

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5年度 総括・分担研究報告書

令和6(2024)年3月

研究代表者 山田正仁

国家公務員共済組合連合会 九段坂病院

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

The annual report of the Research Committee
on Surveillance and Infection Control
of Prion Disease in FY2024,

Summary/Shared Research Report

March, 2024

Chairperson : Masahito YAMADA, MD, PhD.

Department of Internal Medicine, Kudanzaka Hospital

目次

I. 総括研究報告	1
山田 正仁（国家公務員共済組合連合会 九段坂病院内科（脳神経内科））	
水澤 英洋（国立精神・神経医療研究センター）	
II プリオン病のサーベイランス結果	9
III. 研究報告	
1. 全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の疫学像(1999年～2023年) ……	39
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 ……	49
金谷 泰宏（東海大学医学部臨床薬理学領域）	
3. サーベイランス調査研究の諸問題-調査未終了症例と剖検率減少の対策- ……	53
塚本 忠（国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科）	
4. 令和5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 ……	57
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 ……	59
青木 正志（東北大学大学院医学系研究科神経感覚器病態学講座 神経内科学分野）	
6. 新潟・群馬・長野における令和5年度のプリオン病サーベイランス ……	61
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 ……	63
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. 幼少期の屍体硬膜を用いた頭部手術後に若年性脳アミロイドアンギオパチーを発症した症例 ……	65
濱口 毅（金沢医科大学脳神経内科学）	
9. 最近の愛知、岐阜、三重の3県におけるプリオン病サーベイランス結果 ……	67
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 ……	69
望月 秀樹（大阪大学神経内科）	
11. 中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス ……	71
石浦 浩之（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学）	
12. 九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病の疫学調査報告 ……	73
磯部 紀子（九州大学大学院医学研究院神経内科学）	
13. 弧発性及び遺伝性プリオン病の遺伝子型によるMRI所見との関連について ……	75
原田 雅史（徳島大学大学院医歯薬学研究部）	
14. ヒトプリオン病患者の髄液中のバイオマーカーの解析と次世代QuIC法の開発 ……	77

	佐藤 克也 （長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健科学分野）	
15.	サーベイランスの遺伝子解析	81
	北本 哲之 （東北大学大学院医学系研究科）	
16.	国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターのプリオン病への貢献：剖検実績と症例報告	85
	村山 繁雄 （東京都健康長寿医療センター）	
17.	硬膜関連脳アミロイドアンギオパチー（dCAA）：ヒト屍体由来硬膜の使用部位とdCAAの発症時期・病像との関連	87
	山田 正仁 （国家公務員共済組合連合会 九段坂病院内科（脳神経内科））	
18.	プリオン病病理解剖の推進 世界に類をみない日本の継続したサーベイランス体制の継続	91
	高尾 昌樹 （国立精神・神経医療研究センター病院）	
19.	けいれん発作様の症状で発症する孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病とてんかん重積における脳波上の差異の解明	93
	三條 伸夫 （東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学（脳神経内科））	
20.	本邦におけるGSS-P102Lの臨床疫学的検討（続報）	99
	村井 弘之 （国際医療福祉大学 脳神経内科学）	
21.	プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究	101
	齊藤 延人 （東京大学医学部附属病院）	
22.	手術機械添付文書と最新プリオン病感染予防ガイドラインの整合性を確保する	103
	太組 一郎 （聖マリアンナ医科大学脳神経外科）	
23.	プリオン病における「周期性同期性放電（PSD）」のサーベイランス情報としての価値：サーベイランス委員会で得られた統計解析データからの続報	107
	黒岩 義之 （財務省診療所）	
24.	遺伝性プリオン病の発症前遺伝学的検査と着床前遺伝学的検査の動向	111
	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	115
V.	特筆業績	119

令和5年度 総括研究報告書

研究課題：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

課題番号：22FC2002

研究代表者：山田正仁	国家公務員共済組合連合会九段坂病院内科（脳神経内科）
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：高尾昌樹	国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
研究分担者：齊藤延人	東京大学医学部附属病院脳神経外科
研究分担者：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
研究分担者：阿江竜介	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究分担者：金谷泰宏	東海大学医学部臨床薬理学領域
研究分担者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター神経病理学研究（高齢者ブレインバンク）
研究分担者：原田雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部
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
研究分担者：太組一朗	聖マリアンナ医科大学脳神経外科
研究分担者：矢部一郎	北海道大学大学院医学研究院神経内科
研究分担者：青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野
研究分担者：小野寺理	新潟大学脳研究所・脳神経内科学分野
研究分担者：濱口 毅	金沢医科大学脳神経内科学
研究分担者：田中章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
研究分担者：道勇 学	愛知医科大学医学部神経内科学
研究分担者：望月秀樹	大阪大学神経内科
研究分担者：石浦浩之	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
研究分担者：村井弘之	国際医療福祉大学医学部脳神経内科学
研究分担者：磯部紀子	九州大学大学院医学研究院神経内科学
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病理態学 (脳神経内科)
研究分担者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科
研究協力者：黒岩義之	財務省診療所
研究協力者：田村智英子	FMC 東京クリニック医療情報・遺伝子カウンセリング部

研究要旨（プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究）

本研究は、プリオン病のサーベイランス、プリオン蛋白遺伝子解析・髄液検査・画像診断の提供、感染予防に関する調査と研究をより効率よくかつ安定して遂行するために平成 22 (2010)年から続いている事業である。プリオン病のサーベイランスによる疫学調査は指定難病の臨床調査個人票ルート、感染症届出ルート、遺伝子・髄液検査ルートの三つが確立しており、日本全国を 10 ブロックに分け、各ブロックに地区サーベイランス委員を配置し迅速な調査を行うと共に、それぞれ遺伝子検査、髄液検査、画像検査、電気生理検査、病理検査、脳神経外科、倫理問題を担当する専門委員を加えて年 2 回の定期委員会を開催している。平成 11 (1999)年 4 月 1 日から令和 6 (2024)年 2 月までの時点で 94 例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を含む 5055 例がプリオン病と認定され最新の疫学像が明らかにされた。変異型 CJD は 2004 年度の 1 例のみでその後は発生していない。孤発性 CJD の髄液中バイオマーカーの検出感度は、次世代 RT-QuIC 法で感度 74.3%、特異度 100%であった。医療を介する感染の予防について、インシデント委員会によれば令和 5 年度にインシデント事案が 1 例あり調査を進めるとともに、過去の事例のフォローアップを継続した。これらの成果等は、プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班との合同班会議終了後に開催されたプリオン病のサーベイランスと感染対策に関する全国担当者会議にて直ぐに報告されその周知徹底を計った。

従来から、プリオン病の治験等の臨床研究のためのオールジャパンのコンソーシアム JACOP (Japanese Consortium of Prion Disease)の自然歴研究と連携してきたが、令和 5 年度は、サーベイランス調査と JACOP による自然歴調査の同意の同時取得システム [平成 29 (2017)年 4 月開始]の運用を継続し改良を重ねた。調査票は主治医から電子メール添付の方式でパスワードを付けて事務局に送付される。自然歴調査の登録数は順調に増加し、令和 6 (2024)年 3 月末までに総数 2192 件に達した。今後は、調査の継続、登録症例の分析、転院等による調査中断への対応策を進める。

A. 研究目的

本研究の主な目的は、発症頻度は極めてまれではあるが発症機序不明の致死性感染症であるプリオン病に対して、その克服を目指して、①わが国におけるプリオン病の発生状況や、新たな医原性プリオン病の出現を監視し、②早期診断に必要な診断方法の開発や患者・家族等に対する心理カウンセリング等の支援を提供することにより、診断のみならず、社会的側面もサポートし、③プリオン対応の滅菌法を含め、感染予防対策を研究し指針を作成しその普及を計り、④手術後にプリオン病であることが判明した事例を調査して、器具等を介したプリオン病の二次感染対策を講じるとともにリスク保有可能性者のフォローアップを行い、⑤現在開発が進むプリオン病治療薬・予防薬の全国規模の治験などの臨床研究に向けてサポート体制を構築することである。

そのために、全例のサーベイランスという疫学的研究を通じて疾患の実態と現状の把握に努め、遺伝子検査技術、髄液検査技術、画像読影の改良、新規の診断技術の開発を推進し、プリオン

病の臨床研究コンソーシアム JACOP と連携・協力して各プリオン病の病型における自然歴を解明する。これは、国民の健康と安全のためプリオン病を克服するには必須の研究であり、平成 11 (1999)年からわが国独特のシステムとして継続・発展してきたものである。

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

臨床の側面からは、各病型や個々の症例の臨床的問題や特異な点、新しい知見を検証することにより、病態に関する情報をより正確かつ、患者や家族に有用なものとし診療に寄与する。また、脳外科手術を介した二次感染予防対策とし

て、インシデント委員会がサーベイランス委員会と協力して迅速に調査を行い、早期に感染拡大予防対策を講じる。このために、感染予防ガイドラインを作成・改訂し医療関係者と一般国民の双方への啓発も積極的に進める。

JACOPでの自然歴調査に登録される症例数を増加させ、できるだけ早く調査を行うために、平成28年度に準備を開始し平成29年度に運用を開始した自然歴調査とサーベイランス研究を一体化したシステムを令和5年度も継続し、問題点を整理・修正して発展を目指す。この一体化事業により、プリオン病発症時に、主治医が暫定的な診断を行い、ほぼ確実例もしくは疑い例についてはすぐに患者・家族に研究・調査の説明をして、サーベイランスと自然歴調査の両者に対する同意を得て登録と同時に自然歴調査を開始する。運用開始後、自然歴調査の登録数の統計を行い、本システムの効果を検討する。また、上記調査の調査票はデジタル化され、クラウド上のデータベースにアップロードすることにより、サーベイランス委員会での検討を、これまでの紙に印刷された資料によるものから、タブレット等による討議へ転換することが可能となった。令和5年度もタブレットによる委員会討議の運営を実際に行い、改善を進めるとともに、早期診断に向けて、現行の孤発性プリオン病の診断基準についても検討する。

B. 研究方法

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

ウンセリング専門家を含むインシデント委員会を組織して、各インシデントの評価を行い、新たな事例に対する対策とリスク保有可能性者のフォローを行った。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

平成11(1999)年4月より令和6(2024)年2月までに9678人の情報を取得し、5055人をプリオン病と認定し、詳細な検討を行い、本邦におけるプリオン病の実態を明らかにした。

山田正仁主任研究者は、研究全体の統括に加え、通常は高齢者に発症する非遺伝性若年発症脳アミロイドアンギオパチー(CAA)群を硬膜移植部位との関連に着目して検討した。幼小児期に医療行為でヒト屍体由来硬膜が使用された記録があり、55歳未満で非遺伝性CAAを発症した症例(硬膜関連CAA:dCAA)では、硬膜の使用を伴う医療行為の部位は中枢神経系(CNS)が11例、末梢(非CNS)が5例であった。CNSへの硬膜使用例と末梢への硬膜使用例を比較すると、硬膜使用を伴う医療行為を受けた年齢、硬膜使用からCAA発症までの期間、初発症状、脳生検所見に有意差を認めなかった。CNSへの硬膜移植例において、硬膜移植部位とCAA関連脳内出血部位との関連は明らかではなかった。

水澤英洋研究分担者は研究班事務局の運営を行うと共に、サーベイランス委員長としてサーベイランス調査・自然歴調査を遂行、インシデント委員会と連携して感染予防事業も進めた。委員会にて診断基準の改定を審議し、調査票の改訂方針を決定、自動診断基準算定システムの検討を開始し、令和4年度に作成された算定システムについて、委員会で議論し令和6年度から実用化する方針とした。

齊藤延人分担研究者の報告では、令和5年度は新規インシデント事案が1例あり、施設現地

調査を行った。

高尾昌樹分担研究者は、令和4年度に合計15例のサーベイランス委員会登録例の剖検を行った。なかには、遠方からの搬送による病理解剖や100歳を超える症例もみられたが、日本におけるプリオン病の病理解剖の中心となる拠点を整備することでプリオン病の病理解剖の増加、すなわち公衆衛生的な観点からも国民への貢献ができるものであることを報告した。その中で、生前に脳生検を行いCJDの診断に至らなかったが、剖検でCJDと診断した1例を経験し報告した。確実(definite)例が少ないわが国においては、病理解剖による確定診断を増やすことが、より正確なサーベイランスにとって重要であることを報告した。

北本哲之分担研究者は、令和3(2021)年10月1日から令和4(2022)年9月30日までに遺伝子解析した368例について、264例に変異なく、104例に変異があったことを報告した。また、MM1プリオンVV2プリオンの希釈実験をマウスで行い、感染性が証明されたことから、V180Iの感染性の少なさが単に異常型プリオンのタンパク量の少なさによるものではないとうことを示した。

阿江竜介分担研究者は、サーベイランスのデータから、プリオン病の発病者数の年次推移は、諸外国)では概ね横ばいであるのに対し、わが国では増加傾向にあることを報告した。新たな検査法の導入やCJDサーベイランス委員会による診断支援体制の確立などにより、以前は診断がつかずに死亡していた進行性認知症が、適切にプリオン病と診断されるようになったことが症例数増加の主な要因である可能性を報告した。

金谷泰宏分担研究者は、平成23年度から令和2年度までの難病法・治療研究事業及び感染症動向調査による発生数の変化を解析し、平成23(2011)年から平成30(2018)年にかけて報告数が100万人対1.09から1.54と伸長しているものの、令和2(2020)年に1.17と大幅に減少していることを報告した。

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

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

佐藤克也分担研究者は、各国間の比較を行うために、第2世代QuIC法を確立する目的で、EUにおける第2世代QuIC法により、4153検体の髄液検査を行った結果、プリオン病に関して、感度74.3%、特異度100%であったことを報告した。この症例を含めて21症例がフォローアップ症例となっているが、令和5年度には13事例が10年間のフォローアップ期間が終了したことを報告した。

村山繁雄分担研究者は、プリオン病サーベイランス病理コアとして、プリオン病剖検の推進と、診断例の品質管理を継続する上で、国立病院機構静岡てんかん神経医療研究センターとの連携を報告した。

太組一朗分担研究者は、製造販売業社の協力を得て、わが国の脳神経外科領域で頻用されている神経内視鏡ビデオスコープ(軟性内視鏡)の洗浄滅菌条件を、調査した。また、最近国内で使用が可能となった脳神経外科手術支援ロボットの洗浄滅菌に関する推奨状況を調査した。

矢部一郎分担研究者は、北海道地区のサーベイランスを実施したほかに、運動症状が認知機能障害に先行したV180IバリエーションによるgCJDを経験し報告した。痙縮や脊柱後弯といった非典型的な症候で、初期に認知症を伴わなくとも、他疾患が否定的な場合は、V180Iバリエーションを鑑別診断に挙げ、診断前の脊椎手術を可能な限り避けるよう啓発を要することを発表した。

青木正志分担研究者は東北地区で新規申請されたプリオン病疑い患者についてのサーベイランスを行った。令和5年度は23例で、孤発性プリオン病が22例、遺伝性プリオン病の症例1例(V180I変異が1例)であった。

小野寺理分担研究者は、新潟・群馬・長野地区において令和5年度は26例(新規症例25例)のサーベイランス調査を行った。その内訳は孤発性CJD ほぼ確実8例、疑い1例、遺伝性CJD 8例であった。

三條伸夫分担研究者は、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD)の脳波をてんかん重積(SE)と比較し、解析することを目的とし、9例の

MM1/古典型 sCJD 群および 20 例の SE 群(うち 11 例が痙攣性てんかん重積で 9 例が非痙攣性てんかん重積)の脳波上の epileptiform discharges、頭部 MRI、臨床情報を比較解析した。MM1/古典型 sCJD で脳波上の棘徐波複合、一側性周期性放電は病初期の正確な診断に寄与する可能性が示唆された。

村井弘之分担研究者は、サーベイランス委員会のデータより、全国で合計 152 例の GSS-P102L 症例を解析し、その臨床疫学的特徴(初発症状、脳波 PSD の有無と全経過期間の関係、MRI 高信号の有無と全経過期間の関係、髄液 14-3-3 の有無と全経過期間の関係)について検討した。

塚本忠分担研究者は、国立精神・神経医療研究センターにあるサーベイランス事務局での調査票送付・返送受付データベースと、自治医科大学疫学担当のデータベースをもとに、基にサーベイランス番号 5000 番(平成 27(2015)年頃発症)以降の未回収調査票および委員会で検討されていない症例の数を調べた。その結果、多くのブロックで未検討症例の減少が認められた。また、サーベイランス委員会のデータをもとに、剖検率を調べた。

田中章景分担研究者は、神奈川・静岡・山梨地区でプリオン病患者のサーベイランス調査を行い、令和 5(2023)年の調査症例数は 45 件であり、プリオン病と認定されたのは 29 例(64.4%)、プリオン病が否定されたのは 15 例(33.3%)であった。22 例が孤発性 CJD、7 例が遺伝性 CJD であり、1 例は診断保留となった。遺伝性 CJD の内訳は 5 例が V180I 変異、1 例が E200K 変異、1 例が GSS(P102L)変異を有していた。

濱口毅分担研究者は、北陸地方のサーベイランス調査を行った。また、硬膜移植歴があり、若年発症の A β -CAA 関連脳出血と診断した症例を報告し、幼少期の硬膜移植によって A β 病理が伝播した可能性を報告した。

道勇学分担研究者は、東海地区(愛知県、岐阜県、三重県)における調査を行い、平成 29(2017)年 4 月から令和 4(2022)年 9 月までに東海地区からプリオン病サーベイランスに登録された症例全例を対象として、臨床経過、神経学的所見、髄液所見、脳 MRI 所見、脳波所見、プリオン蛋

白質遺伝子解析などを分析しその結果を報告した。調査依頼を受けたのは 255 例であり、委員会において報告したのは 204 例。プリオン病と判定されたうち、孤発性 CJD 126 例、遺伝性 CJD 28 例(V180I 20 例、P105L 1 例、M232R 変異 5 例、E200K 変異 2 例)であった。

望月秀樹分担研究者は、近畿地区(大阪府、兵庫県、京都府、滋賀県、奈良県、和歌山県)におけるプリオン病サーベイランス状況について報告した。平成 27(2015)年 4 月以降令和 5(2023)年 9 月末までの近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況を報告した。合計 585 例の調査依頼があり、410 例(70%)から調査結果の回答が得られた。孤発性 CJD ではほぼ確実例 172 例、疑い例 64 例、遺伝性プリオン病では V180I 変異 24 例、E200K 変異 3 例、M232R 変異 4 例、P102L 変異 2 例であり、V180I と M232R の double mutation が 1 例、本邦初報告の E200G 変異 1 例があった。

石浦浩之分担研究者は、平成 29(2017)年 10 月から令和 5(2023)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 111 例、うち孤発性 CJD 86 例、遺伝性 CJD 24 例、獲得性 CJD(硬膜移植後)1 例であった。また診断不明あるいは他の疾患による保留または否定が 37 例であった。遺伝性 CJD の中でも、全国統計に比べて、V180I の頻度が非常に高いことが特徴であることを報告した。

磯部紀子分担研究者は、九州・山口・沖縄在住のサーベイランスを行った。福岡県症例については実地調査を行い、その他の県の症例は各県の担当委員に依頼調査を行った。令和 5 年度においてはプリオン病疑い例 74 例についてサーベイランス委員会で報告を行った。孤発性 CJD は確実 0 例、ほぼ確実 31 例、疑い 2 例の 33 例、遺伝性プリオン病は 5 例(全て V180I)、GSS 2 例(全て P102L)であった。31 例はプリオン病は否定的とされ、3 例は保留であったことを報告した。

黒岩義之研究協力者は、サーベイランス委員会のデータにおいて、MRI データがそろっている 3682 例の脳波データを解析した。PSD の出現頻度は CJD 全体で 59%、孤発性 CJD で 69%、

遺伝性 CJD で 21%、硬膜移植後 CJD で 60%、non-CJD で 11%であった。遺伝性 CJD における PSD 頻度の出現頻度は P105L 変異で 0%、V180I 変異で 3%、P102L 変異で 11%、M232R 変異で 70%、E200K 変異で 75%であった。PSD の出現事象は基底核の MRI 高信号出現事象とよく相関し、RT - QUIC 陽性事象ともよく相関した。

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

D. 考察と結論

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

また、令和 5 年度の新規インシデント可能性事案は 1 件であり、フォローアップを継続中である。令和 4 年度末までに上記 2 例以外に 20 例のインシデント事例が確認されている。このうち令和 5 年度末まで 13 事例で 10 年間のフォローアップ期間が終了しているが、これまでのところ、プリオン病の二次感染事例は確認されていない。なお、関係するプリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班には班長、サーベイランス委員長およびインシデント委員長が研究分担者として参加すると共に、合同班会議やプリオン病関連班連絡会議を共同で開催し連携を進めた。

研究班で得られた最新情報は、すぐさまプリオン病のサーベイランスと感染対策に関する全国担当者会議あるいはホームページなどを通じて周知され、適切な診断法、治療・介護法、感染予防対策の普及に大きく貢献している。また、令和元-2 年度に日本神経学会、関連学会の協力を得て発刊・改訂した「プリオン病感染予防ガイドライン 2020」について、令和 5 年度も、その普及・啓発を進めた。

国際連携について、国際学会 PRION 2023(ポ

ルトガル、ファロ)が現地開催され本研究班からもいくつかの報告が行われた。APPS 2023(東京)も現地開催され、同じく、多くの関係者が参加し情報交換を行うとともに、後述のように論文による学術情報の発信を多数行った。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

巻末の「研究成果の刊行に関する一覧表」を参照

2. 学会発表

- 1) 越智龍太郎, 佐野輝典, 高尾昌樹, 西村進: びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) の経過観察中に亜急性進行性認知症・意識障害を呈し, 病理解剖にて孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) と診断された 1 例. 第 113 回日本神経学会北海道地方会. 札幌 2024
- 2) 岩田, 阿部, 濱田, 白井, 松島, 矢口, 江口, 森若, 矢部: 北海道地区のプリオン病サーベイランスと非定型的 gCJD. 第 113 回日本神経学会北海道地方会. 札幌 2024
- 3) 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 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 (1999-2023). 第 34 回日本疫学会学術総会. びわ湖大津プリンスホテル, 滋賀 2024.1.31-2.2 (poster)
- 4) 水澤英洋: 認知症との正しい付き合い方ープリオン病からの教えー. 八雲サロン. 東京都立大学同窓会. 八雲クラブ, 東京 2023.12.13
- 5) 水澤英洋: パーキンソン病など多因子疾患の克服ーIRUD とプリオン病からの視点ー. プレナリーレクチャー. 第 46 回神経培養研究会. 共催: 神経培養研究会/エーザイ株式会社. マホロバ・マインズ三浦, 神奈川 2023.12.2
- 6) 水澤英洋: 致死性不眠症ー視床型 CJDー. シンポジウム 49「視床と認知症ー再考ー». 第 42 回認知症学会学術集会. JW マリオット・ホテル奈良, 奈良 2023.11.26
- 7) 山田正仁: 脳アミロイドアンギオパチー (CAA): 脳血管障害と認知症のキープレイヤー: 獲得性 (医原性) 脳アミロイドアンギオパチー (CAA). 第 42 回日本認知症学会

- 学術集会. 奈良 2023.11.24-26.
- 8) Matsubayashi T, Ae R, Kosami K, Tsukamoto T, Satoh K, Hamaguchi T, Furukawa F, Takao M, Kitamoto T, Nakamura Y, Mizusawa H, Yamada M, Yokota T, Sanjo N: Clinicopathological analysis in prion disease with PRNP P105L mutation. 第 42 回日本認知症学会学術集会, 奈良県コンベンションセンター, 奈良 2023.11.24-26 (poster)
 - 9) 佐藤克也: プリオン病の克服を目指して、新たなステージへの挑戦! 第 25 回北海道老年期認知症研究会. 北海道 2023.11.10 (口頭)
 - 10) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Satoh K, Kosami K, Ae R, Kitamoto T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N: Imaging and neurophysiological findings for early diagnosis of prion diseases. APPS (Asian Pacific Prion Symposium) 2023. Tokyo International Forum, Tokyo 2023.11.9-10
 - 11) Tsukamoto T, Saika R, Takao M, Mizusawa H: Research of natural history for clinical trials of prion diseases. APPS (Asian Pacific Prion Symposium) 2023. Tokyo International Forum, Tokyo 2023.11.9-10 (poster)
 - 12) Kong W, Satoh K: Novel CLEIA assay for total tau protein in cerebrospinal fluid (CSF) of human prion disease patients: evaluation and limitations. Asian Pacific Prion Symposium. 2023.11.9 (Poster)
 - 13) Nonaka T, Satoh K: Comparative study of sensitivity and specificity of new diagnostic criteria for sporadic human prion disease. Asian Pacific Prion Symposium. 2023.11.9 (Poster)
 - 14) 濱口 毅, 平野靖記, 内田信彰, 藤田充世, 中西恵美, 西野一三, 朝比奈正人: 免疫治療が奏効した Sjögren に合併した孤発性成人発症型ネマリンミオパチーの 1 例. 第 41 回日本神経治療学会学術集会. 東京 2023.11.3.
 - 15) 濱口 毅, 内田信彰, 藤田充世, 中西恵美, 飯沼由嗣, 朝比奈正人. 抗GM-CSF抗体陽性で肺胞蛋白症が疑われた症例に発症したクリプトコッカス髄膜脳炎の 1 例. 第 27 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 神奈川 2023.10.13.
 - 16) 山田正仁: プリオン病と変性疾患: ハイリスク手技によるプリオン病及び類縁疾患の伝播. 日本脳神経外科学会第 82 回学術総会. 神奈川 2023.10.27.
 - 17) 水澤英洋: プリオン病とそのサーベイラン
 - ス. 学術委員会企画 2. プリオン病と変性疾患. 日本脳神経外科学会第 82 回学術集会. パシフィコ横浜 国立大ホール・会議センター, 横浜 2023.10.27
 - 18) 高柳俊作, 齊藤延人: CJD インシデント委員会 (脳神経外科手術による二次感染リスクへの対応). 第 82 回日本脳神経外科学会総会. 横浜 2023.10.27 学術委員会企画 (シンポジウム相当)
 - 19) 太組一朗: プリオン病感染予防ガイドライン 2020. 脳神経外科手術における二次感染予防のポイント. 第 82 回日本脳神経外科学会学術総会. 学術委員会企画 プリオン病と変性疾患. 2023.10.25-27 (口演)
 - 20) Yamada M: Non-experimental prion-like transmission of non-prion protein amyloidosis. Asian Pacific Prion Symposium 2023 (APPS2023), Tokyo, 2023.11.9-10.
 - 21) Fujita K, Harada M, Iwasaki Y, Sasaki M, Satoh K, Sanjo N, Takao M, Tsukamoto T, Hamaguchi T, Mizusawa H, Yamashita F, Yamada M: Differentiating between genetic and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Prion2023, Faro, Portugal, 2023.10.16-20.
 - 22) Tsukamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Satoh K, Kitamoto T, Takao M, Yamada M, Mizusawa H. and Prion Diseases Surveillance Committee in Japan: Prion disease features in Japan based on the national surveillance from 1999 to 2023. Prion2023, Faro, Portugal, 2023.10.16-20 (poster)
 - 23) 佐藤克也: プリオン病の診察のための基礎知識. 第 27 回 日本神経感染症学会総会・学術大会. 横浜市 2023.10.14(口頭)
 - 24) 河合ほなみ, 松林泰毅, 横田隆徳, 三條伸夫: プリオン蛋白遺伝子コドン 105 変異による Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病症例の脳血流 SPECT の長期変化の解析. 第 27 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 横浜 2023.10.14.
 - 25) 山田正仁: プリオン病 update : ヒトにおけるプリオン病と類縁疾患の伝播. 第 38 回日本老年精神医学会. 東京 2023.10.13-14.
 - 26) 山田正仁: 異常タンパク質の伝播とその制御: Aβ の伝播とその制御. 第 53 回日本神経精神薬理学会年会. 東京 2023.9.9.
 - 27) Amano A, Sanjo N, Araki W, Anraku Y, Nakakido N, Matsubara E, Nagata T,

- Tsumoto K, Tomiyama T, Kataoka K, Yokota T. Intravenous administration of nanomicelle-encapsulated anti-A β oligomer fragment antibody reduces various toxic A β species in the brain. 日本神経科学会. 仙台 2023.8.1-4(ポスター)
- 28) 山田正仁: ヒトにおけるプリオン病と神経変性疾患の伝播. 第 38 回神経内科認知症研究会. 名古屋 2023.7.27 (現地・WEB)
- 29) 山田正仁: プリオンおよびプリオン様タンパク質の伝播. 第 42 回埼玉認知症研究会. 東京 2023.7.21 (WEB)
- 30) 山田正仁: 獲得性 CAA: ヒトにおける A β 個体間伝播を中心に. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会. 神戸 2023.7.6-8.
- 31) 水澤英洋: 偶然と共に 50 年. 第 1 回 神経病理の若手研究者育成セミナー. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会/第 66 回日本神経化学会大会 合同大会. 神戸国際会議場, 神戸 2023.7.6
- 32) 寺田達弘, 荒川 晶, 松原知康, 松平敬史, 高嶋浩嗣, 川口典彦, 荒木保清, 北本哲之, 佐藤克也, 齊藤祐子, 村山繁雄, 小尾智一: E200K 変異および M232R 変異を認めた遺伝性クロイツフェルトヤコブ病の一例. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会. 神戸 2023.7.6-8.
- 33) Hattori T, Kituka N, Sanjo N, Oyama J, Yoshii T, Okawa A, Yokota T: Paradoxical MRI exacerbation in anterior temporal lobe in superficial siderosis after dural closure. 第 64 回日本神経学会学術大会. 幕張メッセ, 千葉 2023.5.31 (poster)
- 34) 塚本 忠, 雑賀玲子, 高尾昌樹, 水澤英洋: プリオン病の現行診断基準と WHO、CDC、EU、国際コンソーシアムの診断基準との比較検討. 日本神経学会. 千葉 2023.5.31-6.3.
- 35) 岸田日帯, 國井美紗子, 多田美紀子, 林 紀子, 木村活生, 宮地洋輔, 東山雄一, 土井宏, 竹内英之, 上田直久, 児矢野 繁, 北本哲之, 田中章景: MRI 拡散強調画像で両側視床高信号を呈したプリオン病の 2 症例. 第 64 回日本神経学会学術大会. 千葉 2023.5.6.
- 36) Shishin J, Ishikawa K, Tanaka T, Mizusawa H, Inazawa J, Sanjo N, Yokota T: 神経疾患の遺伝的リスク評価. 第 64 回日本神経学会学術大会. 幕張メッセ, 千葉 2023.5.31(口演)
- 37) 佐藤克也: ヒトプリオン病患者の早期診断を目指した髄液中のバイオマーカーの解析. 第 120 回日本内科学会総会・講演会. 東京 2023.4.16 (poster・口頭)
- 38) 塚本忠, 雑賀玲子, 高尾昌樹, 水澤英洋, プリオン病サーベイランス委員会: プリオン病の現行診断基準と WHO、CDC、EU、国際コンソーシアムの診断 基準との比較検討. 第 64 回日本神経学会学術大会. 幕張メッセ, 千葉 2023.6.2 (口頭)
- 39) 山田正仁: プリオン病のサーベイランスと臨床. 第 128 回日本解剖学会総会・全国学術集会講演. 仙台 2023.3.18-20(現地、WEB)
- 40) 井上, 阿部, 上床, 白井, 岩田, 松島, 矢口, 堀内, 矢部: V180I 変異と M232R 変異の複合ヘテロ接合性変異を認めた遺伝性プリオン病の 1 例. 第 112 回日本神経学会北海道地方会. 札幌 2023.
- 41) 岩瀬遼, 三條伸夫, 川島慶之, 吉井俊貴, 横田隆徳: 脳表ヘモジデリン沈着症の病型分類. 第 41 回日本神経治療学会学術集会. 東京 2023.11.5.
- 42) 山田昌興, 富田雄介, 岩本直高, 竹田理々子, 中根 一, 黒岩義之: 脳アミロイドアンギオパチーによる皮質下出血の特徴. 第 48 回日本脳卒中学会学術集会. 2023

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

プリオン病サーベイランス委員会結果報告

2024 年(令和 5 年度)2 月開催

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

目次

1 背景.....	2
2 方法.....	2
3 結果.....	3
概要.....	3
診断ごとの基本的特徴の集計.....	3
遺伝性プリオン病の病型ごとの集計.....	4
病型ごとの臨床症状・脳波初見・MRI 所見の出現頻度	5
病型ごとの生存期間.....	5
発病年ごとの登録患者数の推移.....	5
硬膜移植歴のある CJD.....	5
4 結語.....	6
5 Web サイトの URL.....	6
6 図表.....	7

1 背景

クロイツフェルト・ヤコブ病（Creutzfeldt-Jakob disease。以下「CJD」という。）に代表されるプリオン病は、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。

以前の「特定疾患治療研究事業」、現在の「難病の患者に対する医療等に関する法律」（以下「難病法」という。）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」へ移行した。）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。

2 方法

研究班ではCJDサーベイランス委員会（以下「委員会」という。後にプリオン病サーベイランス委員会と改称した。）を設置し、日本全国を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ている。サーベイランス委員は、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、難病法に基づく特定医療費助成制度申請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、全例に実地調査を行っている。2006年度からは「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（感染症法）に基づいて届け出られた症例についても調査対象とするようになった。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、サーベイランス事業の一環として、全国の臨床医からプリオン病が疑われる患者について、プリオン蛋白質遺伝子検査の依頼が東北大学に、脳脊髄液バイオマーカー検査の依頼が長崎大学に寄せられるが、これら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。

定期的に行われる委員会では、サーベイランス委員から報告される調査結果をもとに、個々の患者について、原因（孤発例・遺伝性・硬膜移植例など）、診断の確実性などを評価をしている。委員会での協議を経てプリオン病と認定された症例はデータベースに登録される。以上のような手続きを経て登録された症例は、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年4月からは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。

本報告では、これまで登録されてきたデータに、2024年2月8日・9日に開催された委員会で検討された結果を加えた現状を報告する。

3 結果

概要

1999年4月1日から2024年2月までの期間に、研究班事務局を通じて9678例の患者情報が収集され（重複例を含む）、委員会を経てそのうち5055例がプリオン病と認められ、データベースに登録された。2024年2月の委員会では237例の症例が検討され、そのうち154例が登録された。新しく登録された154例の内訳は孤発性CJDが101例（42.6%）、硬膜移植歴のあるCJDが1例（0.4%）、遺伝性プリオン病が52例（21.9%）、診断不明例が25例（10.5%）、プリオン病否定例が50例（21.1%）、診断保留例が8例（3.4%）であった。（表1）

診断ごとの基本的特徴の集計

登録症例全体の内訳は、孤発性CJDが3827例（75.7%）、硬膜移植歴のあるCJDが94例（1.9%）、遺伝性プリオン病が1115例（22.1%）、未分類のプリオン病が18例（0.4%）、変異型CJDが1例であった。

男女比（男/女）は、孤発性CJDが0.79（1689/2138）、硬膜移植歴のあるCJDが0.74（40/54）、遺伝性プリオン病が0.69（456/659）、未分類のプリオン病が0.8（8/10）、変異型CJDの1例の性別は男性であった。

発病年齢の中央値（四分位範囲）は、孤発性CJDが71歳（64,77）、硬膜移植歴のあるCJDが61歳（49.2,69）、遺伝性プリオン病が73歳（62,81）、未分類のプリオン病が70歳（63,75）、変異型CJD1例の年齢は48歳であった。

診断の確実性において、確実例とほぼ確実例が占める割合は孤発性CJDが86%（3276/3827）、遺伝性プリオン病が99%（1100/1115）、硬膜移植歴のあるCJDが83%（78/94）、未分類のプリオン病が39%（7/18）であった。一方で、確実例が占める割合は孤発性CJDが10%（400/3827）、遺伝性プリオン病が13%（141/1115）、硬膜移植歴のあるCJDが44%（41/94）、未分類のプリオン病が11%（2/18）であった。

プリオン蛋白遺伝子にはコドン129とコドン219に正常多型が知られており、病態に関連している。わが国において、コドン129多型で最も多く認めるメチオニンホモ接合体（以下「Met/Met」という。）の占める割合は、孤発性CJDが62%（2368/3827）、遺伝性プリオン病が79%（886/1115）、硬膜移植歴のあるCJDが68%（64/94）、未分類のプリオン病が56%（10/18）であった。一方、コドン219多型で最も多く認めるグルタミン酸ホモ接合体（以下「Glu/Glu」という。）の占める割合は、孤発性CJDが65%（2472/3827）、遺伝性プリオン病が92%（1027/1115）、硬膜移植歴のあるCJDが65%（61/94）、未分類のプリオン病が44%（8/18）であった。ただし、プリオン蛋白遺伝子検査が未施行の例も相当数存在する。（表2）

わが国のプリオン病サーベイランスの課題のひとつに剖検割合の低さがある。プリオン病の確定診断には剖検が必須であるため、剖検割合の向上は重要である。硬膜移植歴

のある CJD では剖検割合はやや高い傾向があるが、その他の病型では確実例の占める割合は 10%程度にとどまっている。現在は国や都道府県による神経難病患者在宅医療支援事業でも剖検についての支援を受けることができ、委員会では剖検実施に対するサポートも実施している。

遺伝性プリオン病の病型ごとの集計

遺伝性プリオン病はプリオン蛋白の遺伝子変異によって遺伝性 CJD、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病。以下「GSS」という。）、致死性家族性不眠症（Fatal Familial Insomnia。以下「FFI」という。）に分類される。遺伝性プリオン病における主な遺伝子変異の内訳は、V180I（遺伝性 CJD）が 611 例（54.7%）、M232R（遺伝性 CJD）が 128 例（11.5%）、E200K（遺伝性 CJD）が 126 例（11.3%）、P102L（GSS）が 160 例（14.3%）、P105L（GSS）が 23 例（2.1%）、D178N（FFI）が 9 例（0.8%）、その他の変異が 58 例（5.2%）であった。

男女比（男/女）は、V180I が 0.53（212/399）、M232R が 0.94（62/66）、E200K が 1.03（64/62）、P102L が 0.88（75/85）、P105L が 1.09（12/11）、D178N が 2（6/3）、その他の変異が 0.76（25/33）であった。

発病年齢（四分位範囲）は、V180I が 79 歳（75, 84）、M232R が 67 歳（60, 73）、E200K が 62 歳（55, 67.8）、P102L が 57 歳（50.8, 62）、P105L が 46 歳（41, 48）、D178N が 58 歳（54, 61）、その他の変異が 67.5 歳（53.2, 73.8）であった。

コドン 129 多型で Met/Met の占める割合は、V180I が 75%（461/611）、M232R が 98%（125/128）、E200K が 95%（120/126）、P102L が 84%（135/160）、P105L が 0%（0/23）、D178N が 89%（8/9）であった。一方、コドン 219 多型で Glu/Glu の占める割合は、V180I が 99%（602/611）、M232R が 98%（126/128）、E200K が 94%（118/126）、P102L が 75%（120/160）、P105L が 65%（15/23）、D178N が 89%（8/9）であった。（表 3）主な変異以外も含めたプリオン蛋白遺伝子変異の集計は表 4 の通りであった。既に死亡した患者本人のプリオン蛋白質遺伝子の検査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、遺伝子変異の詳細が不明である症例も登録されている。なお、孤発性 CJD と判定された症例の中にはプリオン蛋白質遺伝子検査が行われていない者も含まれている。

遺伝子変異に関する情報が得られた場合に、患者およびその家族に対して不利益をもたらす可能性を危惧して結果を告知しないことは、医療行為などを介したプリオン病の伝播につながる可能性を否定できない。そのため本研究班では、むしろ積極的にその遺伝子変異の持つ意味について説明を行うことにしている。遺伝子検査の結果告知については、基本的には主治医が行うことを原則としているが、必要に応じて委員会も協力している。研究班には遺伝に関して造詣の深いカウンセリングの専門家も参加しており、要請にしたがってサポートを行っている。

病型ごとの臨床症状・脳波初見・MRI 所見の出現頻度

主な病型ごとの臨床症状、脳波所見、MRI 所見の出現頻度は表 5 の通りである。病型によって、症状や検査所見の出現頻度には違いがある。

病型ごとの生存期間

サーベイランスと追跡調査によって 4432 例の死亡が確認された。病型ごとの生存期間中央値は、孤発性 CJD が 13 ヶ月、変異型 CJD が 42 ヶ月、硬膜移植歴のある CJD が 15 ヶ月、V180I が 24 ヶ月、M232R が 14 ヶ月、E200K が 10 ヶ月、P102L が 75 ヶ月、P105L が 184 ヶ月、D178N が 24 ヶ月であった。

病型によって生存期間には差があり、遺伝性プリオン病の中でも V180I は孤発性 CJD よりも生存期間が長く、P102L や P105L はさらに長い傾向があった。

発病年ごとの登録患者数の推移

発病年ごとの登録患者数の推移を観察すると、発病者数は 2014 年が (301 例) で最も多く、ついで 2013 年が (294 例)、2018 年が (279 例)、2020 年が (277 例) であった。(表 6) 発病してからサーベイランスを経て登録されるまでの期間の中央値(四分位範囲)は 1.4 年 (1, 1.9) であった。

最も発病者数が多かった 2014 年の年齢階級ごとの罹患率 (/100 万人年) は 39 歳以下が 0.04、40 歳～49 歳が 0.54、50 歳～59 歳が 2.02、60 歳～69 歳が 4.6、70 歳～79 歳が 8.76、80 歳以上が 7.38 であった。(表 7)

人口動態調査による CJD の死亡数の推移を参考として示しているが、2016 年以降はサーベイランス結果と乖離がある。発病してから登録されるまでには年単位の時間差があるため、サーベイランス登録患者数は今後も増えると推測される。

年齢階級別罹患率の年次推移を観察すると、2000 年代前半と比較して近年では 60 歳以上の年齢階級において罹患率が上昇傾向にある。現時点では研究班はプリオン病の認知度の向上により、高齢者の進行性認知症がプリオン病と診断されることが増えたためと考えている。

硬膜移植歴のある CJD

これまでに本サーベイランスで登録された硬膜移植歴のある CJD は表 2 に示すとおり計 94 例である。今回の委員会で新たに 1 例が追加登録された。これらの 94 例のほかに、以前にサーベイランスで CJD として登録され、その後の追跡調査により硬膜移植歴が判明した症例と、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症例を含めると、硬膜移植歴のある CJD は現在、計 157 例が委員会によって確認されている。

硬膜移植を受ける原因となった病態の内訳は、脳腫瘍が 70 例 (45%)、脳出血が 27 例 (17%)、未破裂動脈瘤が 10 例 (6%)、脳血腫が 7 例 (4%)、奇形が 8 例

(5%)、事故が7例(4%)、顔面痙攣が19例(12%)、三叉神経痛が7例(4%)、後縦靭帯骨化症が1例(1%)、外傷後てんかんの focus 除去手術が1例(1%)であった。

硬膜移植歴のある CJD の発病年の分布を観察すると、発病者が多かった順に、1995 年の 15 例、1998 年の 12 例、1997 年の 11 例であった。(図 1)

硬膜移植から発病までの期間の平均は 13.6 年、最小値は 1 年、最大値は 38 年であった。(図 2)

硬膜移植を受ける原因となった病態は、脳腫瘍が約半数を占め、脳出血がそれに次いだ。多くの患者が 1987 年(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、移植から硬膜移植歴のある CJD 発病までの期間は長期化する傾向にある。

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 年(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もあり、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。2024 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 CJD である」と説明されていることが確認されている。

4 結語

これまで登録されてきたデータに加え、2024 年 2 月に開催されたサーベイランス委員会で検討された結果を加えた現状を報告した。これまでのサーベイランス委員会の結果は、本結果も含めて以下の 2 つの Web サイトで公開している。(ダウンロード可能)

5 Web サイトの URL

- ・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

<https://square.umin.ac.jp/prion/>

- ・ Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP)

<https://square.umin.ac.jp/jacop/>

- ・自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門(プリオン病サーベイランス)

<http://www.jichi.ac.jp/dph/inprogress/prion/>

6 図表

表.1 2024 年 2 月開催のサーベイランス委員会の結果

	確実性				合計
	確実例	ほぼ確実例	疑い例	その他	
結果					
孤発性 CJD	9 (8.9%)	67 (66%)	25 (25%)	0 (0%)	101 (100%)
硬膜移植歴のある CJD	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
遺伝性プリオン病	3 (5.8%)	49 (94%)	0 (0%)	0 (0%)	52 (100%)
診断不明例	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	25 (100%)	25 (100%)
プリオン病否定例	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	50 (100%)	50 (100%)
診断保留例	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (100%)	8 (100%)
合計	12 (5.1%)	117 (49%)	25 (11%)	83 (35%)	237 (100%)

CJD : クロイツフェルト・ヤコブ病.

