

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 2 年度 総括・分担研究報告書

令和 3 (2021) 年 3 月

-

研究代表者 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)



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 FY2020,

Summary/Shared Research Report

March, 2021

Chairperson : Masahito YAMADA, MD, PhD.

Department of Neurology and Neurobiology of Aging,  
Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences



# 目 次

I. 総括研究報告	1
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))	
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	9
III. 研究報告	
1. 全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の疫学像 (1999年～2020年)	37
阿江 竜介 (自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門)	
2. プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究	45
金谷 泰宏 (東海大学医学部臨床薬理学)	
3. サーベイランス調査研究の諸問題 -未回収調査票と剖検率の低下-	47
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2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	49
矢部 一郎 (北海道大学大学院医学研究院神経内科)	
5. 東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況	51
青木 正志 (東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野)	
6. 新潟・群馬・長野におけるプリオン病の発生状況	53
小野寺 理 (新潟大学脳研究所神経内科学分野)	
7. 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	55
田中 章景 (横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学)	
8. プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討	57
濱口 毅 (金沢大学大学院脳老化・神経病態学(脳神経内科学))	
9. 最近の愛知、岐阜、三重の3県におけるプリオン病サーベイランス結果	61
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	63
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	65
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P102LとV180I変異の頻度と発症年齢の分布	67
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	69
原田 雅史 (徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野)	

14.	ヒトプリオン病患者の髄液中のバイオマーカーの解析	71
	佐藤 克也 (長崎大学医歯薬学総合研究科保健科学分野)	
15.	サーベイランスの遺伝子解析	75
	北本 哲之 (東北大学大学院医学系研究科)	
16.	コロナ禍でのプリオン病サーベイランスとブレインバンク連携	79
	村山 繁雄 (東京都健康長寿医療センター神経内科)	
17.	硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討	81
	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))	
18.	頭部手術歴を有し医原性 CJD (dura matter graft associated CJD) と 臨床的に診断がされ病理解剖となった1例	85
	高尾 昌樹 (国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院臨床検査部)	
19.	孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 MM1/古典型の早期脳波における 正中矢状面の高振幅鋭波の出現頻度の解析	89
	三條 伸夫 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学(脳神経内科))	
20.	本邦におけるGSS-P102Lの臨床疫学的検討 -20年の総括-	93
	村井 弘之 (国際医療福祉大学脳神経内科)	
21.	プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究	95
	齊藤 延人 (東京大学医学部附属病院)	
22.	2020GLの周知 -医療監視における2020GL遵守指導-	97
	太組 一朗 (聖マリアンナ医科大学脳神経外科)	
23.	プリオン病サーベイランス委員会で検討した周期性脳波異常の診断: 3001例の検討	99
	黒岩 義之 (財務省診療所)	
24.	遺伝性プリオン病の着床前診断、および、発症前遺伝子診断に関する考察	101
	田村 智英子 (FMC東京クリニック)	
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	105
V.	特筆業績	109
VI.	プリオン病感染予防ガイドライン2020 改訂版	133

# I . 総括研究報告





厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

## 令和2年度 総括研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究  
 課題番号：20FC2001

研究代表者：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：水澤英洋	国立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：高尾昌樹	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院検査部
研究分担者：阿江竜介	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究分担者：金谷泰宏	東海大学医学部臨床薬理学
研究分担者：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：太組一朗	聖マリアンナ医科大学脳神経外科
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：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医療科学専攻保健科学分野
研究分担者：矢部一郎	北海道大学大学院医学研究院神経内科
研究分担者：青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野
研究分担者：小野寺理	新潟大学脳研究所神経内科学分野
研究分担者：濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：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：松下拓也	九州大学病院神経内科
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：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 2021 年 2 月までの時点で 92 例（昨年から 1 例増加）の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病（Creutzfeldt-Jakob disease: CJD）を含む 3975 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のバイオマーカー（14-3-3 蛋白 WB、14-3-3 蛋白 WB 法・ELISA、総タウ蛋白、RT-QUIC 法）では感度は 79.3%、81.4%、80.1%、70.6%、特異度は 81.2%、80.4%、86.4%、97.6%であった。RT-QUIC 法は 100%ではなく、擬陽性症例は 25 例であった。医療を介する感染の予防について、インシデント委員会の調査では令和 2 年度のインシデント事例は 2 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 2 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 3 年 3 月までの間で総数約 1300 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 CJD、わが国で多発した医原性である硬膜移植後 CJD（dCJD）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したシステムを令和 2 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、クラウド上のデータベースにアップロードすることにより、サーベイランス委員会での検討を、これまでの紙に印刷された資料によるものから、タブレット等による討議へ転換することが可能となった。令和 3 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、国立精神・神経医療研究センター・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、それぞれ感度・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が所属施設国立精神・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 2021 年 2 月までに 5856 人を検討し、3975 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。

山田正仁研究者代表者は、研究全体の統括に加え、dCJD の臨床的特徴について検討し、96 例の解析では、プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子コドン 219 多型 EK 群 (5 例) の潜伏期間は平均 25.4 年、EE 群 (60 例) は平均 17.5 年と有意な差を認めたことから、EK ヘテロ接合は dCJD の発症を遅らせる可能性があることを報告した。

水澤英洋研究分担者はサーベイランス委員長としてサーベイランス調査・自然歴調査を遂行、インシデント委員会と連携して感染予防を進めた。臨時委員会にて診断基準の改定を審議し、調査票の改訂方針を決定、自動診断基準算定システムの検討を開始した。

濱口毅研究分担者は、プリオン病の発症における年齢と性別の影響について検討し、孤発性 CJD (sCJD) では女性の年齢調整罹患率は男性と比較して有意に高かった。sCJD、硬膜移植後 CJD では男女とも 70 歳代での罹患率が最も高く、遺伝性プリオン病では罹患率が高い年代は性別や変異ごとに違いがみられたことを報告した。

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 2 年度は新規のインシデント事案が 2 件あり、現地調査を行った。うち 1 例は貸出機器を使用していたことが判明し、当該手術後に複数回の施設で使用されていたため、研究班より厚

生労働省へ健康危険情報通報を行った（令和 2 年 10 月 9 日）。厚生労働省の多くの部署のご協力を得て調査を行った結果、二次感染リスクがある症例はないと判断することができた。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 7 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、2019 年 10 月 1 日から 2020 年 9 月 30 日までの 304 例のプリオン蛋白遺伝子解析を行った。プリオン蛋白遺伝子の変異なしの症例が 216 例、そしてプリオン蛋白遺伝子に変異ありの症例が 88 例であった。さらに、コドン 219Glu/Lys の正常多型が発病を抑制する効果を各プリオン病で検討した。

阿江竜介研究分担者は、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 3975 人の主な病態分類別の分布を報告した。内訳は、sCJD が 3030 人（76.2%）、遺伝性 CJD が 676 人（17%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）が 156 人（3.9%）、硬膜移植歴を有する CJD が 92 人（2.3%）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、特定疾患調査解析システム（厚生労働省）に登録されたプリオン病患者データを用いて、臨床所見、プリオン遺伝子多型のうち、予後の評価に有用な新たな生物学的指標の探索ならびに登録率の向上、分析の向上に向けた基盤技術の検証を行った。2009～2014 年度までに 923 例の登録があり、2014 年度は難病法の施行に伴う準備で 38 例と少なく、この年度を除いた平均で約 180 例程度の新規登録がなされている。一方、指定難病として衛生行政報告される報告数は約 400 例で安定していることから、200 例程度が毎年、継続申請されていることになる。

原田雅史研究分担者は、サーベイランス症例について、尾状核/被殻または前頭葉を除く 2 カ所以上の大脳皮質の DWI 高信号の有無を判定し、診断カテゴリーを評価した。MRI の DWI 高信号を診断基準に用いることによって、possible から probable 症例の増加につながるのみならず、診断時期の早期化に寄与し、MMT2 タイプ以外の Definite 症例の生前診断に有用と考えられた。

佐藤克也研究分担者は、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 WB 法・ELISA、総タウ蛋白、RT-QUIC 法）では感度は 79.3%、81.4%、80.1%、70.6%、特異度は 81.2%、80.4%、86.4%、97.6%であった。RT-QUIC 法は 100%ではなく、擬陽性症例は 25 例であることを報告した。

村山繁雄研究分担者は、ブレインバンク生前献脳事前登録同意制度を活用し、パーキンソン病にプリオン病が併発した貴重例を、コロナ渦にもかかわらず得ることが出来、プリオン病の病因解明に貢献した。

太組一朗研究分担者は、2020GL に即した CJD ハイリスク手技にかかわる手術器械の滅菌法は、脳神経外科手術実施施設で現実的に可能かどうかを調べる調査として、神奈川県内の脳神経外科手術可能施設を対象に、自施設に対する聞き取り調査を行なった。

矢部一郎研究分担者は、北海道地区で CJD が疑われた 9 名のサーベイランスを実施し、sCJD 1 名と遺伝性 CJD 4 名を報告した。サーベイランス期間を 5 年毎、4 期に分類した場合北海道における sCJD の罹患率は増加傾向にあり、sCJD は石狩振興局以外の地域で発生が多く、sCJD は第一次産業従事者で多く発生していることを報告した。

青木正志研究分担者は、東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況を報告した。プリオン病疑いとして調査依頼をうけた症例は、2020 年度の 1 年間で 25 例であった。内訳としては、青森県 1 例、岩手県 6 例、宮城県 2 例、秋田県 6 例、福島県 5 例、山形県 5 例であった。獲得性 CJD 0 例、遺伝性プリオン病の症例は 2 例であった。本年度剖検数は 0 例であった。

小野寺理研究分担者は、令和 2 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 34 件あり、うち 25 例を、令和 2 年 9 月と令和 3 年 2 月のサーベイランス委員会で検討し、その内訳は sCJD definite 1 例、probable 11 例、possible 4 例、遺伝性 CJD probable 2 例、possible 1 例、プリオン病否定例 5 例、判定保留 1 例であった。

三條伸夫研究分担者の報告は、MM1/古典型 sCJD で PSWCs 出現前の病初期脳波は MRI の高信号領域と関連しない正中矢状面の発作波ではじまる症例と、高信号と関連した PLEDs ではじまる症例を確認した。いずれの群でもミオクロヌスが出現する時期（脳波異常から 2-4 ヶ月）で PSWDs に移行し、病理学的変化を反映している可能性が示唆された。

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、1999年から2019年までに本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。初発症状は小脳失調が75.8%と最多で、次いで認知症が15.2%であった。MRI高信号の有無と全経過との関連を調べると、高信号ありの方が高信号なしに比べて有意に全経過が短かった(45.2 vs 81.1,  $p < 0.0001$ )。脳波 PSDの有無と全経過との関連では、PSDありの方が全経過が短かった(42.6 vs 63.6,  $p = 0.0453$ )。

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2021年3月末で約1300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2020年度の2回のサーベイランス委員会をWeb開催で施行することに成功した。画像ストレージを岩手医科大学 MICCSに移行した結果、Web開催された2回のサーベイランス委員会でスムーズに供覧することが可能となった。

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、2020年の調査症例数は42件だった。プリオン病と認定されたのは26例(63.4%)、プリオン病が否定されたのは13例(31.9%)だった。調査例数は例年通りで大きな変化は認めていない。20例がsCJD、6例が遺伝性CJD、獲得性CJDは認めなかった。遺伝性CJDのうち2例は本地域に多いE200K変異を有していた。

道勇学研究分担者は、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2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。

望月秀樹研究分担者は、2015年4月以降2020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415例についての調査依頼があり、大阪府169例、兵庫県100例、京都府66例、滋賀県33例、奈良県31例、

和歌山県16例があったが、このうち193例から調査結果の回答が得られた。2011年より2013年度末までに、近畿ブロックでは145例分の調査結果が未回収であった。その後に依頼のあった調査例を含めて、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、2020年10月末までの時点で155例から調査結果の回答が得られたことを報告した。

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、2017年10月から2020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41例、うちsCJD33例、遺伝性CJD8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19例であった。全国統計に比べて、V180Iの頻度が非常に高いことが特徴である。

松下拓也研究分担者は、1999年～2019年での九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病サーベイランスでプリオン病と診断された581例について報告した。遺伝性CJDと診断された例が84例、GSS P102Lと診断された例が84例であった。GSS P102Lの平均発症年齢は57.0歳とV180I遺伝性CJD患者の発症年齢よりも低く、その分布は二峰性であった。発症年齢を45歳未満群とそれ以上群に分けても臨床像に明確な差は見られなかったが、45歳未満群では女性の頻度が高く、死亡までの期間が長い傾向が見られた。

高尾昌樹研究分担者は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長として参加するも、国立精神・神経医療研究センター病院病理部長として、全国からの要請で出張を含め多くの剖検を支援し、生前に医原性CJDが疑われたが病理解剖により否定できた1例を報告した。

黒岩義之研究協力者は、サーベイランス委員会で検討した3001例の検討を行った。PSD頻度はCJD全体で60%、孤発性で70%、遺伝性で24%、硬膜移植後で61%。遺伝性CJDの内訳ごとのPSD頻度はV180I変異が4%、P102L変異が11%、M232R変異が72%、E200K変異が73%であった。PSD頻度の統計学的検定ではtotal CJD > nonCJD ( $p < 0.0001$ )、sCJD > gCJD ( $p < 0.0001$ )、P102L > V180I ( $p = 0.01$ )であった。PSDが出現した群ではPSDが出現しない群よりも有意にMRI異常高信号が大脳皮質と基底核の両方にみられやすいという結果であった。

田村智英子研究協力者はプリオン病の患者・家族の心理的・社会的支援に関する検討の一環とし

て、遺伝性プリオン病患者・家族の支援に関して検討してきたが、本年度は発症前遺伝学検査、着床前診断の現状と、今後に向けての論点整理を行った。

#### D. 考察と結論

本研究班はプリオン病のサーベイランスとインシデント対策を主目的としており、昨年度に続き、診断能力の向上、遺伝子検索、バイオマーカー検査の精度の向上、画像読影技術や感染予防対策などの面で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、令和2年度は新規インシデント可能性事案は2件であった。うち1例は貸出手術機器が使用されていたため、健康危険情報を通報したが、調査の結果、幸い二次感染リスクのある例はなかった。貸出手術機器による二次感染を防止するため、病院、学会、医療機器企業に対しプリオン病感染予防ガイドラインの遵守を周知・徹底する必要がある。令和3年末までに20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7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を多数行ったが、令和2年度年頭からのSARS-COV2の世界的な感染拡大により、国際学会PRION 2020やAPPS2020は開催されなかった。研究代表者・研究分担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

1. 通報日時：令和2年10月9日

2. 通報者：山田正仁（「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究」研究代表者）

3. 報告内容：2020年3月上旬に発症し、その後、sCJD（疑い例）と診断された患者が、2020年4月27日に榛名荘病院で頸椎後縦靭帯骨化症の手術を受け手術時に硬膜損傷を生じた。手術に使用された器具は、当該病院所有の器具についてはプリオン病感染予防ガイドライン（2020年版）（[http://prion.umin.jp/guideline/cjd\\_2020.pdf](http://prion.umin.jp/guideline/cjd_2020.pdf)）に沿った洗浄・滅菌がなされていたが、ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社（以下JJ社）からの貸出し器具であるシナプス器械セットほかについては洗浄のみを実施後、JJ社に返却された。JJ社は、次に、これらの器械を5病院に貸出した。これらの病院において、どのように洗浄・滅菌されて手術に用いられたかは現時点で不明であり、今後の調査やその結果に基づく対応が必要である。

本件は、プリオン病患者へのハイリスク手技を伴う手術により、手術器具を介してプリオン病が伝播する恐れがある事例であり、健康危険情報として通報する。

プリオン病は急速進行性の致死的な脳疾患であり個体間を伝播する科学的根拠がある。そのため、手術器具を介した医原性伝播のリスクを速やかに把握し、伝播のリスクがあると評価される場合は、リスク保有者に対し必要な措置を速やかに講じる必要がある。

情報源：本研究班のプリオン病サーベイランス委員会およびインシデント委員会（2020年9月3日、4日委員会WEB開催およびメール審議）による調査・審議による。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

巻末の「研究成果の刊行に関する一覧表」を参照。

##### 2. 学会発表

- 1) Yamada M. Transmission of A $\beta$  pathology leading to early-onset cerebral amyloid angiopathy in humans. 2nd AAT-AD/PD Focus Meeting 2020, Vienna (WEB), April 2-5, 2020.
- 2) Mizusawa H. Prion disease control in Japan.

- Health Risk Analysis-2020, Perm (WEB), May 13, 2020.
- 3) Takao M, Tano M, Inoue T, Shirayoshi T, Kanai M, Furui K, Mihara B. Establishment of brain bank for human prion diseases. 96th Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists (AANP), Monterey (WEB), June 11-14, 2020.
  - 4) Kawai Y, Takao M, Hashimoto M, Mihara B, Kitamoto T, Yuzuriha T. Novel neuropathologic findings of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with P102L mutation. 96th Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists (AANP), Monterey (WEB), June 11-14, 2020.
  - 5) Murayama S. 2020 annual report of Japanese brain bank network for neuroscience research. 2020 Alzheimer Association Internaional Conference, Amsterdam (WEB), July 27-31, 2020.
  - 6) Kosami K, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan based on national surveillance (1999-2019). World Congress of Epidemiology, Melbourne (WEB), September 13-16, 2020.
  - 7) Kitazawa Y, Kishida H, Kimura K, Miyaji Y, Higashiyama Y, Joki H, Doi H, Takeuchi H, Ueda N, Tanaka F. Relationships between EEG and MRI findings in V180I and M232R genetic Creutzfeldt-Jakob disease. American Epilepsy Society 2020, Seattle (WEB), December 4-8, 2020.
  - 8) 水澤英洋. 難病の無くなる日をめざして. RDD (Rare Disease Day) 2020, 東京 (WEB), 5.30, 2020.
  - 9) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
  - 10) 碓井雄太, 中野博人, 小松潤史, 疋島貞雄, 柏原健伸, 尾崎太郎, 島 綾乃, 柴田修太郎, 進藤桂子, 高橋良一, 池田篤平, 森永章義, 能登大介, 高橋和也, 野崎一朗, 坂井健二, 濱口 毅, 岩佐和夫, 小野賢二郎, 山田正仁. 孤発性 CJD 患者における脳波と年齢についての検討. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
  - 11) 濱口 毅, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 坂井健二, 高尾昌樹, 村山繁雄, 岩崎 靖, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. Clinical features and new diagnostic criteria of MM2C type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
  - 12) 佐藤克也. プリオン病の髄液診断. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
  - 13) 佐藤克也. バイオマーカーとしての  $\alpha$  シヌクレイン. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
  - 14) 三條伸夫. 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. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
  - 15) 岸田日帯, 工藤洋祐, 児矢野繁, 黒岩義之, 溝口功一, 瀧山嘉久, 木村活生, 上木英人, 土井 宏, 竹内英之, 上田直久, 田中章景. E200K 遺伝性 CJD 60 例の臨床的特徴. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
  - 16) 太組一朗. プリオン病感染予防ガイドライン 2020. 第 29 回脳神経外科手術と機器学会, 横浜, 9.29-30, 2020.
  - 17) Hamaguchi T, Yamada M. Evidence of AB propagation in human and animal models. 第 61 回日本神経病理学会総会学術研究会, 金沢 (WEB), 10.12-14, 2020.
  - 18) 梅戸克之, 佐藤綾子, 勝間田祐衣, 野上 凌, 若林 僚, 上條敏夫, 小松奏子, 水谷真志, 佐野輝典, 吉田寿美子, 塚本 忠, 高橋祐二, 高尾昌樹, 水澤英洋, 齊藤祐子. プリオン病の剖検診断の重要性について. 国立精神・神経医療研究センターにおける取り組み. 第 74 回国立病院総合医学会, 新潟 (WEB), 10.17-11.14, 2020.
  - 19) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の伝播予防と治療法開発の展望. 第 38 回日本神経治療学会学術集会, 東京 (WEB), 10.28-30, 2020.
  - 20) 水澤英洋. プリオン病の克服をめざしてータンパク質の秘密に迫るー. 第 20 回岐阜脳神経研究会, 岐阜 (WEB), 11.13, 2020.
  - 21) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の分類と臨床診断. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋 (現地・WEB), 11.26-28, 2020.

- 22) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria. 第 39 回日本認知症学会 学術集会, 名古屋 (現地・WEB), 11.26-28, 2020.
- 23) 山田正仁. アミロイド  $\beta$  蛋白質のプリオン様 伝播. 第 35 回日本老年精神医学会, 鳥取 (WEB), 12.20-22, 2020.
- 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, 濱口 毅, 山田正仁, 水澤英洋. 全国サーベイランスに基づくわが 国のプリオン病の記述疫学 (1999-2020). 第 31 回日本疫学会学術総会, 佐賀 (WEB), 1.27- 29, 2021.
- 25) 水澤英洋. 難病の克服をめざしてーゲノムと 病的蛋白質プリオンからのアプローチ. 第 13 回 CBIR/ONSA 若手インスパイアシンポジ ヴム・第 67 回大学院セミナー共催, 東京 (WEB), 2.18, 2021.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



## II. プリオン病のサーベイランス結果



2020（令和2）年10月15日

プリオン病のサーベイランス結果  
〔2020（令和2）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】

以前の特定疾患治療研究事業、現在の難病法に基づくプリオン病を含む難病の医療費公費負担制度の申請の際に臨床調査個人票を添付することになっているが、1999（平成11）年度より、本人の同意（不可能な場合には家族の同意）が得られたプリオン病罹患の受給者の臨床調査個人票は厚生労働科学研究費補助金「遅発性ウイルス感染に関する調査研究」班（以下、「研究班」という。2010（平成22）年度より「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」へ移行）に送付され、プリオン病の研究に活用されることとなった。研究班ではクロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会を設置し、その中で全国を10ブロックに分けて神経内科、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9月3日、4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9月4日までの期間に、研究班事務局を通じて情報を取得した 5697 症例（重複例を含む）がサーベイランス委員会で検討された。このうち合計 3860 例がプリオン病として認められ、データベースに登録されている。

2. **表1**に登録患者の性・発病年の分布を示す。発病年は、登録例全員では2014（平成26）年が295例で最も多く、次いで、2013（平成25）年（292例）、2012（平成14）年（261例）、2015（平成27）年（260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3860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2951例（76%）、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%）であった。遺伝性プリオン病のうち遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（以下、「gCJD」という）は645例（17%）であった。このうち632例はプリオン蛋白遺伝子の変異が確認されている（残りの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、1例はプリオン蛋白遺伝子の変異を認めず、12例は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153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歳代の患者の割合が最も多く（37%）、発病時の平均年齢は69.3歳（年齢の中央値は70歳）であった。発病時年齢の平均はdCJD及びGSSが50歳代と低い傾向が見られた。

プリオン病の病態別に主要症状・所見の出現頻度を**表5**に示す（頻度の高いsCJD、遺伝性CJD、GSSのみを表示）。調査票の様式が2017年度から更新されたため、本表は新しい調査票で集計された患者のみを集計している。

**表6**に脳波と脳の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2786例で実施されており、このうち802例が遺伝性プリオン病として登録されている。遺伝子変異の詳細を**表7**に示す。既に死亡した本人のプリオン蛋白遺伝子の検索は行われていないが、家族で異常が認められているために遺伝性プ

リオン病と判定された症例もあり、この表の結果は表 4 とは必ずしも一致しない。一方で、sCJD とされている症例の中にはプリオン蛋白遺伝子検索が行われていない者もいる。遺伝子変異に関する情報が得られた場合、患者及びその家族に対して不利益をもたらすことを理由に告知を行わないことは、医療行為等を介する伝播につながりかねないと研究班では考えており、むしろ、積極的にその遺伝子変異の持つ意味について説明を行うこととしている。告知については、基本的には主治医が行うことを原則としているが、必要に応じてサーベイランス委員会も協力している。また研究班には遺伝に関して造詣の深いカウンセリングの専門家も参加しており、要請があればサポートを行う体制を整えている。

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

5. 追跡調査を含めて既に 3439 人の死亡が確認されている（2020 [令和 2] 年 10 月 15 日現在）。発病から死亡までの期間の分布を表 9 に示す。sCJD は全期間の平均が 17.6 ヶ月だが、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%（3860 例のうち 522 例）であったが、dCJD や gCJD では剖検率がやや高い傾向が観察された。剖検の結果をもとに 460 例がプリオン病確実例として登録されているが、剖検の結果が判明していない者が 62 例確認された。これらの症例については情報収集が続けられており、今後診断の確実度が上がることが期待される。また、サーベイランス委員会では診断確定のためには剖検は重要と考えており、剖検実施に対するサポートも実施している。

7. これまでに本サーベイランスで登録された硬膜移植歴を有する CJD 症例（dCJD）は表 4 に示すとおり合計 91 例である。今回の委員会では新たに登録された症例はなかったため、現段階ではわが国で判明している dCJD 患者の状況に変化はない。前回の報告書と同じデータを再掲する（表 11、表 12、図 1、図 2）。詳細については以下に示す以前の報告書を参照していただきたい。

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

以上

表1. 患者の性・発病年の分布

		罹患数			死亡数(参考、人口動態統計) <sup>1)</sup>		
		男	女	計	男	女	計
発病年	-1995	7( 0 )	16( 1 )	23( 1 )			
	1996	3( 0 )	5( 0 )	8( 0 )			
	1997	7( 0 )	24( 1 )	31( 1 )			
	1998	24( 1 )	34( 2 )	58( 2 )			
	1999	32( 2 )	54( 2 )	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( 3 )	71( 3 )	129( 3 )	68	97	165
	2005	73( 4 )	86( 4 )	159( 4 )	72	83	155
	2006	58( 3 )	109( 5 )	167( 4 )	70	103	173
	2007	77( 5 )	89( 4 )	166( 4 )	70	97	167
	2008	73( 4 )	100( 5 )	173( 4 )	96	107	203
	2009	94( 6 )	120( 5 )	214( 6 )	79	87	166
	2010	99( 6 )	137( 6 )	236( 6 )	93	125	218
	2011	111( 7 )	145( 7 )	256( 7 )	107	112	219
	2012	113( 7 )	148( 7 )	261( 7 )	99	142	241
	2013	131( 8 )	161( 7 )	292( 8 )	116	136	252
	2014	127( 8 )	168( 8 )	295( 8 )	115	130	245
	2015	115( 7 )	145( 7 )	260( 7 )	120	143	263
	2016	87( 5 )	108( 5 )	195( 5 )	115	144	259
	2017	76( 5 )	83( 4 )	159( 4 )	127	165	292
	2018	57( 3 )	105( 5 )	162( 4 )			
	2019	40( 2 )	45( 2 )	85( 2 )			
	2020	1( 0 )	4( 0 )	5( 0 )			
	不詳	2	4	6			
計		1662( 100 , 43 )	2198( 100 , 57 )	3860( 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 <sup>1)</sup> (千人)	罹患率 <sup>2)</sup>	患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	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	69	18,285	3.8
	2011	0	5	16,992	0.3	34	15,793	2.2	66	18,392	3.6
	2012	0	7	17,400	0.4	27	15,469	1.7	74	18,349	4.0
	2013	0	5	17,794	0.3	22	15,295	1.4	82	18,262	4.5
	2014	2	8	17,943	0.4	32	15,268	2.1	81	18,027	4.5
	2015	2	5	18,306	0.3	20	15,429	1.3	71	18,200	3.9
	2016	3	8	18,678	0.4	7	15,244	0.5	40	18,318	2.2
	2017	0	3	18,579	0.2	18	15,533	1.2	42	17,605	2.4
	2018	0	3	18,432	0.2	16	15,783	1.0	53	16,836	3.1
	2019	0	1	18,181	0.1	6	16,036	0.4	26	16,104	1.6
	2020								3		
計 <sup>3)</sup>		46	103	354,308	0.3	446	360,671	1.2	1077	352,239	3.1

		年齢(歳)											
		70-79			80-89			90-			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	患者数	人口 (千人)	罹患率
発病年	1999	22	9,629	2.3	5	3,922	1.3		637		86	125,432	0.7
	2000	31	10,030	3.1	13	4,140	3.1		700		104	125,613	0.8
	2001	41	10,454	3.9	7	4,313	1.6		772		116	125,908	0.9
	2002	32	10,847	3.0	7	4,499	1.6		854		97	126,008	0.8
	2003	42	11,219	3.7	5	4,703	1.1	2	929	2.2	117	126,139	0.9
	2004	48	11,526	4.2	18	4,935	3.6		1,013		129	126,176	1.0
	2005	63	11,896	5.3	10	5,258	1.9	1	1,078	0.9	159	126,205	1.3
	2006	55	12,179	4.5	17	5,577	3.0	1	1,152	0.9	166	126,154	1.3
	2007	70	12,438	5.6	32	5,894	5.4		1,219		166	126,085	1.3
	2008	68	12,612	5.4	27	6,209	4.3	2	1,277	1.6	173	125,947	1.4
	2009	81	12,670	6.4	31	6,544	4.7	3	1,326	2.3	214	125,820	1.7
	2010	85	12,960	6.6	39	6,809	5.7	3	1,368	2.2	234	126,382	1.9
	2011	101	13,273	7.6	46	7,098	6.5	3	1,442	2.1	255	126,180	2.0
	2012	101	13,595	7.4	47	7,391	6.4	5	1,524	3.3	261	125,957	2.1
	2013	124	13,840	9.0	57	7,666	7.4	2	1,610	1.2	292	125,704	2.3
	2014	113	14,137	8.0	58	7,909	7.3	1	1,713	0.6	295	125,431	2.4
	2015	104	14,081	7.4	54	8,161	6.6	4	1,782	2.2	260	125,319	2.1
	2016	81	13,873	5.8	51	8,432	6.0	5	1,922	2.6	195	125,020	1.6
	2017	50	14,423	3.5	45	8,665	5.2	1	2,050	0.5	159	124,648	1.3
	2018	59	15,099	3.9	30	8,836	3.4	1	2,179	0.5	162	124,218	1.3
	2019	29	15,856	1.8	20	8,913	2.2	3	2,305	1.3	85	123,731	0.7
	2020	1			1						5		
計 <sup>3)</sup>		1401	266,637	5.3	620	135,874	4.6	37	28,852	1.3	3730	2,638,077	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1999～2019年で算出(2019年以降は未報告が多いため低値となっている)

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

発症年が明らかな例のみを集計した。

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

表3. 性・年齢別人口あたりの患者数

年齢(歳)	男			女			人口10万人対患者数の性比(男/女)(a/b)
	患者数(人)	人口(千人)	人口10万人対患者数(人)(a)	患者数(人)	人口(千人)	人口10万人対患者数(人)(b)	
-39	27	25,410	0.11	28	24,470	0.11	0.93
40-49	52	9,269	0.56	68	9,126	0.75	0.75
50-59	204	7,698	2.65	274	7,748	3.54	0.75
60-69	519	8,811	5.89	599	9,288	6.45	0.91
70-79	612	6,370	9.61	810	7,603	10.65	0.90
80-89	236	3,051	7.74	384	5,028	7.64	1.01
90-	9	405	2.22	28	1,365	2.05	1.08

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 <sup>1)</sup>	変異型CJD	硬膜移植歴のあるCJD	遺伝性プリオン病			分類未定のCJD <sup>3)</sup>
					遺伝性CJD <sup>2)</sup>	GSS	FFI	
性								
男	1662 ( 43 )	1278 ( 43 )	1	39 ( 43 )	260 ( 40 )	75 ( 49 )	3	6
女	2198 ( 57 )	1673 ( 57 )		52 ( 57 )	385 ( 60 )	78 ( 51 )	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	40 ( 1 )	15 ( 1 )		9 ( 10 )	3 ( 0 )	13 ( 8 )		
40-49	120 ( 3 )	66 ( 2 )	1	7 ( 8 )	18 ( 3 )	25 ( 16 )	1	2
50-59	478 ( 12 )	342 ( 12 )		20 ( 22 )	51 ( 8 )	62 ( 41 )	2	1
60-69	1118 ( 29 )	906 ( 31 )		26 ( 29 )	139 ( 22 )	42 ( 27 )	1	4
70-79	1422 ( 37 )	1158 ( 39 )		20 ( 22 )	231 ( 36 )	7 ( 5 )		6
80-89	620 ( 16 )	439 ( 15 )		2 ( 2 )	177 ( 27 )			2
90-99	37 ( 1 )	16 ( 1 )			21 ( 3 )			
100-不明	10	8			1	1		
計	<b>3860 ( 100 )</b>	<b>2951 ( 100 )</b>	1	<b>91 ( 100 )</b>	<b>645 ( 100 )</b>	<b>153 ( 100 )</b>	<b>4</b>	<b>15</b>
	<b>3860 ( 100 )</b>	<b>2951 ( 76 )</b>	1	<b>91 ( 2 )</b>	<b>645 ( 17 )</b>	<b>153 ( 4 )</b>	<b>4</b>	<b>15</b>
平均(歳)	69.3	69.7		57.7	72.9	54.2		66.5
中央値(歳)	70	70		62	75	56		70
標準偏差(歳)	11.0	9.7		16.2	11.7	10.5		11.8
最年少(歳)	15	22		15	15	46		40
最年長(歳)	96	95		81	96	61		81

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 <sup>1)</sup>	遺伝性 CJD <sup>2)</sup>	GSS
経過				
進行性(急速進行型)	440 ( 73 )	360 ( 81 )	77 ( 57 )	3 ( 14 )
進行性(緩徐進行型)	148 ( 25 )	77 ( 17 )	54 ( 40 )	17 ( 77 )
進行性ではない	11 ( 2 )	5 ( 1 )	4 ( 3 )	2 ( 9 )
WHO基準による症状				
ミオクローヌス	390 ( 65 )	335 ( 76 )	50 ( 37 )	5 ( 23 )
進行性認知症	589 ( 98 )	441 ( 100 )	134 ( 99 )	14 ( 64 )
小脳症状	271 ( 45 )	214 ( 48 )	40 ( 30 )	17 ( 77 )
錐体路徴候	297 ( 50 )	234 ( 53 )	55 ( 41 )	8 ( 36 )
錐体外路徴候	231 ( 39 )	188 ( 43 )	41 ( 30 )	2 ( 9 )
意識障害	278 ( 46 )	233 ( 53 )	40 ( 30 )	5 ( 23 )
感覚障害	55 ( 9 )	41 ( 9 )	5 ( 4 )	9 ( 41 )
視覚障害	219 ( 37 )	191 ( 43 )	26 ( 19 )	2 ( 9 )
精神症状	301 ( 50 )	242 ( 55 )	50 ( 37 )	9 ( 41 )
無動性無言	356 ( 59 )	302 ( 68 )	45 ( 33 )	9 ( 41 )
その他の症状				
起立・歩行障害	469 ( 78 )	358 ( 81 )	92 ( 68 )	19 ( 86 )
構音障害	219 ( 37 )	171 ( 39 )	32 ( 24 )	16 ( 73 )
嚥下障害	228 ( 38 )	190 ( 43 )	31 ( 23 )	7 ( 32 )
膀胱・直腸障害	115 ( 19 )	86 ( 19 )	23 ( 17 )	6 ( 27 )
てんかん発作	40 ( 7 )	32 ( 7 )	6 ( 4 )	2 ( 9 )
ADL				
発話能力障害	399 ( 67 )	298 ( 67 )	87 ( 64 )	14 ( 64 )
歩行障害	428 ( 71 )	321 ( 73 )	91 ( 67 )	16 ( 73 )
食事不能	279 ( 47 )	245 ( 55 )	30 ( 22 )	4 ( 18 )
人工呼吸器使用	1 ( 0 )	1 ( 0 )		
気管切開	2 ( 0 )	2 ( 0 )		
計	599 ( 100 )	442 ( 100 )	135 ( 100 )	22 ( 100 )

