

令和6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：24FC2001

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：高柳俊作	東京大学医学部附属病院脳神経外科
	埼玉医科大学国際医療センター脳脊髄腫瘍科（令和6年7月1日～）
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	東京科学大学脳神経病態学（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：北本哲之	国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
研究協力者：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 7 (2025) 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 5433 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。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 6 (2024) 年度にインシデント事案が 4 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 6 (2024) 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 7 (2025) 年 3 月までに総数 2456 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神経変性疾患・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、指針を作成してその普及を計り、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し医療関係者と一般国民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6(2024)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できる。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6(2024)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。国立精神・神経医療研究センター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、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・特異度の解析も行う。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7(2025)年2月までに10220例の患者情報が収集され、委員会を経てそのうち5433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年度の委員会では545例の症例が検討され、そのうち394例がプリオン病として登録された。検討症例545例の内訳は、孤発性CJDが288例(73.1%)、遺伝性プリオン病が103例(26.1%)、硬膜移植以外の原因による獲得性CJDが1例(0.3%)、未分類のプリオン病が2例(0.5%)、診断不明例が7例(1.8%)、診断保留例が42例(10.7%)、プリオン病否定例が102例(25.9%)であった。

山田正仁研究代表者は、実験的研究、疫学的研究および臨床報告において、輸血によるアミロイドβタンパク質(Aβ)病理の伝播、特に脳アミロイドアンギオパチー(CAA)としての伝播の可能性を示唆する報告があり、今後、多方面から輸血によるAβ病理の伝播に係る研究を進めていく必要があり、献血のAβ seeding 活性をスクリーニング検査するなどの予防法の開発等の必要性について報告した。

水澤英洋研究分担者は、サーベイランス委員長としてサーベイランス全体の統括をすると共に、委員会・研究班事務局の責任者として事業の円滑な運営に努めた。また、感染予防ガイドライン作成委員長として各種問い合わせに対応した。

齊藤延人研究分担者の報告では、これまでに22事例がフォローアップの対象となっており、このうち令和5年度末までに14事例の10年間のフォローアップ期間が終了した。これまでのところ、二次感染の発生はなかった。インシデン

ト委員会には、本年度には4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。

高柳俊作研究分担者の報告では、今年度の新規インシデント事案は、従来のインシデント事案同様、ごく一部の器械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った。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。

本邦の感染予防ガイドラインでもごく一部にしか使用を推奨していない過酸化水素ガス滅菌に関して、欧米各国でも推奨しているところが少ない現状が明らかとなった。

高尾昌樹研究分担者は、CJDではアルツハイマー病神経病理変化（72%）、Primary age related tauopathy 病理（64%）の高頻度な合併を見だし、特にV180I型症例では全例に認めた。V180I型CJDは高齢者に多く発症し、他の老年性病理との混合病理（嗜銀顆粒病理を47%、アミロイドアンギオパチーを43%、Lewy小体病理を17%、TDP43病理を22%で認めた。）が顕著であったことを報告した。

北本哲之研究協力者は、E200K変異の異常化分子機構は、従来から考えられているように、その変異が新しく異常化を引き起こすことではなく、すでに存在する異常化プリオン蛋白のseedingを促進することであるということを報告した。

阿江竜介研究分担者は、これまで登録されてきたデータに加え、2024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、わが国のプリオン病サーベイランスの現状を検討し、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ことを報告した。

金谷泰宏研究分担者は、2017年から2023年までの全国規模でのCJDの新規発生並びに累積する症例数の推移を検証した。感染症発生動向調査ならびに難病法に基づく医療費受給者証保持者数の双方において、症例数は減少傾向にあり、異常な地域集積は認められなかった。一方で、その診断の妥当性について、2020年度以降の難病データベースの解析が喫緊の課題であること

を報告した。

原田雅史研究分担者は、頭部MRIのDWIでの大脳皮質の微小な高信号が、CJD症例の早期から認められる場合があり、臨床的に梗塞等の他のDWI高信号を呈する疾患を鑑別できれば、CJDの早期症例を疑って、積極的にRT-QuIC等の髄液検査を検討すべきことを報告した。

大脳皮質や線条体、視床の微小な高信号が、臨床所見に乏しいCJDの早期診断に有用である可能性が示唆された。

佐藤克也研究分担者は、孤発性CJDでは、1st generation QuICと比較して2nd generation QuICの方が検出感度が高いことを報告した。遺伝性プリオン病における検出感度に関しては、1st generation QuICと2nd generation QuICの間ではほとんど変化が見られなかった。EUに近い2nd generation QuICのさらなる開発を進める予定であることを報告した。

村山繁雄研究分担者は、プリオン病サーベイランスで、臨床診断がプリオン病で、最終診断が異なった症例2例と、プリオン病サーベイランスでprobableとして診断されながら、最終診断で否定された1例を報告した。プリオン病凍結組織採取をルーティーンとすることやプリオン病剖検支援に行くことで、診断システムの改善を行うことができた。

太組一朗研究分担者は、CJDハイリスク手技に供される新規医療機器において、添付文書の記載と最新のプリオン病感染予防ガイドラインと整合性について検討した。CJDハイリスク手技用医療機器の薬事審査において、製造販売業者におけるプリオン病感染予防ガイドラインとの整合性確認を審査項目として実装することの提言があった。

矢部一郎研究分担者は、2024年度までの北海道地区におけるプリオン病サーベイランス調査結果を提示した。また、サーベイランス調査および国民健康保険上のレセプト病名から北海道内のプリオン病の罹患率を推計し、両者に近似した傾向を認めたことを報告した。

青木正志研究分担者は東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況を報告した。プリオン病発症率は東北6県人口約1,000万人とすると、年間発症率は約0.21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。

小野寺理研究分担者は、新潟・群馬・長野地区において令和 6 年度は 15 件（うち 12 例が新規症例）のサーベイランス調査を行い検討した。新規症例のうち孤発性 CJD probable 5 例、possible 3 例、遺伝性 CJD probable 2 例であり、医原性 CJD の発生は認めなかった。

三條伸夫研究分担者は、MM1/古典型孤発性 CJD で脳波上の棘徐波複合(central sagittal sporadic epileptiform discharges ; CSSEDs)はてんかん重積(SE)との鑑別において正確な診断に寄与する可能性を報告した。さらに、CSSEDs は MM1/古典型孤発性 CJD の早期診断に有用である可能性が示唆された。

村井弘之研究分担者は、1999 年 4 月から 2024 年 9 月までにサーベイランス委員会に報告された 165 例の GSS-P102L 症例を検討し報告した。現在の居住地は九州が 63.6%であり、九州で生まれ九州以外へ移住した者を含めると 76.5%にのぼった。初発症状は小脳失調が 74.4%と最多で、次いで認知症が 10.0%であった。MRI 高信号の有無と全経過との関連を調べると、高信号ありの方が高信号なしに比べて有意に全経過が短かった(48.6 vs 77.6, $p<0.0001$)。脳波 PSD の有無と全経過との関連では、PSD ありの群で経過が短かったが、有意差はつかなかった。髄液 14-3-3 蛋白の有無と全経過との関連では 14-3-3 陽性の群で全経過が有意に短かった(42.6 vs 64.9, $p=0.0053$)。

塚本忠研究分担者は、調査未終了症例（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・努力が必要であることを報告した。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。今後調査票の問題点を調査したのち、各診断基準の感度・特異度などの検討が必要であることを報告した。

田中章景研究分担者は、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 6 年（2024 年）度のサーベイランス調査では、疫学的に、発生や病型を含め、特記すべき変化は認められなかったことを報告した。E200K バリエントが 129M アリル上である遺伝

性 CJD の症例と M2C small vacuole の病理像を示した孤発性 CJD の症例の貴重な 2 例の症例報告を行った。

濱口毅研究分担者は、運動失調とミオクロームスで発症し、認知機能障害出現までに 6 ヶ月を要し、遺伝子検査が出るまでは診断基準上プリオン病と診断することが難しかった V180I-医原性 CJD の非典型例を報告した。非典型例であっても、頭部 MRI 所見で CJD を疑い PRNP 遺伝子検査を行えば、早期診断が可能となることを報告した。

道勇学研究分担者は、東海地区（愛知県、岐阜県、三重県）における調査を行い、平成 29 年 4 月から令和 6 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報告した。

望月秀樹研究分担者は、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。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した。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た。

石浦浩之研究分担者は、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ことを報告した。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。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。

磯部紀子研究分担者は、令和 6（2024）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 75 症例中、40 例がプリオン病と判断され孤発性 CJD の割合が 62.5%（30 例）、遺伝性 CJD が 23%（11 例）、GSS が 14.5%（7 例）であったと報告した。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・佐賀で比較的多く P102L 変異 GSS が確認された。剖検による確実例は 0 例であった。九州・山口・沖縄地

区でプリオン病の病理解剖の多くを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た。今後、九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病の病理解剖は国立病院機構大牟田病院や国立精神神経センターなど専門機関と協力した体制充実が期待された。GSS はこれまで有明海沿岸での集積が報告されているように、直近 5 年間でも九州の中で福岡県、佐賀県からの報告例が多く、集積性がある可能性が示唆された。

黒岩義之研究協力者は、多チャンネル頭皮脳波データから構築された脳機能連結ネットワーク (Brain Functional Connectivity Network, BFCN) により、プリオン病は周期性脳波異常 (PSD) 発生後の BFCN 全体の強い同期性によって特徴付けられることを報告した。BFCN を特徴付ける Clustering Coefficient と Characteristic Path Length の結果からプリオン病と認知症は small-worldness が喪失していると考えられた。

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、相談対応の状況、留意点をまとめるとともに、発症前遺伝学検査、着床前遺伝学的検査 (PGT-M) の現状を整理し、報告した。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 の臨床における取り扱い、話し合いの留意点やノウハウの蓄積、共有が望まれた。

D. 考察と結論

本研究班はプリオン病のサーベイランスとインシデント対策を主目的としており、昨年度に続き、診断能力の向上、遺伝子検索、バイオマーカー検査の精度の向上、画像読影技術や感染予防対策などの面で進展がみられた。特にサーベイランス体制は地区担当委員と専門委員から構成され、最も重要な診断精度の向上が統計学的にも明らかとなった。ただ、調査未完了例の存在は課題であり、引き続きその解消をめざして努力が必要である。JACOP の自然歴調査は、平成 29 (2017) 年度からサーベイランス調査と一体化されその後順調に進捗している。

また、令和 6 (2024) 年度の新規インシデント可能性事案は 4 件であり、フォローアップを継続中である。令和 6 (2024) 年度末までに 22 例

のインシデント事例が確認されている。このうち 14 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 6 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 2024(中国、南昌)が現地開催され本研究班からも多数の報告が行われた。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も多数行った。

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) 岩田育子、野村太一、大橋和貴、阿部恵、小笠原克彦、矢部一郎：2024 年度北海道地区におけるプリオン病サーベイランス状況。第 115 回日本神経学会北海道地方会，札幌，2025.3.1.
- 2) Matsubayashi T, Natsui H, Sato K, Yokota T, Sanjo N. Specific early electroencephalogram analysis for the in the early diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2024, Sapporo 2024.11.30-12.1. (口頭・ポスター)
- 3) Matsubayashi T, Natsui H, Akaza M, Sato K, Kitamoto T, Yokota T, Sanjo N. Electroencephalogram features in the early sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 43 回日本認知症学会学術集会，郡山，2024.11.22.

- 4) Kosami K, Ae R, Yamada M, Mizusawa H : Overview of Nationwide Surveillance System for Prion disease in Japan. International CJD surveillance network meeting (ICSN). 5th November 2024. (online)
- 5) 濱口 毅 : アミロイドβタンパク質病理の伝播とアルツハイマー病の治療戦略. 第42回日本神経治療学会学術集会, 千葉, 2024.11.8.
- 6) 佐藤克也 : 治験を目的としたプリオン病の診断の問題点とバイオマーカーの活用. 第42回日本神経治療学会学術集会, 幕張メッセ, 千葉 2024.11.7.(口頭)
- 7) Tsukamoto T, Kosami K, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Sato K, Kitamoto T, Takao M, Yamada M, Mizusawa H and Prion Disease Surveillance Committee in Japan. Prion disease features in Japan based on the national surveillance from 1999 to 2024. Prion24 International Conference, Nanchang, China, 2024.10.23-27.(poster)
- 8) Osada T, Ohira M, Kimura H, Sano T, Tsukamoto T, Takao M, Mizusawa H. Medical Research Council Prion Rating Scale (MRC scale) scores of the Natural History Study by the Japanese Consortium of Prion disease (JACOP NHS). Prion24 International Conference, Nanchang, China, 2024.10.23-27. (poster)
- 9) Sano T, Yagira K, Osada T, Tsukamoto T, Yamazaki A, Usukura E, Wakabayashi R, Kitamoto T, Mizusawa H, Takao M, Characterization of Age-Related Pathology in Prion Disease : Insights from a Japanese Autopsy Series. Prion24 International Conference. Nanchang, China, 2024.10.23-27.(poster)
- 10) 太組一朗 : プリオン病の新標準 脳神経外科医は何を知っておくべきか? 第83回日本脳神経外科学会総会, 横浜, 2024.10.16-18.(口頭)
- 11) 濱口 毅 : 能登半島地震の経験から. 第12回日本難病医療ネットワーク学会, 2024.10.25.
- 12) WEIJIE K, Satoh K: Novel CLEA assay for total tau protein in cerebrospinal fluid (CSF) of human prion disease patients: evaluation and limitations. Prion2024.HANCHANG,CHINA 2024.10.1.(poster)
- 13) Nonaka T, Iwasaki Y, Horiuchi H, Satoh K: Detection limitations of prion seeding activities in blood samples from patients with sporadic prion disease. Prion2024. HANCHANG,CHINA 2024.10.1.(poster)
- 14) Tsukamoto T, Kosami K, 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 2024. Prion2024. HANCHANG,CHINA 2024.10.1.(poster)
- 15) 佐藤克也 : ゼロから始めるプリオン病診療. 第28回日本神経感染症学会総会・学術大会. 東京, 2024.10.12.(ポスター)
- 16) Yamada M : Historical and more common non-genetic movement disorders from Asia: Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and iatrogenic cerebral amyloid angiopathy(CAA). The 65th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology (JSN2024) and 19th Asian Oceanian Congress of Neurology (AOCN2024), Tokyo, May 29 - June 1, 2024.
- 17) 塚本 忠, 雑賀玲子, 高尾昌樹, 三條伸夫, 水澤 英洋: A Natural History Study of Prion Diseases for Clinical Trials and Research. 第65回日本神経学会学術大会, 東京, 2024.6.1.
- 18) 平佑貴, 小坂田陽介, 森原隆太, 武本麻美, 柚木太淳, 石浦浩之: 当科で経験した遺伝性プリオン病症例の検討. 第65回日本神経学会総会, 東京, 2024.5.31.
- 19) 野中俊章, 佐藤克也, 山田正仁, 水澤英洋: 髄液バイオマーカーやMRIを追加した孤発性プリオン病の診断基準の有用性と問題点. 第65回日本神経学会学術大会, 東京国際フォーラム, 2024.5.30.(ポスター)
- 20) Dong TT, Honda H, Iwasaki Y, Satoh K : A non-invasive and innovative test for human prion disease using hair root and scalp. 65th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology and 19th Asian Oceanian Congress of Neurology (AOCN2024). 東京, 2024.5.29.(口頭)
- 21) 野中俊章, 佐藤克也, 山田正仁, 水澤英洋 : 髄液バイオマーカーやMRIを追加した孤発性プリオン病の診断基準の有用性と

問題点. 第 65 回日本神経学会学術大会, 東京, 2024. 5.29-6.1.