表 2. 診断ごとの基本的特徴

	孤発性 CJD, N = 3827	変異型 CJD, N = 1	硬膜移植歴のある CJD, N = 94	遺伝性プリオン病, N = 1115	未分類のプリオン病, N = 18
性別					
男	1,689 (44%)	1 (100%)	40 (43%)	456 (41%)	8 (44%)
女	2,138 (56%)	0 (0%)	54 (57%)	659 (59%)	10 (56%)
年齢*	71 (64, 77)	48 (48, 48)	61 (49, 69)	73 (62, 81)	70 (63, 75)
確実性					
確実例	400 (10%)	1 (100%)	41 (44%)	141 (13%)	2 (11%)
ほぼ確実例	2,876 (75%)	0 (0%)	37 (39%)	959 (86%)	5 (28%)
疑い例	551 (14%)	0 (0%)	16 (17%)	15 (1.3%)	4 (22%)
不明	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (39%)
コドン 129 多型					
Met/Met	2,368 (62%)	1 (100%)	64 (68%)	886 (79%)	10 (56%)
Met/Val	115 (3.0%)	0 (0%)	3 (3.2%)	187 (17%)	0 (0%)
Val/Val	12 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<0.1%)	0 (0%)
不明	1,332 (35%)	0 (0%)	27 (29%)	41 (3.7%)	8 (44%)
コドン 219 多型					
Glu/Glu	2,472 (65%)	1 (100%)	61 (65%)	1,027 (92%)	8 (44%)
Glu/Lys	11 (0.3%)	0 (0%)	5 (5.3%)	13 (1.2%)	1 (5.6%)
Lys/Lys	3 (<0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.2%)	1 (5.6%)
不明	1,341 (35%)	0 (0%)	28 (30%)	73 (6.5%)	8 (44%)

CJD : クロイツフェルト・ヤコブ病. Met : メチオニン, Val : バリン, Glu : グルタミン酸, Lys : リジン. *中央値 (四分位範囲) .

表3. 遺伝性プリオン病における主な変異ごとの基本的特徴

	遺伝性 CJD			GSS		FFI	
	V180I, N = 611	M232R, N = 128	E200K, N = 126	P102L, N = 160	P105L, N = 23	D178N, N = 9	その他の変異, N = 58
性別							
男	212 (35%)	62 (48%)	64 (51%)	75 (47%)	12 (52%)	6 (67%)	25 (43%)
女	399 (65%)	66 (52%)	62 (49%)	85 (53%)	11 (48%)	3 (33%)	33 (57%)
年齢*	79 (75, 84)	67 (60, 73)	62 (55, 68)	57 (51, 62)	46 (41, 48)	58 (54, 61)	68 (53, 74)
確実性							
確実例	69 (11%)	20 (16%)	25 (20%)	14 (8.8%)	2 (8.7%)	4 (44%)	7 (12%)
ほぼ確実例	541 (89%)	108 (84%)	101 (80%)	146 (91%)	21 (91%)	5 (56%)	37 (64%)
疑い例	1 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (24%)
不明	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
コドン 129 多型							
Met/Met	461 (75%)	125 (98%)	120 (95%)	135 (84%)	0 (0%)	8 (89%)	37 (64%)
Met/Val	145 (24%)	2 (1.6%)	5 (4.0%)	10 (6.3%)	21 (91%)	1 (11%)	3 (5.2%)
Val/Val	1 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
不明	4 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	15 (9.4%)	2 (8.7%)	0 (0%)	18 (31%)
コドン 219 多型							
Glu/Glu	602 (99%)	126 (98%)	118 (94%)	120 (75%)	15 (65%)	8 (89%)	38 (66%)
Glu/Lys	0 (0%)	1 (0.8%)	7 (5.6%)	5 (3.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Lys/Lys	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.7%)
不明	9 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	34 (21%)	8 (35%)	1 (11%)	19 (33%)

CJD : クロイツフェルト・ヤコブ病. GSS : Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病. FFI : 致死性家族性不眠症. Met : メチオニン, Val : バリン, Glu : グルタミン酸, Lys : リジン. *中央値 (四分位範囲) .

表 4. 遺伝性プリオン病におけるプリオン蛋白遺伝子変異の集計

	N = 1,115
P102L	160 (14%)
P105L	23 (2.1%)
D178N	9 (0.8%)
Codon 178 (2bp deletion)	2 (0.2%)
V180I	611 (55%)
V180I + M232R	7 (0.6%)
V180I + 24bp Deletion	1 (<0.1%)
V180I + S237P	1 (<0.1%)
Y188K	1 (<0.1%)
E196K	2 (0.2%)
E200K	126 (11%)
E200K + 24bp Deletion	2 (0.2%)
E200K + M232R	1 (<0.1%)
E200G	1 (<0.1%)
V203I	4 (0.4%)
R208H	1 (<0.1%)
V210I	2 (0.2%)
M232R	128 (11%)
R232R	3 (0.3%)
Octapeptide Repeat Insertion (72bp)	1 (<0.1%)
Octapeptide Repeat Insertion (96bp)	3 (0.3%)
Octapeptide Repeat Insertion (120bp)	6 (0.5%)
Octapeptide Repeat Insertion (168bp)	2 (0.2%)
Octapeptide Repeat Insertion (不詳)	2 (0.2%)
不明	16 (1.4%)

表5. 主な病型ごとの主要症状、脳波異常所見、脳MRI 異常所見の出現頻度

		遺伝性 CJD					GSS		FFI
		sCJD	dCJD	V180I	M232R	E200K	P102L	P105L	D178N
症状	ミオクローヌス	80%	84%	33%	72%	75%	29%	30%	44%
	進行性認知症	99%	98%	98%	96%	98%	67%	87%	100%
	小脳症状	48%	72%	27%	41%	54%	93%	26%	56%
	視覚異常	39%	39%	9.2%	36%	33%	5.6%	4.3%	11%
	錐体路症状	58%	71%	43%	56%	67%	48%	78%	11%
	錐体外路症状	49%	61%	41%	44%	41%	21%	61%	56%
	無動無言	78%	85%	52%	78%	81%	51%	52%	44%
脳波	PSD	78%	66%	7.7%	73%	81%	12%	4.3%	0%
	基礎律動の徐波化	63%	79%	59%	53%	63%	38%	17%	67%
MRI	大脳皮質の高信号	28%	3.2%	43%	28%	25%	8.1%	4.3%	11%
	基底核の高信号	14%	3.2%	11%	10%	21%	4.4%	0%	0%
	視床の高信号	3.0%	2.1%	2.5%	5.5%	7.9%	1.9%	0%	0%

CJD : クロイツフェルト・ヤコブ病. sCJD : 孤発性 CJD. dCJD : 硬膜移植歴のある CJD. GSS : Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病. FFI : 致死性家族性不眠症.

表 6. 登録患者数の発病年ごとの年次推移

発病年	サーベイランス結果*	人口動態調査死亡数†	差
1999	86	115	-29
2000	106	113	-7
2001	117	123	-6
2002	97	134	-37
2003	120	142	-22
2004	137	168	-31
2005	168	156	12
2006	174	174	0
2007	178	170	8
2008	178	206	-28
2009	218	166	52
2010	243	219	24
2011	265	219	46
2012	266	241	25
2013	294	252	42
2014	301	245	56
2015	275	266	9
2016	248	261	-13
2017	244	294	-50
2018	279	339	-60
2019	246	274	-28
2020	277	315	-38

*死亡数は ICD 10th における A81.0 と A81.8 の合計である。

†差はサーベイランス結果と人口動態調査死亡数の合計の差である。

表7. 年齢階級ごとの罹患率の年次推移

発病年	0～39歳	40～49歳	50～59歳	60～69歳	70～79歳	80歳～
1999	0.03	0.24	0.99	2.29	2.19	1.03
2000	0.07	0.42	1.25	1.75	3.08	2.89
2001	0.07	0.12	1.10	2.76	4.18	1.44
2002	0.05	0.12	1.30	1.89	3.18	1.44
2003	0.08	0.36	0.99	2.63	4.38	1.44
2004	0.07	0.30	0.89	2.76	5.07	3.71
2005	0.07	0.38	1.47	3.19	5.55	2.05
2006	0.03	0.13	1.36	4.13	4.79	3.16
2007	0.05	0.32	1.15	2.50	6.13	5.52
2008	0.05	0.44	0.73	3.25	6.13	4.57
2009	0.05	0.44	1.57	3.94	6.89	5.21
2010	0.07	0.42	1.78	4.00	6.66	5.17
2011	0.00	0.36	2.08	3.84	8.14	6.03
2012	0.00	0.42	1.66	4.11	7.98	6.64
2013	0.00	0.30	1.35	4.49	9.76	7.26
2014	0.04	0.54	2.02	4.60	8.76	7.38
2015	0.04	0.27	1.54	3.99	7.80	6.14
2016	0.06	0.54	0.70	3.28	6.87	6.75
2017	0.00	0.54	1.79	3.55	5.46	6.44
2018	0.02	0.32	1.92	4.43	7.02	6.24
2019	0.04	0.11	1.02	3.61	6.09	7.45
2020	0.02	0.16	0.96	4.59	7.08	6.07
2021	0.02	0.27	1.08	3.83	6.03	6.07
2022	0.02	0.22	0.72	1.72	3.75	3.47
2023	0.00	0.00	0.00	0.13	0.43	0.35

*罹患率の単位は人口100万人対年間である。罹患率の分母には国勢調査における人口を使用した。

図1. 硬膜移植歴を有するCJDの発病年の分布

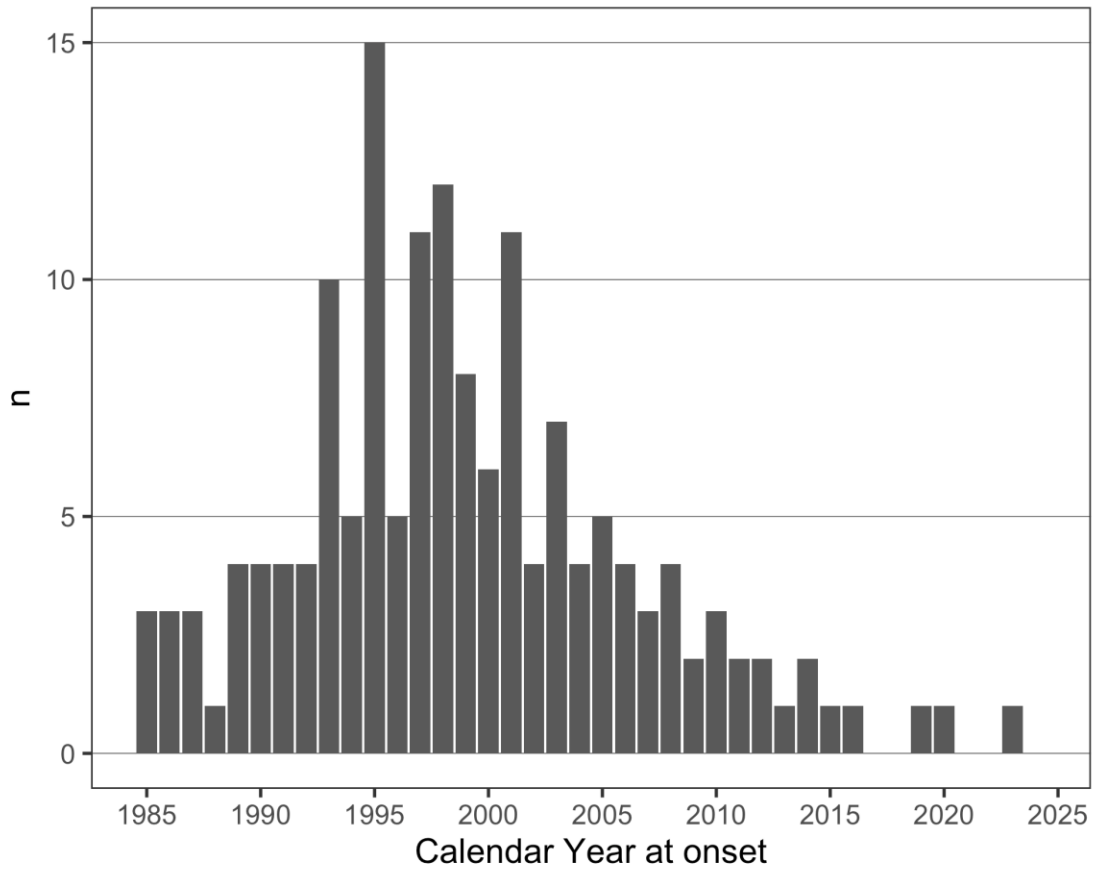
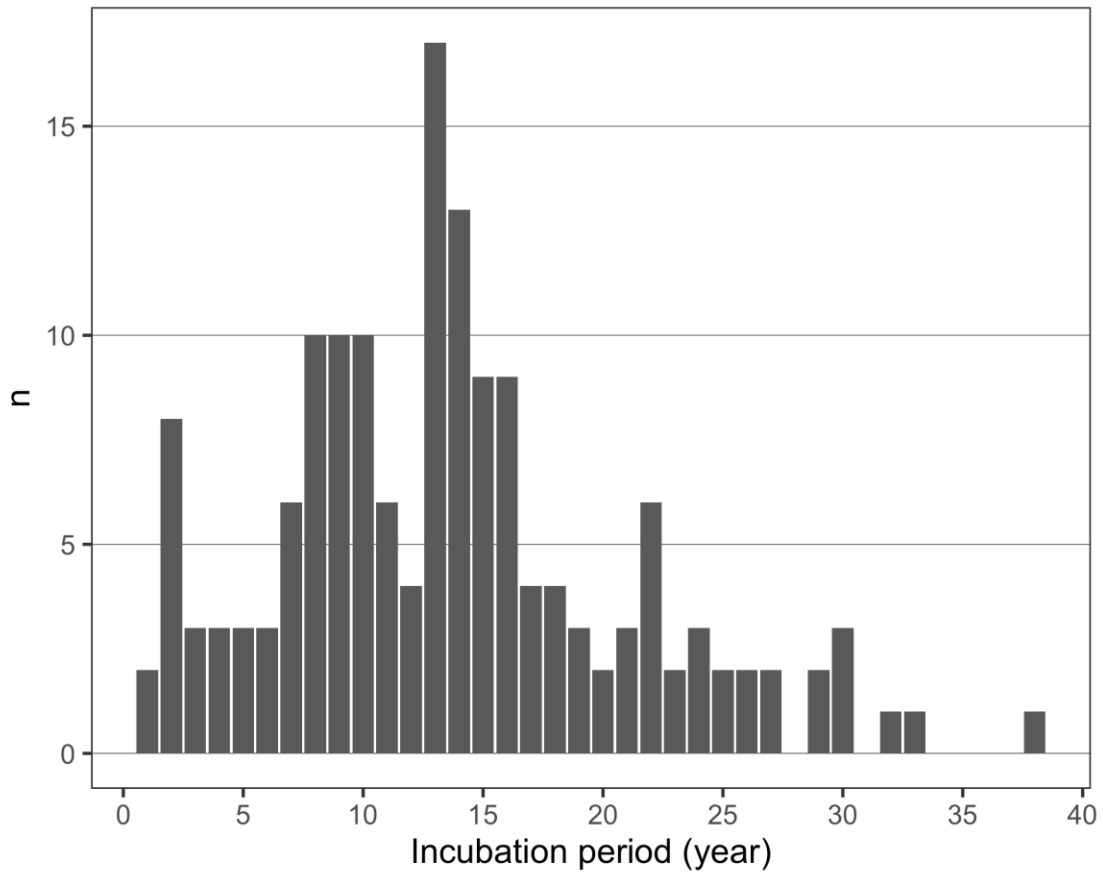


図2. 硬膜移植歴を有するCJDの移植から発病までの期間（年）の分布



2023年（令和5年）9月開催 プリオン病サーベイランス委員会結果報告

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

1. 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（CJD）サーベイランス委員会（後にプリオン病サーベイランス委員会と改称）を設置し、その中で全国を10ブロックに分けて脳神経内科、精神科などの専門医をサーベイランス委員として配置し、さらに各都道府県のプリオン病担当専門医（難病担当専門医）の協力を得て、難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）に基づく特定医療費助成制度申請（以前は特定疾患治療研究事業）の際に添付される臨床調査個人票で情報が得られた患者について、原則として実地調査を行っている。2006年度からは「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（感染症法）に基づいて届け出られた症例についても、同意のもとで調査対象となるようになった。さらに、調査を行ううちにサーベイランス委員やプリオン病担当専門医（難病担当専門医）が察知した症例についても同様に調査している。サーベイランスの一環として全国の臨床医からプリオン病が疑われる患者について、患者（あるいは家族）の同意のもとにプリオン蛋白質遺伝子検索の依頼が東北大学に、脳脊髄液バイオマーカー検索の依頼が長崎大学に寄せられるが、これら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）等の評価を行っている。以上のような手続きを経て登録された患者について、死亡例を除いて定期的に受診医療機関に調査票を送付し、その後の状況を追跡している。2017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（<https://square.umin.ac.jp/jacop/>）。

本報告では、これまで登録されてきたデータに加え、2023年9月7日・8日に開催されたサーベイランス委員会で検討された結果を加えた現状を報告する。

2. 結果

2.1. 概要

1999年4月1日から2023年9月までの期間に、研究班事務局を通じて情報を取得した7,219例（重複例を含む）がサーベイランス委員会で検討され、そのうち4,906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た。

2023年9月の委員会では312例の症例が検討され、そのうち205例（事前審査で登録された10例を含む）がプリオン病と認められ、登録された（表1）。この他、プリオン病否定例が79例、診断保留例が20例、経過観察例が1例、診断不明例が7例であった。

2.2. 性・発病年の分布

表2に登録患者の性・発病年の分布を示す。発病年は、登録例全体では2014年が298例で最も多く、次いで2013年（294例）、2018年（273例）、2015年（271例）であった。人口動態調査によるCJDの死亡数の推移を参考として示しているが、2016年以降はサーベイランス結果と乖離があるため、サーベイランス登録患者数は今後も増えると推測される。

表3に年齢別年次別患者数と罹患率を示す。2000年代前半と比較して近年では、60歳以上の年齢階級において患者数、罹患率が上昇傾向にある。

2.3. 発病年齢の分布

表4に発病時の年齢分布を病型別に示す。登録症例4,906例のうち孤発性CJDが3,728例（76%）であり、このうちプリオン蛋白質遺伝子の検索が実施されたのは2,474例（66%）であった。獲得性CJDは、変異型CJDが1例、硬膜移植歴のあるCJDが93例（2%）であった。遺伝性プリオン病のうち遺伝性CJDは882例（18%）、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）が176例（4%）、致死性家族性不眠症（以下、「FFI」という）が8例であった。この他に、プリオン病は確定しているもののプリオン蛋白質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18例存在する。

2.4. 症状・所見の出現頻度

プリオン病の病型別に主要症状・所見の出現頻度を表5に示す（発病頻度の高い病型である孤発性CJD、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に脳波および脳MRI所見の出現頻度を示す。脳波PSD（周期性同期性放電）の有無以外の所見も、調査票の改訂に伴い2017年以降に登録された症例のみで集計されている。

2.5. 遺伝子検査

プリオン病が否定された症例も含めて、5636例（78%）にプリオン蛋白質遺伝子検索が実施されている。否定例を含む全測定者、プリオン病患者全体、孤発性CJDのcodon129とcodon219多型の分布を表7に示す。遺伝性プリオン病として登録されている症例のうち、プリオン蛋白質遺伝子変異の詳細がわかっている症例の遺伝子変異の分布を表8に示す。既に死亡した本人のプリオン蛋白質遺伝子の検索は行われていないが、家族で異常が認められているために遺伝性プリオン病と判定された症例もあり、表8の集計結果は表3とは一致しない。なお、孤発性CJDと判定された症例の中にはプリオン蛋白質遺伝子検索が行われていない者も含まれている。

遺伝子変異に関する情報が得られた場合、患者およびその家族に対して不利益をもたらす可能性を危惧し結果告知を行わないことは、医療行為等を介したプリオン病の伝播につながる可能性を否定できない。そのため本研究班ではむしろ、積極的にその遺伝子変異の持つ意味について説明を行うことにしている。遺伝子検査の結果告知については、基本的には主治医が行うことを原則としているが、必要に応じてサーベイランス委員会も協力している。研究班には遺伝に関して造詣の深いカウンセリングの専門家も参加しており、要請にしたがってサポートを行っている。

2.6. 生存期間

追跡調査を含めて現在 4,299 人の死亡が確認されている（2023 年 10 月時点）。発病から死亡までの期間の分布を表 9 に示す。孤発性 CJD は生存期間の平均値が 17 ヶ月だが、硬膜移植歴のある CJD と遺伝性 CJD ではそれよりも長い傾向にある。GSS はさらに生存期間が長かった。

2.7. 診断の確実度

病型別の診断の確実度を表 10 に示す。診断に剖検が必要になる確実例は全体では 12%であったが、硬膜移植歴のある CJD や遺伝性 CJD では剖検率がやや高い傾向が観察された。国や都道府県による神経難病患者在宅医療支援事業でも剖検についての支援を受けることができる。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。

2.8. 硬膜移植歴のある CJD

これまでに本サーベイランスで登録された硬膜移植歴のある CJD (dCJD) は表 4 に示すとおり合計 93 例である。今回のサーベイランス委員会で新たに追加登録された dCJD 症例はなかった。これら 93 症例のほかに、以前サーベイランスで CJD として登録され、その後の追跡調査により硬膜移植歴が判明し dCJD となった症例と、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症例を含めると、硬膜移植歴のある CJD 症例は現在、合計 156 例がサーベイランス委員会で確認されている。現在わが国で判明している硬膜移植歴のある CJD 患者の状況は、従来の報告書に示すとおりである（過去の報告書と同様の結果を再掲する）。

表 11 に硬膜移植を受ける原因となった病態の分布を示す。脳腫瘍が 69 例（44%）と半数近くを占め、脳出血（27 例；17%）がそれに次いだ。表 12 に硬膜移植から硬膜移植歴のある CJD 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、移植から硬膜移植歴のある CJD 発病までの期間は長期化する傾向にある。現在の平均は 13.5 年（標準偏差：7 年、最小～最大：1～33 年）である。硬膜移植歴のある CJD 症例の発病年の分布を図 1 に、移植から発病までの期間の分布を図 2 に示す。

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

本研究班では、硬膜移植歴が明らかになった場合、その内容について主治医から家族に説明するように依頼している。2023 年 10 月現在、すべての症例で主治医（あるいは医療機関）から患者（あるいは家族）へ「硬膜移植歴を有する CJD である」ことが説明されていることが確認されている。

3. 結語

これまで登録されてきたデータに加え、2023年9月7日・8日に開催されたサーベイランス委員会で検討された結果を加えた現状を報告した。こここれまでのサーベイランス委員会後の結果は、本結果も含めて、次の2つのホームページ上で公開している（ダウンロード可能）。

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

<https://square.umin.ac.jp/prion/>

自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門（プリオン病サーベイランス）

<http://www.jichi.ac.jp/dph/inprogress/prion/>

4. 図表

表 1. 2023 年 9 月 7 日・8 日開催サーベイランス委員会検討結果の概要

	確実例 N = 18 ¹	ほぼ確実例 N = 157 ¹	疑い例 N = 30 ¹	合計 N = 205 ¹
診断				
孤発性 CJD	12 (67%)	120 (76%)	29 (97%)	161 (79%)
変異型 CJD	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
硬膜移植歴のある CJD	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
遺伝性 CJD	6 (33%)	35 (22%)	1 (3.3%)	42 (20%)
GSS	0 (0%)	2 (1.3%)	0 (0%)	2 (1.0%)
FFI	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

¹n (%)

表 2. 患者の性・発病年の分布

発病年	サーベイランス結果			人口動態調査*			差
	男	女	合計	男	女	合計	
1998 年以前	42	79	121				
1999 年	32	54	86	51	64	115	-29
2000 年	48	57	105	44	69	113	-8
2001 年	54	62	116	62	61	123	-7
2002 年	47	50	97	54	80	134	-37
2003 年	49	71	120	70	72	142	-22
2004 年	62	72	134	68	97	165	-31
2005 年	75	89	164	72	83	155	9
2006 年	60	113	173	70	103	173	0
2007 年	80	98	178	70	97	167	11
2008 年	74	101	175	96	107	203	-28
2009 年	97	121	218	79	87	166	52
2010 年	101	141	242	93	125	218	24
2011 年	114	150	264	107	112	219	45
2012 年	115	150	265	99	142	241	24
2013 年	132	162	294	116	136	252	42
2014 年	129	169	298	115	130	245	53
2015 年	120	151	271	120	143	263	8
2016 年	106	132	238	115	144	259	-21
2017 年	113	126	239	127	165	292	-53
2018 年	101	172	273	154	183	337	-64
2019 年	111	134	245	105	166	271	-26
2020 年	110	161	271	131	183	314	-43
2021 年	102	124	226				
2022 年	42	44	86				
2023 年	0	1	1				
不明	2	4	6				

*死亡数は ICD 10th における A81.0 と A81.8 の合計である。差はサーベイランス結果と人口動態調査死亡数の合計の差である。

表 3. 年齢階級別発病年ごとの患者数と罹患率

発病年	～39 歳		40 歳～49 歳		50 歳～59 歳		60 歳～69 歳		70 歳～79 歳		80 歳～		総数	
	患者数	罹患率	患者数	罹患率	患者数	罹患率	患者数	罹患率	患者数	罹患率	患者数	罹患率	患者数	罹患率
1999 年	2	0.0	4	0.2	19	1.1	34	2.5	22	2.8	5	1.3	86	0.7
2000 年	4	0.1	7	0.4	23	1.2	26	1.8	31	3.1	14	2.9	105	0.8
2001 年	4	0.1	2	0.1	21	1.1	41	2.8	41	4.1	7	1.4	116	0.9
2002 年	3	0.0	2	0.1	25	1.3	28	1.9	32	3.2	7	1.4	97	0.8
2003 年	5	0.1	6	0.4	19	1.0	39	2.6	44	4.4	7	1.4	120	0.9
2004 年	3	0.0	5	0.3	16	0.8	41	2.8	50	5.0	18	3.7	133	1.0
2005 年	4	0.1	6	0.4	27	1.4	49	3.1	65	5.5	13	2.1	164	1.3
2006 年	2	0.0	2	0.1	25	1.3	66	4.1	57	4.8	20	3.2	172	1.4
2007 年	3	0.1	5	0.3	22	1.2	40	2.5	73	6.1	35	5.5	178	1.4
2008 年	3	0.1	7	0.4	14	0.7	52	3.3	70	5.9	29	4.6	175	1.4
2009 年	3	0.1	7	0.4	30	1.6	63	3.9	82	6.9	33	5.2	218	1.7
2010 年	4	0.1	7	0.4	29	1.8	72	3.9	86	6.7	42	5.2	240	1.9
2011 年	0	0.0	6	0.4	34	2.1	69	3.8	105	8.1	49	6.0	263	2.1
2012 年	0	0.0	7	0.4	27	1.7	75	4.1	102	7.9	54	6.6	265	2.1
2013 年	0	0.0	5	0.3	22	1.3	82	4.5	126	9.8	59	7.3	294	2.3
2014 年	2	0.0	8	0.5	33	2.0	82	4.5	113	8.8	60	7.4	298	2.3
2015 年	2	0.0	5	0.3	23	1.5	73	4.0	109	7.7	59	5.9	271	2.1
2016 年	3	0.1	10	0.5	10	0.6	57	3.1	94	6.7	64	6.4	238	1.9
2017 年	0	0.0	9	0.5	28	1.8	63	3.4	76	5.4	63	6.3	239	1.9
2018 年	1	0.0	6	0.3	28	1.8	81	4.4	98	6.9	59	5.9	273	2.1

発病年	～39 歳		40 歳～49 歳		50 歳～59 歳		60 歳～69 歳		70 歳～79 歳		80 歳～		総数	
	患者数	罹患率	患者数	罹患率	患者数	罹患率	患者数	罹患率	患者数	罹患率	患者数	罹患率	患者数	罹患率
2019 年	2	0.0	2	0.1	16	1.0	66	3.6	86	6.1	73	7.3	245	1.9
2020 年	1	0.0	3	0.2	15	0.9	71	4.5	113	7.0	68	5.9	271	2.1
2021 年	1	0.0	4	0.2	15	0.9	56	3.6	86	5.3	64	5.5	226	1.8
2022 年	1	0.0	2	0.1	8	0.5	16	1.0	39	2.4	20	1.7	86	0.7
2023 年	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0	0.0	1	0.0

注) 罹患率の単位は人口 100 万人対年間である。罹患率の分母には国勢調査における人口を使用した。2021 年以降は未報告が多いため、2023 年時点では低値となっている。

表 4. 病型ごとの性別・発病年齢

	孤発性 CJD, N = 3,728 ¹	変異型 CJD, N = 1 ¹	硬膜移植歴のある CJD, N = 93 ¹	遺伝性 CJD, N = 882 ¹	GSS, N = 176 ¹	FFI, N = 8 ¹	未分類のプリオン病, N = 18 ¹
性別							
男	1,630 (44%)	1 (100%)	40 (43%)	348 (39%)	86 (49%)	5 (62%)	8 (44%)
女	2,098 (56%)	0 (0%)	53 (57%)	534 (61%)	90 (51%)	3 (38%)	10 (56%)
年齢	71 (64, 77)	48 (48, 48)	61 (49, 69)	76 (68, 82)	56 (47, 61)	58 (52, 60)	70 (63, 75)

¹n (%): Median (IQR)

注) 遺伝性プリオン病には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。* 未分類のプリオン病には硬膜移植歴を調査中に患者死亡(剖検なし)により追加情報なし、プリオン蛋白質遺伝子検索中、家族歴を調査中などが含まれる。

表 5. 主要症候等の出現頻度

	孤発性 CJD, N = 1,478 ¹	遺伝性 CJD, N = 421 ¹	GSS, N = 68 ¹
ミオクローヌス	1,116 (76%)	171 (41%)	26 (38%)
進行性認知症	1,455 (98%)	407 (97%)	51 (75%)
小脳症状	689 (47%)	128 (30%)	62 (91%)
錐体路症状	829 (56%)	194 (46%)	40 (59%)
錐体外路症状	623 (42%)	144 (34%)	14 (21%)
意識障害	619 (42%)	101 (24%)	8 (12%)
感覚障害	118 (8.0%)	27 (6.4%)	13 (19%)
視覚異常	570 (39%)	67 (16%)	5 (7.4%)
精神症状	624 (42%)	139 (33%)	17 (25%)
無動無言状態	1,060 (72%)	215 (51%)	32 (47%)
起立歩行障害	923 (62%)	249 (59%)	36 (53%)
構音障害	470 (32%)	99 (24%)	28 (41%)
嚥下障害	512 (35%)	95 (23%)	15 (22%)
膀胱直腸障害	252 (17%)	58 (14%)	11 (16%)
てんかん発作	96 (6.5%)	14 (3.3%)	2 (2.9%)
発話能力障害	841 (57%)	236 (56%)	18 (26%)
歩行障害	894 (60%)	248 (59%)	31 (46%)
食事不能	657 (44%)	93 (22%)	9 (13%)
人工呼吸器使用	12 (0.8%)	1 (0.2%)	0 (0%)
気管切開	13 (0.9%)	2 (0.5%)	2 (2.9%)

¹n (%)

注) 孤発性 CJD はプリオン蛋白質遺伝子の検索を行っていない例を含む。遺伝性 CJD はプリオン蛋白質遺伝子の変異を認めないが CJD の家族歴がある例を含む。調査票改訂された 2017 年以降に登録された患者数を集計した (分母は登録患者総数にはならない)。

表 6. 脳波および脳 MRI 所見の出現頻度

	孤発性 CJD, N = 1,478 ¹	遺伝性 CJD, N = 421 ¹	GSS, N = 68 ¹
脳波における PSD	1,060 (72%)	100 (24%)	7 (10%)
脳波における基礎律動の徐波化	601 (41%)	205 (49%)	20 (29%)
MRI における大脳皮質の高信号	976 (66%)	297 (71%)	11 (16%)
MRI における基底核の高信号	476 (32%)	100 (24%)	6 (8.8%)
MRI における視床の高信号	99 (6.7%)	28 (6.7%)	2 (2.9%)

¹n (%)

注) 孤発性 CJD はプリオン蛋白質遺伝子の検索を行っていない例を含む。遺伝性 CJD はプリオン蛋白質遺伝子の変異を認めないが CJD の家族歴がある例を含む。調査票改訂された 2017 年以降に登録された患者数を集計した (分母は登録患者総数にはならない)。

表 7. プリオン蛋白遺伝子コドン 129 と 219 の分布

全測定者					
コドン 219					
	Glu/Glu	Glu/Lys	Lys/Lys	不明	合計
コドン 129					
Met/Met	4,862 (86%)	174 (3.1%)	13 (0.2%)	35 (0.6%)	5,084 (90%)
Met/Val	426 (7.6%)	5 (<0.1%)	0 (0%)	13 (0.2%)	444 (7.9%)
Val/Val	17 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	17 (0.3%)
不明	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	91 (1.6%)	91 (1.6%)
合計	5,305 (94%)	179 (3.2%)	13 (0.2%)	139 (2.5%)	5,636 (100%)

プリオン病全体					
コドン 219					
	Glu/Glu	Glu/Lys	Lys/Lys	不明	合計
コドン 129					
Met/Met	3,167 (88%)	30 (0.8%)	6 (0.2%)	31 (0.9%)	3,234 (90%)
Met/Val	277 (7.7%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (0.3%)	287 (8.0%)
Val/Val	13 (0.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (0.4%)
不明	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	71 (2.0%)	71 (2.0%)
合計	3,457 (96%)	30 (0.8%)	6 (0.2%)	112 (3.1%)	3,605 (100%)

孤発性 CJD					
コドン 219					
	Glu/Glu	Glu/Lys	Lys/Lys	不明	合計
コドン 129					
Met/Met	2,291 (93%)	11 (0.4%)	3 (0.1%)	7 (0.3%)	2,312 (93%)
Met/Val	106 (4.3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (<0.1%)	108 (4.4%)
Val/Val	12 (0.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (0.5%)
不明	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	42 (1.7%)	42 (1.7%)
合計	2,409 (97%)	11 (0.4%)	3 (0.1%)	51 (2.1%)	2,474 (100%)

表 8. 遺伝性プリオン病におけるプリオン蛋白質遺伝子の病的変異の分布

遺伝性プリオン病 : N=1066 ¹	
102 Pro/Leu (GSS-P102L)	153 (15%)
105 Pro/Leu (GSS-P105L)	20 (1.9%)
178 Asp/Asn (FFI-D178N)	9 (0.9%)
180 Val/Ile (V180I)	578 (55%)
180 Val/Ile (V180I) + 24bp Deletion	1 (<0.1%)
180 Val/Ile (V180I) + 232 Met/Arg (M232R)	7 (0.7%)
180 Val/Ile (V180I) + 237 Ser/Phe	1 (<0.1%)
188 Thr/Lys	1 (<0.1%)
196 Glu/Lys (E196K)	2 (0.2%)
200 Glu/Gly	1 (<0.1%)
200 Glu/Lys (E200K)	123 (12%)
200 Glu/Lys (E200K) + 232 Met/Arg (M232R)	1 (<0.1%)
200 Glu/Lys (E200K) + 24bp Deletion	2 (0.2%)
203 Val/Ile (V203I)	4 (0.4%)
208 Arg/His	1 (<0.1%)
210 Val/Ile (V210I)	2 (0.2%)
232 Arg/Arg	3 (0.3%)
232 Met/Arg (M232R)	125 (12%)
Octapeptide Repeat Insertion (72bp)	1 (<0.1%)
Octapeptide Repeat Insertion (96bp)	3 (0.3%)
Octapeptide Repeat Insertion (120bp)	6 (0.6%)
Octapeptide Repeat Insertion (168bp)	2 (0.2%)
Octapeptide Repeat Insertion (不詳)	2 (0.2%)
Codon 178 (2bp deletion)	2 (0.2%)

¹n (%)

注) 遺伝子変異を認めるがアミノ酸異常を認めない17例、E200Kキャリアだが孤発性CJDと診断された1例は孤発性CJDとして登録されている。Octapeptide Repeat Deletion (-24bp: 正常多型である24bpの欠失)を有する孤発性CJDが6例登録されている。

表 9. 死亡が確認された症例の病型別生存期間(月)

診断	平均値	標準偏差	最小値	最大値
孤発性 CJD	17.3	18.0	1.0	311.5
変異型 CJD	42.4			
硬膜移植歴のある CJD	23.3	28.2	0.8	206.0
遺伝性 CJD	27.3	31.1	1.5	254.9
GSS	78.1	51.5	10.0	294.4
FFI	27.9	34.8	6.7	79.9
未分類のプリオン病	25.0	21.7	4.0	68.3

注) 死亡例のみを集計した(追跡不能となった者は集計から除外)。

表 10. 診断の確実度

	確実例, N = 574 ¹	ほぼ確実例, N = 3,755 ¹	疑い例, N = 570 ¹	総数, N = 4,899 ¹
診断				
孤発性 CJD	392 (11%)	2,801 (75%)	535 (14%)	3,728 (100%)
変異型 CJD	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
硬膜移植歴のある CJD	41 (44%)	36 (39%)	16 (17%)	93 (100%)
遺伝性 CJD	119 (13%)	751 (85%)	12 (1.4%)	882 (100%)
GSS	16 (9.1%)	157 (89%)	3 (1.7%)	176 (100%)
FFI	3 (38%)	5 (62%)	0 (0%)	8 (100%)
未分類のプリオン病	2 (18%)	5 (45%)	4 (36%)	11 (100%)

¹n (%)

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

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

1) 後縦靱帯骨化症1例、外傷後てんかんのfocus除去手術1例

括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

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

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

図1. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者 156 人の発病年の分布

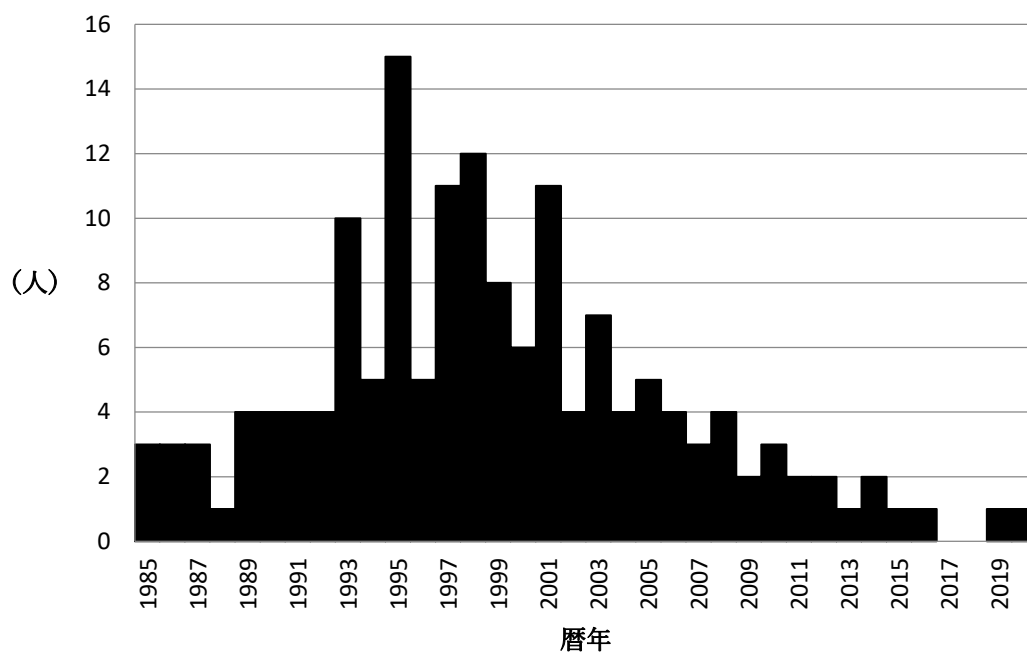
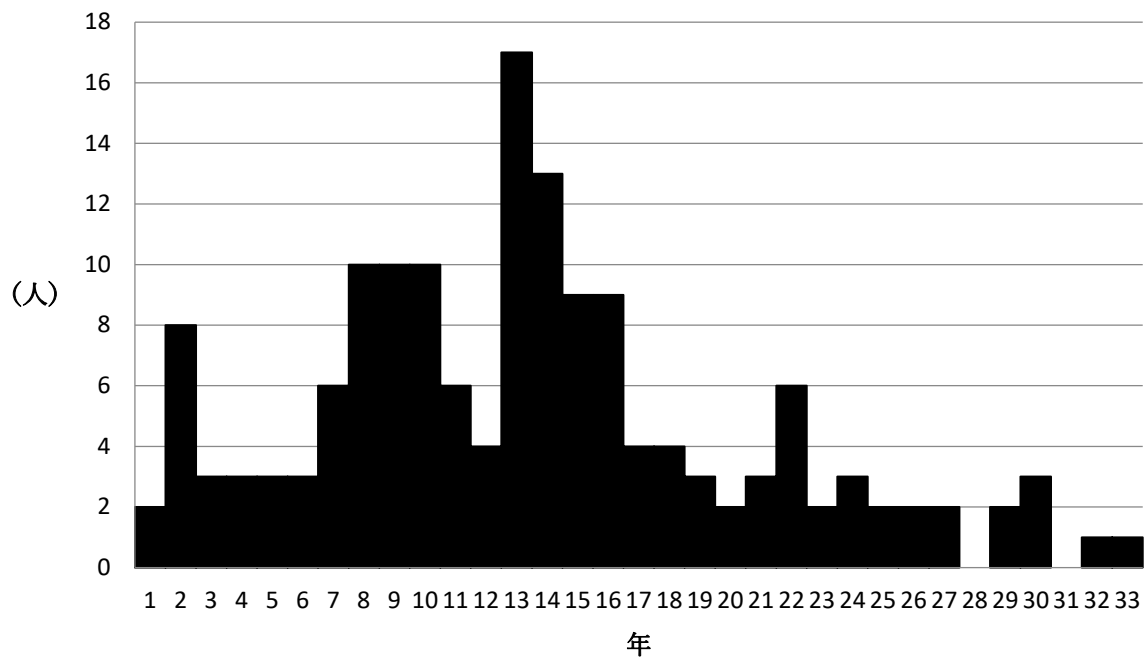


図2. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者 156 人の移植から発病までの期間の分布



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

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～2023年)

研究分担者：阿江竜介 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門

研究要旨

クロイツフェルト・ヤコブ病（Creutzfeldt-Jakob disease。以下「CJD」という。）に代表されるプリオン病は、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。本研究では、プリオン病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した。

1999年4月1日から2023年2月までの期間に、研究班事務局を通じて9761例の患者情報が収集された。（重複例を含む。）サーベイランス委員会を経て、そのうち5055例がプリオン病と認められ、データベースに登録された。2023年度には542例が検討され、そのうち356例が登録された。新しく登録された356例の内訳は孤発性CJDが260例（48%）、硬膜移植歴のあるCJDが1例（0.2%）、遺伝性プリオン病が95例（17.5%）、診断不明例が32例（5.9%）、プリオン病否定例が129例（23.8%）、診断保留例が24例（4.4%）であった。