注1) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

括弧内は%

**表6. 検査所見の出現頻度**

	全患者	孤発性 CJD <sup>1)</sup>	遺伝性 CJD <sup>2)</sup>	GSS
脳波: PSD あり	279 ( 59 )	260 ( 73 )	18 ( 18 )	1 ( 5 )
脳波: 基礎律動の徐波化 あり	164 ( 74 )	111 ( 79 )	47 ( 65 )	6 ( 55 )
MRI: 大脳皮質の高信号 あり	330 ( 95 )	248 ( 97 )	78 ( 98 )	4 ( 29 )
MRI: 基底核の高信号 あり	150 ( 56 )	122 ( 62 )	27 ( 45 )	1 ( 8 )
MRI: 視症の高信号 あり	39 ( 16 )	30 ( 16 )	8 ( 14 )	1 ( 8 )

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)	132 ( 16 )		132 ( 86 )	
105(Pro/Leu)	17 ( 2 )		17 ( 11 )	
178(Asp/Asn)	5 ( 1 )	1 ( 0 )		4 ( 100 )
180(Val/Ile)	407 ( 51 )	407 ( 63 )		
180(Val/Ile)+232(Met/Arg)	4 ( 0 )	4 ( 1 )		
180(Val/Ile)+237(Ser/Phe)	1 ( 0 )	1 ( 0 )		
196(Glu/Lys)	1 ( 0 )	1 ( 0 )		
200(Glu/Lys)	97 ( 12 )	97 ( 15 )		
200 Glu/Lys 24bp Deletion	2 ( 0 )	2 ( 0 )		
203(Val/Ile)	3 ( 0 )	3 ( 0 )		
208(Arg/His)	1 ( 0 )	1 ( 0 )		
210(Val/Ile)	1 ( 0 )	1 ( 0 )		
232(Arg/Arg)	2 ( 0 )	2 ( 0 )		
232(Met/Arg)	99 ( 12 )	99 ( 15 )		
96 bp Insertion	3 ( 0 )	3 ( 0 )		
120 bp Insertion	5 ( 1 )	5 ( 1 )		
168 bp Insertion	2 ( 0 )	2 ( 0 )		
Three-time Octapeptide Insertion	1 ( 0 )	1 ( 0 )		
Extra-repeat Insertional Mutation	1 ( 0 )	1 ( 0 )		
178 2bp Deletion	1 ( 0 )	1 ( 0 )		
不明	17	13	4	0
<b>合計</b>	<b>802 ( 100 )</b>	<b>645 ( 100 )</b>	<b>153 ( 100 )</b>	<b>4 ( 100 )</b>

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	2508 ( 92 )	25 ( 100 )	5 ( 100 )	2538 ( 92 )
	Met/Val	211 ( 8 )			211 ( 8 )
	Val/Val	11 ( 0 )			11 ( 0 )
	合計	2730 ( 100 )	25 ( 100 )	5 ( 100 )	2760 ( 100 )
	合計	2730 ( 99 )	25 ( 1 )	5 ( 0 )	2760 ( 100 )
孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(再掲)	Met/Met	1790 ( 95 )	9 ( 100 )	2 ( 0 )	1801 ( 95 )
	Met/Val	81 ( 4 )			81 ( 4 )
	Val/Val	11 ( 1 )			11 ( 1 )
	合計	1882 ( 100 )	9 ( 100 )	2	1893 ( 100 )
	合計	1882 ( 99 )	9 ( 0 )	2	1893 ( 100 )
全測定者 <sup>1)</sup>	Met/Met	3277 ( 92 )	108 ( 97 )	9 ( 100 )	3394 ( 92 )
	Met/Val	274 ( 8 )	3 ( 3 )		277 ( 8 )
	Val/Val	13 ( 0 )			13 ( 0 )
	合計	3564 ( 100 )	111 ( 100 )	9 ( 100 )	3684 ( 100 )
	合計	3564 ( 97 )	111 ( 3 )	9 ( 0 )	3684 ( 100 )

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

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

表9. 死亡者の発病から死亡までの期間

発病から死亡までの期間(月)	全患者	孤発性 CJD <sup>1)</sup>	硬膜移植 歴のある CJD	遺伝性 CJD <sup>2)</sup>	GSS
0-11	1496 ( 44 )	1273 ( 47 )	35 ( 39 )	179 ( 34 )	3 ( 3 )
12-23	972 ( 28 )	766 ( 28 )	30 ( 33 )	162 ( 31 )	9 ( 9 )
24-35	495 ( 14 )	395 ( 15 )	12 ( 13 )	79 ( 15 )	8 ( 8 )
36-47	188 ( 5 )	123 ( 5 )	6 ( 7 )	43 ( 8 )	15 ( 15 )
48-59	102 ( 3 )	70 ( 3 )	2 ( 2 )	19 ( 4 )	9 ( 9 )
60-71	56 ( 2 )	25 ( 1 )		18 ( 3 )	11 ( 11 )
72-83	29 ( 1 )	8 ( 0 )	1 ( 1 )	7 ( 1 )	12 ( 12 )
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	16 ( 0 )	6 ( 0 )		4 ( 1 )	6 ( 6 )
120-	29 ( 1 )	9 ( 0 )	2 ( 2 )	7 ( 1 )	11 ( 11 )
不明	12 ( 0 )	10 ( 0 )		1 ( 0 )	1 ( 1 )
合計	<b>3439 ( 100 )</b>	<b>2698 ( 100 )</b>	<b>90 ( 100 )</b>	<b>530 ( 100 )</b>	<b>103 ( 100 )</b>
平均(月)	20.8	17.6	23.3	25.9	74.1
標準偏差(月)	23.7	18.1	28.4	27.3	48.6
最小(月)	1	1	1	1	10
最大(月)	312	312	206	250	294

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	319 ( 11 )	2204 ( 75 )	428 ( 15 )	2951 ( 100 )
dCJD	41 ( 45 )	35 ( 38 )	15 ( 16 )	91 ( 100 )
gCJD	82 ( 13 )	552 ( 86 )	11 ( 2 )	645 ( 100 )
GSS	13 ( 8 )	137 ( 90 )	3 ( 2 )	153 ( 100 )
FFI	3	1		4

未確定の症例は除外している

この他に、変異型プリオン病(1例)と分類未定のプリオン病(1例)の2例が確実例として報告されている  
括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

sCJD: 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病

dCJD: 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病

gCJD: 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病

GSS: ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病

FFI: 致死性家族性不眠症

sCJD, dCJD

確実例: 特徴的な病理所見, またはウェスタンブロット法や免疫染色法で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

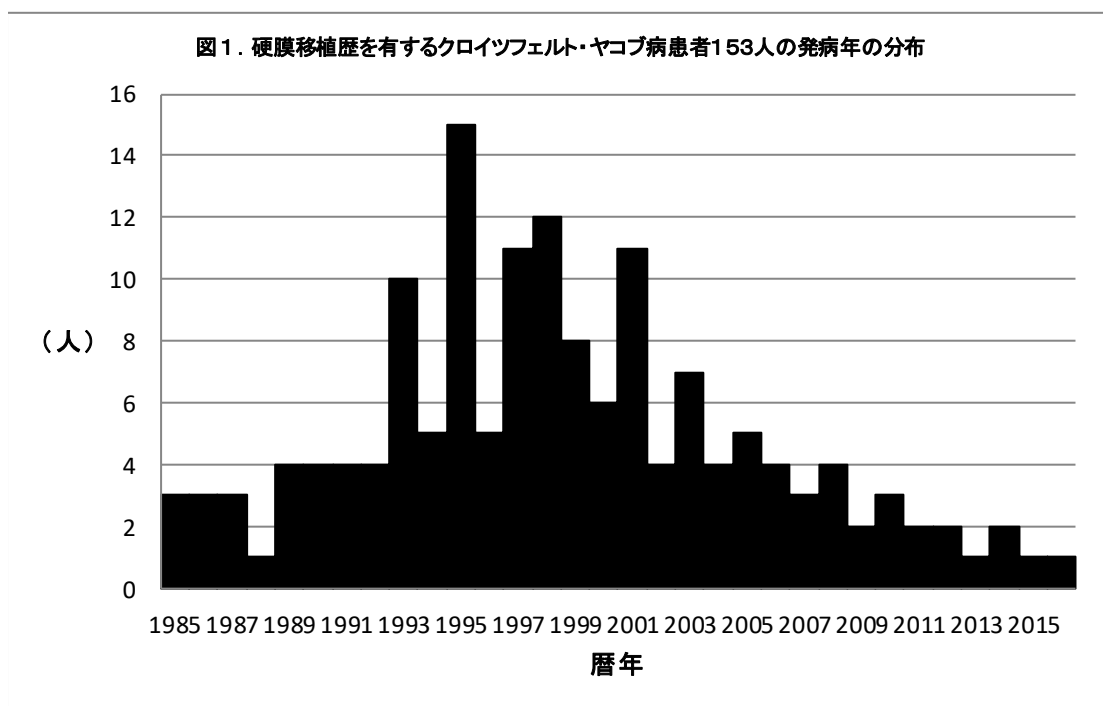
確実例: 特徴的な病理所見, またはウェスタンブロット法や免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出し, プリオン蛋白遺伝子変異を有する.

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.

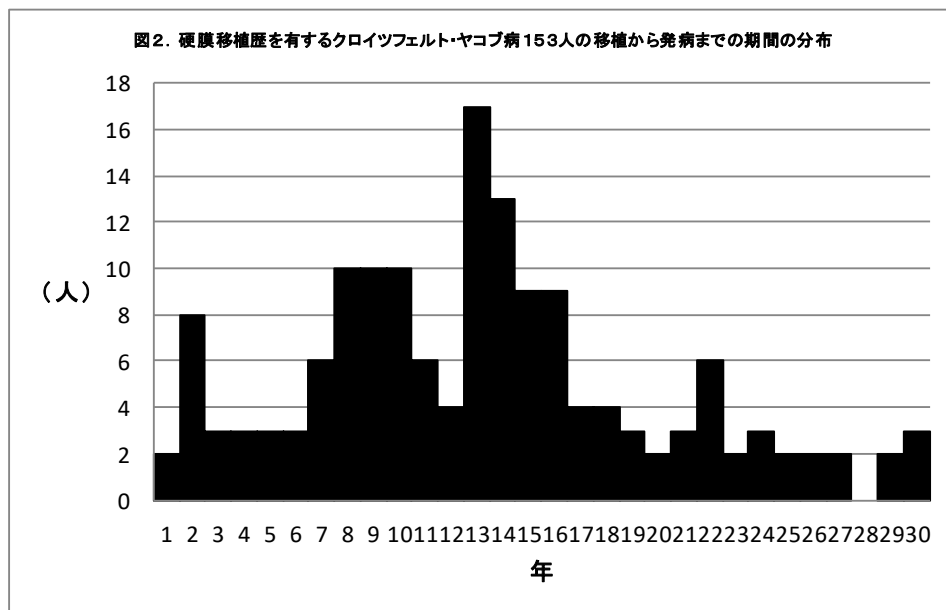


図1. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者153人の発病年の分布



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。



**プリオン病のサーベイランス結果**  
**2021（令和3）年 2月開催 プリオン病サーベイランス委員会**

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

**【方 法】**

以前の特定疾患治療研究事業、現在の難病法に基づくプリオン病を含む難病の医療費公費負担制度の申請の際に臨床調査個人票を添付することになっているが、1999（平成11）年度より、本人の同意（不可能な場合には家族の同意）が得られたプリオン病罹患の受給者の臨床調査個人票は厚生労働科学研究費補助金「遅発性ウイルス感染に関する調査研究」班（以下、「研究班」という。2010（平成22）年度より「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」へ移行）に送付され、プリオン病の研究に活用されることとなった。研究班ではクロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会を設置し、その中で全国を10ブロックに分けて脳神経内科、精神科などの専門医をサーベイランス委員として配置し、さらに各都道府県のプリオン病担当専門医（難病担当専門医）の協力を得て、難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）に基づく特定医療費助成制度申請（以前は特定疾患治療研究事業）の際に添付される臨床調査個人票で情報が得られた患者について、原則として実地調査を行っている。また、2006（平成18）年度からは「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（感染症法）に基づいて届け出られた全症例についても、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）で訪問調査等の結果を報告し、委員会ではこの報告をもとに個々の患者について、診断の確実性、原因〔孤発例・遺伝性・硬膜移植例など〕などの評価を行っている。さらに以上のような手続きを経て登録された患者について、死亡例を除いて定期的に受診医療機関に調査票を送付し、その後の状況を追跡している。

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、2021（令和3）年2月4—5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 2021（令和 3）年 2 月 5 日までの期間に、研究班事務局を通じて情報を取得した 5856 症例（重複例を含む；前回報告＋159 症例）がサーベイランス委員会で検討された。このうち合計 3975 例（前回報告＋115 症例）がプリオン病として認められ、データベースに登録されている。

2. **表 1** に登録患者の性・発病年の分布を示す。発病年は、登録例全員では 2014（平成 26）年が 296 例で最も多く、次いで、2013（平成 25）年（293 例）、2015（平成 27）年（264 例）、2012（平成 14）年（261 例）となっている。表 1 に示すように近年（2017 [平成 29] 年以降）はいまだに人口動態統計によるクロイツフェルト・ヤコブ病の死亡数との乖離があるため、今後登録患者数が増える可能性がある。

**表 2** に年齢別年次別患者数と罹患率を示す。60 歳以上ではいずれの年齢階級においても 2000 年代前半と比較して後半の患者数、罹患率の上昇が見られた。

**表 3** に人口あたりの患者数を性・年齢別に示す。男女とも 70 歳代で人口あたりの患者数が最も多かった。すべての年齢階級で女の人口あたりの患者数が男に比べて多い傾向が観察された。なおこの数値は報告患者数を人口（2015 [平成 27] 年国勢調査人口）で除したものであり、年間の罹患率とは異なる。

3. **表 4** に発病時の年齢分布を病態別に示す。登録症例 3975 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 3030 例（76%）であり、このうちプリオン蛋白遺伝子の検索が実施されたのは 1992 例（66%）であった。獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病は 1 例の変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）を除いてすべて硬膜移植歴を有し（以下、「dCJD」という）92 例（2%）であった。遺伝性プリオン病のうち遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（以下、「gCJD」という）は 676 例（17%）であった。このうち 663 例はプリオン蛋白遺伝子の変異が確認されている（残りの 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、1 例はプリオン蛋白遺伝子の変異を認めず、12 例は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 156 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 歳代の患者の割合が最も多く（37%）、発病時の平均年齢は 69.5 歳（年齢の中央値は 71 歳）であった。発病時年齢の平均は dCJD 及び GSS が 50 歳代と低い傾向が見られた。

プリオン病の病態別に主要症状・所見の出現頻度を**表 5** に示す（頻度の高い sCJD、遺伝性 CJD、GSS のみを表示）。調査票の様式が 2017 年度から更新されたため、本表は新しい調査票で集計された患者のみを集計している。

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

4. プリオン蛋白遺伝子検索は 2871 例で実施されており、このうち 831 例が遺伝性プリオン病として登録されている。遺伝子変異の詳細を**表 7** に示す。既に死亡した本人のプリオ

ン蛋白遺伝子の検索は行われていないが、家族で異常が認められているために遺伝性プリオン病と判定された症例もあり、この表の結果は表 4 とは必ずしも一致しない。一方で、sCJD とされている症例の中にはプリオン蛋白遺伝子検索が行われていない者もいる。遺伝子変異に関する情報が得られた場合、患者及びその家族に対して不利益をもたらすことを理由に告知を行わないことは、医療行為等を介する伝播につながりかねないと研究班では考えており、むしろ、積極的にその遺伝子変異の持つ意味について説明を行うこととしている。告知については、基本的には主治医が行うことを原則としているが、必要に応じてサーベイランス委員会も協力している。また研究班には遺伝に関して造詣の深いカウンセリングの専門家も参加しており、要請があればサポートを行う体制を整えている。

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

5. 追跡調査を含めて既に 3954 人の死亡が確認されている（2021 [令和 3] 年 2 月 22 日現在）。発病から死亡までの期間の分布を表 9 に示す。sCJD は全期間の平均が 17.9 ヶ月だが、dCJD と gCJD ではそれよりもやや長い傾向が観察された。GSS は長期にわたる経過を示す者の割合が高かった。

6. 診断分類と表 10 に示す。剖検率は全体では 13%（3975 例のうち 535 例）であったが、dCJD や gCJD では剖検率がやや高い傾向が観察された。剖検の結果をもとに 467 例がプリオン病確実例として登録されているが、剖検の結果が判明していない者が 68 例確認された。これらの症例については情報収集が続けられており、今後診断の確実度が上がることが期待される。また、サーベイランス委員会では診断確定のためには剖検は重要と考えており、剖検実施に対するサポートも実施している。

7. これまでに本サーベイランスで登録された硬膜移植歴を有する CJD 症例（dCJD）は表 4 に示すとおり合計 92 例である。今回のサーベイランス委員会で新たに 1 例が登録された。1987（昭和 62）年、くも膜下出血・左脈絡叢動脈瘤に対してクリッピング・開頭減圧術を受け、2020（令和 2）年に発症した症例である。開頭手術において Lyodura<sup>®</sup> が使用されていた可能性が非常に高く、剖検診断には至っていないが Probable 例として登録された。この症例の他に、既にサーベイランスで登録されていてその後の追跡調査により硬膜移植歴が判明した者、過去に全国調査や類縁疾患調査で報告され、その後硬膜移植歴が判明した者を含め、硬膜移植歴を有する CJD 症例（dCJD）は現在、合計 155 例が登録されている。

表 11 に硬膜移植を受ける原因となった病態の分布を示す。脳腫瘍が 69 例（45%）と半数近くを占め、脳出血（26 例；17%）がそれに次いだ。

表 12 に硬膜移植から dCJD 発病までの期間の分布を示す。多くの患者が 1987（昭和 62）年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者なので、移植から dCJD 発病までの期間は長期化する傾向にある。今回新たに登録された症例では、移植から 33 年後に発病した。現在の平均は 13.3 年（標準偏差：6.9 年、最大—最小：1—33 年）である。dCJD 症例の発病年の分布を図 1 に、移植から発病までの期間（年）の分布を図 2 に示す（今回新たに登録された症例を斜線で示す）。

硬膜の処理法変更後に移植を受けた患者については、旧処理法の硬膜が使用されたことが判明している 1993（平成 5）年の移植例（1 例）を除き、処理法変更以前の硬膜使用なの

か変更後の硬膜使用なのかは判明していない。この他に硬膜移植の可能性がある症例が 13 例あり、現在も情報収集中である。

本研究班では、硬膜移植歴が明らかになった場合、その内容について主治医から家族に説明するように依頼している。2021（令和 3）年 2 月現在、すべての症例で主治医（あるいは医療機関）から患者（あるいは家族）へ「硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病である」ことが説明されていることが確認されている。

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

以上

表1. 患者の性・発病年の分布

発病年	罹患数			死亡数(参考、人口動態統計) <sup>1)</sup>		
	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	24 ( 1 )	34 ( 2 )	58 ( 1 )			
1999	32 ( 2 )	54 ( 2 )	86 ( 2 )	51	64	115
2000	48 ( 3 )	56 ( 2 )	104 ( 3 )	44	69	113
2001	54 ( 3 )	62 ( 3 )	116 ( 3 )	62	61	123
2002	47 ( 3 )	50 ( 2 )	97 ( 2 )	54	80	134
2003	48 ( 3 )	69 ( 3 )	117 ( 3 )	70	72	142
2004	58 ( 3 )	71 ( 3 )	129 ( 3 )	68	97	165
2005	73 ( 4 )	86 ( 4 )	159 ( 4 )	72	83	155
2006	58 ( 3 )	109 ( 5 )	167 ( 4 )	70	103	173
2007	77 ( 5 )	89 ( 4 )	166 ( 4 )	70	97	167
2008	73 ( 4 )	100 ( 4 )	173 ( 4 )	96	107	203
2009	94 ( 6 )	120 ( 5 )	214 ( 5 )	79	87	166
2010	99 ( 6 )	137 ( 6 )	236 ( 6 )	93	125	218
2011	111 ( 6 )	145 ( 6 )	256 ( 6 )	107	112	219
2012	113 ( 7 )	148 ( 7 )	261 ( 7 )	99	142	241
2013	131 ( 8 )	162 ( 7 )	293 ( 7 )	116	136	252
2014	127 ( 7 )	169 ( 7 )	296 ( 7 )	115	130	245
2015	118 ( 7 )	146 ( 6 )	264 ( 7 )	120	143	263
2016	90 ( 5 )	112 ( 5 )	202 ( 5 )	115	144	259
2017	81 ( 5 )	84 ( 4 )	165 ( 4 )	127	165	292
2018	61 ( 4 )	117 ( 5 )	178 ( 4 )			
2019	62 ( 4 )	75 ( 3 )	137 ( 3 )			
2020	10 ( 1 )	22 ( 1 )	32 ( 1 )			
不詳	2	4	7			
計	1708 ( 100 , 43 )	2266 ( 100 , 57 )	3975 ( 100 , 100 )	1628	2017	3645

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

注) 括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

表2. 患者の年齢別発病年の分布

発病年	年齢(歳)									
	-39		40-49		50-59			60-69		
	患者数	患者数	人口 <sup>1)</sup> (千人)	罹患率 <sup>2)</sup>	患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率
1999	2	4	17,158	0.2	19	18,646	1.0	34	14,525	2.3
2000	4	7	16,552	0.4	23	19,089	1.2	26	14,803	1.8
2001	4	2	16,080	0.1	21	19,221	1.1	41	15,128	2.7
2002	3	2	15,739	0.1	25	19,159	1.3	28	15,406	1.8
2003	5	6	15,566	0.4	19	19,052	1.0	38	15,636	2.4
2004	3	5	15,533	0.3	15	18,806	0.8	40	15,921	2.5
2005	4	6	15,619	0.4	26	18,968	1.4	49	15,950	3.1
2006	2	1	15,419	0.1	25	19,085	1.3	65	15,677	4.1
2007	2	5	15,685	0.3	20	18,324	1.1	37	16,216	2.3
2008	3	7	15,908	0.4	14	17,495	0.8	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	28	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	7	17,400	0.4	27	15,469	1.7	74	18,349	4.0
2013	0	5	17,794	0.3	22	15,295	1.4	82	18,262	4.5
2014	2	8	17,943	0.4	33	15,268	2.2	81	18,027	4.5
2015	2	5	18,306	0.3	21	15,429	1.4	73	18,200	4.0
2016	3	8	18,678	0.4	8	15,244	0.5	41	18,318	2.2
2017	0	4	18,579	0.2	20	15,533	1.3	42	17,605	2.4
2018	0	3	18,432	0.2	18	15,783	1.1	57	16,836	3.4
2019	0	1	18,181	0.1	10	16,036	0.6	40	16,104	2.5
2020	0	0			3			9		
計 <sup>3)</sup>	46	104	354,308	0.3	460	360,671	1.3	1103	352,239	3.1

発病年	年齢(歳)									全年齢		
	70-79			80-89			90-			患者数	人口 (千人)	罹患率
	患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率	患者数	人口 (千人)	罹患率
1999	22	9,629	2.3	5	3,922	1.3	0	637		86	125,432	0.7
2000	31	10,030	3.1	13	4,140	3.1	0	700		104	125,613	0.8
2001	41	10,454	3.9	7	4,313	1.6	0	772		116	125,908	0.9
2002	32	10,847	3.0	7	4,499	1.6	0	854		97	126,008	0.8
2003	42	11,219	3.7	5	4,703	1.1	2	929	2.2	117	126,139	0.9
2004	48	11,526	4.2	18	4,935	3.6	0	1,013		129	126,176	1.0
2005	63	11,896	5.3	10	5,258	1.9	1	1,078	0.9	159	126,205	1.3
2006	55	12,179	4.5	17	5,577	3.0	1	1,152	0.9	166	126,154	1.3
2007	70	12,438	5.6	32	5,894	5.4	0	1,219		166	126,085	1.3
2008	69	12,612	5.5	27	6,209	4.3	2	1,277	1.6	173	125,947	1.4
2009	81	12,670	6.4	31	6,544	4.7	3	1,326	2.3	214	125,820	1.7
2010	85	12,960	6.6	39	6,809	5.7	3	1,368	2.2	234	126,382	1.9
2011	101	13,273	7.6	46	7,098	6.5	3	1,442	2.1	255	126,180	2.0
2012	101	13,595	7.4	47	7,391	6.4	5	1,524	3.3	261	125,957	2.1
2013	125	13,840	9.0	57	7,666	7.4	2	1,610	1.2	293	125,704	2.3
2014	113	14,137	8.0	58	7,909	7.3	1	1,713	0.6	296	125,431	2.4
2015	105	14,081	7.5	54	8,161	6.6	4	1,782	2.2	264	125,319	2.1
2016	83	13,873	6.0	53	8,432	6.3	6	1,922	3.1	202	125,020	1.6
2017	51	14,423	3.5	47	8,665	5.4	1	2,050	0.5	165	124,648	1.3
2018	63	15,099	4.2	35	8,836	4.0	2	2,179	0.9	178	124,218	1.4
2019	50	15,856	3.2	31	8,913	3.5	5	2,305	2.2	137	123,731	1.1
2020	11			9			0			32		
計 <sup>3)</sup>	1442	266,637	5.4	648	135,874	4.7	41	28,852	1.4	3844	2,638,077	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1999～2019年で算出(2019年以降は未報告が多いため低値となっている)

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

発症年が明らかな例のみを集計した。

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

表3. 性・年齢別人口あたりの患者数

年齢(歳)	男			女			人口10万人対患者数の性比(男/女)(a/b)
	患者数(人)	人口(千人)	人口10万人対患者数(人)(a)	患者数(人)	人口(千人)	人口10万人対患者数(人)(b)	
-39	21	25,410	0.08	25	24,470	0.10	0.81
40-49	48	9,269	0.52	56	9,126	0.61	0.84
50-59	201	7,698	2.61	259	7,748	3.34	0.78
60-69	518	8,811	5.88	585	9,288	6.30	0.93
70-79	623	6,370	9.78	819	7,603	10.77	0.91
80-89	244	3,051	8.00	404	5,028	8.04	1.00
90-	9	405	2.22	32	1,365	2.34	0.95

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 <sup>1)</sup>	変異型CJD	硬膜移植歴のあるCJD	遺伝性プリオン病			分類未定のCJD <sup>3)</sup>
					遺伝性CJD <sup>2)</sup>	GSS	FFI	
性								
男	1,708 ( 43 )	1,309 ( 43 )	1	39 ( 42 )	272 ( 40 )	77 ( 49 )	3	7
女	2,267 ( 57 )	1,721 ( 57 )		53 ( 58 )	404 ( 60 )	79 ( 51 )	1	9
年齢(歳)								
10-19	4	0		2 ( 2 )	2 ( 0 )	0		0
20-29	11 ( 0 )	1 ( 0 )		5 ( 5 )	2 ( 0 )	3 ( 2 )		0
30-39	40 ( 1 )	15 ( 0 )		9 ( 10 )	3 ( 0 )	13 ( 8 )		0
40-49	121 ( 3 )	67 ( 2 )	1	7 ( 8 )	18 ( 3 )	25 ( 16 )	1	2
50-59	492 ( 12 )	352 ( 12 )		21 ( 23 )	52 ( 8 )	64 ( 41 )	2	1
60-69	1,144 ( 29 )	926 ( 31 )		26 ( 28 )	144 ( 21 )	43 ( 28 )	1	4
70-79	1,463 ( 37 )	1,188 ( 39 )		20 ( 22 )	241 ( 36 )	7 ( 4 )		7
80-89	648 ( 16 )	454 ( 15 )		2 ( 2 )	190 ( 28 )	0		2
90-99	41 ( 1 )	18 ( 1 )		0	23 ( 3 )	0		0
100-	0	0		0	0	0		0
不明	11	9		0	1	1		0
計	<b>3975 ( 100 )</b>	<b>3030 ( 100 )</b>	<b>1</b>	<b>92 ( 100 )</b>	<b>676 ( 100 )</b>	<b>156 ( 100 )</b>	<b>4</b>	<b>16</b>
	<b>3975 ( 100 )</b>	<b>3030 ( 76 )</b>	<b>1</b>	<b>92 ( 2 )</b>	<b>676 ( 17 )</b>	<b>156 ( 4 )</b>	<b>4</b>	<b>16</b>
平均(歳)	69.5	69.8		57.7	73.1	54.3		66.8
中央値(歳)	71	71		62	75	56		70
標準偏差(歳)	11.0	9.7		16.2	11.6	10.4		11.5
最年少(歳)	15	22		15	15	22		40
最年長(歳)	96	95		81	96	75		81

注1) 孤発性CJD 3030例のうち、プリオン蛋白遺伝子の検索が実施されたのは1992例(66%)であり、残りの症例では未施行。

2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。挿入変異例はこのカテゴリに含まれる。

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

表5. 主要症候等の出現頻度

	全患者	孤発性 CJD <sup>1)</sup>	遺伝性 CJD <sup>2)</sup>	GSS
経過				
進行性(急速進行型)	530 ( 75 )	429 ( 83 )	97 ( 58 )	4 ( 16 )
進行性(緩徐進行型)	166 ( 23 )	83 ( 16 )	64 ( 39 )	19 ( 76 )
進行性ではない	12 ( 2 )	5 ( 1 )	5 ( 3 )	2 ( 8 )
WHO基準による症状				
ミオクローヌス	468 ( 66 )	397 ( 77 )	64 ( 39 )	7 ( 28 )
進行性認知症	699 ( 99 )	519 ( 100 )	165 ( 99 )	15 ( 60 )
小脳症状	326 ( 46 )	254 ( 49 )	52 ( 31 )	20 ( 80 )
錐体路徴候	359 ( 51 )	277 ( 54 )	72 ( 43 )	10 ( 40 )
錐体外路徴候	278 ( 39 )	221 ( 43 )	52 ( 31 )	5 ( 20 )
意識障害	323 ( 46 )	271 ( 52 )	46 ( 28 )	6 ( 24 )
感覚障害	66 ( 9 )	48 ( 9 )	8 ( 5 )	10 ( 40 )
視覚障害	253 ( 36 )	221 ( 43 )	30 ( 18 )	2 ( 8 )
精神症状	354 ( 50 )	283 ( 55 )	62 ( 37 )	9 ( 36 )
無動性無言	444 ( 63 )	369 ( 71 )	64 ( 39 )	11 ( 44 )
その他の症状				
起立・歩行障害	556 ( 79 )	419 ( 81 )	116 ( 70 )	21 ( 84 )
構音障害	260 ( 37 )	202 ( 39 )	40 ( 24 )	18 ( 72 )
嚥下障害	268 ( 38 )	219 ( 42 )	42 ( 25 )	7 ( 28 )
膀胱・直腸障害	137 ( 19 )	104 ( 20 )	27 ( 16 )	6 ( 24 )
てんかん発作	46 ( 6 )	35 ( 7 )	9 ( 5 )	2 ( 8 )
ADL				
発話能力障害	478 ( 68 )	357 ( 69 )	106 ( 64 )	15 ( 60 )
歩行障害	515 ( 73 )	384 ( 74 )	114 ( 69 )	17 ( 68 )
食事不能	324 ( 46 )	284 ( 55 )	36 ( 22 )	4 ( 16 )
人工呼吸器使用	1 ( 0 )	1 ( 0 )		
気管切開	2 ( 0 )	2 ( 0 )		
計	708 ( 100 )	517 ( 100 )	166 ( 100 )	25 ( 100 )

注1) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

括弧内は%



表6. 検査所見の出現頻度

	全患者	孤発性 CJD <sup>1)</sup>	遺伝性 CJD <sup>2)</sup>	GSS
脳波: PSD あり	2646 ( 69 )	2416 ( 80 )	214 ( 32 )	16 ( 11 )
脳波: 基礎律動の徐波化 あり	196 ( 72 )	563 ( 19 )	432 ( 65 )	117 ( 82 )
MRI: 大脳皮質の高信号 あり	435 ( 94 )	323 ( 97 )	107 ( 96 )	5 ( 29 )
MRI: 基底核の高信号 あり	202 ( 54 )	164 ( 61 )	36 ( 42 )	2 ( 13 )
MRI: 視症の高信号 あり	46 ( 13 )	35 ( 14 )	10 ( 12 )	1 ( 7 )

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)	135 ( 16 )		132 ( 86 )	
105(Pro/Leu)	17 ( 2 )		17 ( 11 )	
178(Asp/Asn)	5 ( 1 )	1 ( 0 )		4 ( 100 )
180(Val/Ile)	432 ( 52 )	432 ( 64 )		
180(Val/Ile)+232(Met/Arg)	4 ( 0 )	4 ( 1 )		
180(Val/Ile)+237(Ser/Phe)	1 ( 0 )	1 ( 0 )		
196(Glu/Lys)	1 ( 0 )	1 ( 0 )		
200(Glu/Lys)	97 ( 12 )	97 ( 14 )		
200 Glu/Lys 24bp Deletion	2 ( 0 )	2 ( 0 )		
203(Val/Ile)	3 ( 0 )	3 ( 0 )		
208(Arg/His)	1 ( 0 )	1 ( 0 )		
210(Val/Ile)	1 ( 0 )	1 ( 0 )		
232(Arg/Arg)	3 ( 0 )	3 ( 0 )		
232(Met/Arg)	102 ( 12 )	102 ( 15 )		
96 bp Insertion	3 ( 0 )	3 ( 0 )		
120 bp Insertion	5 ( 1 )	5 ( 1 )		
168 bp Insertion	2 ( 0 )	2 ( 0 )		
Three-time Octapeptide Insertion	1 ( 0 )	1 ( 0 )		
Extra-repeat Insertional Mutation	1 ( 0 )	1 ( 0 )		
178 2bp Deletion	1 ( 0 )	1 ( 0 )		
不明	17	13	4	0
<b>合計</b>	<b>831 ( 100 )</b>	<b>674 ( 100 )</b>	<b>153 ( 100 )</b>	<b>4 ( 100 )</b>

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	2,524 ( 92 )	25 ( 100 )	5 ( 100 )	2554 ( 92 )
	Met/Val	221 ( 8 )			221 ( 8 )
	Val/Val	11 ( 0 )			11 ( 0 )
	合計	2756 ( 100 )	25 ( 100 )	5 ( 100 )	2786 ( 100 )
	合計	2756 ( 99 )	25 ( 1 )	5 ( 0 )	2786 ( 100 )
孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(再掲)	Met/Met	1,836 ( 95 )	9 ( 100 )	2 ( 0 )	1847 ( 95 )
	Met/Val	84 ( 4 )			84 ( 4 )
	Val/Val	11 ( 1 )			11 ( 1 )
	合計	1931 ( 100 )	9 ( 100 )	2	1942 ( 100 )
	合計	1931 ( 99 )	9 ( 0 )	2	1942 ( 100 )
全測定者 <sup>1)</sup>	Met/Met	4,128 ( 92 )	147 ( 97 )	10 ( 100 )	4285 ( 92 )
	Met/Val	349 ( 8 )	5 ( 3 )		354 ( 8 )
	Val/Val	14 ( 0 )			14 ( 0 )
	合計	4491 ( 100 )	152 ( 100 )	10 ( 100 )	4653 ( 100 )
	合計	4491 ( 97 )	152 ( 3 )	10 ( 0 )	4653 ( 100 )

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

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

表9. 死亡者の発病から死亡までの期間

発病から死亡までの期間(月)	全患者	孤発性 CJD <sup>1)</sup>	硬膜移植 歴のある CJD	遺伝性 CJD <sup>2)</sup>	GSS
0-11	1,633 ( 41 )	1,384 ( 46 )	36 ( 39 )	208 ( 31 )	5 ( 3 )
12-23	1,071 ( 27 )	846 ( 28 )	30 ( 33 )	183 ( 27 )	12 ( 8 )
24-35	534 ( 14 )	421 ( 14 )	12 ( 13 )	89 ( 13 )	12 ( 8 )
36-47	210 ( 5 )	131 ( 4 )	6 ( 7 )	53 ( 8 )	20 ( 13 )
48-59	124 ( 3 )	79 ( 3 )	2 ( 2 )	27 ( 4 )	16 ( 10 )
60-71	70 ( 2 )	28 ( 1 )	0	27 ( 4 )	15 ( 10 )
72-83	37 ( 1 )	10 ( 0 )	1 ( 1 )	11 ( 2 )	15 ( 10 )
84-95	34 ( 1 )	9 ( 0 )	1 ( 1 )	12 ( 2 )	12 ( 8 )
96-107	25 ( 1 )	5 ( 0 )	1 ( 1 )	6 ( 1 )	13 ( 8 )
108-119	19 ( 0 )	7 ( 0 )	0	6 ( 1 )	6 ( 4 )
120-	54 ( 1 )	16 ( 1 )	2 ( 2 )	16 ( 2 )	20 ( 13 )
不明	143 ( 4 )	94 ( 3 )	1	38 ( 6 )	10 ( 6 )
合計	<b>3954 ( 100 )</b>	<b>3030 ( 100 )</b>	<b>92 ( 100 )</b>	<b>676 ( 100 )</b>	<b>156 ( 100 )</b>
平均(月)	22.2	17.9	23.1	29.2	76.0
標準偏差(月)	26.6	19.2	28.3	31.9	51.4
最小(月)	1	1	1	1	5
最大(月)	312	312	206	250	294

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	325 ( 11 )	2263 ( 75 )	442 ( 15 )	3030 ( 100 )
dCJD	41 ( 45 )	36 ( 39 )	15 ( 16 )	92 ( 100 )
gCJD	84 ( 12 )	581 ( 86 )	11 ( 2 )	676 ( 100 )
GSS	14 ( 9 )	139 ( 89 )	3 ( 2 )	156 ( 100 )
FFI	3	1		4

未確定の症例は除外している

この他に、変異型プリオン病(1例)と分類未定のプリオン病(1例)の2例が確実例として報告されている  
括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

sCJD: 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病

dCJD: 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病

gCJD: 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病

GSS: ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病

FFI: 致死性家族性不眠症

sCJD, dCJD

確実例: 特徴的な病理所見, またはウェスタンブロット法や免疫染色法で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.