22) Hamaguchi T. Iatrogenic transmission of cerebral b-amyloidosis among individuals. Biennial meeting of World Federation of Neurology, Speciality Group on Aphasia, Dementia & Cognitive Disorders. Nara, 2024.4.24.

23) 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,びわ湖大津プリンスホテル, 滋賀, 2024.1.31-2.2.

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

2025 年(令和 6 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
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	6
4 結語.....	6
5 Web サイトの URL	7
6 図表.....	7
表 1. 2025 年 2 月開催のサーベイランス委員会の結果	7
表 2. 診断ごとの基本的特徴	8
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	9
表 4. 遺伝性プリオン病におけるプリオン蛋白質遺伝子変異の集計	10
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.....	11
表 6. 登録患者数の発病年ごとの年次推移.....	12
表 7. 年齢階級ごとの罹患率の年次推移	13
図 1. 硬膜移植歴を有する CJD の発病年の分布.....	14
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	14

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、ミオクロームスなどの神経症状を呈し、無動性無言状態を経て死亡する致死的な神経変性疾患である。

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。2002年度より「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」、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、原則とし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、2025年2月13日、14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 2025 年 2 月までの期間に、研究班事務局を通じて 10220 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 5433 例がプリオン病と認められ、データベースに登録された。2025 年 2 月の委員会では 252 例の症例が検討され、そのうち 178 例がプリオン病として登録された。検討症例 252 例の内訳は、孤発性 CJD が 118 例（66.3%）、遺伝性プリオン病が 57 例（32%）、硬膜移植以外の原因による獲得性 CJD が 1 例（0.6%）、未分類のプリオン病が 2 例（1.1%）、診断不明例が 3 例（1.7%）、診断保留例が 26 例（14.6%）、プリオン病否定例が 45 例（25.3%）であった。（表 1）なお、診断不明例とは死亡や追跡不能のために診断に必要な情報が得られず最終診断ができなかった例、診断保留例とは委員会の時点で診断がつかず追加の調査を要すると判断された例を意味する。

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 4102 例（75.5%）、変異型 CJD が 1 例、遺伝性プリオン病が 1215 例（22.4%）、硬膜移植歴のある CJD が 94 例（1.7%）、硬膜移植以外の原因による獲得性 CJD が 1 例、未分類のプリオン病が 20 例（0.4%）であった。

男女比（男/女）は、孤発性 CJD が 0.79（1813/2289）、遺伝性プリオン病が 0.68（492/723）、硬膜移植歴のある CJD が 0.74（40/54）、未分類のプリオン病が 0.82（9/11）であった。変異型 CJD の 1 例の性別は男性、硬膜移植以外の原因による獲得性 CJD の 1 例の性別は女性であった。

発病年齢の中央値（四分位範囲）は、孤発性 CJD が 71 歳（64, 77）、遺伝性プリオン病が 73 歳（62, 81）、硬膜移植歴のある CJD が 61 歳（49.2, 69）、未分類のプリオン病が 70 歳（63, 75）であった。変異型 CJD の 1 例の年齢は 48 歳、硬膜移植以外の原因による獲得性 CJD の 1 例の年齢は 75 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 10%（411/4102）、変異型 CJD が 100%（1/1）、遺伝性プリオン病が 12%（148/1215）、硬膜移植歴のある CJD が 44%（41/94）、硬膜移植以外の原因による獲得性 CJD が 100%（1/1）、未分類のプリオン病が 10%（2/20）であった。一方で、確実例が占める割合は、孤発性 CJD が 85%（3502/4102）、変異型 CJD が 100%（1/1）、遺伝性プリオン病が 99%（1198/1215）、硬膜移植歴のある CJD が 83%（78/94）、硬膜移植以外の原因による獲得性 CJD が 100%（1/1）、未分類のプリオン病が 35%（7/20）であった。

プリオン蛋白質遺伝子にはコドン 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 95%（2539/2674）、変異型 CJD が 100%（1/1）、遺伝性プリオン病が 82%（966/1171）、硬膜移植歴のある CJD が 96%（64/67）、硬膜移植以外の原因による獲得性 CJD が 100%（1/1）、未分類のプリオン病が 100%（11/11）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 99%（2651/2665）、変異型 CJD が 100%（1/1）、遺伝性プリオン病が 98%（1120/1139）、硬膜移植歴のある CJD が 92%（61/66）、硬膜移植以外の原因による獲得性 CJD が 100%（1/1）、未分類のプリオン病が 82%（9/11）であった。ただし、プリオン蛋白質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。

遺伝性プリオン病はプリオン蛋白質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 677 例（55.7%）、E200K（遺伝性 CJD）が 138 例（11.4%）、M232R（遺伝性 CJD）が 138 例（11.4%）、P102L（GSS）が 166 例（13.7%）、P105L（GSS）が 24 例（2%）、D178N（FFI）が 10 例（0.8%）、その他の変異が 62 例（5.1%）であった。

男女比（男/女）は、V180I が 0.53（234/443）、E200K が 1（69/69）、M232R が 0.94（67/71）、P102L が 0.87（77/89）、P105L が 1.18（13/11）、D178N が 1.5（6/4）、その他の変異が 0.72（26/36）であった。

発病年齢（四分位範囲）は、V180I が 79 歳（75, 84）、E200K が 61.5 歳（55, 67.8）、M232R が 67 歳（60, 73）、P102L が 57 歳（51, 62）、P105L が 46.5 歳（41, 48.2）、D178N が 57.5 歳（54.2, 60.8）、その他の変異が 66.5 歳（52.2, 73.8）であった。

コドン 129 多型で Met/Met の占める割合は、V180I が 76%（513/673）、E200K が 96%（131/137）、M232R が 98%（134/137）、P102L が 93%（140/150）、P105L が 0%（0/22）、D178N が 90%（9/10）であった。一方、コドン 219 多型で Glu/Glu の占める割合は、V180I が 100%（668/668）、E200K が 93%（127/137）、M232R が 99%（136/137）、P102L が 95%（124/131）、P105L が 100%（16/16）、D178N が 100%（9/9）であった。（表 3）主な変異以外も含めたプリオン蛋白質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 4780 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 か月、V180I が 23 か月、E200K が 11 か月、M232R が 15 か月、P102L が 73 か月、P105L が 184 か月、D178N が 24 か月、硬膜移植歴のある CJD が 15 か月であった。

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（303 例）で最も多く、ついで 2020 年が（300 例）、2013 年が（295 例）、2021 年が（294 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 1.6 年（1.1, 2.1）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 4.66、70 歳～79 歳が 8.83、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。今回の委員会では新たに登録された症例はなかった。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%）、後縦靱帯骨化症が 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。2025 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、2025 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. 2025 年 2 月開催のサーベイランス委員会の結果

	確実例	ほぼ確実例	疑い例	その他	合計
結果					
孤発性 CJD	6 (5.1%)	84 (71%)	28 (24%)	0	118 (100%)
遺伝性プリオン病	4 (7.0%)	52 (91%)	1 (1.8%)	0	57 (100%)
獲得性 CJD（硬膜以外）	1 (100%)	0	0	0	1 (100%)
未分類のプリオン病	0	0	0	2 (100%)	2 (100%)
診断不明例	0	0	0	3 (100%)	3 (100%)
プリオン病否定例	0	0	0	45 (100%)	45 (100%)
診断保留例	0	0	0	26 (100%)	26 (100%)
合計	11 (4.4%)	136 (54%)	29 (12%)	76 (30%)	252 (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 = 4102	遺伝性プリオン病, N = 1215	変異型 CJD, N = 1	獲得性 CJD (硬膜), N = 94	獲得性 CJD (硬膜以外), N = 1	未分類プリオン病, N = 20
性別						
男	1,813 (44%)	492 (40%)	1 (100%)	40 (43%)	0	9 (45%)
女	2,289 (56%)	723 (60%)	0	54 (57%)	1 (100%)	11 (55%)
年齢 ^a	71 (64, 77)	73 (62, 81)	48 (48, 48)	61 (49, 69)	75 (75, 75)	70 (63, 75)
確実性						
確実例	411 (10%)	148 (12%)	1 (100%)	41 (44%)	1 (100%)	2 (10%)
ほぼ確実例	3,091 (75%)	1,050 (86%)	0	37 (39%)	0	5 (25%)
疑い例	600 (15%)	17 (1.4%)	0	16 (17%)	0	4 (20%)
不明	0	0	0	0	0	9 (45%)
コドン 129 多型						
Met/Met	2,539 (62%)	966 (80%)	1 (100%)	64 (68%)	1 (100%)	11 (55%)
Met/Val	123 (3.0%)	204 (17%)	0	3 (3.2%)	0	0
Val/Val	12 (0.3%)	1 (<0.1%)	0	0	0	0
不明	1,428 (35%)	44 (3.6%)	0	27 (29%)	0	9 (45%)
コドン 219 多型						
Glu/Glu	2,651 (65%)	1,120 (92%)	1 (100%)	61 (65%)	1 (100%)	9 (45%)
Glu/Lys	11 (0.3%)	17 (1.4%)	0	5 (5.3%)	0	1 (5.0%)
Lys/Lys	3 (<0.1%)	2 (0.2%)	0	0	0	1 (5.0%)
不明	1,437 (35%)	76 (6.3%)	0	28 (30%)	0	9 (45%)

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.

^a 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	その他の変異, N = 62
	V180I, N = 677	M232R, N = 138	E200K, N = 138	P102L, N = 166	P105L, N = 24	D178N, N = 10	
性別							
男	234 (35%)	67 (49%)	69 (50%)	77 (46%)	13 (54%)	6 (60%)	26 (42%)
女	443 (65%)	71 (51%)	69 (50%)	89 (54%)	11 (46%)	4 (40%)	36 (58%)
年齢 ^a	79 (75, 84)	67 (60, 73)	62 (55, 68)	57 (51, 62)	47 (41, 49)	58 (54, 61)	67 (52, 74)
確実性							
確実例	72 (11%)	20 (14%)	28 (20%)	14 (8.4%)	2 (8.3%)	5 (50%)	7 (11%)
ほぼ確実例	604 (89%)	118 (86%)	110 (80%)	152 (92%)	22 (92%)	5 (50%)	39 (63%)
疑い例	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	16 (26%)
不明	0	0	0	0	0	0	0
コドン 129 多型							
Met/Met	513 (76%)	134 (97%)	131 (95%)	140 (84%)	0	9 (90%)	39 (63%)
Met/Val	159 (23%)	3 (2.2%)	6 (4.3%)	10 (6.0%)	22 (92%)	1 (10%)	3 (4.8%)
Val/Val	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0
不明	4 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	16 (9.6%)	2 (8.3%)	0	20 (32%)
コドン 219 多型							
Glu/Glu	668 (99%)	136 (99%)	127 (92%)	124 (75%)	16 (67%)	9 (90%)	40 (65%)
Glu/Lys	0	1 (0.7%)	10 (7.2%)	6 (3.6%)	0	0	0
Lys/Lys	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (1.6%)
不明	9 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	35 (21%)	8 (33%)	1 (10%)	21 (34%)

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.

^a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質遺伝子変異の集計

遺伝子変異の詳細	N = 1215
P102L	166 (13.7%)
P105L	24 (2%)
D178N	10 (0.8%)
V180I	677 (55.7%)
V180I + M232R	6 (0.5%)
V180I + 24bp Deletion	1 (0.1%)
V180I + S237P	1 (0.1%)
Y188K	1 (0.1%)
E196K	2 (0.2%)
E200K	138 (11.4%)
E200K + 24bp Deletion	2 (0.2%)
E200K + M232R	1 (0.1%)
E200G	1 (0.1%)
V203I	4 (0.3%)
R208H	1 (0.1%)
V210I	3 (0.2%)
M232R	138 (11.4%)
R232R	3 (0.2%)
Octapeptide Repeat Insertion (72bp)	1 (0.1%)
Octapeptide Repeat Insertion (96bp)	2 (0.2%)
Octapeptide Repeat Insertion (120bp)	7 (0.6%)
Octapeptide Repeat Insertion (168bp)	2 (0.2%)
Octapeptide Repeat Insertion (不詳)	2 (0.2%)
Codon 178 (2bp Deletion)	2 (0.2%)
不明	18 (1.5%)

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
		Overall	sCJD	dCJD	V180I	M232R	E200K	P102L	P105L	D178N
症状	ミオクローヌス	66%	76%	100%	31%	55%	67%	19%	0%	33%
	進行性認知症	97%	98%	100%	97%	98%	96%	52%	100%	100%
	小脳症状	46%	50%	33%	27%	33%	47%	94%	50%	33%
	視覚障害	31%	37%	0%	9.4%	29%	35%	6.5%	0%	0%
	錐体路徴候	54%	57%	67%	44%	55%	57%	35%	100%	0%
	錐体外路徴候	39%	41%	33%	34%	35%	37%	16%	50%	33%
	無動性無言	66%	72%	100%	45%	73%	69%	32%	0%	67%
脳波	PSD	59%	73%	67%	5.3%	63%	67%	16%	0%	0%
	基礎律動の徐波化	40%	36%	33%	56%	33%	45%	26%	0%	67%
MRI	大脳皮質の高信号	85%	87%	100%	88%	76%	78%	23%	0%	33%
	基底核の高信号	40%	44%	100%	26%	33%	61%	19%	0%	0%
	視床の高信号	9.9%	10%	67%	5.3%	18%	27%	9.7%	0%	0%
髄液	14-3-3 蛋白	80%	81%	67%	81%	73%	82%	16%	0%	33%
	総タウ蛋白	77%	79%	33%	78%	69%	84%	19%	0%	33%
	RT-QUIC	61%	75%	100%	1.3%	67%	96%	13%	0%	67%

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.