プリオン病の登録者数は今後も増加する可能性があり、サーベイランスの継続が必要である。

A. 研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病（Creutzfeldt-Jakob disease。以下「CJD」という。）に代表されるプリオン病は、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。

1999年4月以降、わが国では「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」が組織した「CJDサーベイランス委員会」により、プリオン病の全国サーベイランスが実施されている。本サーベイランスの主な目的は、わが国におけるプリオン病の発生動向を明らかにすること、変異型CJD（variant CJD。以下「vCJD」という。）の発生を監視することの2点である。

本研究では、プリオン病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した。

B. 研究方法

（サーベイランス体制・情報源）

プリオン病サーベイランスでは全国を10のブロックに分け、各々のブロックにCJDサーベイランス委員（神経内科や精神科の専門医）を配置している。CJDサーベイランス委員は、各都道府県のCJD担当専門医（神経難病専門医）と連携し、情報を収集している。

本サーベイランスの情報源は次の3つである。

- (1) 特定疾患治療研究事業に基づく臨床調査個人票、
- (2) 感染症法に基づく届け出(5類感染症)、
- (3) 東北大学に寄せられるプリオン蛋白遺伝子検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。これらの情報を元に、CJDサーベイランス委員による実地調査が全例に実施される。

収集されたすべての患者情報は年に2回実施されるCJDサーベイランス委員会で1例ずつ検討される。委員の合議によってプリオン病と認定された症例は、診断の確実度・原因などを評価され、データベースに登録される。生存例については、死亡が確認されるまで定期的に追跡調査を実施している。

（分析方法）

1999年4月から2024年2月までの期間中に得られた9761件（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。）を分析対象とし、診断、性別、年齢、診断の確実性、遺伝子型について集計した。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

（概要）

1999年4月1日から2023年2月までの期間に、研究班事務局を通じて9761例の患者情報が収集された。（重複例を含む。）サーベイランス委員会を経て、そのうち5055例がプリオン病と認められ、データベースに登録された。2023年度には542例が検討され、そのうち356例が登録された。新しく登録された356例の内訳は孤発性CJDが260例（48%）、硬膜移植歴のあるCJDが1例（0.2%）、遺伝性プリオン病が95例（17.5%）、診

断不明例が32例 (5.9%)、プリオン病否定例が129例 (23.8%)、診断保留例が24例 (4.4%)であった。(表1)

(診断ごとの基本的特徴の集計)

登録症例全体の内訳は、孤発性CJDが3827例 (75.7%)、硬膜移植歴のあるCJDが94例 (1.9%)、遺伝性プリオン病が1115例 (22.1%)、未分類のプリオン病が18例 (0.4%)、変異型CJDが1例であった。

男女比(男/女)は、孤発性CJDが0.79 (1689/2138)、硬膜移植歴のあるCJDが0.74 (40/54)、遺伝性プリオン病が0.69 (456/659)、未分類のプリオン病が0.8 (8/10)、変異型CJDの1例の性別は男性であった。

発病年齢の中央値(四分位範囲)は、孤発性CJDが71歳(64, 77)、硬膜移植歴のあるCJDが61歳(49.2, 69)、遺伝性プリオン病が73歳(62, 81)、未分類のプリオン病が70歳(63, 75)、変異型CJD1例の年齢は48歳であった。

診断の確実性において、確実例とほぼ確実例が占める割合は孤発性CJDが86% (3278/3827)、遺伝性プリオン病が99% (1100/1115)、硬膜移植歴のあるCJDが83% (78/94)、未分類のプリオン病が39% (7/18)であった。一方で、確実例が占める割合は孤発性CJDが10% (400/3827)、遺伝性プリオン病が13% (142/1115)、硬膜移植歴のあるCJDが44% (41/94)、未分類のプリオン病が11% (2/18)であった。

プリオン蛋白遺伝子にはコドン129とコドン219に正常多型が知られており、病態に関連している。わが国において、コドン129多型で最も多く認めるメチオニンホモ接合体(以下「Met/Met」という。)の占める割合は、孤発性CJDが62% (2368/3827)、遺伝性プリオン病が79% (886/1115)、硬膜移植歴のあるCJDが68% (64/94)、未分類のプリオン病が56% (10/18)であった。一方、コドン219多型で最も多く認めるグルタミン酸ホモ接合体(以下「Glu/Glu」という。)の占める割合は、孤発性CJDが65% (2472/3827)、遺伝性プリオン病が92% (1027/1115)、硬膜移植歴のあるCJDが65% (61/94)、未分類のプリオン病が44% (8/18)であった。ただし、プリオン蛋白遺伝子検査が未施行の例も相当数存在する。(表2)

(遺伝性プリオン病の病型ごとの集計)

遺伝性プリオン病はプリオン蛋白の遺伝子変異によって遺伝性CJD、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(Gerstmann-Sträussler-Scheinker病。以下「GSS」という。)、致死性家族性不眠症(Fatal Familial Insomnia。以下「FFI」という。)に分類される。遺伝性プリオン病における主な遺伝子変異の内訳は、V180I(遺伝性CJD)が611例(54.7%)、M232R(遺伝性CJD)が128例(11.5%)、E200K(遺伝性CJD)が126例(11.3%)、P102L(GSS)が160例(14.3%)、P105L(GSS)が23例(2.1%)、D178N(FFI)が9例(0.8%)、その他の変異が58例(5.2%)であった。

男女比(男/女)は、V180Iが0.53 (212/399)、M232Rが0.94 (62/66)、E200Kが1.03 (64/62)、

P102Lが0.88 (75/85)、P105Lが1.09 (12/11)、D178Nが2 (6/3)、その他の変異が0.76 (25/33)であった。

発病年齢(四分位範囲)は、V180Iが79歳(75, 84)、M232Rが67歳(60, 73)、E200Kが62歳(55, 67.8)、P102Lが57歳(50.8, 62)、P105Lが46歳(41, 48)、D178Nが58歳(54, 61)、その他の変異が67.5歳(53.2, 73.8)であった。

コドン129多型でMet/Metの占める割合は、V180Iが75% (461/611)、M232Rが98% (125/128)、E200Kが95% (120/126)、P102Lが84% (135/160)、P105Lが0% (0/23)、D178Nが89% (8/9)であった。一方、コドン219多型でGlu/Gluの占める割合は、V180Iが99% (602/611)、M232Rが98% (126/128)、E200Kが94% (118/126)、P102Lが75% (120/160)、P105Lが65% (15/23)、D178Nが89% (8/9)であった。(表3)既に死亡した患者本人のプリオン蛋白質遺伝子の検査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、遺伝子変異の詳細が不明である症例も登録されている。なお、孤発性CJDと判定された症例の中にはプリオン蛋白質遺伝子検査が行われていない者も含まれている。

(発病年ごとの登録患者数の推移)

発病年ごとの登録患者数の推移を観察すると、発病者数は2014年(301例)で最も多く、ついで2013年(294例)、2018年(279例)、2020年(277例)であった。参考として人口動態統計における、CJDの死亡数の推移を示している。

(図1)発病してからサーベイランスを経て登録されるまでの期間の中央値(四分位範囲)は1.4年(1, 1.9)であった。

最も発病者数が多かった2014年の年齢階級ごとの罹患率(/100万人年)は39歳以下が0.04、40歳~49歳が0.54、50歳~59歳が2.02、60歳~69歳が4.6、70歳~79歳が8.76、80歳以上が7.38であった。(図2)

(硬膜移植歴のあるCJD)

これまでに本サーベイランスで登録された硬膜移植歴のあるCJDは表2に示すとおり計94例である。これらの94例のほかに、以前にサーベイランスでCJDとして登録され、その後の追跡調査により硬膜移植歴が判明した症例と、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症例を含めると、硬膜移植歴のあるCJDは現在、計157例が委員会によって確認されている。

硬膜移植歴のあるCJDの発病年の分布を観察すると、発病者が多かった順に、1995年の15例、1998年の12例、1997年の11例であった。(図3)

硬膜移植から発病までの期間の平均は13.6年、最小値は1年、最大値は38年であった。(図4)

D. 考察

わが国のプリオン病サーベイランスにおける登録患者数は、現時点では2014年が最も多い。しかし、人口動態調査におけるCJDによる死亡数の推移を観察すると、CJDの死亡者数は2014年以降も増加傾向である。新規患者の情報がCJDサーベイランス委員会に提供され、プリオン病と認定されるまでには数年を要するため、2014年

以降は登録患者数が減少しているように見える。人口動態統計の後を追って、サーベイランスの登録患者数も増加してくると予想される。

プリオン病の発病者数の年次推移は、諸外国¹⁾²⁾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。現時点では、新たな検査法の導入やCJDサーベイランス委員会による診断支援体制の確立などにより、以前は診断がつかずに死亡していた進行性認知症が適切にプリオン病と診断されるようになったことが症例数増加の主な要因と考えている⁴⁾。実際に、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。

年齢階級別罹患率の年次推移を観察すると、2000年代前半と比較して近年では60歳以上の年齢階級において罹患率が上昇傾向にある。プリオン病の認知度の向上により、高齢者の進行性認知症がプリオン病と診断されることが増えたためと考えている。また、遺伝性プリオン病においてはV180I変異を伴う遺伝性CJDが近年増加している。V180I変異を伴う遺伝性CJDは発症年齢が他の遺伝子変異をもつ遺伝性CJDと比較して高齢であり、高齢で診断されるプリオン病の増加と関連していると推測される。

わが国のプリオン病サーベイランスの課題のひとつに剖検割合の低さがある。プリオン病の確定診断には剖検が必須であるため、剖検割合の向上は重要である。硬膜移植歴のあるCJDでは剖検割合はやや高い傾向があるが、その他の病型では確実例の占める割合は10%程度にとどまっている。現在は国や都道府県による神経難病患者在宅医療支援事業でも剖検についての支援を受けることができ、委員会では剖検実施に対するサポートも実施している。

2023年度には硬膜移植歴のあるCJDが新たに1例登録された。1987年以降、ヒト乾燥硬膜に1規定水酸化ナトリウムによる処理が行われるようになってからも、少数ではあるが硬膜移植歴のあるCJDの発病が認められる⁵⁾。これまでの調査から得られた潜伏期間を併せて考えると、ピークは過ぎていると推測できるが、今後も国内で硬膜移植歴のあるCJDが発病する可能性がある。

E. 結論

これまで登録されてきたデータに加え、2023年度に開催されたサーベイランス委員会で検討された結果を加えた、わが国のプリオン病サーベイランスの現状を報告した。プリオン病の登録者数は今後も増加する可能性があり、サーベイランスの継続が必要である。

【参考文献】

- 1) EUROCID: <http://www.eurocid.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/npdpdc/>

- 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, 青山泰子, 松原優里, 浜口毅, 山田正仁, 水澤英洋: 全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の記述疫学 (1999-2023) . 第34回日本疫学会学術総会. 大津 2024.1.31-2.2

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 2023 年度開催のサーベイランス委員会の結果

	診断の確実性				合計
	確実例	ほぼ確実例	疑い例	その他	
結果					
孤発性 CJD	21 (8.1%)	190 (73%)	49 (19%)	0 (0%)	260 (100%)
硬膜移植歴のある CJD	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
遺伝性プリオン病	10 (11%)	84 (88%)	1 (1.1%)	0 (0%)	95 (100%)
診断不明例	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	32 (100%)	32 (100%)
プリオン病否定例	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	129 (100%)	129 (100%)
経過観察例	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
診断保留例	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	24 (100%)	24 (100%)
合計	31 (5.7%)	275 (51%)	50 (9.2%)	186 (34%)	542 (100%)

CJD : クロイツフェルト・ヤコブ病.

表 2. 診断ごとの基本的特徴

	孤発性 CJD, N = 3827	変異型 CJD, N = 1	硬膜移植歴のある CJD, N = 94	遺伝性プリオン病, N = 1115	未分類のプリオン病, N = 18
性別					
男	1,689 (44%)	1 (100%)	40 (43%)	456 (41%)	8 (44%)
女	2,138 (56%)	0 (0%)	54 (57%)	659 (59%)	10 (56%)
年齢*	71 (64, 77)	48 (48, 48)	61 (49, 69)	73 (62, 81)	70 (63, 75)
確実性					
確実例	400 (10%)	1 (100%)	41 (44%)	142 (13%)	2 (11%)
ほぼ確実例	2,878 (75%)	0 (0%)	37 (39%)	958 (86%)	5 (28%)
疑い例	549 (14%)	0 (0%)	16 (17%)	15 (1.3%)	4 (22%)
不明	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (39%)
コドン 129 多型					
Met/Met	2,368 (62%)	1 (100%)	64 (68%)	886 (79%)	10 (56%)
Met/Val	115 (3.0%)	0 (0%)	3 (3.2%)	187 (17%)	0 (0%)
Val/Val	12 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (<0.1%)	0 (0%)
不明	1,332 (35%)	0 (0%)	27 (29%)	41 (3.7%)	8 (44%)
コドン 219 多型					
Glu/Glu	2,472 (65%)	1 (100%)	61 (65%)	1,027 (92%)	8 (44%)
Glu/Lys	11 (0.3%)	0 (0%)	5 (5.3%)	13 (1.2%)	1 (5.6%)
Lys/Lys	3 (<0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.2%)	1 (5.6%)
不明	1,341 (35%)	0 (0%)	28 (30%)	73 (6.5%)	8 (44%)

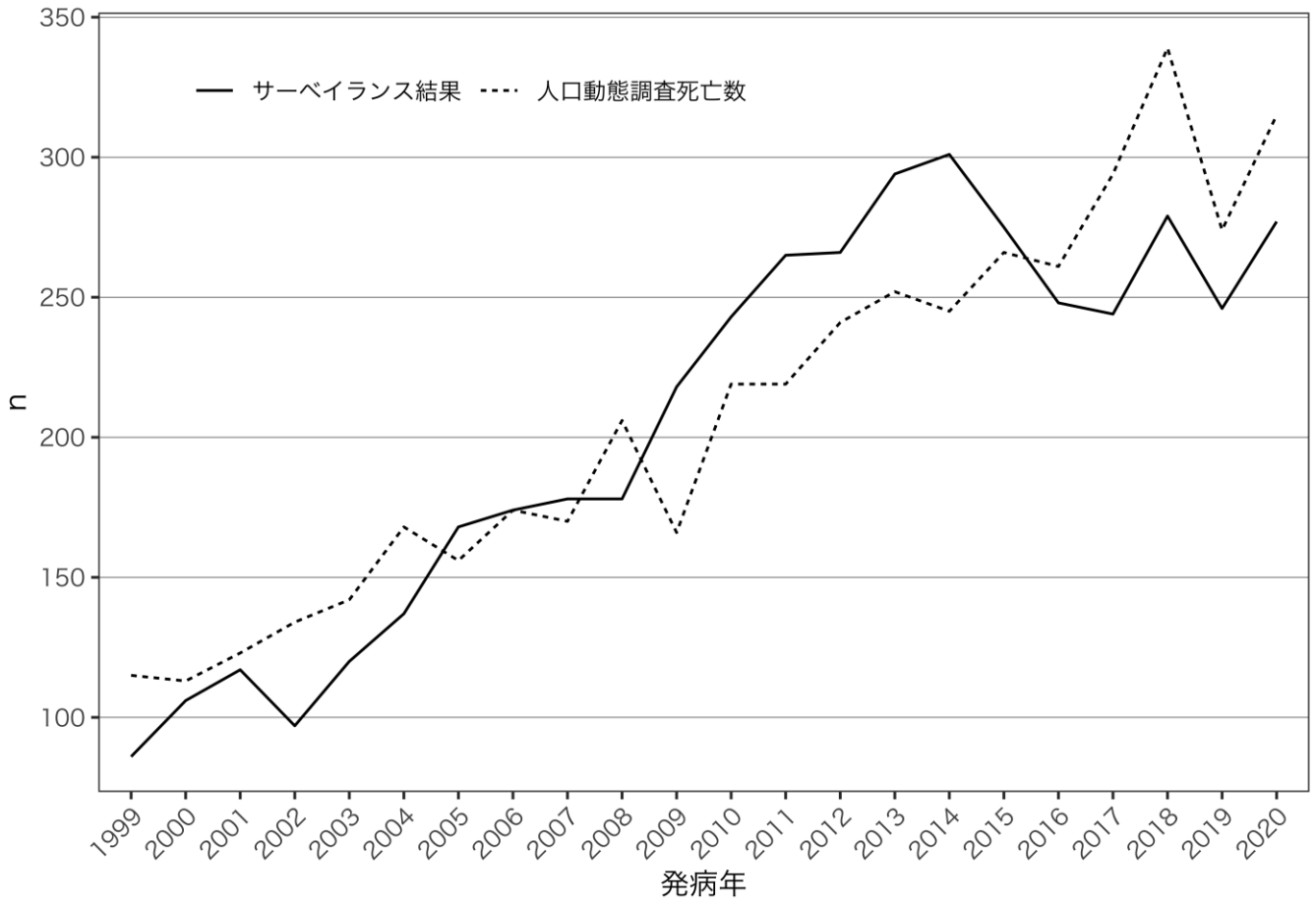
CJD : クロイツフェルト・ヤコブ病. Met : メチオニン, Val : バリン, Glu : グルタミン酸, Lys : リジン. *中央値 (四分位範囲).

表 3. 遺伝性プリオン病における主な変異ごとの基本的特徴

	遺伝性 CJD			GSS		FFI	
	V180I, N = 611	M232R, N = 128	E200K, N = 126	P102L, N = 160	P105L, N = 23	D178N, N = 9	その他の変異, N = 58
性別							
男	212 (35%)	62 (48%)	64 (51%)	75 (47%)	12 (52%)	6 (67%)	25 (43%)
女	399 (65%)	66 (52%)	62 (49%)	85 (53%)	11 (48%)	3 (33%)	33 (57%)
年齢*	79 (75, 84)	67 (60, 73)	62 (55, 68)	57 (51, 62)	46 (41, 48)	58 (54, 61)	68 (53, 74)
確実性							
確実例	69 (11%)	20 (16%)	26 (21%)	14 (8.8%)	2 (8.7%)	4 (44%)	7 (12%)
ほぼ確実例	541 (89%)	108 (84%)	100 (79%)	146 (91%)	21 (91%)	5 (56%)	37 (64%)
疑い例	1 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (24%)
不明	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
コドン 129 多型							
Met/Met	461 (75%)	125 (98%)	120 (95%)	135 (84%)	0 (0%)	8 (89%)	37 (64%)
Met/Val	145 (24%)	2 (1.6%)	5 (4.0%)	10 (6.3%)	21 (91%)	1 (11%)	3 (5.2%)
Val/Val	1 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
不明	4 (0.7%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	15 (9.4%)	2 (8.7%)	0 (0%)	18 (31%)
コドン 219 多型							
Glu/Glu	602 (99%)	126 (98%)	118 (94%)	120 (75%)	15 (65%)	8 (89%)	38 (66%)
Glu/Lys	0 (0%)	1 (0.8%)	7 (5.6%)	5 (3.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Lys/Lys	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.7%)
不明	9 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	34 (21%)	8 (35%)	1 (11%)	19 (33%)

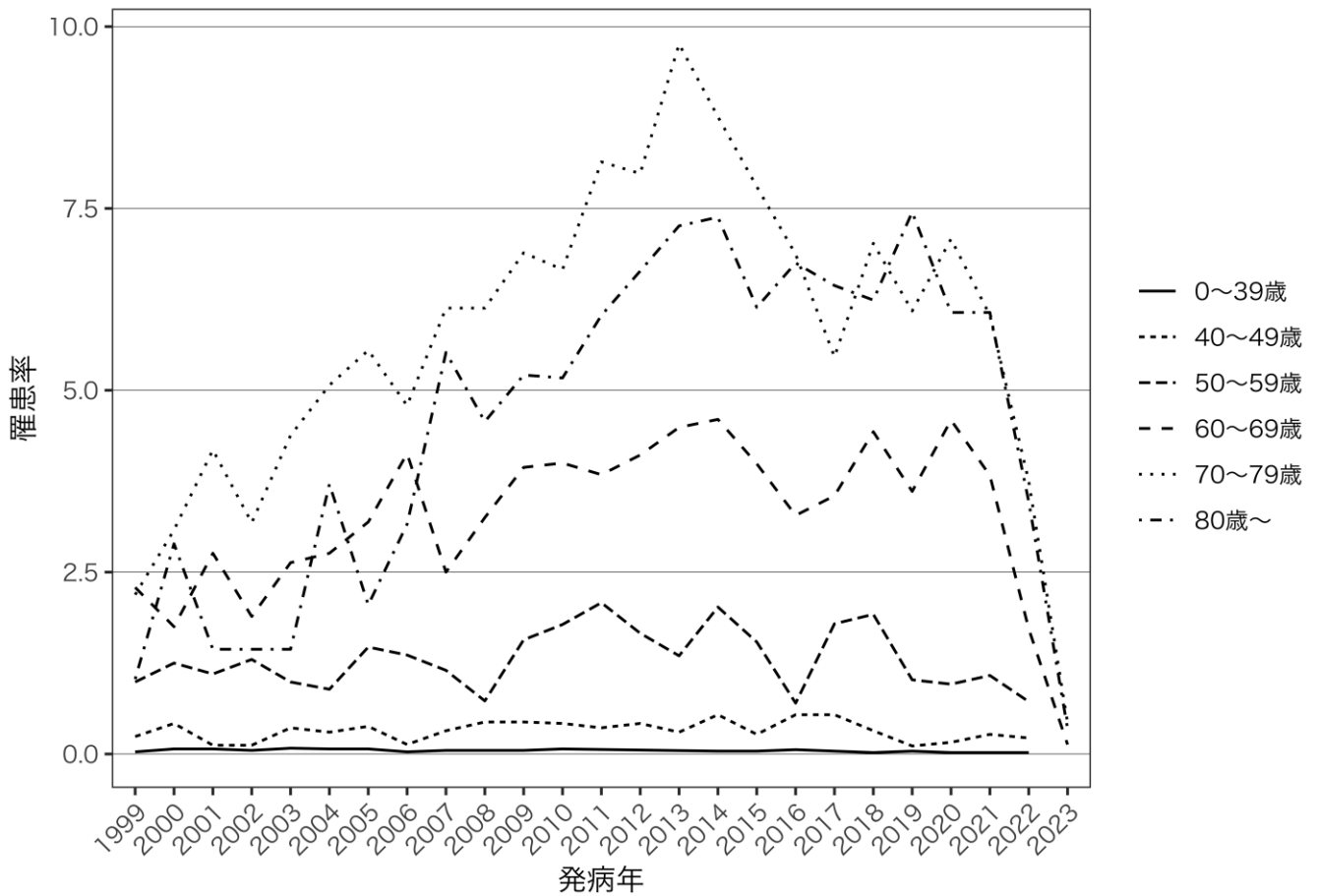
CJD : クロイツフェルト・ヤコブ病. Met : メチオニン, Val : バリン, Glu : グルタミン酸, Lys : リジン. *中央値 (四分位範囲).

図1. 登録患者数の発病年ごとの年次推移



*死亡数はICD 10th におけるA81.0 とA81.8 の合計である。

図2. 年齢階級ごとの罹患率の年次推移



*罹患率の単位は人口100万人対年間である。罹患率の分母には国勢調査における人口を使用した。

図3. 硬膜移植歴を有するCJDの発病年の分布

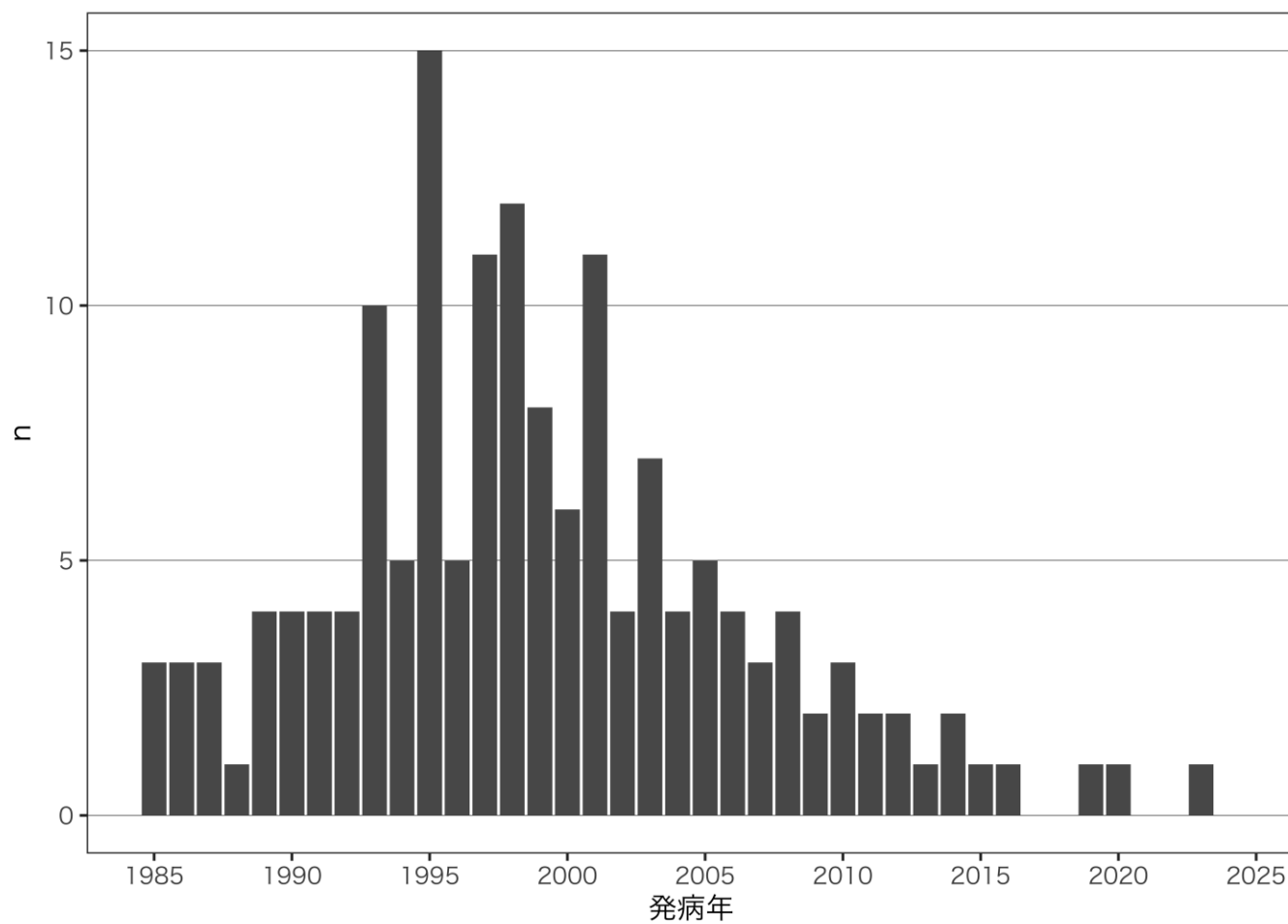
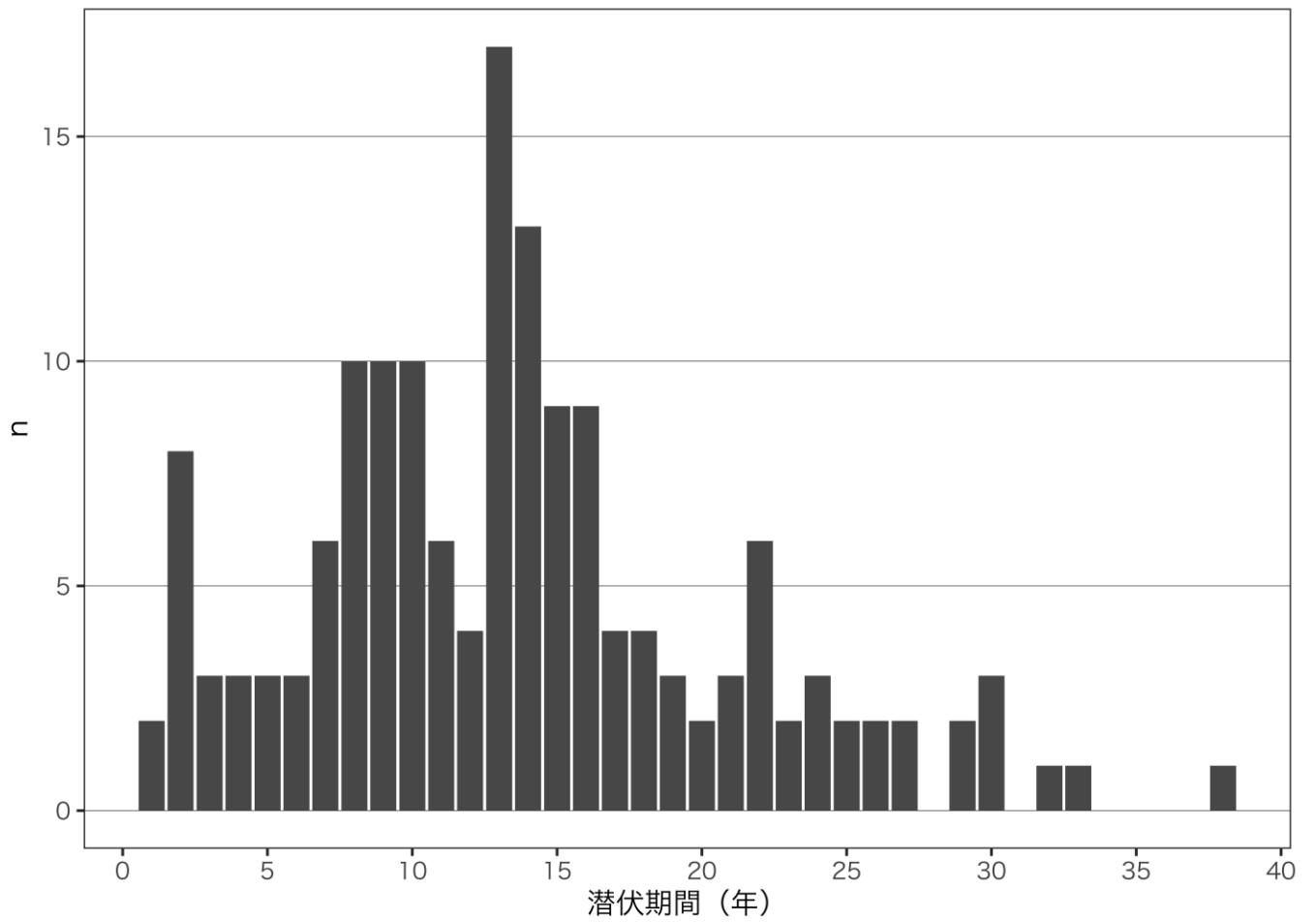


図 4. 硬膜移植歴を有する CJD の移植から発病までの期間



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
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領域

研究要旨

今日、プリオン病（CJD）に関する情報については、感染症発生動向調査により5類疾患としてリアルタイムの把握が行われ、これと合わせて難病法に基づく重症度基準と診断基準を満たした場合、指定難病として難病データベースに登録されるが、申請から研究利用までには相当の時間を要する。このため、感染症発生動向調査による把握の質の向上が求められる。我々は既存の特定疾患治療研究事業で集められた症例情報を機械学習で解析し、診断に必要なかつ十分な情報を抽出できる新たなモデルの設計を日立製作所の協力により進めてきたところである。本研究において、サーベイランスデータの質の向上に向けた重要因子の特定と、これによる早期診断の可能性について検証を行った。

A. 研究目的

プリオン病は、指定難病であるとともに、感染症法における5類疾患として医師の届出の対象となっている。しかしながら、稀な疾患であることから早期に確定診断を行うことは難しく、当該疾患を疑った時点で、専門医による診断につなげる必要がある。今日、欧州連合と欧州製薬団体連合会は、希少疾患の早期診断を目指して、電子カルテ情報を用いた機械学習モデルの開発を進めており、我が国においても保健医療分野におけるAI活用推進懇談会において、比較的稀な疾患についてAIを活用した診断・治療支援の実用化が指摘されている。本研究では、臨床調査個人票で得られた診療記録を機械学習させることで、診断モデルを構築するとともに、いかなる要素が確定診断に関わっているかについて見える化が可能である人工知能、point wise linearモデルを用いて解析を試みる。

B. 研究方法

2003から2014年度までに特定疾患治療研究事業により得られた個人票データについて、説明可能な人工知能モデルであるpoint wise linear model (Pytorch 1.5.1, Python 3.7.4) を用いて機械学習を行った（日立製作所）。各病型（孤発型、感染性、遺伝性）別に、確実、ほぼ確実、疑いを目的変数として、家族歴、接触歴、既往歴、臨床症候、検査所見、鑑別診断を説明変数として用いた。それぞれの項目の診断における重要な特徴を評価するために、重みベクトルを用いて重要度スコアを定義した ($s_k^{(n)} = |w_k^{(n)} x_k^{(n)}|$)。まずここで、 $s_k^{(n)}$ はk番目の特徴量 $x_k^{(n)}$ に対して調整された重みである。 $w_k^{(n)}$ は、特徴量 $x_k^{(n)}$ に対して調整さ

れた重みである。次に、各病型について、それぞれのモデルで最大となる症例単位の重要度スコアを持つ特徴の上位10%を決定した。各特徴の重要度スコアは、上位10%の特徴がその特徴を含むサンプルの割合として定義した。各説明変数は、バイナリー変数、カテゴリー変数、順序変数、量的変数にあらかじめ区分した。機械学習については、教師データとして、孤発型1507例（確実33例、ほぼ確実1019例、疑い455例）、遺伝型130例（確実16例、ほぼ確実100例、疑い14例）、感染型65例（確実2例、ほぼ確実45例、疑い18例）を用いた。テストデータとして、ランダムに選択した53例を用いた。

（倫理面への配慮）

国立精神神経医療研究センター倫理委員会（A 2019-056、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。「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」に従った。

C. 研究結果

複数回ハイパーパラメータ探索を実施し、最も予測精度が良い(=AUCが高い)モデルを採用した。ハイパーパラメータ探索、および識別境界生成における過学習を抑制するために、学習用データをさらに学習用・検証用に分割し、5-fold double cross validationを実施した。各病型に対するAUCは、孤発型 (sCJD) 0.872±0.017、遺伝型(fCJD)0.949±0.030、感染型(iCJD)0.731±0.047となった。53例のテスト症例には、sCJD48例、fCJD4例、iCJD1例が含まれていたが、診断モデルで算出された診断予測確率が最も高い診断と、

専門医による診断と照らして全て一致していた。なお、専門医による診断定義上の分類では、sCJDでは13例がprobable、14例がpossible、21例がその他に区分され、fCJDでは、3例が確実、1例がその他に区分され、iCJDでは1例がほぼ確実に区分された。さらに、これら53例を3次元空間プロットすることで、図1のようにsCJDとfCJDが比較的近接した関係にあることが示され、iCJDはこれら2群と一定の距離があることが示された。

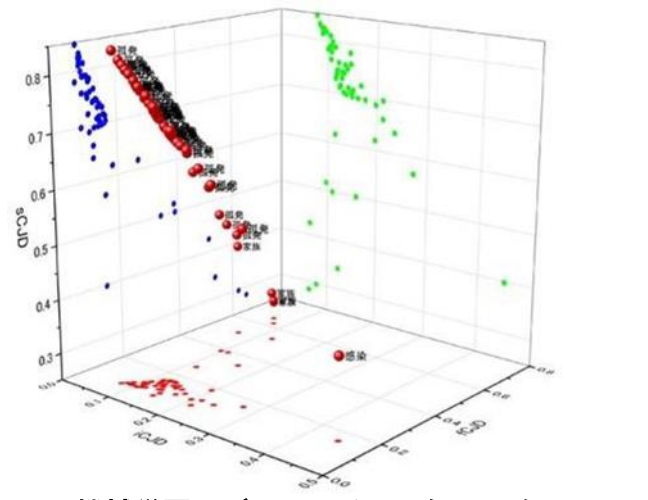


図1 機械学習モデルによる不明例の三次元マッピング
各軸は、機械学習モデルによる予測診断確率 (0~1)

機械学習において、3病型の分類に際して、いかなる要素が大きく関与しているかについて、PWLモデルにより明らかにできた。3病型に共通する要素としてプリオン蛋白遺伝子検査実施が認められた。一方で、ミオクロオススは、孤発型、遺伝型で上位に位置付けられたが(0.5374, 0.1879)、感染型では低い位置付けとなった(0.0364)。一方で、視覚異常は感染性で0.075と高く、遺伝性で0.0179、孤発性で<0.0001と極めて低い傾向が示された。

表1 病型別における診断への項目の影響度

Feature	スコア	weight	Feature	スコア	weight	Feature	スコア	weight
ミオクロオスス	0.5374	0.1879	プリオン蛋白遺伝子検査実施	0.0641	-0.2121	プリオン蛋白遺伝子検査実施	0.0712	-0.2176
プリオン蛋白遺伝子検査実施	0.5254	-0.2227	進行性痴呆、又は意識障害	0.6129	-0.2093	diffusion、又は FLAIRで高信号	0.4721	-0.2093
基礎状態の悪化	0.2935	-0.1917	MSH	0.2226	-0.1759	MSH	0.2711	-0.2089
MSH	0.2029	-0.1820	ミオクロオスス	0.1879	-0.0721	コドン129の多型_上	0.2261	-0.0699
コドン129の多型_上	0.2189	-0.1424	プリオン蛋白遺伝子検査実施	0.1491	-0.0662	運動・視覚異常	0.1923	-0.0474
プリオン蛋白遺伝子検査実施	0.1993	-0.1414	PLS	0.1459	-0.1170	プリオン蛋白遺伝子検査実施	0.1711	-0.0922
進行性痴呆、又は意識障害	0.1449	-0.1374	コドン129の多型_上	0.1223	-0.2392	視覚異常	0.1695	-0.0824
視覚異常	0.0907	-0.0759	視覚異常	0.1061	-0.0699	異常な歩	0.0729	-0.0259
運動・視覚異常	0.0707	-0.0723	小脳症状、ふらつき	0.0726	-0.0389	基礎状態の悪化	0.0747	-0.0769
コドン129の多型_上	0.0749	-0.2383	無動・無言状態	0.0695	-0.0200	PLS	0.0692	-0.0692
diffusion、又は FLAIRで高信号	0.0698	-0.0998	diffusion、又は FLAIRで高信号	0.0694	-0.0899	性別	0.0627	-0.0014
基礎状態	0.0666	-0.0666	基礎状態	0.0626	-0.0666	異常な歩	0.0605	-0.0262
性別	0.0505	-0.0209	性別	0.0476	-0.0159	基礎状態	0.0471	-0.1269
精神症状	0.0504	-0.0699	異常な歩、異常	0.0440	-0.0388	精神症状	0.0437	-0.0023
異常な歩	0.0391	-0.0390	無動	0.0397	-0.0679	コドン129の多型_上	0.0394	-0.0209
MSH	0.0390	-0.0212	異常な歩	0.0324	-0.0226	異常な歩	0.0391	-0.0228
コドン129の多型_上	0.0365	-0.1989	コドン129の多型_上	0.0229	-0.1888	コドン129の多型_上	0.0226	-0.2228
小脳症状、ふらつき	0.0196	-0.0166	異常な歩	0.0221	-0.0190	基礎状態	0.0165	-0.0079
MSHで高信号	0.0196	-0.0166	異常な歩	0.0200	-0.0424	異常な歩	0.0150	-0.0044
基礎状態	0.0127	-0.0068	異常な歩	0.0129	-0.0264	基礎状態	0.0152	-0.0029
無動	0.0079	-0.0344	無動、無言	0.0131	-0.0162	進行性痴呆、又は意識障害	0.0145	-0.0748
無動・無言状態	0.0071	-0.0093	基礎状態の悪化	0.0097	-0.0204	精神症状、無動	0.0112	-0.0480
視覚異常	0.0067	-0.0238	コドン129の多型_上	0.0073	-0.0122	基礎状態の悪化	0.0091	-0.0099
基礎状態の悪化	0.0062	-0.1262	異常な歩	0.0060	-0.0792	コドン129の多型_上	0.0048	-0.0083
性別	0.0043	-0.0110	基礎状態	0.0056	-0.0047	異常な歩	0.0048	-0.0776
基礎状態	0.0039	-0.0164	基礎状態	0.0031	-0.0467	コドン129の多型_上	0.0041	-0.0912
コドン129の多型_上	0.0039	-0.0148	性別	0.0029	-0.0261	性別	0.0023	-0.0068
異常な歩	0.0023	-0.0022	コドン129の多型_上	0.0023	-0.1249	小脳症状、ふらつき	0.0030	-0.0039
MSH	0.0014	-0.0212	無動、無言	0.0023	-0.0098	コドン129の多型_上	0.0012	-0.0054
コドン129の多型_上	0.0000	-0.0000	異常な歩	0.0016	-0.2418	精神症状、無動	0.0019	-0.0199
基礎状態、異常	0.0002	-0.0021	コドン129の多型_上	0.0012	-0.0121	基礎状態の悪化	0.0014	-0.0115
コドン129の多型_上	0.0001	-0.0001	MSH	0.0009	-0.0087	基礎状態	0.0002	-0.0083
視覚異常	0.0000	-0.0068	コドン129の多型_上	0.0008	-0.0214	コドン129の多型_上	0.0001	-0.0049

D. 考察

従来の方法では、個々の項目と結果(ここでは、診断)との関係は線形モデルで評価される。とりわけ、複数の項目と診断との関係性を評価するには、多変量解析が用いられるが、解析に組み込める要素の数については制限が生じる。一方で、機械学習では、個々の項目と結果との関係をn次元の方程式で示し、それぞれの項目と結果との関係については、症例ごとに方程式を策定し、この連立方程式の解を求めることになる。本研究で用いたPWLモデルは、項目ごとに結果に与える影響度(score)と関係性(weight)を算出できる特徴を有している。本研究では、AUCが0.8以上と精度の高い診断予測モデルを構築し、診断に大きく影響する因子を抽出できた。なお、得られた結果は、データ駆動的に得られたものであり、必ずしも科学的な論理の上に構築された診断基準と一致するものではない。とりわけ、遺伝型については、変異部位により臨床所見は大きく異なり、登録時期により臨床所見が変化する。本研究では、各病型の特徴として、視覚異常が診断に与える影響が病型で大きく異なる結果が得られたが、sCJDにおける視覚異常の頻度は41.7%とミオクロオススの74.1%と比較して発現頻度は低い傾向にあるものの、診断との関係性において大きく乖離した。これは、診断が複数の項目間の関係性において成立することから、sCJDにおいては、視覚障害よりもミオクロオススがより強く診断を支持するものであることを示しているものと考えられた。本モデルを用いることで、将来的に早期診断の可能性と、個人票に追加すべき(減らしても差し支えない)項目を確率値で示すことが可能となる。

E. 結論

我々は、プリオン病の診断を検証できる機械学習モデルを構築し、その妥当性を検証した。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他

なし

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

**サーベイランス調査研究の諸問題
 -調査未終了症例と剖検率減少の対策-**

研究分担者：塚本 忠	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院脳神経内科
研究分担者：水澤英洋	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：矢部一郎	北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野 神経内科学教室
研究分担者：青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学
研究分担者：村井弘之	国際医療福祉大学医学部神経内科学
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学脳神経病態学
研究分担者：田中章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
研究分担者：小野寺理	新潟大学脳研究所神経内科学
研究代表者：山田正仁	国家公務員共済組合連合会 九段坂病院内科（脳神経内科）
研究分担者：濱口 毅	金沢医科大学脳神経内科学
研究分担者：望月秀樹	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
研究分担者：道勇 学	愛知医科大学内科学講座神経内科
研究分担者：山下 徹	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
研究分担者：磯部紀子	九州大学大学院医学研究院神経内科学
研究分担者：松下拓也	九州大学病院神経内科
研究協力者：高橋良輔	京都大学大学院医学研究科臨床神経学

研究要旨

わが国では1999年から、全国で発症したプリオン病のサーベイランス事業を行っている。悉皆的な調査を目指しているが、プリオン病発症の届け出に応じてサーベイランス事務局から主治医にサーベイランス調査票を送付依頼したにもかかわらず記載したものが事務局に返送されていない未回収症例、また、プリオン病発症の情報が事務局にもたらされ登録されたものの委員会で検討されていない未検討症例が少なからず存在する（調査未終了症例と総称する）。さらに、多くの症例では、発症後、短期間で死に至ることが予想されるが、確実な診断に必要な剖検・病的探索が行われている例は少数である。こうした、調査未終了症例の問題、低い剖検率の原因を探り、改善策を検討する。

A. 研究目的

- ①関東圏（栃木県、埼玉県、茨城県、千葉県、東京都）のプリオン病の発生状況を調べるためにサーベイランス業務を行う。
- ②サーベイランス事務局に届けられたプリオン病発症の報告数をデータベースから抽出し、事務局から主治医に依頼・送付したサーベイランス調査票の数、依頼したにもかかわらず記載したものが事務局に返送されていない未回収例および委員会で検討されていない未検討症例の数を算出し分析する。
 また、調査票の未回収率・未検討率、低い剖検率の原因を探り、改善策を検討する。
- ③プリオン病自然歴調査の質・量を向上させるために、サーベイランス調査と自然歴調査の一体化を推進する。その一環として進められた各種データのデジタル化とクラウド上のデータベースを維持・運営する。
- ④プリオン病の早期診断に現行の診断基準が十

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

B. 研究方法

サーベイランス事務局に情報が寄せられた症例のデータ数、事務局から主治医・ブロック担当医に依頼した調査票のデータならびに事務局に届いた調査票のデータを基にサーベイランス番号5000番（2015年頃発症）以降の未回収調査票および委員会で検討されていない症例の数を調べた。また、サーベイランス委員会のデータをもとに、剖検率を調べた。

（倫理面への配慮）

サーベイランス調査研究ならびに自然歴調査

研究は国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会により承認されている。

C. 研究結果

①関東圏(栃木県、埼玉県、茨城県、千葉県、東京都)のサーベイランス業務を遂行した。

②サーベイランス番号9624までのサーベイランス調査票の2021年末、2022年末、2023年末までの未回収・未検討症例数の推移を調べた。1ブロック(北海道)は17→1→0例と変化した。2ブロック(青森、岩手、宮城、秋田、山形、福島)は149→57→29、3ブロック(新潟、群馬、長野)は34→13→11、4ブロック(茨城、栃木、埼玉、千葉、東京)は671→492→439、5ブロック(神奈川、静岡、山梨)は56→26→8、6ブロック(石川、富山、福井)は47→23→15、7ブロック(愛知、岐阜、三重)は90→35→26、8ブロック(大阪、滋賀、京都、兵庫、奈良、和歌山)は545→391→381、9ブロック(岡山、広島、鳥取、島根、徳島、香川、愛媛、高知)は204→157→117、10ブロック(山口、福岡、佐賀、長崎、熊本、大分、宮崎、鹿児島、沖縄)は208→113→89と改善した。総数では2021→1308→1115と未回収・未検討症例数は約半分になった。

③調査票その他の書類のデジタル化を進め、サーベイランス調査と自然歴調査の同時開始・事務一体化を進めた結果、自然歴調査の登録件数は2024年3月末で2196件となった。

また、ネットワーククラウド上に構築したサーベイランス調査票データベースと岩手医大MICCSを使用した画像ストレージを利用して、完全ペーパーレスで2022年度の2回のサーベイランス委員会を施行することができた。

サーベイランス研究の情報をういた1999年以降、2023年9月までの剖検率を調べたところ、プリオン病すべての剖検率は1999年29.4%が最大値として、その後漸減し、2015年8.8%、2016年8.7%であったが、出張剖検や剖検可能施設への搬送などによる委員会病理専門委員の努力により2018年13.9%に回復し、2021年も12.5%と回復基調にある。

④調査票に入力されたデータをもとに、現行の診断基準、EUの診断基準(2017)、CDCの診断基準(2018)、国際コンソーシアムによる診断基準(2021)に基づいて、自動的に診断する機能を実装した調査票を作成し、委員会で検討し、修正した。

D. 考察

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

早期診断のために各種診断基準を現行の診断基準と比較するための新しい調査票を作成したが、次年度で実際の挙動を確認する必要がある。

E. 結論

未回収調査票・未検討症例の問題と剖検率の低さはサーベイランス調査の正確度・悉皆性を引き上げるための重要な問題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakatsu D, Kunishige R, Taguchi Y, Shinozaki-Narikawa N, Osaka K, Yokomizo K, Ishida M, Takei S, Yamasaki S, Hagiya K, Hattori K, Tsukamoto T, Murata M, Kano F. BMP4-SMAD1/5/9-RUNX2 pathway activation inhibits neurogenesis and oligodendrogenesis in Alzheimer's patients' iPSCs in senescence-related conditions. *Stem Cell Reports*. 2023; 18(3): 688-705.
- 2) Ota M, Sato N, Nakaya M, Shigemoto Y, Kimura Y, Chiba E, Yokoi Y, Tsukamoto T, Matsuda H. Relationship between the tau protein and choroid plexus volume in Alzheimer's disease. *Neuroreport*. 2023; 34(11): 546-550.
- 3) Nakatsu D, Kunishige R, Taguchi Y, Shinozaki-Narikawa N, Osaka K, Yokomizo K, Ishida M, Takei S, Yamasaki S, Hagiya K, Hattori K, Tsukamoto T, Murata M, Kano F. BMP4-SMAD1/5/9-RUNX2 pathway activation inhibits neurogenesis and oligodendrogenesis in Alzheimer's patients' iPSCs in senescence-related conditions. *Stem Cell Reports*. 2023; 18(5): 1246.
- 4) Matsubara T, Murayama S, Tsukamoto T, Sano T, Mizutani M, Tanei ZI, Takahashi Y, Takao M, Saito Y. Parkinson's disease in a patient with olfactory hypoplasia: a model case of "body-first Lewy body disease" providing insights into the progression of α -synuclein accumulation. *J Neurol*. 2023; 270(10): 5090-5093.