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	26 ( 17 )
未破裂動脈瘤	10 ( 6 )
脳血腫	7 ( 5 )
奇形	8 ( 5 )
事故	7 ( 5 )
顔面痙攣	19 ( 12 )
三叉神経痛	7 ( 5 )
その他 <sup>1)</sup>	2 ( 1 )
計	155 ( 100 )

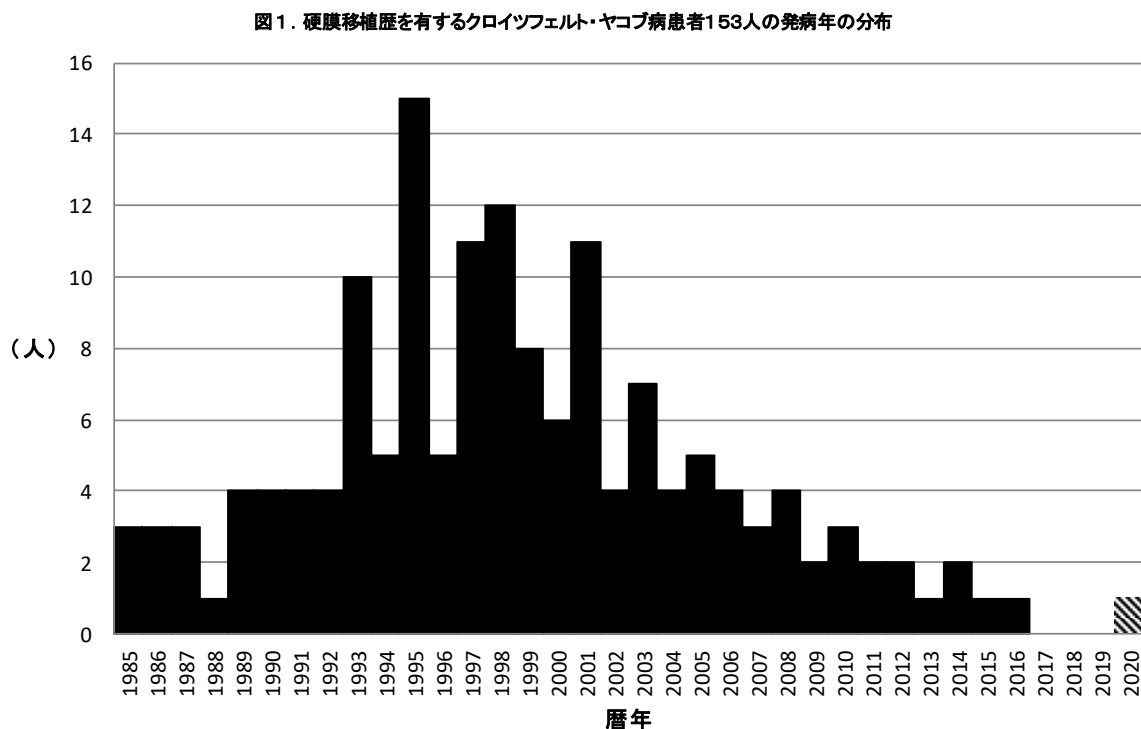
1) 後縦靭帯骨化症1例、外傷後てんかんのfocus除去手術1例

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

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

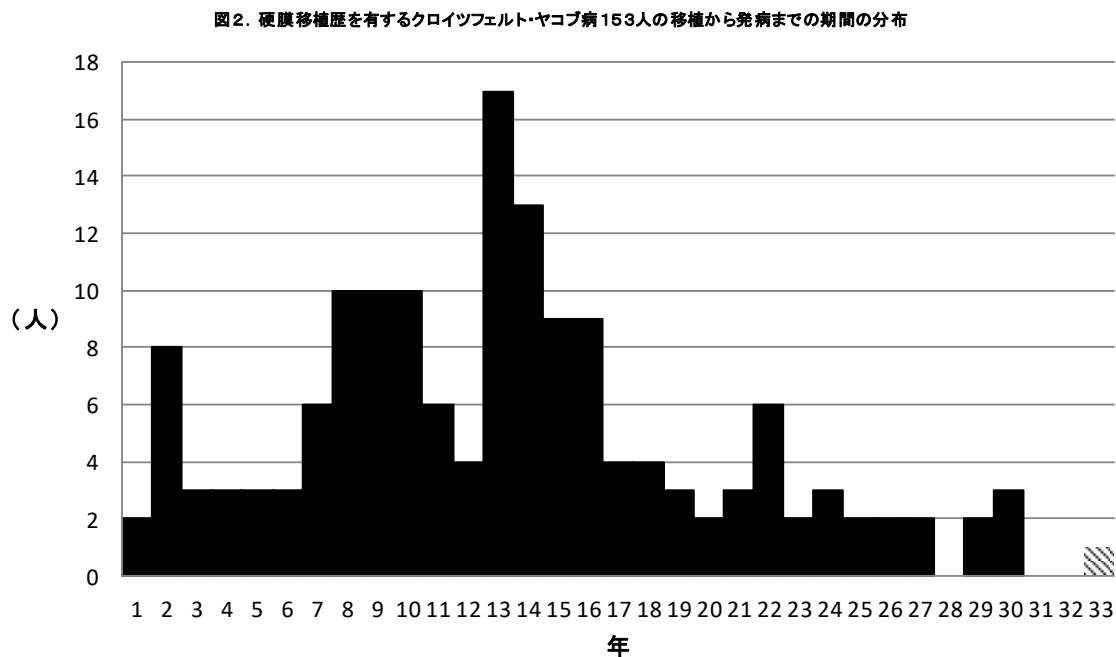
移植年	移植から発病までの期間(年)																																	合計	
	1-10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	不詳										
1975																																1	1		
76																																		0	
77																																		0	
78													1	1																			2		
79						1					1																						2		
1980							1	1																								1	3		
81	1				1																												4		
82	4				2	1								1																			8		
83	6				1	5	1						1																1			1	16		
84	12	2			4	1	1	1	1	2			1	1						2								1					28		
85	12	1	1		2	2			2	2			1	2																		2	26		
86	10	1	2		3	2	4	4	2					3																			31		
87	8	2	1		3	1			2				1																			1	23		
88	1						1						1																					4	
89	2																																	2	
1990													1																					1	
91	1																																	1	
92																																			0
93	1						1																												3
合計	58	6	4	17	13	9	9	4	4	4	3	2	3	6	2	3	6	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	155			

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155人の発病年の分布



斜線は2021年2月のサーベイランス委員会で新たにdCJDと認められた例である。

図2. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者155人の移植から発病までの期間の分布



斜線は2021年2月のサーベイランス委員会で新たにdCJDと認められた例である。

### Ⅲ. 分担研究報告





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

**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～2020年)**

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

**研究要旨**

1999年4月から2021年2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はプリオン病と認定された症例は3975人にのぼり、2019年9月から366人増加した。主な病態分類別の分布は、孤発性CJDが3030人（76.2%）、遺伝性CJDが676人（17%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）が156人（3.9%）、硬膜移植歴を有するCJDが92人（2.3%）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な要因と考えられる。

**A. 研究目的**

クロイツフェルト・ヤコブ病（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、ミオクロヌスなどの神経症状を呈し、無動性無言状態を経て死亡する致死的な神経変性疾患である。本研究の目的は、プリオン病の全国サーベイランスのデータベースを分析し、わが国のプリオン病の疫学像を概観することにある。

**B. 研究方法**

**（サーベイランス体制・情報源）**

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

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査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2021年2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はプリオン病と認定された3975人（昨年度から366人増加）を分析対象とした。なお、硬膜移植歴を有するCJD（dCJD）については、CJDサーベイランス委員会の設置以前に実施された1996年の全国調査および1997～99年の類縁疾患調査によりdCJDと認定された65人を合わせた合計155人（2019年9月から1例増加）を分析対象とした。

**（倫理面への配慮）**

対象者の個人情報（生年月日、性別、氏名（イニシアルのみ）、住所（都道府県のみ）のみ）を収集し

ており、個人を特定できる情報の収集は行っていない。CJDサーベイランスの実施には、すでに金沢大学の倫理審査委員会で承認されている。

## C. 研究結果

### (概要)

1999年4月から2021年2月までに7939人の患者情報が収集され、3975人がプリオン病と認定された(2019年9月から366人増)。孤発性CJD (sCJD) が3030人(76.2%)、遺伝性CJD (gCJD) が676人(17%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker病、GSS) が156人(3.9%)、dCJDが92人(2.3%)、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16人だった。dCJDの発病者は2016年以来認めていなかったが、2020年に1例の新規発症が確認された。3975人の内、1708人(43%)が男性、2267人(57%)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1.1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。2014年の発病者数が最も多く、296人だった。図1.2内の2019年9月以降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。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88.1%と占めているが、確実例の割合は11.7%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71歳(64, 77歳)、vCJDでは48歳、dCJDでは61.5歳(49.8, 69歳)、gCJDでは75歳(67, 81歳)、GSSでは56歳(49, 61歳)、FFIでは55.5歳(52, 58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)

2021年2月までに3548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か月(6, 23か月)、vCJDでは42.4か月、dCJDでは14か月(10, 25か月)、gCJDでは18か月(10, 35か月)、GSSでは65.5か月(39, 98.8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ため、主な病型ごとに発病から無動性無言に至るまでの期間(月)の中央値(四分位範囲)も計算した。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, 45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<sup>1-3)</sup>では概ね横ばいであるのに対し、わが国では増加傾向にある。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<sup>4)</sup>。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 (EUROCJD) は、EU諸国における国ごとのCJD死亡数の年次推移を公開している<sup>1)</sup>。世界全体において近年、プリオン病患者数の増加を明確に示した国は、わが国と米国の2国だけである。英国や米国では、独自のサーベイランスシステムを構築し、CJDの発病動向を監視している<sup>2,3)</sup>。ただし、これらのサーベイランスシステムは本邦のものとは異なり、基本的には死亡例のみを扱っている。わが国のサーベイランスでは、3つの情報源（B. 研究方法を参照）をもとに直接、主治医と対象患者に調査協力を依頼し、同意が得られた症例の追跡調査を行っている。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<sup>4)</sup>。これまでの調査から得られた潜伏期間を併せて考えると、ピークは過ぎていると推測できるが、今後も国内でdCJDの患者が発病することが推察される。2020年には新たに1例、dCJDの発生が確認された。dCJDの発病監視と追跡は、引き続きCJDサーベイランス委員会の重要な課題と言える。

## E. 結論

全国サーベイランスのデータベースを用いて、

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

## [参考文献]

- 1) EUROCJD:  
<http://www.eurocjd.ed.ac.uk/>
- 2) THE NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT (NCJDRSU):  
<http://www.cjd.ed.ac.uk/surveillance>
- 3) National Prion Disease Pathology Surveillance Center:  
<http://case.edu/med/pathology/centers/npdpssc>
- 4) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, et al. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. *J Epidemiol* 2015; 25:8-14.
- 5) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, et al. Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease - Japan, 1975-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly 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, 濱口 毅, 山田正仁, 水澤英洋. 全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の記述疫学(1999-2020). 第31回日本疫学会学術総会, 佐賀 (WEB), 1.27-29, 2021.

## 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

【表 1】病態分類別の性・発病年齢分布

	Overall, N = 3,975 <sup>1</sup>	sCJD <sup>2</sup> , N = 3,030 <sup>1</sup>	vCJD, N = 1 <sup>1</sup>	dCJD, N = 92 <sup>1</sup>	gCJD <sup>3</sup> , N = 676 <sup>1</sup>	GSS, N = 156 <sup>1</sup>	FFI, N = 4 <sup>1</sup>	その他 <sup>4</sup> , N = 16 <sup>1</sup>
性別								
女	2,267 (57%)	1,721 (57%)	0 (0%)	53 (58%)	404 (60%)	79 (51%)	1 (25%)	9 (56%)
男	1,708 (43%)	1,309 (43%)	1 (100%)	39 (42%)	272 (40%)	77 (49%)	3 (75%)	7 (44%)
年齢階級								
10～19 歳	4 (0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2.2%)	2 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
20～29 歳	11 (0.3%)	1 (<0.1%)	0 (0%)	5 (5.4%)	2 (0.3%)	3 (1.9%)	0 (0%)	0 (0%)
30～39 歳	40 (1.0%)	15 (0.5%)	0 (0%)	9 (9.8%)	3 (0.4%)	13 (8.4%)	0 (0%)	0 (0%)
40～49 歳	121 (3.1%)	67 (2.2%)	1 (100%)	7 (7.6%)	18 (2.7%)	25 (16%)	1 (25%)	2 (12%)
50～59 歳	492 (12%)	352 (12%)	0 (0%)	21 (23%)	52 (7.7%)	64 (41%)	2 (50%)	1 (6.2%)
60～69 歳	1,144 (29%)	926 (31%)	0 (0%)	26 (28%)	144 (21%)	43 (28%)	1 (25%)	4 (25%)
70～79 歳	1,463 (37%)	1,188 (39%)	0 (0%)	20 (22%)	241 (36%)	7 (4.5%)	0 (0%)	7 (44%)
80～89 歳	648 (16%)	454 (15%)	0 (0%)	2 (2.2%)	190 (28%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (12%)
90～歳	41 (1.0%)	18 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	23 (3.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
不明	11	9	0	0	1	1	0	0

<sup>1</sup> Statistics presented: n (%)

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

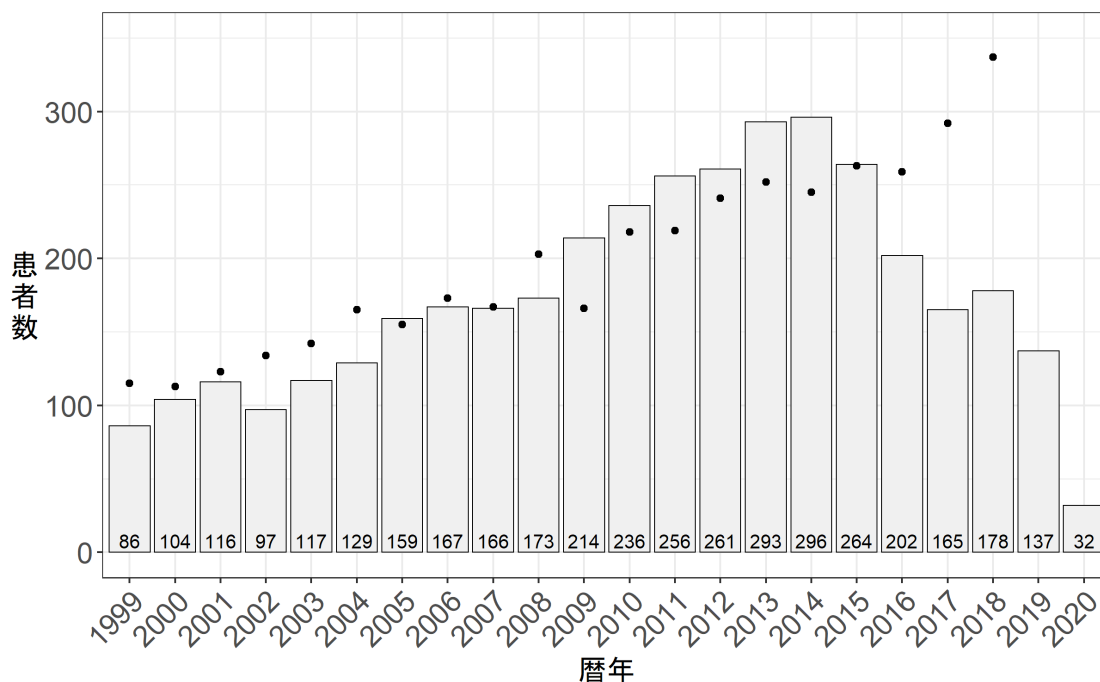
dCJD : 硬膜移植歴を有する CJD    FFI : 致死性家族性不眠症    vCJD : 変異型 CJD

<sup>2</sup> プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

<sup>3</sup> 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。

<sup>4</sup> 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。

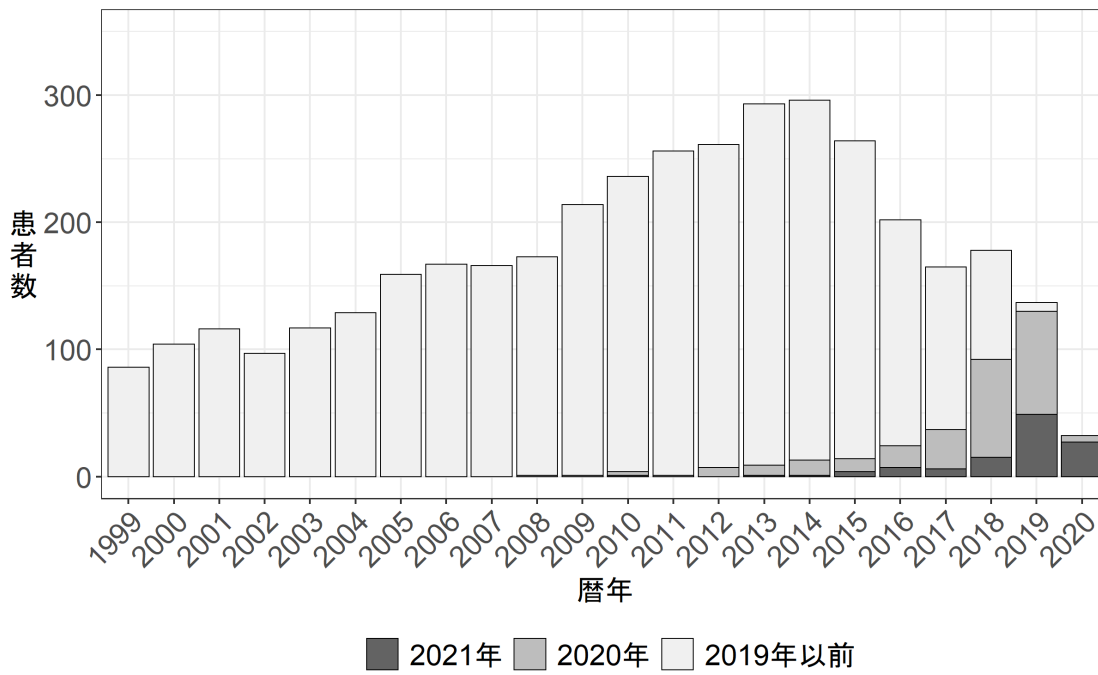
【図 1.1】サーベイランス登録患者数と人口動態調査によるプリオン病死亡者数の推移



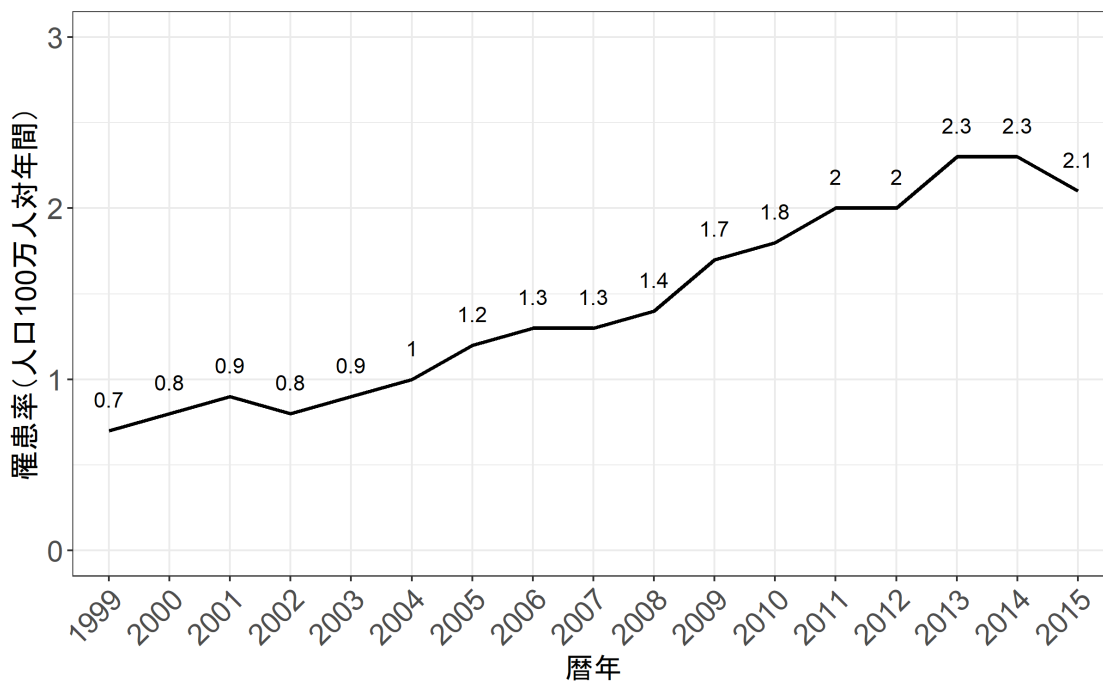
1) ICD-10 の A81.0 (クロイツフェルト・ヤコブ病)、A81.8 (中枢神経系のその他の非定型ウイルス感染症) の合計をプリオン病と定義した。グラフ内の黒点が人口動態調査によるプリオン病の死亡者数を表す。

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 1.2】 2019 年以降のサーベイランス登録患者数の増加数の推移

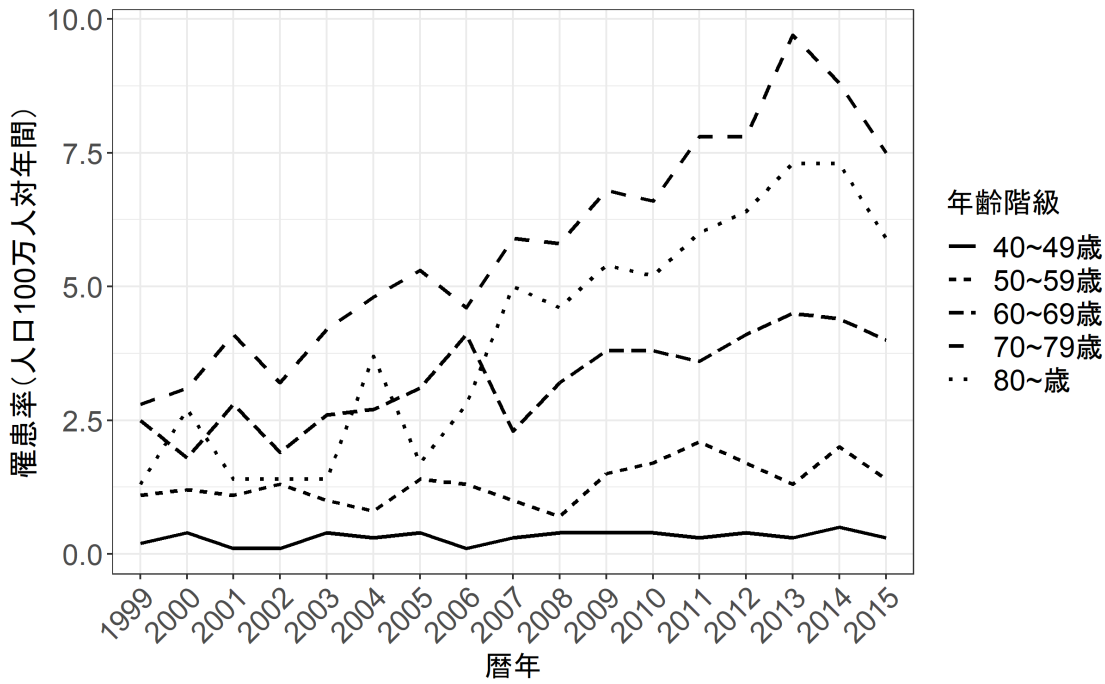


【図 2】 罹患率の推移

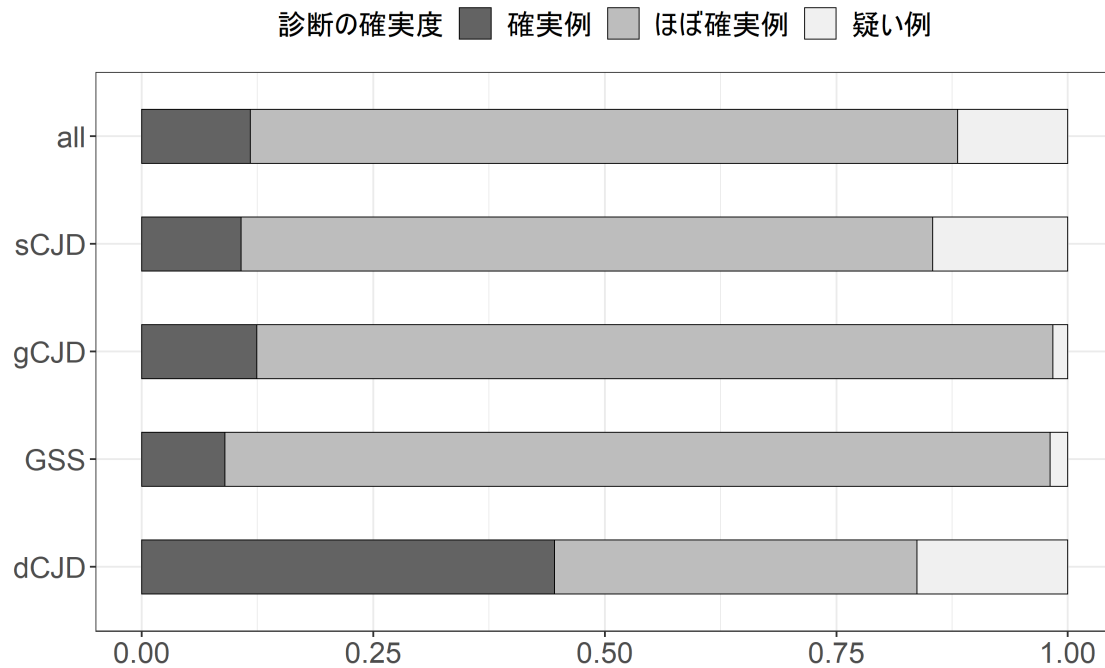


1) 罹患率の計算には直前の国勢調査の結果を用いた。

【図3】年齢階級別罹患率の推移

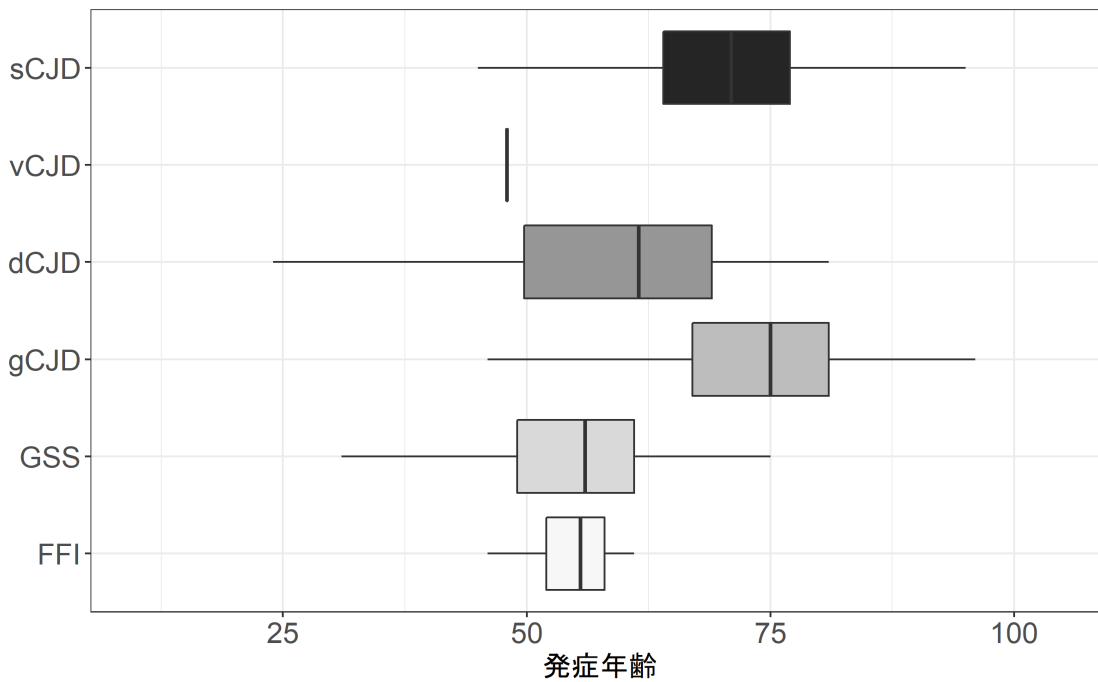


【図4】主な病型ごとの診断の確実度の割合



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

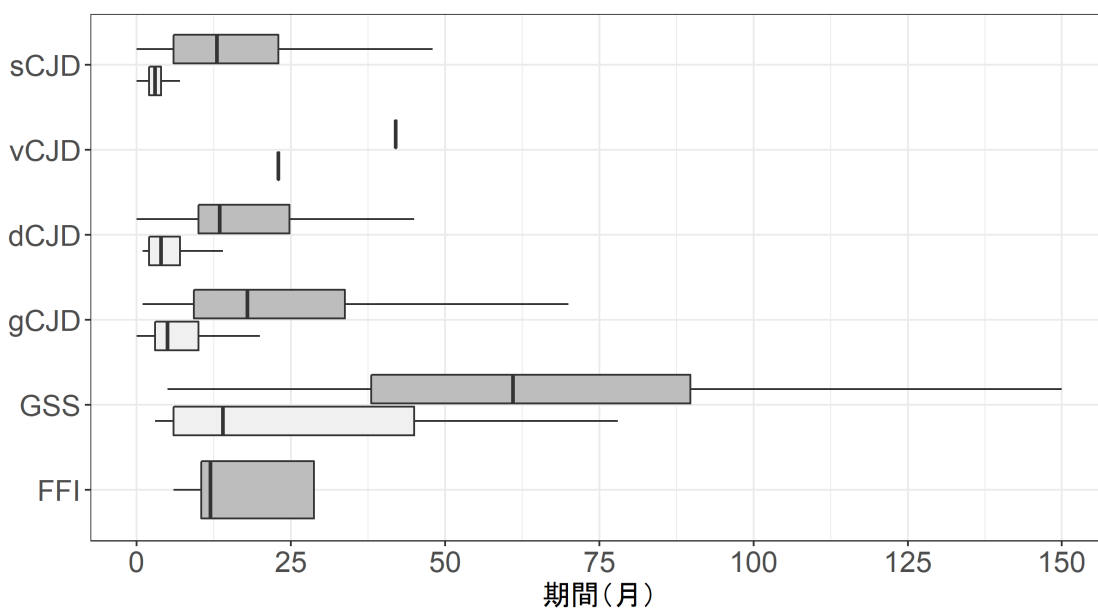
【図 5】 主な病型の発病時年齢分布



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

▨ 死亡 ▨ 無動性無言



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  
 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データの管理・運用の研究**

研究分担者：金谷泰宏 東海大学医学部臨床薬理学

**研究要旨**

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

**A. 研究目的**

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

**B. 研究方法**

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

**（倫理面への配慮）**

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

**C. 研究結果**

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

**D. 考察**

2009～2014年度までに923例の登録があり、2014年度は難病法の施行に伴う準備で38例と少なく、この年度を除いた平均で約180例程度の新規登録がなされている。一方、指定難病として衛生行政報告される報告数は約400例で安定していることから、200例程度が毎年、継続申請されることになる。本疾患は、指定難病である一方、感染症法の5類感染症として全数把握の対象とされているが、今回の調査対象年度における感染症発生動向調査では年平均250例の症例が報告され

ており、両制度で比較すると本調査は全発生件数の70%程度をカバーできていることとなる。しかしながら、難病法の施行に伴い、重症度を満たしたプリオン病のみが調査の対象となることから把握率、得られるデータの精度は低下せざるを得ない。このため、把握率の向上に向けて、感染症発生動向調査データの取得が求められる。しかしながら、本調査シートは、平成10年の感染症法施行時から変更されておらず、プリオン病の診断基準の更新に合わせた見直しが必要となる。

また、国の申請データで把握された結果とCJDサーベイランス委員会における調査結果との比較において、遺伝性プリオン病の比率が69例(7.5%)と委員会調査の19.9%と比較して著しく低い傾向が示された。また、遺伝子変異の分布について、V180I 39.1%、P102L 18.8%は、ほぼサーベイランス委員会の結果と一致したが、E200K、M232Rは、各2例ずつと低く、さらなる診断精度の向上が必要と考えられる。

現在、過去に集積された典型例を人工知能に機械学習させることで、診断精度の向上が可能か、技術的な検証も試みているところである。

## E. 結論

2009から2014年度までに特定疾患治療研究事業で把握された症例を解析し、診断精度について、サーベイランス委員会の結果と比較を試みた。特

に、遺伝性プリオン病については、十分な検査が行われていない症例もあることから、さらなる診断精度の向上に向けた取り組みが必要であり、全国規模での症例把握の精度の向上に向けて、難病法と合わせて感染症法に基づく感染症発生動向調査データの活用も考慮する必要が示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
 分担研究報告書  
 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

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

研究分担者：塚本 忠	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院脳神経内科
研究分担者：水澤英洋	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：矢部一郎	北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野 神経内科学教室
研究分担者：青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学
研究分担者：村井弘之	国際医療福祉大学医学部神経内科学
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学脳神経病態学
研究分担者：田中章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
研究分担者：小野寺理	新潟大学脳研究所神経内科学
研究代表者：山田正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：濱口 毅	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：望月秀樹	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
研究分担者：道勇 学	愛知医科大学内科学講座神経内科
研究分担者：阿部康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
研究分担者：松下拓也	九州大学病院神経内科
研究協力者：高橋良輔	京都大学大学院医学研究科臨床神経学

**研究要旨**

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

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

**B. 研究方法**

サーベイランス事務局から依頼した調査票のデータならびに事務局に届いた調査票のデータを基に2011年以降の未回収調査票の数を調べた。また、サーベイランス委員会のデータをもとに、剖検率を調べた。

**（倫理面への配慮）**

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

**C. 研究結果**

- ①関東圏（栃木県、埼玉県、茨城県、千葉県、東京都）のサーベイランス業務を遂行した。
- ②2011年から2018年までのサーベイランス調査票の2020年末までの未回収数・率を調べた。北海道ブロック（未回収率0%）、神奈川・静岡・山梨

ブロック（4.0%）、石川・富山・福井ブロック（1.2%）、愛・岐阜・三重ブロック（4.5%）、九州・山口・沖縄ブロック（7.9%）は回収率がかねてからよいが、近畿（大坂・滋賀・京都・兵庫・奈良・和歌山）ブロックの未回収率が18.6%と改善している。他のブロックでは東北ブロックの未回収率が23.7%（昨年34%から改善しているが）、残るブロックの未回収率は20%未満である。

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

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

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

#### D. 考察

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

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91:1158-1165.
- 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 Creutzfeldt-Jakob disease and history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1140-1146.