調査票が改訂された 2017 年以降に登録された症例について集計した。

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 ^a	差 ^b
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	182	170	12
2008	179	206	-27
2009	220	166	54
2010	251	219	32
2011	272	219	53
2012	269	241	28
2013	295	252	43
2014	303	245	58
2015	276	266	10
2016	249	261	-12
2017	256	294	-38
2018	291	339	-48
2019	254	274	-20
2020	300	315	-15
2021	294	328	-34
2022	250	365	-115
2023	141	381	-240

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

^b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	0.38	1.21	2.57	6.22	5.52
2008	0.05	0.44	0.73	3.25	6.22	4.57
2009	0.05	0.44	1.57	4.01	6.89	5.36
2010	0.07	0.42	1.78	4.16	6.97	5.29
2011	0.00	0.36	2.08	3.95	8.45	6.15
2012	0.00	0.42	1.66	4.11	8.21	6.64
2013	0.00	0.30	1.35	4.49	9.84	7.26
2014	0.04	0.54	2.02	4.66	8.83	7.38
2015	0.04	0.27	1.54	3.99	7.87	6.14
2016	0.06	0.54	0.70	3.28	6.95	6.75
2017	0.02	0.54	1.92	3.66	5.88	6.54
2018	0.02	0.32	1.92	4.43	7.72	6.44
2019	0.06	0.11	1.09	3.77	6.24	7.55
2020	0.02	0.27	1.08	4.91	7.44	6.76
2021	0.02	0.27	1.62	4.27	6.95	7.02
2022	0.02	0.27	1.14	3.06	6.40	6.33
2023	0.00	0.16	0.72	2.04	3.88	2.69
2024	0.00	0.00	0.06	0.26	0.31	0.69

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

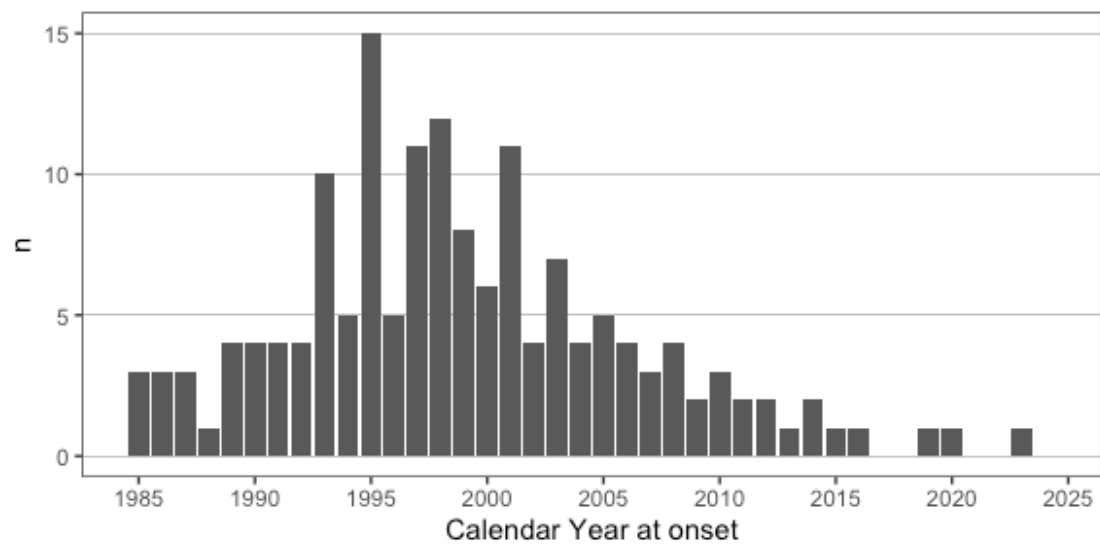
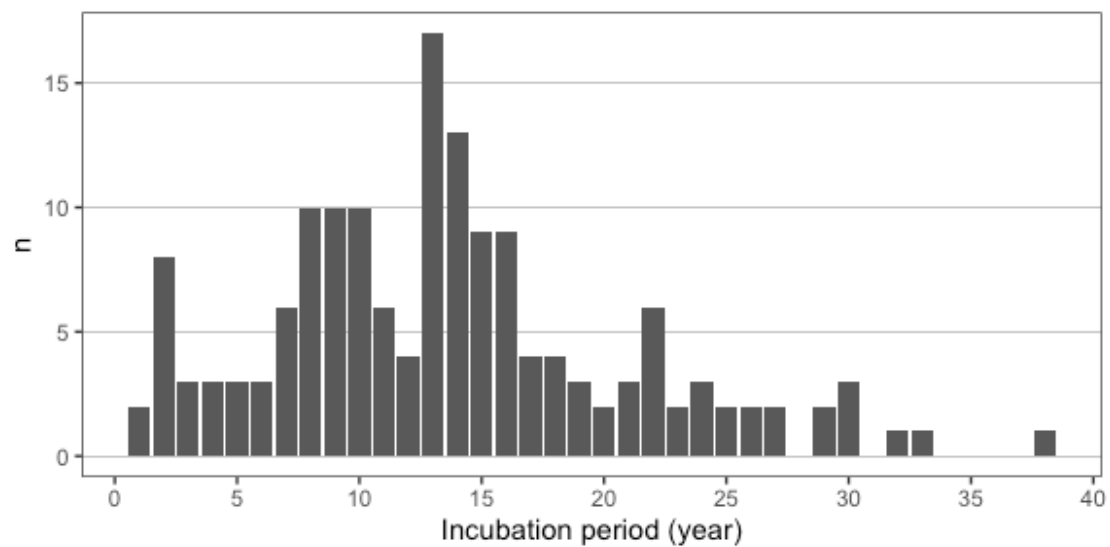


図 2. 硬膜移植歴を有する CJD の移植から発病までの期間（年）の分布



プリオン病サーベイランス委員会結果報告

2024 年(令和 6 年度)9 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
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	6
4 結語.....	6
5 Web サイトの URL	7
6 図表.....	7
表 1. 2024 年 9 月開催のサーベイランス委員会の結果	7
表 2. 診断ごとの基本的特徴	8
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	9
表 4. 遺伝性プリオン病におけるプリオン蛋白質遺伝子変異の集計	10
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.....	11
表 6. 登録患者数の発病年ごとの年次推移.....	12
表 7. 年齢階級ごとの罹患率の年次推移	13
図 1. 硬膜移植歴を有する CJD の発病年の分布.....	14
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	14

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。2002年度より「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」、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、原則とし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9月5日、6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 9 月までの期間に、研究班事務局を通じて 10004 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 5260 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 9 月の委員会では 296 例の症例が検討され、そのうち 216 例がプリオン病として登録された。検討症例 296 例の内訳は孤発性 CJD が 170 例（78.7%）、遺伝性プリオン病が 46 例（21.3%）、診断不明例が 4 例（1.9%）、プリオン病否定例が 57 例（26.4%）、診断保留例が 19 例（8.8%）であった。（表 1）なお、診断不明例とは死亡や追跡不能のために診断に必要な情報が得られず最終診断ができなかった例、診断保留例とは委員会の時点で診断がつかず追加の調査を要すると判断された例を意味する。

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 3988 例（75.8%）、硬膜移植歴のある CJD が 94 例（1.8%）、遺伝性プリオン病が 1159 例（22%）、未分類のプリオン病が 18 例（0.3%）、変異型 CJD が 1 例であった。

男女比（男/女）は、孤発性 CJD が 0.79（1760/2228）、硬膜移植歴のある CJD が 0.74（40/54）、遺伝性プリオン病が 0.68（468/691）、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 CJD 1 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 85%（3405/3988）、遺伝性プリオン病が 99%（1143/1159）、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%（405/3988）、遺伝性プリオン病が 13%（145/1159）、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。

プリオン蛋白質遺伝子にはコドン 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 95%（2467/2600）、遺伝性プリオン病が 83%（922/1117）、硬膜移植歴のある CJD が 96%（64/67）、未分類のプリオン病が 100%（10/10）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 99%（2577/2591）、遺伝性プリオン病が 99%（1070/1085）、硬

膜移植歴のある CJD が 92% (61/66)、未分類のプリオン病が 80% (8/10) であった。ただし、プリオン蛋白質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。

遺伝性プリオン病はプリオン蛋白質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 640 例 (55.2%)、M232R (遺伝性 CJD) が 132 例 (11.4%)、E200K (遺伝性 CJD) が 129 例 (11.1%)、P102L (GSS) が 163 例 (14.1%)、P105L (GSS) が 24 例 (2.1%)、D178N (FFI) が 10 例 (0.9%)、その他の変異が 61 例 (5.3%) であった。

男女比 (男/女) は、V180I が 0.52 (220/420)、M232R が 0.91 (63/69)、E200K が 1.02 (65/64)、P102L が 0.85 (75/88)、P105L が 1.18 (13/11)、D178N が 1.5 (6/4)、その他の変異が 0.74 (26/35) 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, 68)、P102L が 57 歳 (51, 62)、P105L が 46.5 歳 (41, 48.2)、D178N が 57.5 歳 (54.2, 60.8)、その他の変異が 66 歳 (52, 73) であった。

コドン 129 多型で Met/Met の占める割合は、V180I が 76% (485/636)、M232R が 98% (128/131)、E200K が 96% (123/128)、P102L が 93% (138/148)、P105L が 0% (0/22)、D178N が 90% (9/10) であった。一方、コドン 219 多型で Glu/Glu の占める割合は、V180I が 100% (631/631)、M232R が 99% (130/131)、E200K が 95% (121/128)、P102L が 95% (123/129)、P105L が 100% (16/16)、D178N が 100% (9/9) であった。(表 3) 主な変異以外も含めたプリオン蛋白質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 4616 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 23 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（303 例）で最も多く、ついで 2013 年が（295 例）、2020 年が（295 例）、2018 年が（284 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 1.5 年（1.1, 2）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 4.66、70 歳～79 歳が 8.83、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。今回の委員会では新たに登録された症例はなかった。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%）、後縦靱帯骨化症が 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 9 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 9 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 9 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	4 (2.4%)	125 (74%)	41 (24%)	0	170 (100%)
硬膜移植歴のある CJD	0	0	0	0	0
遺伝性プリオン病	4 (8.7%)	41 (89%)	1 (2.2%)	0	46 (100%)
診断不明例	0	0	0	4 (100%)	4 (100%)
プリオン病否定例	0	0	0	57 (100%)	57 (100%)
診断保留例	0	0	0	19 (100%)	19 (100%)
合計	8 (2.7%)	166 (56%)	42 (14%)	80 (27%)	296 (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 = 3988	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 = 1159	未分類のプリオン病, N = 18
性別					
男	1,760 (44%)	1 (100%)	40 (43%)	468 (40%)	8 (44%)
女	2,228 (56%)	0	54 (57%)	691 (60%)	10 (56%)
年齢 ^a	71 (64, 77)	48 (48, 48)	61 (49, 69)	73 (62, 81)	70 (63, 75)
確実性					
確実例	405 (10%)	1 (100%)	41 (44%)	145 (13%)	2 (11%)
ほぼ確実例	3,000 (75%)	0	37 (39%)	998 (86%)	5 (28%)
疑い例	583 (15%)	0	16 (17%)	16 (1.4%)	4 (22%)
不明	0	0	0	0	7 (39%)
コドン 129 多型					
Met/Met	2,467 (62%)	1 (100%)	64 (68%)	922 (80%)	10 (56%)
Met/Val	121 (3.0%)	0	3 (3.2%)	194 (17%)	0
Val/Val	12 (0.3%)	0	0	1 (<0.1%)	0
不明	1,388 (35%)	0	27 (29%)	42 (3.6%)	8 (44%)
コドン 219 多型					
Glu/Glu	2,577 (65%)	1 (100%)	61 (65%)	1,070 (92%)	8 (44%)
Glu/Lys	11 (0.3%)	0	5 (5.3%)	13 (1.1%)	1 (5.6%)
Lys/Lys	3 (<0.1%)	0	0	2 (0.2%)	1 (5.6%)
不明	1,397 (35%)	0	28 (30%)	74 (6.4%)	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. ^a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	その他, N = 61
	V180I, N = 640	M232R, N = 132	E200K, N = 129	P102L, N = 163	P105L, N = 24	D178N, N = 10	
性別							
男	220 (34%)	63 (48%)	65 (50%)	75 (46%)	13 (54%)	6 (60%)	26 (43%)
女	420 (66%)	69 (52%)	64 (50%)	88 (54%)	11 (46%)	4 (40%)	35 (57%)
年齢 ^a	79 (75, 84)	67 (60, 73)	62 (55, 68)	57 (51, 62)	47 (41, 48)	58 (54, 61)	66 (52, 73)
確実性							
確実例	70 (11%)	20 (15%)	27 (21%)	14 (8.6%)	2 (8.3%)	5 (50%)	7 (11%)
ほぼ確実例	569 (89%)	112 (85%)	102 (79%)	149 (91%)	22 (92%)	5 (50%)	39 (64%)
疑い例	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	15 (25%)
不明	0	0	0	0	0	0	0
コドン 129 多型							
Met/Met	485 (76%)	128 (97%)	123 (95%)	138 (85%)	0	9 (90%)	39 (64%)
Met/Val	150 (23%)	3 (2.3%)	5 (3.9%)	10 (6.1%)	22 (92%)	1 (10%)	3 (4.9%)
Val/Val	1 (0.2%)	0	0	0	0	0	0
不明	4 (0.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	15 (9.2%)	2 (8.3%)	0	19 (31%)
コドン 219 多型							
Glu/Glu	631 (99%)	130 (98%)	121 (94%)	123 (75%)	16 (67%)	9 (90%)	40 (66%)
Glu/Lys	0	1 (0.8%)	7 (5.4%)	5 (3.1%)	0	0	0
Lys/Lys	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (1.6%)
不明	9 (1.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	34 (21%)	8 (33%)	1 (10%)	20 (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。^a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質遺伝変異の集計

遺伝子変異の詳細	N = 1159
P102L	163 (14.1%)
P105L	24 (2.1%)
D178N	10 (0.9%)
V180I	640 (55.2%)
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	129 (11.1%)
E200K + 24bp Deletion	2 (0.2%)
E200K + M232R	1 (0.1%)
E200G	1 (0.1%)
V203I	4 (0.3%)
R208H	1 (0.1%)
V210I	3 (0.3%)
M232R	132 (11.4%)
R232R	3 (0.3%)
Octapeptide Repeat Insertion (72bp)	1 (0.1%)
Octapeptide Repeat Insertion (96bp)	3 (0.3%)
Octapeptide Repeat Insertion (120bp)	7 (0.6%)
Octapeptide Repeat Insertion (168bp)	2 (0.2%)
Octapeptide Repeat Insertion (不詳)	2 (0.2%)
Codon 178 (2bp Deletion)	2 (0.2%)
不明	17 (1.5%)

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	
		全体	sCJD	dCJD	V180I	M232R	E200K	P102L	P105L	D178N
症状	ミオクローヌス	66%	76%	100%	31%	56%	66%	21%	0%	33%
	進行性認知症	97%	98%	100%	98%	98%	98%	50%	100%	100%
	小脳症状	46%	50%	33%	28%	33%	51%	93%	50%	33%
	視覚障害	31%	37%	0%	9.6%	30%	39%	7.1%	0%	0%
	錐体路徴候	54%	57%	67%	44%	56%	59%	39%	100%	0%
	錐体外路徴候	39%	41%	33%	33%	37%	34%	18%	50%	33%
	無動性無言	67%	72%	100%	46%	74%	76%	29%	0%	67%
脳波	PSD	60%	72%	67%	6.4%	70%	73%	18%	0%	0%
	基礎律動の徐波化	39%	36%	33%	56%	30%	44%	25%	0%	67%
MRI	大脳皮質の高信号	84%	86%	100%	87%	79%	73%	25%	0%	33%
	基底核の高信号	39%	43%	100%	24%	30%	61%	21%	0%	0%
	視床の高信号	9.2%	9.2%	67%	4.6%	19%	27%	11%	0%	0%
髄液	14-3-3 蛋白	77%	79%	67%	77%	74%	78%	14%	0%	33%
	総タウ蛋白	75%	77%	33%	76%	67%	80%	21%	0%	33%
	RT-QUIC	61%	74%	100%	1.4%	70%	95%	14%	0%	67%

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.