2. 学会発表

- 1) 塚本 忠, 雑賀 玲子, 高尾 昌樹, 水澤 英洋: プリオン病の現行診断基準と WHO、CDC、EU、国際コンソーシアムの診断基準との比較検討. 日本神経学会. 千葉 2023.5.31-6.3.

その他

- 1) 雑賀 玲子, 塚本 忠, 水澤 英洋. 【認知症-Alzheimer 病治療の新しい時代を迎えて】Prion 病 緩徐進行性認知症タイプ(MM2-皮質型 CJD,V180I 遺伝性 CJD) *Clinical Neuroscience(0289-0585)*.2023; 41: 9: 1231-1234.
- 2) 塚本 忠. 【認知症-Alzheimer 病治療の新しい時代を迎えて】Alzheimer 病(AD)生活習慣と認知症発症予防. *Clinical*

Neuroscience(0289-0585). 2023;
41(9):1176-1181.

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

令和5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

2022年11月から2023年10月にかけて、CJDが疑われた13名のサーベイランスを実施し、孤発性CJD 5名と遺伝性CJD 3名、否定4例、診断保留1例を報告した。遺伝性CJD3例は全てV180Iバリエーションであった。否定例は筋萎縮性側索硬化症、薬剤性パーキンソン症候群、アミロイドアンギオパチー、悪性リンパ腫であった。北海道地区ではサーベイランス調査の開始から、これまでに431例を調査している。全体の男女比は男性173例女性258例であった。診断の内訳は2023年11月1日時点では孤発性CJD(sCJD) 242例、遺伝性CJD 54例、硬膜移植後CJD 14例、診断保留3例、否定118例であり変異型CJDは認めていない。

2020年および2023年に、運動症状が認知機能障害に先行したV180IバリエーションによるgCJDを経験し報告した。痙縮や脊柱後弯といった非典型的な症候で、初期に認知症を伴わなくとも、他疾患が否定的な場合は、V180Iバリエーションを鑑別診断に挙げ、診断前の脊椎手術を可能な限り避けるよう啓発を要する。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

患者さんご本人とご家族に説明を行い、書面にて同意を得た上で調査を行った。

C. 研究結果

令和4年11月から令和5年10月までの期間中に13症例のサーベイランスを実施した結果、孤発性CJD 5例、遺伝性CJD 3例、否定例4例、診断保留1例であった。遺伝性CJDは全てV180Iバリエーションであった。否定例は筋萎縮性側索硬化症、薬剤性パーキンソン症候群、アミロイドアンギオパチー、悪性リンパ腫であった。

北海道地区ではサーベイランス調査の開始から、これまでに431例を調査している。全体の男

女比は男性173例女性258例であった。診断の内訳は2023年11月1日時点では孤発性CJD(sCJD)

242例、遺伝性CJD 54例、硬膜移植後CJD 14例、診断保留3例、否定118例であり変異型CJDは認めていない。遺伝性CJDはGSS 6例、FFI 1例、V180I 33例、M232R 8例、E200K 2例、オクタペプタイドリピート多重体2例、V210I 1例、180+232 1例であった。

われわれは2020年および2023年に、運動症状が認知機能障害に先行したV180IバリエーションによるgCJDを計2例経験した。症例1は発症時67歳の男性、妹が球麻痺型のALSを発症し経過4年で死亡した。2010年初頭より右下肢の使いにくさを自覚し、2011年11月に当院を初診。右下肢痙縮が著明だが、脳及び脊髄MRIは正常だった。2013年11月頃より起立歩行困難、2014年4月より右上肢痙縮も加わったが、経過を通じて2018年まで明らかな認知機能低下は認めなかった。2019年10月、失語・失行・前頭葉開放徴候を認め、脳MRI拡散強調画像の両側大脳皮質の高信号病変、脳波の徐波化、脳脊髄液検査では14-3-3蛋白及びt-tau陽性かつRT-QUIC陰性、遺伝学的検査でcodon129 Met/Met, codon 219 Glu/Glu, V180Iバリエーションを認めた。

症例2は発症時68歳男性、認知症の家族歴なし。2022年7月より脊柱後弯が出現、9月に腰椎後方固定術が施行され、姿勢障害が一時改善も、11月に再び後側弯変形、両上肢筋強剛が出現した。DAT-SCANの両側線条体集積低下から

パーキンソン病と診断され L-DOPA 製剤が導入された。認知機能障害が進行し 12 月に自発性が著明低下、2023 年 1 月より無動無言となった。脳 MRI 拡散強調画像において大脳皮質の高信号病変を認め、脳波は徐波化のみ、脳脊髄液検査で 14-3-3 蛋白及び t-tau 陽性、RT-QUIC 陰性、遺伝学的検査で codon129 Met/Met, codon219 Glu/Glu、V180I バリエントを認めた。

D. 考察

症例1は8年、症例2は4ヶ月運動症状が認知症に先行した。既報ではV180I変異では、ミオクロームス、小脳症状、錐体路症状などの頻度が古典的sCJDよりも低く、錐体路・錐体外路症状の出現時期はより遅いことが指摘される。症例1は認知症発症以前のMRIは正常であり、症例2は診断前に脊椎外科手術や抗パーキンソン病薬導入が加えられた。

E. 結論

痙縮や脊柱後弯といった非典型的な症候で、初期に認知症を伴わなくとも、他疾患が否定的な場合は、V180Iバリエントを鑑別診断に挙げ、診断前の脊椎手術を可能な限り避けるよう啓発を要する。

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) 井上, 阿部, 上床, 白井, 岩田, 松島, 矢口, 堀内, 矢部: V180I変異とM232R変異の複合ヘテロ接合性変異を認めた遺伝性プリオン病の1例. 第112回日本神経学会北海道地方会. 札幌 2023.
- 2) 岩田, 阿部, 濱田, 白井, 松島, 矢口, 江口, 森若, 矢部: 北海道地区のプリオン病サーベイランスと非定型的gCJD. 第113回日本神経学会北海道地方会. 札幌 2024.

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

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、症状を調査、解析する。

【方法】2023年度（令和5年度）における東北地方在住で新規申請されたプリオン病疑い患者についてのサーベイランスを行った。サーベイランスの対象となった症例に関し、主治医に電話、電子メールにて調査依頼、あるいはその施設の専門医に依頼し調査した。

【結果】サーベイランスの対象となった症例は、2022年11月から2023年10月までの1年間で23例であった。内訳としては、青森県5例、秋田県1例、岩手県4例、宮城県9例、山形県3例、福島県1例であった。孤発性プリオン病が22例、獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病0例、遺伝性プリオン病の症例1例（V180I変異が1例）、その他が0例、プリオン病否定例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。

A. 研究目的

東北6県におけるプリオン病の疫学、臨床症状等を調査し、解析する。

B. 研究方法

2023年度（令和5年度）における東北地方在住で新規申請されたプリオン病疑い患者についてのサーベイランスを行った。主治医へ電話あるいは電子メールによる確認と共に、必要に応じて宮城県の症例については実地調査を行った。その他の県の症例についてはその県の専門医に依頼し調査を行った。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

サーベイランスの対象となった症例は、2022年11月から2023年10月までの1年間で23例であった。内訳としては、青森県5例、秋田県1例、岩手県4例、宮城県9例、山形県3例、福

島県1例であった。孤発性プリオン病が22例、獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病0例、遺伝性プリオン病の症例1例（V180I変異が1例）、その他が0例、プリオン病否定例0例であった。
 （次ページ図）

令和5年度は23例で、令和4年度の29例からやや減った。平均年齢は72歳、男性14例、女性9例であった。プリオン病を否定できた症例は0例となった。

令和4-5年度 東北地方
 プリオン病疑い症例数



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



令和5年度	
・青森	5例
・岩手	1例
・秋田	4例
・宮城	9例
・山形	3例
・福島	1例
・計	23例

遺伝子変異を伴うプリオン病症例は今年度は1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。

通し番号	調査票番号	生年	年齢	性別	県	診断	他の変異
1	8688	1952	71	男	宮城県	孤発性CJD	
2	8703	1934	89	男	宮城県	孤発性CJD	
3	8716	1947	76	男	宮城県	孤発性CJD	
4	8722	1958	65	男	青森県	孤発性CJD	
5	8725	1944	79	男	宮城県	孤発性CJD	
6	8746	1949	74	男	青森県	孤発性CJD	
7	8759	1951	72	男	山形県	孤発性CJD	
8	8770	1963	60	男	岩手県	孤発性CJD	
9	8775	1968	55	男	山形県	孤発性CJD	
10	8778	1958	65	女	青森県	孤発性CJD	
11	8786	1947	76	女	青森県	孤発性CJD	180Val/ile
12	8789	1935	88	男	宮城県	孤発性CJD	
13	8811	1942	81	男	宮城県	孤発性CJD	
14	8825	1934	89	女	青森県	孤発性CJD	
15	8835	1937	86	女	宮城県	孤発性CJD	
16	8869	1950	73	男	宮城県	孤発性CJD	
17	8909	1939	84	男	岩手県	孤発性CJD	
18	8924	1958	65	女	岩手県	孤発性CJD	
19	8949	1978	45	女	福島県	孤発性CJD	
20	8963	1945	78	女	岩手県	孤発性CJD	
21	8980	1972	51	男	宮城県	孤発性CJD	
22	8995	1947	76	女	山形県	孤発性CJD	
23	9053	1961	62	女	秋田県	孤発性CJD	

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

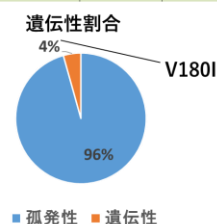
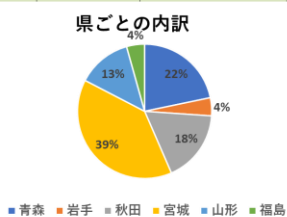
なし

3. その他

なし

令和5年度東北地方(6県)総計

	孤発性CJD	遺伝性プリオン病	獲得性プリオン病	分類不能	CJD否定
例数 (n)	22	1	0	0	0
例数 (n4)	16	3	0	5	5
例数 (n3)	14	3	0	0	0
例数 (n2)	22	2	0	0	1
例数 (n1)	17	0	0	0	6
例数 (n0)	23	0	0	0	2
例数 (n20)	28	2	0	0	5
例数 (n25)	17	1	0	0	2
例数 (n27)	29	5	0	0	13
例数 (n28)	21	1	0	0	1
例数 (n30)	20	6	0	0	8
例数 (n4)	11	0	0	0	5
例数 (n22)	14	1	0	0	1
計	232	24	0	5	55



D. 考察

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

E. 結論

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

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

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

新潟・群馬・長野における令和5年度のプリオン病サーベイランス

研究分担者：小野寺理 新潟大学脳研究所神経内科学分野
 研究協力者：畠山公大 新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター臨床機能脳神経学分野

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

令和5年度は新潟・群馬・長野3県において26件(うち25例が新規症例)のサーベイランス調査を行い、令和5年9月と令和6年2月のサーベイランス委員会で検討した。

新規症例のうち孤発性CJD probable 8例、possible 1例、遺伝性CJD probable 8例であり、dCJDの発生は認めなかった。

D. 考察

令和5年度の新潟・群馬・長野3県におけるCJDの発生状況はほぼ例年通りと考えられた。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

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

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

2023年度の調査症例数は45件で、プリオン病と認定されたのは29例（64.4%）、プリオン病が否定されたのは15例（33.3%）であった。22例が孤発性CJD、7例が遺伝性CJDであり、1例は診断保留となった。剖検例は4例であった。遺伝性CJDの内訳は5例がV180I変異、1例がE200K変異、1例がGSS（P102L）であった。

A. 研究目的

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

我々は神奈川県・静岡県・山梨県におけるサーベイランス調査を担当している。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。2023年の神奈川・静岡・山梨の3県におけるプリオン病サーベイランス調査について報告する。

B. 研究方法

プリオン病と診断された症例、またはプリオン病が疑われてプリオン蛋白遺伝子検査や髄液14-3-3蛋白やRT-QUIC検査が施行された症例について、原則、全例の臨床症状、検査結果について地区担当のサーベイランス委員または各県の担当医が調査し、年2回開催されるサーベイランス委員会ですべての症例の検討、診断の確認や経過のフォローを行っている。私達は、神奈川・静岡・山梨県におけるプリオン病のサーベイランス調査を担当しており、2023年の調査状況について報告する。

（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、個人情報漏洩に十分注意を払っている。本研究は観察研究であり、あらたなサンプルの採取などは含まれず、

対象となる患者への侵襲的な処置を伴わないため、不利益を生ずることはない。

C. 研究結果

報告した症例数は45例で、そのうちプリオン病は29例（64.4%）だった。一方、プリオン病が否定されたのは15例（33.3%）であり、否定例は、てんかん3例、脳炎2例、脳梗塞2例、アルツハイマー病、急性散在性脳脊髄炎、脳症、悪性リンパ腫、舞踏病、GFAPアストロパチー、低体温が各1例だった。診断不明が2例、10年以上が経過し残念ながら調査不能となった症例が1例あった。

プリオン病では、女性が13例（44.8%）、平均発症年齢は70.7±10.6歳（47～88歳）であった。孤発性CJDは22例（75.9%；definite 4例、probable 13例、possible 5例）、遺伝性CJDは7例（24.1%）であり、獲得性CJDは0例だった。

遺伝性CJDではV180I遺伝性CJD（V180I）が5例、E200K遺伝性CJD（E200K）とGSS（P102L）が各1例だった。遺伝子検査が未施行だったのは、6例（27.3%）であり、2017年調査時の32%と比較してやや減少している。剖検例は4例であった。

D. 考察

サーベイランス調査件数は緩徐に増加しているが、委員会で否定される症例も増加傾向である。非典型的経過をとるプリオン病もあることが認知されるようになり、主治医がプリオン病の鑑別を積極的に行うようになっている証左であると考えられる。

E. 結論

2023年度のサーベイランス調査では、疫学的

に、神奈川・静岡・山梨県においては、発生や病型を含め、特記すべき変化は認められなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kishida H, Ueda N, Tanaka F. The advances in the early and accurate diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and other prion diseases: where are we today? Expert Rev Neurother. 2023;23(9):803-817.

2. 学会発表

- 1) 岸田日帯, 國井美紗子, 多田美紀子, 林 紀子, 木村活生, 宮地洋輔, 東山雄一, 土井 宏, 竹内英之, 上田直久, 児矢野 繁, 北本哲之, 田中章景: MRI拡散強調画像で両側視床高信号を呈したプリオン病の2症例. 第64回日本神経学会学術大会. 千葉 2023.5.6.

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

幼少期の屍体硬膜を用いた頭部手術後に若年性脳アミロイドアンギオパチーを発症した症例

研究分担者：濱口 毅	金沢医科大学脳神経内科学
研究協力者：会田泰裕	公立能登総合病院脳神経外科
研究協力者：喜多大輔	公立能登総合病院脳神経外科
研究協力者：圓角文英	公立能登総合病院脳神経外科
研究協力者：春日健作	新潟大学脳研究所

研究要旨

幼少時に硬膜移植を伴う脳外科手術を受けた症例が、38年後（45歳時）に右頭頂葉皮質下出血を認めた。さらに、48歳時に再度左前頭葉皮質下出血を認め、緊急開頭血腫除去術を受けた。血腫除去で得られた脳組織の病理検査にてコンゴレッド染色での血管壁のアミロイド沈着とアミロイドβ蛋白（Aβ）40陽性を認め、脳アミロイドアンギオパチー（CAA）関連脳出血と診断した。屍体硬膜を使用した手術後に若年性CAAによる脳出血を起こした症例は、Aβが硬膜から伝播し、数十年かけてCAAを発症したと考えられており、獲得性CAAと呼ばれている。この病態の伝播経路としては、脳表からの直接的な伝播、もしくは血液や脳脊髄液を介した経路が推測されている。獲得性CAAの報告は年々増加して来ており、今後、疫学調査を進めるとともに、病態解明と治療法開発を早急に進める必要がある。そして、屍体硬膜使用に起因した健康被害に対する救済制度の確立も今後の大きな課題である。

A. 研究目的

脳アミロイドアンギオパチー（Cerebral Amyloid Angiopathy: CAA）は、脳血管にアミロイド蛋白が沈着することで血管が脆弱となり、脳出血などを来す疾患である。高齢者に多く見られ、55歳未満での発症は稀である。若年発症の場合、アミロイドβ（Aβ）関連遺伝子変異による遺伝性の他に、近年になり、幼少期の屍体硬膜を用いた頭部手術後に発症する症例が報告されてきている。我々も同様の症例を経験したため、今後起こり得る問題点や課題も含め考察する。

B. 研究方法

令和5年度に北陸地域で診断された幼少時期に硬膜移植歴のある脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血症例の臨床経過や検査結果を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は患者の症例報告であり、倫理審査は行わない。

C. 研究結果

【症例】

48歳男性。7歳時に頭蓋骨腫瘍摘出術を受け欠損硬膜補填に屍体硬膜を使用、また45歳時に右頭頂葉皮質下出血の血腫除去術の既往あり。意識障害と失語、右片麻痺を発症し、救急搬送。CTで左前頭葉皮質下出血を認め、緊急で開頭血腫除去術を施行した。術前に施行した3D-CTAでは、異常血管は指摘されなかった。手術時に採取した脳組織の病理検査にて、コンゴレッド染色での血管壁のアミロイド沈着とAβ40陽性を認め、CAAと診断した。経過で脳出血の再発はなかったが、MRIのSWIにて手術を行った2か所以外の右前頭葉や右後頭葉にも出血痕を認めた。アミロイド前駆体蛋白、プレセニン1、プレセニン2遺伝子に変異を認めなかった。失語や右片麻痺が残存した状態で、第42病日にmRS4でリハビリ転院となった。

D. 考察

屍体硬膜を使用した手術後に若年性CAAによる脳出血を起こした症例は、Aβが硬膜から伝播し、数十年かけてCAAを発症したと考えられて

おり、獲得性CAAと呼ばれている。この病態の伝播経路としては、脳表からの直接的な伝播、もしくは血液や脳脊髄液を介した経路が推測されている。1980年代、日本では年間20,000例の屍体硬膜移植が行われたといわれており、今後も同様の症例が増加する可能性が高い。よって、幼少期などに頭部手術歴のある若年性脳出血は、CAAの可能性も念頭に入れて診断を行うべきであろう。また今後は疫学調査を進めるとともに、病態解明と治療法開発を早急に進める必要がある。そして、屍体硬膜使用に起因した健康被害に対する救済制度の確立も今後の大きな課題である。

E. 結論

硬膜移植歴があり、若年発症のA β -CAA関連脳出血と診断した症例を報告した。本例は、幼少期の硬膜移植によってA β 病理が伝播した可能性を考えた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

〈雑誌〉

- 1) Hamaguchi T, Uchida N, Fujita-Nakata M, Nakanishi M, Tsuchido Y, Nagao M, Iinuma Y, Asahina M. Autochthonous cryptococcus gattii genotype VGIIb infection in a Japanese patient with anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor antibodies. *J Infect Chemother* 2024, online ahead of print.
- 2) Hamaguchi T, Nishino I, Hirano Y, Uchida N, Fujita-Nakata M, Nakanishi M, Sakai T, Asahina M. Sporadic late-onset nemaline myopathy associated with Sjögren syndrome: A Case report. *Intern Med* 2024, online ahead of print.
- 3) Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Tanaka H, Ikeda T, Hamaguchi T, Kakita A, Yamada M, Ono K. Cerebrospinal fluid biomarkers and amyloid- β elimination from the brain in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *J Alzheimers Dis* 2023; 91: 1173-1183.
- 4) Shima A, Sakai K, Yamashita F, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sakai M, Yamada M, Ono K. Vacuoles related to tissue neuron-astrocyte ratio and infiltration of macrophages/monocytes contribute to hyperintense brain signals on Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 2023; 447:

120612.

- 5) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Sakai K, Komatsu J, Iwasa K, Horimoto M, Nakamura H, Yamada M, Ono K. Effects of melissa officinalis extract containing rosmarinic acid on cognition in older adults without dementia: a randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis* 2023; 91: 805-814.
- 6) Nakamichi K, Miura Y, Shimokawa T, Takahashi K, Suzuki T, Funata N, Harada M, Mori K, Sanjo N, Yukitake M, Takahashi K, Hamaguchi T, Izaki S, Oji S, Nakahara J, Ae R, Kosami K, Nukuzuma S, Nakamura Y, Nomura K, Kishida S, Mizusawa H, Yamada M, Takao M, Ebihara H, Saijo M. Nationwide laboratory surveillance of progressive multifocal leukoencephalopathy in Japan: Fiscal years 2011-2020. *Viruses* 2023; 15: 968.

〈書籍〉

- 1) 濱口 毅: 脳アミロイド血管症 (CAA). In: 高嶋修太郎, 伊藤義彰・編. 脳卒中ハンドブック改訂第4版. 診断と治療社, 東京, 2023: pp396-400.
- 2) 濱口 毅, 山田正仁: 進行性多巣性白質脳症. In: 下畑享良・編. 脳神経内科診断ハンドブック改訂2版. 中外医学社, 東京, 2023: pp215-223.

2. 学会発表

- 1) 濱口 毅, 平野靖記, 内田信彰, 藤田充世, 中西恵美, 西野一三, 朝比奈正人. 免疫治療が奏効したSjögrenに合併した孤発性成人発症型ネマリンミオパチーの1例. 第41回日本神経治療学会学術集会. 東京 2023.11.3.
- 2) 濱口 毅, 内田信彰, 藤田充世, 中西恵美, 飯沼由嗣, 朝比奈正人. 抗GM-CSF抗体陽性で肺胞蛋白症が疑われた症例に発症したクリプトコッカス髄膜脳炎の1例. 第27回日本神経感染症学会総会・学術大会. 神奈川 2023.10.13.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

最近の愛知、岐阜、三重の3県におけるプリオン病サーベイランス結果

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

研究要旨

東海地区（愛知県、岐阜県、三重県）におけるプリオン病サーベイランス調査を行い、同地区におけるプリオン病の実態を明らかにすることを目的に、平成29年4月から令和5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5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5年9月までに調査依頼を受けたのは 255 例であった。このうち、検討委員会において報告したのは、204例。sCJD 症例は126例（確実例3 2例、ほぼ確実例68例、疑い例26 例）で愛知県9 4例、岐阜県12例、三重県15 例、大阪府1例、不明4例であった。sCJD の平均発症年齢は69.98 歳で、男女比は男性例 59（46.8%）、女性67例（53.2%）であった。gCJD 症例は、28例（V1 80I変異20例、M232R変異5例、E200K変異2例、P105L変異(GSS)1例）。gCJDのうちV180I変異症例は平均発症年齢 80.1 歳で男性5例、女性15例であった。GSS症例は埼玉県出身の男性で発症時 56歳。兄もサーベイランス事業に登録されている（#2213）。非プリオン病症例は 40 例（てんか

ん8例、脳炎7例、代謝性疾患5例、腫瘍 4例、神経変性疾患 3例、橋本脳症2例、悪性症候群後遺症・アルコール性精神障害・脳血管障害・せん妄・神経核内封入体病・ミトコンドリア病・薬物中毒 各1例、不明4例）。保留は10例。非プリオン病症例と保留例で全体の19.6%を占めていた。

D. 考察

平成29年4月から令和5年9月までの東海地区（愛知県、岐阜県、三重県）におけるCJDの発生状況は国内他県と比較し明らかな差はないと考えられた。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況

研究分担者：望月秀樹 大阪大学神経内科

研究要旨

2015年4月以降2023年9月末までの近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況を報告する。合計585例について調査依頼があり、内訳としては、大阪府254例、兵庫県134例、京都府90例、滋賀県53例、奈良県37例、和歌山県17例であった。このうち、2023年10月時点で410例(70%)から調査結果の回答が得られている。大阪府181例、兵庫県90例、京都府78例、滋賀県26例、奈良県29例、和歌山県6例であった。

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の件数はほぼ確実例172例、疑い例64例であった。また、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の平均発症年齢は73歳で、男性約45%、女性約55%であった。遺伝性プリオン病についてはV180I変異24例、E200K変異3例、M232R変異4例、P102L変異2例であった。1例はV180IとM232Rのdouble mutationであった。また1例は本邦では初報告であるE200Gであった。

A. 研究目的

近畿ブロックにおけるプリオンサーベイランス状況

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2023年9月末までの近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況を報告する。合計585例について調査依頼があり、内訳としては、大阪府254例、兵庫県134例、京都府90例、滋賀県53例、奈良県37例、和歌山県17例であった。このうち、2023年10月時点で410例(70%)から調査結果の回答が得られている。大阪府181例、兵庫県90例、京都府78例、滋賀県26例、奈良県29例、和歌山県6例であった。

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の件数はほぼ確実例172例、疑い例64例であった。また、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の平均発症年齢は73歳で、男性約45%、女性約55%であった。遺伝性プリオン病についてはV180I変異24例、E200K変異3例、M232R変異4例、P102L

変異2例であった。1例はV180IとM232Rのdouble mutationであった。また1例は本邦では初報告であるE200Gであった。

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他
なし

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

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：石浦浩之 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
 研究協力者：武本麻美 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
 研究協力者：柚木太淳 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

研究要旨

中国四国地方におけるプリオン病サーベイランスの結果に基づき、中国四国地区におけるプリオン病の実態について検討を行っている。2017年10月から2023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111例、うち孤発性CJD86例、遺伝性CJD24例、獲得性CJD(硬膜移植後)1例であった。また診断不明あるいは他の疾患による保留または否定が37例であった。当該地区における1999年4月から2023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404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CJD326例(80.7%)、遺伝性CJD76例(18.8%)、獲得性CJD(硬膜移植後)2例(0.5%)であった。変異型CJDは同定されなかった。一方、遺伝性CJDのPRNP蛋白遺伝子の変異別頻度は、V180I55例(74.3%)、M232R10例(13.5%)、感覚自律神経ニューロパチーp.Asp178fs2例(2.7%)、E200K2例(2.7%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(P102L)4例(5.4%)、家族性致死性不眠症D178N1例(1.4%)の順であった。当該地域においては、全国統計に比べて、V180Iの頻度が非常に高いことが特徴である。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

会の審査承認を受け、すべての患者の同意を得ている。

C. 研究結果

2017年10月から2023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111例、うち孤発性CJD86例、遺伝性CJD24例、獲得性CJD(硬膜移植後)1例であった。また診断不明あるいは他の疾患による保留または否定が37例であった。当該地区における1999年4月から2023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404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CJD326例(80.7%)、遺伝性CJD76例(18.8%)、獲得性CJD(硬膜移植後)2例(0.5%)であった。変異型CJDは同定されなかった。一方、遺伝性CJDのPRNP蛋白遺伝子の変異別頻度は、V180I55例(74.3%)、M232R10例(13.5%)、感覚自律神経ニューロパチーp.Asp178fs2例(2.7%)、E200K2例(2.7%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(P102L)4例(5.4%)、家族性致死性不眠症D178N1例(1.4%)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。

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

九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病の疫学調査報告

研究分担者：磯部紀子 九州大学大学院医学研究院神経内科学
 研究協力者：眞崎勝久 九州大学病院脳神経内科

研究要旨

九州・山口・沖縄在住のプリオン病疑い患者についてサーベイランスを行った。福岡県の症例については実地調査を行い、その他の県の症例については各県の担当委員に依頼調査を行った。2023年度においてはプリオン病疑い例74例についてサーベイランス委員会で報告を行った。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ（CJD）病は確実例0例、ほぼ確実例31例、疑い例2例の33例、遺伝性プリオン病については遺伝性CJD5例（V180I変異確実例1例、ほぼ確実例4例）、Gerstmann-Sträussler-Scheinker病（GSS）2例（P102L変異確実例1例、P102L変異ほぼ確実例1例）であった。31例についてプリオン病は否定的とされ、3例は保留保留となった。九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病のサーベイランス状況を報告した。今後も継続的に調査を行う方針としている。

A. 研究目的

九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病の疫学、症状を調査、解析する。

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

2023年度においてプリオン病疑い症例のうち74例についてサーベイランス調査を行い報告した。

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ（CJD）病は確実例0例、ほぼ確実例31例、疑い例2例の計33例で、山口県0例、福岡県6例、佐賀県2例、長崎県6例、熊本県5例、大分県7例、宮崎県1例、鹿児島県2例、沖縄県4例であった。

遺伝性プリオン病については遺伝性CJD5例（V180I変異確実例1例、ほぼ確実例4例）で長崎県1例、熊本県1例、大分県1例、沖縄県2例であった。

GSSは2例（P102L変異確実例1例、P102L変異ほぼ確実例1例）で福岡県1例、鹿児島県1例であった。31例についてプリオン病は否定的とされ、3例は保留となった。

否定例では脊髄小脳変性症、正常圧水頭症、てんかん、脳血管障害、非ヘルペス性脳炎、自己免疫性脳炎、代謝性脳症、GAD抗体陽性脳炎、低血糖脳症、パーキンソン病、多系統萎縮症、Wernicke脳症、悪性リンパ腫、進行性核上性麻痺、アルツハイマー病などであった。保留となった3例の判断理由としては、プリオン病の可能性のある症例であり追加情報を要する、追加情報を要する、プリオン病は否定的であるが病名不詳で経過の確認を要する症例と考えられた。

D. 考察

2023年度、九州・山口・沖縄ブロックの症例としてサーベイランス委員会で検討された74症例中、40例がプリオン病と判断され孤発性CJDの割合が82.5%（33例）、遺伝性CJDが12.5%（5例）、GSSが5.0%（2例）であった。遺伝性CJDは全例がV180I、GSSは全例P102Lで、これまでの傾向と同様に、福岡・鹿児島でP102L変異GSSが確認された。

2023年度の調査では、剖検による確実例は遺伝性CJD1例、GSS1例のみであった。これまで九州・山口・沖縄地区でプリオン病の病理解剖の多く担当していた九州大学神経病理学講座が2023年3月末で閉鎖した事が影響している可能性が示唆される。今後、九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病の病理解剖が難しくなる

可能性が危惧され、病理解剖の体制充実が待たれる。

E. 結論

九州・山口・沖縄地区における 2023 年度のプリオン病のサーベイランス状況を報告した。今後も継続的に調査を行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

弧発性及び遺伝性プリオン病の遺伝子型によるMRI所見との関連について

研究分担者：原田雅史 徳島大学大学院医歯薬学研究部

研究要旨

プリオン病は弧発性、遺伝性、獲得性に分類されるが、弧発性のCJDは、プリオン蛋白遺伝子 codon 129 多型と異常プリオン蛋白のタイプに基づき亜型に分類される。遺伝性プリオン病においてもその原因遺伝子を同定することができる。そこで弧発性CJDと遺伝性プリオン病をその遺伝子のサブタイプで分類を行い、DWIを中心とするMRI所見と比較し、遺伝子型によるMRI所見の相違や関連について検討した。

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

結果は、CJDにおける弧発性と遺伝性の鑑別に関して、MRI所見からV180I遺伝性CJDの推定が可能であった。弧発性CJD亜型の臨床的推定に関して、剖検例を後方視的に評価したところ、MM1+2C症例では、脳領域による病理学的な相違に関連してDWI所見の違いが確認された。

MRI所見から、一部の弧発性CJDや遺伝性プリオン病の病型推定に寄与しうると考えられた。

A. 研究目的

プリオン病は、弧発性クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)と遺伝性及び獲得性CJDに分類される。CJDにおける弧発性とV180Iなど遺伝性の早期鑑別、弧発性CJDにおけるMM1、MM2C、MM1+2Cなど亜型の臨床的推定は、予後予測や治療開発のための有益な情報となる。拡散強調像(DWI)を含むMRI所見とCJDの遺伝子型について、後方視的に検討を行った。

3)大脳皮質の異常は、DWIでの高信号よりFLAIR像やT2強調像でより目立つことが多い。

B. 研究方法

プリオン病サーベイランスの対象となった弧発性CJDと遺伝性CJD症例のうちMRI等の画像の提出があった症例で、遺伝性検査が施行できたものを後方視的に2名の観察者で評価を行った。

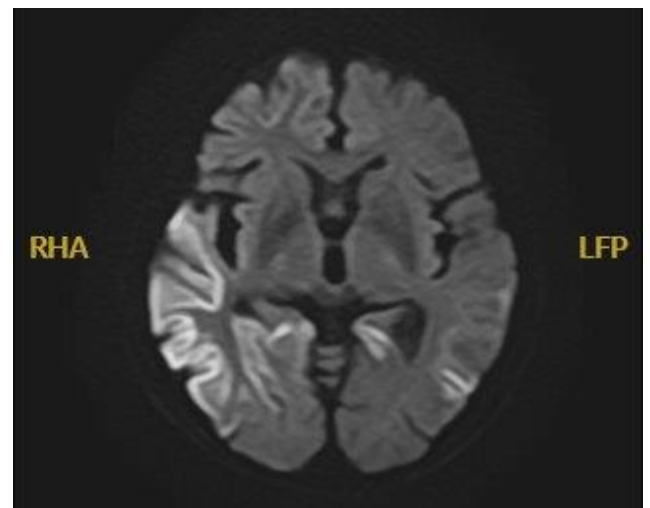
(倫理面への配慮)

データはすべて匿名化され個人が特定できないように行い、画像はすべてサーバ上で観察・評価を行った。評価者個人にはデータは残らない。

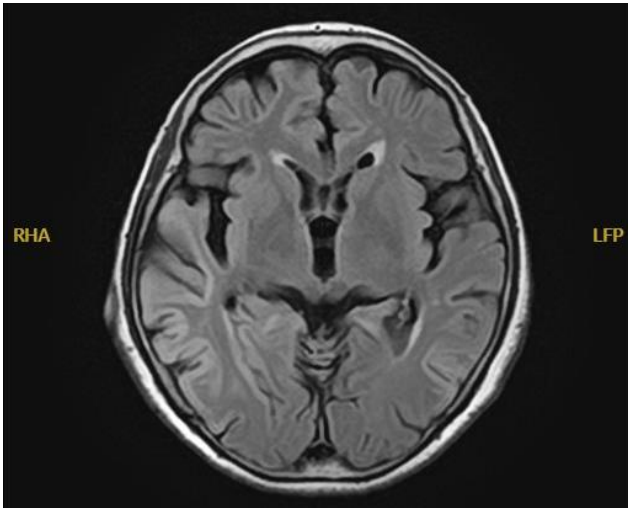
C. 研究結果

V180Iの変異による遺伝性CJDの画像所見としては、下記の特徴を認めることが多い。

- 1)DWIで大脳皮質の高信号を認める場合が多いが、皮質の浮腫性変化を伴うことが多い。
- 2)大脳皮質の異常信号は当初は両側後頭葉の皮質は免れることが多い。

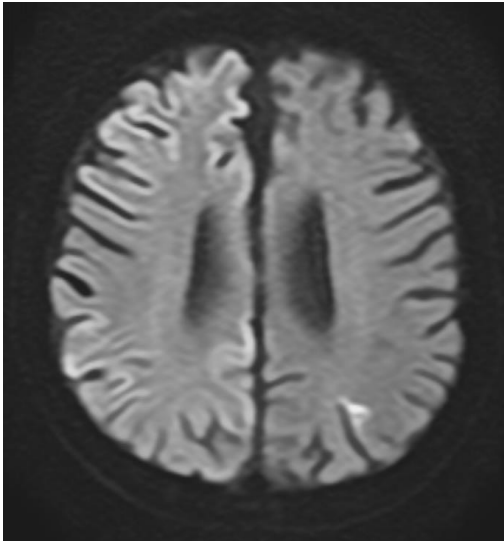


遺伝性CJD(V180I)のDWI所見

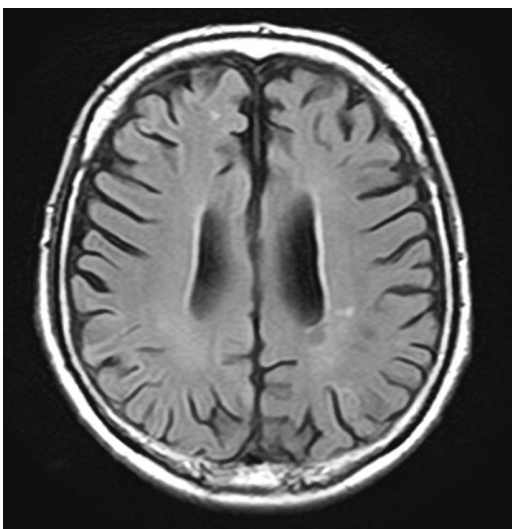


遺伝性CJD(V180I)のFLAIR所見

孤発性CJD亜型の臨床的推定に関して、剖検例を後方視的に評価したところ、MM1+2C症例では脳領域による病理学的な相違に関連してDWI所見の違いが確認された。



孤発性CJD(MM1+2C)のDWI所見



孤発性CJD(MM1+2C)のFLAIR所見

D. 考察

V180I遺伝性CJDは、MRI所見によって早期に鑑別できる可能性が示唆された。孤発性CJDにおけるtype1, tupe2病理の共存に関して、後方視的に画像所見との対応を評価することが可能と考えられた。

E. 結論

MRI所見によって、孤発性CJD、遺伝性プリオン病の病型推計に寄与できる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

ヒトプリオン病患者の髄液中のバイオマーカーの解析と次世代QuIC法の開発

研究分担者：佐藤克也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健科学分野

研究要旨

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

方法：各国間の比較を行うために、2nd generation QuIC法を確立する。長崎大学に検査依頼された4153検体において次世代QuIC法利用し、髄液検査を行う。一方国際基準と合わせるためにオーストラリアとのサンプルのやり取りとリコンビナント蛋白の精製度についても検討した。

結果：EUにおける2nd generation RT-QuICを採用し、反応時間は60時間、温度は55度、CSFは20ulとした。4153検体ではプリオン病は2030症例、非プリオン病では2123症例であり、感度は74.3%、特異度は100%であった。オーストラリアとのサンプルのやり取りでは当教室と同じレベルであったが、しかしながらリコンビナント蛋白の精製度ではオーストラリアとは劣っていた。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

各国間の比較を行うために、2nd generation QuIC法を確立する。
2011年4月1日から2020年8月31日までに長崎大学感染分子解析学教室・運動障害リハビリテーション学講座に検査依頼された4153検体において次世代QuIC法利用し、髄液検査を行う。

（倫理面への配慮）

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

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

C. 研究結果

- 1) EUにおける2nd generation RT-QuICを採用し、反応時間は60時間、温度は55度、CSFは20ulとした
- 2) 4153検体ではプリオン病は2030症例、非プリオン病では2123症例であり、バイオマーカーの検討結果を表1にて示す。
- 3) プリオン病の2030症例について詳細に検討した。（表2と表3）
- 4) オーストラリアとのサンプルのやり取りでは当教室と同じレベルであったが、しかしながらリコンビナント蛋白の精製度ではオーストラリアとは劣っていた。

D. 考察

2nd generation QuICの感度はほぼ変わらない

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

〈雑誌〉

- 1) Nonaka T, Iwasaki Y, Horiuchi H, Satoh K. Detection limitations of prion seeding activities in blood samples from patients with sporadic prion disease. *BMC Neurol.* 2024;24(1):92.
- 2) Muroga Y, Sugiyama A, Mukai H, Hashiba J, Yokota H, Satoh K, Kitamoto T, Wang J, Ito S, Kuwabara S. Cerebral cortex swelling in V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease: comparative imaging study between sporadic and V180I genetic reutzfeldt-Jakob disease in the early stage. *Prion.* 2023; 17(1):105-110.
- 3) Hamada S, Takahashi-Iwata I, Satoh K, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Yabe I. Genetic Creutzfeldt- Jakob disease with 5-octapeptide repeats presented as frontotemporal dementia. *Hum Genome Var.* 2023;10(1):10.