##### 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  
 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

令和2年北海道地区のプリオン病サーベイランス状況について

研究分担者：矢部一郎 北海道大学大学院医学研究院神経内科

**研究要旨**

2019年11月から2020年10月にかけて、Creutzfeldt-Jakob病（CJD）が疑われた9名のサーベイランスを実施し、孤発性CJD（sCJD）1名と遺伝性CJD4名を報告した。さらに、北海道地区において1999年より2018年のサーベイランス期間を5年毎、4期に分類した場合、北海道におけるsCJDの罹患率は増加傾向にあった。また、北海道内の地域別にみるとsCJDは札幌市を含み人口密度が高い石狩振興局以外の地域で発生が多く、その原因として、石狩振興局以外での一次産業従事者の割合が高いことが考えられた。

**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11月～令和2年10月までの間に北海道地区でCJDが疑われた9名のサーベイランスを実施し、孤発性CJD（sCJD）ほぼ確実例および疑い例が1名（男性1名、女性0名、年齢68歳）、遺伝性CJD4名（M232R変異1例、V180I変異3例、男性2例、女性2例、平均年齢79.8歳）、CJD非該当例4例、（男性4名、女性0名、70.8歳）であった。否定例は白質脳症、脳腫瘍、自己免疫性脳炎、レビー小体型認知症が各1例であった。

北海道地区におけるプリオン病の罹患率について報告した。年度別の発症患者数は、2018年まで

の20年間（241名）で、平均12.1名/年の発症、罹患率2.24（発症数/100万人/年）であった。

サーベイランス期間を5年毎、4期に分類すると、1999年から2003年までの第1期5年間は平均6.6名/年、罹患率1.23（人/100万人/年）であったが、2004年から2008年までの第2期5年間は平均12.4名/年、罹患率2.30（人/100万人/年）、2009年から2013年までの第3期5年間は平均13.6名/年、罹患率2.53（人/100万人/年）、2014年から2018年までの第4期5年間は平均15.6名/年、罹患率2.90（人/100万人/年）と増加を認めた。その内訳を見ると、孤発性CJDの増加が全体の罹患率と並行していた。

この北海道地区のCJD及びsCJD罹患率について、北海道内の地域別に検討を行った。北海道の人口550万人のうち、札幌市を含み、比較的狭い範囲に人口が集中している石狩振興局に居住するのは42.5%、石狩振興局以外は57.5%である。石狩振興局以外のsCJD罹患率は67%であり、sCJDの発生は地域でより多い傾向があった。上記の理由として、職業歴に着目したところ、北海道地区では、職業記載のあった107例において、第一次産業従事者が26.2%を占めており、一方で北海道における第一次産業従事者の割合は7.4%であった。石狩振興局における同じく第一次産業従事者は1.1%であり、石狩振興局以外では、11.4%であり、地域ではより第一次産業従事者人口が高いことが関与している可能性が考えられた。

**D. 考察**

sCJDは近年諸外国でも増加傾向であることが報告されている。過去の地域、国別のsCJD罹患率あるいは死亡率は0.6-1.7の間であり、北海道では

それよりも多い傾向にある。国外からの既報において環境因として報告されているのは、教育歴、医療従事者である。北海道地区の検討では、sCJD患者のうち医療従事者は6例(5.6%)であり、人口における医療・福祉関係者の割合(13.4%)と比べむしろ少ない傾向であった。

## E. 結論

1. CJDが疑われた9名のサーベイランスを実施し、sCJD 1名と遺伝性CJD 4名を報告した。
2. サーベイランス期間を5年毎、4期に分類した場合北海道におけるsCJDの罹患率は増加傾向にある。
3. sCJDは石狩振興局以外の地域で発生が多い。
4. sCJDは第一次産業従事者で多く発生している。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nomura T, Iwata I, Naganuma R, Matsushima M, Satoh K, Kitamoto T, Yabe I. A patient with spastic paralysis finally diagnosed as V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease 9 years after onset. *Prion* 2020; 14:226-231.

### 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  
 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

**東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況**

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

**研究要旨**

【目的】東北地方におけるプリオン病の疫学、臨床症状等を調査し、解析する。

【方法】2020年度（令和2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った。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、2020年度の1年間で25例であった。内訳としては、青森県1例、岩手県6例、宮城県2例、秋田県6例、福島県5例、山形県5例であった。獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病0例、遺伝性プリオン病の症例は2例であった。本年度剖検数は0例であった。

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

**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。

例であった（図）。

**B. 研究方法**

2020年度（令和2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った。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。

**令和2年度 東北地方  
プリオン病疑い症例数**



• 青森	1 例
• 岩手	6 例
• 秋田	6 例
• 宮城	2 例
• 山形	5 例
• <u>福島</u>	<u>5 例</u>
• 計	25 例

**（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、2020年度の1年間で25例であった。内訳としては、青森県1例、岩手県6例、宮城県2例、秋田県6例、福島県5例、山形県5例であった。獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病0例、遺伝性プリオン病の症例は2例であった。本年度剖検数は0

平均年齢は71.7歳、男性15例、女性10例であった。プリオン病を否定できた症例は1例となった。

### 令和2年度調査症例

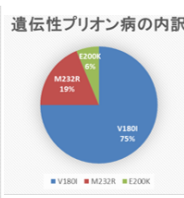
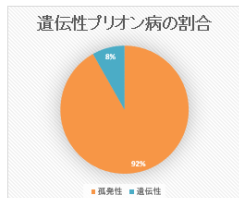
Nd.	サーベイランスNo.	性別	年齢	県	備考
1	7241	男	73	福島	
2	7262	男	64	福島	
3	7287	男	73	岩手	V180I
4	7289	男	68	福島	E200K
5	7299	男	47	山形	
6	7330	女	64	青森	
7	7340	男	59	秋田	
8	7341	男	70	秋田	
9	7345	男	78	宮城	
10	7373	女	75	秋田	
11	7478	男	60	岩手	
12	7486	女	85	秋田	
13	7501	女	83	山形	
14	7515	男	64	岩手	
15	7611	男	65	山形	
16	7628	女	69	山形	
17	7676	男	71	福島	
18	7685	女	30	岩手	
19	7688	女	61	秋田	否定
20	7692	女	96	秋田	
21	7693	男	70	山形	
22	7698	女	74	宮城	
23	7700	女	66	岩手	
24	7740	男	74	福島	
25	7808	男	82	岩手	

計 25例  
 平均年齢 71.7歳  
 男性15 女性10  
 否定例 1例  
 遺伝性プリオン病 2例

遺伝子変異を伴うプリオン病の症例は今年度は2例を見いだすことができた。他は孤発性のプリオン病であった。

### 令和2年度東北地方(6県)総計

例数(n)	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(H28)	26	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	9
例数(H24)	11	0	0	0	5
例数(H23)	14	1	0	0	1
計	206	18	0	0	44



### D. 考察

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

### E. 結論

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

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 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  
 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 新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野

**研究要旨**

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

**A. 研究目的**

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

**B. 研究方法**

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

**（倫理面への配慮）**

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

**C. 研究結果**

令和2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34件あり、全例の臨床情報が確認できた。うち25例を、令和2年9月と令和3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 definite 1例、probable 11例、possible 4例、遺伝性CJD probable 2例、possible 1例、プリオン病否定例 5例、判定保留 1例であった。

**D. 考察**

令和2年度の新潟・群馬・長野3県におけるCJDの発生状況は例年とくらべ、やや多いと考えられた。

**E. 結論**

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

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

**1. 論文発表**

なし

**2. 学会発表**

なし

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

**1. 特許取得**

なし

**2. 実用新案登録**

なし

**3. その他**

なし



厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
 分担研究報告書  
 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

**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**

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

2020年の調査症例数は42件だった。プリオン病と認定されたのは26例（63.4%）、プリオン病が否定されたのは13例（31.9%）だった。調査例数は例年通りで大きな変化は認めていない。20例が孤発性CJD、6例が遺伝性CJD、獲得性CJDは認めなかった。遺伝性CJDのうち2例は本地域に多いE200K変異を有していた。2020年はインシデント症例を認めなかった。

**A. 研究目的**

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

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

**B. 研究方法**

本研究では、患者の主治医が記載した臨床調査個人票をもとに2020年度の神奈川県・静岡県・山梨県でのプリオン病患者の臨床像を調査した。

**（倫理面への配慮）**

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

**C. 研究結果**

2020年の調査症例数は42件で、例年通りであり大きな変化は認めなかった。プリオン病と認定されたのは26例（63.4%）、プリオン病が否定され

たのは13例（31.9%）だった。否定例の内訳は、脳炎・脳症 4例、てんかん 2例、脊髄小脳変性症 2例、傍腫瘍症候群 2例、血管炎 1例、アルツハイマー型認知症 1例、レビー小体型認知症 1例だった。また26例のプリオン病のうち、20例が孤発性CJD、6例が遺伝性CJD、獲得性CJDは認めなかった。遺伝性CJDのうち2例は、本地域に多いE200K変異を有していた。

2020年は調査の結果、インシデントに該当する症例はみとめなかった。

COVID-19感染流行のため、訪問調査はおこなにくくなっており、リモート調査が多くなったため、手続きがやや煩雑となり個々の症例の調査に時間がかかるようになっている。

**D. 考察**

本地域でのプリオン病の調査例数に大きな変化はなかった。

次年度もCOVID-19感染流行が持続することが予測されるため、リモート調査でも精度を確保したうえで調査時間の短縮を図る工夫が必要と考えられる。

**E. 結論**

2020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、20例の孤発性CJD、6例の遺伝性CJD（うち2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**

- 1) Kitazawa Y, Kishida H, Kimura K, Miyaji Y, Higashiyama Y, Joki H, Doi H, Takeuchi H, Ueda N, Tanaka F. Relationships between EEG and MRI findings in V180I and M232R genetic Creutzfeldt-Jakob disease. American Epilepsy Society 2020, Seattle (WEB), December 4-8, 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  
 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

**プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討**

研究分担者：濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究協力者：村松大輝	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（脳神経内科）
研究分担者：阿江竜介	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究協力者：中村好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究分担者：北本哲之	東北大学大学院病態神経学分野
研究分担者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究代表者：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）

**研究要旨**

プリオン病の発症における年齢と性別の影響について検討した。1999年4月から2019年9月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録され、確実例あるいはほぼ確実例と判定された孤発性Creutzfeldt Jakob病（sCJD）、遺伝性プリオン病、硬膜移植後CJD（dCJD）を対象とした。2019年9月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録された患者数はsCJDが2378例（男性1016例、女性1362例）、遺伝性プリオン病が730例（男性306例、女性424例）、dCJDが81例（男性35例、女性46例）であり、それぞれ女性が多かった。我が国の2000年の人口で調整した人口100万人当たりの年齢調整罹患率は、sCJDが男性0.66/年、女性0.88/年、遺伝性プリオン病が男性0.20/年、女性0.26/年、dCJDが男性0.017/年、女性0.025/年であり、sCJDでは女性の年齢調整罹患率は男性と比較して有意に高かった。sCJDの10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率では、70歳代が最も高かった（男性3.6/年、女性3.8/年）。遺伝性プリオン病では女性が男性に比べて有意に発症時年齢が高く、罹病期間が長かった。V180I変異、P102L変異、E200K変異では女性患者が男性患者よりも多かった。10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率では、V180I変異は男女とも80歳代が最も高く（男性1.0/年、女性1.2/年）、E200K変異は男女とも60歳代が最も高く（男性0.14/年、女性0.11/年）、M232R変異は女性が60歳代（0.13/年）、男性は70歳代（0.17/年）で最も高く、P102L変異は女性が50歳代（0.12/年）、男性が60歳代（0.14/年）で最も高く、変異ごとに違いがみられた。dCJDでは男女とも70歳代の罹患率が最も高かった。sCJDでは女性の年齢調整罹患率は男性と比較して有意に高かった。sCJD、dCJDでは男女とも70歳代での罹患率が最も高く、遺伝性プリオン病では罹患率が高い年代は性別や変異ごとに違いがみられた。

**A. 研究目的**

Creutzfeldt-Jakob病（CJD）はヒトのプリオン病の代表的疾患であり、脳における海綿状変化と異常プリオン蛋白蓄積を特徴とする。ヒトのプリオン病は原因により孤発性CJD（sCJD）、遺伝性プリオン病、獲得性プリオン病に分類される。我が国のプリオン病発症率は人口100万人あたり年間約1～2人である<sup>1)</sup>。我が国のプリオン病患者は70歳代に発症することが多く、sCJD、遺伝性プリオン病、硬膜移植後CJD（dCJD）では男性発症者数よりも女性発症者数が多い<sup>1)</sup>。本研究ではプリオン病の発症における年齢と性別の影響について

検討した。

**B. 研究方法**

1999年4月から2019年9月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録され、確実例あるいはほぼ確実例と判定されたsCJD、遺伝性プリオン病、dCJDを対象とした。人口動態統計の基本人口を基に粗罹患率、年齢・性別罹患率を算出した。年齢調整罹患率は2000年の人口を用いて直接法にて算出した。

### (倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

2019年9月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録された患者数はsCJDが2378例（男性1016例、女性1362例）、遺伝性プリオン病が730例（男性306例、女性424例）、dCJDが81例（男性35例、女性46例）であり、それぞれ女性が多かった。我が国の2000年の人口で調整した人口100万人当たりの年齢調整罹患率は、sCJDが男性0.66/年、女性0.88/年、遺伝性プリオン病が男性0.20/年、女性0.26/年、dCJDが男性0.017/年、女性0.025/年であり、sCJDでは女性の年齢調整罹患率は男性と比較して有意に高かった。sCJDは30歳から106歳で発症がみられ、10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率では、70歳代が最も高かった（男性3.6/年、女性3.8/年）。80歳代（男性3.1/年、女性2.5/年）では男性の罹患率が有意に高く、40歳代（男性0.14/年、女性0.15/年）、50歳代（男性0.59/年、女性0.91/年）、60歳代（男性2.0/年、女性2.2/年）、70歳代では女性の罹患率が有意に高かった。sCJDでは発症時年齢、無動性無言あるいは死亡までの期間（罹病期間）、プリオン蛋白（PrP）遺伝子コドン129多型、コドン219多型に男女差を認めなかった。遺伝性プリオン病では女性が男性に比べて有意に発症時年齢が高く、罹病期間が長かった。V180I変異は男性129例、女性243例であり、我が国の2000年の人口で調整した人口100万人当たりの年齢調整罹患率は、男性0.07/年、女性0.14/年であった。10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率は、男女とも80歳代が最も高かった（男性1.0/年、女性1.2/年）。E200K変異は男性45例、女性50例であり、我が国の2000年の人口で調整した人口100万人当たりの年齢調整罹患率は、男性0.03/年、女性0.04/年であった。10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率は、男女とも60歳代が最も高かった（男性0.14/年、女性0.11/年）。M232R変異は男性48例、女性43例であり、我が国の2000年の人口で調整した人口100万人当たりの年齢調整罹患率は、男女とも0.03/年であった。10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率は、女性が60歳代（0.13/年）、男性は70歳代（0.17/年）で最も高かった。P102L変異は男性59例、女

性65例であり、我が国の2000年の人口で調整した人口100万人当たりの年齢調整罹患率は、男女とも0.04/年であった。10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率は、女性が50歳代（0.12/年）、男性が60歳代（0.14/年）で最も高かった。dCJDの10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率は、男女とも70歳代が最も高かった（男性0.053/年、女性0.064/年）。病型（プラーク型あるいは非プラーク型）、硬膜移植時年齢、硬膜移植から発症までの潜伏期間、発症時年齢、罹病期間、PrP遺伝子コドン129多型、コドン219多型に男女差を認めなかった。硬膜移植部位は女性ではテント下に移植された例が有意に多かった。硬膜移植の原因になった疾患では腫瘍や三叉神経痛あるいは顔面神経麻痺が女性に多かった。

### D. 考察

sCJDでは女性の年齢調整罹患率は男性と比較して有意に高かった。我が国では、年齢調整罹患率はsCJD、dCJDでは女性が高く、遺伝性プリオン病は男性で高いと報告されているが、オーストラリアではsCJDの年齢調整罹患率に男女差を認めないという報告<sup>2)</sup>や、米国ではプリオン病の年齢調整罹患率は女性よりも男性が高いと報告されており<sup>3)</sup>、国々により男女の罹患率は異なっていた。マウスを用いたプリオン感染実験では、メスのマウスの潜伏期間はオスのマウスと比較して短かく<sup>4)</sup>、エストロゲンやアンドロゲンといった性ホルモンがプリオン感染に影響を与えたと報告<sup>5)</sup>があるが、女性のsCJD年齢調整罹患率が男性と比較して高かった明確な理由は不明である。sCJDでは男女とも70歳代での罹患率が最も高かった。ドイツ<sup>6)</sup>やオーストラリア<sup>7)</sup>、台湾<sup>8)</sup>といった国々でも70歳代に罹患率のピークがみられたが、遺伝性プリオン病では、罹患率が高い年代は性別や変異ごとに違いがみられた。

### E. 結論

sCJDでは女性の年齢調整罹患率は男性と比較して有意に高かった。sCJD、dCJDでは男女とも70歳代での罹患率が最も高く、遺伝性プリオン病では罹患率が高い年代は性別や変異ごとに違いがみられた。

### [参考文献]

1) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N,

- Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Kuzuhara S, Inuzuka T, Takeda M, Kuroda S, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M, Sadakane A, Yamada M. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 2010; 133:3043-3057.
- 2) Collins S, Boyd A, Lee JS, Lewis V, Fletcher A, McLean CA, Law M, Kaldor J, Smith MJ, Masters CL. Creutzfeldt-Jakob disease in Australia 1970-1999. *Neurology* 2002; 59:1365-1371.
  - 3) Maddox RA, Person MK, Blevins JE, Abrams JY, Appleby BS, Schonberger LB, Belay ED. Prion disease incidence in the United States: 2003-2015. *Neurology* 2020; 94:e153-e157.
  - 4) Loeuillet C, Boelle PY, Lemaire-Vieille C, Baldazza M, Naquet P, Chambon P, Cesbron-Delauw MF, Valleron AJ, Gagnon J, Cesbron JY. Sex effect in mouse and human prion disease. *J Infect Dis* 2010; 202:648-654.
  - 5) Molloy B, McMahon HE. A cell-biased effect of estrogen in prion infection. *J Virol* 2014; 88:1342-1353.
  - 6) Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Vargas D, Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, Steinhoff BJ, Grasbon-Frodl EM, Kretzschmar HA, Zerr I. Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: a prospective 12-year surveillance. *Brain* 2007; 130:1350-1359.
  - 7) Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, Klug GM, Sutcliffe T, Giulivi A, Alperovitch A, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Poser S, Kretzschmar H, Rietveld I, Mitrova E, Cuesta Jde P, Martinez-Martin P, Glatzel M, Aguzzi A, Knight R, Ward H, Pocchiari M, van Duijn CM, Will RG, Zerr I. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology* 2005; 64:1586-1591.
  - 8) Lu CJ, Sun Y, Chen SS. Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Taiwan: a prospective 10-year surveillance. *Eur J Epidemiol* 2010; 25:341-347.
- F. 健康危険情報**  
なし
- G. 研究発表**
- 1. 論文発表**
- 1) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1140-1146.
  - 2) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91:1158-1165.
  - 3) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N. Focal sharp waves are a specific early-stage marker of the MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 2020; 14:207-213.
  - 4) 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. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 2020; 418:117094.
  - 5) Yamada M, Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging evidence for novel pathophysiology and pathogenesis. In: Lee SH ed. *Stroke Revisited: Pathophysiology of Stroke*. Springer, Singapore, 2020, pp81-94.

- 6) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. *日本医事新報* 2020; 5010:44.
- 7) 濱口 毅, 山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局 (増刊号: 病気とくすり 2021)* 2021; 72:199-203.
- 8) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病, 遅発性ウイルス感染症. 園生雅弘, 北川一夫, 青木正志 (編) *脳神経疾患最新の治療 2021-2023*, 南江堂, 東京, 2021, pp131-135.

## 2. 学会発表

- 1) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
- 2) 碓井雄大, 中野博人, 小松潤史, 疋島貞雄, 柏原健伸, 尾崎太郎, 島 綾乃, 柴田修太郎, 進藤桂子, 高橋良一, 池田篤平, 森永章義, 能登大介, 高橋和也, 野崎一朗, 坂井健二, 濱口 毅, 岩佐和夫, 小野賢二郎, 山田正仁. 孤発性 CJD 患者における脳波と年齢についての検討. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
- 3) 濱口 毅, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 坂井健二, 高尾昌樹, 村山繁雄, 岩崎 靖, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. Clinical features and new diagnostic criteria of MM2C type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.

- 4) Hamaguchi T, Yamada M. Evidence of Aβ propagation in human and animal models. 第 61 回日本神経病理学会総会学術研究会, 金沢 (WEB), 210.12-14, 2020.
- 5) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の伝播予防と治療法開発の展望. 第 38 回日本神経治療学会学術集会, 東京 (WEB), 10.28-30, 2020.
- 6) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の分類と臨床診断. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋 (現地・WEB), 11.26-28, 2020.
- 7) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋 (現地・WEB), 11.26-28, 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  
 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2年9月までに東海地区からプリオン病サーベイランスに登録された症例全例を対象として、臨床経過、神経学的所見、髄液所見、脳MRI所見、脳波所見、プリオン蛋白遺伝子解析などを調査しその結果を報告した。

**A. 研究目的**

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

**B. 研究方法**

我々が調査を担当し始めた平成29年4月から令和2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2年9月までに調査依頼を受けたのは129例であった。このうち、検討委員会において報告したのは98例。

sCJD症例は61例（確実例 16例、ほぼ確実例 29例、疑い例 16例）で愛知県 42例、岐阜県 10例、三重県 8例、大阪府 1例であった。gCJD症例は16例（V180I変異13例、GSS（P105L変異）1例、M232R変異 1例、E200K変異 1例）、非プリオン病症例は21例（脳炎 4例、てんかん・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）。

sCJDの平均発症年齢は68.51歳で、男女比は男性26例（42.6%）、女性35例（57.4%）であった。gCJDのうちV180I変異症例は平均発症年齢78.8歳で男性3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。兄もサーベイランス事業に登録されている。

**D. 考察**

平成29年4月から令和2年9月までの東海地区（愛知県、岐阜県、三重県）におけるCJDの発生状況は国内他県と比較し明らかな差違はないと考えられた。

**E. 結論**

最近の愛知、岐阜、三重の3県における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  
 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2020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415例について調査依頼があり、193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145例分の調査結果が未回収であった。その後に依頼のあった調査例を含めて、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、2020年10月末までの時点で155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

**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。

**C. 研究結果**

2015年4月以降2020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415例についての調査依頼があり、大阪府169例、兵庫県100例、京都府66例、滋賀県33例、奈良県31例、和歌山県16例であった。このうち193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145例分の調査結果が未回収であった。その後に依頼のあった調査例を含めて、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、2020年10月末までの時点で155例から調査結果の回答が得られている。

**D. 考察**

119例のほぼ確実例が確認され、91例が孤発性CJD、21例に遺伝子変異を認めた。V180I 12例、E200K 3例、M232R 2例、P102L 4例である。

**E. 結論**

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

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

**1. 論文発表**

なし

**2. 学会発表**

なし

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

**1. 特許取得**

なし

**2. 実用新案登録**

なし

**3. その他**

なし



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

**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：柚木太淳 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

**研究要旨**

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20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。2017年10月から2020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41例、うち孤発性CJD 33例、遺伝性CJD 8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19例であった。当該地区における1999年4月から2020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339例がプリオン病（確実、ほぼ確実、疑い）と判定された。その内訳は、弧発性CJD 273例（80.5%）、遺伝性CJD 60例（17.7%）、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 42例（70.0%）、M232R 10例（17.7%）、感覚自律神経ニューロパチー-p.Asp178fs 2例（3.3%）、E200K 2例（3.3%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（P102L）3例（5.0%）、家族性致死性不眠症D178N 1例（1.7%）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。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。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2020年9月）について、中国四国各県のCJD担当専門医の協力のもとに電話・訪問調査を行い、定期的に関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2020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41例、うち孤発性CJD 33例、遺伝性CJD 8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19例であった。当該地区における1999年4月から2020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339例がプリオン病（確実、ほぼ確実、疑い）と判定された。その内訳は、弧発性CJD 273例（80.5%）、遺伝性CJD 60例（17.7%）、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 42例(70.0%)、M232R 10例(17.7%)、感覚自律神経ニューロパチー p.Asp178fs 2例(3.3%)、E200K 2例(3.3%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(P102L) 3例(5.0%)、家族性致死性不眠症 D178N 1例(1.7%)の順であった。

#### D. 考察

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

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
 分担研究報告書  
 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P102LとV180I変異の頻度と発症年齢の分布**

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**

1999年～2019年での九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病サーベイランスでは581例がプリオン病と診断されており、このうち遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）と診断された例が84例、P102L ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群（GSS）と診断された例が84例であった。P102L GSSと診断された症例の79例が福岡・佐賀・鹿児島県の居住者で占められており、好発地域と考えられた。P102L GSSの平均発症年齢は57.0歳とV180I遺伝性CJD患者の発症年齢よりも低く、その分布は二峰性であった。発症年齢を45歳未満群とそれ以上群に分けても臨床像に明確な差は見られなかったが、45歳未満群では女性の頻度が高く、死亡までの期間が長い傾向が見られた。P102L GSSでは発症年齢に影響するその他の遺伝因子の存在が疑われる

**A. 研究目的**

九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病サーベイランスにおいて、相対的に頻度の高いP102L ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群（GSS）と高齢化により報告数が増加しているV180I変異遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）の頻度、生年、発症年齢の分布を比較する。

**B. 研究方法**

1999年～2019年での九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病サーベイランスにおいて、プリオン病と診断された症例について臨床的特徴を集計し、疾患タイプごとに比較した。

**（倫理面への配慮）**

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

**C. 研究結果**

1999年～2019年のサーベイランス期間中、山口・九州・沖縄地区においてプリオン病と診断された症例は581例であった。このうち孤発性CJD（sCJD）と診断された例は406例、遺伝性CJDと診断された例が84例、P102L GSSと診断された例が84例であった。したがって遺伝性プリオン病の50%をP102L GSSが占めていた

GSSの患者居住地は福岡・佐賀県で47例、鹿児島県で32例であり、三県で94%を占めていた

sCJD、V180I遺伝性CJD、P102L GSSの発症年齢の平均はそれぞれ70.1歳、79.3歳、57.0歳であった。sCJDは平均を中心として比較的対称的な発症年齢を示し（発症年齢の範囲：44-94歳）、V180I変異gCJDは66歳以降で比較的均等な分布を示す一方、P102L GSSでは40歳と55歳に二つのピークが見られ、二峰性の分布を示した。

P102L GSSについてその発症年齢が45歳未満発症群（12例）と45歳以降発症群（72例）の2群に分けて特徴を比較し、北部九州と南部九州の比率はそれぞれ6:5、40:29であり、有意な差は見られなかった。女性と男性の比率はそれぞれ8:4、35:37、死亡までの期間はそれぞれ2603.5日と1939.0日でいずれも有意な差はなかったが、45歳発症未満群では女性の頻度が高く、死亡までの期間が長い傾向が見られた。

**D. 考察**

福岡・佐賀県の有明海沿岸、鹿児島県は P102L GSS の集積地であり、九州・山口・沖縄地区の遺伝性プリオン病の半分を占めており、家族歴のある小脳症状患者を診た際は GSS を鑑別する必要がある。

P102L GSS の発症年齢は sCJD や V180I 変異 gCJD とは異なった分布を示し、比較的若年で発症する群と、55 歳程度で発症する群に分かれる

いずれの群でも臨床像に明らかな違いはなかったが、45歳未満で発症する群には女性の割合が高い傾向が見られた。

ヨーロッパ系人種の GSS では平均発症年齢は 51.6 歳で当地区の GSS の平均発症年齢に近いが、P102L 変異は GSS の 46% を占めるに過ぎない<sup>1)</sup> 漢人での報告では 12 例の P102L 変異 GSS の発症年齢の中央値は 50 歳で、女性と男性の比率は 8:4 と女性が高かった。一方、50 歳未満で発症した例はそれ以降に発症した例よりも早期に死亡する傾向があり、当地区での所見とは異なっていた<sup>2)</sup>。

P102L GSS については発症年齢の異なる群が存在しており、発症年齢に影響するその他の遺伝因子が存在している可能性がある。

## E. 結論

九州・山口・沖縄地区では P102L GSS が遺伝性プリオン病の半数を占めていた。また P102L GSS の発症年齢は二峰性を呈しており、V180I 遺伝性 CJD や sCJD とは異なる分布を示していた

### [参考文献]

- 1) Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, et al. Genetic prion disease: the EUROCD experience. *Hum Genet* 2005; 118:166-174.
- 2) Wang J, Xiao K, Zhou W, Shi Q, Dong XP. Analysis of 12 Chinese patients with proline-to-leucine mutation at codon 102-associated Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *J Clin Neurol* 2019; 15:184-190.

## 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  
 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**

これまでの検討からCJDの画像所見の特徴として、DWIにおける基底核や視床及び大脳皮質の高信号が最も特徴的と考えられた。そこで、サーベイランス症例について、尾状核/被殻または前頭葉を除く2カ所以上の大脳皮質のDWI高信号の有無を判定し、診断カテゴリーを評価した。その結果WHO診断基準でpossibleと診断された8例中7例でprobableと診断された。また、probableと診断された40症例では、発症からprobableとされた時期が、WHO基準では $4.4 \pm 5.4$ ヶ月だったのに対してMRI診断基準では $2.2 \pm 1.8$ ヶ月と有意に短縮された。また、病理にてdefiniteと診断された生前possible判定症例の3例のうち、MM2Tタイプの1例を除く2例で画像にてprobable症例と判定された。1例はMV2タイプ、もう1例がMM1+2タイプであった。

以上よりMRIのDWI高信号を診断基準に用いることによって、possibleからprobable症例の増加につながるのみならず、診断時期の早期化に寄与し、MMT2タイプ以外のdefinite症例の生前診断に有用と考えられた。

**A. 研究目的**

これまでの検討からCJDの画像所見の特徴として、DWIにおける基底核や視床及び大脳皮質の高信号が最も特徴的と考えられた。そこで、サーベイランス症例について、尾状核/被殻または前頭葉を除く2カ所以上の大脳皮質のDWI高信号の有無を判定し、診断カテゴリーを評価した。

**B. 研究方法**

サーベイランス症例のうちMRI画像が画像データベースに保存されている症例を用いた。MRIの診断基準は、DWIで尾状核/被殻または前頭葉を除く2カ所以上の大脳皮質の高信号を呈したものを、所見陽性と判定した。まず、probable 40症例について診断までの期間について検討した。

さらにpossible 8例についてMRI診断基準における判定カテゴリーの変化について検討を行った。また、possibleのうち死後病理にてdefiniteと診断された3例についてsubgenetic typeとの比較検討を行った。

**（倫理面への配慮）**

サーベイランスにて文書で研究への同意を取得している。画像や臨床情報は個人が特定できないようにして、評価に用いた。

**C. 研究結果**

サーベイランスでWHO基準によりpossibleと生前診断された8例のうち7例でMRI診断基準によりprobableと診断された。さらにWHO基準でprobable症例とされた40症例のうち、発症から診断までの期間がWHO基準の $4.4 \pm 5.4$  (mean $\pm$ SD)ヶ月に対し、MRI診断基準では $2.2 \pm 1.8$ ヶ月と診断期間の短縮が認められた。possible 8症例のうち病理によりdefiniteとされた3症例では、MM2Tタイプの1例のみMRI診断基準でカテゴリーの変化はなかったが、他の2例ではMRI診断基準でprobableと分類された。

**D. 考察**

今回の検討からWHO基準でpossibleとされた症例のうち8割程度でMRI基準でprobableと判定できることになり、さらにprobableと診断できるまでの期間が1~2ヶ月早まることが期待された。また、MMT2以外ではdefinite症例の生前診断に寄与することができ、診断精度の向上に有用であると考えられた。一方、今回のMRI診断基準では前頭葉のDWI高信号は判定基準に用いなかったが、前頭葉の所見を判定基準に用いた場合の精度の変化については、今回検討できておらず、今後の課題と考えられた。

## **E. 結論**

WHO基準にMRI診断基準を付け加えることによって、CJD症例の診断精度の向上と診断時期の早期化を図ることができると考えられる。

## **F. 健康危険情報**

なし

## **G. 研究発表**

### **1. 論文発表**

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  
 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

## ヒトプリオン病患者の髄液中のバイオマーカーの解析

研究分担者：佐藤克也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健科学分野

### 研究要旨

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

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

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

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

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

### A. 研究目的

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

### B. 研究方法

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

#### （倫理面への配慮）

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

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

### C. 研究結果

1) 髄液検査に依頼された中で平成18～令和2年度プリオン病サーベイランス委員会にて検討された症例数の中で、4153症例中でプリオン病は2030症例、孤発性プリオン病は1592症例、遺伝性プリオン病は427症例、獲得性プリオン病は11症例であった。非プリオン病は2123症例であり、非プリオン病の症例では症候性てんかん、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、傍腫瘍症候群であった。ヒトプリオン病患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカー（14-3-3蛋白WB、14-3-3蛋白WB法・ELISA、総タウ蛋白、RT-QUIC法）では感度は79.3%、81.4%、80.1%、70.6%、特異度は81.2%、80.4%、86.4%、97.6%であった。RT-QUIC法は100%ではなく、擬陽性症例は25例であった。

表 1. ヒトプリオン病患者の髄液における  
バイオマーカーの解析

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

2) ヒトプリオン病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80.1%、81.7%、81.3%、79.4%であった（表2）。

表 2. ヒトプリオン病患者の髄液における  
バイオマーカーの解析

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

3) ヒトプリオン病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における発症期間からの感度（definite casesにおける）を示す（表3）。

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

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

25-36 month	2	0%	50.00%	50.00%	50.00%
> 36 month	3	100%	100%	100%	67%

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

表4

QUIC法における偽陽性25症例	
Primary epilepsy	4 症例
Symptomatic epilepsy due to CVA	2 症例
Symptomatic epilepsy due to encephalitis	1 症例
FTLD-TDP-43 encephalopathy	2 症例
Corticobasal syndrome	2 症例
Steroid responsive encephalopathy	2 症例
NMDA encephalopathy	1 症例
Progressive supranucleus palsy	1 症例
Wilson's disease	1 症例
Multiple System Atrophy	1 症例
Neurosyphilis	1 症例
Leukoencephalopathy	1 症例
Viral encephalitis	1 症例
Dural arteriovenous fistula	1 症例
Encephalopathy due to unknown	1 症例

#### D. 考察

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

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B, Collins S, Geschwind MD, Green A, Haik S, Kovacs GG, Ladogana A, Llorens F, Mead S, Nishida N, Pal S, Parchi P, Pocchiari M, Satoh K, Zanusso G, Zerr I. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol* 2021; 20:235-246.