調査票が改訂された 2017 年以降に登録された症例について集計した。

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 ^a	差 ^b
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	181	170	11
2008	179	206	-27
2009	220	166	54
2010	249	219	30
2011	272	219	53
2012	269	241	28
2013	295	252	43
2014	303	245	58
2015	276	266	10
2016	249	261	-12
2017	249	294	-45
2018	284	339	-55
2019	252	274	-22
2020	295	315	-20

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

^b 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	0.38	1.21	2.50	6.22	5.52
2008	0.05	0.44	0.73	3.25	6.22	4.57
2009	0.05	0.44	1.57	4.01	6.89	5.36
2010	0.07	0.42	1.78	4.16	6.82	5.29
2011	0.00	0.36	2.08	3.95	8.45	6.15
2012	0.00	0.42	1.66	4.11	8.21	6.64
2013	0.00	0.30	1.35	4.49	9.84	7.26
2014	0.04	0.54	2.02	4.66	8.83	7.38
2015	0.04	0.27	1.54	3.99	7.87	6.14
2016	0.06	0.54	0.70	3.28	6.95	6.75
2017	0.02	0.54	1.86	3.61	5.60	6.44
2018	0.02	0.32	1.92	4.43	7.30	6.34
2019	0.06	0.11	1.09	3.77	6.17	7.45
2020	0.02	0.27	1.08	4.85	7.32	6.59
2021	0.02	0.27	1.44	4.08	6.77	6.67
2022	0.02	0.22	1.02	2.36	5.41	5.29
2023	0.00	0.11	0.24	0.83	1.66	1.47
2024	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12	0.00

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

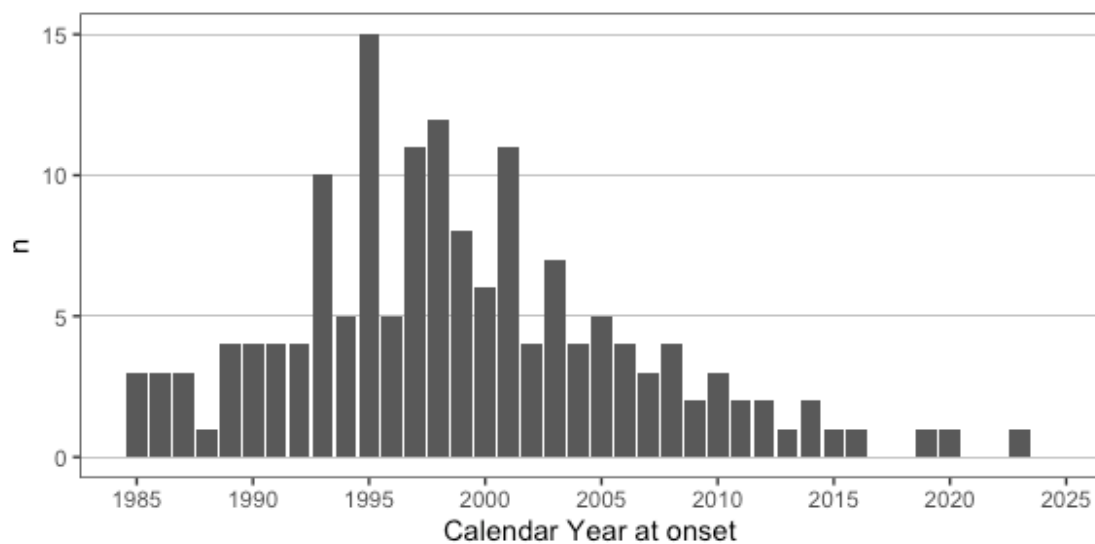
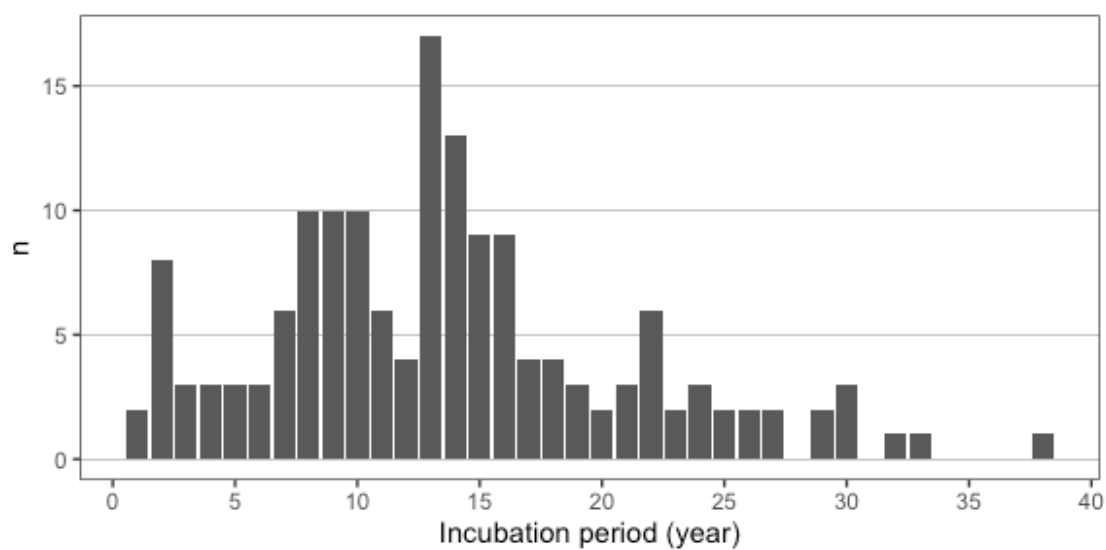


図 2. 硬膜移植歴を有する CJD の移植から発病までの期間（年）の分布



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～2024年）

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

研究要旨

クロイツフェルト・ヤコブ病（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の発生を監視することの2点である。

1999年4月から2025年2月までの期間に、研究班事務局を通じて10220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5433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年度の委員会では545例の症例が検討され、そのうち394例がプリオン病として登録された。検討症例545例の内訳は、孤発性CJDが288例（73.1%）、遺伝性プリオン病が103例（26.1%）、硬膜移植以外の原因による獲得性CJDが1例（0.3%）、未分類のプリオン病が2例（0.5%）、診断不明例が7例（1.8%）、診断保留例が42例（10.7%）、プリオン病否定例が102例（25.9%）であった。

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) 東北大学と国立精神・神経医療研究センターに寄せられるプリオン蛋白質遺伝子検索および長崎大学に寄せられる髄液検査の依頼に基づ

く情報提供。これらの情報を元に、CJDサーベイランス委員による実地調査が原則全例に実施される。

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2025年2月までの期間中に得られた10220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で承認されている。

C. 研究結果

（概要）

1999年4月から2025年2月までの期間に、研究班事務局を通じて10220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5433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年度の委員会では545例の症例が検討され、そのうち394例がプリオン病として登録

された。検討症例545例の内訳は、孤発性CJDが288例(73.1%)、遺伝性プリオン病が103例(26.1%)、硬膜移植以外の原因による獲得性CJDが1例(0.3%)、未分類のプリオン病が2例(0.5%)、診断不明例が7例(1.8%)、診断保留例が42例(10.7%)、プリオン病否定例が102例(25.9%)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4102例(75.5%)、変異型CJDが1例、遺伝性プリオン病が1215例(22.4%)、硬膜移植歴のあるCJDが94例(1.7%)、硬膜移植以外の原因による獲得性CJDが1例、未分類のプリオン病が20例(0.4%)であった。

男女比(男/女)は、孤発性CJDが0.79(1813/2289)、遺伝性プリオン病が0.68(492/723)、硬膜移植歴のあるCJDが0.74(40/54)、未分類のプリオン病が0.82(9/11)であった。変異型CJDの1例の性別は男性、硬膜移植以外の原因による獲得性CJDの1例の性別は女性であった。

発病年齢の中央値(四分位範囲)は、孤発性CJDが71歳(64, 77)、遺伝性プリオン病が73歳(62, 81)、硬膜移植歴のあるCJDが61歳(49.2, 69)、未分類のプリオン病が70歳(63, 75)であった。変異型CJDの1例の年齢は48歳、硬膜移植以外の原因による獲得性CJDの1例の年齢は75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10%(411/4102)、変異型CJDが100%(1/1)、遺伝性プリオン病が12%(148/1215)、硬膜移植歴のあるCJDが44%(41/94)、硬膜移植以外の原因による獲得性CJDが100%(1/1)、未分類のプリオン病が10%(2/20)であった。一方で、確実例が占める割合は、孤発性CJDが85%(3502/4102)、変異型CJDが100%(1/1)、遺伝性プリオン病が99%(1198/1215)、硬膜移植歴のあるCJDが83%(78/94)、硬膜移植以外の原因による獲得性CJDが100%(1/1)、未分類のプリオン病が35%(7/20)であった。

プリオン蛋白質遺伝子にはコドン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95%(2539/2674)、変異型CJDが100%(1/1)、遺伝性プリオン病が82%(966/1171)、硬膜移植歴のあるCJDが96%(64/67)、硬膜移植以外の原因による獲得性CJDが100%(1/1)、未分類のプリオン病が100%(11/11)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99%(2651/2665)、変異型CJDが100%(1/1)、遺伝性プリオン病が98%(1120/1139)、硬膜移植歴のあるCJDが92%(61/66)、硬膜移植以外の原因による獲得性CJDが100%(1/1)、未分類のプリオン病が82%(9/11)であった。ただし、プリオン蛋白質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質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677例(55.7%)、E200K(遺伝性CJD)が138例(11.4%)、M232R(遺伝性CJD)が138例(11.4%)、P102L(GSS)が166例(13.7%)、P105L(GSS)が24例(2%)、D178N(FFI)が10例(0.8%)、その他の変異が62例(5.1%)であった。

男女比(男/女)は、V180Iが0.53(234/443)、E200Kが1(69/69)、M232Rが0.94(67/71)、P102Lが0.87(77/89)、P105Lが1.18(13/11)、D178Nが1.5(6/4)、その他の変異が0.72(26/36)であった。

発病年齢(四分位範囲)は、V180Iが79歳(75, 84)、E200Kが61.5歳(55, 67.8)、M232Rが67歳(60, 73)、P102Lが57歳(51, 62)、P105Lが46.5歳(41, 48.2)、D178Nが57.5歳(54.2, 60.8)、その他の変異が66.5歳(52.2, 73.8)であった。

コドン129多型でMet/Metの占める割合は、V180Iが76%(513/673)、E200Kが96%(131/137)、M232Rが98%(134/137)、P102Lが93%(140/150)、P105Lが0%(0/22)、D178Nが90%(9/10)であった。一方、コドン219多型でGlu/Gluの占める割合は、V180Iが100%(668/668)、E200Kが93%(127/137)、M232Rが99%(136/137)、P102Lが95%(124/131)、P105Lが100%(16/16)、D178Nが100%(9/9)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年が(303例)で最も多く、ついで2020年が(300例)、2013年が(295例)、2021年が(294例)であった。(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1.6年(1.1, 2.1)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4.66、70歳～79歳が8.83、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。今回の委員会では新たに登録された症例はなかった。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%）、後縦靱帯骨化症が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、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。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、2024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。

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

表 1. 2024 年度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	11 (3.8%)	213 (74%)	64 (22%)	0	288 (100%)
遺伝性プリオン病	8 (7.8%)	93 (90%)	2 (1.9%)	0	103 (100%)
硬膜移植以外の原因による 獲得性 CJD	1 (100%)	0	0	0	1 (100%)
未分類のプリオン病	0	0	0	2 (100%)	2 (100%)
診断不明例	0	0	0	7 (100%)	7 (100%)
プリオン病否定例	0	0	0	102 (100%)	102 (100%)
診断保留例	0	0	0	42 (100%)	42 (100%)
合計	20 (3.7%)	306 (56%)	66 (12%)	153 (28%)	545 (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 = 4102	遺伝性プリオン病, N = 1215	変異型 CJD, N = 1	硬膜移植歴のある CJD, N = 94	硬膜移植以外の原因 による獲得性 CJD, N = 1	未分類の プリオン病, N = 20
性別						
男	1,813 (44%)	492 (40%)	1 (100%)	40 (43%)	0	9 (45%)
女	2,289 (56%)	723 (60%)	0	54 (57%)	1 (100%)	11 (55%)
年齢 ^a	71 (64, 77)	73 (62, 81)	48	61 (49, 69)	75	70 (63, 75)
確実性						
確実例	411 (10%)	148 (12%)	1 (100%)	41 (44%)	1 (100%)	2 (10%)
ほぼ確実例	3,091 (75%)	1,050 (86%)	0	37 (39%)	0	5 (25%)
疑い例	600 (15%)	17 (1.4%)	0	16 (17%)	0	4 (20%)
不明	0 (0%)	0 (0%)	0	0	0	9 (45%)
コドン 129 多型						
Met/Met	2,539 (62%)	966 (80%)	1 (100%)	64 (68%)	1 (100%)	11 (55%)
Met/Val	123 (3.0%)	204 (17%)	0	3 (3.2%)	0	0
Val/Val	12 (0.3%)	1 (<0.1%)	0	0	0	0
不明	1,428 (35%)	44 (3.6%)	0	27 (29%)	0	9 (45%)
コドン 219 多型						
Glu/Glu	2,651 (65%)	1,120 (92%)	1 (100%)	61 (65%)	1 (100%)	9 (45%)
Glu/Lys	11 (0.3%)	17 (1.4%)	0	5 (5.3%)	0	1 (5.0%)
Lys/Lys	3 (<0.1%)	2 (0.2%)	0	0	0	1 (5.0%)
不明	1,437 (35%)	76 (6.3%)	0	28 (30%)	0	9 (45%)

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.

^a 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

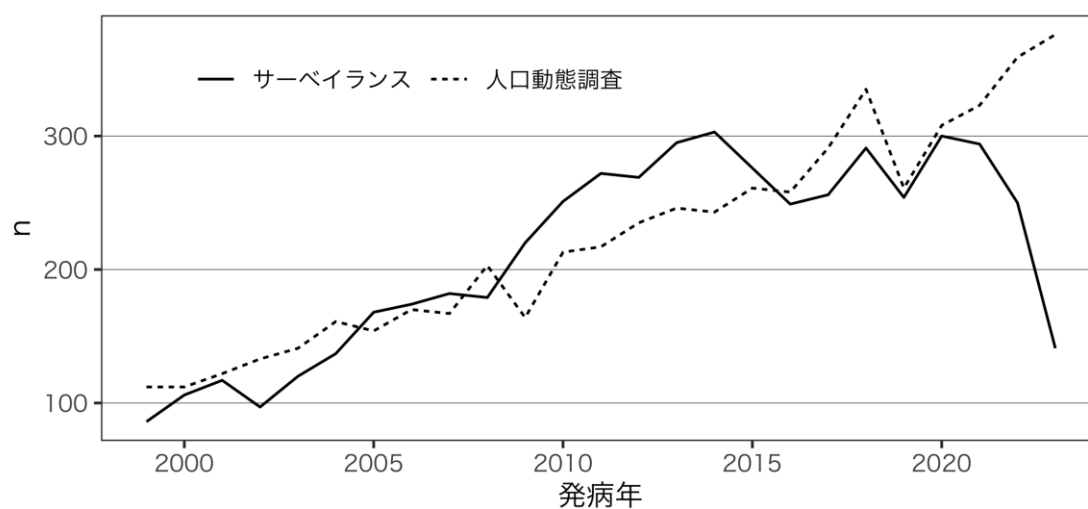
	遺伝性 CJD			GSS		FFI	その他の変異, N = 62
	V180I, N = 677	M232R, N = 138	E200K, N = 138	P102L, N = 166	P105L, N = 24	D178N, N = 10	
性別							
男	234 (35%)	67 (49%)	69 (50%)	77 (46%)	13 (54%)	6 (60%)	26 (42%)
女	443 (65%)	71 (51%)	69 (50%)	89 (54%)	11 (46%)	4 (40%)	36 (58%)
年齢 ^a	79 (75, 84)	67 (60, 73)	62 (55, 68)	57 (51, 62)	47 (41, 49)	58 (54, 61)	67 (52, 74)
確実性							
確実例	72 (11%)	20 (14%)	28 (20%)	14 (8.4%)	2 (8.3%)	5 (50%)	7 (11%)
ほぼ確実例	604 (89%)	118 (86%)	110 (80%)	152 (92%)	22 (92%)	5 (50%)	39 (63%)
疑い例	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	16 (26%)
不明	0	0	0	0	0	0	0
コドン 129 多型							
Met/Met	513 (76%)	134 (97%)	131 (95%)	140 (84%)	0	9 (90%)	39 (63%)
Met/Val	159 (23%)	3 (2.2%)	6 (4.3%)	10 (6.0%)	22 (92%)	1 (10%)	3 (4.8%)
Val/Val	1 (0.1%)	0	0	0	0	0	0 (0%)
不明	4 (0.6%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	16 (9.6%)	2 (8.3%)	0	20 (32%)
コドン 219 多型							
Glu/Glu	668 (99%)	136 (99%)	127 (92%)	124 (75%)	16 (67%)	9 (90%)	40 (65%)
Glu/Lys	0	1 (0.7%)	10 (7.2%)	6 (3.6%)	0	0	0
Lys/Lys	0	0	0	1 (0.6%)	0	0	1 (1.6%)
不明	9 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	35 (21%)	8 (33%)	1 (10%)	21 (34%)

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.