〈書籍〉

- 1) 佐藤克也: プリオン病, 遅発性ウイルス感染症. 北川一夫/青木正志/小林俊輔. 脳神経疾患 最新の治療 2024-2026, 南江堂, 東京, 2023:P131-135.
- 2) 佐藤克也: 蛋白増幅法の検出法をベースとした神経変性疾患を鑑別できる新規バイオマーカーの開発 ~蛋白増幅法を利用した神経変性疾患のモデル系の構築を目指して~. 祖父江 元, *BIO Clinica*, 2023;38(7):53-56.

2. 学会発表

- 1) 佐藤克也: プリオン病の克服を目指して、新たなステージへの挑戦! 第25回北海道老年期認知症研究会. 北海道, 2023.11.10 (口頭)
- 2) Kong W, Satoh K: Novel CLEIA assay

for total tau protein in cerebrospinal fluid (CSF) of human prion disease patients: evaluation and limitations. Asian Pacific Prion Symposium. 2023.11.9 (Poster)

- 3) Nonaka T, Satoh K: Comparative study of sensitivity and specificity of new diagnostic criteria for sporadic human prion disease. Asian Pacific Prion Symposium. 2023.11.9 (Poster)
- 4) 佐藤克也: プリオン病の診察のための基礎知識. 第27回 日本神経感染症学会総会・学術大会. 横浜市 2023.10.14(口頭)
- 5) 佐藤克也: ヒトプリオン病患者の早期診断を目指した髄液中のバイオマーカーの解析. 第120回日本内科学会総会・講演会. 東京 2023.4.16(ポスター・口頭)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. プリオン病のバイオマーカーの感度・特異度

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

表2. プリオン病（2030症例）のタイプ別のバイオマーカーの感度

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

表3. 孤発性プリオン病（1,592症例）のタイプ別のバイオマーカーの感度

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

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

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
 研究協力者：竹内敦子 東北大学大学院医学系研究科

研究要旨

2022年10月1日から2023年9月30日までの症例数は、331例でした。変異なしは、231例、変異ありは100例であった。また、視床型CJDとFFI症例において、ウエスタンブロットでの異常プリオン蛋白の量と、PMCA法を用いてM2Tプリオンの量を比較検討した結果、ウエスタンブロット法にて検出されるプリオンは、そのほとんどがM2C(sv)プリオン由来であり、M2Tプリオン由来のPrPresはほとんど存在しない可能性が示唆された。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

遺伝子解析

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

PMCA 法と Western blot 法の比較

視床型CJDとFFI症例を用いて、前頭葉、側頭葉、視床、頭頂葉、後頭葉、小脳など凍結脳として得られた部位をPMCA法によるM2Tプリオンの定量、そしてその凍結脳の部位をWestern blot法によるPrPresの量の比較を行った。PMCA法では、限界希釈した部位の50%検出される希釈をもって定量化し、Western blotはイメージアナライザーによる各部位でのPrPresの定量化と比較した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析に関しては、所属施設の倫理審査の許可を得て行っている。

C. 研究結果

遺伝子解析結果

変異なし	231 例	
129M/M, 219E/E		209 例
129M/V, 219E/E		13 例
129M/M, 219E/K		7 例
24bp deletion		2 例
変異あり	100 例	
P102L		4 例
D178N		1 例
V180I	72 例 (129M/V	11 例)
E200K	6 例 (129M/V	1 例, 219E/K 1 例)
E200G		1 例
V180I, M232R		1 例
V210I		1 例
M232R	12 例 (129M/V	1 例)
96bp insertion		1 例
120bp insertion		1 例

PMCA 法による M2T プリオンと Western blot 法による PrPres の比較

まずPMCA法による、M2Tプリオンの量に関しては、大脳皮質の各部位で前頭葉が常に多いという傾向はなく、症例によってばらつきがあった。

しかし、小脳に関しては全例でもっとも低い傾向にあり、FFI症例以外では検出限界近くの低値であった。加えて、視床で常に高濃度で存在するというわけではなかった。一方、Western blot法によるPrPresの検出濃度は、各部位による差も大きかったがそれよりも各症例による差が顕著であり、また症例ごとに、PMCAとWestern

の結果を比較しても相関関係は得られなかった。つまり、Western blotで検出されるPrPresは、M2Tプリオン由来というよりも、併存するM2C(sv)プリオンに由来する可能性が高いことが明らかとなった。これらは、サーベイランスの病理解剖例でM2Tプリオンの純粋型が、ほとんど皮質病変が明らかでなく、免疫染色でも陰性であることを良く説明している。

D. 考察

サーベイランスの遺伝子解析に関しては、いつものようにV180Iが最大のgenetic formであることに変わりがなかった。今年度の特記事項として、本邦で初めてE200G変異が検出された。この症例は、タイプ1がメインであるが、少量タイプ2も存在し、病理所見がE200K変異と異なるのか、非常に興味ある症例である。

また、孤発性プリオン病としては比較的数が少ないものの、近年下オリブ核病変から以外に指摘されることが増えている視床型プリオン病において、その感染の中心をなすM2Tプリオンが、組織学的検出やウエスタンブロットによる検出では検出困難なほど少量であることを報告した。

E. 結論

サーベイランスの遺伝子解析とM2Tプリオンの定量の結果を報告した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamada S, Takahashi-Iwata I, Satoh K, [Kitamoto T](#), Mizusawa H, Moriwaka F, Yabe I. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease with 5-octapeptide repeats presented as frontotemporal dementia. *Hum Genome Var.* 2023;10(1):10. doi: 10.1038/s41439-023-00237-w.
- 2) Kobayashi A, Hirata T, Shimazaki T, Munesue Y, Aoshima K, Kimura T, Nio-Kobayashi J, Hasebe R, Takeuchi A, Matsuura Y, Kusumi S, Koga D, Iwasaki Y, Kinoshita T, Mohri S, [Kitamoto T](#). A point mutation in GPI-attachment signal peptide accelerates the development of prion disease. *Acta Neuropathol.* 2023;145(5):637-650. doi: 10.1007/s00401-023-02553-5. Epub 2023 Mar 6.
- 3) Kai H, Teruya K, Takeuchi A, Nakamura Y, Mizusawa H, Yamada M, [Kitamoto T](#). Preventive or promotive effects of PRNP polymorphic heterozygosity on the onset of prion disease. *Heliyon.* 2023;9(3):e13974. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13974. eCollection 2023 Mar.
- 4) Uchino A, Saito Y, Oonuma S, Murayama S, Yagishita S, [Kitamoto T](#), Hasegawa K. An autopsy case of variably protease-sensitive prionopathy with Met/Met homogeneity at codon 129. *Neuropathology.* 2023;43(6):486-495. doi: 10.1111/neup.12911. Epub 2023 May 30.
- 5) Kawaguchi N, Motoda A, Terada T, Usui N, Terada K, Matsubara T, Sato K, [Kitamoto T](#), Murayama S, Obi T. Bilateral tonic-clonic seizure and focal cortical hyperexcitability in familial Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation of the prion protein. *Epileptic Disord.* 2023 ;25(3):397-405. doi: 10.1002/epd2.20028. Epub 2023 May 22.
- 6) Shima A, Sakai K, Yamashita F, Hamaguchi T, [Kitamoto T](#), Sasaki M, Yamada M, Ono K. Vacuoles related to tissue neuron-astrocyte ratio and infiltration of macrophages/monocytes contribute to hyperintense brain signals on diffusion-weighted magnetic resonance imaging in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci.* 2023;447:120612. doi: 10.1016/j.jns.2023.120612. Epub 2023 Mar 6.
- 7) Muroga Y, Sugiyama A, Mukai H, Hashiba J, Yokota H, Satoh K, [Kitamoto T](#), Wang J, Ito S, Kuwabara S. Cerebral cortex swelling in V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease: comparative imaging study between sporadic and V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease in the early stage. *Prion.* 2023;17(1):105-110. doi: 10.1080/19336896.2023.2197809.
- 8) Watanabe M, Nakamura K, Saito R, Takeuchi A, Takahashi T, [Kitamoto T](#), Onodera O, Kakita A. V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease: Severe degeneration of the inferior

olivary nucleus in an autopsied patient
with identification of the M2T prion
strain. *Neuropathology*.
2023;43(6):479-485.
doi: 10.1111/neup.12908. Epub 2023 May
10.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターのプリオン病への貢献：剖検実績と症例報告

研究分担者：村山繁雄 東京都健康長寿医療センター
 研究協力者：小尾智一 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

研究要旨

プリオン病サーベイランス病理コアとして、プリオン病剖検の推進と、診断例の品質管理を継続する上で、国立病院機構静岡てんかん神経医療研究センターとの連携を報告する。

同センターは静岡地区でのプリオン病臨床の最後の砦の役割を担っており、2001年から2023年12月までの臨床診断例は50例であった。遺伝性例はE200K 7例、V180T 2例、E200K+M232R 例1例であった。41例が院内で死亡し、剖検同意は23例で得られた（剖検率56%）。剖検医がいないため保健所許可の下、脳神経内科医が剖検を行い、ブレインカッティングと切り出しは研究分担者が現地に行き対応し、未染標本を健康長寿医療センターで免疫染色を行い、確定診断を行った。診断精度100%であった。

今年度はE200K+M232R重複剖検例を班会議で報告、原著論文報告準備中である。

A. 研究目的

プリオン病診療体制を地域において充実させ、剖検率を高めることでプリオン病の鑑別診断の質を高める。プリオン病の自然歴を明らかにし、病因解明と根本的な治療方法につなげる。

B. 研究方法

地域の医療機関でプリオン病が疑われた場合、静岡てんかん・神経医療センターは積極的に受け入れ、サーベイランス登録の上、臨床症状、脳波、MRI画像、プリオン遺伝子検査、髄液バイオマーカーによる鑑別診断を行い、療養環境整備を援助する。患者死亡時、脳神経内科責任者が保健所から許可を得て剖検を推進し、サーベイランスに形態病理診断と凍結脳ウエスタンブロットを委託する。病態解明に重要な症例の報告を積極的に行う。

（倫理面への配慮）

剖検は、全て書面にてご遺族同意を得ている。剖検組織の診断と研究使用許可は、ご遺族より東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク剖検症例神経病理診断業務受託契約書に文書同意を得た。

C. 研究結果

2001年から2023年12月までの集計で、プリオン病と臨床診断されたのは50例（男24例、女26）。初診時70±9.8歳（42～87歳）。遺伝子変異が認

められたのは、E200K 7例、V180I 2例、E200K+M232R 1例。41例は同院で亡くなられた。剖検は23例で同意が得られ施行した。剖検率は56%。全例が病理学的にプリオン病と診断され、正診率は100%であった。

〔症例〕死亡時69歳。主訴：意欲低下。病歴：X年になり意欲が低下し3か月の経過で日常生活と会話、歩行が困難になった。神経所見：自発言語低下、アナルトリー、錯行為、前頭葉開放症状。MRI：左前頭側頭頂葉、両側尾状核、左被殻にDWI高信号。14-3-3蛋白>500µg/ml、T-tau>2200pg/ml、QUIC法陽性、prion遺伝子多型：Codon200:Glu/Lys、Codon232:Met/Arg。脳波：PSD(+)。全経過8か月で死亡。「神経病理所見」脳重1220g。肉眼的に、大脳皮質の広範な萎縮、尾状核・小脳の萎縮を認めた。組織学的に、前頭葉・後頭葉優位に広範な神経細胞脱落と肥胖性アストロサイトの増生を認め、ニューロピルの微小なspongiformic changeを伴った。皮質下緒核では、線条体に強調される神経細胞脱落とグリオーシスを認めた。小脳では顆粒細胞の高度の脱落とグリオーシスを認めた。脳幹では下オリーブ核の軽度の神経細胞脱落とグリオーシスも伴っていた。海馬の神経細胞は比較的保たれていた。抗プリオン蛋白抗体免疫染色では、synaptic patternの陽性所見。「Western blot」では、type1陽性所見が目立ったが、ごく少量のtype2陽性所見を認めた。下オリーブ核の神経細胞脱落はM2Tでみられるも

のと比べると軽度であった。

D. 考察

同院はE200K富士川流域高集積地域に近いためプリオン病の診療機会が多い。NHOの一病院としてプリオン病患者の診断と診療、研究を行うことが求められている。56%の高い剖検率と100%の正診率は同院の診療体制が機能していることのあらわれと考える。E200KとM232Rの変異はサーベイランス委員会からの報告では1例である。本症例は、QUIC法陽性、ミオクロオノスとDWI高信号領域である右有意にPSDを認め、発症から4か月で無言無動となり、症状と経過は孤発性CJDに酷似したが、発症年齢はE200K単独例と比しやや高齢であった。病理所見はsCJD type1 MM型で認められる所見に概ね合致した。ごく少量のtype 2プリオン混在の意義、E200K単独例との差異について、症例の集積が必要である。

E. 結論

多数例のプリオン病症例の診療、剖検が診断技術の向上と研究の進歩に貢献している。稀なE200K変異およびM232R変異を別アレルに認めた遺伝性CJDの1剖検例を経験し検討をおこなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uchino A, Saito Y, Oonuma S, Murayama S, Yagishita S, Kitamoto T and Hasegawa K: An autopsy case of variably protease-sensitive prionopathy with Met/Met homogeneity at codon 129. *Neuropathology*2023; 43: 486-495

2. 学会発表

- 1) 寺田達弘, 荒川 晶, 松原知康, 松平敬史, 高嶋浩嗣, 川口典彦, 荒木保清, 北本哲之, 佐藤克也, 齊藤祐子, 村山繁雄, 小尾智一: E200K変異およびM232R変異を認めた遺伝性クロイツフェルトヤコブ病の一例。第64回日本神経病理学会総会学術研究会, 神戸, 2023.7.6-8.

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

**硬膜関連脳アミロイドアンギオパチー（dCAA）：
 ヒト屍体由来硬膜の使用部位と dCAA の発症時期・病像との関連**

研究代表者：山田正仁 国家公務員共済組合連合会 九段坂病院内科（脳神経内科）/
 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（脳神経内科）
 研究分担者：三條伸夫 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（脳神経内科）/
 国家公務員共済組合連合会 九段坂病院内科（脳神経内科）

研究要旨

[目的] ヒトにおけるアミロイドβタンパク質（Aβ）伝播の機序を解明する目的で、ヒト屍体由来硬膜の使用が報告されている非遺伝性若年発症脳アミロイドアンギオパチー（CAA）群を硬膜移植部位との関連に着目して検討した。

[方法] 幼小児期に医療行為でヒト屍体由来硬膜が使用された記録があり、55歳未満で非遺伝性CAAを発症した症例（硬膜関連CAA: dCAA）を文献的に検討した。

[結果] 2023年12月までにdCAA 16例（M 11/F 5）の報告があった。硬膜使用を伴う医療行為を受けた年齢は0-17（4.3±4.8）歳、CAA発症年齢は27-51（39.8±7.6）歳、硬膜使用からCAA発症までの期間は25-49（35.4±5.6）年であった。硬膜の使用を伴う医療行為の部位は中枢神経系（CNS）が11例、末梢（非CNS）が5例であった。CNSへの硬膜使用例と末梢への硬膜使用例を比較すると、硬膜使用を伴う医療行為を受けた年齢、硬膜使用からCAA発症までの期間、初発症状、脳生検所見に有意差を認めなかった。CNSへの硬膜移植例において、硬膜移植部位とCAA関連脳内出血部位との関連は明らかではなかった。

[結論] 硬膜使用部位がCNSであるか/末梢（非CNS）であるか、CNSの場合、CNSのどこに移植されたかによって、硬膜使用からdCJD発症までの潜伏期間、dCAAの病像、脳生検所見は明らかな影響を受けなかった。硬膜使用の部位に関わらず、dCAA発症時には広範囲にCAA病変が存在しているものと考えられた。

A. 研究目的

プリオン病感染予防ガイドラインにおいて、プリオンタンパク質以外に、アミロイドβタンパク質（Aβ）やタウやαシヌクレインなどのプリオン様タンパク質のヒトにおける伝播の実態・機序の解明とそれに基づく制御が課題となっている。Aβ型脳アミロイドアンギオパチー（CAA）は脳血管へのAβアミロイドの沈着症であり、稀な遺伝性CAAを除き通常高齢者に発症する。近年、小児期に脳外科手術歴や硬膜使用歴を有する早期発症の非遺伝性CAA例が数多く報告され医原性伝播が疑われている。小児期の手術記録は失われており、詳細が不明な場合が多い。今回、ヒトにおけるAβ伝播の機序を解明する目的で、ヒト屍体由来硬膜の使用が報告されている症例群を硬膜移植部位の影響に着目して検討した。

本研究は「プリオン病感染予防ガイドライン」の改訂に貢献する研究である。

B. 研究方法

文献を検索し、次の条件を満たす症例を『硬膜関連CAA（dCAA）』とし、硬膜使用部位とdCAAの発症時期・病像との関連を検討した：

- ・硬膜移植を伴う医療行為の病歴が明記されている。
- ・55歳未満でCAAを発症している。
- ・臨床症候・画像所見はCAAに合致している。
- ・病理学的、あるいはアミロイドイメージング/脳脊髄液AβマーカーでCAAに合致する所見がある。
- ・CAAに関連する遺伝子変異を認めない。

（倫理面への配慮）

本研究は既に論文として公表されている症例群を解析したものである。

C. 研究結果

2023年12月までにdCAA 16例（M 11/F 5）の

報告があった¹⁻¹²⁾。硬膜使用を伴う医療行為を受けた年齢は0-17 (4.3±4.8) 歳(記載のある10例の硬膜使用の暦年は1972-1987年、4例でLyoduraと明記)、CAA発症年齢は27-51(39.8±7.6) 歳、硬膜使用からCAA発症までの期間は25-49 (35.4±5.6) 年であった。

dCAA 16例中、硬膜の使用を伴う医療行為の部位が中枢神経系(CNS)であるケースが11例(M 7/F 4)(頭部外傷7例、腫瘍2例、その他2例に対する脳外科手術)、末梢(非CNS)であるケースが5例(M 4/F 1)(血管腫等に対する塞栓術4例、大血管転位症手術1例)であった。CNSへの硬膜使用例と末梢への硬膜使用例のそれぞれについて、硬膜使用を伴う医療行為を受けた年齢は0-11 (3.5±4.1) 歳と2-17 (6.2±6.3) 歳、CAA発症年齢は29-51 (40.0±7.2) 歳と27-51 (39.2±9.3) 歳、硬膜使用からCAA発症までの期間は28-49(36.5±5.6)年と25-39(33.2±5.3) 年であり、いずれも両者間に有意差を認めなかった。

CAAの初発症状はCNS硬膜使用11例が脳葉型脳内出血(ICH)10例、けいれん発作1例、末梢硬膜使用5例はICH3例、けいれん発作1例、一過性局所神経症状(TFNE)1例であった。CNSにおける硬膜移植部位とICHの初発部位を比較すると、部位が一致あるいは重複している例が4例、不一致6例、不明1例であり、硬膜移植部位とCAA関連ICH部位との関連は明らかではなかった。

CNS硬膜使用11例中8例で脳生検が実施され、CAA以外に6例でAβ斑を、4例で神経原線維変化(NFT)などのタウ病理を認めた。末梢への硬膜使用5例中4例で脳生検が実施されCAA以外にAβ斑を3例で、NFTなどのタウ病理を2例で認めた。

D. 考察

硬膜使用からdCJD発症までの潜伏期間やdCAAの病像は硬膜使用部位がCNSであるか、末梢(非CNS)であるかによって明らかな影響を受けなかった。また、脳病理でAβ斑やタウ病理を随伴する点も同様であった。また、CNSへの硬膜使用例では硬膜移植部位とCAA関連ICHの初発部位との間に明瞭な関連はなかった。

これらの結果から、硬膜使用の部位(CNS or 末梢、CNS内の移植部位の違い)に関わらず、発症時には広範囲にCAAが存在しているものと推定される。Aβ seedsの末梢への接種によるAβ個体間伝播に関する実験的研究では、脳内接種と較べて末梢接種は長い潜伏期間を有すること、Aβ病理ではCAAが特にみられやすいことなど

が報告されている¹³⁻¹⁶⁾。ヒトにおける末梢組織への硬膜の使用、あるいはCNSへの硬膜移植に伴い、Aβ seedsがどのような時期に、どのような機序でCNS、特にCNS血管に入りCAAを形成していくかについては、硬膜移植後に偶発的にCAAを含むAβ病理がみられた例を含め詳細に検討する必要がある。

E. 結論

硬膜使用を伴う医療行為からCAA発症までの期間、CAA関連ICHの初発部位に硬膜使用部位は関連しなかった。

[参考文献]

- 1) Herve D, Porche M, Cabrejo L, et al. Fatal Aβ cerebral amyloid angiopathy 4 decades after a dural graft at the age of 2 years. *Acta Neuropathol* 2018;135:801-803.
- 2) Banerjee G, Adams ME, Jaunmuktane Z, et al. Early onset cerebral amyloid angiopathy following childhood exposure to cadaveric dura. *Ann Neurol* 2019;85:284-290.
- 3) Giaccone G, Maderna E, Marucci G, et al. Iatrogenic early onset cerebral amyloid angiopathy 30 years after cerebral trauma with neurosurgery: vascular amyloid deposits are made up of both Aβ40 and Aβ42. *Acta Neuropathol Commun* 2019;7:70.
- 4) Yoshiki K, Hirose G, Kumahashi K, et al. Follow-up study of a patient with early onset cerebral amyloid angiopathy following childhood cadaveric dural graft. *Acta Neurochir* 2021;163:1451-1455.
- 5) Raposo N, Planton M, Siegfried A, et al. Amyloid-β transmission through cardiac surgery using cadaveric dura mater patch. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:440-441.
- 6) Caroppo P, Marucchi G, Maccagnano E, et al. Cerebral amyloid angiopathy in a 51-year-old patient with embolization by dura mater extract and surgery for nasopharyngeal angiofibroma at age 17. *Amyloid* 2021;28:142-143.
- 7) Kellie JF, Campbell BCV, Watson R, et al. Amyloid-β (Aβ)-Related Cerebral Amyloid Angiopathy Causing Lobar Hemorrhage Decades After Childhood Neurosurgery. *Stroke* 2022;53:e369-e374.
- 8) Jaunmuktane Z, Banerjee G, Paine S, et al. Alzheimer's disease neuropathological change three decades after iatrogenic amyloid-β transmission. *Acta Neuropathol* 2021;142:211-215.
- 9) Milani R, Mazzeo LC, Vismara D, et al. Spontaneous intracerebral haemorrhage associated with early-onset cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease neuropathological changes five decades after cadaveric dura mater graft. *Acta Neuropathol*

Commun 2023;11:30.

- 10) 朴穂貞、大垣福太朗、壺月順也 他。屍体硬膜を用いた幼少期の頭部外傷術後に若年性脳アミロイドアンギオパチーによる皮質下出血を来した1例。脳卒中 2023;45:161-166.
- 11) Storti B, Canavero I, Gabriel MM, et al. Iatrogenic cerebral amyloid angiopathy: An illustrative case of a newly introduced disease. Eur J Neurol 2023;30:3397-3399.
- 12) Fandier-Hofler S, Kneihsl M, Beitzke M, et al. Intracerebral haemorrhage caused by Iatrogenic cerebral amyloid angiopathy in a patient with a history of neurosurgery 35 years earlier. Lancet 2023;402:411.
- 13) Eisele YS, Obemuller U, Heilbronner G, et al. Peripherally applied Abeta-containing inoculates induce cerebral beta-amyloidosis. Science 2010;330:980-982.
- 14) Eisele YS, Fritschi SK, Hamaguchi T, et al. Multiple factors contribute to the peripheral induction of cerebral β -amyloidosis. J Neurosci 2014;34:10264-10273.
- 15) Burwinkel M, Lutzenberger M, Heppner F, et al. Intravenous injection of beta-amyloid seeds promotes cerebral amyloid angiopathy (CAA). Acta Neuropathol Commun 2018;6:23.
- 16) Morales R, Bravo-Alegria J, Moreno-Gonzalez I, et al. Transmission of cerebral amyloid pathology by peripheral administration of misfolded A β aggregates. Mol Psychiatry 2021;26:5690-5701.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

〈雑誌〉

- 1) Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Tanaka H, Ikeda T, Hamaguchi T, Kakita A, Yamada M, and Ono K. Cerebrospinal fluid biomarkers and amyloid- β elimination from the brain in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation *J Alzheimers Dis* 2023;91:1173-1183.

〈書籍〉

- 1) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病. 鈴木則宏・編. 最新ガイドラインに基づく神経疾患 診療指針 2023-2024. 総合医学社, 東京, 2023: pp545-548.

2. 学会発表

- 1) Fujita K, Harada M, Iwasaki Y, Sasaki M, Satoh K, Sanjo N, Takao M, Tsukamoto T, Hamaguchi T, Mizusawa H, Yamashita F, Yamada M. Differentiating between

genetic and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Prion2023, Faro, Portugal, 2023.10.16-20.

- 2) Tsukamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Satoh K, Kitamoto T, Takao M, Yamada M, and Mizusawa H. and Prion Diseases Surveillance Committee in Japan. Prion disease features in Japan based on the national surveillance from 1999 to 2023. Prion2023, Faro, Portugal, 2023.10.16-20.
- 3) Yamada M. Non-experimental prion-like transmission of non-prion protein amyloidosis. Asian Pacific Prion Symposium 2023 (APPS2023), Tokyo, 2023.11.9-10.
- 4) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Satoh K, Kosami K, Ae R, Kitamoto T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N. Imaging and neurophysiological findings for early diagnosis of prion diseases. Asia Pacific Prion Symposium 2023 (APPS2023), Tokyo, 2023.11.9-10.
- 5) 山田正仁: プリオン病のサーベイランスと臨床. 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会講演. 仙台 2023.3.18-20 (現地、WEB)
- 6) 山田正仁: 獲得性CAA: ヒトにおけるA β 個体間伝播を中心に. 第64回日本神経病理学会総会学術研究会. 神戸 2023.7.6-8.
- 7) 山田正仁: プリオンおよびプリオン様タンパク質の伝播. 第42回埼玉認知症研究会. 東京 2023.7.21 (WEB)
- 8) 山田正仁: ヒトにおけるプリオン病と神経変性疾患の伝播. 第38回神経内科認知症研究会. 名古屋 2023.7.27 (現地・WEB)
- 9) 山田正仁: 異常タンパク質の伝播とその制御: A β の伝播とその制御. 第53回日本神経精神薬理学会年会. 東京 2023.9.9.
- 10) 山田正仁: プリオン病 update: ヒトにおけるプリオン病と類縁疾患の伝播. 第38回日本老年精神医学会. 東京 2023.10.13-14.
- 11) 山田正仁: プリオン病と変性疾患: ハイリスク手技によるプリオン病及び類縁疾患の伝播. 日本脳神経外科学会第82回学術総会. 神奈川 2023.10.27.
- 12) 山田正仁: 脳アミロイドアンギオパチー (CAA): 脳血管障害と認知症のキープレイヤー: 獲得性 (医原性) 脳アミロイドアン

ギオパチー（CAA）．第42回日本認知症学会学術集会．奈良 2023.11.24-26.

- 13) 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 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 (1999-2023) . 第34回日本疫学会学術総会. 滋賀 2024.1.31-2.2.

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

プリオン病病理解剖の推進

研究分担者：高尾昌樹	国立精神・神経医療研究センター病院
研究協力者：佐野輝典	国立精神・神経医療研究センター病院
研究協力者：水谷真志	国立精神・神経医療研究センター病院
研究協力者：大平雅之	国立精神・神経医療研究センター病院
研究協力者：若林 僚	国立精神・神経医療研究センター病院
研究協力者：臼倉絵美	国立精神・神経医療研究センター病院
研究協力者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院
研究協力者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター病院

世界に類をみない日本のサーベイランス体制の継続

研究要旨

正確なプリオンサーベイランスのためには、病理解剖による確定診断をされた症例による悉皆的な検討が重要である。日本では、プリオン病の病理解剖が一部の諸外国と異なり義務化されていないので、その感染性への懸念から病理解剖が行われる機会が少なかった。15年以上にわたりプリオン病の病理解剖を推進してきたなかで、解剖数は微増した年もあるが、まだ十分ではない。2023年はプリオン病の病理解剖数は、国立精神・神経医療研究センター病院で12例、美原記念病院で3例であった。合計15例の中で外部施設からの依頼で病理解剖を施行した症例が多くをしめ、北海道からの搬送を経て解剖し病理学的解析を行った例を経験した。症例の臨床経過は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）の経過観察中に亜急性進行性認知症・意識障害を呈した例であるが、解剖を経た病理学的解析で孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病（sCJD）と診断することができた。世界に類をみない日本のサーベイランス体制の継続のなかで、日本におけるプリオン病の病理解剖の中心となる拠点を整備することでプリオン病の病理解剖の増加、診断確定例を増加させることは、感染性疾患に対する公衆衛生学的な観点からも国民への貢献が期待できるものと考えられた。

A. 研究目的

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、病理解剖を積極的に受け入れ、診断を行うことで遅発班と協力しサーベイランス事業に貢献する。

B. 研究方法

日本ブレインバンクネットワーク、および、国立精神・神経医療研究センターブレインバンクと連携し、国立精神・神経医療研究センター病院と美原記念病院においてプリオン病の病理解剖を推進する。国立精神・神経センター病院において、悪性リンパ腫の既往があり、プリオン病を発症しサーベイランス登録され、長距離を搬送して病理解剖を行った一例の臨床・病理学的検討を行った。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

2023年はプリオン病の病理解剖数は、国立精神・神経医療研究センター病院で12例、美原記念病院で3例であった。合計15例のなかで、外部施設からの依頼で病理解剖を施行した症例が多くをしめた。遠方からの搬送による病理解剖の症例を一例示す。

〔症例〕死亡時 80 歳女性。〔既往歴〕75 歳 悪性リンパ腫（DLBCL）と診断、R-CHOP を 6 クール施行され寛解〔現病歴〕2020 年 8 月（78 歳）から、家の中での日用品の場所がわからなくなった。2021 年 8 月（79 歳）、認知機能が急激に悪化し、近所の外出でも道に迷うようになった。10 月、視覚症状、幻視を生じ、ミオクローヌスが出現し、ふらつきで歩けなくなった。HDS-R 2/30。11 月、両上肢のジストニアを認めた。無動性無言に至った。脳波で周期性同期性放電、頭部 MRI で皮質、基底核に DWI 高信号を認めた。長崎大学に依頼された髄液総 tau 蛋白 >2200pg/ml、14-3-3 蛋白 >500µg/ml、

RT-QuIC 陽性だった。probable CJD と診断された。髄液細胞数増加 (110/3/ μ l)、血清 sIL-2R 上昇を認め、悪性リンパ腫髄膜播種の合併が鑑別に考えられた。2022年5月(80歳)に永眠。ご遺族同意の元、北海道の病院から当院に搬送して病理解剖を行った。[病理所見]脳重は904g。後頭葉、頭頂葉は海綿状態、側頭葉、前頭葉、基底核、視床で中等度～高度の神経細胞減少、高度のアストログリア、マクロファージ増加を認める。海馬の神経細胞は比較的保たれる。抗プリオン抗体染色(3F4)でsynaptic patternの陽性像を認める。リンパ腫など悪性所見を認めない。前頭葉から施行したプリオン蛋白 Western blot 解析でMM1、遺伝子解析でcodon 129 M/M、codon 219 E/E、変異無し。

D. 考察

病理学的検索を行い、右後頭葉、前頭葉に認めた白質のFLAIR高信号に対応する病理像は、髄鞘染色性低下を示し、マクロファージ集簇を認めた。症例を、病理学的に孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD) MM1と診断した。生前に懸念された変異型CJDの特徴を認めず、悪性リンパ腫の髄膜播種を示唆する所見も認めなかった。

E. 結論

Probable CJDと診断されて、悪性リンパ腫の再発も疑われた症例を、遠方からの搬送を経て国立精神・神経センター病院で解剖し、病理学的に解析することができた。サーベイランス班として、病理解剖数を向上させる必要がある。

病理解剖により確定診断が増加することで、疾患の実態や感染性疾患における公衆衛生学的な観点からも国民への貢献が期待できることから、世界に類をみない日本の継続したサーベイランス体制の継続と病理解剖体制の推進、拠点整備は極めて重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Manuel Schweighauser, Diana Arseni, Mehtap Bacioglu, Melissa Huang, Sofia Lövestam, Yang Shi, Yang Yang, Wenjuan Zhang, Abhay Kotecha, Holly J Garringer, Ruben Vidal, Grace I Hallinan, Kathy L Newell, Airi Tarutani, Shigeo Murayama, Masayuki Miyazaki, Yuko Saito, Mari Yoshida, Kazuko Hasegawa, Tamaryn Lashley, Tamas Revesz, Gabor

G Kovacs, John van Swieten, Masaki Takao, Masato Hasegawa, Bernardino Ghetti, Maria Grazia Spillantini, Benjamin Ryskeldi-Falcon, Alexey G Murzin, Michel Goedert, Sjors H W Scheres.: Age-dependent formation of TMEM106B amyloid filaments in human brains. *Nature*. 2022;605(7909):310-314.

2. 学会発表

- 1) 越智龍太郎, 佐野輝典, 高尾昌樹, 西村進. びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)の経過観察中に亜急性進行性認知症・意識障害を呈し, 病理解剖にて孤発性Creutzfeldt-Jakob病(sCJD)と診断された1例. 第113回日本神経学会北海道地方会. 札幌 2024

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

けいれん発作様の症状で発症する
 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病とてんかん重積における脳波上の差異の解明

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

研究要旨

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD)の脳波をてんかん重積(SE)と比較し、解析することを目的とし、9例のMM1/古典型sCJD群および20例のSE群(うち11例が痙攣性てんかん重積で9例が非痙攣性てんかん重積)の脳波上のepileptiform discharges、頭部MRI、臨床情報を比較解析した。脳波所見は、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(central sagittal sporadic epileptiform discharges ; CSSEDs)、一側性周期性放電(LPDs[PLEDs])、周期性同期性放電(GPDs[PSWCs])を解析対象とした。MM1/古典型sCJD群において、CSSEDs、LPDs、GPDsはそれぞれ5例(55.6%)、1例(11.1%)、8例(88.9%)に検出され、発症から各epileptiform discharges出現までの平均期間は、それぞれ1.5カ月、1カ月、2.63カ月であった。SE群との鑑別において、CSSEDs、LPDs、GPDsのsCJD診断特異度は、それぞれ95%、90%、80%であった。MM1/古典型sCJDで脳波上のCSSEDs、LPDsは病初期の正確な診断に寄与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)に対する治療薬として、Flupirtine、Pentosan polysulphate (PPS)、Quinacrine、Doxycycline、PRN100 (抗PrP抗体)など様々な薬剤が開発されているが、現在までに、ランダム化比較試験にてCJDの生存期間を延長できた薬剤は存在しない[1]。病勢進行の早いCJDの治療の成功には、早期診断が重要であり、2021年に提唱された孤発性CJD(sporadic CJD ; sCJD)の新たな診断基準では、頭部MRI拡散強調画像の高信号や髄液中のPrP^{Sc}の検出など疾患特異的なバイオマーカーが重要視されている[2]。脳波は非侵襲的で簡便なバイオマーカーであり、脳波上の周期性同期性放電(generalized periodic discharges ; GPDs)はCJDに特徴的であり、感度67%、特異度86%と報告され

[3]、CJDの診断に広く用いられるWHOの診断基準にも含有されている[4]。一方で、sCJD脳波において、多彩なepileptiform dischargesが出現することが知られており、病初期にGPDsが出現せず、非痙攣性てんかん重積(nonconvulsive status epilepticus ; NCSE)と誤診される症例も報告されている[5]。本研究では、sCJDの脳波をてんかん重積(status epilepticus ; SE)と比較し、解析することを目的とした。

B. 研究方法

2009年12月から2022年12月までに東京医科歯科大学脳神経内科に入院し、1度以上脳波を撮像された、MM1/古典型sCJDと診断された患者9例、SEと診断された患者20例(うち11例が痙攣性てんかん重積[convulsive status epilepticus ; C

SE]、9例がNCSE)を対象とした。MM1/古典型sCJDはWHOの診断基準[4]、NCSEはザルツブルグコンセンサスの診断基準[6]を用いて診断された。脳波上のepileptiform dischargeは、1) 非律動性非周期性で、正中線(F、C、P、O)優位の全般性の鋭波または棘徐波複合(central sagittal sporadic epileptiform discharges ; CSSEDs)、2) 一側性周期性放電(lateralized periodic discharges ; LPDs)、3) GPDs を解析対象とした。MM1/古典型sCJD群とSE群の臨床情報、脳波、MRI所見を比較解析した。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

急速進行性認知症は、MM1/古典型sCJDで9例(100%)、SE群で1例(5%)に認めた。MM1/古典型sCJD群において、CSSEDs(図1A)、LPDs(図1B)、GPDs(図1C)はそれぞれ5例(55.6%)、1例(11.1%)、8例(88.9%)に検出された。SE群において、CSSEDs、LPDs、GPDsはそれぞれ1例(5.0%)、2例(10.0%)、4例(20.0%)に検出されたため、SE群との鑑別における、CSSEDs、LPDs、GPDsのsCJD診断特異度は、それぞれ95%、90%、80%であった(表1)。さらに、MRI-DWI上の皮質高信号は、MM1/古典型sCJDで9例(100%)、SE群で5/17例(29.4%)に認め、SEからのsCJDの鑑別において、感度100%、特異度70.6%であった。

図1 MM1/古典型CJD群におけるCSSEDs、LPDs、GPDs

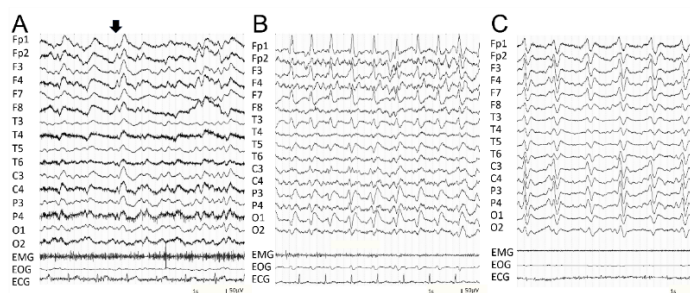


表1 MM1/古典型CJD群およびSE群の臨床的特徴

	MM1/classic sCJD (n=9)	SE (n=20)
Male	2 (22.2%)	14 (60%)
Age* (range)	66.4 (51-78)	55.2 (21-82)
Diagnosis (WHO diagnostic criteria)		
Definite	1 (11.1%)	-
Probable	8 (88.9%)	-
Possible	0 (0%)	-
Clinical symptoms		
Progressive dementia	9 (100%)	1 (5.0%)
Myoclonus	6 (66.7%)	5 (25.0%)
Visual or cerebellar signs	6 (66.7%)	3 (15.0%)
Pyramidal or extra pyramidal signs	8 (88.9%)	6 (30%)
Akinetic mutism	1 (11.1%)	0 (0%)
EEG(epileptiform discharges)		
CSSEDs	5 (55.6%)	1 (5.0%)
LPDs	1 (11.1%)	2 (10.0%)
GPDs	8 (88.9%)	4 (20.0%)
MRI-DWI high signal		
Cortex	9 (100%)	5/17 (29.4%)
Basal ganglia	8 (88.9%)	1/17 (5.9%)
CSF		
Positive 14-3-3 protein	8 (88.9%)	1/1 (100%)
RT-QulC	6/6 (100%)	0/1 (0%)

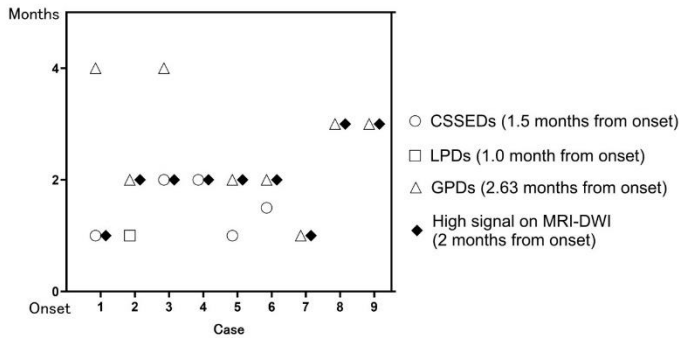
MRI-DWI上の皮質高信号はNCSEで4/9例(44.4%)、CSEで1/8(12.5%)に検出された(表2)。

表2 NCSE群、CSE群の臨床的特徴

	NCSE (n=9)	CSE (n=11)
Male	7 (77.8%)	7 (63.7%)
Age at admission (range)	62.7 (27-82)	49 (21-73)
Background disease		
	<ul style="list-style-type: none"> •SESA (subacute encephalopathy with epileptic seizures in chronic alcoholism; 2) •hypoxic encephalopathy (1) •encephalitis (1) •leptomeningeal meningitis (1) •cerebral hemorrhage (1) •Alzheimer's disease (1) •unknown (2) 	<ul style="list-style-type: none"> •anti LGI-1 encephalitis (1) •HHV-7 positive encephalitis (1) •anti GAD antibody encephalitis (1) •encephalitis (1) •tuberculous sclerosis (1) •hypoxic encephalopathy (1) •cerebral infarction (1) •viral meningitis (1) •temporal epilepsy (1) •cavernous sinus hemangioma (1) •unknown (1)
EEG (epileptiform discharges)		
	<ul style="list-style-type: none"> •GPDs (2) •LPDs (2) •generalized spike waves (2) •focal sharp waves (1) •slow waves (2; δ burst, focal slow waves) 	<ul style="list-style-type: none"> •GPDs (2) •CSSEDs (1) •spike and wave complexes (1) •focal spike/sharp waves (1) •focal sharp waves (3) •beta waves burst (1) •none (2)
MRI-DWI (high signal)		
Cortex	4/9 (44.4%)	1/8 (12.5%)
Basal ganglia	1/9 (11.1%)	0/8 (0%)

MM1/古典型sCJD群各症例の脳波上のCSSEDs、LPDs、GPDsの出現時期はそれぞれ平均1.5カ月、平均1.0、平均2.63カ月であった。また、MRI-DWI上の皮質高信号は発症から平均2.0カ月であった(図2)。脳波上CSSEDsまたはLPDsを呈した患者6例のうち、5例(83.3%)でCSSEDs、LPDsの出現はGPDsに先行した。GPDsの出現が、CSSEDs、LPDsに先行した症例はいなかった。GPDsを認めた症例において、GPDs検出までに要した脳波の撮像回数は平均0.75回(範囲、0-2回)であった。

図2 MM1/古典型 sCJD群におけるCSSEDs、LPDs、GPDs、MRI-DWI上の皮質高信号の出現時期



WHO診断基準を用いると、MM1/古典型sCJD群のprobable sCJDの診断までの期間は平均2.67カ月であった。一方、CSSEDsおよびLPDsをGPDsと同等に扱った場合、診断までの期間は、1.72カ月とp値0.03で有意に短縮された(表3)。

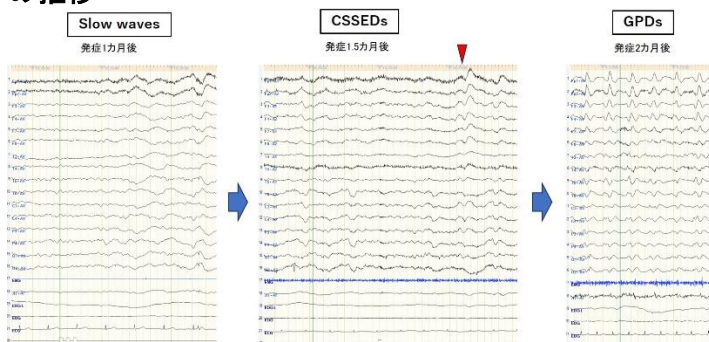
表3 WHO診断基準を用いたMM1/古典型 CJD群の診断までの期間

症例	診断	発症から診断までの期間(月)			P値
		Definite	Probable WHO診断基準	Probable LPDs and CSSEDsを加えたWHO診断基準	
1	definite	11	4	1	
2	probable	-	3	2	
3	probable	-	4	3	
4	probable	-	2	1	
5	probable	-	2	2	
6	probable	-	2	1	
7	probable	-	4	3	
8	probable	-	-	-	
9	probable	-	3	2	
平均(SD)			2.67 (0.94)	1.72 (0.79)	0.03

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

CSSEDsを脳波上認めた5例のうち、4例では初回脳波でCSSEDsを認めた。一方、1例では発症1か月後の初回脳波で徐波、発症1.5か月後にCSSEDs、発症2か月後にGPDsと所見が推移した(図3)。

図3 MM1/古典型 CJD患者症例における脳波所見の推移



D. 考察

sCJDとNCSEは臨床的特徴の様々な共通点を有するため、鑑別が困難になりうる。まず臨床症状として急速進行性認知症はsCJDの主症状だが、NCSEでも報告されており[7]、本研究でも1例で認めた。さらに、MRI-DWI上の皮質高信号はsCJDではほぼ全例に認め、NCSEにおいても既報では74.2%[8]、本研究でも44.4%と高頻度に検出された。脳波上のEpileptiform dischargesは、sCJD、NCSEいずれも検出されるが、sCJDにおいても抗てんかん薬に対するEpileptiform dischargesの反応性があることが報告されている[9]。一方で、脳波上のCSSEDs、LPDsは、MM1/古典型sCJD群においてGPDsより早期に出現し、SE群との鑑別におけるsCJD診断特異度が高いため、今後の治療薬開発において重要なsCJD早期診断のバイオマーカーとして期待される。

既報において、GPDs検出に必要な脳波は0.9 ± 1.2 (0 -5)回であったと報告され、繰り返しの脳波撮像が必要であることが知られている[10]。本研究でも同様の結果が得られた。しかし、sCJDにおける適切な脳波モニタリングの期間は明らかではない。本研究では、1例の患者において、0.5カ月毎に脳波所見が徐波から、CSSEDs、さらにはGPDsへと変化し、同患者におけるCSSEDsの出現時期は、1.5カ月後であり、本研究におけるCSSEDsの平均出現時期と一致した。実臨床におけるsCJD患者の脳波モニタリングとして、0.5カ月ごとの繰り返しの脳波モニタリングが推奨される可能性がある。

E. 結論

MM1/古典型sCJDで脳波上のCSSEDs、LPDsは病初期の正確な診断に寄与する可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1) Miranda LHL, Oliveira A, Carvalho D M, et al. Systematic review of pharmacological management in Creutzfeldt-Jakob disease: no options so far? Arq Neuropsiquiatr. 2022 Aug;80(8):837-844.
- 2) Hermann P, Appleby B, Brandel J-P, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. The Lancet Neurology. 2021;20(3):235-246.
- 3) Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol. 1996 Feb;53(2):162-6.
- 4) World Health O. WHO manual for stre

ngthening diagnosis and surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease / by Martin Zeidler, Clarence J. Gibbs, Francois Meslin. Geneva: World Health Organization; 1998.