- 2) Dong TT, Satoh K. The latest research on RT-QuIC assays-A literature review. *Pathogens* 2021; 10:305.
- 3) Honda H, Mori S, Watanabe A, Sasagasako N, Sadashima S, Đông T, Satoh K, Nishida N, Iwaki T. Abnormal prion protein deposits with high seeding activities in the skeletal muscle, femoral nerve, and scalp of an autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*, in press.
- 4) Fujita H, Ogaki K, Shiina T, Onuma H, Sakuramoto H, Satoh K, Suzuki K. V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease with cardiac sympathetic nerve denervation masquerading as Parkinson's disease: A case report. *Medicine(Baltimore)* 2021; 100:e24294.
- 5) Nomura T, Iwata I, Naganuma R, Matsushima M, Satoh K, Kitamoto T, Yabe I. A patient with spastic paralysis finally diagnosed as V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease 9 years after onset. *Prion* 2020; 14:226-231.
- 6) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91:1158-1165.
- 7) Nakagaki T, Ishibashi D, Mori T, Miyazaki Y, Takatsuki H, Tange H, Taguchi Y, Satoh K, Atarashi R, Nishida N. Administration of FK506 from late stage of disease prolongs survival of human prion-inoculated mice. *Neurotherapeutics* 2020; 17:1850-1860.
- 8) Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Kato S, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T. Clinicopathological findings of a long-term survivor of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 2020; 14:109-117.
- 9) 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 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.
- 10) 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<sup>2+</sup> signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 525:447-454.
- 11) 佐藤克也. プリオン病. *Pharma Medica*, 2021; 39:63-68.

## 2. 学会発表

- 1) 佐藤克也. プリオン病の髄液診断. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
- 2) 佐藤克也. バイオマーカーとしての  $\alpha$  シヌクレイン. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 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  
 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

**サーベイランスの遺伝子解析**

研究分担者：北本哲之 東北大学大学院医学系研究科

**研究要旨**

2019年10月1日から2020年9月30日までのプリオン蛋白遺伝子解析を行った症例数は、304例であった。プリオン蛋白遺伝子の変異なしの症例が216例、そしてプリオン蛋白遺伝子に変異ありの症例が88例であった。さらに、コドン219Glu/Lysの正常多型が発病を抑制する効果を各プリオン病で検討したので報告する。

**A. 研究目的**

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

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

**B. 研究方法**

各施設から送られてきた認知症などを示す症例304例のプリオン蛋白領域の遺伝子解析を行ったプリオン蛋白遺伝子領域をPCRにて増幅し、ダイレクトシーケンスにより正常多型や変異を確認した。変異と正常多型がヘテロである症例などでは、fidelityの高いpolymeraseを用いて増幅したPCR産物をクローニングし、どのアレルに変異が存在するのかを同定した。

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

**（倫理面への配慮）**

遺伝子検査に関しては、所属施設の倫理委員会にてすでに許可を得ている。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）**

2019年10月1日から2020年9月30日までの症例数は、304例であった

変異なしは、216例、変異ありは88例で内訳は以下の通りでした。

プリオン蛋白遺伝子変異なし	216 例
129M/M, 219E/E	204例
129M/V, 219E/E	3例
129M/M, 219E/K	7例
129M/M, 219K/K	1例
129M/V, 219E/K	1例

プリオン蛋白遺伝子変異あり	88 例
P102L	4例
D178N	1例
V180I	63例（129M/Vは11例）
E200K	10例（129M/V 1例、219E/K 1例）
V210I	1例
M232R	9例

依然として、プリオン蛋白変異では、圧倒的にV180I変異が多いことが分かる

**（結果 2）**

サーベイランスも20年を超えて、東北症例数が増え当初 sporadic CJD で報告してきた219Glu/Lysの正常多型のprotective effectがほかのプリオン病でも認められるのかを検討した結果を報告する。

Sporadic CJD Odd Ratio 28.31  
 V180Iは404例で全く219E/Kを認めなかったが、もし1例あったと仮定すると Odd Ratio

45.7

E200K Odd Ratio 3.21

M232R Odd Ratio 10.56

P102L Odd Ratio 3.77

硬膜移植例は、Odd Ratio 1.23 で protective effect なし

#### D. 考察

遺伝子検索の結果は、基本的に例年通りであった。

驚くべき結果は、E219Kの発病予防効果であるが孤発性プリオン病だけでなく家族性プリオン病のなかで、penetrance 40%のE200Kやpenetrance ほぼ100%のGSS102においてもオッズ比3以上の予防効果があることが明らかとなった。これは、サーベイランスを続けて症例数が蓄積して初めて得られた結果である。しかしながら、硬膜移植例のように、他の症例からすでに出来上がった異常型プリオン蛋白が侵入してくるacquired formでは予防効果は認められなかった

#### E. 結論

304例の遺伝子解析を行った。また、E219Kの幅広い発病予防効果が明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 2020; 418:117094.
- 2) Matsuzono K, Kim Y, Honda H, Anan Y, Tsunoda M, Amano Y, Fukusima N, Iwaki T, Kitamoto T, Fujimoto S. Prion gene PRNP Y162X truncation mutation can induce a refractory esophageal achalasia. *Am J Gastroenterol*, in press.
- 3) Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Kato S, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M,

Shimohata T. Clinicopathological findings of a long-term survivor of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 2020; 14:109-117.

- 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 Creutzfeldt-Jakob disease and history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1140-1146.
- 5) Nomura T, Iwata I, Naganuma R, Matsushima M, Satoh K, Kitamoto T, Yabe I. A patient with spastic paralysis finally diagnosed as V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease 9 years after onset. *Prion* 2020; 14:226-231.
- 6) Kobayashi A, Hirata T, Nishikaze T, Ninomiya A, Maki Y, Takada Y, Kitamoto T, Kinoshita T.  $\alpha$ 2,3 linkage of sialic acid to a GPI anchor and an unpredicted GPI attachment site in human prion protein. *J Biol Chem* 2020; 295:7789-7798.
- 7) Akagi A, Iwasaki Y, Yamamoto A, Matsuura H, Ikeda T, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Identification of intracerebral hemorrhage in the early-phase of MM1+2C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: A case report. *Neuropathology* 2020; 40:399-406.
- 8) Honda H, Matsuzono K, Satoh K, Fujisawa M, Suzuki SO, Furuyama C, Kitamoto T, Fujimoto S, Abe K, Iwaki T. Detection of cutaneous prion protein deposits could help diagnose GPI-anchorless prion disease with neuropathy. *Eur J Neurol*, in press.
- 9) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y, Akagi A, Riku Y, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. System degeneration in an MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease case with an unusually prolonged akinetic mutism state. *Prion* 2021; 15:12-20.
- 10) Shintaku M, Nakamura T, Kaneda D, Shinde A, Kusaka H, Takeuchi A,



Kitamoto T. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease-M232R with the cooccurrence of multiple prion strains, M1 + M2C + M2T: Report of an autopsy case. *Neuropathology*, in press.

**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  
 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

**コロナ禍でのプリオン病サーベイランスとブレインバンク連携**

研究分担者：村山繁雄 東京都健康長寿医療センター神経病理学

**研究要旨**

プリオン病例について、介護者によるブレインバンク生前献脳事前登録同意を、コーディネーターの仲介で得ることにより、当施設は数は少ないながら、東海地区と同等の剖検率を得る実績をつくってきた。プリオン病の場合、経過が早く、本人同意が得られる状況にないこと、急速な病態のため、介護者が判断する余裕がないことから、通常のブレインバンク事前登録とは質が異なるが、剖検率の向上のためと、高齢者ブレインバンクが当施設の事業として、周知されていることを前提としている。パーキンソン病は主治医患者関係が強いのが原則だが、今年度長期経過観察されていたパーキンソン病症例がプリオン病を続発した。介護者、主治医の希望に基づき、ブレインバンクコーディネーターが仲介し、生前献脳同意事前登録を得ることが出来た。今年度初めに死亡したが、コロナ禍であり、開頭剖検を当施設で行うことが通常にくらべ極めて困難であったが、粘り強い交渉で院内コンセンサスを得た。パーキンソン病はプリオン病類似疾患として現在治験も行われており、重要な知見を得ることが出来た。

**A. 研究目的**

プリオン病剖検を促進することで、先進国中プリオン病サーベイランス率は最高だが剖検率が最低である現状の改善に貢献する。

**B. 研究方法**

高齢者ブレインバンクの生前献脳事前登録同意にプリオン病を組み込むことで、剖検率と剖検数の増加に貢献する。

**（倫理面への配慮）**

認知症例の介護者生前献脳同意登録は、本人が正常の認知機能を持っていれば献脳に同意したであろうという、臓器移植家族同意と同じ過程のもと、認知症例について倫理委員会承認を得ている。プリオン病にはそれをあてはめた。

**C. 研究結果**

昨年度順天堂大学でパーキンソン病としてフォローされていた方が、プリオン病を発症し、主治医と介護者の希望の下、ブレインバンクコーディネーターがコーディネートに療養先病院を訪問し、介護者であるご家族からブレインバンク献脳生前事前登録同意を得た。当施設倫理委員会は、治験同意に順じ、介護者による同意を認知症患者に限り認めており、同意により診療に差が出ないこと、死後剖検同意が再度必要であり法的拘束力はない

こと、最終診断をすること、得られたリソースで根治療法開発を目指すことで、患者及び介護者への貢献が前提と位置づけている。

4月初旬に患者が死亡し、療養先より健康長寿に搬送した。しかし、コロナ感染がないことの確認体制問題に加え、N95マスク、予防衣等の、医療リソースを用いることに病理診断科専門部長が強硬に反対した。センター長、病理診断科部長の話し合いで、本例を特例とするが、以後外部搬送剖検は受けないとの決定が下された。またN95マスクについてはセンター長の指示で、分担班員が個人的に購入し、補填することとなった。

該当症例は脳のみを剖検を行い、病理所見としては、レビー小体を伴うパーキンソン病に、Creutzfeldt-Jakob病type I MM、変異無しが合併した所見であった。レビー小体型 $\alpha$ シヌクレイノパチーとプリオン病の間に相互影響はみられなかった。

緊急事態宣言解除後、コロナPCR検査が研究所で行える体制構築もあり、外部症例は、コロナ陰性を証明後、剖検ができることになった。

**D. 考察**

Prusinerはsynucleinはあらゆる意味においてプリオンであると述べている。プリオン病にレビー小体病理を伴うことは比較的まれである。本例の場合、パーキンソン病の経過中にプリオン病を

発症した点で、既報告例が極めて少ない貴重例である。プリオンと $\alpha$ シヌクレインの相互作用は確認できなかったが、病因解明に重要な症例と考えられる。

## E. 結論

ブレインバンク生前献脳事前登録同意制度を活用し、パーキンソン病にプリオン病が併発した貴重例を、コロナ渦にもかかわらず得ることが出来、プリオン病の病因解明に貢献できた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1140-1146.

## 2. 学会発表

- 1) Murayama S. 2020 annual report of Japanese brain bank network for neuroscience research. 2020 Alzheimer Association Internaional Conference, Amsterdam (WEB), July 27-31, 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  
 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

**硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病の臨床的特徴の検討**

研究代表者：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）
研究協力者：村松大輝	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究協力者：篠原もえ子	金沢大学大学院認知症先制医学講座
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（脳神経内科）
研究分担者：阿江竜介	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究協力者：中村好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究分担者：北本哲之	東北大学大学院病態神経学分野
研究分担者：佐藤克也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健科学分野（脳神経内科学）
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医学分野
研究分担者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター

**研究要旨**

硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病（dCJD）の臨床的特徴について検討した。1999年4月から2020年9月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録され、dCJDと判定された症例を対象とした2019年9月までにdCJDと判定された症例は96例であった。確実例が43例、ほぼ確実例が38例、疑い例が15例であった。確実例はプラーク型が17例、非プラーク型が24例であり、無動性無言あるいは死亡までの平均期間はプラーク型が12.4ヶ月、非プラーク型が3.1ヶ月とプラーク型が有意に長かった。臨床症状では、プラーク型は非プラーク型と比較して小脳症状の出現頻度は有意に高かった。periodic sharp wave complexes（PSWCs）はプラーク型で1例、非プラーク型で24例に認め、有意な差を認めた。dCJDと判定された96例の解析では、プリオン蛋白（PrP）遺伝子コドン219多型EK群（5例）の潜伏期間は平均25.4年、EE群（60例）は平均17.5年と有意な差を認めた。非プラーク型は典型的孤発性CJDに類似した臨床病型を呈するのに対し、プラーク型は緩徐な進行で、早期から小脳失調がみられ、PSWCsの出現頻度が低かった。PrP遺伝子コドン219多型がEKである症例はEEである症例と比較して硬膜移植から発症までの潜伏期間が長く、EKヘテロ接合はdCJDの発症を遅らせる可能性がある。

**A. 研究目的**

硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病（dCJD）はヒト屍体由来硬膜に含まれていた異常プリオン蛋白が中枢神経組織に感染することで発症すると考えられている。我が国のdCJD患者数は154例であり、全世界の60%以上が我が国で発生している<sup>1)</sup>。dCJDは臨床病理学的特徴からプラーク型、非プラーク型に分類される<sup>2)</sup>。本研究では、dCJDの臨床的特徴について検討した。

**B. 研究方法**

1999年4月から2020年9月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録され、dCJDと判定された症例（96例：確実例43例、ほぼ確実例38例、

疑い例15例）を対象とした。プラーク型と非プラーク型の比較は確実例にて行い、それ以外の比較はdCJDと判定された96例にて行った。性別、硬膜移植部位、硬膜移植時年齢、硬膜移植から発症までの潜伏期間、発症時年齢、無動性無言あるいは無動性無言を認めず死亡したまでの期間、臨床症状、検査所見について解析を行った。

**（倫理面への配慮）**

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

## C. 研究結果

確実例はプラーク型が17例、非プラーク型が24例であり、両型の間で性別、硬膜移植部位、硬膜移植時年齢、硬膜移植から発症までの潜伏期間、発症時年齢、死亡までの期間に差を認めなかった。無動性無言あるいは死亡までの平均期間はプラーク型が12.4ヶ月、非プラーク型が3.1ヶ月とプラーク型が有意に長かった。臨床症状では、プラーク型は非プラーク型と比較してミオクローヌス、錐体路徴候、無動性無言の出現頻度が有意に低かった。小脳症状の出現頻度はプラーク型が88.2%、非プラーク型が58.3%であり、プラーク型で有意に高かった。ミオクローヌス、認知機能障害、錐体路徴候、錐体外路徴候、視覚症状、精神症状、無動性無言において発症から症状が出現するまでの期間は、非プラーク型と比較してプラーク型では有意に長かったが、小脳症状には差がなかった。periodic sharp wave complexes (PSWCs) はプラーク型で1例(発症から13ヶ月で出現)、非プラーク型で24例(発症から出現までの平均期間: 2.5ヶ月)に認め、有意な差を認めた。脳脊髄液の14-3-3蛋白や総タウの陽性率、頭部MRIの異常信号の出現率には差を認めなかった。プリオン蛋白(PrP)遺伝子コドン129多型、コドン219多型には差を認めなかった。

dCJDと判定された96例の解析では、PrP遺伝子コドン129多型が解析された症例は68例であり、MM群(メチオニン[M]のホモ: 66例)とMV群(メチオニン[M]とバリン[V]のヘテロ: 2例)の間で性別、硬膜移植部位、硬膜移植時年齢、硬膜移植から発症までの潜伏期間、発症時年齢、無動性無言あるいは死亡までの期間、死亡までの期間に差を認めなかった。コドン219多型が解析された症例は65例であり、コドン219多型EK群(グルタミン酸[E]とリジン[K]のヘテロ: 5例)の硬膜移植から発症までの潜伏期間は平均25.4年、EE群(グルタミン酸[E]のホモ: 60例)は平均17.5年と有意な差を認めた。臨床症状ではEK群はEE群と比較して認知機能障害、小脳症状、視覚異常の出現頻度は有意に低かったが、発症から症状が出現するまでの期間に差はみられなかった。PSWCsの出現率、脳脊髄液の14-3-3蛋白や総タウの陽性率、頭部MRIの異常信号の出現率、PrP遺伝子コドン129多型には差を認めなかった。

## D. 考察

確実例の検討では、非プラーク型は典型的孤発性CJDに類似した臨床病型を呈するのに対し、プ

ラーク型は無動性無言あるいは死亡までの平均期間が長く、緩徐に進行すると考えられた。症状では、プラーク型は小脳失調を呈する例が多く、他の症状と比較して早期から小脳失調が出現することが特徴的であった。脳波検査では、非プラーク型は全例でPSWCsがみられたのに対し、プラーク型では1例のみPSWCsがみられ、出現までの期間も非プラーク型と比較すると長かった。これらの特徴は以前の報告<sup>2)</sup>と同様の結果であった。

硬膜移植から発症までの潜伏期間はプラーク型と非プラーク型の間で有意な差を認めなかった。遺伝子改変マウスを用いた感染実験では、プラーク型は非プラーク型よりも発症までの潜伏期間が長いと報告されている<sup>3)</sup>。今回の検討では病理学的診断がされていないほぼ確実例や疑い例が含まれていないことや、1999年4月以前に報告された症例が含まれていないため、プラーク型と非プラーク型の潜伏期間に差を認めなかった可能性がある。

dCJDと判定された96例のうちコドン219多型が解析された症例は65例であり、コドン219多型EK群の硬膜移植から発症までの潜伏期間はEE群と比較して有意に長かった。遺伝子改変マウスを用いたプリオン感染実験では、EKヘテロ接合マウスはプリオン感染に抵抗性を示したと報告されている<sup>4)</sup>。

EKヘテロ接合は発症までの潜伏期間を延長させており、dCJDの発症を遅らせる可能性が考えられた。

## E. 結論

非プラーク型は典型的孤発性CJDに類似した臨床病型を呈するのに対し、プラーク型は緩徐な進行で、早期から小脳失調がみられ、PSWCsの出現頻度が低かった。EKヘテロ接合はdCJDの発症を遅らせる可能性が考えられた。

## [参考文献]

- 1) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schonberger LB. Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease - Japan, 1975-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67:274-278.
- 2) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H, Yamada M. Clinical features and diagnosis of dura mater graft associated

Creutzfeldt Jakob disease. *Neurology* 2007; 69:360-367.

- 3) Kobayashi A, Matsuura Y, Mohri S, Kitamoto T. Distinct origins of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: past and future problems. *Acta Neuropathol Commun* 2014; 2:32.
- 4) Hizume M, Kobayashi A, Teruya K, Ohashi H, Ironside JW, Mohri S, Kitamoto T. Human prion protein (PrP) 219K is converted to PrP<sup>Sc</sup> but shows heterozygous inhibition in variant Creutzfeldt-Jakob disease infection. *J Biol Chem* 2009; 284:3603-3609.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1140-1146.
- 2) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91:1158-1165.
- 3) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N. Focal sharp waves are a specific early-stage marker of the MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 2020; 14:207-213.
- 4) 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. Diffusion-

weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 2020; 418:117094.

- 5) Yamada M, Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging evidence for novel pathophysiology and pathogenesis. In: Lee SH ed. *Stroke Revisited: Pathophysiology of Stroke*. Springer, Singapore, 2020, pp81-94.
- 6) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. *日本医事新報* 2020; 5010:44.
- 7) 濱口 毅, 山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局 (増刊号: 病気とくすり 2021)* 2021; 72:199-203.
- 8) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病, 遅発性ウイルス感染症. 園生雅弘, 北川一夫, 青木正志 (編) *脳神経疾患最新の治療 2021-2023*, 南江堂, 東京, 2021, pp131-135.

### 2. 学会発表

- 1) Yamada M. Transmission of A $\beta$  pathology leading to early-onset cerebral amyloid angiopathy in humans. 2nd AAT-AD/PD Focus Meeting 2020, Vienna (WEB), April 2-5, 2020.
- 2) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
- 3) 碓井雄太, 中野博人, 小松潤史, 疋島貞雄, 柏原健伸, 尾崎太郎, 島 綾乃, 柴田修太郎, 進藤桂子, 高橋良一, 池田篤平, 森永章義, 能登大介, 高橋和也, 野崎一朗, 坂井健二, 濱口 毅, 岩佐和夫, 小野賢二郎, 山田正仁. 孤発性 CJD 患者における脳波と年齢についての検討. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
- 4) 濱口 毅, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 坂井健二, 高尾昌樹, 村山繁雄, 岩崎 靖, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. Clinical features and new diagnostic criteria of MM2C type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
- 5) Hamaguchi T, Yamada M. Evidence of A $\beta$  propagation in human and animal models. 第 61 回日本神経病理学会総会学術研究会,

- 金沢 (WEB) , 10.12-14, 2020.
- 6) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の伝播予防と治療法開発の展望. 第 38 回日本神経治療学会学術集会, 東京 (WEB) , 10.28-30, 2020.
- 7) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の分類と臨床診断. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋 (現地・WEB) , 11.26-28, 2020.
- 8) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋 (現地・WEB) , 11.26-28, 2020.
- 9) 山田正仁. アミロイド  $\beta$  蛋白質のプリオン様伝播. 第 35 回日本老年精神医学会, 鳥取 (WEB) , 12.20-22, 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  
 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

**頭部手術歴を有し医原性CJD（dura matter graft associated CJD）と  
 臨床的に診断がされ病理解剖となった1例**

研究分担者：高尾昌樹	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
研究協力者：水谷真志	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
研究協力者：佐野輝典	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
研究協力者：佐藤綾子	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
研究協力者：若林 僚	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
研究協力者：白倉絵美	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
研究分担者：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：北本哲之	東北大学大学院病態神経学分野
研究分担者：水澤英洋	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

**研究要旨**

【研究目的】我々は病理解剖及び死後脳検体のホルマリン及び凍結保存を行い、プリオン病の病理解剖を推進し、サーベイランスへの貢献をめざしている。その中で生前に医原性Creutzfeldt-Jakob diseaseが疑われたが病理解剖により否定できた一例を経験したので報告する。

【研究方法】臨床病理報告。

【研究結果】症例は87歳男性。82歳頃より歩行障害で発症し、83歳時以降無言無動の状態経過。臨床診断は脳外科手術既往等をふまえ、硬膜移植に伴うクロイツフェルト・ヤコブ病であった。病理解剖の結果、広範なグリオシスと細胞脱落、基質の粗鬆化を認めた一方、抗プリオン抗体（3F4, 12F10）による免疫染色による陽性所見やウエスタンブロット解析において異常プリオン蛋白の検出はされなかった。

【考察】信頼性の高いプリオン病データベース構築のために、病理解剖が有用である。

**A. 研究目的**

本邦におけるプリオン病患者のサーベイランスにおいて、我々は病理解剖及び死後脳検体のホルマリン及び凍結保存を行い、病理学的精査・診断を付したデータベースを構築している。そして、プリオン病の正確なサーベイランスへの貢献を目指している。

その中で、生前に医原性Creutzfeldt-Jakob disease(dCJD)が疑われたが病理解剖により否定できた一例を経験したので報告する。

**B. 研究方法**

一症例の臨床病理学的検討

**（倫理面への配慮）**

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

**C. 研究結果**

【症例】死亡時87歳男性

【既往歴】49歳：クモ膜下出血、73歳：脳出血、78歳：左基底核脳梗塞、高血圧、認知症、前立腺肥大

【現病歴】82歳頃から歩行障害が出現し、経時的に進行した。83歳時、右下肢の運動障害のためA総合病院に入院。頭部CT上急性期病変は指摘されなかったが、認知機能が低下し、最終的には無言無動の状態となった。詳細不明だがてんかん発作がみられたとの記録がある。84歳時、低Na血症による意識混濁の為同院に入院し、脳波検査で周期性同期性放電を認めた。49歳時の頭部手術既往より、硬膜移植によるdCJDと臨床的に診断がなされた。85歳時にB病院に転医し、プリオン病サーベイランスに登録した。ADLは寝たきりで全介助となり、経鼻経管栄養で経過した。誤嚥性肺炎を反復し、87歳時に死亡。遺族の希望により、死後18時間53分で病理解剖を行った。

【病理所見】死後18時間53分で剖検。頭蓋内の殆どの動脈は高度に硬化している。左中大脳動脈起始部及び前交通動脈に動脈瘤治療に伴うクリップが留置されている。ヘモジデロシスの所見を認めた。硬膜の所見から、手術部位に硬膜移植をされたかどうかの同定は困難であった。脳幹・小脳・大脳は全体的に萎縮していた。剖面像で見ると、脳室は前後方共に拡大し、大脳皮質・白質、海馬、扁桃体、基底核、視床は萎縮していた(図1)。組織学的には皮質全体にわたって著しいグリオシスと神経細胞脱落、基質の粗鬆化を認めた。これらは皮髄境界において顕著であった。後頭葉、頭頂葉において陳旧性の梗塞巣を認めた。海馬、扁桃体、視床、淡蒼球に著しいグリオシスと神経細胞数の減少を認め、基質は粗鬆化していた。両側視床、左被殻において小出血の痕跡を認めた。抗プリオン抗体(3F4, 12F10)による免疫染色では、陽性所見はみられなかった(図2)。前頭葉を用いたウエスタンブロット解析では、異常プリオン蛋白の検出はされず、プリオン蛋白遺伝子解析で変異はみられなかった。

#### D. 考察

以上の結果から、dCJDは否定され、なんらかの機序による循環障害や低酸素状態の脳病理変化をみているものと考えられた。プリオン病を示唆する所見は、組織学的、免疫組織学的、分子生物学的検査で否定された。臨床的にはdCJDが疑われていた症例であるが、病理解剖によって否定されたことは、正確なプリオン病のサーベイランスにおける病理解剖の重要性を改めて示す症例であった。

#### E. 結論

プリオン病サーベイランスにおいて、生前に病原性Creutzfeldt-Jakob disease (dCJD) が疑われたが病理解剖により否定できた一例を経験した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic

criteria for MM2-cortical type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91:1158-1165.

##### 2. 学会発表

- 1) Takao M, Tano M, Inoue T, Shirayoshi T, Kanai M, Furui K, Mihara B. Establishment of brain bank for human prion diseases. 96th Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists (AANP), Monterey (WEB), June 11-14, 2020.
- 2) Kawai Y, Takao M, Hashimoto M, Mihara B, Kitamoto T, Yuzuriha T. Novel neuropathologic findings of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with P102L mutation. 96th Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists (AANP), Monterey (WEB), June 11-14, 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

図1

脳室は前後方共に拡大し、大脳皮質・白質、海馬、扁桃体、基底核、視床は萎縮している。

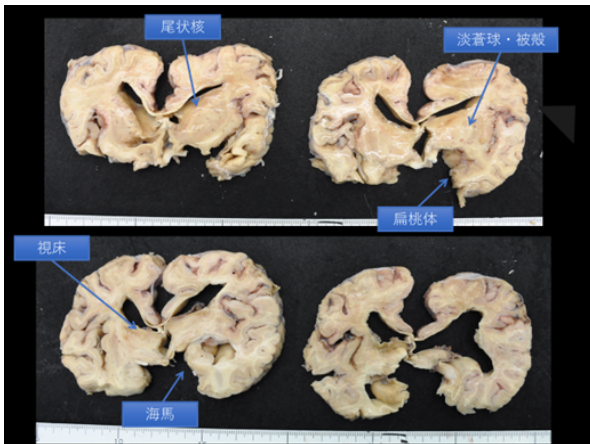
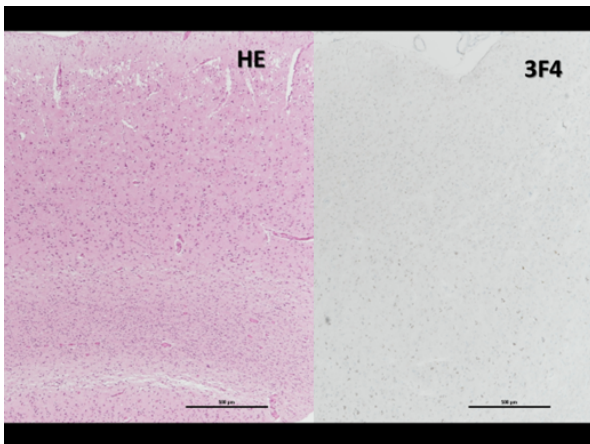


図2

抗プリオン抗体染色による陽性所見はみられない。





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

**孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 MM1/古典型の早期脳波における  
 正中矢状面の高振幅鋭波の出現頻度の解析**

研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学（脳神経内科）
研究協力者：松林泰毅	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学（脳神経内科）
研究協力者：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（脳神経内科）
研究協力者：林 祐一	岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野
研究分担者：濱口 毅	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）
研究代表者：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：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**

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（sCJD）患者の最初期の脳波変化の特徴を解析し、臨床症状の推移との関連を明らかにすることを目的とし、脳波変化で群わけをし、後方視的に脳波、MRI、臨床情報をMM1/古典型sCJD群8例で解析した。脳波はいずれの群でも発症から1.6ヶ月で記録され、MM1/古典型sCJDの最初期の脳波変化は、3例（37.5%）がPLEDs型で、MRI拡散強調画像上の皮質高信号領域と一致した。一方、5例（62.5%）では、正中矢状面（Fp、C、P、O）に沿ったほぼ対称性の高振幅鋭波または棘徐波複合を呈し、MRIの信号変化と無関係であった。さらに、5例のうち4例が平均3.25カ月（2-4カ月）でPSWCs（PSD）に移行した。MM1-sCJDの病理では側頭葉皮質に比較し後頭葉、前頭葉、頭頂葉皮質優位に空胞を認め、頭頂葉で強いプリオン蛋白の沈着を認めると報告されており、PSWCs出現前の脳波は、病理学的変化を反映している可能性が示唆された。

**A. 研究目的**

脳波上の周期性同期性放電（PSWCs[PSD]）はクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）に特徴的であり、診断基準にも取り入れられ、感度67%、特異度86%と報告されている<sup>1)</sup>。一方、CJDにおけるPSWCs出現前の脳波変化の報告は乏しく、病初期に脳波上PSWCsを認めず、びまん性の鋭波を呈し、非痙攣性てんかん重積と鑑別を要した症例が報告されている<sup>2)</sup>。また、痙攣発作はCJDの初発症状として稀でありあるが、現在までに報告は検索範囲で7例の報告があり、さらには初発症状として右上肢の痙攣を呈し、脳波にてPSWCs出現前に左頭頂領域のspikeを呈したMM1型sCJDの報告もある<sup>3)</sup>。本研究では、sCJDの病初期からの脳波変化の特徴を解析し、臨床症状の推移との関連を明らかにすることを目的とした。

**B. 研究方法**

2007年6月から2020年2月までに東京医科歯科大学脳神経内科、岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野、金沢大学大学院医薬保健学総合

研究科医学系脳老化・神経病態学に入院し、sCJDと診断され、複数回脳波を撮像された患者14例を対象とした。後方視的に14例のsCJD患者の脳波を解析し、MM1/古典型sCJD群の臨床情報を解析し、MM2皮質型sCJD群と比較した。全ての症例の脳波の初期の変化は、以下の3群に分類することができた。①正中矢状面群：前頭葉、頭頂葉、後頭葉を結んだラインの左右半球に高振幅徐波が集中するタイプ、②PLEDs群：PLEDs様の波形が出現するタイプ、③局所群：局所的な高振幅徐波が出現するタイプ。そこで、各群の脳波変化の頻度とPSWCsへの移行時期を調査した。

**（倫理面への配慮）**

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

**C. 研究結果**

解析したMM1/古典型sCJD群は8例（MM1

definite 3例) で、MM2皮質型sCJD群の6例 (definite 2例) と比較した (表1)。

表1 MM1/古典型sCJD群、MM2皮質型sCJD群の臨床的特徴

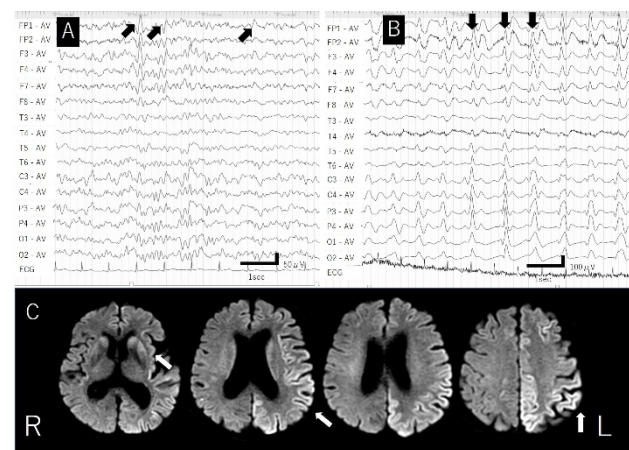
	MM1/classic CJD		MM2c (N=6)
	PLEDs群 (N=3)	正中矢状面 対称性突発波群 (N=5)	
男性	2(66.7%)	0(0%)	4(66.7%)
発症年齢	74.3(72-77)	63.8(51-74)	75(60-83)
発症から初診までの期間 (月:平均値, 最小値-最大値)	1.67(1-2)	1.8(1-3)	8.5(4-17)
発症から初回脳波撮像までの期間 (月:平均値, 最小値-最大値)	1.67(1-2)	1.6(1-2)	9.17(4-15)
診断			
Definite	1(33.3%)	2(40%)	2(33.3%)
Probable	2(66.7%)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

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

MM1/古典型sCJD症例はいずれの群でも発症から1.6ヶ月目の脳波であり、脳波記録時期の有意差はなかった。各群の比率は、正中矢状面群 (図1A) が5例で62.5%、PLEDs群が3例で37.5% (図2A) であった。

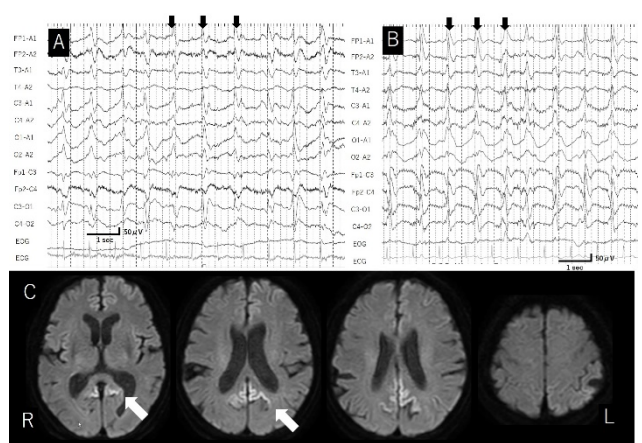
正中矢状面群では、脳波の発作波は、MRI拡散強調画像上の皮質高信号領域とは一致せず、正中矢状面 (Fp、C、P、O) に沿ったほぼ対称性の高振幅鋭波または棘徐波複合がみられた (図1A)。正中矢状面群5例のうち4例が平均3.25カ月 (2-4カ月) でPSWCsに移行した (図1B)。ミオクローヌスは、脳波上発作波の振幅が大きい側と対側に出現していた。

図1. 正中矢状面群の脳波と脳MRI拡散強調画像



A: 正中矢状面对称性突発波群患者の病初期脳波 B: 進行期脳波 C: 病初期MRI

図2. PLEDs群の脳波と脳MRI拡散強調画像



A: PLEDs群患者の病初期脳波 B: 進行期脳波 C: 病初期MRI

一方、PLEDs群では、脳MRI拡散強調画像で高信号を呈する部分に発作波が見られ、PSWDs出現時に、脳波上PLEDsを呈した半球、または正中矢状面の突発波でより高振幅であった半球の対側上下肢にミオクローヌスを認めた。

ミオクローヌスは、PLEDs群では平均1.5カ月 (1-2カ月)、正中矢状面群では平均2カ月 (1-3カ月) で出現し、両者で有意差はなかった (表2)。

表2 MM1/classic CJD群の脳波所見とミオクローヌスの関連

病初期脳波 (撮像時期: 月)	進行期脳波 (撮像時期: 月)	突発波の高振幅半球	ミオクローヌス 発症部位	ミオクローヌス 発症時期 (月)
PLEDs (2)	PSWCs (4)	左半球	右上肢	2
PLEDs (1)	PSWCs (2)	左半球	右上下肢	1
正中矢状面对称性突発波 (1)	PSWCs (2)	左半球	右上肢、右下肢	1
正中矢状面对称性突発波 (2)	PSWCs (4)	右半球	左上肢	3
正中矢状面对称性突発波 (2)	正中矢状面对称性突発波 (2)	左半球	右上下肢	2

比較検討したMM2皮質型sCJD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、うち3例は平均40.3カ月 (27-58カ月) でPSWCsに移行した (表3)。

表3 MM1/classic CJD群、MM2c群の検査所見

	MM1/classic CJD		MM2c (N=6)
	PLEDs群 (N=3)	正中矢状面 対称性突発波群 (N=5)	
初回脳波			
基礎律動	徐波化	2(66.7%)	3(60%)
	限局性鋭波または棘徐波複合	0	0
	正中矢状面に沿った (Fp, 3, 4, C, P, O) 対称性の高振幅鋭波または棘徐波複合	0	5(100%)
突発波	PLEDs	3(100%)	0
	PSWCs	0	0
フォローアップ脳波			
基礎律動	徐波化	3(100%)	5(100%)
	限局性鋭波または棘徐波複合	0	0
	正中矢状面に沿った (Fp, 3, 4, C, P, O) 対称性の高振幅鋭波または棘徐波複合	0	1(20%)
突発波	PLEDs	0	0
	PSWCs	3(100%)	4(80%)
脳MRI上の異常信号域			
皮質	3(100%)	5(100%)	6(100%)
基底核	2(66.7%)	3(60%)	0
視床	0	0	0
髄液検査			
T-tau 蛋白上昇	3(100%)	5(100%)	1(16.7%)
14-3-3 蛋白陽性	3(100%)	5(100%)	3(50%)
RT-QuIC 陽性	2/2(100%)	4/4(100%)	4(80%)
遺伝子検査			
Codon129 Met/Met	2/2(100%)	3/3(100%)	6(100%)
Codon219 Glu/Glu	2/2(100%)	3/3(100%)	6(100%)
病理解剖	1(33.3%)	2(40%)	2(33.3%)

## D. 考察

MM1-sCJDの病理では、MRIとの関連は不明であるものの、側頭葉皮質に比較し後頭葉、前頭葉、頭頂葉皮質優位に空胞を認め、頭頂葉で強いプリオン蛋白の沈着を認めるとする報告がある<sup>4)</sup>。本研究のMM1/古典型sCJD群では、プリオン蛋白の沈着や空胞変性等の急速な病理変化が正中矢状面に沿った大脳皮質優位に神経活動性を刺激し、正中矢状断面に沿った高振幅突発波が出現した可能性が疑われた。また、Heidenhain型CJDにおいて、病理変化が強い部位とPLEDsの出現部位が一致したとする報告があり<sup>5)</sup>、PLEDsもCJDの病理変化を反映する可能性が考えられた。しかし、CJDの初期脳波所見毎に分類し病理変化を解析した報告は乏しく、今後追加解析が求められる。

CJDにおいてMRIのDWI高信号域が病理変化を反映しているかは結論がでていない。本研究では、拡散強調画像 (DWI) の高信号域は脳波上突発波を呈した領域と一致しなかった。さらに、MM1-sCJDにおいて強い病理変化が報告されている後頭葉、前頭葉、頭頂葉皮質<sup>4)</sup>優位のDWI高信号域も呈さなかった (図1、図2)。本研究結果からは、DWI高信号域が病理変化とは一致しない可能性が示唆された。

CJDにおけるミオクローヌスの起源として皮質性が想定されている<sup>6)</sup>。本研究のMM1/classic CJD群患者は、脳波上PLEDsまたは正中矢状断面に沿った高振幅突発波が出現した時期とほぼ一致して、PLEDs出現側または突発波がより高振幅であった半球の対側上下肢よりミオクローヌスが出現した (表2)。病理変化が、持続的に大脳皮質の神経ネットワークを刺激し、脳波上PLEDsまたは正中矢状断面に沿った高振幅突発波が出現した可能性が考えられた。

## E. 結論

MM1/古典型sCJDでPSWCs出現前の病初期脳波はMRIの高信号領域と関連しない正中矢状面の発作波ではじまる症例と、高信号と関連したPLEDsではじまる症例が確認された。いずれの群でもミオクローヌスが出現する時期 (脳波異常から2-4ヶ月) でPSWDsに移行し、病理学的変化を反映している可能性が示唆された。

## [参考文献]

1) Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob

disease. *Arch Neurol* 1996; 53:162-166.