遺伝性 CJD			GSS		FFI	
V180I, N = 677	M232R, N = 138	E200K, N = 138	P102L, N = 166	P105L, N = 24	D178N, N = 10	その他の変異, N = 62

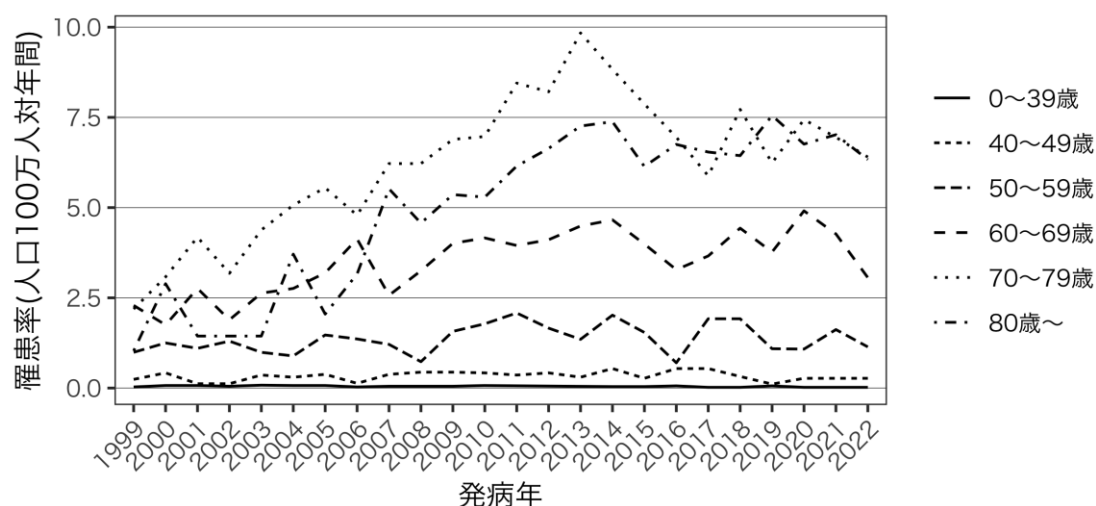
^a中央値（四分位範囲）.

図 1. 登録患者数の発病年ごとの年次推移



*人口動態調査の死亡数はICD 10th におけるA81.0である。

図 2. 年齢階級ごとの罹患率の年次推移



*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

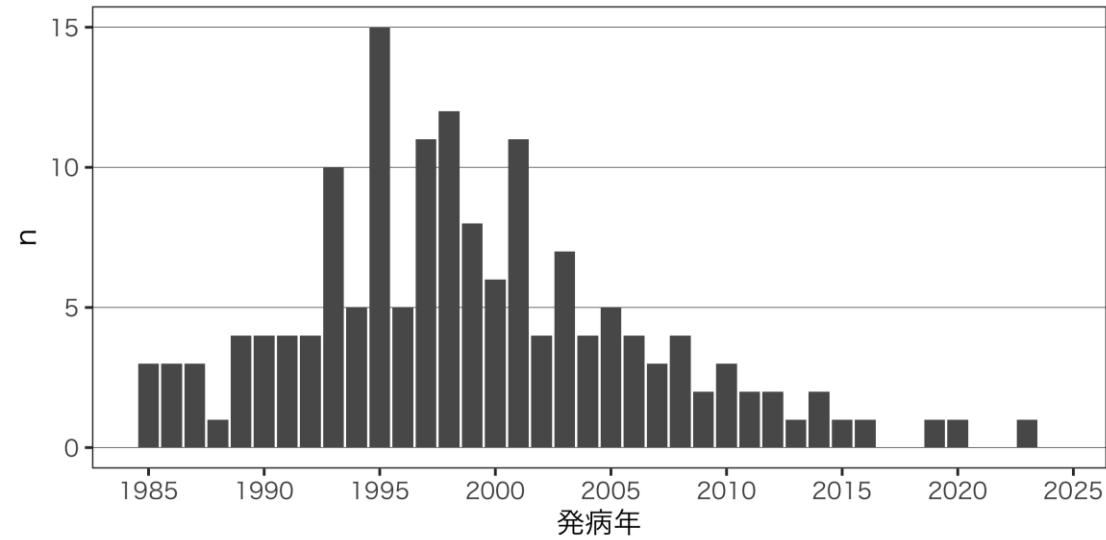
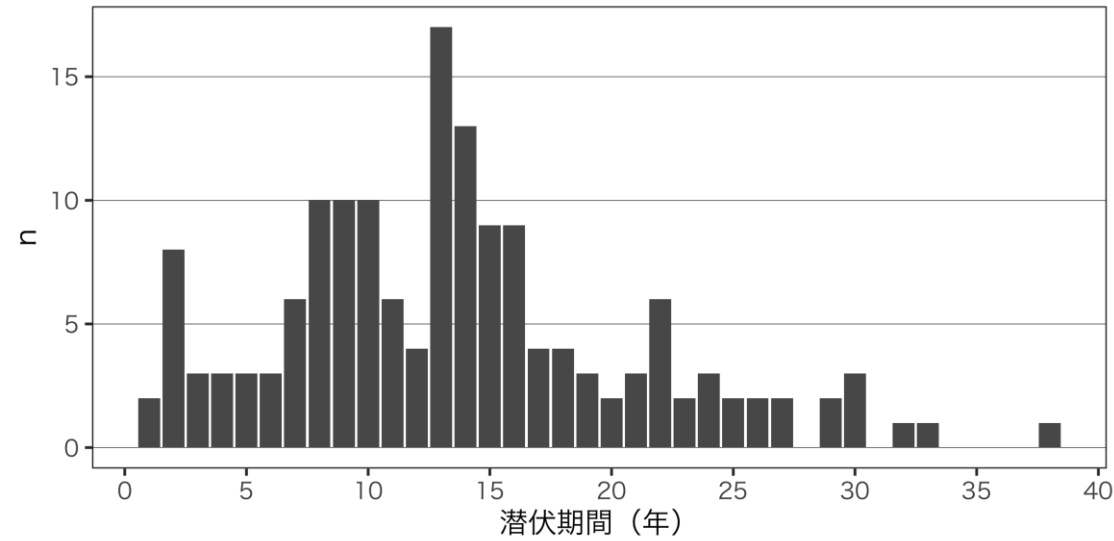


図 4. 硬膜移植歴を有する CJD の移植から発病までの期間（年）の分布



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

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

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（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。本研究では、複数の制度から提供される統計情報を活用することで、特異的なCJDの集積や拡大がないかを検証する。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り、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う。

B. 研究方法

早期診断モデルの構築については、厚生労働省における難病データベースの症例を教師データとして、深層学習モデル（Point-wise linear model, 日立製作所）により解析を行なった。プリオン病の地域集積については、2017年から2023年までの感染症発生動向調査および特定医療費（指定難病）受給者証所持者数を用いて各都道府県別のクロイツフェルト・ヤコブ病の発生数の推移を求めた。

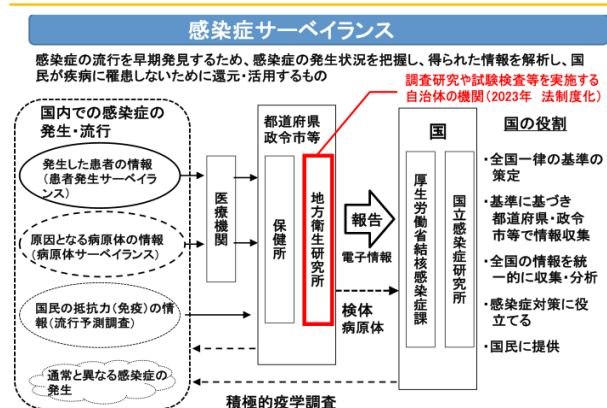
（倫理面への配慮）

国立精神神経医療研究センター倫理委員会（A2 019-056、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」に従う。

C. 研究結果

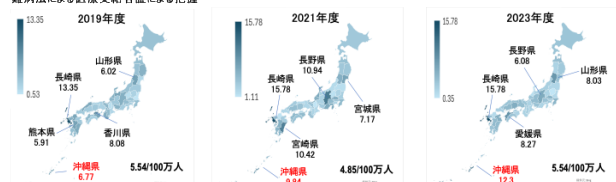
各年における新規発生数の指標としての感染症発生動向調査の推移については、100万人あたり2017年 1.94、2018年 1.92、2019年 1.77、2020年 1.45、2021年 1.64、2022年 1.38、2023年 1.45と減少傾向を示した（ $y = -0.0974x + 198.34$ $R^2 = 0.7909$ ）。難病法に基づく医療費受給者証保持者数については、100万人あたり、2017年 3.27、2018年3.3、2019年3.39、2020年3.8、2021年3.8、2022年3.66、2023年3.54と2020年から増加傾向を示し、2022年度以降は減少傾向が認められた。地域的には、香川県、鹿児島県で増加する傾向が示された。

感染症発生動向調査による情報収集

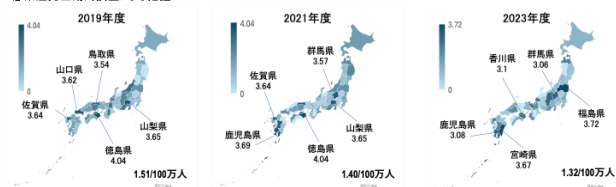


2019年度から2023年度におけるプリオン病症例の発生状況

難病法による医療受給者証による把握



感染症発生動向調査による把握



D. 考察

Seneff, S.らの報告（Cureus,2023）において、SARS-CoV-2のスパイク糖タンパク質がプリオン様タンパク質に特徴的な拡張アミノ酸配列を含むことから、神経変性疾患を引き起こす可能性を示唆し、公衆衛生面からの対策の必要性を示唆している。本研究においては、法律に基づき、その年に新規に発生したCJDを把握する感染症発生動向調査と累積する症例数を把握する医療費受給者証保持者数の推移を検証した。この中で、新規発生数については、ワクチン接種が開始された2020年以前から有意に症例数は減少傾向にあることが示され、医療費受給者証保持者数による地域集積についても異常な集積は認められなかった。なお、診断の妥当性については、2020年以降の難病データベースの解析が必要と考えられ、現在、データの申請作業を進めている。

E. 結論

我々は、2017年から2023年までの全国規模でのCJDの新規発生並びに累積する症例数の推移を検証した。感染症発生動向調査ならびに難病法に基づく医療費受給者証保持者数の双方において、症例数は減少傾向にあり、異常な地域集積は認められなかった。一方で、その診断の妥当性について、2020年度以降の難病データベースの解析が喫緊の課題である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

〈雑誌〉

なし

〈書籍〉

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

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

**プリオン病サーベイランスの諸問題：
 調査未終了症例と剖検率減少の対策**

研究分担者：塚本 忠
 研究分担者：水澤英洋
 研究分担者：矢部一郎
 研究分担者：青木正志
 研究分担者：村井弘之
 研究分担者：三條伸夫
 研究分担者：田中章景
 研究分担者：小野寺理
 研究代表者：山田正仁
 研究分担者：濱口 毅
 研究分担者：望月秀樹
 研究分担者：道勇 学
 研究分担者：石浦浩之
 研究分担者：磯部紀子
 研究協力者：高橋良輔
 研究協力者：松本理器

国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科
 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
 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
 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
 国際医療福祉大学医学部神経内科学
 東京科学大学脳神経病態学
 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
 新潟大学脳研究所神経内科学
 国家公務員共済組合連合会 九段坂病院内科（脳神経内科）
 金沢医科大学脳神経内科学
 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
 愛知医科大学内科学講座神経内科
 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
 九州大学大学院医学研究院神経内科学
 京都大学大学院医学研究科臨床神経学
 京都大学大学院医学研究科臨床神経学（令和 6 年 10 月 1 日～）

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（これらを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・病理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・自然歴調査研究ならびに遺伝子研究は国立精神・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。

②2024年11月末までのサーベイランス調査票の2021年末、2022年末、2023年末、2024年11月末までの調査未終了症例数の推移を調べた。1ブロック(北海道)は0→0→3→15例と変化した。2ブロック(青森、岩手、宮城、秋田、山形、福島)は2→1→13→24、3ブロック(新潟、群馬、長野)は2→7→22→16、4ブロック(茨城、栃木、埼玉、千葉、東京)は60→100→139→83、5ブロック(神奈川、静岡、山梨)は3→49→55→47、6ブロック(石川、富山、福井)は1→2→7→4、7ブロック(愛知、岐阜、三重)は2→9→12→19、8ブロック(大阪、滋賀、京都、兵庫、奈良、和歌山)は2→14→80→66、9ブロック(岡山、広島、鳥取、島根、徳島、香川、愛媛、高知)は27→37→40→22、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16→48→68→57と改善した。

③調査票その他の書類のデジタル化を進め、サーベイランス調査と自然歴調査の同時開始・事務一体化を進めた結果、自然歴調査の登録件数は2024年3月10日で2442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2024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、2024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49.2%を最大値として、その後漸減し、2015年89.1%、2016年8.8%であったが、出張剖検や剖検可能施設への搬送などによる委員会病理専門委員の努力により2018年14.8%に回復し、2023年も13.5%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、委員会で検討修正の後、サーベイランス委員会のホームページ上に掲載した。

D. 考察

調査未終了症例（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。剖検率は近年、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、今後調査票の問題点を調査したのち、各診断基準の感度・特異度などの検討が必要である。

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) Nonaka T, Ae R, Kosami K, Tange H, Kaneko M, Nakagaki T, Hamaguchi T, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Kuroiwa Y, Kasuga K, Doyu M, Tanaka F, Abe K, Murayama S, Yabe I, Mochizuki H, Matsushita T, Murai H, Aoki M, Fujita K, Harada M, Takao M, Tsukamoto T, Iwasaki Y, Yamada M, Mizusawa H, Satoh K, Nishida N. A Retrospective Cohort Study of a Newly Proposed Criteria for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Oct 30;14(21):2424. doi:10.3390/diagnostics14212424.
- 2) Shimamura M, Weijie K, Nonaka T, Kosami K, Ae R, Fujita K, Matsubayashi T, Tsukamoto T, Sanjo N, Satoh K. Neurofilament Light Chain Levels in Serum and Cerebrospinal Fluid Do Not Correlate with Survival Times in Patients with Prion Disease. *Biomolecules*. 2024 Dec 25;15(1):8. doi: 10.3390/biom15010008.