- 5) Espinosa PS, Bensalem-Owen MK, Fee DB. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting as nonconvulsive status epilepticus case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010 Jul;112(6):537-40.
- 6) Leitinger M, Beniczky S, Rohrer A, et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus--approach to clinical application. *Epilepsy Behav.* 2015 Aug;49:158-63.
- 7) Mutis JA, Rodriguez JH, Nava-Mesa MO. Rapidly progressive cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms as the initial manifestation of status epilepticus. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2017;7:20-23.
- 8) Sarria-Estrada S, Santamarina E, Quintana M, et al. Magnetic resonance imaging findings in focal-onset status epilepticus. *Eur J Neurol.* 2022 Jan;29(1):3-11.
- 9) Marquetand J, Knake S, Strzelczyk A, et al. Periodic EEG patterns in sporadic Creutzfeldt-Jakob-Disease can be benzodiazepine-responsive and be difficult to distinguish from non-convulsive status epilepticus. *Seizure.* 2017 Dec;53:47-50.
- 10) Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, et al. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol.* 2004 Nov;56(5):702-8.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

〈雑誌〉

- 1) 松林泰毅, 三條伸夫: 急速進行性認知症タイプ(古典的孤発性CJD), D.プリオン病. *J.Clin.Neurosci.* 2023;41:1226-1230.
- 2) Kawai H, Matsubayashi T, Yokota T, Sanjo N. Serial changes of Regional Cerebral Blood Flow in Gerstmann-Sträussler-Scheinker Disease Caused by a Pro-to-Leu Mutation at Codon 105 in the Prion Protein Gene. *Prion.* 2023;17(1):138-140.
- 3) Amano A, Sanjo N, Araki W, Anraku Y, Nakakido M, Matsubara E, Tomiyama T, Nagata T, Tsumoto K, Kataoka K, Yokota T. Peripheral administration of nanomicelle-encapsulated anti-Aβ oligomer fra-

gment antibody reduces various toxic Aβ species in the brain.*J.Nanobiotechnology.* 2023;21:36.

- 4) Matsubayashi T, Sanjo N. Systematic Review of Clinical and Pathophysiological Features of Genetic Creutzfeldt-Jakob Disease Caused by a Val-to-Ile Mutation at Codon 180 in the Prion Protein Gene. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:15172.
- 5) Nakamichi K, Miura Y, Shimokawa T, Takahashi K, Suzuki T, Funata N, Harada M, Mori K, Sanjo N, Yukitake M, Takahashi K, Hamaguchi T, Izaki S, Oji S, Nakahara J, Ae R, Kosami K, Takayama-Ito M, Satoh M, Nukuzuma S, Nakamura Y, Nomura K, Kishida S, Mizusawa H, Yamada M, Takao M, Ebihara H, and Saijo M. Nationwide Laboratory Surveillance of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy over 10 Years in Japan: Fiscal Years 2011–2020. *Viruses.*2023;15:968.

2. 学会発表

- 1) Hattori T, Kituka N, Sanjo N, Oyama J, Yoshii T, Okawa A, Yokota T. Paradoxical MRI exacerbation in anterior temporal lobe in superficial siderosis after dural closure. 第64回日本神経学会学術大会.幕張メッセ,千葉 2023.5.31(ポスター)
- 2) Shishin J, Ishikawa K, Tanaka T, Mizusawa H, Inazawa J, Sanjo N, Yokota T. 神経疾患の遺伝的リスク評価. 第64回日本神経学会学術大会.幕張メッセ,千葉 2023.5.31(口演)
- 3) Amano A, Sanjo N, Araki W, Anraku Y, Nakakido N, Matsubara E, Nagata T, Tsumoto K, Tomiyama T, Kataoka K, Yokota T. Intravenous administration of nanomicelle-encapsulated anti-Aβ oligomer fragment antibody reduces various toxic Aβ species in the brain. 日本神経科学会.仙台 2023.8.1-4(ポスター)
- 4) 河合ほなみ,松林泰毅,横田隆徳,三條伸夫:プリオン蛋白遺伝子コドン105変異によるGerstmann-Sträussler-Scheinker 病症例の脳血流SPECTの長期変化の解析.第27回日本神経感染症学会総会・学術大会.横浜 2023.10.14.
- 5) 岩瀬遼,三條伸夫,川島慶之,吉井俊貴,横田隆徳:脳表ヘモジデリン沈着症の病型分類の試み. 第41回日本神経治療学会学術集会. 東京 2023.11.5.

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

本邦におけるGSS-P102Lの臨床疫学的検討（続報）

研究分担者：村井弘之 国際医療福祉大学脳神経内科学
 研究協力者：阿江竜介 自治医科大学公衆衛生学
 研究協力者：坪井義夫 福岡大学医学部脳神経内科
 研究協力者：眞崎勝久 九州大学大学院医学研究院神経内科学

研究要旨

1999年4月から2023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検討された症例のうち GSS-P102L を抽出し、その臨床的特徴について検討した。発症の地理的分布のほか、臨床パラメータと全経過との関連を調査した。全国で合計 152 例の GSS-P102L 症例が集積された。現在の居住地は九州が 63.3%であり、九州で生まれ九州以外へ移住した者を含めると 76.7%にのぼった。初発症状は小脳失調が 73.5%と最多で、次いで認知症が 11.3%であった。MRI 高信号の有無と全経過との関連を調べると、高信号ありの方が高信号なしに比べて有意に全経過が短かった(48.2 vs 83.2, $p<0.0001$)。脳波 PSD の有無と全経過との関連では、PSD ありの方が有意に全経過が短かった(44.9 vs 67.0, $p=0.0315$)。髄液 14-3-3 蛋白の有無と全経過との関連では 14-3-3 陽性の方が全経過が有意に短かった(41.7 vs 66.0, $p=0.0051$)。GSS-P102L 152 例の解析は過去最大である。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

1999年4月から2023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検討された症例のうち GSS-P102L を抽出し、その臨床的特徴について検討した。発症の地理的分布のほか、臨床パラメータと全経過との関連を調査した。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

サーベイランス委員会のデータより、全国で合計 152 例の GSS-P102L 症例が集積された。151 人は PrP 遺伝子で P102L を確認、1 人は PrP 遺伝子が未検であったが、弟と姪が同様の臨床症状を有し P102L が確認されたため、本症例も GSS-P102L に含めた。発症年齢は 55.4 歳(22-75)、全経過は 68.1 月(5-199)、男:女=1:1.1、家族歴を有するものは 131/152 (88.5%)であった。

現在の居住地は九州が 63.3%であり、九州で生まれ九州以外へ移住した者を含めると 76.7%にのぼった。九州内では北部九州と南部九州に 2 大集積地が認められた。

初発症状は小脳失調が 73.5%と最多で、次いで認知症が 11.3%であった。経過中に認められた症状は、小脳失調が 94.0%、認知症 69.8%、無動無言 53.4%、感覚障害 38.2%、錐体路徴候 51.4%、精神症状 40.6%の順であった。

検査所見では脳波で PSD を有したものが 14.4%、MRI で高信号を呈したものが 37.2%、髄液 14-3-3 高値が 27.3%、髄液総タウ高値が 26.6%、RT-QUIC 陽性が 14.3%であった。

MRI 高信号の有無と全経過との関連を調べると、高信号ありの方が高信号なしに比べて有意に全経過が短かった(48.2 vs 83.2, $p<0.0001$)。脳波 PSD の有無と全経過との関連では、PSD ありの方が有意に全経過が短かった(44.9 vs 67.0, $p=0.0315$)。髄液 14-3-3 蛋白の有無と全経過との関連では 14-3-3 陽性の方が全経過が有意に短かった(41.7 vs 66.0, $p=0.0051$)。

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 7 対あった。それぞれのペアにおいて長い方の全経過月数を短い方の月数で除した値 (course ratio) を検証すると、course ratio < 2 におさまるものが 5 ペアであった。残りの 2 ペアでは ratio が 5 以上であった。つまりこれらの 2 家系では一方が急速進行型で

他方が緩徐進行型ということである。

D. 考察

Tesarらはクラスター解析によりGSS-P102Lを4つの病型に分類した (Tesar A, et al. Ann Neurol 2019; 86: 643)。その4つとは、

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

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

プリオン病のなかでもGSS-P102Lは小脳失調の割合が高いという点が他の疾患と比べると特徴的である。GSS-P102Lは脊髄小脳変性症に類似した緩徐進行性の臨床症状を呈するもののほか、CJD様の急速進行性の病像をとるものがある。MRI高信号、脳波PSD、髄液14-3-3蛋白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た。

E. 結論

わが国のGSS-P102Lの臨床疫学的なデータをアップデートして解析、総括した。GSS-P102L 152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

プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究

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

研究要旨

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

A. 研究目的

本研究は「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」に該当する。

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

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

1) インシデント関連事案：

令和5年度は新規インシデント事案が1例あり、当該病院において訪問調査などを行った。

本症例は、以前から認知機能低下が疑われていたが、慢性硬膜下血腫に対して穿頭術を施行された事例である。術後に遺伝性プリオン病（V180Iバリエーション）である事が判明し、当該症例で使用した手術機器の洗浄・滅菌条件の調査を行った。ほとんどの機器でプリオン病感染予防ガイドライン通りに洗浄・滅菌されていたが、唯一手術で使用したバイポーラが、プリオン病感染予防ガイ

ドラインで推奨した条件で洗浄・滅菌されていない事が判明し、インシデント事案であると判断した。令和6年3月1日に、厚生労働省難病対策課の担当者の方と一緒に当該病院に訪問調査を行い、今後のフォローアップ調査に協力していただく方針となった。今後、二次感染リスク者の絞り込みとフォローを行っていく。

2) 上記を含めて、これまでに21事例がフォローアップの対象となっている。このうち令和5年度末までに13事例の10年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、二次感染の発生はない。また、インシデント委員会には、本年度には2例程度、インシデント関連の問い合わせがあり、そちらに対しても委員会内で適宜協議し対応を行った。

3) 手術機器の洗浄・滅菌条件に関して：

神経内視鏡（軟性鏡）や様々な手術支援ロボット装置において、プリオン病感染予防ガイドラインで推奨した洗浄・滅菌条件が行われているか、あるいは機器の添付文書において推奨されているかなどの調査を行った。こちらは今後も継続して調査・協議していく方針である。

4) プリオン病のタイプ別のインシデント対応に関して：

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

5) 第82回日本脳神経外科学会総会(10月25日～27日 横浜開催 会長：齊藤延人)にてシンポジウム『プリオン病と変性疾患』を開催した。以下のごとく学会発表を行い、本研究の学会内での周知や啓発活動を行った。

D. 考察

今回の新規インシデント事案は、以前のインシデント事案同様、ほとんどの手術器械がガイドライン通りに洗浄・滅菌されていたにもかかわらず、バイポーラのみガイドラインに遵守していなかったためにインシデントと判断されたものである。感染予防ガイドラインで推奨している洗浄・滅菌条件の更なる周知、啓発が必要と思われた。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 高柳俊作, 齊藤延人: CJDインシデント委員会(脳神経外科手術による二次感染リスクへの対応). 第82回日本脳神経外科学会総会. 横浜, 2023.10.27 学術委員会企画(シンポジウム相当).

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

手術機械添付文書と最新プリオン病感染予防ガイドラインの整合性を確保する

研究分担者：太組一朗 聖マリアンナ医科大学脳神経外科

研究要旨

脳神経外科手術はCJDハイリスク手技である。医療者が脳神経外科手術機械洗浄滅菌時に参照する添付文書・製品マニュアルは、最新プリオン病感染予防ガイドライン（現在はプリオン病感染予防ガイドライン2020年版、以下 最新GL2020）との齟齬をなくし現場の混乱を回避せねばならない。添付文書等と最新GL2020の整合性を調査する目的で本年度は、従前より取り扱いの難しさが明らかである軟性内視鏡ビデオスコープの使用者調査を行うとともに、最近上市された新しい手術機械の添付文書検証を行った。最新GL2020周知徹底のために、改善・改訂・工夫が必要である。現場医療者においては最新GL2020周知徹底とともにトレーサビリティ確保の必要性を再確認されたい。製造販売業者に対しては最新GL2020周知をはかり、あらたな周知徹底チャンネルを造ることが必要である。新規のCJDハイリスク医療機器申請においては添付文書・製品マニュアルが最新GL2020と整合性があるか審査内容に盛り込むこと、現行のCJDハイリスク医療機器の添付文書・製品マニュアルにおいては我が国の対策にあわない記載を削除すること、が必要である。

A. 研究目的

脳神経外科手術はCJDハイリスク手技である。脳神経外科手術機械の洗浄滅菌法は、最新のプリオン病感染予防ガイドライン（現時点ではプリオン病感染予防ガイドライン2020年版が最新である、以下 最新GL2020）に明示されている。最新GL2020の記載内容は、最新GL2020の前身であるプリオン病感染予防ガイドライン2008年版（以下 GL2008）をエンドユーザーの理解が深まる工夫を凝らしてアップデートしたものである一方、個々の手術機械への対応はGL2008以降ほぼ同じである。

脳神経外科手術機械を取り扱う手術室スタッフは最新GL2020を参照すると同時に個々の添付文書・マニュアルを参照する。最新GL2020と添付文書記載に齟齬があると、現場における混乱の一因となるので齟齬は回避されたい。

（1）我が国の脳神経外科領域で頻用されている神経内視鏡ビデオスコープ（軟性内視鏡）の洗浄滅菌条件を最新GL2020に合致させることの難しさはこれまでも明らかにしてきた。今年度は製造販売業社の協力を得て、汎用製品について医療現場での洗浄滅菌状況を調査した。

（2）新しく製造販売されるCJDハイリスク手技手術機械においては、最新GL2020と添付文書に齟齬がないことが必要である。ここを揃える仕組みが確立しないとどこまでも医療現場の混乱に歯止めがかからない。現在の状況を検証する目的で、最近国内で使用が可能となった脳神経外科手

術支援ロボットの洗浄滅菌に関する推奨状況を調査した。

B. 研究方法

（1）製造販売業者（オリンパスメディカルシステム株式会社）の全面協力を得た。同社が販売先に対して訪問調査による聞き取り調査を行い、調査結果の提供を匿名化情報として受けた。調査期間は令和5年5月から同年10月である。①軟性内視鏡ビデオスコープVEF-Vの滅菌方法②院内滅菌をしているか・各施設におけるCJDガイドライン対応状況に関する自己評価、がそれぞれの滅菌方法に分けて調査された。

（2）過去5年以内に製造販売が開始された脳神経外科手術支援ロボットの添付文書ならびに製品マニュアルを調査した。調査時期は令和6年1月。

（倫理面への配慮）

特段の配慮を要すべき点はない。

C. 研究結果

1) 軟性内視鏡ビデオスコープ

これまで軟性内視鏡ビデオスコープVEF-Vが販売された300施設を検討対象とした。このうち170施設から回答を得た。

- ① VEF-V(n=170)の滅菌方法は以下の通り
 ステラッド100S（71施設42%）
 EOG(77施設45%)

その他(22施設13%)

*その他、には過酸化水素滅菌器のうち最新GL2020に準拠していないもの、ホルマリン滅菌器、などが含まれる。

② ステラッド100S採用施設(n=71)では

(ア) 70施設99%が院内滅菌実施

(イ) 最新GL2020遵守自己評価は

- ① 遵守できている 46施設65%
- ② 今後対応可能 19施設27%
- ③ 対応困難 2施設3%
- ④ 無回答 4施設5%

EOG採用施設 (n=77) では

(ア) 59施設77%が院内滅菌実施

(イ) 最新GL2020遵守自己評価は

- ① 遵守できている 7施設9%
- ② 今後対応可能 17施設22%
- うち5施設はステラッド100S保有
- ③ 対応困難 26施設34%
- ④ 無回答 27施設35%

その他採用施設 (n=22) では

(ア) 18施設82%が院内滅菌実施

(イ) 最新GL2020遵守自己評価は

- ① 遵守できている 1施設4%
- ② 今後対応可能 3施設14%
- うち2施設はステラッド100S保有
- ③ 対応困難 14施設64%
- ④ 無回答 4施設18%

2) 手術支援ロボット

調査対象である脳神経外科手術支援ロボットシステムはそれぞれ①ROSA Oneロボットシステム(ジンマー・バイオメット合同会社, 2019年11月販売開始) ②Cirq ロボットアームシステム(ブレインラボ株式会社, 2021年2月販売開始) ③ステルス Autoguide(日本メドトロニック株式会社, 2020年9月販売開始)、の3機種である。これらの手術支援ロボットには手術野に直接触れるアタッチメント部分があり、鋼製小物同様の取り扱いである。添付文書・製品マニュアルに示される洗浄滅菌方法を検証した。

① 添付文書第2版(2021年9月)を検証した。

『本品がハイリスク手技に使用された場合には、プリオン病感染予防ガイドラインに従った洗浄、滅菌を実施すること。』との記載がある。しかしながら、添付文書には洗浄滅菌の具体的方法は記載されておらず、マニュアル(ROSA 第1版洗浄と滅菌マニュアル)参照することになっている。

当該マニュアルにはプレバキューム・132度・4分間(暴露)・最低20分間(乾燥)との記載である。この記載条件は最新GL2020を充足していない。

② 添付文書第2版(2021年10月)を検証した。『本品がハイリスク手技に使用された場合には、プリオン病感染予防ガイドラインに従った洗浄、滅菌を実施すること。』との記載がある。しかしながら、添付文書には洗浄滅菌の具体的方法は記載されておらず、マニュアル参照することになっている。

当該マニュアルには2つの条件が記載されている

(A) 132度・滅菌時間5分以上・乾燥時間20分以上

(B) 134度・滅菌時間3.1分以上・乾燥時間20分以上

この記載条件は最新GL2020を充足していない。

③ 添付文書第3版(2023年8月)を検証した。警告(適用対象(患者))『クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)に罹患しているあるいは罹患が疑われる患者へ使用しないこと[別の患者や術者に感染する可能性がある]。』との記載がある。

滅菌可能な器具を高圧蒸気滅菌するパラメータの例として、前真空方式・132℃・4分・乾燥時間30分以上、とある。

CJDハイリスク手技における最新GL2020によるスタンダードプリコーションの概念を示しておらず、かつ、記載条件は最新GL2020を充足していない。

D. 考察

1) 軟性内視鏡ビデオスコープ

最新GL2020において推奨されている軟性内視鏡ビデオスコープの滅菌方法はステラッド100S(あるいは50S)を2回行う方法である。この方法以外、すなわちEOG滅菌やその他の方法、では最新GL2020を満たさない。ステラッド100S2回法はGL2008に示される方法と同一である。しかしステラッド100Sは一世代前の過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌器であり、システム維持が多くの施設で問題である。新規導入となればさらにハードルが高い。ステラッド100Sを外委託している施設は1施設であり、委託受け入れ施設が極めて少ないことが予測される。ステラッド100S以外の洗浄滅菌工程を選択して外委託しているのは22施設13%であるが、ステラッド100S工程を外委託することは現状では大きく期待できない。可能であれば、ステラッド100S外委託拠点を構築することは一つの解決になると考えられるのだが、現状ではステラッド100S(50S)がメンテナンス体制とともに供給継続されることが必須である。

軟性内視鏡ビデオスコープを使用している調査対象施設のわずかに42%、半数に満たない施設が最新GL2020を充足しており、58%が軟性内視鏡ビデオスコープの洗浄滅菌条件をクリアできていない。最新GL2020による軟性内視鏡ビデオスコープの洗浄滅菌方法はGL2008に示す方法と同一であり、過去15年以上にわたる医療現場の苦心が伺える。この一方で、最新GL2020を遵守できないと考えられる施設における自己評価では最新GL2020を遵守できているとの評価が8施設8%にのぼる。今回の調査研究結果においては、回答者属性情報がないものの、依然として最新GL2020が一部において正しく理解されていない実態が窺える。

これまで医療者側（医師・看護師・滅菌担当者等および関連学会）からのGL周知徹底を行ってきたが、これからはさらに製造販売業者に対する周知徹底を行い、製造販売業者を介した医療者に対する更なる周知をはかるあらたな取り組みを行い、最新GL2020の更なる周知徹底を図る必要がある。新たな試みが、更なる周知徹底の機会につながることを期待したい。

製造販売業者（オリンパスメディカルシステム株式会社）の情報では、最新GL2020を想定した次世代機器の開発が検討されている。汎用性の高い現行の過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌器に対応できる次世代機器開発には大きな期待が寄せられる。しかし開発には大きな予算と時間がかかり、開発完了までには不確定要素が多い。

脳神経外科医療現場においては、我が国が誇る軟性内視鏡ビデオスコープをこれまで以上に活用した臨床活動を継続されたい。このためにも最新GL2020による洗浄滅菌方法を確保することが一義的に求められる。洗浄滅菌方法確保までの暫定的対処法のひとつは、軟性内視鏡ビデオスコープ以外の鋼製小物等はすべて最新GL2020により対応し、なおかつ当該手術で使用される医療機器をすべて追跡可能にしておきトレーサビリティを確保すること、可能な限りの手術器械をディスプレイ製品とすること、である。当該手術がCJDインシデント事例確定とされた場合は告知対象となるリスク保有可能性者数の10年間フォローアップ等の厳しい対応が求められることは必至だが、フォローアップ対象者数を軟性内視鏡使用者数にまでの逓減につながるからである。手術器械のトレーサビリティ確保は全ての脳神経外科手術の安全性をより高める上で有用である。

2) 手術支援ロボット

近年開発された脳神経外科手術支援ロボット3機種は、その添付文書・製品マニュアルにおいて

いずれも最新GL2020を満足していない実態が明らかとなった。昨今では手術器械の洗浄滅菌を医療機関が外部委託することや、製造販売業者が貸出機器の形で医療機関に一時的に提供することが少なからずある。添付文書・製品マニュアル内容を最新GL2020に揃えておくことは、エラー抑止に直結する。

外国製医療機器を我が国で製造販売を承認する過程において、グローバルで承認された添付文書内容を逐語訳して日本国内市場に提供されることが想定される。しかし我が国のプリオン病対策は外国のそれとは違う。ゆえに我が国の実情に合わせた洗浄滅菌条件が併記される（あるいはそこまで至らない）と想像するが、この併記に日本のプリオン病対策にそぐわない記載が残ってしまうと現場の混乱と不理解につながる。不要な記載は削除されたい。

添付文書と最新GL2020の記載内容には齟齬がないことが必須である。このうえで製造販売業者には最新GL2020をよくご理解いただき、記載内容を改訂いただくことが求められる。硬膜を貫通する手術手技はCJDハイリスク手技なので、硬膜下操作を伴う脳神経外科手術器械はすべて最新GL2020に従う必要がある。プリオン病に感染している患者が発症前に脳神経外科手術をうける事例がこれまで相当数あることを考えれば『クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）に（中略）罹患が疑われる患者』という記載は極めて不十分であることがわかる。脳神経外科手術を受ける患者に、手術時点で近い将来のCJD発症が否定できる患者は新生児等の例外を除いて存在しない。脳神経外科手術器械はスタンダードプリコーションとして例外なくプリオン病対応洗浄滅菌が必要である。

これまでは既存手術器械の添付文書を点検する作業を行っていたが、今回の調査では最近製造販売が承認された手術器械の添付文書においても最新GL2020に準拠していない文書が新造されており、何らかの手をうたねば無為な作業が増えるばかりである。新しくCJDハイリスク手技に供される手術器械を承認する過程では、最新GL2020に準拠しているかを審査内容に盛り込むことで、改正を行っても次から次に問題が生まれる状況に終止符をうつ動きが必要である。製造販売業者に対しては、通知等で対応することを検討されたい。

E. 結論

脳神経外科手術はCJDハイリスク手技である。CJDハイリスク手技に供される手術器械は最新GL2020に従って洗浄滅菌を行い、トレーサビリティを確保することを再確認する。当該手術器械

の添付文書・製品マニュアルは、最新GL2020条件のみが記載されることが、医療現場の混乱を防止する観点から必要である。このために、製造販売業者に対して最新GL2020内容の周知徹底するよう促すこと、新規申請のCJDハイリスク医療機器承認においては添付文書・製品マニュアルが最新GL2020と整合性がとれているか審査に盛り込むこと、現行の医療機器の添付文書・製品マニュアルについては我が国の対策にあわない記載を削除すること、が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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. 脳神経外科手術における二次感染予防のポイント. 第82回日本脳神経外科学会学術総会. 2023 (学術委員会企画 プリオン病と変性疾患) (口演)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

**プリオン病における「周期性同期性放電（PSD）」のサーベイランス情報としての価値
 ：サーベイランス委員会で得られた統計解析データからの続報**

研究分担者：黒岩義之	財務省診療所
研究協力者：原田雅史	徳島大学放射線医学
研究協力者：藤田浩司	徳島大学放射線医学
研究協力者：佐藤克也	長崎大学神経内科
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：阿江竜介	自治医科大学公衆衛生学
研究協力者：北本哲之	東北大学病態神経学
研究協力者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：村井弘之	国際医療福祉大学神経内科
研究協力者：春日健作	新潟大学神経内科
研究協力者：三條伸夫	東京医科歯科大学神経内科
研究協力者：太組一朗	聖マリアンナ医科大学脳神経外科
研究協力者：平井利明	帝京大学溝口病院神経内科・脳卒中センター
研究協力者：藤野公裕	帝京大学溝口病院神経内科・脳卒中センター
研究協力者：山崎敏正	九州工業大学情報工学部生命化学情報工学研究科
研究協力者：竹岡知将	九州工業大学情報工学部生命化学情報工学研究科
研究協力者：山田正仁	九段坂病院
研究協力者：高尾昌樹	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター

研究要旨

（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：3682例の検討）

周期性脳波異常（PSD）は拡散強調画像 MRI や脳脊髄液蛋白検査とともにプリオン病診断の
 かなめである。CJD サーベイランスにおける 3682 例の脳波データを解析した。3682 例の内訳
 は孤発性 CJD が 2016 例、遺伝性 CJD が 550 例、硬膜移植後 CJD が 25 例、non-CJD が 1091
 例であった。遺伝性 CJD (550 例) の内訳は V180I 変異が 330 例、P102L 変異が 76 例、E200K
 変異が 71 例、M232R 変異が 66 例、P105L 変異が 7 例であった。PSD の出現頻度は CJD 全
 体で 59%、孤発性 CJD で 69%、遺伝性 CJD で 21%、硬膜移植後 CJD で 60%、non-CJD で
 11%であった。遺伝性 CJD における PSD 頻度の出現頻度は P105L 変異で 0%、V180I 変異で
 3%、P102L 変異で 11%、M232R 変異で 70%、E200K 変異で 75%であった。PSD 頻度の群間
 比較では total CJD > non-CJD ($p < 0.0001$)、孤発性 CJD > 遺伝性 CJD ($p < 0.0001$) であつた。
 PSD の出現事象は基底核の MRI 高信号出現事象とよく相関し、RT - QUIC 陽性事象ともよく
 相関した。PSD の出現事象と RT - QUIC 陽性事象はいずれも MRI 高信号が大脳皮質と基底核
 に同時出現することとよく相関した。PSD なし、MRI 高信号が大脳皮質・基底核の両方に同時
 出現、14 - 3 - 3 蛋白陽性、タウ蛋白陽性、RT - QUIC 陰性の場合、V180I 変異 CJD である
 ことが多かった。PSD なし、MRI 高信号が大脳皮質・基底核ともになし、プリオン病の家族歴
 ありの場合は、P102L 変異 CJD あるいは P105L 変異 CJD であることが多い。CJD の進行に
 つれて、PSD が陰性から陽性になる場合、MRI 高信号出現部位が大脳皮質のみから大脳皮質と
 基底核両方に変化することが多かった。PSD がみられた非 CJD 疾患としててんかん重積、レ
 ビー小体型認知症、アルツハイマー病、自己免疫性脳炎、橋本脳症などがあつた。

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：3682 例の検討)

プリオン病における「周期性同期性放電 (PSD)」サーベイランス情報としての価値をサーベイランス委員会で得られた統計解析ビッグデータで明らかにする。

B. 研究方法

孤発性 CJD (2016 例)、遺伝性 CJD (550 例)、硬膜移植 CJD (25 例)、non-CJD (1091 例)、計 3682 例のサーベイランスにおける脳波を解析した。遺伝性 CJD (550 例) の内訳は V180I 変異が 330 例 (60%)、P102L 変異が 76 例 (14%)、E200K 変異が 71 例 (13%)、M232R 変異が 66 例 (12%)、P105L 変異が 7 例 (1%) であった。

(倫理面への配慮)

臨床研究倫理指針を遵守した。

C. 研究結果

PSD 頻度は CJD 全体で 59%、孤発性 CJD で 69%、遺伝性 CJD で 21%、硬膜移植後 CJD で 60%、non-CJD で 11% であった。遺伝性 CJD の内訳ごとの PSD 頻度は P105L 変異で 0%、V180I 変異で 3%、P102L 変異で 11%、M232R 変異で 70%、E200K 変異で 75% であった。non-CJD 群の PSD 頻度は 11% で、PSD がみられた non-CJD 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 頻度の群間比較では total CJD > non-CJD ($p < 0.0001$)、孤発性 CJD > 遺伝性 CJD ($p < 0.0001$) であった。PSD の出現事象は基底核の MRI 高信号出現事象とよく相関し、RT - QUIC 陽性事象ともよく相関した。PSD の出現事象と RT - QUIC 陽性事象はいずれも MRI 高信号が大脳皮質と基底核に同時出現することとよく相関した。

PSD なし、MRI 高信号が大脳皮質・基底核の両方に同時出現、14 - 3 - 3 蛋白陽性、タウ蛋白陽性、RT - QUIC 陰性の場合、V180I 変異 CJD であることが多い。PSD なし、MRI 高信号が大脳皮質・基底核ともになし、プリオン病の家族歴ありの場合、P102L 変異 CJD あるいは P105L 変異 CJD であることが多い。CJD の進行につれて、PSD が陰性から陽性になる場合、MRI 高信号出現部位が大脳皮質のみから大脳皮質と基底核両方に変化することが多かった。

D. 考察

CJD における PSD の出現は基底核の障害、ならびに大脳皮質と基底核のネットワーク障害と

よく相関する。CJD における PSD 出現は RT - QUIC 陽性事象ともよく相関した。PSD、MRI、脳脊髄液蛋白の検査結果の組み合わせパターンはプリオン病の病型診断に役立つ。たとえば「PSD なし、大脳皮質・基底核の両方に MRI 高信号、14 - 3 - 3 蛋白陽性、タウ蛋白陽性、RT - QUIC 陰性」というパターンは V180I 変異 CJD の診断を支持する。また「PSD なし、MRI 高信号が大脳皮質・基底核ともになし、プリオン病の家族歴あり」というパターンは P102L 変異 CJD あるいは P105L 変異 CJD の診断を支持する。PSD と MRI の経時的フォローは CJD の進行を捉えるのに役立つ。PSD は拡散強調画像 MRI や脳脊髄液蛋白とともにプリオン病診断のかなめであり、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。

E. 結論

プリオン病における PSD の出現頻度は MRI 高信号が大脳皮質と基底核に同時出現することとよく相関する。プリオン病における PSD の出現頻度は脳脊髄液の RT - QUIC 陽性所見とよく相関する。孤発性 CJD (2016 例)、遺伝性 CJD (550 例)、硬膜移植 CJD (25 例)、non-CJD (1091 例)、PSD 頻度の統計学的検定では total CJD > non-CJD ($p < 0.0001$)、孤発性 CJD > 遺伝性 CJD ($p < 0.0001$) であった。V180I 変異 CJD の診断では大脳皮質・基底核の両方に MRI 高信号があるのに PSD が出現しない、14 - 3 - 3 蛋白とタウ蛋白の両方が陽性であるのに RT - QUIC が陰性という特異なパターンを示すことが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takeoka C, Yamazaki T, Kuroiwa Y, Fujino K, Hirai T, Mizusawa H. Functional connectivity and small-world networks in prion disease. IEICE Trans Inf and Syst, 2023;E106-D (3):427-430.

2. 学会発表

- 1) 山田昌興, 富田雄介, 岩本直高, 竹田理々子, 中根 一, 黒岩義之: 脳アミロイドアンギオパチーによる皮質下出血の特徴. 第 48 回日本脳卒中学会学術集会. 2023

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

**遺伝性プリオン病の
 発症前遺伝学的検査と着床前遺伝学的検査の動向**

研究分担者：田村智英子 FMC東京クリニック

研究要旨

遺伝性プリオン病は、プリオン病全体の約15%を占める。プリオン病のサーベイランス事業を通じてプリオン蛋白遺伝子（*PNRP*）の解析が行われ遺伝性プリオン病と判明した場合、患者の血縁者における発症前遺伝学的検査や、未発症病的バリエント保持者が挙児を考える際の着床前遺伝学的検査に関する話し合いが必要になることがある。本年度は、そうした人々の相談の対応状況、および、本邦における着床前遺伝学的検査（PGT-M）の動向についての情報をまと

A. 研究目的

遺伝性プリオン病に関する相談に応じる際に、発症前遺伝学的検査、着床前遺伝学的検査についての話し合いが必要になることがある。そうした話し合いに必要な情報をまとめて、関係者の間で共有することを目的とした。

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

（1）遺伝性プリオン病の相談、発症前遺伝学的検査対応の流れ

当院では、電話、メール、Webからの連絡などで相談があるが、その後、簡単な話は電話で対応、詳しい話し合いが必要になったら、Zoomまたは対面で、遺伝カウンセリング面談を実施してきた。

発症前遺伝学的検査を検討する場合は、以下の流れで対応している。

（面談1回目）

疾患についての基本情報の確認を行う。プリオン病の自然歴、診断、治療の実際、遺伝性プリオン病の遺伝形式、浸透率、遺伝学的検査の流れに

ついて情報を提供する。また、結果が陽性だった場合のその後の方針として、たとえば、結婚しない、子どもをもうけない、PGT-M、出生前診断、養子、第三者からの精子・卵子の利用による挙児計画などの選択肢について、費用や具体的な利用方法なども含めて情報を提供し、話し合う。心理的な状況、家族関係についても聴取し、遺伝学的検査を受けることによる自身の気持ちや家族関係への影響について話し合う。遺伝学的検査前に任意加入の生命保険、医療保険、就業不能保険に入っておくことの必要性も検討。

（面談2回目）

検査を受ける人の心の準備状態、結果を誰と聞くか、結果がわかったら誰に伝えるか、結果を聞くことになる親や兄弟姉妹など周囲の人々の心の準備状況、検査前後でカップル間、親子、兄弟姉妹の関係性が変化する可能性、結果により生活や仕事などの状況が変化する可能性などについて話し合う。

（面談3回目）

積み残し事項の有無について確認後、検査を希望されれば採血へ（必要に応じて面談を追加する場合も）。→遺伝子解析依頼（これまでは東北大に出検）。

（検査後の結果伝達）

陽性例は神経内科に紹介、必要に応じてフォローアップ面談実施。

（2）遺伝性プリオン病相談対応の実施状況

本年度は相談が6件あった。いずれも血縁者でPNRPの病的バリエントが存在する状況（E200K、V180I、M232Rなど）。相談に至った背景状況としては、血縁者が遺伝性プリオン病と診断された直後のケースもあったが、血縁者の病状が進

行したり、他界したことをきっかけとした相談が多かった。

発症前検査を希望した理由としては、自分に同疾患が遺伝しているかどうか知りたい、結婚前に調べておきたい、挙児希望があるので知っておきたい、兄弟姉妹が既に検査を受けたので自分も受けたい、など。

(3) 遺伝性プリオン病相談対応上、注意が必要であると考えられたこと

浸透率が低いことが予想される病的バリエーション（V180I、M232Rなど）が見つかった家系では、遺伝性プリオン病といっても患者の血縁者における発症の可能性が非常に低いことが予想されることについて十分な情報提供が必要と考えられた。また、血縁者がプリオン病で亡くなったばかりで、ご本人の気持ちの整理がどこまでついているか読み切れない場合は注意が必要であった。発症前検査を受けるかどうか迷っている方が、しばらくは検査を受けないことにした場合、どちらつかずの保留状態であることが心理的負担になる可能性があるが、迷っている間は受診されないで、その間の当事者自身での気持ちの整理の仕方などのヒントを提供しておくことと有意義と考えられた。複数の家族によって考えや思いが異なる場合や、親が他界している場合、近い血縁者がいない人が検査を希望された場合なども配慮が必要であった。検査結果によって結婚するしないを決めようとしている場合や、検査結果が陽性であればPGT-Mを希望されているが、女性の年齢が高く、妊娠出産が難しいことが予想される場合なども、丁寧な対応が必要であると思われた。

(4) 着床前遺伝学的検査（PGT-M）をめぐる日本の状況

日本では、PGT-Mに関する法律上の規定はない（禁止されてはいない）が、日本産科婦人科学会（日産婦）の見解、細則に従って実施することが求められている。

日産婦のルールとしては、まず、常勤の臨床遺伝専門医が必要などの条件を満たした施設が、PGT-M実施施設として日産婦の認定を受ける必要がある（認定は5年毎更新）。2023年9月の段階で36施設が認定されているが（大学病院20、公的総合病院2、生殖医療専門施設14）、実際にPGT-Mを行っている施設は10施設未満である。

さらにPGT-Mは、重篤な遺伝性疾患児が出生するケースを対象として1例ごとに日産婦の審査で承認された場合のみ実施できる。重篤性の定義は「原則、成人に達する以前に日常生活を強く損なう症状が出現したり、生存が危ぶまれる状況になり、現時点でそれを回避するために有効な治療法がないか、あるいは高度かつ侵襲度の高い治療を行う必要がある状態」とされているが、「原

則」という語が入っているため、成人発症性の神経疾患のPGT-Mも状況によっては日産婦の審査で承認される可能性もある。ただし、過去に承認された疾患でも社会的状況や心理的状況が異なると承認されない場合があり、症例毎の審査を経ねばならない。日産婦のルールに従わず、内緒でPGT-Mを実施している施設も少数ながら存在するが、費用は変わらず、実施成績も必ずしも高くない。

日産婦の1例毎の審査を受けるためのPGT-Mの申請手続きは非常に煩雑で、実施施設から日産婦に提出する書類は50ページ以上、ときには200ページを超える。PGT-M実施予定施設内の遺伝カウンセリングに加え、第三者施設での遺伝カウンセリングの記録のほか、当該疾患専門医の承諾書、当該疾患関連学会の意見書、地域の福祉職・非医師職の意見書などの提出などが必要になる場合もある。日産婦内の審査で承認された後には、実施施設での倫理委員会の承認を経て実施に至るが、初診時から申請までには、慣れた施設でも約5ヶ月、日産婦への申請から承認を得るまでは最低でも3ヶ月程度かかり、過去には3年以上かかった例もある。承認されてから胚を子宮に移植するまでには6ヶ月以上かかる。

なお、染色体の異数性を調べるPGT-Aは、日産婦が定めた条件（流産2回以上または体外受精不成功2回以上）を満たせば、PGT-Mと併用することができる。

PGT-Mの費用は健康保険適用がなく、150万円以上、ときには1000万円を超える場合もある。

ちなみに海外では、費用面などから希望しない人も多いが、制限はされておらず、イギリスでは子どもの数などの条件を満たせば公費負担でPGT-Mを利用できる。米国のプリオン病当事者団体のサイトでも、PGT-Mの選択肢について情報提供がなされている。