- 2) 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; 112:537-540.
- 3) Miyake K, Hara T, Oshima E, et al. Creutzfeldt-Jakob disease with Alzheimer pathology, presenting with status epilepticus following repeated partial seizures. a case report and literature review. *BMC Neurol* 2018; 18:54.
- 4) Armstrong RA, Cairns NJ, Lantos PL. Quantification of the vacuolation (spongiform change) and prion protein deposition in 11 patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathol* 2001; 102:591-596.
- 5) Furlan AJ, Henry CE, Sweeney PJ, et al. Focal EEG abnormalities in Heidenhain's variant of Jakob-Creutzfeldt disease. *Arch Neurol* 1981; 38:312-314.
- 6) Shibasaki H, Motomura S, Yamashita Y, et al. Periodic synchronous discharge and myoclonus in Creutzfeldt-Jakob disease. diagnostic application of jerk-locked averaging method. *Ann Neurol* 1981; 9:150-156.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1140-1146.
- 2) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2 type sporadic

Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91:1158-1165.

- 3) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N. Focal sharp waves are a specific early-stage marker of the MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 2020; 14:207-213.
- 4) 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. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 2020; 418:117094.

## 2. 学会発表

- 1) Kosami K, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan based on national surveillance (1999-2019). World Congress of Epidemiology, Melbourne (WEB), September 13-16, 2020.

- 2) 三條伸夫. 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. 第61回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.

## 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

**本邦におけるGSS-P102Lの臨床疫学的検討 —20年の総括—**

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  
 研究分担者：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**

現在のクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランス委員会の体制が稼働しはじめてから20年が経つ。1999年から2019年までに本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。全国で合計132例のGSS-P102L症例が集積された。現在の居住地は九州が62.9%であり、九州で生まれ九州以外へ移住した者を含めると77.3%にのぼった。初発症状は小脳失調が75.8%と最多で、次いで認知症が15.2%であった。MRI高信号の有無と全経過との関連を調べると、高信号ありの方が高信号なしに比べて有意に全経過が短かった（45.2 vs 81.1,  $p < 0.0001$ ）。脳波PSDの有無と全経過との関連では、PSDありの方が全経過が短かった（42.6 vs 63.6,  $p = 0.0453$ ）。GSS-P102L 132例の解析は過去最大である。

**A. 研究目的**

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

**B. 研究方法**

1999年から2019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。本邦におけるプリオン病サーベイランスのシステムが稼働しはじめてから20年たつので、その総括をおこなった。

**（倫理面への配慮）**

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

**C. 研究結果**

サーベイランス委員会のデータより、全国で合計132例のGSS-P102L症例が集積された。発症年齢は55.4歳（22-75）、全経過は67.1月（10-186）、男：女=1:1.1、家族歴を有するものは119/132（90.2%）、剖検は15/132（11.4%）であった。

現在の居住地は九州が62.9%であり、九州で生まれ九州以外へ移住した者を含めると77.3%にのぼった。九州内では北部九州と南部九州に2大集

積地が認められた。

初発症状は小脳失調が75.8%と最多で、次いで認知症が15.2%であった。経過中に認められた症状は、小脳失調が93.1%、認知症70.5%、無動無言58.1%、錐体路徴候48.4%、感覚障害47.1%、精神症状41.6%の順であった。

検査所見では脳波でPSDを有したものが12.4%、MRIで高信号を呈したものが38.1%、髄液14-3-3高値が27.8%、髄液総タウ高値が27.5%、髄液細胞増多が8.3%、髄液蛋白上昇が25.6%であった。

プリオン蛋白遺伝子コドン129の多型はMet/Met 91.6%、Met/Val 8.4%、Val/Val 0%、コドン219の多型はGlu/Glu 96.0%、Glu/Lys 3.0%、Lys/Lys 1.0%であった。

MRI高信号の有無と全経過との関連を調べると、高信号ありの方が高信号なしに比べて有意に全経過が短かった（45.2 vs 81.1,  $p < 0.0001$ ）。脳波PSDの有無と全経過との関連では、PSDありの方が全経過が短かった（42.6 vs 63.6,  $p = 0.0453$ ）。

3親等以内の家族歴があり、死亡までの全経過を追いえた症例のペアが8対あった。これらのうち、一方が急速進行型で他方が緩徐進行型というペアが3対あった。

**D. 考察**

プリオン病のなかでもGSS-P102Lは小脳失調の割合が高いという点が他の疾患と比べると特徴

的である。GSS-P102Lは脊髄小脳変性症に類似した緩徐進行性の臨床症状を呈するもののほか、CJD様の急速進行性の病像をとるものがある。MRI高信号、脳波PSDが急速進行性のマーカーとして有用である。また、同一家系内に進行速度の異なる症例が混在することより、この病像の違いは遺伝的要因のみでは説明できないと考えられる。

#### **E. 結論**

本邦のサーベイランス開始20年のなかでGSS-P102Lの臨床疫学的なデータを解析し、総括した。GSS-P102L 132例の解析は過去最大である。

#### **F. 健康危険情報**

なし

#### **G. 研究発表**

##### **1. 論文発表**

なし

##### **2. 学会発表**

なし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

##### **1. 特許取得**

なし

##### **2. 実用新案登録**

なし

##### **3. その他**

なし

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

**プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究**

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

**研究要旨**

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

**A. 研究目的**

本研究は「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」に該当する。

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

**B. 研究方法**

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

**（倫理面への配慮）**

国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会で承認を得ている。

**C. 研究結果**

1) 新規インシデント事例と検討事項

令和元年～2年は新規インシデント事案が2例あり、現地調査を行った。そのうちの1例は、整形外科の頸椎手術症例（術中硬膜破損あり）であり一部貸出機器を使用していた事が判明した。貸出機器は、当該手術後に複数の施設で使用されており、二次感染リスクを考慮し令和2年10月9日に厚生労働省宛に健康危険情報（グレードA）の通報を行う事となった。その後、対象となる病院群に対

して訪問調査やアンケート調査を行い、二次感染リスクのある症例がない事を確認した。

2) 上記以外にこれまでに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7事例の10年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、二次感染の発生はない。

**D. 考察**

今年度の新規インシデント事案は、脳神経外科手術ではなく整形外科手術時に使用された貸出器械を介した事案であり、今までのプリオン病インシデント研究（本研究）においては経験した事のないケースであった。貸出器械は1つの病院にとどまらず複数の病院で使用される可能性があり、多くの二次感染リスクを有する可能性がある。そのため、本事案においては、健康危険情報通報を行い、難病対策課をはじめ多くの厚生労働省の部署のご協力を得て調査を行い、幸い二次感染リスクがある症例がないと判断する事ができた。今後は、貸出器械による二次感染リスクをなくすための再発防止策を考える必要があると思われた。具体的には、貸出器械に関係する病院、学会、医療機器企業などに関して、プリオン病感染予防ガイドラインに準拠した滅菌・洗浄条件などを遵守してもらうように周知・徹底する事が必要であると考えている。

**E. 結論**

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

**F. 健康危険情報**

今年度の新規インシデント事案では、貸出器械

を介した複数の施設にまたがる二次感染リスクを有する可能性があった。そのため、本事案においては、健康危険情報通報を行い、難病対策課をはじめ多くの厚生労働省の部署のご協力を得て調査を行い、幸い二次感染リスクがある症例がないと判断する事ができた。

## **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  
 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

**2020GLの周知**  
**-医療監視における2020GL遵守指導-**

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ハイリスク手技におけるCJD二次感染防止は継続的に重要な課題である。CJDハイリスク手技に供される手術機械の洗浄滅菌方法を周知するには、今回改定された2020GLを周知・徹底すること、およびハイリスク手技に供される医療機器の添付文書に記載される洗浄滅菌条件が2020GLとの齟齬をなくす、を継続的に行うことが必要である。2020GLについて「市区町村が行う医療監視において、2020GLに基づいたプリオン病対策を行うよう指導する」ことは、研究班・学会・行政の合意形成を即時的に明示することができ、きわめて有効な方策の一つとなりうると考えた。

**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。さらに、2008GL上梓から10年以上が経過したところで昨年度末には『プリオン病感染予防ガイドライン2020（以下、2020GL）』が改訂・上梓された。これにより一層のCJD二次感染予防対策が進むものと期待される。

これまでの研究から、多くの病院において手術器械を管理しているのは、医師・看護師その他の医療スタッフから構成される「手術部スタッフ」であり彼らを中心として洗浄滅菌が行われているが、これまでのCJDインシデント事例現地調査においても、ほぼどの施設においても手術部スタッフは2008GLと共に手術器械添付文書を参考にしていることがわかっている。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。2020GLの遵守・徹底はこれからも重要な課題として引き継がれるものとする。2020GL周知に必要な要素検討を目的とした。

**B. 研究方法**

今年度に行った病院現地調査結果等から、2020GL周知に有効と考えられる方策を検討した。

**（倫理面への配慮）**

個人情報等はなく、該当しない。

**C. 研究結果**

(1) LI (loan instrument : 貸出機器) インシデントの発端者手術が行われた病院に対する現地調査を行った。LI受領時に当該病院は滅菌を行い手術に供した。LI使用後は洗浄を行いLIを返却した。当該病院では年間450件程度の脊椎外科手術が行われている。当該病院では、手術室前任師長時代からプリオン病対応滅菌が行われていた。調査結果要点を示す。

- ①LI受領後には洗浄滅菌を経て手術に供するよう助言した。
- ②LIは有償貸出であった。
- ③貸し出し経路は、製造販売業社→代理店→病院、であった。
- ④当該病院所在市保健所が年1回医療監視を行なっている。医療監視の現場において、口頭で「プリオン病対策を行ってください」と現場指導があったことが共有されており、現場の医療従事者には長期に亘り重要な注意点とされていた。

(2) 脳神経外科関連学会において2020GLを紹介した。別セッションで軟性内視鏡についてCJD対応滅菌ができないことが問題提議されていたが、担当セッションで令和元年度本研究班研究結果に基づいて、軟性内視鏡についてはCJD対応滅菌可

能であることを説明した。

#### D. 考察

これまでの研究あるいは現地調査結果から、滅菌作業従事者は2008GLとともに洗浄滅菌対象となる医療機械の添付文書に記載されている洗浄滅菌方法を熟読していることがわかっている。一方、CJDインシデント現地調査を行うと、ほとんどの事例では2008GLや添付文書は現場で熟読されているものの、現場の独自の解釈・独自のルール・独自の除外基準などにより、2008GL推奨をわずかに逸脱することによる要フォローアップとなっている。これらのことから、①今回改定された2020GLを周知・徹底する②ハイリスク手技に供される医療機器の添付文書に記載される洗浄滅菌条件が2020GLとの齟齬をなくす、を継続的に行うことが必要であると考えられる。

今回の研究結果(1)からは、「市区町村が行う医療監視において、2020GLに基づいたプリオン病対策を行うよう指導する」という新たな視点が判明したが、大変重要かつ有効な方策であると考えている。医療監視は、医療法第25条の規定に基づく立入検査である。病院等が医療法及び関係法令に規定された人員及び構造設備等を有し、かつ、適正な管理を行っているかについて検査を行うことにより、病院等を良質かつ、適正な医療を行う場にふさわしいものとするを目的としている。この場をCJD二次感染対策に有効活用するのである。2020GLは研究班・学会が中心となり作成しているが、現地調査では少なからず「オーソライズ」「過去に発せられた行政文書の有効性」が取り沙汰されることがある。2020GL推奨内容を実施期間である行政（都道府県・保健所を設置する市・東京都23区）が指導することにより、研究班・行政の合意形成を明示的に示すことができ、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。

研究結果(2)では、dCJD（硬膜移植歴のあるCJD）問題を知る医師の過半数が現役世代を退く現状が浮き彫りとなる結果となった。

引き続き前述の①②を継続することがCJDハイリスク手技におけるCJD二次感染防止に重要であると考えられる。

#### E. 結論

「市区町村が行う医療監視において、2020GLに基づいたプリオン病対策を行うよう指導する」ことは、研究班・学会・行政の合意形成を即時的に明示することができ、きわめて有効な方策の一つとなりうると考えた。

#### 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

- 1) 太組一朗. プリオン病感染予防ガイドライン 2020. 第29回脳神経外科手術と機器学会, 横浜, 9.29-30, 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  
 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委員会で検討した周期性脳波異常の診断：3001例の検討**

研究協力者：黒岩義之	財務省診療所
研究分担者：太組一朗	聖マリアンナ医科大学
研究分担者：村井弘之	国際医療福祉大学
研究協力者：春日健作	新潟大学
研究協力者：中村好一	自治医科大学
研究協力者：平井利明	帝京大学
研究協力者：藤野公裕	帝京大学
研究分担者：佐藤克也	長崎大学
研究分担者：原田雅史	徳島大学
研究分担者：北本哲之	東北大学
研究分担者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学
研究代表者：山田正仁	金沢大学
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター

**研究要旨**

**プリオン病サーベイランス委員会で検討した周期性脳波異常の診断：3001例の検討**

周期性脳波異常（PSD）でGrade Aは典型的PSD、Grade BはPSD周期がやや長め、Grade CはPSD頻度がやや少ない、Grade DはPSDが痕跡的と定義した。PSDは拡散強調画像MRIやタウ蛋白などとともにプリオン病診断の要であり、PSDグレーディングの活用、多施設間のデジタル脳波データの情報共有が重要である。CJDサーベイランスにおける3001例の脳波データを解析した。PSD頻度はCJD全体で60%、孤発性で70%、遺伝性で24%、硬膜移植後で61%。遺伝性CJDの内訳ごとのPSD頻度はV180I変異が4%、P102L変異が11%、M232R変異が72%、E200K変異が73%であった。PSD頻度の統計学的検定ではtotal CJD > nonCJD (p<0.0001)、sCJD > gCJD (p<0.0001)、P102L > V180I (p=0.01) であった。PSDが出現した群ではPSDが出現しない群よりも有意にMRI異常高信号が大脳皮質と基底核の両方にみられやすいという結果であった。RT-QUICの陽性率はPSD陽性群がPSD陰性群を有意に上回った。PSDがみられた非CJD疾患としててんかん重積、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、自己免疫性脳炎、橋本脳症、ウェルニッケ脳症などがあつた。

**A. 研究目的**

（プリオン病サーベイランス委員会で検討した周期性脳波異常の診断：3001例の検討）

プリオン病の脳波診断の実態と改善点をビッグデータで明らかにする。

（14%）、M232R変異が50例（12%）、P105L変異が3例（1%）であった。

**（倫理面への配慮）**

臨床研究倫理指針を遵守した。

**B. 研究方法**

孤発性sCJD（1560例）、遺伝性gCJD（431例）、硬膜移植dCJD（23例）、nonCJD（987例）、計3001例のサーベイランスにおける脳波を解析した。gCJDの内訳はV180I変異が237例（55%）、P102L変異が66例（15%）、E200K変異が59例

**C. 研究結果**

周期性脳波異常（PSD）でGrade Aは典型的PSD、Grade BはPSD周期がやや長め、Grade CはPSD頻度がやや少ない、Grade DはPSDが痕跡的、Grade EはPSDが全くないと定義した。PSD頻度はCJD全体で60%（1208/2014）、sCJDで70%

(1089/1560)、gCJDで24% (105/431)、dCJDで61% (14/23)であった。gCJDの内訳ごとのPSD頻度はV180I変異が4% (10/237)、P102L変異が11% (7/66)、E200K変異が73% (43/59)、M232R変異が72% (36/50)、P105L変異が0% (0/3)であった。nonCJD群のPSD頻度は11% (107/987)で、PSDがみられた疾患はてんかん重積、辺縁系脳炎、代謝性脳症、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、橋本脳症、ウェルニッケ脳炎などであった。[PSD陽性]totalCJD群 (1208例)と[PSD陰性]totalCJD群 (806例)の比較、[PSD陽性]sCJD群 (1089例)と[PSD陰性]sCJD群 (471例)の比較、[PSD陽性]gCJD群 (105例)と[PSD陰性]gCJD群 (326例)の比較、いずれにおいても脳MRIで大脳皮質と基底核の異常信号出現パターンは有意に異なっていた (Chi-square test,  $p < 0.0001$ )。PSD陽性群ではPSD陰性群よりも有意にMRI異常高信号が大脳皮質と基底核の両方にみられる頻度が高かった。totalCJD群で高信号が大脳皮質と基底核の両方にみられる頻度はPSD陽性群では56.4% (682/1208)、PSD陰性群では32.8% (265/806)であった。14-3-3蛋白とタウ蛋白の陽性率はPSD陽性群・陰性群間で有意差を認めなかった (14-3-3蛋白: 87% vs 74%、タウ蛋白: 88% vs 79%)。一方、RT-QUICの陽性率は、PSD陽性群がPSD陰性群を有意に上回った (84% vs 45%)。

#### D. 考察

PSD出現頻度はsCJD (70%)  $\geq$  dCJD (61%)  $>$  gCJD (24%)  $>$  nonCJD (11%)であった。gCJDの内訳ごとのPSD頻度はE200K変異 (73%)  $\geq$  M232R変異 (72%)  $>$  P102L変異 (11%)  $>$  V180I変異 (4%)  $>$  P105L変異 (0%)であった。

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) 岸田日帯, 工藤洋祐, 児矢野繁, 黒岩義之, 溝口功一, 瀧山嘉久, 木村活生, 上木英人, 土井 宏, 竹内英之, 上田直久, 田中章景. E200K 遺伝性 CJD 60 例の臨床的特徴. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 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  
 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

**遺伝性プリオン病の着床前診断、および、発症前遺伝子診断に関する考察**

研究協力者：田村智英子 FMC東京クリニック

**研究要旨**

遺伝性プリオン病患者・家族の支援に関して、これまで相談に対応してきた状況を踏まえつつ、アットリスク者（疾患が遺伝している可能性のある者）における発症前の遺伝学的検査、および、次世代に遺伝性プリオン病を伝えないようにする手段としての着床前診断に関して、国内外の論文報告、学会指針等の情報を収集、論点整理を行った。

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

**A. 研究目的**

プリオン病患者・家族の心理的・社会的支援に関する検討の一環として、遺伝性プリオン病患者・家族の支援に関して検討してきたが、本年度は、遺伝性プリオン病家系における発症前遺伝子診断過程の支援のポイントの整理を行うとともに、着床前診断に関して国内外の現状の情報を収集、整理することを目指した。

**B. 研究方法**

遺伝性プリオン病患者・家族の支援に関して、これまで相談に対応してきた状況を踏まえつつ、アットリスク者（疾患が遺伝している可能性のある者）における発症前の遺伝学的検査、および、次世代に遺伝性プリオン病を伝えないようにする手段としての着床前診断に関して、国内外の論文報告、学会指針等の情報を収集、論点整理を行った。

**（倫理面への配慮）**

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

**C. 研究結果**

遺伝性プリオン病は、プリオン蛋白遺伝子

（*PRNP*）における病的バリエントの存在が生殖細胞系列（germline）の細胞に認められる状況で、臨床病態により、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）、致死性家族性不眠症（FFI）などの名称で呼ばれている。これらの遺伝性プリオン病は、常染色体優性遺伝形式をとり、病的バリエントは親から子へ1/2の確率で伝わるが、病的バリエントを受け継いだ人における発症率（浸透率）はバリエントによって大きく異なり、P102L、E200Kのようにほぼ100%発症するものから、M232R、V180Iのように浸透率が1%未満で、家系内罹患者は1人しか観察されない事例が多い状況もある。これらの状況を踏まえ、遺伝性プリオン病の発症前遺伝学的検査、および、着床前診断について論点整理を行った。

**（1）遺伝性プリオン病の発症前遺伝学的検査**

プリオン病患者の血縁者が、患者のプリオン病が遺伝子検査により遺伝性と診断された、あるいは家族歴などから遺伝性が疑われる状況で、自分や他の血縁者にプリオン病に遺伝しているかどうか心配で相談されるケースが散見される。発端者の遺伝学的検査が終了している場合は、疾患が遺伝している可能性のある血縁者（アットリスク者）の発症前の遺伝学的検査は技術的に可能だが、発症前診断を行うかどうかについては様々な考え方

があり、医学的な治療・予防につながらない発症前診断に対応している医療機関は一般的に少なく、有症者の診療とは異なる扱いとなっている。アットリスク者であっても遺伝しているかどうかは調べないでおく権利は「知らないでいる権利」(right not to know) と呼ばれるが、対応する医療機関によっては知らないでおくことのメリットを強調して発症前診断を思いとどまらせる方向で話している場合もある。一方、様々な理由から、自分に遺伝しているかどうかははっきりさせたいと検査を希望される人もいる。そうした人々が発症前に遺伝学的検査を利用して、プリオン病が遺伝しているとわかった際に、症状がなくても任意加入の生命保険等の加入や支払いなどのトラブルになる可能性を考慮して、検査前に保険の整理をお勧めすることもある。

発症前検査を実施している施設では通常、3~4回の遺伝カウンセリング後に検査実施していることが多く、精神科医の検査前面談を義務付けている医療機関もある。

これまでの経験から、留意すべきポイントをまとめると、検査を受けるか考えている方においては、結果が陽性だったら受け止める心の準備はできているかをよく考えていただき、極端な例では自殺をしたくなったりする人もいることも話して、たとえ結果が陽性であっても、それを人生設計に有用な形で活かしていく手段として発症前遺伝学的検査をとらえていただくように話していくことが重要と思われた。また、陽性結果を得た人は、その人の子孫への遺伝の問題に直面するが、その状況を受け止められるか、既に生まれている子どもがいる場合に、その子どもにいつ、どのように話をしていくかなどについても話し合う。今後の結婚や出産、就労の決断に影響する可能性、就労上の差別に合わないような準備、秘密の保持のあり方などについても話し合う。さらには、たとえば遺伝性プリオン病患者の子どもが複数いる場合、きょうだい間で検査するしないが異なったり、検査を受けた後の結果がきょうだいによって違う可能性を想定して、お互いの気遣いや軋轢が生じるかもしれない(サバイバーズ・ギルトなど)といったことについても、事前に想像していただきよく考えていただくことも大切であると考えられた。

GSSなど浸透率の高い遺伝性プリオン病家系のアットリスク者が、はっきりさせたい気持ちと、知るのが怖い気持ちの間で葛藤をかかえ、発症前診断を受けるかどうか悩んでいるケースは少なくない。こうした人々は症状のある患者ではなく医療

機関とつながっていない場合も少なくないが、これらの人々に対する支援の充実は今後の課題である。また、浸透率の低いバリエーションが伝わる家系においては、発症前診断を行って陽性でも疾患発症率は低く、しかし発症するかどうかの予測は困難であることから、発症前診断の意義は低いが、こうした状況の人々の心中は複雑であるし、医療者側としてもすっきりした情報提供ができない状況で、どのような支援のあり方が望ましいか検討することも今後の課題である。

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

最後に、今後、発症前診断後に陽性結果を得た人、すなわち現時点で症状はないが将来遺伝性プリオン病を発症する可能性のある人に対して、どのような医療的管理、経過観察、ひいては予防的手段を講じていくことが望ましいかについても、考えていくことが必要と思われた。

## (2) 遺伝性プリオン病の着床前診断

体外受精や顕微授精を経て得られた胚の遺伝学的検査を実施して、その結果により、遺伝性疾患が伝わっていない胚を選択して子宮に移植する着床前診断(PGT-M)は、既に確立した技術であり、(現在は、5日目まで培養した胚盤胞の栄養外胚葉から数個細胞を生検して調べる方法が主流)、欧米やアジア先進国では、一般的な臨床検査として商業的に生検後の細胞の解析を受託する検査機関が複数存在、誤判定を減らす技術的工夫も積み重ねられつつある。遺伝性プリオン病のPGT-Mとしては、米国のGSS家系における実施が2014年に報告されたケース(Uflacker A, et al. JAMA Neurol 71: 484-486, 2014)が最初と思われるが、その後実施件数は少しずつ増えており、現在では、たとえば英国では、遺伝性プリオン病のPGT-Mは国が実施を認めた検査として位置づけられ、子どもの数などの条件付きではあるが、国の医療費で利用可能である。

一方日本では、着床前診断に関する法律は存在しないが、日本産科婦人科学会の「着床前診断に関する見解」による制限があり、現状では、小児期発症の重篤な遺伝性疾患に限定して実施が認められ

ている状況であり、適応の可否は、日産婦において1例ごとに審査が行われているため、遺伝性プリオン病のように主に成人後に発症する疾患においては、日本産科婦人科学会が認める形でのPGT-Mはしばらくは実施されないであろう。しかし、こうした成人発症性の遺伝性神経疾患家系の人々が海外に渡航する形でPGT-Mを利用したり、日本国内においても、生殖医療機関が学会ルールでは認められないPGT-Mを希望する人に協力して生検後の細胞を海外の検査機関に送るなどして行っているケースも少数ながら存在するため、今後こうしたアンダーグラウンドルートで、遺伝性プリオン病のPGT-Mを利用する人も出てくる可能性がある。アンダーグラウンド症例は報告にあがってこないもので、そうした状況は望ましいことではないが、遺伝性プリオン病家系の人々が、プリオン病という重篤な疾患を子どもに伝えたくないと思えることは自然な流れであり、今後、プリオン病の専門家と日本産科婦人科学会のPGT-Mのルールを決めている人々の間で情報交換や話し合いが行われていくことも必要ではないかと思われる。

着床前診断全般に関しては、胚を選別するということに対して強固な反対意見もある一方で、遺伝性疾患家系の当事者が着床前診断利用を切に願っているケースもあり、反対派と賛成派の議論がまとまることは難しく、欧米では、こうした着床前診断は、強制されるものではなく、希望する人が選ぶことができる選択肢として位置づけられている。日本においてどのような位置づけとしていくかは今後の検討課題であるが、現在、プリオン病の遺伝子検査受検数が増えない理由のひとつとして、「遺伝性とわかって、不安になるだけで出来ることがない、結婚や育児計画に影響してしまうだけなので調べないでおいたほうがよいかもしい」という発想がある。これが、「遺伝性とわかった場合は、着床前診断を利用して子どもには伝えないようにすることができるかもしれない」「わかっておくメリットがあるから親戚にも教えてあげよう」という話になれば、プリオン病患者の遺伝子検査数が増える可能性もあり、プリオン病の病態解明の進歩にもつながるかもしれない。

#### D. 考察

遺伝性プリオン病家系の人々にとって、プリオン病という治療法のない重篤な疾患が遺伝している可能性があるという状況は、大変な心理的負担につながる。遺伝しているかはっきりさせたいという気持ちもあれば、知るのが怖い気持ちもあるであろう。

日本では、サーベイランス事業推進により、遺伝性プリオン病がある程度きちんと見つかるようになってきているが、血縁者における発症前診断や着床前診断の選択肢の話し合いは発展途上である。しかし、欧米では発症前診断や着床前診断の実施例は、少数ではあるが確実に増えてきており、今後日本においても患者・家族の選択肢をどのように整備するか、早急に検討していくことが必要であり、同時に、患者・家族との話し合いのポイントや支援のノウハウの蓄積も望まれる。さらには、遺伝子の状態による就労や就学、保険加入・支払いなどにおける差別を防ぐ法律などの整備も検討していかなければならない。

#### E. 結論

遺伝性プリオン病患者・家族に対する支援の一環として、発症前遺伝学検査、着床前診断の現状と、今後に向けての論点整理を行った。日本において、今後支援のあり方や臨床における取り扱いのノウハウの蓄積、共有が望まれる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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
Yamada M, Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi- Shinohara M.	Cerebral amyloid angiopathy: emerging evidence for novel pathophysiology and pathogenesis.	Lee SH	Stroke Revisited: Pathophysiology of Stroke	Springer	Singapore	2020	81-94
濱口 毅, 山田正仁	プリオン病, 遅発 性ウイルス感染症	園生雅弘, 北川一夫, 青木正志	脳神経疾患最新 の治療2021- 2023	南江堂	東京	2021	131- 135
金谷泰宏	健康支援と社会保 障②公衆衛生 難病対策	平野かよ子	ナーシング・グ ラフィカ	メディカ出 版	大阪	2021	196- 203

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版
Hamaguchi T, 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 Creutzfeldt-Jakob disease and history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases.	Emerg Infect Dis	26	1140-1146	2020
Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M.	MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	91	1158-1165	2020
Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N.	Focal sharp waves are a specific early-stage marker of the MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	Prion	14	207-213	2020
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.	Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease.	J Neurol Sci	418	117094	2020
Matsuzono K, Kim Y, Honda H, Anan Y, Tsunoda M, Amano Y, Fukusima N, Iwaki T, Kitamoto T, Fujimoto S.	Prion gene PRNP Y162X truncation mutation can induce a refractory esophageal achalasia.	Am J Gastroenterol			In press
Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Kato S, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T.	Clinicopathological findings of a long-term survivor of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease.	Prion	14	109-117	2020
Nomura T, Iwata I, Naganuma R, Matsushima M, Satoh K, Kitamoto T, Yabe I.	A patient with spastic paralysis finally diagnosed as V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease 9 years after onset.	Prion	14	226-231	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 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	412	116759	2020



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版
Kobayashi A, Hirata T, Nishikaze T, Ninomiya A, Maki Y, Takada Y, Kitamoto T, Kinoshita T.	$\alpha$ 2,3 linkage of sialic acid to a GPI anchor and an unpredicted GPI attachment site in human prion protein.	J Biol Chem	295	7789-7798	2020
Akagi A, Iwasaki Y, Yamamoto A, Matsuura H, Ikeda T, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M.	Identification of intracerebral hemorrhage in the early-phase of MM1+2C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: A case report.	Neuropathology	40	399-406	2020
Honda H, Matsuzono K, Satoh K, Fujisawa M, Suzuki SO, Furuyama C, Kitamoto T, Fujimoto S, Abe K, Iwaki T.	Detection of cutaneous prion protein deposits could help diagnose GPI-anchorless prion disease with neuropathy.	Eur J Neurol			In press
Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y, Akagi A, Riku Y, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M.	System degeneration in an MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease case with an unusually prolonged akinetic mutism state.	Prion			In press
Shintaku M, Nakamura T, Kaneda D, Shinde A, Kusaka H, Takeuchi A, Kitamoto T.	Genetic Creutzfeldt-Jakob disease-M232R with the cooccurrence of multiple prion strains, M1 + M2C + M2T: Report of an autopsy case.	Neuropathology			In press
Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B, Collins S, Geschwind MD, Green A, Haïk S, Kovacs GG, Ladogana A, Llorens F, Mead S, Nishida N, Pal S, Parchi P, Pocchiari M, Satoh K, Zanusso G, Zerr I.	Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	Lancet Neurol	20	235-246	2021
Dong TT, Satoh K.	The Latest research on RT-QuIC assays-A literature review.	Pathogens			In press
Honda H, Mori S, Watanabe A, Sasagasako N, Sadashima S, Đông T, Satoh K, Nishida N, Iwaki T.	Abnormal prion protein deposits with high seeding activities in the skeletal muscle, femoral nerve, and scalp of an autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	Neuropathology			In press
Fujita H, Ogaki K, Shiina T, Onuma H, Sakuramoto H, Satoh K, Suzuki K.	V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease with cardiac sympathetic nerve denervation masquerading as Parkinson's disease: A case report.	Medicine (Baltimore)	100	e24294	2021