2. 学会発表

- 1) Tsukamoto T, Kosami K, 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 2024. PRION2024(China). 2024(Poster)

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6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
 研究協力者：岩田育子 北海道大学病院軽度認知障害センター
 研究協力者：野村太一 北海道大学病院脳神経内科

研究要旨

2023年11月から2024年10月にかけて、CJDが疑われた10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、分類不能1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。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455例を調査している。全体の男女比は男性184例女性270例であった。診断の内訳は2024年11月1日時点では孤発性CJD(sCJD) 255例、遺伝性CJD 60例、硬膜移植後CJD 14例、診断保留あるいは分類不能5例、否定120例であり変異型CJDは認めていない。

2024年度はサーベイランス調査および国民健康保険上のレセプト病名から北海道内のプリオン病の罹患率を推計し、両者に近似した傾向を認めたことを報告する。

A. 研究目的

北海道で特定疾患治療研究事業臨床調査個人票、髄液マーカー検査（長崎大学）、プリオン蛋白遺伝子解析（東北大学/国立精神・神経医療研究センター）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）によりクロイツフェルト・ヤコブ病(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結果などを検討した。また、サーベイランス調査結果と国民健康保険を用いたレセプト病名にて罹患率を検討した。

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。

罹患率は、サーベイランス調査については1999年から2023年までの全年齢および65歳以上区分、レセプト病名は国民健康保険においては、ICD-10:A810 に分類される病名が登録され、2019年から2023年までの65歳以上区分について、それぞれ保健所管轄区域(北海道は30区域)を、2015年モデル人口を用いて年齢調整罹患率 $i = (\sum P_j * R_i,$

$j) / \sum P_j$ (i は保健所管轄区域、 j は5歳刻み階級、 R_i はA810の粗罹患率、 P はモデル人口)として算出した。

(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

2023年11月から2024年10月までの期間中に10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例で、分類不能1例、診断保留1例であった。遺伝性CJDは3例全てがV180Iバリエーションであった。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455例を調査している。全体の男女比は男性184例女性270例であった。診断の内訳は2024年11月1日時点では孤発性CJD(sCJD) 256例、遺伝性CJD 60例、硬膜移植後CJD 14例、分類不能あるいは診断保留5例、否定120例であり変異型CJDは認めていない。罹患率については、札幌区域のサーベイランス全体における年齢調整罹患率(対100万人)は2.0、65歳以上区分における年齢調整罹患率は1.6であった一方、過去5年間のレセプトから推定した年齢調整罹患率は2.5であった。札幌を基準として考えた場合に、サーベイランス、レセプトの結果ともに滝川、帯広、釧路、江差の各保健所管轄区域で高い年齢調整罹患率を認めた。一方で、レセプト病名による年齢調整罹患率のみが高い地域、あるいはレセプト病名が検出されない地域も認めた。

D. 考察

サーベイランス調査とレセプト調査において、共通する sCJD の年齢調整罹患率の高い地域を認めた。サーベイランス調査は髄液検査や遺伝学的検査の提出、指定難病の申請、感染症の届出のいずれかがなされなければ捕捉されない。何らかの理由でサーベイランス調査で捕捉されず、レセプト病名が記載された症例の存在が疑われる。レセプト病名にはその正確性の担保はないが、軽々に疑い病名として記載する病名でもないように推定される。われわれは 2021 年度会議で、札幌およびその近郊地域以外で、孤発性 CJD の発症率が高い傾向にあることを指摘したが、今回の調査でも同様の傾向が確認された。

E. 結論

2024年度までの北海道地区におけるプリオン病サーベイランス調査結果を提示する。また、サーベイランス調査および国民健康保険上のレセプト病名から北海道内のプリオン病の罹患率を推計し、両者に近似した傾向を認めたことを報告する。

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) 岩田育子、野村太一、大橋和貴、阿部恵、小笠原克彦、矢部一郎: 2024年度北海道地区におけるプリオン病サーベイランス状況. 第115回日本神経学会北海道地方会. 札幌 2025.

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
 研究協力者：加藤昌昭

東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野
 総合南東北病院 脳神経内科

【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】2024 年度（令和 6 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、2023 年 11 月から 2024 年 10 月までの 1 年間で 26 例であった。内訳としては、青森県 8 例、秋田県 1 例、岩手県 2 例、宮城県 5 例、山形県 5 例、福島県 5 例であった。孤発性プリオン病が 17 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 4 例（V180I 変異が 4 例）、その他が 1 例、プリオン病否定例 4 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

2024 年度（令和 6 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、2023 年 11 月から 2024 年 10 月までの 1 年間で 26 例であった。内訳としては、青森県 8 例、秋田県 1 例、岩手県 2 例、宮城県 5 例、山形県 5 例、福島県 5 例であった。孤発性プリオン病が 17 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 4 例（V180I 変異が 4 例）、その他が 1 例、プリオン病否定例 4 例であった。（次ページ図）

令和 6 年度は 26 例で、令和 5 年度の 22 例からやや増加した。平均年齢は 73 歳、男性 9 例、女性 17 例であった。プリオン病を否定できた症例は 4 例となった。

令和 6 年度東北地方 プリオン病疑い症例数



今年度は遺伝子変異を伴うプリオン病症例を 4 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	変異
1	9092	1953	69	女	山形	孤発性CJD	
2	9109	1941	81	男	宮城	孤発性CJD	
3	9118	1951	72	女	青森	孤発性CJD	
4	9142	1937	85	男	福島	孤発性CJD	
5	9173	1934	89	女	福島	遺伝性CJD	180 Val/Ile
6	9184	1937	85	男	青森	遺伝性CJD	180 Val/Ile
7	9192	1939	84	女	宮城	孤発性CJD	
8	9194	1939	84	男	岩手	孤発性CJD	
9	9213	1958	65	女	秋田	孤発性CJD	
10	9225	1949	73	女	岩手	遺伝性CJD	180 Val/Ile
11	9235	1944	78	女	青森	孤発性CJD	
12	9277	1939	79	男	山形	症候性てんかん	
13	9302	1986	36	男	山形	不安神経症	
14	9313	1956	67	女	福島	孤発性CJD	
15	9445	1948	75	女	宮城	孤発性CJD	
16	9480	1942	81	男	宮城	孤発性CJD	
17	9484	1948	75	男	宮城	遺伝性CJD	180 Val/Ile
18	9492	1932	91	女	山形	癲癇後脳症	
19	9493	1936	87	女	山形	心原性脳梗塞	
20	9522	1960	62	女	福島	孤発性CJD	
21	9545	1951	71	女	青森	孤発性CJD	
22	9573	1973	50	女	青森	孤発性CJD	
23	9605	1949	74	女	青森	レビー小体型認知症	
24	9642	1974	49	女	青森	孤発性CJD	
25	9649	1959	64	女	青森	孤発性CJD	
26	9690	1948	75	男	福島	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6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（R6）	17	4	0	1	4
例数（R5）	22	1	0	0	0
例数（R4）	16	3	0	5	5
例数（R3）	14	3	0	0	6
例数（R2）	22	2	0	0	1
例数（H31）	17	0	0	0	6
例数（H30）	23	0	0	0	2
例数（H29）	28	2	0	0	5
例数（H28）	17	1	0	0	2
例数（H27）	29	5	0	0	13
例数（H26）	21	1	0	0	1
例数（H25）	20	6	0	0	8
例数（H24）	11	0	0	0	5
例数（H23）	14	1	0	0	1
計	271	29	0	6	59

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 0.21 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える。

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

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6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6年度は新潟・群馬・長野3県において15件（うち12例が新規症例）のサーベイランス調査を行い、令和6年9月と令和7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 5例、possible 3例、遺伝性CJD probable 2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

特記事項なし

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
 研究協力者：岸田日帯

横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
 横浜市立脳卒中神経脊椎センター 脳神経内科

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。

2024年度の調査症例数は22件で、プリオン病と認定されたのは19例（86.4%）、プリオン病が否定されたのは3例（13.6%）であった。15例が孤発性CJD、4例が遺伝性CJDであった。剖検例は1例であった。遺伝性CJDの内訳は3例がV180I変異、1例がE200K変異であった。インシデント症例は認めなかった。

遺伝性CJDでE200K変異、コドン129がMet/Val多型を有し、E200Kバリエントが129Mアシル上の症例の病理所見と感染実験結果がV2プリオンと同様の挙動を呈したことを報告した。また、非常に長期経過でMRI-DWIで視床に異常高信号を認めた孤発性CJDで、MM2C small vacuoleの病理像を示した貴重な症例を報告した。

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。2024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、2024年の調査状況について報告する。

サーベイランス報告した貴重な症例についての報告をおこなう。

（倫理面への配慮）

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

あり、あらたなサンプルの採取などは含まれず、対象となる患者への侵襲的な処置を伴わないため、不利益を生ずることはない。

C. 研究結果

報告した症例数は22例で、そのうちプリオン病は19例（86.4%）だった。一方、プリオン病が否定されたのは3例（13.6%）であり、否定例は、アルツハイマー病2例、てんかん1例だった。

プリオン病では、女性が13例（44.8%）、平均発症年齢は71.6±10.6歳（56～84歳）であった。孤発性CJDは15例（78.9%；definite 1例、probable 11例、possible 3例）、遺伝性CJDは4例（21.1%）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2例、E200K遺伝性CJD（E200K）1例だった。遺伝子検査が未施行だったのは、3例（15.8%）であり、2017年調査時の32%と比較してやや減少している。

症例報告：

- ① E200K変異、コドン129がMet/Val多型を有し、E200Kバリエントが129Mアシル上である遺伝性CJDの症例で病理所見と感染実験結果がV2プリオンと同様の挙動を呈したことを報告した。
- ② 非常に長期経過でMRI-DWIで視床に異常高信号を認めた孤発性CJDで、MM2C small vacuoleの病理像を示した貴重な症例を報告した。

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く証左であると考えられる。

- ① 本症例から、E200Kバリエントを有するアリのプリオン蛋白が直接異常化せずにV2プリオンの増幅を促進する可能性があることが示唆された。
- ② MRI-DWIの淡い視床高信号の病的意義は明らかではないが、本症例からMM2C small vacuoleを有する孤発性CJDの一つの特徴である可能性が示唆された。

E. 結論

2024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。

サーベイランス調査の結果、2報の貴重な症例報告をおこなった。これらはプリオン病の病態解明の糸口になる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

〈雑誌〉

- 1) Kishida H, Kobayashi A, Teruya K, Doi H, Ueda N, Tanaka F, Kuroiwa Y, Parhi P, Mohri S, Kitamoto T: Transmission experiments verify sporadic V2 prion in a patient with E200K mutation. Acta Neuropathol 2024; 147: 89.
- 2) Kunii M, Kishida H, Tada M, Okamoto M, Asano K, Nakamura H, Takahashi K, Hashiguchi S, Kubota S, Okubo M, Takeuchi H, Ueda N, Satoh K, Kitamoto T, Doi H, Tanaka F: A case report of an individual with Creutzfeldt-Jakob disease characterized by prolonged isolated thalamic lesions and rare MM2-cortical-type pathology. BMC Neurol 2024; 24:456.

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

プリオン蛋白遺伝子V180I variantを有する
 遺伝性Creutzfeldt-Jakob病非典型例の早期診断法の検討

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：松本泰子	石川県立中央病院脳神経内科
研究協力者：内田信彰	金沢医科大学脳神経内科学
研究協力者：藤田充世	金沢医科大学脳神経内科学
研究協力者：中西恵美	金沢医科大学脳神経内科学
研究分担者：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究科
研究分担者：北本哲之	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：朝比奈正人	金沢医科大学脳神経内科学

研究要旨

【目的】プリオン蛋白遺伝子（*PRNP*）V180I variant を有する遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）（V180I-gCJD）の非典型例の早期診断法を検討する。

【方法】北陸地域のプリオン病サーベイランス調査で判明した V180I-gCJD の症例で、発症早期にミオクロヌス、運動失調といった V180I-gCJD では出現頻度の低い症候を呈し、頻度の高い認知機能障害を認めなかった非典型例の臨床的特徴を検討した。

【結果】症例は 71 歳、男性。10 年前に前立腺癌と診断され、加療を受けていた。認知症を呈した家族歴はない。X 年 10 月より食事に時間がかかるようになり、X 年 11 月には体の震えや歩行時のふらつきが出現するようになり近医を受診。頭部 MRI の拡散強調画像（DWI）で大脳皮質に高信号病変を認め CJD が疑われたが、認知機能正常であったため診断に至らなかった。その時の脳脊髄液 14-3-3 蛋白は陰性で、脳波上の周期性同期性放電（PSD）は認めなかった。その後も歩行時のふらつきは増悪し、X+1 年 3 月には起立することが不可能となった。発症 6 ヶ月時の身体所見では、HDS-R 29/30 で、小声、両下肢近位筋の筋力低下、両上肢及び右下肢のミオクロヌス、四肢痙性、四肢腱反射亢進、起立・歩行不可能を認めた。頭部 MRI では DWI で大脳皮質に高信号病変を認め、脳脊髄液検査では 14-3-3 蛋白陽性、総タウ蛋白 1289 pg/mL と高値で、RT-QuIC は陰性であった。脳波上、PSD は認めなかった。転院 2 週間後には HDS-R 21/30 と認知機能障害を認めるようになり、プリオン蛋白遺伝子検査にて *PRNP*V180I variant を有していることが判明し、V180I-gCJD ほぼ確実例と診断した。

【考察】本例は運動失調とミオクロヌスで発症し、認知機能障害出現までに 6 ヶ月を要し、本例でも遺伝子検査が出るまでは診断基準上プリオン病と診断することが難しかった。ただ、早期から頭部 MRI 所見は CJD を疑う所見を認めており、*PRNP* 遺伝子検査を早期から行っていれば早期診断できた可能性が高いと考えた。

【結論】V180I-gCJD の非典型例であっても、頭部 MRI 所見で CJD を疑い *PRNP* 遺伝子検査を行えば、早期診断が可能となる。

A. 研究目的

プリオン蛋白遺伝子（*PRNP*）V180I variant を有する遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）（V180I-gCJD）は、我が国で最も頻度の高い遺伝性プリオン病の病型で、高齢発症で、プリオン病としては緩徐進行性で、脳波上周期性同期性放電（PSD）を認めず、孤発性 CJD の典型例とは病型が異なる¹⁾。ただ、頭部 MRI 拡散強調画像（DWI）で大脳皮質の高信号を認めることが知られ

ており¹⁾、頭部 MRI DWI を行えば V180I-gCJD を疑うことはそれ程困難ではない。V180I-gCJD の臨床症候では認知機能障害が 100% 出現するとされているが¹⁾、認知機能障害の出現が遅い例も報告されている²⁾。今回、最終的に V180I-gCJD と診断した症例で、発症 6 ヶ月後も認知機能障害がはっきりしなかった非典型例を経験し、早期診断に苦慮したので、V180I-gCJD の早期診断法を検討する。

B. 研究方法

令和6年度に北陸地域で診断されたV180I-gCJD非典型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】

症例は71歳、男性。10年前に前立腺癌と診断され、加療を受けていた。認知症を呈した家族歴はない。X年10月より食事に時間がかかるようになり、その後、灯油など重いものを運ぶことが難しくなった。X年11月には体の震えや歩行時のふらつきが出現するようになり近医を受診。頭部MRIの拡散強調画像（DWI）で大脳皮質に高信号病変を認めCJDが疑われ、前医を受診した。診察上は、認知機能は正常で、右上肢のミオクロヌスと歩行時のふらつきを認めた。頭部MRIではDWIで大脳皮質に高信号病変を認め、CJDが疑われたが認知機能正常であったため診断に至らなかった。その時の脳脊髄液14-3-3蛋白は陰性であった。脳波上の周期性同期性放電（PSD）は認めなかった。その後も歩行時のふらつきは増悪し、X+1年1月からは歩行に介助が必要となった。X+1年2月の診察では構音障害、両上肢のミオクロヌス、四肢腱反射亢進、運動失調による起立・歩行障害を認めたが、認知機能障害は認めなかった。X+1年3月には起立することが不可能となった。発症6ヶ月の身体所見では、HDS-R 29/30で、小声、両下肢近位筋の筋力低下、両上肢及び右下肢のミオクロヌス、四肢痙性、四肢腱反射亢進、起立・歩行不可能を認めた。頭部MRIではDWIで大脳皮質に高信号病変を認め、脳脊髄液検査では14-3-3蛋白陽性、総タウ蛋白1289 pg/mLと高値で、RT-QuICは陰性であった。脳波上、PSDは認めなかった。転院2週間後にはHDS-R 21/30と認知機能障害を認めるようになり、プリオン蛋白遺伝子検査にてPRNP V180I variantを有していることが判明し、V180I-gCJD ほぼ確実例と診断した。