D. 考察

日本で今後、遺伝性プリオン病のPGT-Mの実施例が出てくることを念頭において、罹患者の遺伝学的検査実施時に、ある程度の情報提供が必要かもしれない。また、現状では、プリオン病患者の遺伝子解析で遺伝性が判明してもできないのではないのでしらべないでおこうと考える家族が少なからずいるが、今後PGT-Mの選択肢が利用できるのであればと、患者の遺伝子解析に同意する家族が増えるかもしれない。同時に、血縁者の発症前遺伝学的検査の実施例が増える可能性もある。

現状では実際にPGT-Mを実施できる施設は少なく、日産婦に対する申請手続きも大変で、かつ、承認される保証がないが、プリオン病は大変重篤

な疾患であり、患者のプリオン病が遺伝性であることが判明した際に、希望する血縁者がPGT-Mという選択肢を利用できる状況になっていることは重要である。将来に向けて、血縁者の心理的負担を少しでも減らすために、遺伝性プリオン病のPGT-Mという選択肢を希望する人が円滑に利用できるような体制を整えるべく、プリオン病研究班の専門家の理解、支援も必要かもしれない。

E. 結論

遺伝性プリオン病患者・家族に対する支援の一環として、相談対応の状況、留意点をまとめるとともに、PGT-Mの現状を整理し、考察を加えた。日本において、今後遺伝性プリオン病患者の血縁者支援のあり方や、発症前遺伝学的検査、PGT-Mをめぐる情報提供のあり方の検討が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

〈書籍〉

田村智英子: PGT-Mの遺伝カウンセリング.
In 倉橋浩樹 (編). 着床前遺伝学的検査 (PGT) の最前線と遺伝カウンセリング. メディカルドゥ, 大阪市, 2024年: 168-177.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>濱口 毅</u> , <u>山田 正仁</u>	プリオン病	鈴木則宏	最新ガイドラインに基づく神経疾患 診療指針 2023-2024	総合医学社	東京	2023	545-548
<u>佐藤克也</u>	プリオン病, 遅発性ウイルス感染症	北川一夫/青木正志/小林俊輔	脳神経疾患 最新の治療 2024-2026	南江堂	東京	2023	131-135
<u>佐藤克也</u>	蛋白増幅法の検出法をベースとした神経変性疾患を鑑別できる新規バイオマーカーの開発～蛋白増幅法を利用した神経変性疾患のモデル系の構築を目指して～	祖父江 元		BIO Clinica		2023	53-56
<u>濱口 毅</u>	脳アミロイド血管症 (CAA)	高嶋修太郎、伊藤義彰	脳卒中ハンドブック改訂第4版	診断と治療社	東京	2023	396-400

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nonaka T, Iwasaki Y, Horiuchi H, <u>Satoh K.</u>	Detection limitations of prion seeding activities in blood samples from patients with sporadic prion disease.	BMC Neurol	24(1)	92	2024
Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Tanaka H, Ikeda T, <u>Hamaguchi T</u> , Kakita A, <u>Yamada M</u> , and Ono K.	Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Amyloid- β Elimination from the Brain in Cerebral Amyloid Angiopathy-related inflammation.	J. Alzheimer's Dis	91	1173-1183	2023
<u>水澤英洋</u>	認知症の克服をめざして.	A. Overview. Clin Neurosci	41(9)	1142-46	2023
雑賀玲子, <u>塚本 忠</u> , <u>水澤英洋</u>	緩徐進行性認知症タイプ (MM2-皮質型CJD, V180I遺伝性CJD)	Clin Neurosci	41(9)	1231-34	2023

Hamada S, Takahashi-Iwata I, <u>Satoh K</u> , <u>Kitamoto T</u> , <u>Mizusawa H</u> , <u>Moriwaka F</u> , <u>Yabe I</u> .	Genetic Creutzfeldt–Jakob disease with 5-octapeptide repeats presented as frontotemporal dementia.	Hum Genome Var	10(1)	10	2023
Kobayashi A, Hirata T, Shimazaki T, Munosue Y, Aoshima K, Kimura T, Nio-Kobayashi J, Hasebe R, Takeuchi A, Matsuura Y, Kusumi S, Koga D, Iwasaki Y, Kinoshita T, Mohri S, <u>Kitamoto T</u> .	A point mutation in GPI-attachment signal peptide accelerates the development of prion disease.	Acta Neuropathol	145(5)	637-650	2023
Kai H, Teruya K, Takeuchi A, Nakamura Y, <u>Mizusawa H</u> , <u>Yamada M</u> , <u>Kitamoto T</u> .	Preventive or promotive effects of PRNP polymorphic heterozygosity on the onset of prion disease.	Heliyon	9(3)	e13974	2023
Uchino A, Saito Y, Oonuma S, <u>Murayama S</u> , <u>Yagishita S</u> , <u>Kitamoto T</u> , Hasegawa K.	An autopsy case of variably protease-sensitive prionopathy with Met/Met homogeneity at codon 129.	Neuropathology	43(6)	486-495	2023
Kawaguchi N, Motoda A, Terada T, Usui N, Terada K, Matsubara T, <u>Sato K</u> , <u>Kitamoto T</u> , <u>Murayama S</u> , <u>Obi T</u> .	Bilateral tonic-clonic seizure and focal cortical hyperexcitability in familial Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation of the prion protein.	Epileptic Disord	25(3)	397-405	2023
Shima A, Sakai K, Yamashita F, <u>Hamaguchi T</u> , <u>Kitamoto T</u> , <u>Sasaki M</u> , <u>Yamada M</u> , <u>Ono K</u> .	Vacuoles related to tissue neuron-astrocyte ratio and infiltration of macrophages/monocytes contribute to hyperintense brain signals on diffusion-weighted magnetic resonance imaging in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	J. Neurol. Sci	447	120612	2023
Muroga Y, Sugiyama A, Mukai H, Hashiba J, Yokota H, <u>Satoh K</u> , <u>Kitamoto T</u> , Wang J, Ito S, Kuwabara S.	Cerebral cortex swelling in V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease: comparative imaging study between sporadic and V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease in the early stage.	Prion	17(1)	105-110	2023

Watanabe M, Nakamura K, Saito R, Takeuchi A, Takahashi T, <u>Kitamoto T</u> , <u>Onodera O</u> , Kakita A.	V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease: Severe degeneration of the inferior olivary nucleus in an autopsied patient with identification of the M2T prion strain.	Neuropathology	43(6)	479-485	2023
Kurihara M, Komatsu H, Sengoku R, Shibukawa M, Morimoto S, Matsubara T, Arakawa A, Orita M, Ishibashi K, Mitsutake A, Shibata S, <u>Ishiura H</u> , Adachi K, Ohse K, Hatano K, Ihara R, Higashihara M, Nishina Y, Tokumaru AM, Ishii K, Saito Y, <u>Murayama S</u> , Kanemaru K, Iwata A.	CSF P-Tau181 and Other Biomarkers in Patients With Neuronal Intranuclear Inclusion Disease.	Neurology	100	e1009-e1019	2023
松林泰毅, <u>三條伸夫</u>	急速進行性認知症タイプ(古典的孤発性CJD) D.プリオン病.	J. Clin. Neurosci	41	1226-1230	2023
Kawai H, Matsubayashi T, Yokota T, <u>Sanjo N</u> .	Serial changes of regional cerebral blood flow in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease caused by a Pro-to-Leu mutation at codon 105 in the prion protein gene.	Prion	17(1)	138-140	2023
Amano A, <u>Sanjo N</u> , Araki W, Anraku Y, Nakakido M, Matsubara E, Tomiyama T, Nagata T, Tsumoto K, Kataoka K, Yokota T.	Peripheral administration of nanomicelle-encapsulated anti-A β oligomer fragment antibody reduces various toxic A β species in the brain.	J Nanobiotechnology	21	36	2023
Kishida H, Ueda N, <u>Tanaka F</u> .	The advances in the early and accurate diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and other prion diseases: where are we today?	Expert Rev Neurother	23(9)	803-817	2023
Takeoka C, Yamazaki T, <u>Kuroiwa Y</u> , Fujino K, Hirai T, <u>Mizusawa H</u> .	Functional connectivity and small-world networks in prion disease.	IEICE Trans Inf and Syst	E106-D (3)	427-430	2023

Nakatsu D, Kunishige R, Taguchi Y, Shinozaki-Narikawa N, Osaka K, Yokomizo K, Ishida M, Takei S, Yamasaki S, Hagiya K, Hattori K, <u>Tsukamoto T</u> , Murata M, Kano F.	BMP4-SMAD1/5/9-RUNX2 pathway activation inhibits neurogenesis and oligodendrogenesis in Alzheimer's patients' iPSCs in senescence-related conditions.	Stem Cell Reports	18(3)	688-705	2023
Ota M, Sato N, Nakaya M, Shigemoto Y, Kimura Y, Chiba E, Yokoi Y, <u>Tsukamoto T</u> , Matsuda H.	Relationship between the tau protein and choroid plexus volume in Alzheimer's disease.	Neuroreport	34(11)	546-550	2023
Nakatsu D, Kunishige R, Taguchi Y, Shinozaki-Narikawa N, Osaka K, Yokomizo K, Ishida M, Takei S, Yamasaki S, Hagiya K, Hattori K, <u>Tsukamoto T</u> , Murata M, Kano F.	BMP4-SMAD1/5/9-RUNX2 pathway activation inhibits neurogenesis and oligodendrogenesis in Alzheimer's patients' iPSCs in senescence-related conditions.	Stem Cell Reports	18(5)	1246	2023
Matsubara T, <u>Murayama S</u> , <u>Tsukamoto T</u> , Sano T, Mizutani M, Tanei ZI, Takahashi Y, <u>Takao M</u> , Saito Y.	Parkinson's disease in a patient with olfactory hypoplasia: a model case of "body-first Lewy body disease" providing insights into the progression of α -synuclein accumulation.	J Neurol	270(10)	5090-5093	2023

硬膜関連脳アミロイドアンギオパチー (dCAA) :
ヒト屍体由来硬膜の使用部位とdCAAの発症時期・病像との関連

研究代表者: 九段坂病院内科(脳神経内科) 山田正仁

	dCAA: total	dCAA: dura mater graft to the central nervous system (CNS)	dCAA : use of dura mater to peripheral (non-CNS) tissues	p (CNS vs. peripheral tissues)
Number of patients (male/female)	16* (11/5)	11 (7/4)	5 (4/1)	
Age of patients undergoing medical procedures with use of cadaveric dura mater (years old)	0-17 (4.3±4.8)	0-11 (3.5±4.1)	2-17 (6.2±6.3)	n.s.
Calendar year of use of cadaveric dura mater	1972-1987 (n = 10) (Four received Lyodura®)	1972-1987 (n = 6) (Four received Lyodura®)	1980-1986 (n = 4)	
Causative diseases/medical procedures that required use of cadaveric dura mater	(See right)	Traumatic brain injury (n = 7)/ tumor (n = 2)/ others (n = 2)	Embolization for hemangioma etc. (n = 4)/ transposition of the great arteries (n = 1)	
Age at onset of CAA (years old)	27-51(39.8±7.6)	29-51 (40.0±7.2)	27-51 (39.2±9.3)	n.s.
Duration between use of dura mater and onset of CAA (years)	25-49 (35.4±5.6)	28-49 (36.5±5.6)	25-39 (33.2±5.3)	n.s.

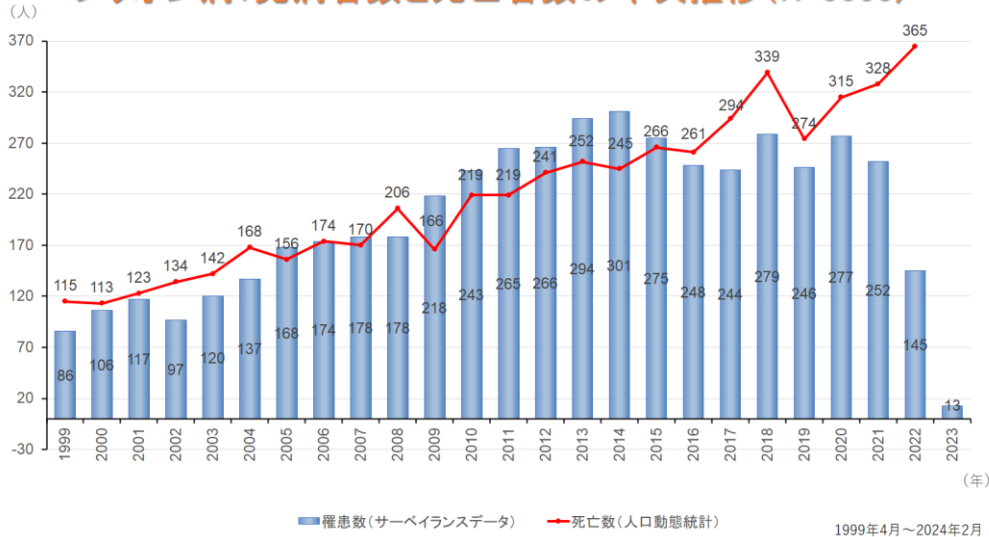
解 説

1. dCAA 16報告例において、硬膜使用からdCAA発症までの潜伏期間やdCAAの病像は、硬膜使用部位が中枢神経系 (CNS) であるか、末梢 (非CNS) であるかによって影響を受けなかった。脳病理でAβ斑やタウ病理を随伴する点がある点も両者に共通であった。
2. CNSへの硬膜使用例では硬膜移植部位とCAA関連脳内出血の初発部位との間に明瞭な関連はなかった。
3. 硬膜使用の部位 (CNS or 末梢、CNS内の移植部位の違い) に関わらず、dCAA発症時には広範囲にCAA病理が存在しているものと推定される。CNSあるいは末梢組織で使用された硬膜中のAβ seedsがどのような時期に、どのような機序でCNS、特にCNS血管に入りCAAを形成していくかについては、今後、未発症で偶発的にCAA病理を有する例を含めて詳細に検討していく必要がある。

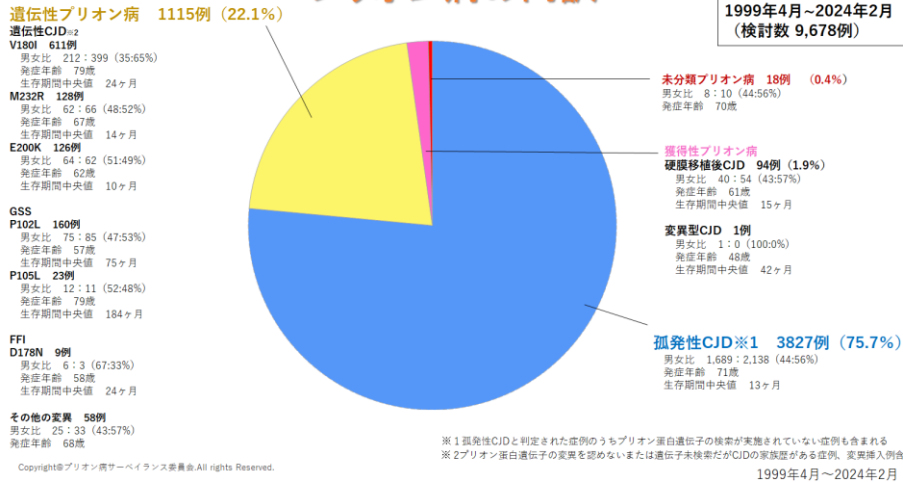
わが国のプリオン病の疫学的実態 (2023年2月現在)

研究分担者： 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋

プリオン病：発病者数と死亡者数の年次推移 (n=5055)



プリオン病の内訳



解説

1. プリオン病サーベイランス委員会は、1999年4月1日から2024年2月9日までに9678例を検討し、5055例をプリオン病と判定した。
2. 病型別にみると孤発性CJD 3827例(76%)、遺伝性プリオン病 1115例(22%)、硬膜移植後CJD 94例(2%)、変異型CJD 1例(0.02%)であった。

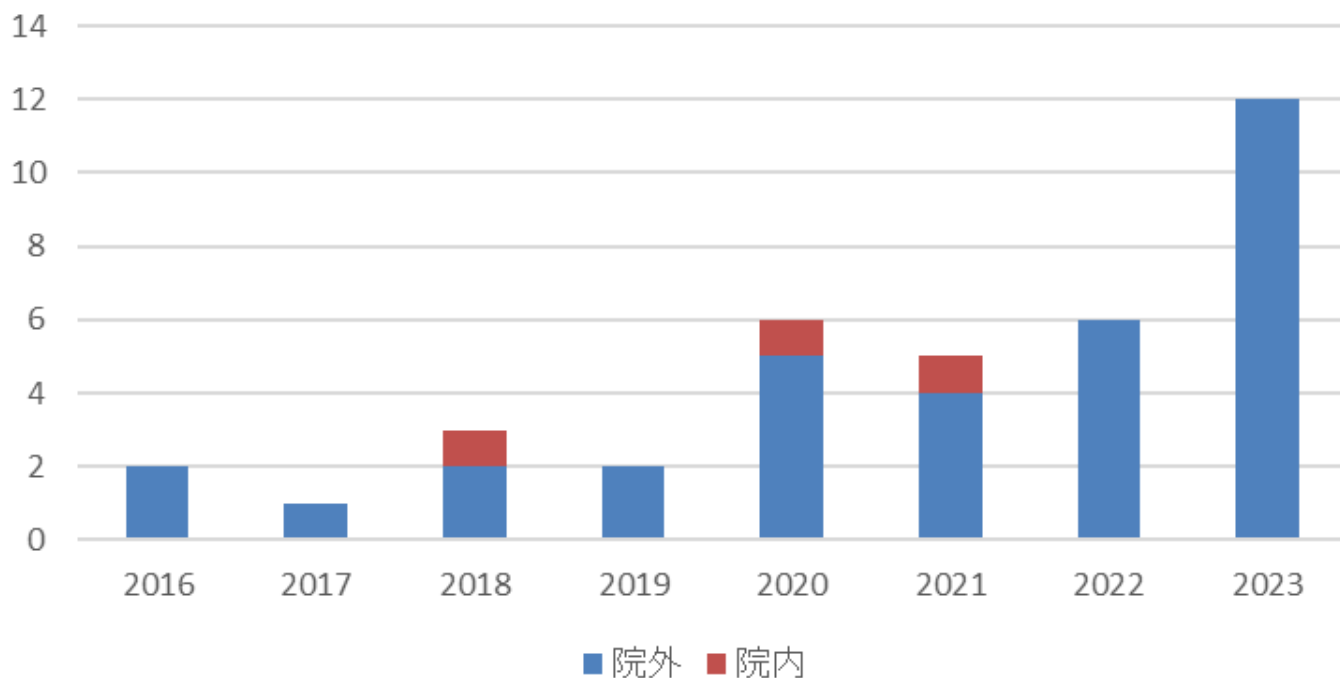
※ 2015年以降、サーベイランス結果が人口動態調査数より少ないのは、調査が完了していないためであり、今後、その差が減っていくものと思われる。

プリオン病病理解剖の推進

研究分担者：国立精神・神経医療研究センター病院

高尾昌樹

NCNPにおけるプリオン病の剖検数



解 説

1. 2020年から特にプリオン病の剖検数は増加し、2023年は年間に12例の解剖を行った。
2. 解剖数の増加は院外からの持ち込み剖検の増加によるものである。
3. 北海道、大阪府、岡山県など遠方からの搬送剖検も含み、遠方からの搬送剖検を実行することが、剖検数の増加につながる。

プリオン病の二次感染リスク者の フォローアップに関する研究

研究分担者： 東京大学医学部附属病院 齊藤延人

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

インシデント事例フォロー状況

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

解 説

1. 令和4年～5年は新規インシデント事案が3例あり随時調査を行った。
2. これまでに21事例がフォローアップの対象となっている。このうち令和4年度末までに13事例の10年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、二次感染の発生はない。
3. 第82回日本脳神経外科学会総会(会長:齊藤延人)にてシンポジウムを開催し、学会内での周知と啓発活動を行った。

サーベイランスの遺伝子解析

研究分担者：東北大学大学院医学系研究科

北本哲之・竹内敦子

変異なし 231例

129M/M, 219E/E 209例

129M/V, 219E/E 13例

129M/M, 219E/K 7例

24bp deletion 2例

変異あり 100例

P102L 4例

D178N 1例

V180I 72例 (129M/V 11例)

E200K 6例 (129M/V 1例, 219E/K 1例)

E200G 1例

V180I, M232R 1例

V210I 1例

M232R 12例 (129M/V 1例)

96bp insertion 1例

120bp insertion 1例

解説

1. 2022年10月1日から2023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、331例でした。
3. プリオン蛋白変異では、依然としてV180I変異が最多である。

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

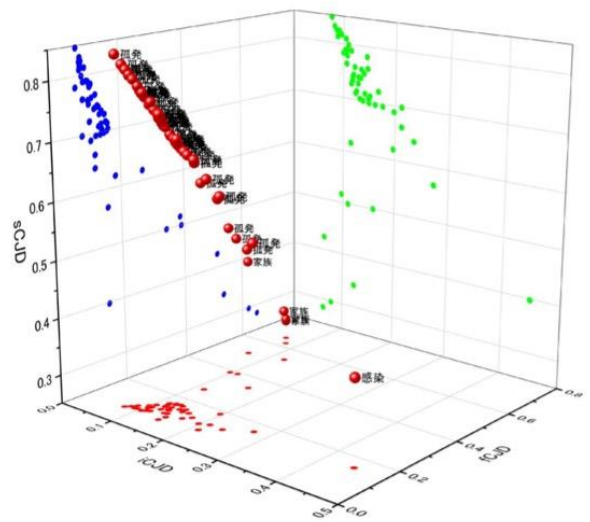
表1 機械学習モデルによる病型別の診断確率

Prediction performance (AUC)					
Fold	1: 孤発	2: 遺伝性	3: 感染性 (乾燥硬膜移植)	Average	
0		0.868	0.951	0.723	0.847
1		0.885	0.957	0.812	0.885
2		0.850	0.911	0.707	0.823
3		0.865	0.932	0.692	0.830
4		0.893	0.992	0.719	0.868
AUC, Mean		0.872	0.949	0.731	0.851
AUC, SD		0.017	0.030	0.047	0.026

表2 病型別における診断への項目の影響度

孤発型		遺伝型		感染型	
Feature	score	weight	Feature	score	weight
ミオクローヌス	0.5374	-0.1491	プリオン蛋白遺伝子検査実施	0.8910	-0.2417
プリオン蛋白遺伝子検査実施	0.5254	-0.2227	進行性痴呆 又は 意識障害	0.8378	-0.2903
意識障害の程度	0.2855	-0.1879	NSE量	0.2236	-0.1708
PSD	0.2490	-0.1533	ミオクローヌス	0.1879	-0.2227
コドシ219の多型 3.0	0.2149	0.4524	プリオン蛋白遺伝子変異有無	0.1874	-0.0227
プリオン蛋白遺伝子変異有無	0.1901	0.5945	PSD	0.1859	0.1170
進行性痴呆 又は 意識障害	0.1440	-0.1878	コドシ219の多型 3.0	0.1325	0.2193
発症時年齢	0.0987	0.0790	精神症状	0.1001	0.0495
細胞数	0.0757	-0.0753	小脳症状 ふらつき	0.0776	0.0389
コドシ219の多型 1.0	0.0749	-0.2333	無動・舞臺状態	0.0695	-0.0200
diffusion 又は FLAIRで高信号	0.0688	-0.0908	diffusion 又は FLAIRで高信号	0.0604	0.0809
硬膜移植	0.0666	0.0908	硬膜移植	0.0530	0.0883
生年月日	0.0505	-0.0309	性別	0.0476	-0.1519
精神症状	0.0504	-0.0690	申請年度 西暦	0.0440	-0.0388
蛋白量増減	0.0501	-0.0300	細胞数	0.0397	-0.0878
NSE量	0.0480	0.0722	細胞外腫瘍	0.0334	0.0240
コドシ219の多型 1.0	0.0365	-0.1068	コドシ219の多型 3.0	0.0229	-0.1885
小脳症状 ふらつき	0.0196	0.0168	生年月日	0.0221	-0.1910
CT MRIで脳萎縮	0.0186	0.0346	蛋白量増減	0.0205	0.0424
髄液タンパク	0.0117	-0.0088	性別	0.0179	0.0244
細胞数	0.0079	0.0344	発症時年齢	0.0131	-0.0182
無動・舞臺状態	0.0071	0.0095	意識障害の程度	0.0097	0.0204
発症時年齢	0.0067	0.0328	コドシ219の多型 3.0	0.0073	-0.0222
使用記録製品名	0.0052	-0.1832	蛋白量	0.0040	-0.0792
性別	0.0043	0.0110	髄液タンパク	0.0056	-0.0047
細胞外腫瘍	0.0039	-0.0184	細胞数増減	0.0051	0.0487
コドシ219の多型 2.0	0.0030	0.0248	CT MRIで脳萎縮	0.0039	-0.0261
蛋白量	0.0025	-0.0522	コドシ219の多型 3.0	0.0035	-0.1240
NSE量	0.0014	-0.0112	発症時年齢	0.0023	-0.0084
コドシ219の多型 3.0	0.0005	-0.0383	使用記録製品名	0.0016	-0.2418
申請年度 西暦	0.0003	-0.0021	コドシ219の多型 1.0	0.0012	0.0578
コドシ219の多型 3.0	0.0001	-0.0381	NSE量	0.0009	0.0087
視覚異常	0.0000	-0.0088	コドシ219の多型 1.0	0.0008	-0.0214
			コドシ219の多型 3.0	0.0001	-0.0049

図1 機械学習モデルによる三次元マッピング



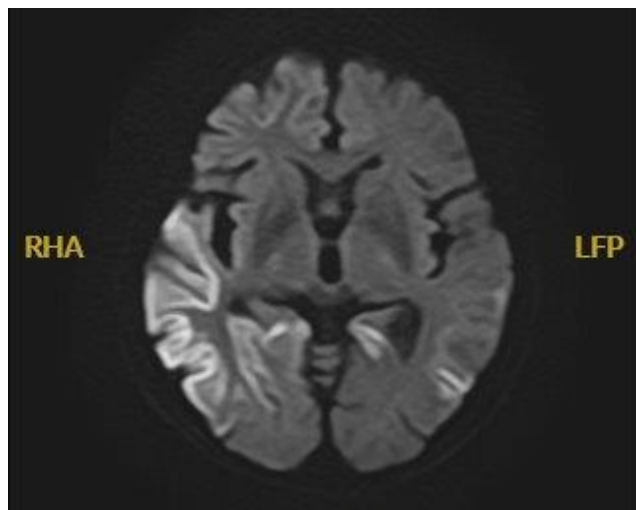
解説

1. 個人票情報を機械学習させることで診断予測モデルを作成した(表1)。診断予測モデルの精度は、全体でAUC 0.851と極めて高い値を示した。なお、感染性CJDではAUC=0.731と予測精度が低い傾向が示された。
2. 機械学習として、Point wise linearモデルを用いることで、病型別に診断に大きく影響する因子を抽出することができた(表2) これにより、3病型の分類に際して、いかなる要素が大きく関与しているかを明らかにした。3病型に共通する要素としてプリオン蛋白遺伝子検査実施が認められた。一方で、ミオクローヌスは、孤発型、遺伝型で上位に位置付けられたが(0.5374, 0.1879)、感染型では低い位置付けとなった(0.0364)。なお、視覚異常は感染性で0.075と高く、遺伝性で0.0179、孤発性で<0.0001と極めて低い傾向が示された。
3. 53例をランダムに選択し、機械学習モデルにより診断確率を算出した後、三次元データプロットを行った(図1)。これにより、sCJD、fCJD、iCJDの病型間の関係性を明らかにすることができた。

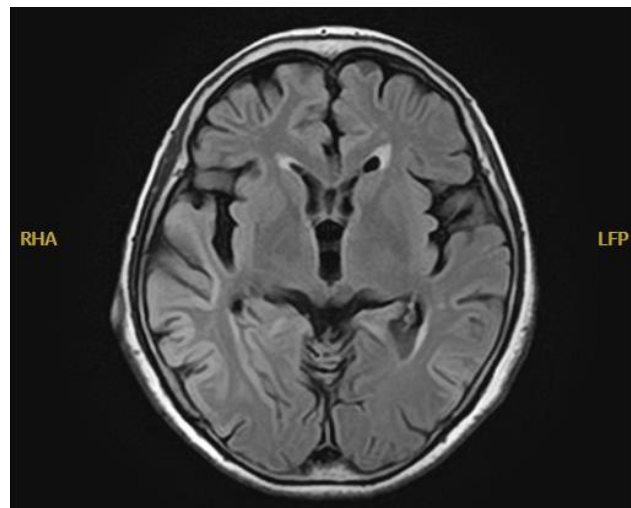
孤発性と遺伝性CJDにおける遺伝子サブタイプによる画像の特徴の検討

研究分担者：徳島大学医歯薬学研究部 原田雅史

V180I遺伝性CJD症例



DWI



FLAIR

V180Iの変異による遺伝性CJDのMRI所見の特徴

- ・DWIで大脳皮質の高信号を認めることが多いが、皮質の浮腫性変化を伴うことが多い。
- ・大脳皮質の異常信号は当初は両側後頭葉の皮質は免れることが多い。
- ・大脳皮質の異常は、DWIでの高信号よりFLAIR像やT2強調像でより目立つことが多い。

解説

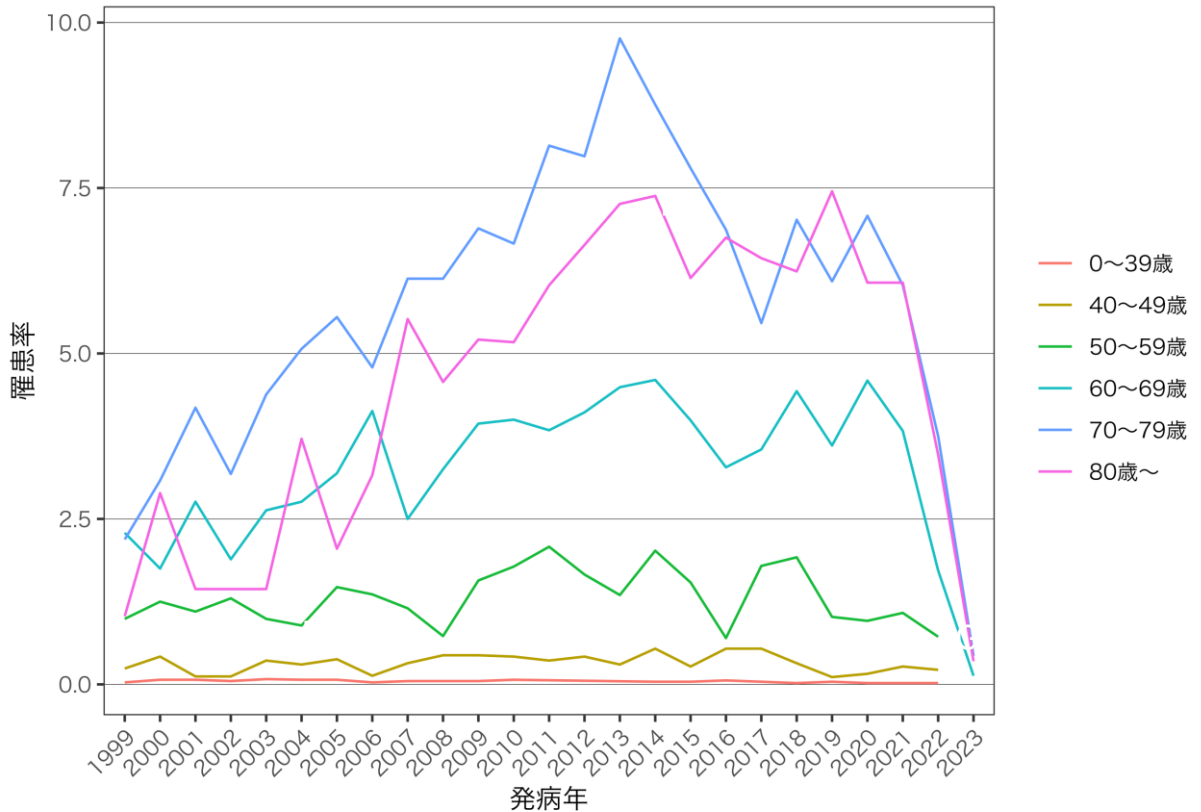
1. V180I遺伝性CJDは、MRI所見によって早期に鑑別できる可能性がある。
2. 昨年の検討から、E200Kは孤発性に比し、頭頂葉、後頭葉、帯状回における拡散制限の頻度が低かった。
3. 孤発性CJDにおけるtype1, tupe2病理の共存に関し、後方視的に画像所見との対応を評価することが可能。
4. MRI所見によって、孤発性CJD、遺伝性プリオン病の病型推計に寄与できることが示唆された。

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～2023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

プリオン病の年齢階級ごとの罹患率の年次推移



*罹患率の単位は人口100万人対年間である。罹患率の分母には国勢調査における人口を使用した。

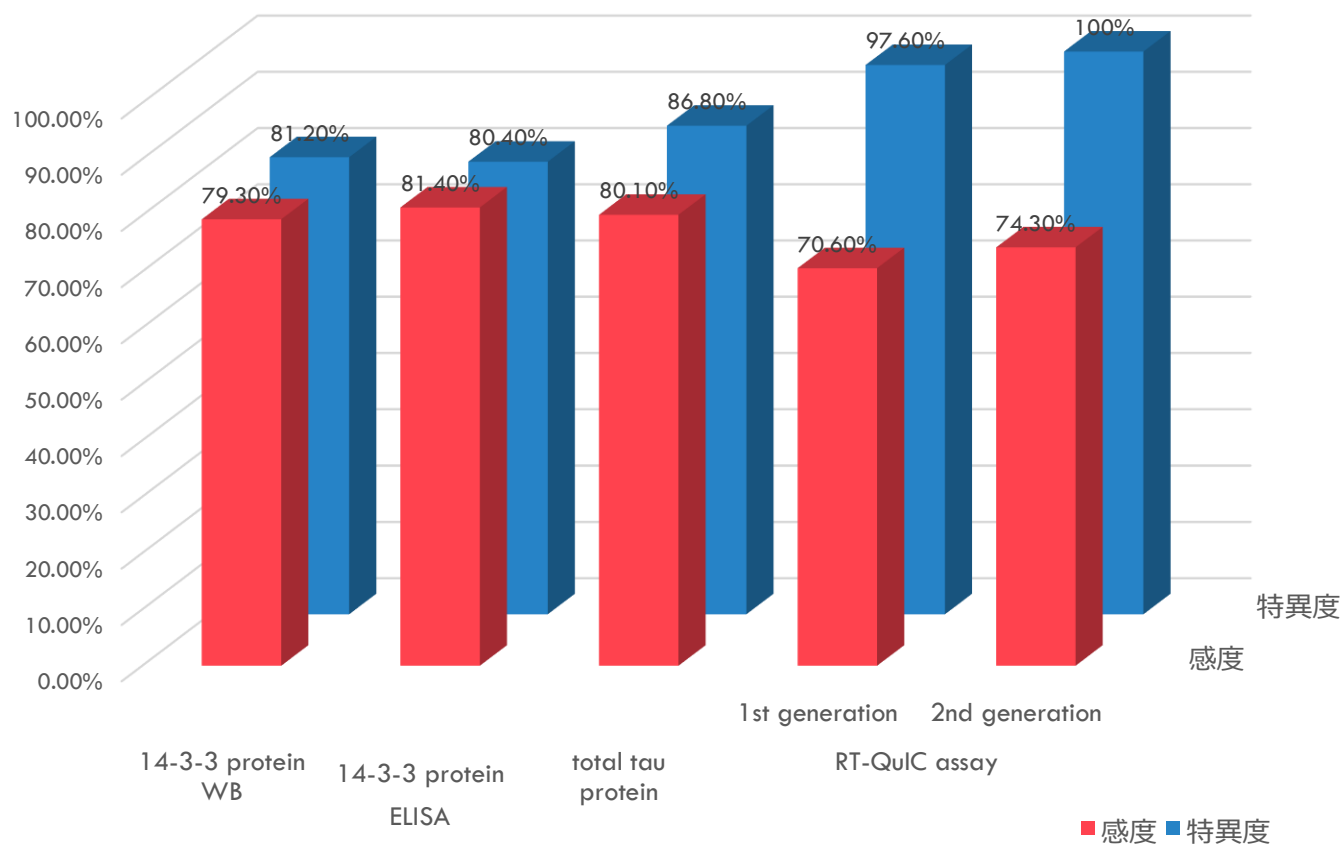
解 説

1. プリオン病の年齢階級ごとの罹患率の年次推移を示した。
2. 主に60歳以上の高齢者で罹患率が増加している。
3. プリオン病の認知度が高まり、高齢者の認知症がプリオン病と診断されることが増えてきたためと考えられる。
4. プリオン病を発症してから、サーベイランスを経て、登録されるまでには数年を要するため、2020年以降の罹患率は減少しているように見える。
5. 2014年以降も罹患率が上昇傾向である可能性もあり、サーベイランスの継続が必要である。

ヒトプリオン病患者の髄液中のバイオマーカーの解析と次世代QuIC法の開発

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

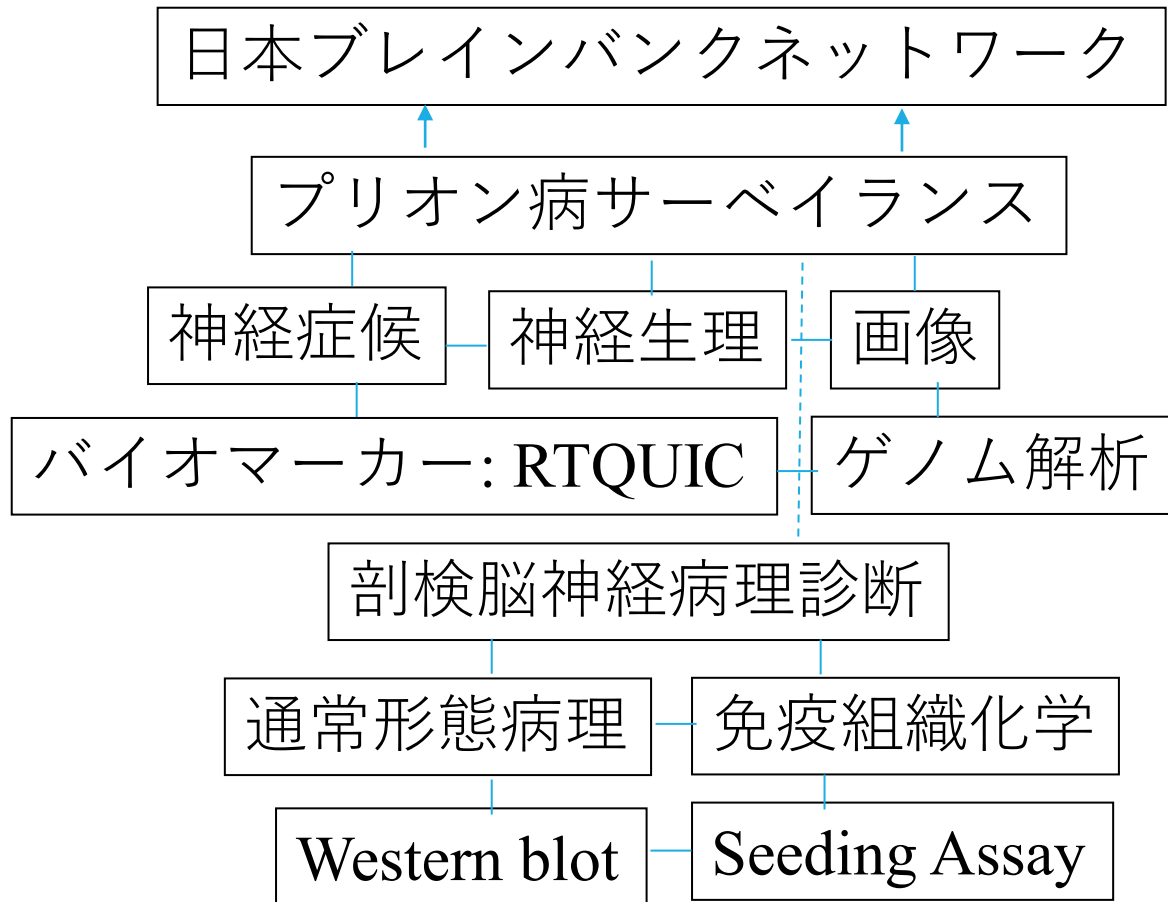


解説

1. EUにおける2nd generation RT-QuICを採用し、反応時間は60時間、温度は55度、CSFは20ulとした。4153検体ではプリオン病は2030症例、非プリオン病では2123症例であり、感度は74.3%、特異度は100%であった。
2. オーストラリアとのサンプルのやり取りでは当教室と同じレベルであったが、しかしながらリコンビナント蛋白の精製度ではオーストラリアに劣っていた。

本邦ブレインバンクの基盤を形成するプリオン病 サーベイランス

研究分担者：東京都健康長寿医療センター 村山繁雄



解 説

1. プリオン病は変性疾患のプロトタイプと現在考えられている。
2. プリオン病サーベイランスは全国の神経学会員、神経病理学会の協力の下、臨床、バイオマーカー、画像、ゲノム解析、剖検病理診断、Western blot、齧歯類への伝播実験による診断システムを構築してきた。
3. これは本邦ブレインバンクネットワークにおける神経病理診断の基盤を形成することで、国際的に高い評価を得ることに貢献している。

手術機械添付文書と最新プリオン病感染予防ガイドラインの 整合性を確保する

研究分担者: 聖マリアンナ医科大学脳神経外科 太組一朗



解説

添付文書・ガイドラインは手術室スタッフがまず参照する文書である。
わかりやすい記載であることが重要で、両者に齟齬があってはならない。

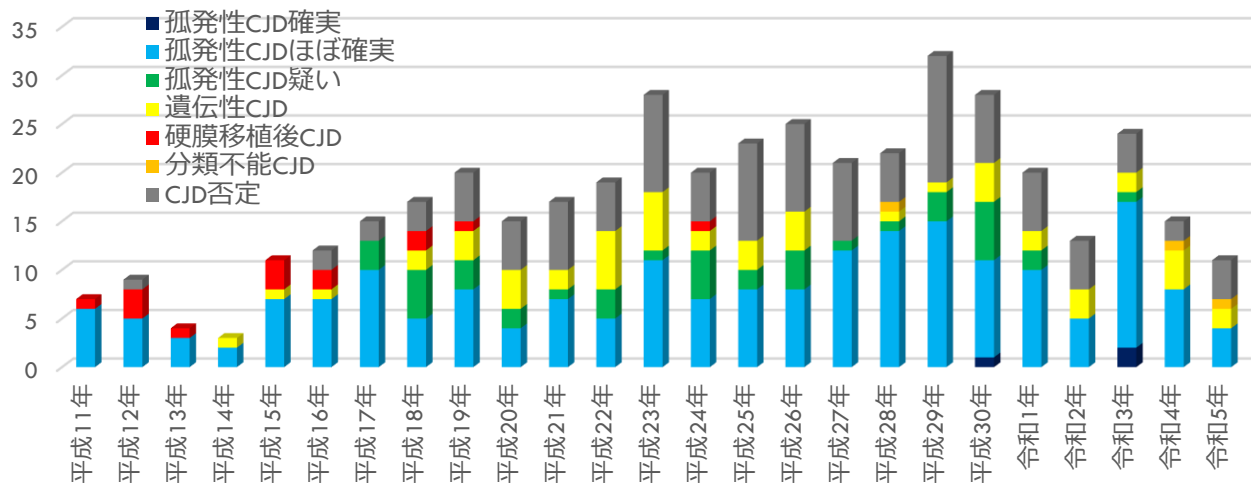
1. 現場医療者においては最新GL2020周知徹底とともに、手術機械トレーサビリティ確保の必要性を再確認されたい。
2. 製造販売業者に対しては最新GL2020周知をはかり、あらたな理解促進チャネルを造る。
3. 新規のCJDハイリスク医療機器申請においては、添付文書・製品マニュアルが最新GL2020と整合性があるか審査に盛り込む。
4. 現行のCJDハイリスク医療機器の添付文書・製品マニュアルでは、我が国の対策にあわない記載を削除する。