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版
Nakagaki T, Ishibashi D, Mori T, Miyazaki Y, Takatsuki H, Tange H, Taguchi Y, Satoh K, Atarashi R, Nishida N.	Administration of FK506 from late stage of disease prolongs survival of human prion-inoculated mice.	Neurotherapeutics	17	1850-1860	2020
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 <sup>2+</sup> signaling.	Biochem Biophys Res Commun	525	447-454	2020
濱口 毅, 山田正仁	プリオン病	日本医事新報	5010	44	2020
濱口 毅, 山田正仁	クロイツフェルト・ヤコブ病	薬局 (増刊号: 病気とくすり 2021)	72	199-203	2021
中村治雅, 水澤英洋	患者レジストリシステム	医学のあゆみ	273	123-127	2020
佐藤克也	プリオン病	Pharma Medica	39	63-68	2021

## V. 特筆業績



## 硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病の臨床的特徴の検討

研究代表者: 金沢大学大学院脳老化・神経病態学(脳神経内科学) 山田正仁

Clinical features of pathologically confirmed dCJD

	Plaque type	Non-plaque type	p Value
Patients (n)	17	24	—
Male/Female	8/9	12/12	NS
Site of dura mater graft: supra-/infratentorial	9/6	13/9	NS
The year of dura mater graft (range)	1982-1988	1981-1993	
Age at dura mater grafting, y, mean ± SD (range)	39.6 ± 15.5 (9-58)	41.3 ± 16.3 (16-63)	NS
Incubation period, y, mean ± SD (range)	16.4 ± 4.7 (9-26)	17.8 ± 5.1 (11-27)	NS
Age at onset, y, mean ± SD (range)	56.6 ± 14.1 (26-71)	59.4 ± 15.7 (30-79)	NS
Disease duration, m, mean ± SD (range)	12.4 ± 7.6 (5-38)	3.1 ± 2.4 (1-13)	<0.0001

Manifestations of pathologically confirmed dCJD

	Plaque type (n=17)		Non-plaque type (n=24)		p Value	
	Occurrence (%)	Duration	Occurrence (%)	Duration	Occurrence	Duration
Myoclonus	70.6	7.5 ± 3.2	95.8	2.0 ± 1.1	0.024	<0.0001
Dementia	100	4.5 ± 3.1	95.8	0.7 ± 0.8	NS	<0.0001
Pyramidal signs	41.2	7.8 ± 3.0	87.5	1.9 ± 1.3	0.002	0.001
Extrapyramidal signs	76.5	7.8 ± 4.1	54.2	1.8 ± 0.9	NS	0.001
Cerebellar signs	88.2	1.9 ± 2.6	58.3	0.7 ± 0.9	0.038	NS
Visual disturbance	58.8	4.8 ± 3.4	41.7	1.1 ± 1.3	NS	0.024
Psychiatric symptoms	58.8	3.4 ± 3.2	70.8	0.7 ± 0.9	NS	0.043
Akinetic mutism	70.6	10.9 ± 2.9	95.8	2.7 ± 1.2	0.024	<0.0001
Death	100	14.8 ± 8.0	100	17.7 ± 11.4	—	NS

Laboratory and MRI findings of pathologically confirmed dCJD

	Plaque type (n=17)		Non-plaque type (n=24)		p Value
	No of examined patients	No (%) of patients with positive	No of examined patients	No (%) of patients with positive	
EEG					
PSWCs	17	1 (5.9)	24	24 (100)	<0.0001
CSF					
Positive 14-3-3 protein	8	5 (62.5)	14	11 (78.5)	NS
Positive tau protein	3	2 (66.7)	4	4 (100)	NS
MRI					
T2WI, FLAIR images, or DWI	10	8 (80)	22	19 (86.4)	NS
DWI	9	7 (77.8)	18	15 (83.3)	NS
PrP genotyping					
Codon 129 polymorphism	14	MM 14 (100)	22	MM 22 (100)	—
Codon 219 polymorphism	13	EE 13 (100)	22	EE 20 (91) EK 2 (9)	NS

Comparison of clinical features between codon 219 polymorphism

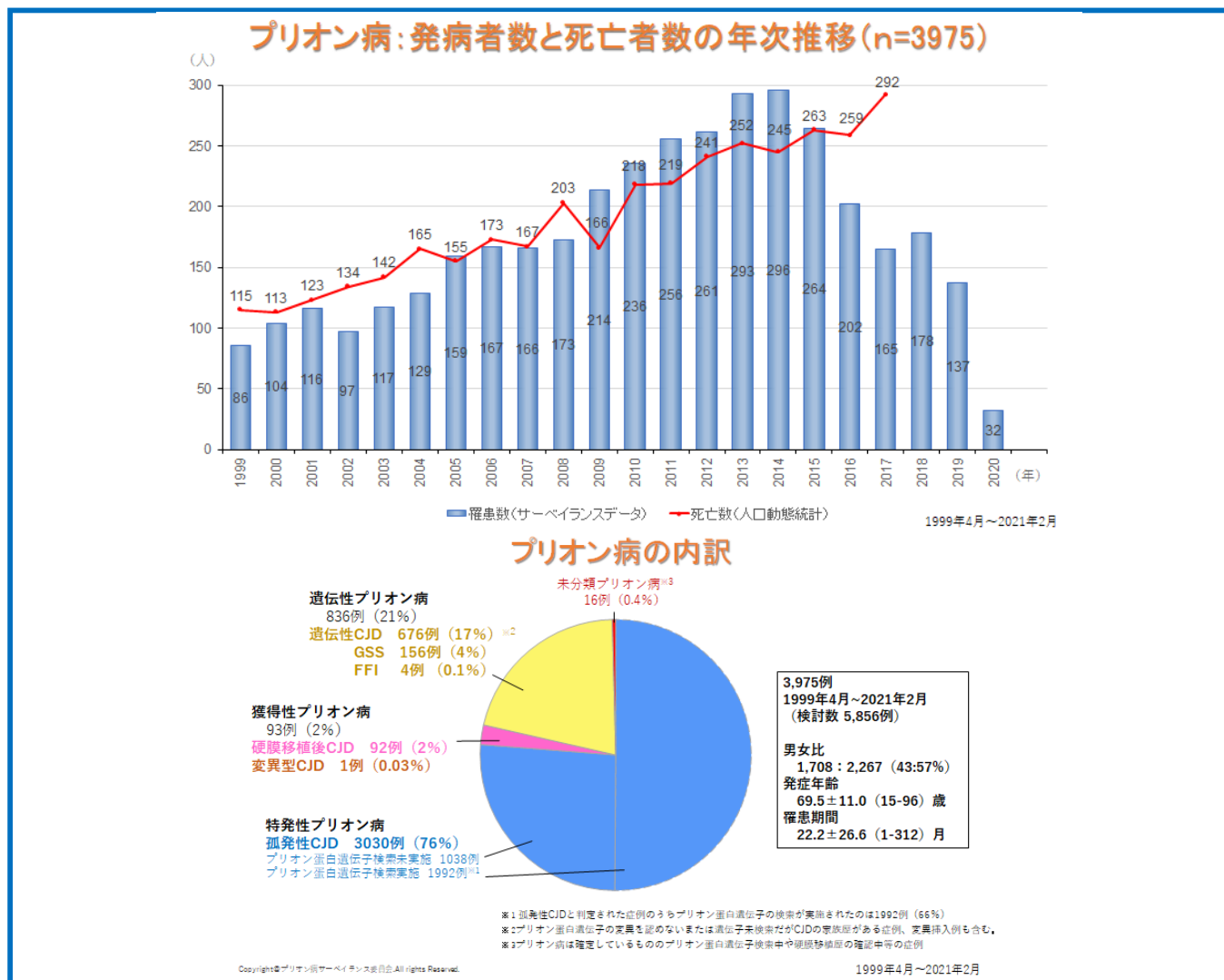
	EE	EK	p Value
Codon 219 polymorphism			
Patients (n)	60	5	—
Men/women	24/36	4/1	NS
Site of dura mater graft: supra-/infratentorial	27/28	4/0	NS
The year of dura mater graft (range)	1978-1993	1975-1993	
Age at dura mater grafting, y, mean ± SD (range)	39.8 ± 16.1 (7-64)	35.6 ± 16.7 (16-53)	NS
Incubation period, y, mean ± SD (range)	17.5 ± 5.4 (6-30)	25.4 ± 4.5 (19-30)	0.006
Age at onset, y, mean ± SD (range)	57.6 ± 15.7 (24-81)	61.4 ± 17.9 (35-79)	NS
Disease duration, m, mean ± SD (range)	6.7 ± 6.8 (1-38)	8.8 ± 14.2 (1-34)	NS

## 解説

1. 硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病(dCJD)の非プラーク型は典型的孤発性CJDに類似した臨床病型を呈するのに対し、プラーク型は緩徐な進行で、早期から小脳失調がみられ、PSWCsの出現頻度が低かった。
2. コドン219多型EK群(グルタミン酸[E]とリジン[K]のヘテロ)の硬膜移植から発症までの潜伏期間はEE群(グルタミン酸[E]のホモ例)と比較して有意に長く、EKヘテロ接合はdCJDの発症を遅らせる可能性が考えられた。

## わが国のプリオン病の疫学的実態(2021年2月)

研究分担者: 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 水澤 英洋



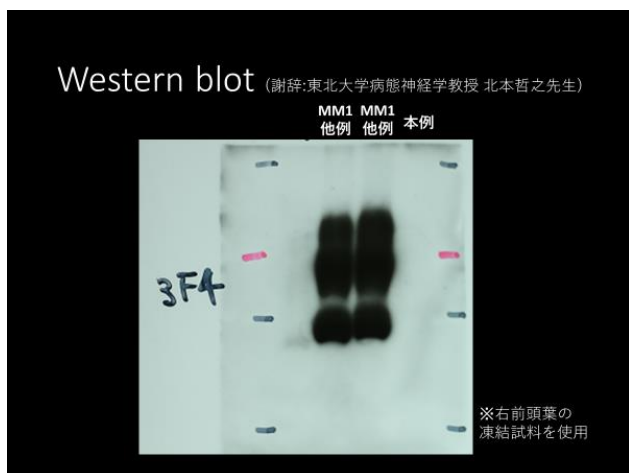
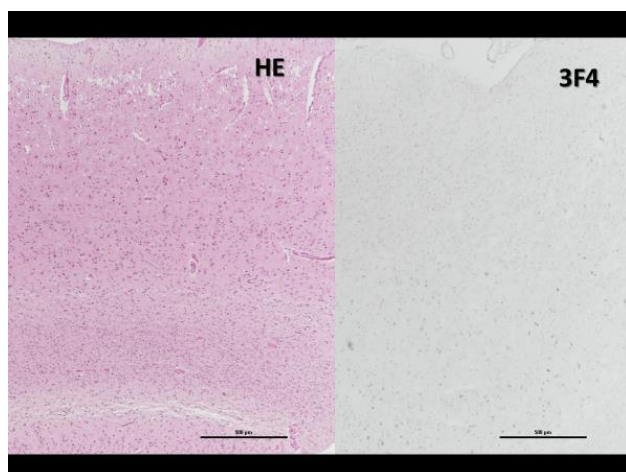
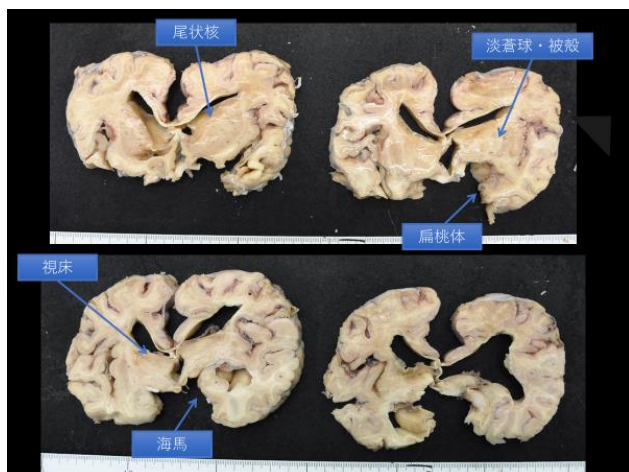
### 解 説

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2021年2月5日までに5856例を検討し、3975例をプリオン病と判定した。
2. 病型別にみると孤発性CJD 3030例(76%)、遺伝性プリオン病 836例(21%)、硬膜移植後CJD 92例(2%)、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

## 頭部手術歴を有し医原性(dura matter graft associated CJD)と臨床的に診断がされ病理解剖となった1例

研究分担者: 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院臨床検査部 高尾昌樹



本邦におけるプリオン病患者のサーベイランスにおいて、我々は病理解剖及び死後脳検体のホルマリン及び凍結保存を行い、病理学的精査・診断を付したデータベースを構築している。プリオン病サーベイランスにおいて、生前に医原性Creutzfeldt-Jakob disease(DCJD)が疑われたが病理解剖により否定できた一例を経験した。信頼性の高いプリオン病データベース構築のために、病理解剖が有用であることを再認識した。

### 解説

1. 脳室は前後方共に拡大し、大脳皮質・白質、海馬、扁桃体、基底核、視床は萎縮している。
2. 抗プリオン抗体染色による陽性所見はみられない。
3. プリオン病を示唆する所見は、分子生物学的検査でも認めなかった。

## 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	23名
8	平成18年3月	21名	17	平成27年9月	10名
9	平成20年1月	5名	18	平成30年10月	20名

### 解 説

1. 令和2年は新規インシデント事案が1例あり、現地調査を行った。整形外科の頸椎手術症例（術中硬膜破損あり）であり一部貸出機器を使用していた事が判明した。貸出機器は、当該手術後に複数の施設で使用されており、二次感染リスクを考慮し令和2年10月9日に厚生労働省宛に健康危険情報（グレードA）の通報を行う事となった。

2. 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7事例の10年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、二次感染の発生はない。



## 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	216例
129M/M, 219E/E	204例
129M/V, 219E/E	3例
129M/M, 219E/K	7例
129M/M, 219K/K	1例
129M/V, 219E/K	1例
プリオン蛋白遺伝子変異あり	88例
P102L	4例
D178N	1例
V180I	63例(129M/Vは11例)
E200K	10例(129M/V 1例、219E/K 1例)
V210I	1例
M232R	9例

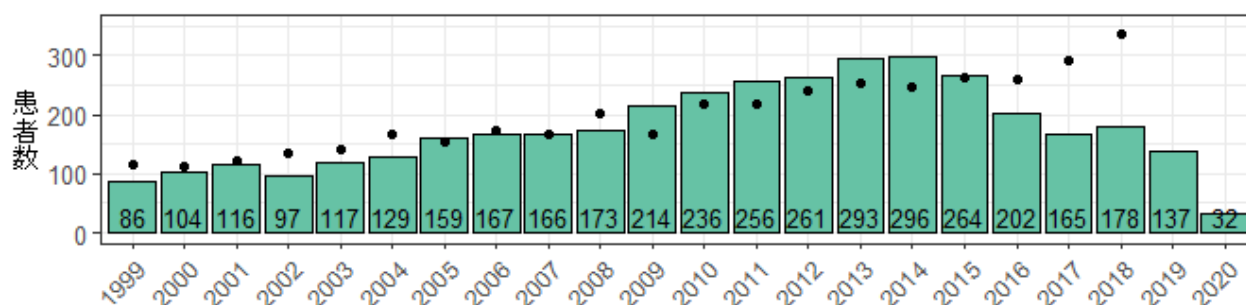
### 解 説

1. 2019年10月1日から2020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、304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～2020年)

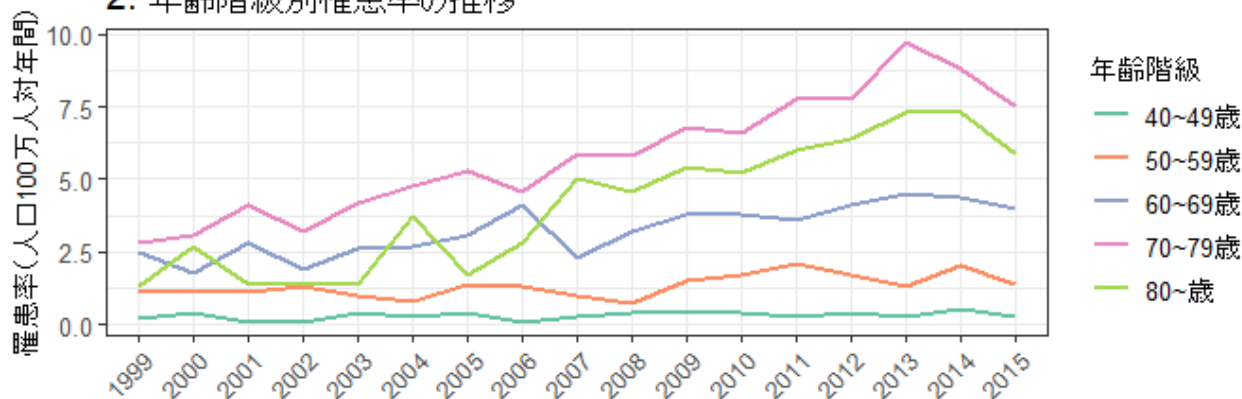
研究分担者：自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 阿江 竜介

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



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。グラフ内の黒点が人口動態調査によるプリオン病の死亡者数を表す。  
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



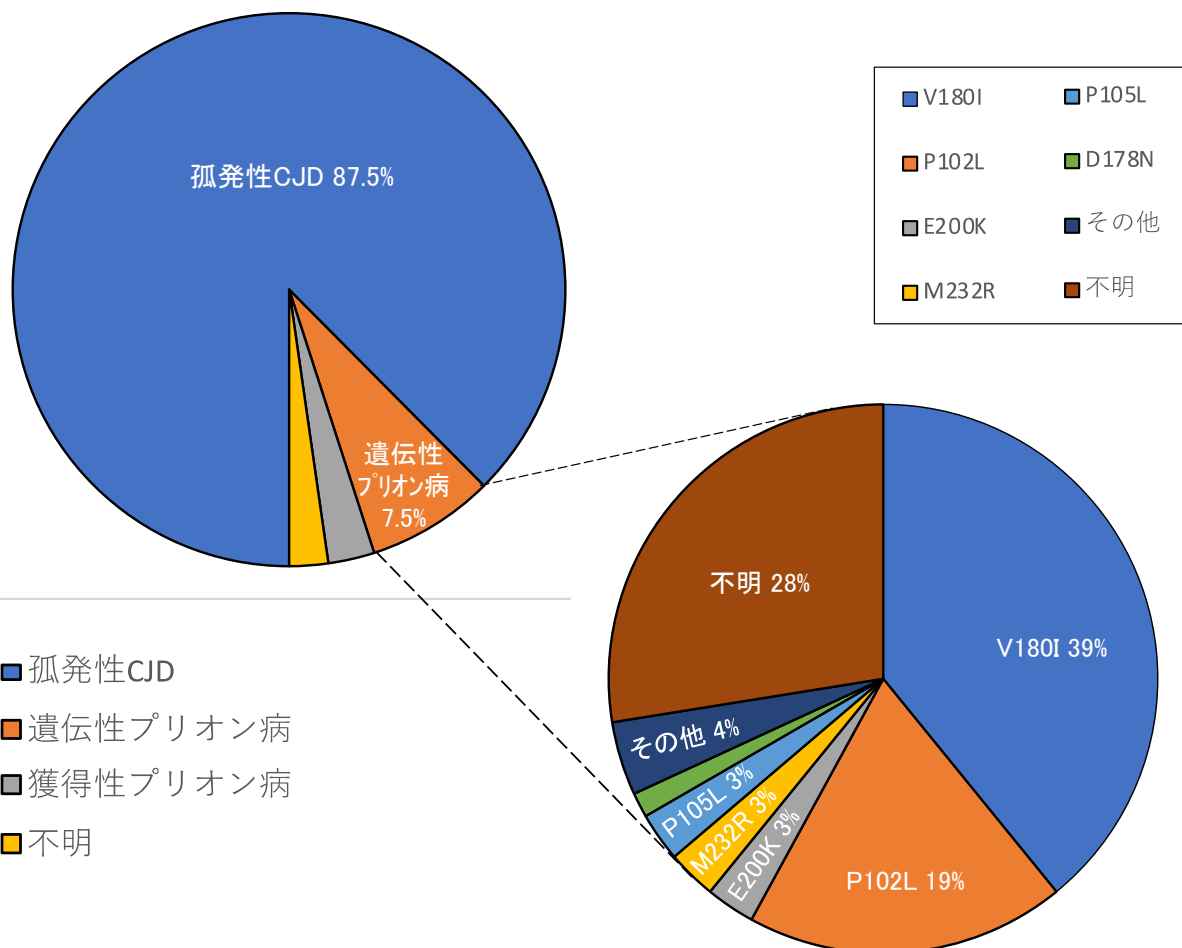
## 解 説

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・運用の研究

研究分担者：東海大学医学部 臨床薬理学 金谷泰宏

特定疾患治療研究事業(2009～2014年度)において全国規模で把握されたプリオン病



### 解 説

1. 2009～2014年度までに特定疾患治療研究事業として把握されたプリオン病症例は923例であった。このうち、孤発性CJDは808例、遺伝性プリオン病は69例、獲得性プリオン病は25例であった。
2. 獲得性プリオン病のうち、硬膜移植の既往のある者は8例であった。
3. 遺伝性プリオン病のうち、V180Lは39%、P102Lは19%と上位を占め、E200K、M232Rは3%とCJDサーベイランス委員会の調査と比して低い比率にとどまっていた。

## プリオン病における画像診断基準の検討

研究分担者: 徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野 原田雅史

### WHO基準Possible8例のMRI診断基準による検討

症例 codon129	PSD	14-3-3	QuIC	発症~ MRI(月)	尾状核/被 殻DWI高信 号	皮質2領域以 上DWI高信号	MRI基準	コメント
82F, 未	-	+	-	2.7	-	+	+	V180Iを示唆
79M, 未	-	+	-	0.5	-	+	+	
70F, MM	-	+	+	3.0	+	KF+/MH-	+	
60F, MM	-	+	+	1.0	-	+	+	
68M, MV	-	+	+	3.8	+	-(頭頂, 前頭)	+	MV2を示唆
81F, 未	-	+	-	3.2	-	+	+	
78M, MM	-	+	+	0.4	-	KF+/MH-	KF+/MH-	
62F, MM	-	+	+	1.3	+	+	+	
				1.9 ± 1.3				

### WHO基準Probable40例の診断期間の検討

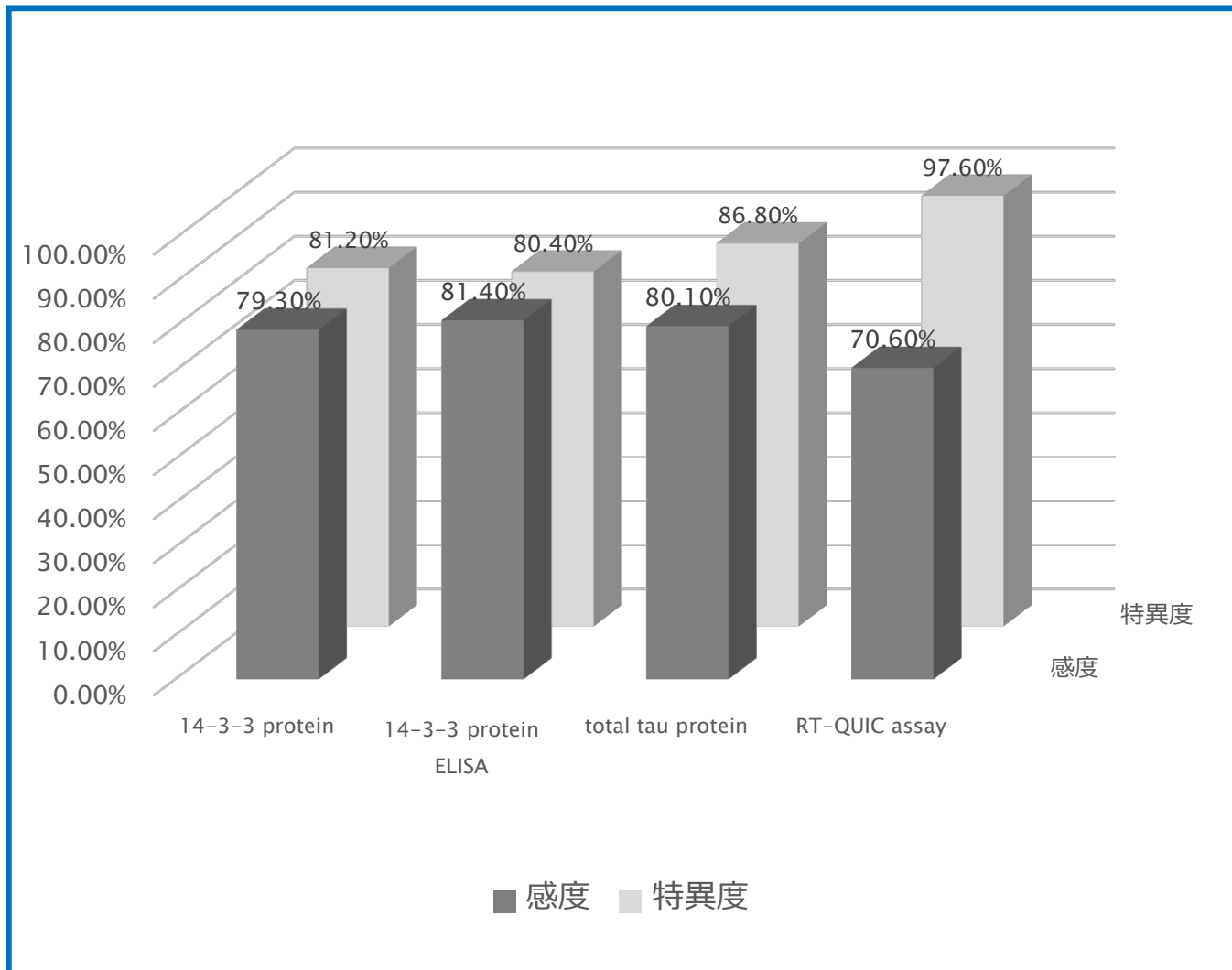
Probable	診断までの 期間(月)	発症~MRI (月)	尾状核/被殻 DWI(+)	皮質2領域以上 DWI(+)	MRI基準(+)
全体 n=40	4.4 ± 5.4	2.2 ± 1.8	KF 26 MH 20	KF 39 MH 34	KF 40 (100%) MH 36 (90%)
PSD(+) n=35	3.5 ± 4.7	2.2 ± 1.8	KF 24 MH 20 (淡い 1)	KF 34 MH 29 (淡い 2)	KF 35 (100%) MH 31 (89%)
14-3-3(+), 罹病<2年 n=5	10.7 ± 5.5 (~死亡)	1.6 ± 1.6	KF 2 MH 0	KF 5 MH 5	KF 5 (100%) MH 5 (100%)

## 解 説

1. WHO基準8例のうち、MRI診断基準によって7例でProbable症例と診断できた。MRI診断基準陰性症例はMM2Tタイプの症例であった。
2. MRI診断基準を用いることで、Probableの診断時期がWHO基準より早期化した。
3. 死後病理検査でsCJDが確定した生前Possible3症例のうち、MRI診断基準では2例でProbableと判定された。

## ヒトプリオン病患者の髄液中のバイオマーカーの解析

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 保健科学分野 ・ 佐藤 克也

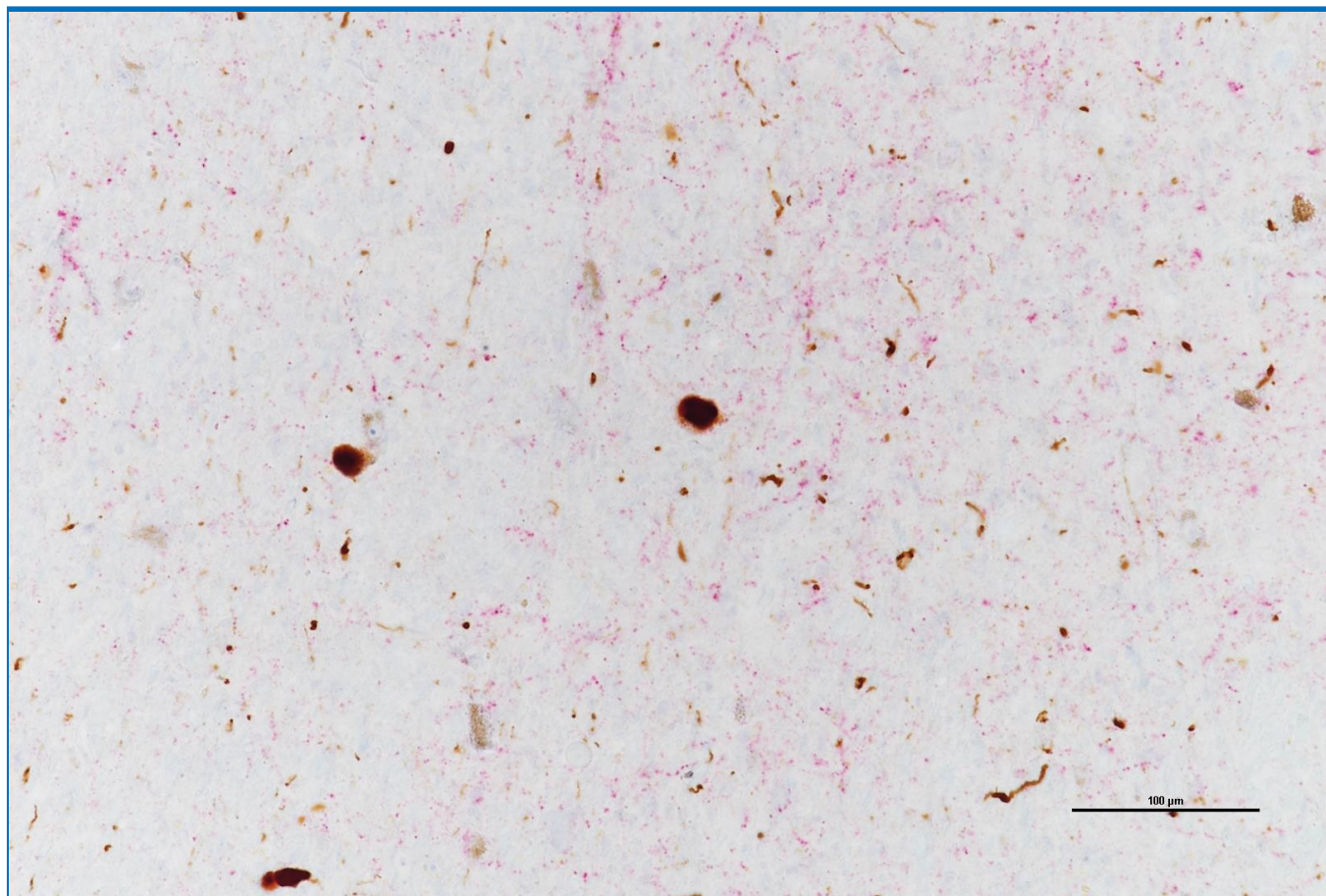


### 解 説

- 1.プリオン病患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカー(14-3-3蛋白WB,14-3-3蛋白WB法・ELISA,総タウ蛋白,RT-QUIC法)では感度は79.3%,81.4%,80.1%,70.6% 特異度は81.2%,80.4%,86.4%,97.6%であった。
2. RT-QUIC法は100%ではなく、擬陽性症例は25例であった。

## パーキンソン病とプリオン病の合併例の確定診断が得られた

研究分担者: 所属機関 東京都健康長寿医療センター 氏名 村山繁雄



脳の中でパーキンソン病を起こす中脳黒質において、茶色がパーキンソン病、赤の小さな点がプリオン病の病変が合併。

### 解説

- 1.パーキンソン病症例がプリオン病に罹患
- 2.介護者同意、主治医の協力、高齢者ブレインバンクコーディネーターの仲立ちで、生前献脳事前登録を得た。
3. 死亡時搬送剖検を行うことが出来た。
- 4.パーキンソン病はプリオン病類似疾患と言われており、本例の確定診断が得られたこと、研究リソースが得られた意味は大きい。

2020GLの周知  
-医療監視における2020GL遵守指導-

研究分担者： 聖マリアンナ医科大学 太組一朗

## 医療法第25条に基づく病院に対する立入検査(医療監視)

### 1 立入検査の目的

医療法第25条の規定に基づく立入検査は、病院等が医療法及び関係法令に規定された人員及び構造設備等を有し、かつ、適正な管理を行っているかについて検査を行うことにより、病院等を良質かつ、適正な医療を行う場にふさわしいものとすることを目的としています。

### 2 検査実施機関

都道府県、保健所を設置する市、特別区(東京都23区)

### 3 検査項目

医療従事者数の充足状況(充足率)

安全管理体制の確保状況

2020GLに基づいたプリオン病対策を行うよう指導する

院内感染対策の実施状況

診療録等の管理状況など。

## 解 説

1. 2020GLについて「市区町村が行う医療監視において、2020GLに基づいたプリオン病対策を行うよう指導する」ことは、研究班・学会・行政の合意形成を即時的に明示することができ、2020GLの周知徹底に有効であると考えられる。

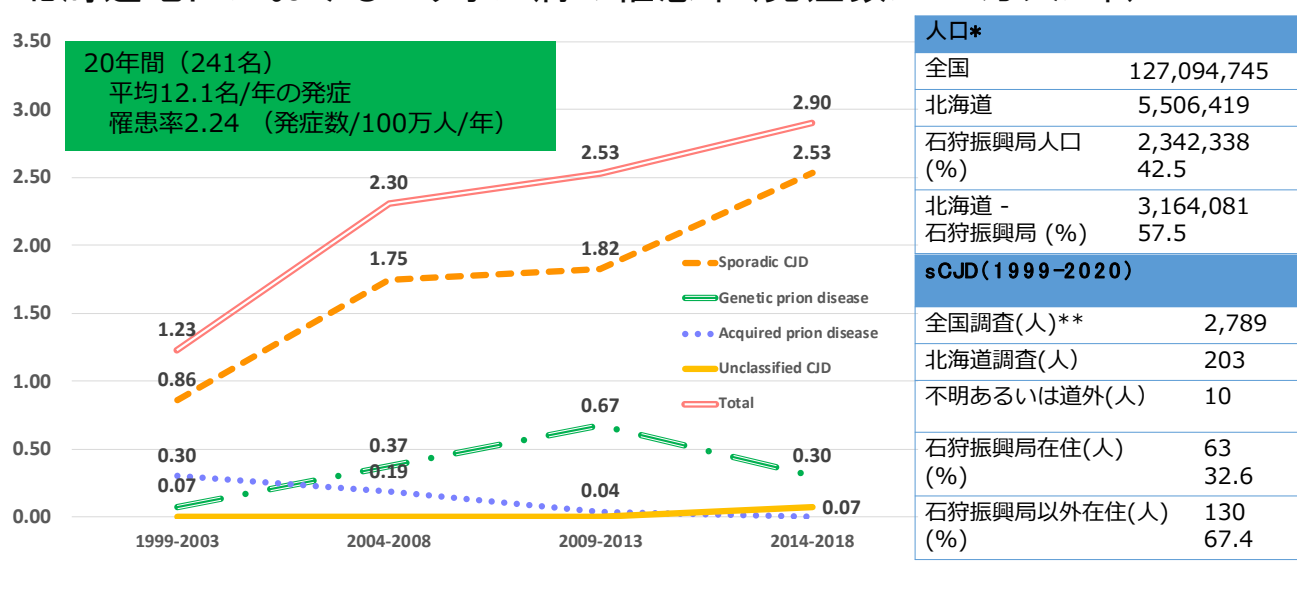
## 令和2年北海道地区のサーベイランス状況について

研究分担者: 北海道大学神経内科 矢部 一郎

### 令和1年11月～令和2年10月CJDサーベイランス調査(9名)

	孤発性CJD	遺伝性CJD	分類不能CJD	該当せず
例数	1	4	0	4
男:女	1:0	2:2		4:0
平均年齢(歳)	68	79.8		70.8
備考		M232R: 1例, V180I: 3例		白質脳症 1例 脳腫瘍 1例 自己免疫性脳炎 1例 DLB 1例