D. 考察

本例は運動失調とミオクロヌスで発症し、認知機能障害出現までに6ヶ月を要した。V180I-gCJDでは認知機能障害を100%で認め、ミオクロヌスの出現頻度は35.4%、小脳失調は8.3%と孤

発性CJDの88.1%、34%と比較して有意に少ないとされており¹⁾、発症早期に臨床症候からV180I-gCJDを疑うことは難しかった。また、孤発性CJDの診断基準では、脳脊髄液RT-PCR陰性の場合には診断に急速進行性の認知機能障害が必須であり³⁾、本例でも遺伝子検査が出るまでは診断基準上プリオン病と診断することが難しかった。ただ、早期から頭部MRI所見はCJDを疑う所見を認めており、PRNP遺伝子検査を早期から行っていれば早期診断できた可能性が高いと考えた。

E. 結論

V180I-gCJDの非典型例であっても、頭部MRI所見でCJDを疑いPRNP遺伝子検査を行えば、早期診断が可能となる。

【参考文献】

- 1) 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
- 2) Suzuki Y, Sugiyama A, Muto M, et al. Early diagnosis of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease at the preserved cognitive function stage. *Cureus.*2022;14:e23374
- 3) Hermann P, Appleby B, Brandel JP, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol.*2021;20:235-246

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

〈雑誌〉

Nonaka T, Ae R, Kosami K, Tange H, Kaneko M, nakagaki T, Hamaguchi T, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Kuroiwa Y, Kasuga K, Doyu M, Tanaka F, Abe K, Murayama S, Yabe I, Mochizuki H, Matsushita T, Murai H, Aoki M, Fujita K, Harada M, Takao M, Tsukamoto T, Iwasaki Y, Yamada M, Mizusawa H, Satoh K, Nishida N. A retrospective cohort study of a newly proposed criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Diagnostics. (Basel)* 2024;14:2424

2. 学会発表

- 1) 濱口 毅: アミロイドβタンパク質病理の伝播とアルツハイマー病の治療戦略. 第42回日本神経治療学会学術集会. 千葉, 2024.11.8.
- 2) 濱口 毅: 能登半島地震の経験から. 第12回日本難病医療ネットワーク学会. 2024.10.25.
- 3) Hamaguchi T. Iatrogenic transmission of cerebral b-amyloidosis among individuals. Biennial meeting of World Federation of Neurology, Speciality Group on Aphasia, Dementia & Cognitive Disorders. Nara, 2024.4.24.

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

2024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：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 6 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6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6年9月までに調査依頼を受けたのは 282例であった。このうち、検討委員会において報告したのは、244例。sCJD 症例は 151例（確実例 33例、ほぼ確実例 88例、疑い例 30例）で愛知県 112例、岐阜県 15例、三重県 18例、大阪府 1例、不明 5例であった。sCJD の平均発症年齢は 70.0歳で、男女比は男性例 74例（49.0%）、女性 77例（51.0%）であった。gCJD 症例は 34例（V180I変異 24例、M232R変異 6例、E200K変異 2例、P105L変異(GSS) 2例）。gCJDのうちV180I変異症例は平均発症年齢 79.3 歳で男性 8例、女性 16例であった。非プリオン病症例は 50例（てんかん 10例、脳炎 8例、代謝性疾患 5例、腫瘍 4例、神経変性疾患 4例、橋本脳

症 2例、せん妄 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 7例）。保留は 9例。非プリオン病症例と保留例で全体の 20.5%を占めていた。

D. 考察

平成29年4月から令和6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 大阪大学大学院医学系研究科

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

異 4 例、P102L 変異 2 例、E200G 変異 1 例、D178N 変異 1 例であった。1 例は V180I と M232R の double mutation であった。

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。

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。

(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。

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。

C. 研究結果

2015 年 4 月から 2024 年 9 月末までに調査依頼を受けたのは 631 例であった。内訳としては、大阪府 270 例、兵庫県 143 例、京都府 103 例、滋賀県 57 例、奈良県 41 例、和歌山県 17 例であった。このうち、2024 年 10 月時点で 466 例(74%)から調査結果の回答が得られている。回収数は大阪府 205 例、兵庫県 101 例、京都府 87 例、滋賀県 33 例、奈良県 34 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 201 例、疑い例 82 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 74.1 歳で、男女比は男性約 44%、女性約 56%であった。遺伝性プリオン病については V180I 変異 29 例、E200K 変異 3 例、M232R 変

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

特記事項なし

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

研究要旨

2017 年 10 月から 2024 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 156 例、うち孤発性 CJD 114 例、遺伝性 CJD 27 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 51 例であった。当該地区における 1999 年 4 月から 2024 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 435 例がプリオン病（確実、ほぼ確実、疑い）と判定された。その内訳は、弧発性 CJD 354 例 (81.4%)、遺伝性 CJD 79 例 (18.2%)、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 のプリオン蛋白遺伝子の変異別頻度は、V180I 56 例 (72.7%)、M232R 11 例 (14.3%)、感覚自律神経ニューロパチー p.Asp178fs 2 例 (2.6%)、E200K 3 例 (3.9%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (P102L) 4 例 (5.2%)、家族性致死性不眠症 D178N 1 例 (1.3%) の順であった。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

当研究における匿名化された個人情報を含む研究結果の発表に関しては、サーベイランス事務局のある国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の審査承認を受け、すべての患者の同意を得ている。

C. 研究結果

2017 年 10 月から 2024 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 156 例、うち孤発性 CJD 114 例、遺伝性 CJD 27 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 51 例であった。当該地区における 1999 年 4 月から 2024 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 435 例がプリオン病（確実、ほぼ確実、疑い）と判定された。その内訳は、弧発性 CJD 354 例 (81.4%)、遺伝性 CJD 79 例 (18.2%)、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 のプリオン蛋白遺伝子の変異別頻度は、V180I 56 例 (72.7%)、M232R 11 例 (14.3%)、感覚自律神経ニューロパチー p.Asp178fs 2 例 (2.6%)、E200K 3 例 (3.9%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (P102L) 4 例 (5.2%)、家族性致死性不眠症 D178N 1 例 (1.3%) の順であった。

D. 考察

中四国地域は遺伝性プリオン病のうち、V180I の頻度が全国統計（約 40%）に比べて、明らかに高く、E200K・P102L の頻度が小さいという特徴が見られた。以上より本邦の遺伝性プリオン病の分布には地域差があると考えられた。全国統計に比べて、V180I の頻度が高いばかりで

なく、近年報告数が益々増加していることが示唆された。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 平佑貴, 小坂田陽介, 森原隆太, 武本麻美, 柚木太淳, 石浦浩之. 当科で経験した遺伝性プリオン病症例の検討. 第 65 回日本神経学会総会. 2024 年 5 月 31 日

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 20 例、疑い例 10 例の 30 例、遺伝性プリオン病については遺伝性 CJD11 例（V180I ほぼ確実例 11 例）、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病（GSS）7 例（P102L 変異ほぼ確実例 7 例）であった。27 例についてプリオン病は否定的とされた。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

2024 年度においてプリオン病疑い症例のうち 75 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 20 例、疑い例 10 例の計 30 例で、山口県 1 例、福岡県 13 例、佐賀県 0 例、長崎県 0 例、熊本県 3 例、大分県 1 例、宮崎県 8 例、鹿児島県 0 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 CJD11 例（V180I 変異ほぼ確実例 11 例）で福岡県 5 例、熊本県 1 例、大分県 3 例、宮崎県 1 例、沖縄県 1

例であった。

GSS は 7 例（P102L 変異ほぼ確実例 7 例）で福岡県 2 例、佐賀県 3 例、大分県 1 例、宮崎県 1 例であった。27 例についてプリオン病は否定的とされた。

否定例では亜急性連合性脊髄変性症、多発性ラクナ梗塞、けいれん重積、多系統萎縮症の疑い、自己免疫性脳症、小脳炎後遺症の疑い、小脳失調症の疑い、ビタミン欠乏症、症候性てんかん、パーキンソン症候群（PSP など）の疑い、認知症の疑い、自己免疫性辺縁系脳炎、脳内鉄蓄積を伴う神経変性症候群の疑いなどであった。

また、直近 5 年間（2020-2024）でのプリオン病の県別報告数について検討したところ、GSS は福岡県 13 例、佐賀県 7 例、大分県 1 例、宮崎県 1 例、鹿児島県 1 例、その他の県は 0 例であった。

D. 考察

2024 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 75 症例中、40 例がプリオン病と判断され孤発性 CJD の割合が 62.5%（30 例）、遺伝性 CJD が 23%（11 例）、GSS が 14.5%（7 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・佐賀で比較的多く P102L 変異 GSS が確認された。

2024年度の調査では、剖検による確実例は0例であった。九州・山口・沖縄地区でプリオン病の病理解剖の多くを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は国立病院機構大牟田病院や国立精神神経センターなど専門機関と協力した体制充実が期待される。

GSSはこれまで有明海沿岸での集積が報告されているように、直近5年間でも九州の中で福岡県、佐賀県からの報告例が多く、集積性がある可能性が示唆された。

E. 結論

九州・山口・沖縄地区における 2024 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

CJD早期症例におけるMRIを用いた早期診断の検討

研究分担者：原田雅史 徳島大学医歯薬学研究部

研究協力者：藤田浩司 徳島大学医歯薬学研究部

研究要旨

症状が軽微な時点より MRI で異常を認めたが当初 CJD の診断に至らなかった症例を中心に検討を行った。当初複視、歩行障害、構音障害等で発症し、CJD の典型的な進行性認知症等の臨床所見を呈さない症例があり、MRI の DWI で皮質に軽微な高信号を認め、経時的に DWI 高信号の拡大を認めることがある。進行性認知症を認めない症例では、臨床の診断基準を満たさないが、髄液検査で 14-3-3 蛋白陽性、RT-QuIC 陽性を認め、一部の診断基準で弧発性 CJD probable に相当した。

DWI での大脳皮質の微小な高信号が、CJD 症例の早期から認められる場合があり、臨床的に梗塞等の他の DWI 高信号を呈する疾患を鑑別できれば、CJD の早期症例を疑って、積極的に RT-QuIC 等の髄液検査を検討すべきと考えられた。

大脳皮質や線条体、視床の微小な高信号が、臨床所見に乏しい CJD の早期診断に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

診断基準を満たさないCJDの早期症例に対する画像での早期診断に有用な所見について検討を行う。

B. 研究方法

サーベイランスにおける経時的な経過をおえた CJD probable症例を対象に、MRIのDWIを中心とした画像所見の検討を行った。

（倫理面への配慮）

画像はすべて匿名化されており、個人は特定されないようにして検討を行い、画像の閲覧は担当者のみに限定した。

C. 研究結果

最終的にCJD probableと診断された症例の中で、頭部MRIで大脳皮質に異常を認め脳梗塞と診断された症例があり、その後異常信号が拡大し、CJDが疑われて精査に至った症例が認められた。

特に進行する認知症状が無い症例においては、CJDの臨床診断基準が遅れることが多く、最終的には髄液検査を加味されCJD probableと診断されることが少なくなかった。

D. 考察

臨床的にCJDの診断基準を満たさない早期CJDを積極的に拾い上げ、診断していくためには、軽微な大脳皮質等のDWI高信号を重視する必要がある。

あり、ADC低下を伴うDWI高信号を大脳皮質、線条体及び視床の1箇所にも認める場合でも、臨床的に他の疾患の鑑別を行い、CJDを疑う必要があると考えられた。

E. 結論

CJDの早期診断を可能にするためには、大脳皮質や線条体及び視床の1カ所のみADCの低下を伴うDWI高信号でも、該当する他疾患の鑑別を行ってCJDを疑い、RT-QuIC等の髄液検査を追加する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

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。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

各国間の比較を目的として、第2世代QuIC法を確立し、前向き研究を進めた。この研究では、長崎大学保健科学分野より検査依頼を受け、事前に定めた基準に基づき症例を選定したうえで、計画的にデータ収集と解析を行う手法を採用した。2024年2月と9月に開催されたサーベイランス委員会において検討された485症例（診断不明例を除外）を対象とし、髄液を用いた次世代QuIC法

を含むバイオマーカーの解析を実施した。

この前向き研究により、信頼性の高いデータが収集され、国際的な診断基準の統一や疾病診断の精度向上に寄与する成果が期待されている。

（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) 今回の研究では485症例を対象に解析を行っ

た。その内訳は、プリオン病が379症例、非プリオン病が106症例に分類された。プリオン病の内訳では、孤発性プリオン病が285症例、遺伝性プリオン病が93症例、獲得性プリオン病が1症例という結果が得られた。一方、非プリオン病については、てんかん・てんかん重積・2次性痙攣が16症例、傍腫瘍症候群に伴うPCD・SCA等が7症例であった。また、低酸素脳症やアルツハイマー型認知症などに分類される症例も含まれていた。

2) 14-3-3 protein WBの感度は87.10%、特異度は50.30%であり、14-3-3 protein ELISAの感度は87.90%、特異度は49.00%である。Total tau proteinの感度は84.70%、特異度は49.00%である。一方、RT-QuICアッセイは、1次世代の感度が69.70%、特異度が99.30%、2次世代の感度が73.10%、特異度が99.30%と、特に高い特異度を示す。3) 孤発性の場合、14-3-3 protein WBの感度は7.4%、14-3-3 protein ELISAは88.4%、Total tau proteinは87.7%、RT-QuIC assay 1st generationは81.8%、RT-QuIC assay 2nd generationは86.0%である。遺伝性の場合、それぞれの感度は84.9%、87.1%、82.8%、22.6%、22.6%である。獲得性の場合、全ての検査で感度が100%を示す。

3) 様々な遺伝子変異における、各種検査方法の感度を示したものである。102 Pro/Leu (GSS-P102L)変異の場合、14-3-3 protein WBとELISAの感度は共に63.90%、Total tau proteinの感度は90.90%、RT-QuIC assay 1st generationと2nd generationの感度は共に36.40%である。105

Pro/Leu (GSS-P105L)変異の場合、全ての検査方法で感度は0%である。120 bp Insertion変異の場合、14-3-3 protein WB、ELISA、Total tau proteinの感度は50%、RT-QuIC assay 1st generationと2nd generationの感度は100%である。180 Val/Ile (V180I)変異の場合、14-3-3 protein WBの感度は91.70%、ELISAの感度は93.30%、Total tau proteinの感度は81.70%、RT-QuIC assay 1st generationと2nd generationの感度は5%である。200 Glu/Lys (E200K)変異の場合、14-3-3 protein WB、ELISA、RT-QuIC assay 1st generationと2nd generationの感度は76.90%、Total tau proteinの感度は71.80%である。210 Val/Ile (V203I)変異の場合、全ての検査方法で感度は100%である。232 Met/Arg (M232R)変異の場合、14-3-3 protein WB、ELISA、Total tau proteinの感度は100%、RT-QuIC assay 1st generationと2nd generationの感度は66.70%である。