令和5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

平成11年～令和5年 CJDサーベイランス 年・病型別患者数 (431名)



令和4年11月～令和5年10月CJDサーベイランス調査(13名)

	孤発性CJD	遺伝性CJD	診断保留CJD	該当せず
例数	5	3	1	4
男：女	3：2	1：2	0：1	1：3
平均年齢（歳）	71.6	77		65.75
備考		V180I: 3例		筋萎縮性側索硬化症 薬剤性パーキンソン症候群 アミロイドアングリオパチー 悪性リンパ腫

解 説

- 2023年度は北海道地区でプリオン病が疑われた13名のサーベイランスを実施しsCJD 5名とgCJD 3名を報告した。
- 北海道地区では2020年および2023年に、運動症状が認知機能障害に先行したV180IバリエーションによるgCJDを2例経験した。
- 痙縮や脊柱後弯といった非典型的な症候があり、他疾患が否定的な場合には、初期に認知症を伴わなくとも、V180Iバリエーションを伴うgCJDの可能性も検討する。

令和5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4-5年度 東北地方 プリオン病疑い症例数



令和4年度

- 青森 7 例
- 岩手 2 例
- 秋田 6 例
- 宮城 8 例
- 山形 4 例
- 福島 2 例
- 計 29 例

令和5年度

- 青森 5 例
- 岩手 1 例
- 秋田 4 例
- 宮城 9 例
- 山形 3 例
- 福島 1 例
- 計 23 例

解 説

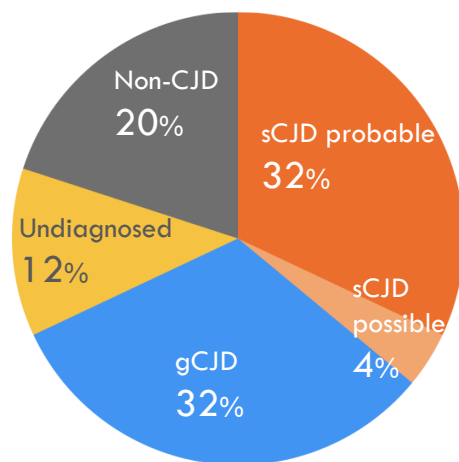
1. 令和5-6年度の東北地方調査症例は52例
2. 遺伝性プリオン病の症例は4例(V180I変異が3例、M232R変異が1例)

2023年度新潟・群馬・長野におけるプリオン病 サーベイランス状況

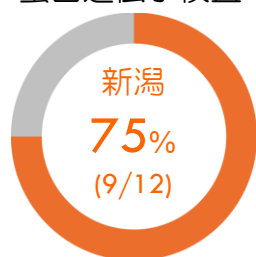
研究分担者：新潟大学 小野寺理

2023年度の新潟・群馬・長野におけるサーベイランス症例の内訳

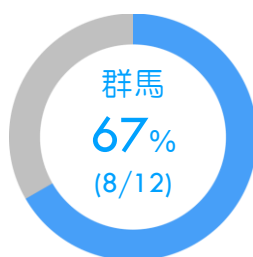
	新潟	群馬	長野	Total
sCJD	7	2	0	9
Definite	0	0	0	0
Probable	6	2	0	8
Possibel	1	0	0	1
gCJD	2	6	0	8
dCJD	0	0	0	0
Undiagnosed	1	2	0	3
non-CJD	2	3	0	5
Total	12	13	0	25



2023年度の新潟・群馬におけるサーベイランス症例に対する
プリオン蛋白遺伝子検査の実施率



(2013～2022年 65%)



(2013～2022年 54%)

解 説

- 1.新潟・群馬・長野3県において、令和5年度にsCJD 9例、
gCJD 8例を確認し、dCJDは認めなかった。
- 2.令和5年度プリオン蛋白遺伝子検査の実施率は、
新潟75%、群馬67%であり、2県において例年に比し実施率は向上した。

けいれん発作様の症状で発症する孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 とてんかん重積における脳波上の差異の解明

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

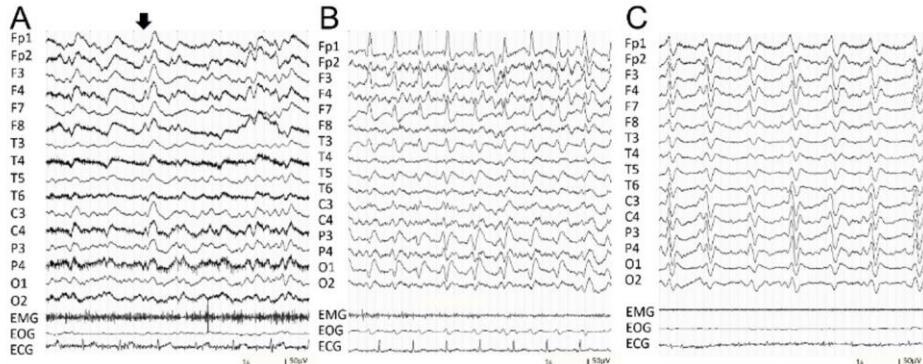
1. MM1/古典型 sCJD群の脳波上のepileptiform discharge およびMM1/古典型 sCJD群、てんかん重積(SE)群における出現頻度

MM1/古典型 sCJDおよびてんかん重積の脳波において、以下の3種類のepileptiform dischargeを解析した。

A. 正中矢状面に沿った対称性の高振幅鋭波または棘徐波複合(central sagittal sporadic epileptiform discharges; CSSEds)

B. lateralized periodic discharges (LPDs)

C. generalized periodic discharges (GPDs)

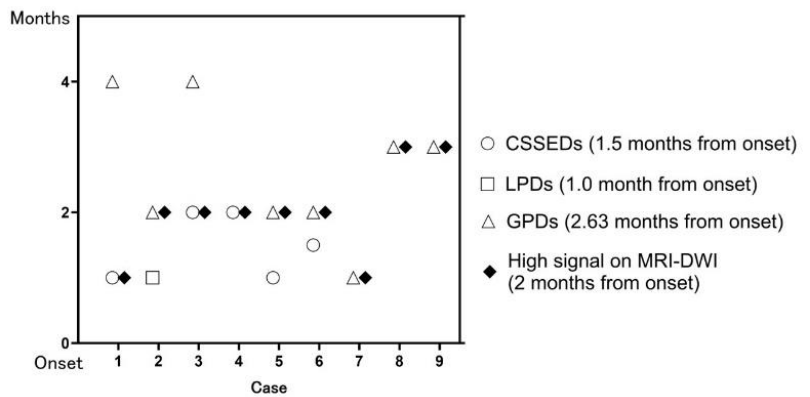


CSSEds	sCJD	SE
陽性	5	1
陰性	4	19

LPDs	sCJD	SE
陽性	1	2
陰性	8	18

GPDs	sCJD	SE
陽性	8	4
陰性	1	16

2. MM1/古典型 CJD群におけるepileptiform discharge出現時期

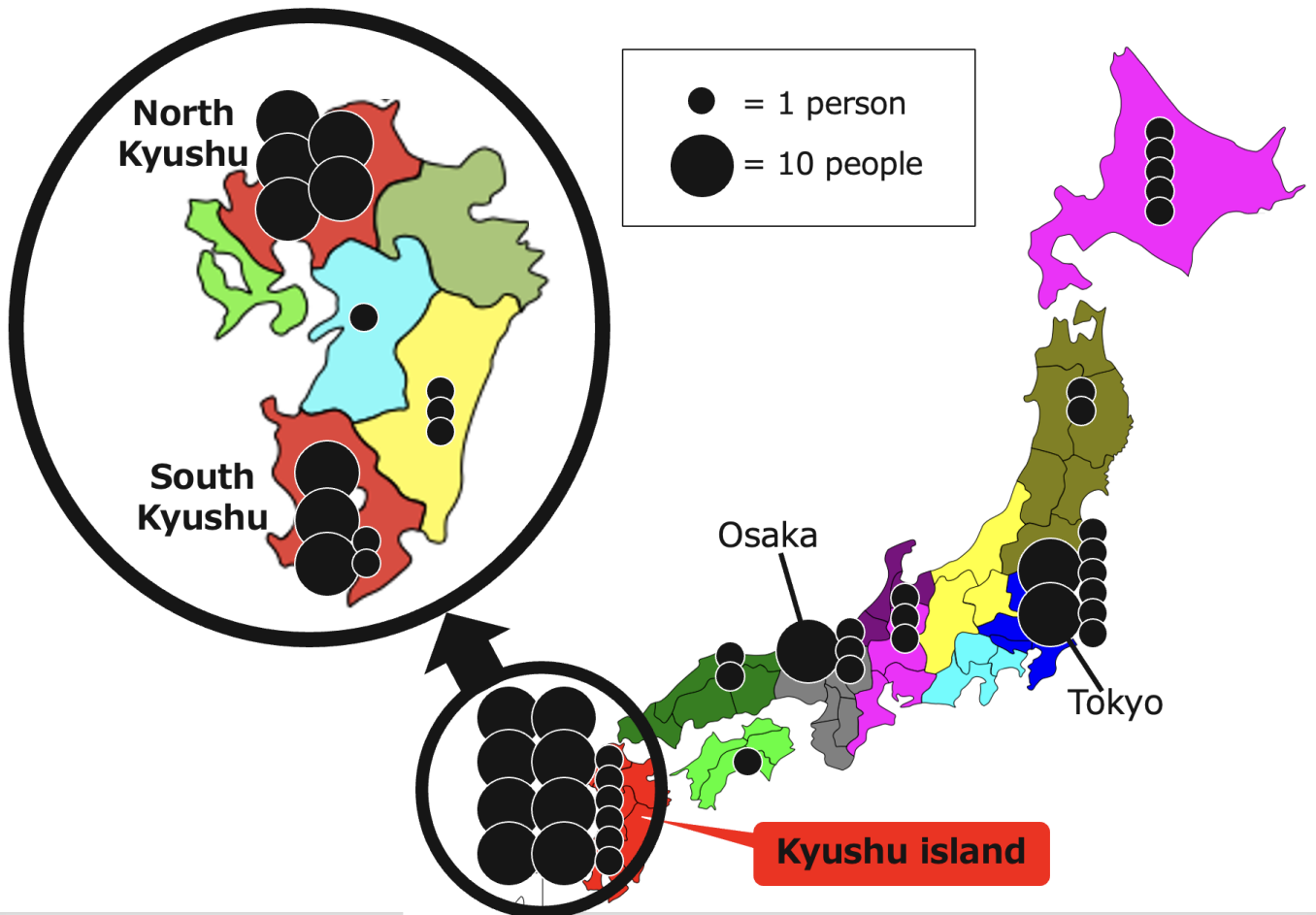


解 説

- CSSEds、LPDs、GPDsのsCJD診断特異度は、SE群との鑑別において、それぞれ95%、90%、80%であった。
- MM1/古典型 CJD群においてCSSEds、LPDs、GPDsは5例(55.6%)、1例(11.1%)、8例(88.9%)に検出され、発症から各epileptiform discharges出現までの平均期間は、それぞれ1.5カ月、1カ月、2.63カ月であった。CSSEds、LPDsの出現はGPDsに先行した。

本邦におけるGSS-P102Lの臨床疫学的検討（続報）

研究分担者： 国際医療福祉大学 村井弘之



解説

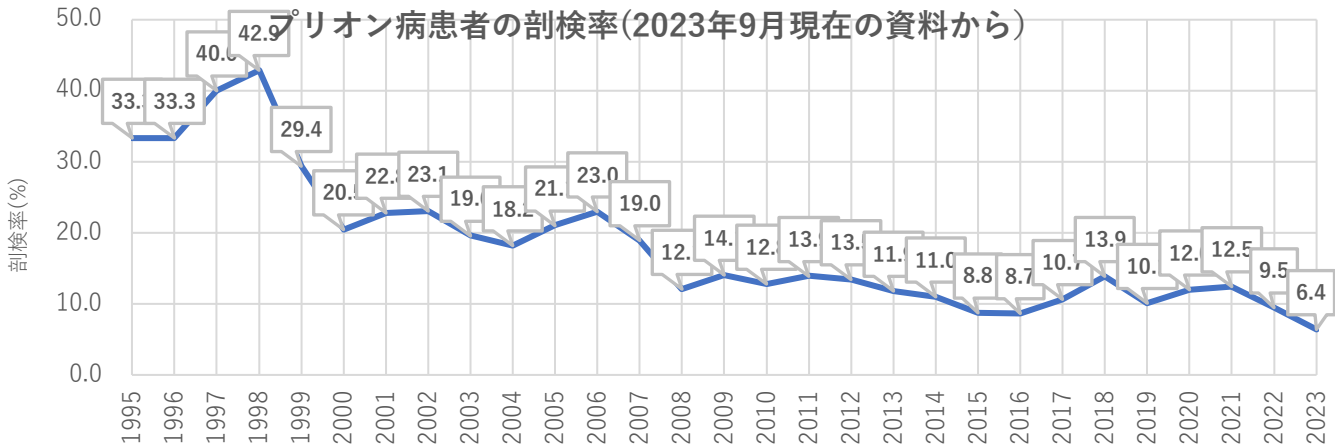
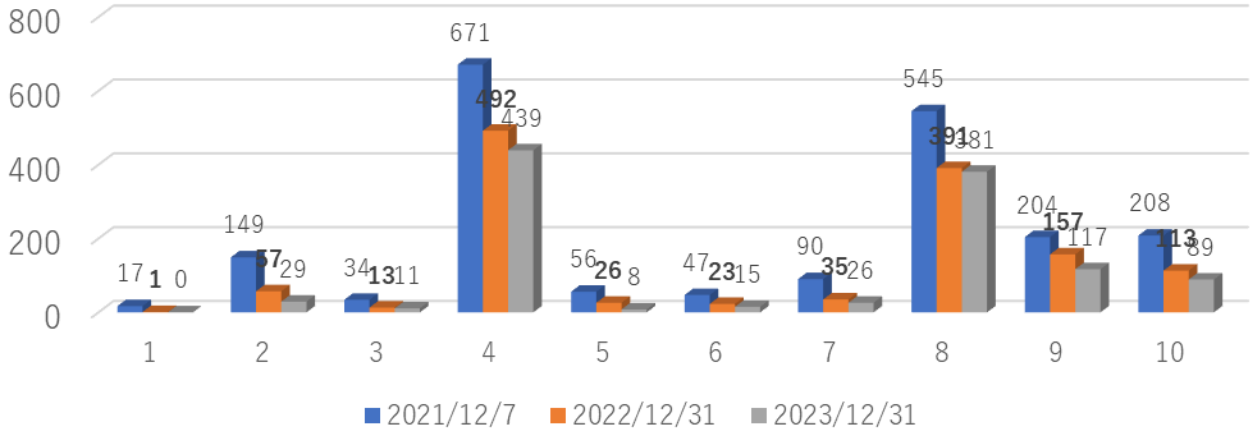
1. 四半世紀におよぶサーベイランスで152人のGSS-P102Lが集積した
2. このうちの77%は九州在住または九州出身であった
3. GSS-P102Lの94%は小脳失調を呈する
4. GSS-P102Lは急速進行型と緩徐進行型があるが、前者のマーカールとしてMRI高信号、脳波PSD、髄液14-3-3陽性があげられる

わが国のサーベイランスの課題とその対策

研究分担者：国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科

塚本忠

ブロック別未検討症例数(2023年12月31日現在)



解説

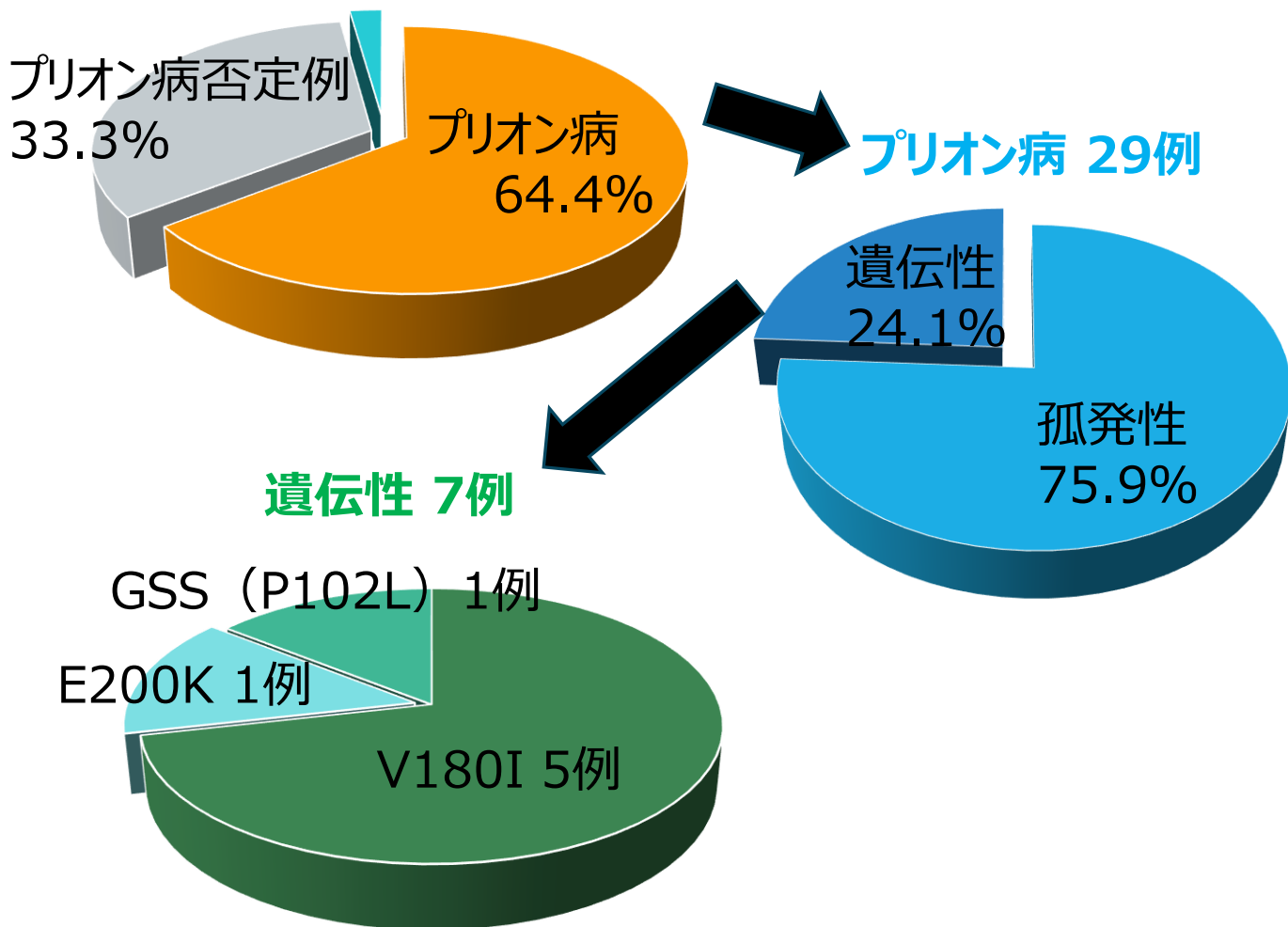
- 従来、調査票が事務局に戻ってきているかどうかということで「未回収例」を捉えていたが、近年のサーベイランスによる罹患数がなかなか死亡統計数に追いつかないことから、昨年度より、委員会で判定が終了しているかという視点で「未検討調査票」を数えなおした。2015年以降の発症症例で多くの「未回収調査票」が発掘された。最近3年間で未検討症例数はかなり減少したが、日本全国のプリオン病の悉皆調査の目標を達成するために、「未検討調査票」症例の調査が必要である。
- 剖検率問題の解決策として、(都道府県をまたいだ)剖検可能な施設のセンター化、サーベイランス委員会病理専門医による出張剖検、関係学会との協力、転院先と事務局との情報交換の活性化などが重要である。最近の剖検率の改善は、サーベイランス委員会病理部門の出張剖検、遺体の搬送による施設を超えた剖検の実施などによるものである。

神奈川・静岡・山梨3県における プリオン病サーベイランス調査2023

研究分担者：横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学

田中章景

調査症例 45例



解説

1. 2023年度の神奈川県・静岡県・山梨県3県調査症例数は45件で、プリオン病と認定されたのは29例(64.4%)、プリオン病が否定されたのは15例(33.3%)であった。
2. 22例が孤発性CJD、7例が遺伝性CJDであった。
3. 遺伝性CJDの内訳は5例がV180I変異、1例がE200K変異、1例がGSS(P102L)であった。
4. 剖検は4例に行われた。

幼少期の屍体硬膜を用いた頭部手術後に若年性脳アミロイドアンギオパチーを発症した症例

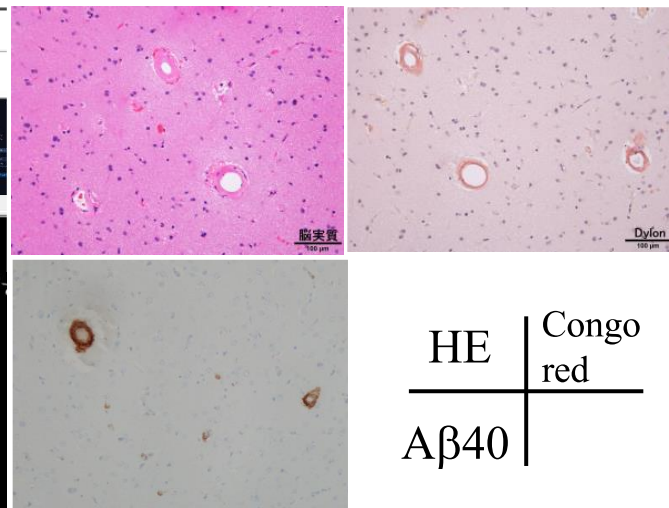
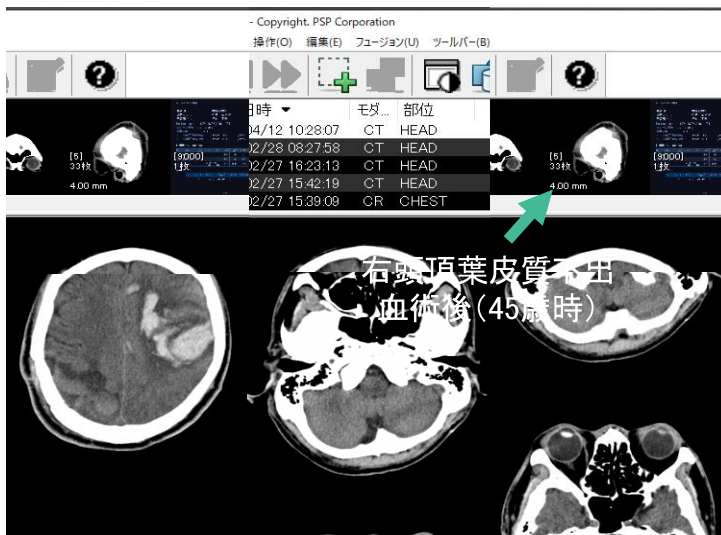
研究分担者：金沢医科大学脳神経内科学 濱口毅

【症例】48歳 男性

【既往歴】左頭頂骨骨腫瘍術後(7歳時), 硬膜移植
右頭頂葉皮質下出血術後(45歳時)

頭部CT

病理結果

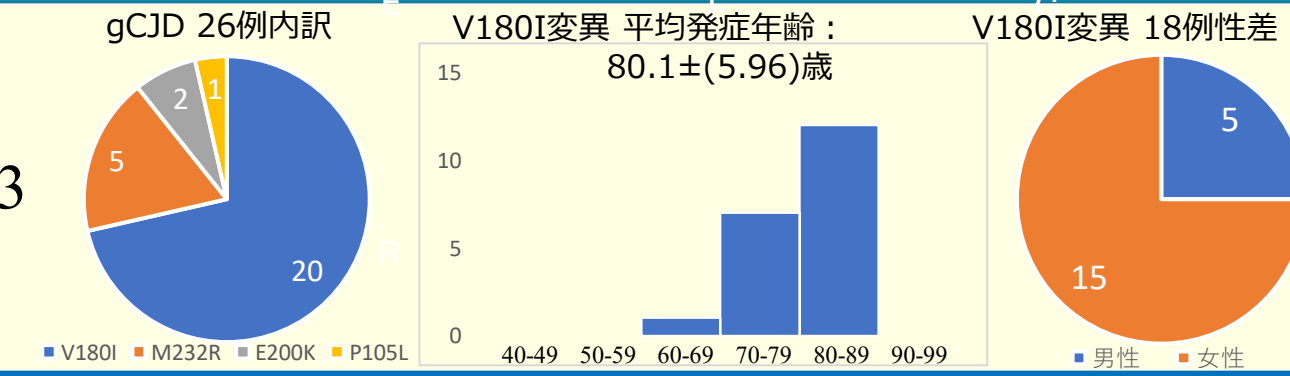
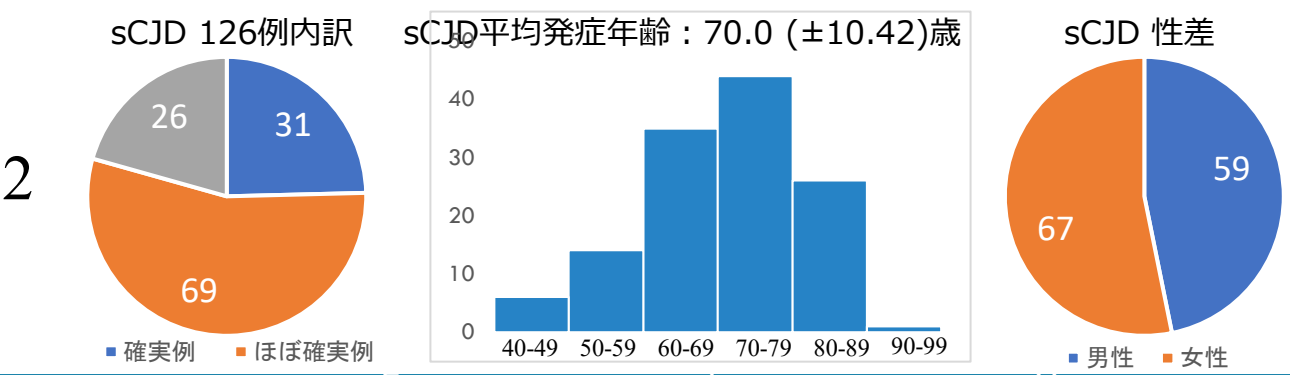
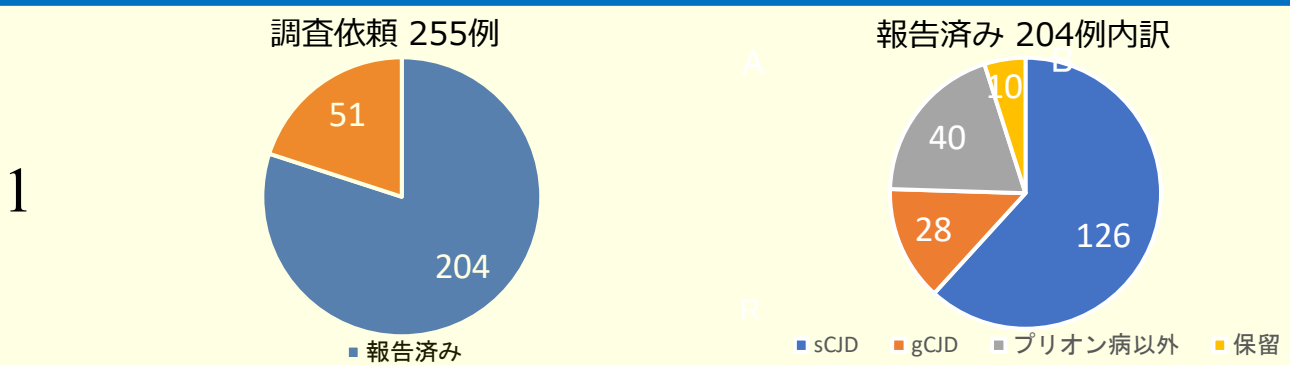


解説

1. 幼少時に硬膜移植を受けた症例が38年後(45歳)、41年後(48歳)にAβ-CAA関連脳出血を発症
2. 硬膜移植によって脳Aβ病理が伝播した可能性を疑った
3. これまでも硬膜移植後の若年発症Aβ-CAA関連脳出血の報告が増加しており、今後も疫学調査による実態解明が必要である。

2023年度 愛知、岐阜、三重の 3県におけるプリオン病サーベイランス結果

研究分担者： 愛知医科大学神経内科 道勇 学



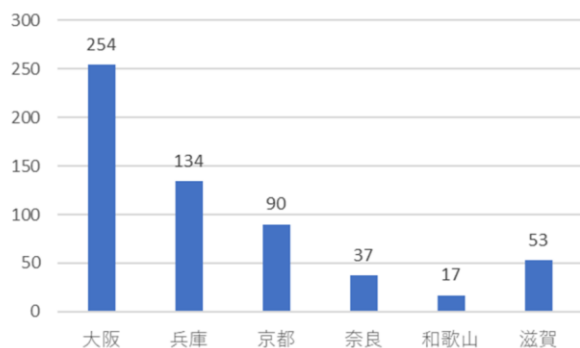
解説

- 平成29年4月から令和6年2月までの期間中に255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204例。内訳は、sCJD 126例、gCJD 28例、プリオン病以外の症例 40例、保留10例であった。
- sCJD 126例(確実例 31例、ほぼ確実例 69例、疑い例 26例)の平均発症年齢は70.0歳で、男女比は男性59例(46.8%)、女性67例(53.2%)であった。
- gCJD 18例はV180I変異20例、M232R変異5例、E200K変異2例、GSS(P105L変異)1例。V180I変異症例は平均発症年齢80.1 (±5.96)歳で男性5例、女性15例であった。

近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況

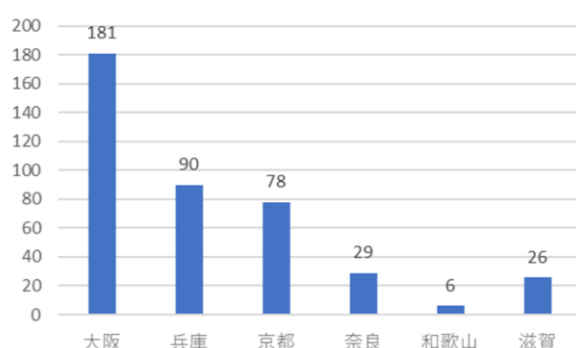
研究分担者： 大阪大学大学院医学系研究科 望月秀樹

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

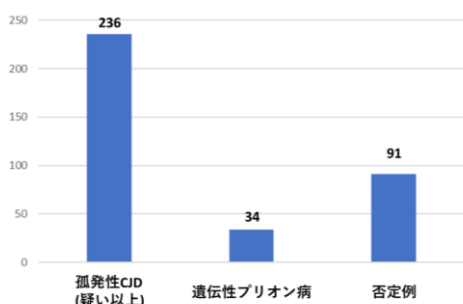


各府県調査依頼状況(計585件)

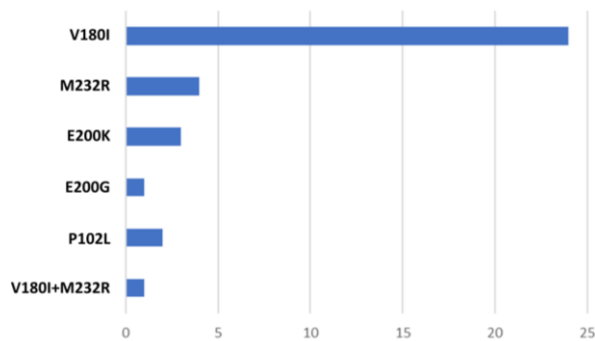
2015年度以降の近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況(調査済み)



各府県調査済み状況(計410件)



累計の診断内訳



遺伝性プリオン病の内訳

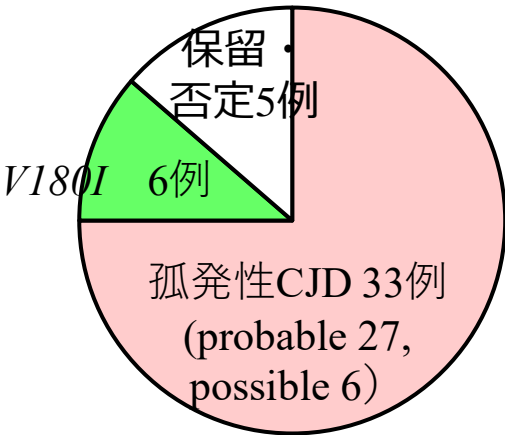
解説

1. 2015年以降、近畿ブロックでは計585例分の調査依頼があった。
2. 528例中410例(70%)から調査結果の回答を得た。
3. 410例中 361例(88%)は診断済みで孤発性CJD 236例、遺伝性CJD 34例、否定例 91例であった。
4. 遺伝性プリオン病ではV180Iが24例と最多であった。

中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス

研究分担者：岡山大学脳神経内科 石浦浩之

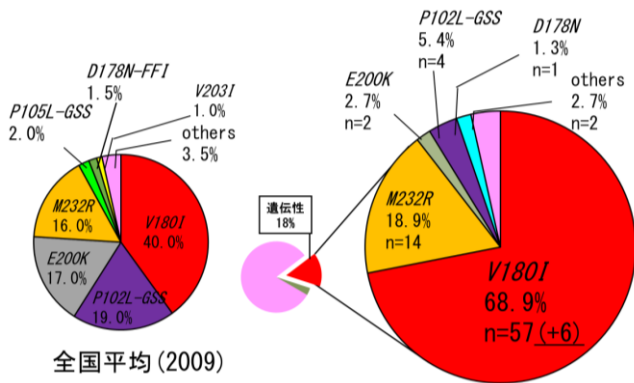
研究協力者：岡山大学脳神経内科 武本麻美・柚木太淳



2022年10月から2023年9月
1年間に報告した症例

	中国地方	四国地方
sCJD (169)	広島 (50)	香川 (11)
	岡山 (40)	徳島 (14)
	鳥取 (16)	高知 (12)
	島根 (5)	愛媛 (21)
V180I (30)	広島 (12)	愛媛 (4)
	岡山 (9)	高知 (1)
	鳥取 (1)	香川 (2)
	島根 (1)	
M232R (7)	岡山 (5)	
	広島 (2)	

2013年10月～2023年9月の10年間の地域別集計(n=206)

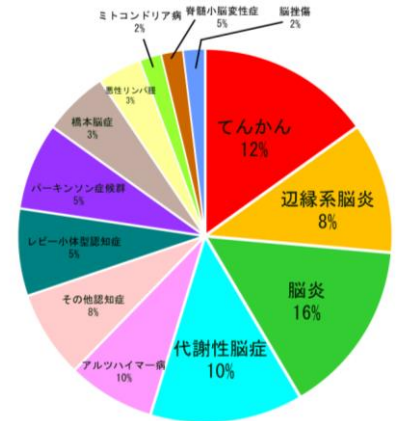


全国平均 (2009)

中国四国 (n=80)

遺伝性CJDの分類 (1999.4～2023.9)

	N
てんかん	12
脳炎(詳細不明)	11
代謝性脳症	7
アルツハイマー病	7
辺縁系脳炎	6
その他認知症	6
レビー小体型認知症	4
パーキンソン症候群	4
脊髄小脳変性症	4
橋本脳症	3
悪性リンパ腫	2
ミトコンドリア病	1
脳挫傷	1
もやもや病	1
特発性正常圧水頭症	1



否定症例の内訳 (1999.4～2023.9)

解説

- ・ 当地域ではV180I症例が全国平均に比較して多く、近年さらに報告数が増加傾向であります。
- ・ 否定症例は過去10年の累計では、てんかん、脳炎、代謝性脳症やアルツハイマー病の順に多かったです。
- ・ 今後も各県ご担当の先生方にご協力を頂きサーベイランス委員会へ調査結果を正確に報告し中四国地区のプリオン病の動向把握とサーベイランス委員会の活動に寄与していきたいと考えております。

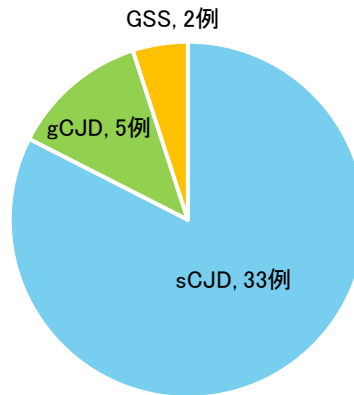
九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病の疫学調査報告

研究分担者： 九州大学大学院医学研究院神経内科学 磯部紀子

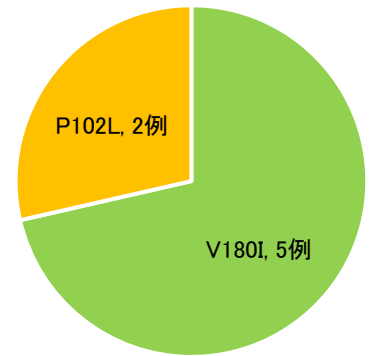
2023年度のサーベイランス状況(74例)

	sCJD	gCJD	GSS	否定・その他
山口	0	0	0	2
福岡	6	0	1	3
佐賀	2	0	0	0
長崎	6	1	0	5
熊本	5	1	0	1
大分	7	1	0	7
宮崎	1	0	0	3
鹿児島	2	0	1	7
沖縄	4	2	0	6
合計	33例	5例	2例	34例

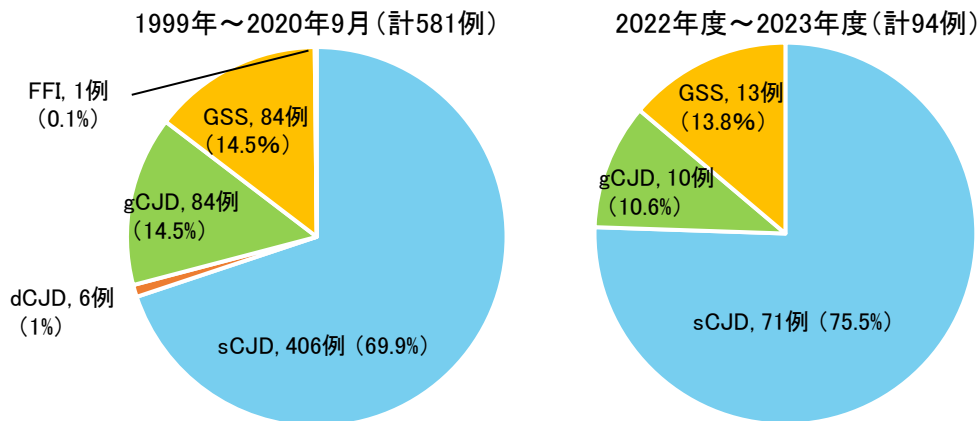
プリオン病の内訳



遺伝性プリオン病 変異の内訳



プリオン病比率の経時的比較



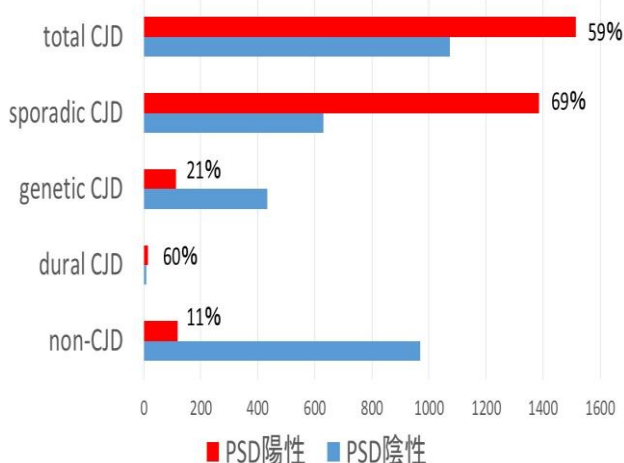
解説

- 2023年度において九州・山口・沖縄地区の74例プリオン病疑い症例について調査を行い、サーベイランス委員会で報告した。
- 40例のプリオン病が報告され、33例(82.5%)が孤発性CJD、5例(12.5%)が遺伝性CJD、2例(5%)がGSSで、遺伝性CJDは全例がV180I、GSSは全例P102L変異をみとめた。
- 九州・山口・沖縄地区では1999年から2020年9月までに581例がプリオン病と判断され、一方、2022-23年度で94例がプリオン病と判断されており、過去20年の症例数と比較して、相対的にプリオン病症例が増加している。

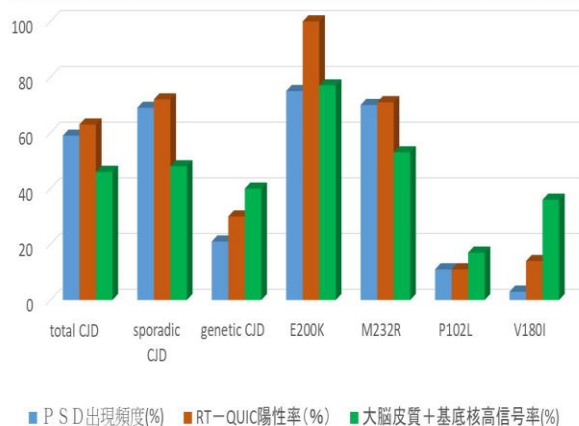
プリオン病サーベイランス3682例で検討したPSDの診断

研究分担者：財務省診療所 黒岩義之

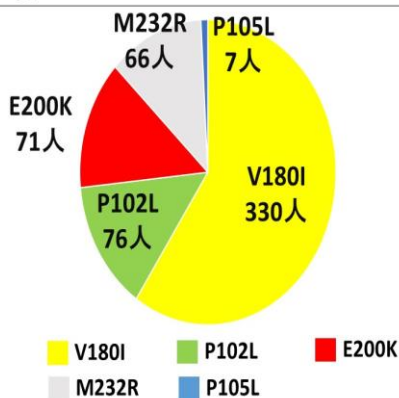
PSDの出現頻度



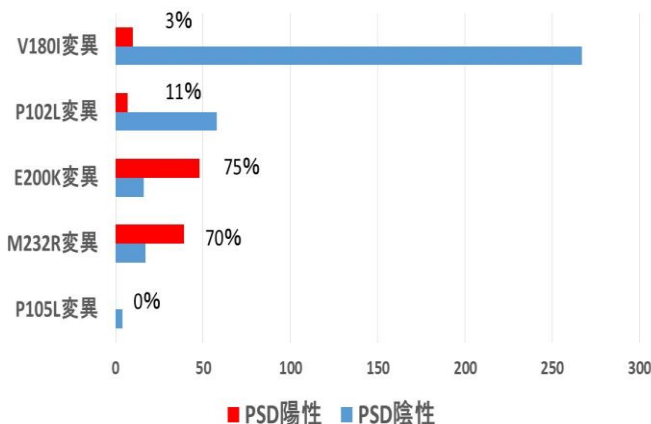
PSD出現率とRT-QUIC陽性率とMRI高信号



genetic CJD 550例の内訳



Genetic CJDのタイプ別にみたPSDの出現頻度



1. 対象: 3682例

Total CJD(2591例) = sCJD(2016例) + gCJD(550例) + dCJD(25例)
nonCJD (1091例)

2. PSD出現頻度:

sCJD(69%) > dCJD(60%) > gCJD(21%) > nonCJD(11%)
E200K (75%) > M232R (70%) > P102L (11%)
> V180I (3%) > P105L (0%)

3. MRI異常高信号(DWI)が大脳皮質と基底核の両部位にみられる頻度、ならびにRT-QUICの陽性率は、PSD陽性群の方がPSD陰性群を有意に上回った。