### 北海道地区におけるプリオン病の罹患率(発症数/100万人/年)



### 解説

1. CJDが疑われた9名のサーベイランスを実施し、孤発性CJD 1名と遺伝性CJD 4名を報告した。
2. サーベイランス期間を5年毎、4期に分類した場合、北海道におけるsCJDの罹患率は増加傾向にある。
3. 北海道におけるsCJDの発症は人口密度が高い札幌市を含む石狩振興局以外の地域で多い傾向にある。



## 令和2年度 東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況

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

### 令和2年度 東北地方 プリオン病疑い症例数



• 青森	1 例
• 岩手	6 例
• 秋田	6 例
• 宮城	2 例
• 山形	5 例
• <u>福島</u>	<u>5 例</u>
• 計	25 例

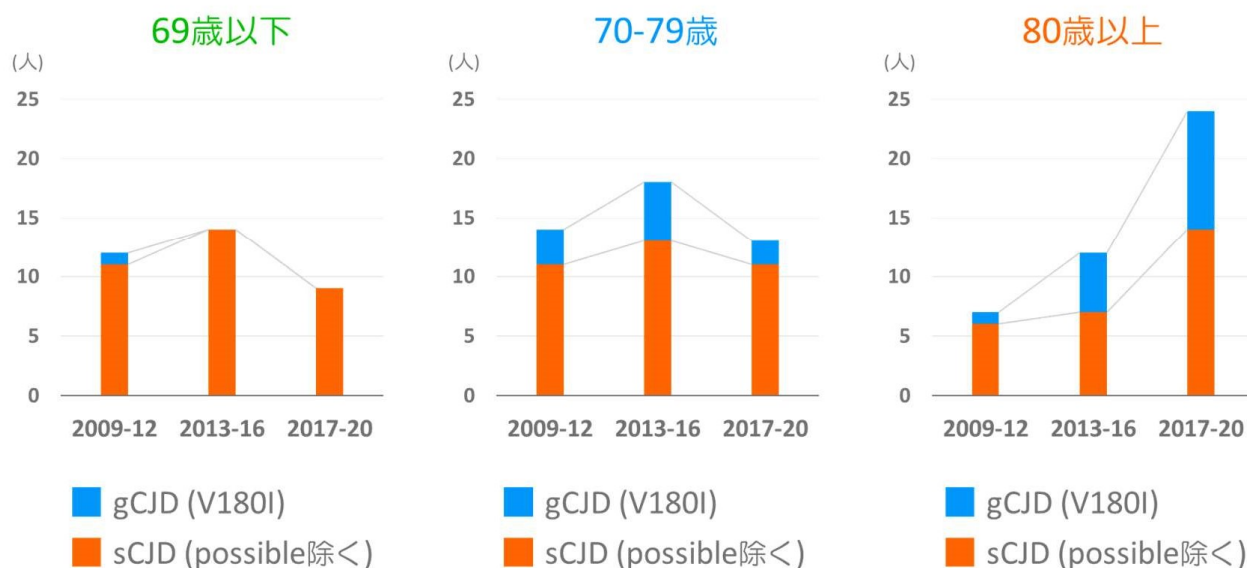
#### 解 説

1. 令和2年度 25症例プリオン疑い例
2. 22例が孤発性CJD
3. 遺伝性プリオン病は2例だった

## 新潟・群馬・長野における2020年のプリオン病サーベイランス状況

研究分担者：新潟大学 小野寺理

3県においてsCJDおよびgCJD V180Iともに80歳以上の症例が増加している



### 解 説

1. 新潟・群馬・長野3県において、令和2年度はにsCJD 16例、gCJD 3例を確認し、dCJDは認めなかった。
2. これまでの3県における年間平均症例数は、sCJD 10例、gCJD 3例であることから例年よりもsCJDがやや多く確認された。
3. 3県における2007年以降のsCJDおよびgCJD V180Iの症例数を69歳以下、70～79歳、80歳以上の3群に分け、経年的変化を解析したところ、sCJDおよびgCJD V180Iともに80歳以上の症例が増加していた。
4. 80歳以上の症例においてgCJD V180Iの占める割合が高く、プリオン蛋白遺伝子の確認が重要であると考えられた。

# 令和2年度プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班研究成果 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 MM1/古典型の早期脳波に おける正中矢状面の高振幅鋭波の出現頻度の解析

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

MM1/古典型sCJDのミオクローヌス出現前の最初期の脳波は以下の2パターンに分類できた。

1. 正中矢状面型 : 62.5% : 右図上段
2. PLEDs型 : 37.5% : 右図下段

いずれのパターンも2-4ヶ月後にはPLWDs (PSD) へと移行し、臨床上ミオクローヌスが見られた。

図1 MM1 definite 正中矢状面対称性突発波群の脳波推移、MRI所見 (A: 病初期脳波 B: 進行期脳波 C: 病初期MRI)

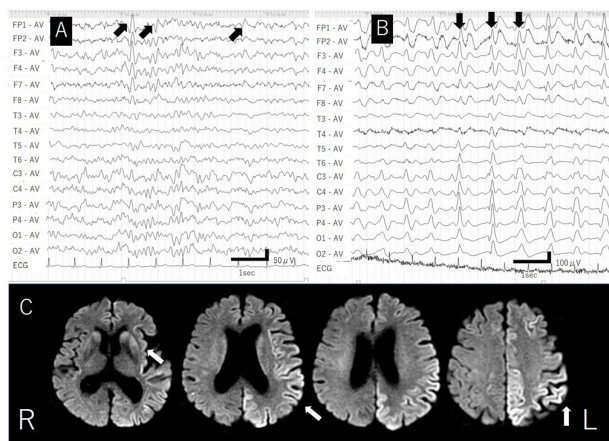
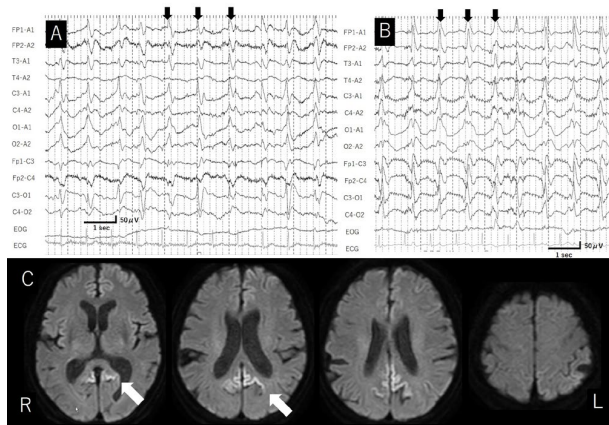


図2 MM1 definite PLEDs群の脳波推移、MRI所見 (A: 病初期脳波 B: 進行期脳波 C: 病初期MRI)



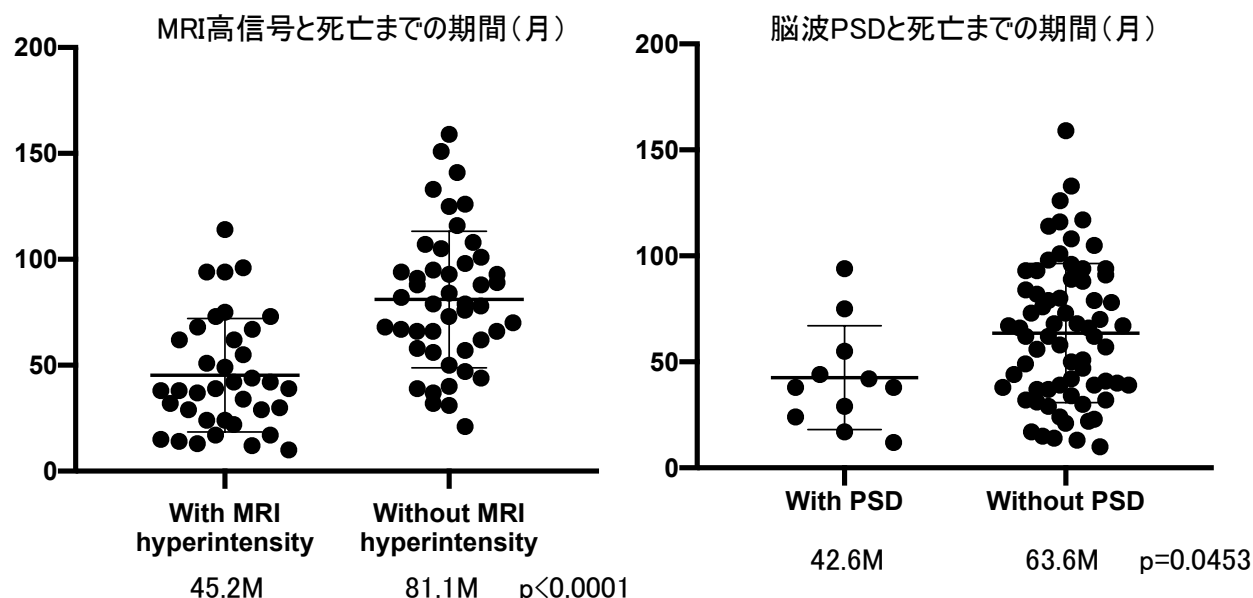
## 解説

1. 検討したMM1/古典型sCJD群8例の病初期の脳波で、5例(62.5%)はMRI上の皮質高信号領域(図1C)とは一致せず、正中矢状面(Fp、C、P、O)に沿ったほぼ対称性の高振幅鋭波または棘徐波複合を認め(図1A)、5例のうち4例が平均3.25カ月(2-4カ月)でPSWCsに移行した(図1B)。
2. 3例(37.5%)はPLEDsを呈した(図2A)。

## 本邦におけるGSS-P102Lの臨床疫学的検討 —20年の総括—

研究分担者: 国際医療福祉大学医学部 脳神経内科 村井弘之

基本的情報	n=132	初発症状	n=140 (重複あり)
男:女	63/69 (1:1.1)	小脳失調	75.8%
発症年齢 (range)	55.4 (22-75)	認知症	15.2%
家族歴 (%)	90.2	脱力	6.1%
全経過 (月, range)	67.1 (10-186)	感覚障害	6.8%
		その他	2.3%



### 解説

1. GSS-P102Lが、計132人集積され、これはこれまでで最大の解析数である
2. 平均発症年齢は55.4歳、家族歴を有する割合は90.2%にのぼった
3. 初発症状は75.8%が小脳失調であり、認知症の15.2%を大きく上回った
4. MRIの高信号を有する群、脳波のPSDを有する群は有しない群と比較して死亡までの期間が有意に短かった

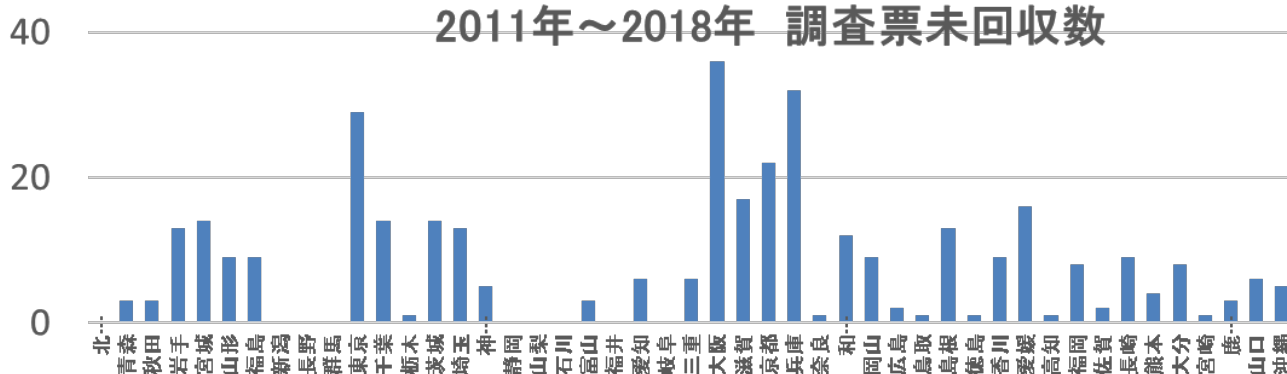
## わが国のサーベイランスの課題とその対策

研究分担者：国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科 塚本 忠

2011年～2018年未回収調査票の  
未回収調査票数・未回収率

ブロック	送付数	返送数	未返送数	未返送率
1	146	146	0	0.0%
2	215	164	51	23.7%
3	173	173	0	0.0%
4	927	866	61	6.6%
5	402	397	5	1.2%
6	75	72	3	4.0%
7	264	252	12	4.5%
8	646	526	120	18.6%
9	351	299	52	14.8%
10	583	537	46	7.9%
合計	3782	3432	350	9.3%

2011年～2018年 調査票未回収数



### 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。関東・近畿ブロックの回収率は著明に改善した。
- 初期に未回収数が多いと年度を経ても回収しにくい。依頼後3ヶ月を経過して未回収の例は担当地区委員に連絡。
- 再依頼により調査票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：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（NCNP病院検査部病理科の協力）
- 感染予防ガイドラインの改訂（2020年度版）と普及
- 関係学会・団体の協力、患者・家族会の発展
- サーベイランスと自然歴の一体化調査研究の推進

## 解 説

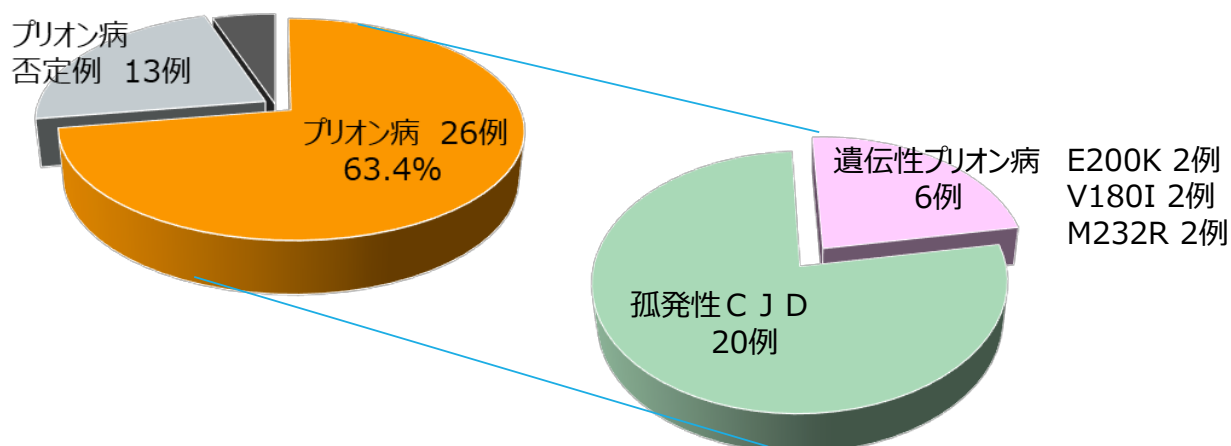
1. 都道府県別に差はあるものの、サーベイランス調査票の回収はまだまだ悉皆検査というにはほど遠い状態である。主治医への働きかけを早期から繰り返し行う必要がある。
2. 2018年度の回収率は著しく改善したが、サーベイランス調査と自然歴調査の一体化がその理由の一つである可能性がある。

## 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



### 2020年サーベイランス調査（神奈川・静岡・山梨）



### 解 説

1. 2020年の調査症例数は42件で、大きな変化はなかった。
2. プリオン病は26例で、孤発性CJDが20例、遺伝性プリオン病が6例だった。
3. 本地域に多いE200K変異を有する遺伝性プリオン病は2例だった。
4. COVID-19感染流行により、訪問調査が難しくなり、リモート調査が増えた。

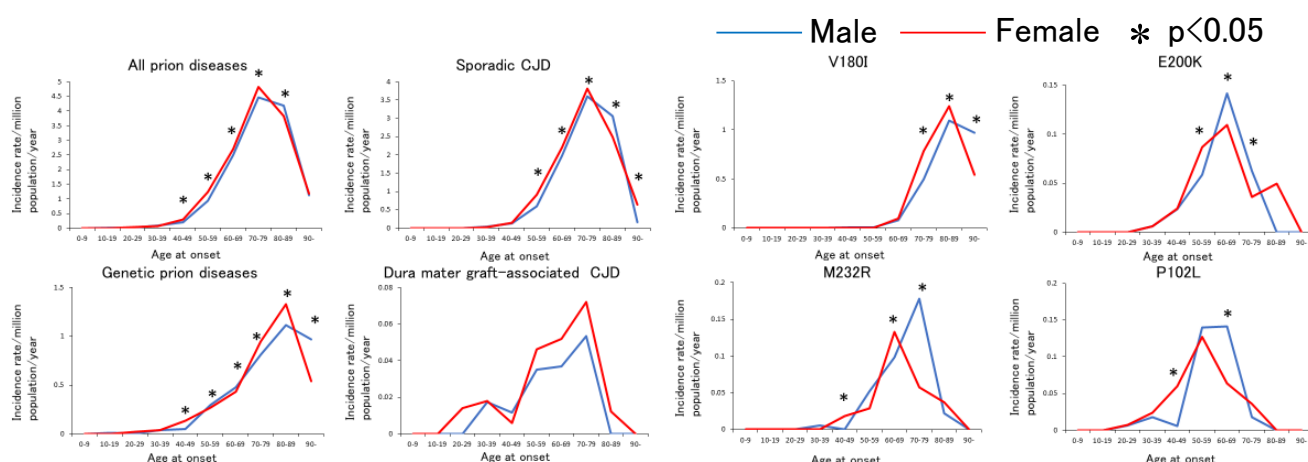
## プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討

研究分担者：金沢大学大学院脳老化・神経病態学(脳神経内科学) 濱口 毅

### Total number of patients and age-adjusted incidence rate

	Sporadic CJD		Genetic prion disease		Dura mater graft-associated CJD	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
No. patients (%)	1016 (42.7)	1362 (57.3)	306 (41.9)	424 (58.1)	35 (43.2)	46 (56.8)
Age-adjusted incidence rate/million population/year	0.66	0.88	0.20	0.26	0.017	0.025

### Age- and sex-specific incidence rate

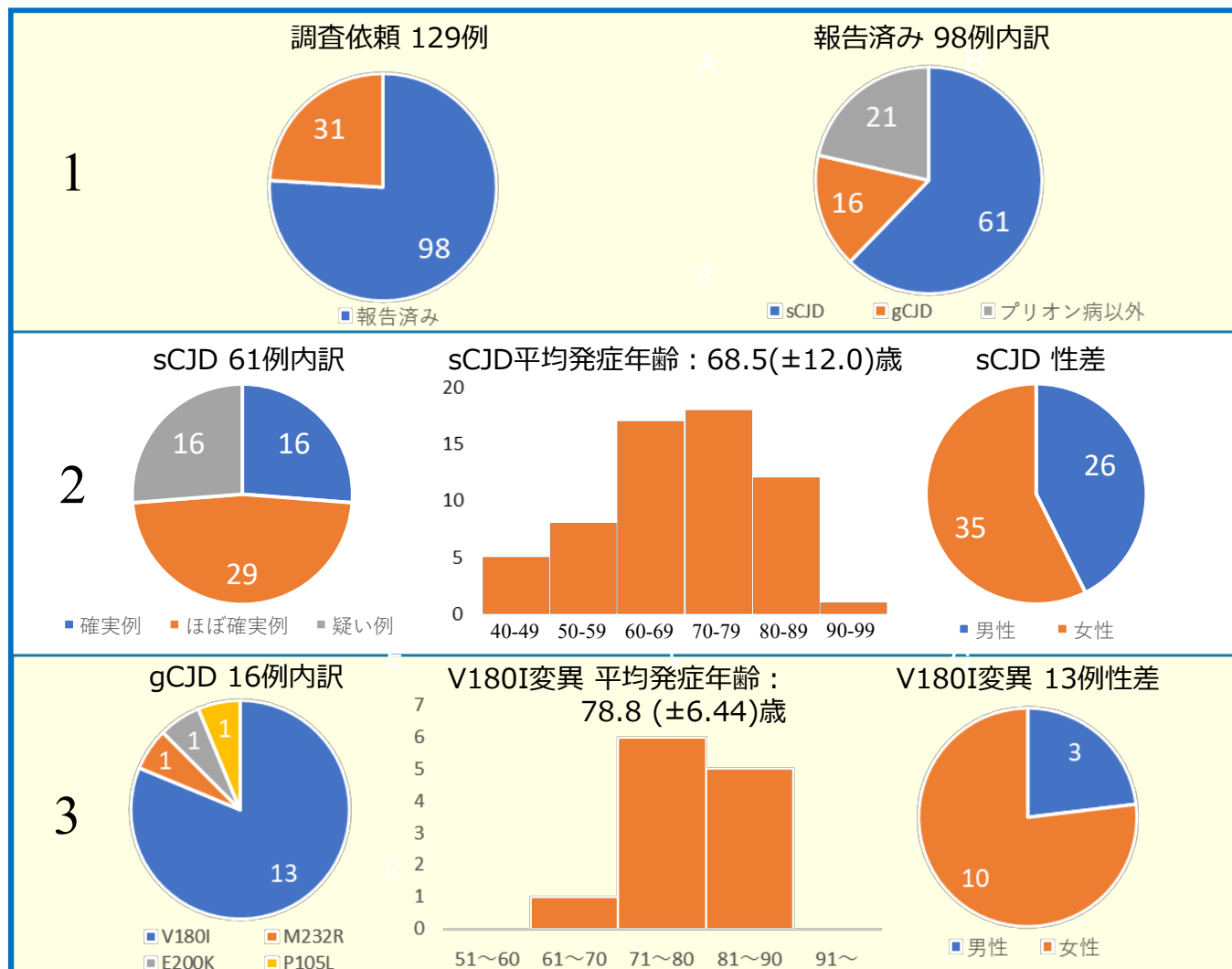


### 解 説

1. 孤発性CJDでは女性の年齢調整罹患率は男性と比較して有意に高かった
2. 孤発性CJD、硬膜移植後CJDでは男女とも70歳代での罹患率が最も高く、遺伝性プリオン病では罹患率が高い年代は性別や変異ごとに違いがみられた

## 平成29年4月から令和3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：所属機関 愛知医科大学神経内科 氏名 道勇 学



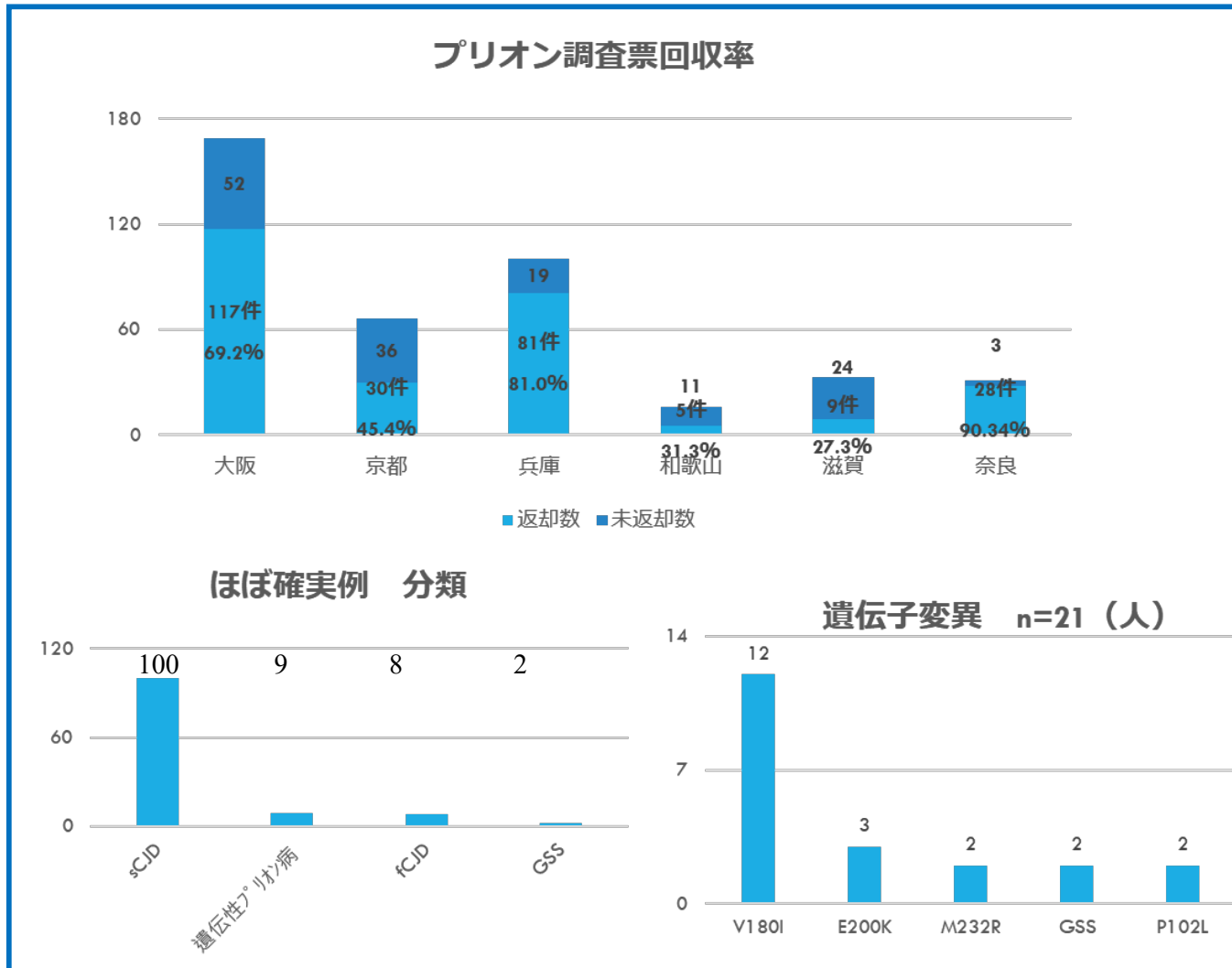
### 解 説

1. 期間中129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98例。内訳は、sCJD 61例、gCJD 16例、プリオン病以外の症例 21例であった。
2. sCJD48例(確実例16例、ほぼ確実例29例、疑い例16例)の平均発症年齢は69.1歳で、男女比は男性21例(43.8%)、女性27例(56.3%)であった。
3. gCJD16例はV180I変異13例、M232R変異1例、E200K変異1例、GSS(P105L変異)1例。V180I変異症例は平均発症年齢78.8(±6.44)歳で男性3例、女性10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



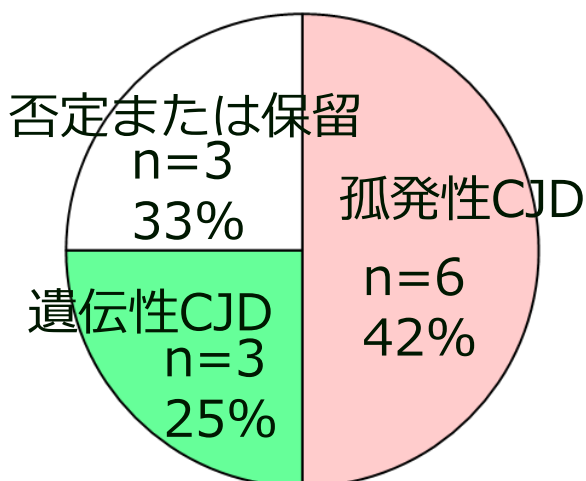
### 解 説

近畿ブロックでは415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、2020年10月末までの時点で270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 阿部康二 : 所属機関 岡山大学脳神経内科

2019年10月～2020年9月の1年間に中国・四国地方から報告した12例



	中国地方	四国地方
sCJD 6例	広島県1例	徳島県2例 高知県1例
	岡山県1例	愛媛県1例
V180I 1例	島根県1例	
E200K 1例	広島県1例	
P102L 1例		徳島県1例

2013年10月～2020年9月の8年間の地域別集計(n=120)

		中国地方	四国地方
sCJD	100例	広島 29例(+1)	香川 4例
		岡山 22例(+1)	徳島 9例(+2)
		鳥取 10例	高知 6例(+1)
		島根 5例	愛媛 15例(+1)
gCJD (V180I)	15例	広島 8例	愛媛 2例
		岡山 3例	
		鳥取 1例	
		島根 1例(新規)	
gCJD (M232R)	5例	岡山 3例	
		広島 2例	

### 解説

- 2019年10月から2020年9月の1年間に報告した全症例は12例、sCJD6例、遺伝性CJD3例、否定もしくは保留症例が3例であった。遺伝性CJDの内訳はV180I1例、E200K1例、P102L1例であった。否定症例としては脳炎1例であった。
- 四国地方からのsCJD報告が例年より多く、四国地方にもsCJD症例が多く存在している可能性が示唆された。また、島根県からもV180I報告症例があった。

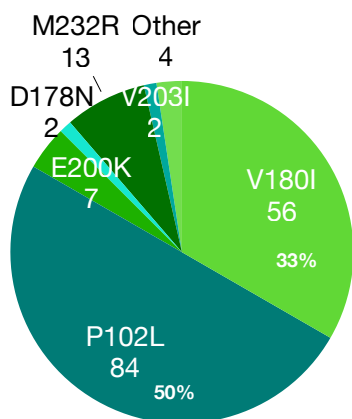
## 九州・山口・沖縄地区のP102LとV180I変異の頻度と発症年齢の分布

研究分担者:九州大学病院 氏名 松下 拓也

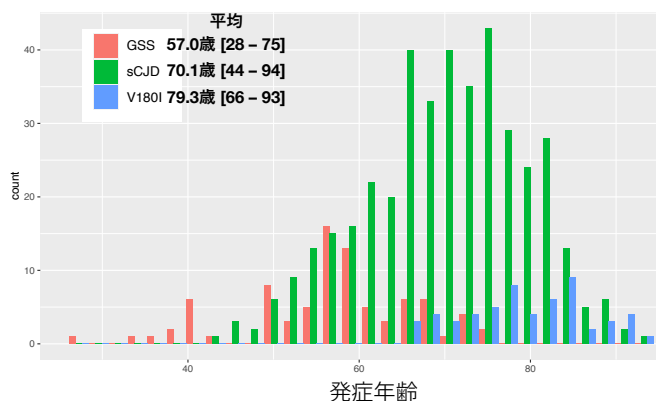
1999年～2019年のプリオン病の内訳

県	症例数	sCJD	dCJD	fCJD	GSS	FFI
山口	47	32	1	13	1	0
福岡	207	142	4	34	26	1
佐賀	46	22	0	3	21	0
長崎	40	34	0	6	0	0
熊本	39	34	0	4	1	0
大分	42	35	0	7	0	0
宮崎	34	29	0	2	3	0
鹿児島	80	39	0	9	32	0
沖縄	46	39	1	6	0	0
計	581	406	6	84	84	1

遺伝性プリオン病の遺伝子異常



sCJD, V180I gCJD, P102L GSSの発症年齢の分布

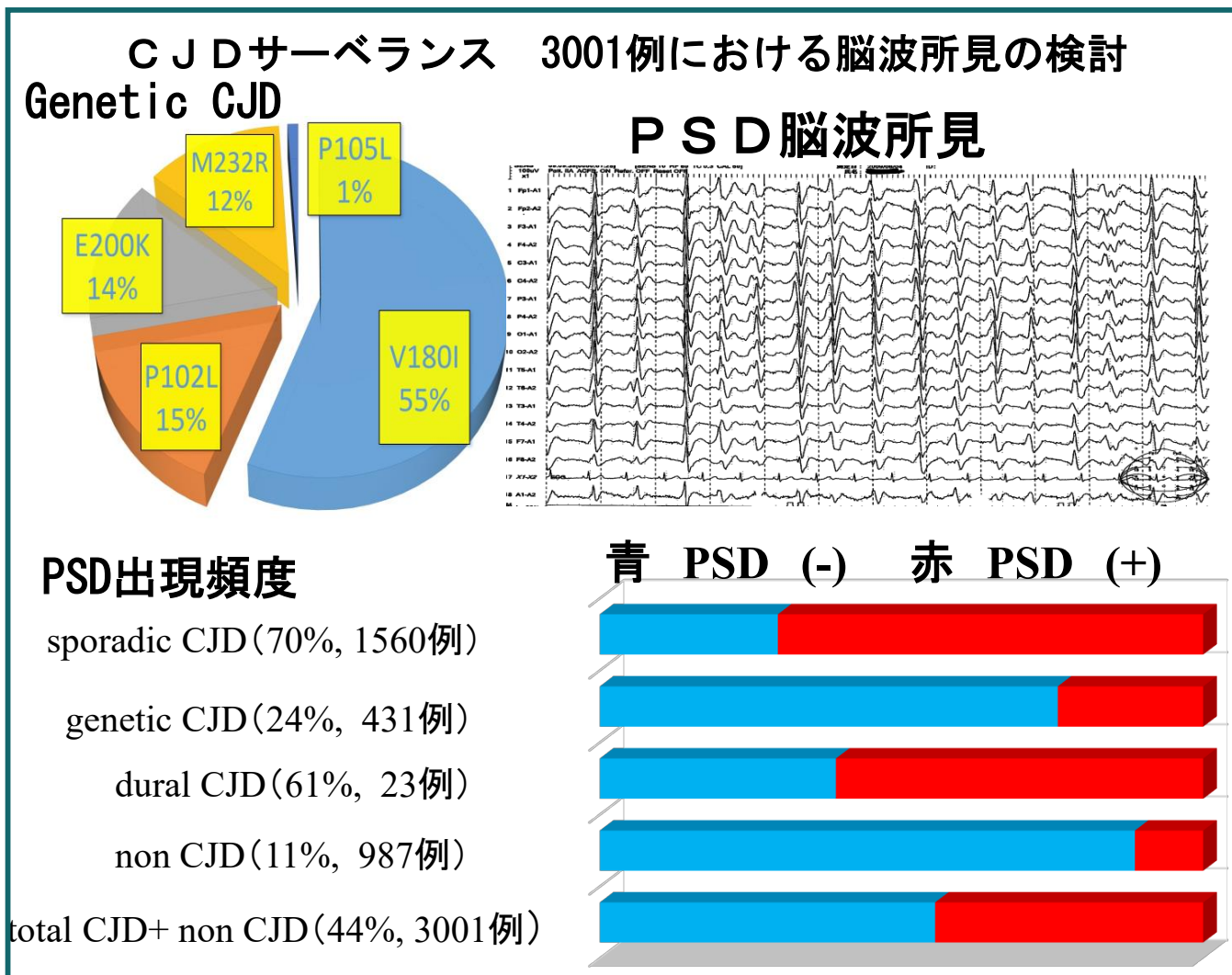


### 解説

1. 1999年～2019年までの期間で九州・山口・沖縄地区でプリオン病と判断された例は581例であった。
2. P102L GSSは遺伝性プリオン病の50%を占め、V180I gCJDは33%であった。
3. P102L GSSの発症年齢はV180I gCJDやsCJDと異なり、二峰性の分布を呈する。

## プリオン病サーベイランスで検討した周期性脳波異常の診断

研究分担者:財務省診療所 黒岩義之



### 1. 対象:

Total CJD(2014例)= sCJD(1561例)+gCJD(431例)+dCJD(23例)  
nonCJD (987例)

### 2. PSD出現頻度:

sCJD(70%) ≥ dCJD(61%) > gCJD(24%) > nonCJD(11%)

E200K (73%) ≥ M232R (72%) > P102L (11%) > V180I (4%) > P105L (0%)

3. PSD陽性群ではPSD陰性群より有意にMRI異常高信号が大脳皮質と基底核の両方にみられる頻度が高かった。

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

# VI. プリオン病感染予防ガイドライン 2020 改訂版



# プリオン病感染予防ガイドライン2020

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

2020年 3月25日 発行  
2020年 7月 1日 改訂