発刊に至りました。関係各位のご尽力に心より感謝いたします。

プリオン病の臨床においては、患者さんの診療ばかりでなく感染予防も重要です。感染予防については『プリオン病感染防御ガイドライン（2008年版）』がありましたが、2020年には『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』によって『プリオン病感染予防ガイドライン 2020』が発刊されます。本診療ガイドラインは、2017年版の診療ガイドラインと同様に、診療面に特化した内容になっております。

本ガイドラインは、プリオン病診療に関する最新の情報をなるべく分かりやすくコンパクトに盛り込むという編集方針のもとに作成されました。プリオン病は難病中の難病で、現在、有効性が証明された根本的治療法はありませんが、1日も早く有効な治療法が確立されることを目指して、病態解明や早期診断法・治療法開発のための研究や、新規治療薬の治験を念頭においてプリオン病自然歴調査研究（JACOP）が進行しております。

本ガイドラインは小冊子として、また研究班ホームページ（<http://prion.umin.jp/index.html>）上に公表されます。本ガイドラインをプリオン病の診療に携わる諸先生方のご診療に役立てていただければ誠に幸いに存じます。

2020年3月

厚生労働科学研究費補助金 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
研究代表者 山田正仁
(金沢大学)

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

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 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（脳神経内科学）

研究分担者〔プリオン分科会〕

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
西田 敏行 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学分野
佐々木真理 岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場 MRI 診断・病態研究部門
齊藤 延人 東京大学医学部附属病院脳神経外科
岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所
高尾 昌樹 埼玉医科大学国際医療センター脳神経内科・脳卒中内科
坪井 義夫 福岡大学医学部脳神経内科学教室
北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
濱口 毅 金沢大学附属病院脳神経内科

〔SSPE 分科会〕

細矢 光亮 福島県立医科大学医学部小児科学講座
長谷川俊史 山口大学大学院医学系研究科小児科学講座
楠原 浩一 産業医科大学医学部小児科学講座
野村 恵子 熊本大学病院小児科
岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学
遠藤 文香 岡山大学病院小児神経科
鈴木 保宏 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター小児神経科
砂川 富正 国立感染症研究所感染症疫学センター

〔PML 分科会〕

西條 政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部
三浦 義治 東京都立駒込病院脳神経内科
船田 顕信 東京都立駒込病院病理科
雪竹 基弘 国際医療福祉大学臨床医学研修センター
阿江 竜介 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生部門
鈴木 忠樹 国立感染症研究所感染病理部
原田 雅史 徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線診断科
三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科
脳神経病態学（脳神経内科）
野村 恭一 埼玉医科大学総合医療センター神経内科
高橋 和也 独立行政法人国立病院機構医王病院統括診療部

研究協力者〔PML 分科会〕

中道 一生 国立感染症研究所ウイルス第一部第三室
高橋 健太 国立感染症研究所感染病理部第四室
岸田 修二 成田富里徳洲会病院脳神経内科
澤 洋文 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門
長嶋 和郎 北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野
奴久斐聡一 神戸市環境保健研究所感染症部

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	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（脳神経内科学）
	齋藤 延人	東京大学医学部附属病院脳神経外科
	北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
	中村 好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門
	金谷 泰宏	東海大学医学部基盤診療学系臨床学理学
	原田 雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線診断科
	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保健科学分野 （脳神経内科学）
	村山 繁雄	東京都健康長寿医療センター神経内科・パイオリソースセンター・ 高齢者ブレインバンク（神経病理）
	太組 一朗	聖マリアンナ医科大学脳神経外科
	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教室
	青木 正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学
	小野寺 理	新潟大学脳研究所神経内科学
	三條 伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学（脳神経内科）
	村井 弘之	国際医療福祉大学医学部脳神経内科学
塚本 忠	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科・医療連携福祉部	
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	
道勇 学	愛知医科大学内科学講座神経内科	
望月 秀樹	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学	
阿部 康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学	
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
	高橋 良輔	京都大学医学研究科臨床神経学
	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

プリオン病診療ガイドライン 2020 執筆担当者一覧

岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所
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・医療連携福祉部
北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
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保健科学分野 （脳神経内科学）
三條 伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学（脳神経内科）
濱口 毅	金沢大学附属病院脳神経内科
村井 弘之	国際医療福祉大学医学部脳神経内科学
坪井 義夫	福岡大学医学部脳神経内科学教室
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
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
山田 正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（脳神経内科学）