E. 結論

- 1) 私たちは、新たな異常プリオン蛋白検出法であるRT-QuIC法を開発し、ヒトプリオン病の髄液診断への応用を進めてきました。
- 2) 孤発性プリオン病では、1st generation QuICと比較して2nd generation QuICの方が検出感度が高いことが分かりました。
- 3) 遺伝性プリオン病における検出感度に関しては、1st generation QuICと2nd generation QuICの間でほとんど変化が見られませんでした。
- 4) 今後は、EUに近い2nd generation QuICのさらなる開発を進める予定です。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

〈雑誌〉

- 1) Matsubayashi T, Natsui H, **Satoh K**, Kitamoto T, Yokota T, Sanjo N. Specific early electroencephalogram for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion*. 2025;19(1): 17-24.
- 2) Shimamura MI, **Satoh K**. Challenges and Revisions in Diagnostic Criteria: Advancing Early Detection of Prion Diseases. *Int J Mol Sci*. 2025;26(5):2037.
- 3) Nakagaki T, Hayashi T, Kaneko M, Akagi A, Furusato B, Iwasaki Y, **Satoh K**, Ikematsu K, Nishida N. Prion Positivity Detected by Real-Time Quaking-Induced Conversion (RT-QuIC) in the Cadaver of an Elderly Woman Subjected to Forensic Autopsy. *Cureus*. 2025;17(1): e78199, 2025.
- 4) Miura K, Nakamura Y, Ogawa S, **Satoh K**, Kitamoto T, Arawaka S. [Detection of brain MRI abnormalities before symptom onset in case of Creutzfeldt-Jakob disease with compound heterozygous PRNP mutation (V180I/M232R)]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2025;65(2):125-131.
- 5) Shimamura M, Weijie K, Nonaka T, Kosami K, Ae R, Fujita K, Matsubayashi T, Tsukamoto T, Sanjo N, **Satoh K**. Neurofilament Light Chain Levels in Serum and Cerebrospinal Fluid Do Not Correlate with Survival Times in Patients with Prion Disease. *Biomolecules*. 2024;15(1):8.
- 6) Kunii M, Kishida H, Tada M, Okamoto M, Asano K, Nakamura H, Takahashi K, Hashiguchi S, Kubota S, Okubo M,

- Takeuchi H, Ueda N, Satoh K, Kitamoto T, Doi H, Tanaka F. A case report of an individual with Creutzfeldt-Jakob disease characterized by prolonged isolated thalamic lesions and rare MM2-cortical-type pathology. BMC Neurol. 2024;24(1):456.
- 7) Weijie K, Nonaka T, Satoh K. Evaluation and Limitations of the Novel Chemiluminescent Enzyme Immunoassay Technique for Measuring Total Tau Protein in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Human Prion Disease: A 10-Year Prospective Study (2011-2020). Diagnostics (Basel). 2024;14(14):1520.
- 8) Nonaka T, Ae R, Kosami K, Tange H, Kaneko M, Nakagaki T, Hamaguchi T, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Kuroiwa Y, Kasuga K, Doyu M, Tanaka F, Abe K, Murayama S, Yabe I, Mochizuki H, Matsushita T, Murai H, Aoki M, Fujita K, Harada M, Takao M, Tsukamoto T, Iwasaki Y, Yamada M, Mizusawa H, Satoh K, Nishida N. A Retrospective Cohort Study of a Newly Proposed Criteria for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. Diagnostics (Basel). 2024;14(21):2424.
24. HANCHANG, CHINA 2024.10.1(ポスター)
- 4) Nonaka T, Iwasaki Y, Horiuchi H, Satoh K: Detection limitations of prion seeding activities in blood samples from patients with sporadic prion disease. Prion2024. HANCHANG, CHINA 2024.10.1(ポスター)
- 5) 佐藤克也: ゼロから始めるプリオン病診療. 第28回日本神経感染症学会総会・学術大会. 東京 2024.10.12(ポスター)
- 6) Dong TT, Honda H, Iwasaki Y, Satoh K: A non-invasive and innovative test for human prion disease using hair root and scalp. 65th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology and 19th Asian Oceanian Congress of Neurology (AOCN2024). 東京 2024.5.29(口頭)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

〈書籍〉

- 1) 佐藤克也: プリオン病. アミロイドーシス診療ガイドライン2025作成委員会. 医歯薬出版株式会社, アミロイドーシス診療ガイドライン 2025. 東京, 231-240.
- 2) 佐藤克也: 神経難病の今～疫学・成因・治療の研究最前線～ プリオン病. Pharma Medica, 東京, 41(4):29-35.
- 3) 佐藤克也: プリオン病. 永井 良三. 今日の診断指針(第9版). 医学書院, 東京, 2024:527-532.

2. 学会発表

- 1) Matsubayashi T, Natsui H, Satoh K, Yokota T, Sanjo N: Specific early electroencephalogram analysis for the early diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2024). Hokkaido University, 2024.11. 30(口頭・ポスター)
- 2) 佐藤克也: 治験を目的としたプリオン病の診断の問題点とバイオマーカーの活用. 第42回日本神経治療学会学術集会. 幕張メッセ, 千葉 2024.11.7(口頭)
- 3) WEIJIE K, Satoh K: Novel CLEA assay for total tau protein in cerebrospinal fluid (CSF) of human prion disease patients: evaluation and limitations. Prion20

表 1. プリオン病のバイオマーカーの感度・特異度 (プリオン病 379症例と非プリオン病106症例)

	14-3-3 protein WB	14-3-3 protein ELISA	total tau protein	RT-QuIC assay 1st generation	RT-QuIC assay 2nd generation
感度	87.10%	87.90%	84.70%	69.70%	73.10%
特異度	50.30%	49.00%	49.00%	99.30%	99.30%

表 2. プリオン病 (285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	RT-QuIC assay 2nd generation
孤発性	285	87.4%	88.4%	87.7%	81.8%	86.0%
遺伝性	93	84.9%	87.1%	82.8%	22.6%	22.6%
獲得性	1	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

表 3. 遺伝性プリオン病 (93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	RT-QuIC assay 2 nd generation
102 Pro/Leu (GSS-P102L)	11	63.90%	63.90%	90.90%	36.40%	36.40%
105 Pro/Leu (GSS-P105L)	3	0%	0%	0%	0%	0%
120 bp Insertion	2	50%	50%	50%	100%	100%
180 Val/Ile (V180I)	60	91.70%	93.30%	81.70%	5%	5%
200 Glu/Lys (E200K)	7	76.90%	76.90%	71.80%	76.90%	76.90%
210 Val/Ile (V203I)	1	100%	100%	100%	100%	100%
232 Met/Arg (M232R)	9	100%	100%	100%	66.70%	66.70%

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 臨床・病理診断誤診例調査

研究分担者：村山繁雄 東京都健康長寿医療センター

研究要旨

プリオン病サーベイランスで、臨床診断がプリオン病で、最終診断が異なった症例 2 例と、プリオン病サーベイランスで **probable** として診断されながら、最終診断で否定された 1 例を検討した。症例 1 は、けいれん重積状態であったが、髄液検査での陽性記載にひっぱられプリオン病と診断され、髄液検査に注意と警告を記載する発端となった。症例 2 は直近例で、髄液所見陽性記載に加え、痙攣重積状態の画像所見を神経放射線専門医がプリオン病と誤診した結果であった。DWI low、ADC map iso であり、両方が low となるプリオン病とは明らかに異なっていた。いずれの症例も、プリオン病サーベイランスには髄液のみの提出であり、今後サーベイランス委員会への登録をいずれの施設にもお願いした。症例 3 は、臨床、髄液所見、今回新たに検査した RT-QuIC を含め陽性、画像も神経放射線医による専門読影で典型的であった。発症早期に死亡しているが、欧米例や最近の生検例と同様の、軽度ながら確実な海綿状変化が認められた。塩酸濃度を調整することによりプリオン病免疫染色で陽性所見を得、確実に否定より各実例に診断変更された。臨床主治医よりご遺族に報告していただき、診断が確定したことに、ご遺族より感謝の言葉をいただいた。

A. 研究目的

プリオン病病理コアとして、臨床診断プリオン病で病理診断が異なっていた4症例中2症例と、プリオン病サーベイランスで **probable** とされながら、病理学的に否定された1例の検証を行った。

B. 研究方法

施設名を匿名とすることで施設の協力を得て、後方視的に病歴、神経所見、脳波、画像を検討した。神経病理所見に関しては、責任診断を分担班員施設で行った。

（倫理面への配慮）

サーベイランス同意が得られている症例で、本研究はサーベイランスの範囲内である。

C. 研究結果

症例1: 某病院救急受診、中年男性例。症状はけいれん重積。長崎ルートで髄液検体が送られ、14-3-3、タウ陽性。髄液が長崎に送られた段階で、施設は厳戒態勢。プリオン病の診断の元、積極的医療行為なしに死亡。プリオン病剖検可能施設に搬送し、開頭のための剖検神経病理学的には **respirator brain**。

症例2: 死亡時76歳女性。72歳時認知機能低下で発症。75歳時歩行障害と認知障害が亜急性に進行。76歳時けいれん発症で入院。抗けいれん薬で抑え

られたが意識障害は持続。MRI画像で神経放射線科医がプリオン病に合致と診断。長崎ルートで14-3-3、タウ陽性、RT-QuIC陰性。東北ルートでプリオン遺伝子変異なしCodon 129はMM。

意識は戻らず。脳波上痙攣波は持続。一過性ミオクローヌスの記載あり。DWI高輝度病変は拡大。入院中意志許託の元、家族が高齢者ブレインバンクにドナー登録。施設に転出し、77歳時死亡。健康長寿に搬送剖検。

凍結脳Western blotで陰性。免組織学的にも陰性。神経病理学的に、左右差を伴い、扁桃核、頭頂後頭葉に主座を置く著明な細胞脱落を示すが炎症所見なく、多巣性脳症、自己免疫機序が最も疑われた。

症例3: 某大学附属病院症例。HCV陽性肝硬変、肝癌（TAE治療後）。201x年睡眠障害、記憶障害、易怒性で初発。幻視、せん妄様異常行動が進行悪化、2ヶ月後紹介入院。一過性ミオクローヌスの記載あり。NH3 37 ug/ dl (<35)。脳波はP SDあり。画像はCJDとして典型的（神経放射線専門医読影）。髄液 t-tau: 2930 pg/ ml、14-3-3: 1044.3 (>500 ug/ ml)、今回追加検討でRT-QuIC陽性。入院後症状は急激に進行、15病日に死亡。

プリオン病サーベイランスで **probable** と判定。施設神経病理コンサルタント診断で所見なし。今回分担班員の再検討で、軽度ながら海綿状変化あり。

抗プリオン抗体免疫染色は、塩酸濃度をかえることで陽性所見を確認。各実例に修正。

D. 考察

症例1は、髄液での陽性所見に警告を加えることになった症例である。症例2はそれに加え、神経放射線科のけいれん重積画像の誤読が原因であり、サーベイランス会議にかかれれば否定された症例である。症例3については、本邦のプリオン病が原則として延命症例で、所見が強いことが神経病理を専門とする医師で常識となっていることが、問題であったと思われる。この例はそれに加え、施設病理医が凍結脳採取を認めなかったこと、固定期間が半年と極めて長期であったため、プリオン染色の前処置の塩酸濃度を上げないと、陽性所見が得られなかったことも問題であった。この症例以降、プリオン病凍結組織採取をルーティーンとしていただけることになった。また当施設からプリオン病剖検援助に行くことで、診断システムの改善を行うことが出来た。

E. 結論

プリオン病病理コアとして、プリオン病臨床・病理診断誤診例を検討することで、本邦プリオン病サーベイランスの精度管理への貢献が出来た。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1). Kawanami A, Arakawa A, Matsubara T, Miyashita M, Miyagi Y, Hasegawa I, Murayama S, Yagishita S, Saito Y: An autopsy case of MM1-type sporadic Creutzfeldt Jakob disease with long survival of 7 years. Neurology and Clinical Neuroscience in press 2024;13(2):137-140.

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

輸血によって A β 病理は伝播するか？

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） /

東京科学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

東京科学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

近年、アミロイド β タンパク質（A β ）病理がヒト屍体由来硬膜の移植やヒト屍体下垂体由来成長ホルモンの投与により脳アミロイドアンギオパチー（CAA）あるいはアルツハイマー病（AD）として医原性に伝播している可能性が報告されている。頻度の高い医療行為である輸血によって A β 病理が伝播するかを文献的に検討した。実験的研究では、遺伝子改変 AD モデルマウスと野生型マウスの parabiosis あるいは高齢 AD モデルマウスの血液を若齢マウスへ輸血することによって、野生型あるいは若齢マウスへの AD 病理の伝播の可能性が示された。輸血に関する疫学的研究では、血液ドナーの多発性特発性脳出血（sICH）あるいは単発 sICH＋認知症の病歴が、レシピエントの sICH 発症率が有意に高いことと関連することが報告され、輸血による CAA 伝播の可能性が示唆された。臨床報告ではライデン大学医療センターを受診した CAA 35 連続例中 2 例（47 歳および 57 歳）に乳児期の赤血球輸血歴を認め、赤血球輸血が医原性 CAA を起こした可能性が疑われた。このように、実験的研究、疫学的研究および臨床報告において、輸血による A β 病理の伝播、特に CAA としての伝播の可能性を示唆する報告があり、今後、多方面から輸血による A β 病理の伝播に係る研究を進めていく必要がある。

A. 研究目的

変異型 Creutzfeldt-Jakob 病（vCJD）発症前の患者から献血された血液の輸血により BSE プリオンが伝播し vCJD を発症する例があることはよく知られている。一方、近年、アミロイド β タンパク質（A β ）病理がヒト屍体由来硬膜の移植やヒト屍体下垂体由来成長ホルモンの投与により脳アミロイドアンギオパチー（CAA）あるいはアルツハイマー病（AD）として医原性に伝播している可能性が報告されている。今回、頻度の高い医療行為である輸血によって A β 病理が伝播するかを文献的に検討した。

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

輸血による A β 病理の伝播に関する (1) 実験的研究、(2) 疫学的研究、(3) 臨床報告について文献的に検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は論文として公表されているデータを解析したものである。

C. 研究結果

(1) 実験的研究：遺伝子改変 AD モデルマウスと野生型マウスの parabiosis（2 つの動物の結合による血液の交流）後 12 か月で野生型マウスの脳に CAA や A β 斑などの AD 病理が出現し海馬ニューロンの機能障害がみられた¹。高齢の遺伝子改変 AD モデルマウスの血液を若齢の遺伝子改変 AD モデルマウスに静注すると脳アミロイド病理や神経炎症の増加がみられた²。

(2) 疫学的研究：スウェーデン及びデンマークにおける血液バンクと健康登録データを用いて、ドナーが献血後に発症した特発性脳内出血（sICH）が赤血球輸血を受けたレシピエントにおける sICH に関連するかどうか検討したところ、ドナーの多発性 sICH あるいは単発 sICH＋認知症が、レシピエントの sICH 発症率が有意に高いことと関連しており、輸血による CAA の伝播の可能性が示唆された³。AD については、多くの疫学研究は輸血による認知症/AD のリスク増加のエビデンスはないと報告してきたが⁴、一方で認知症/AD のリスク増加を示す報告もある⁵。

(3) 臨床報告：ライデン大学医療センターを 2023 年 11 月から 2024 年 1 月の間に受診した CAA 35

例中2例（47歳および57歳、probable CAA）に赤血球輸血（乳児の時にRh不適合で輸血）を認め、赤血球輸血が医原性CAAを起こした可能性が疑われた⁶。

D. 考察

実験的研究、疫学的研究および臨床報告において、輸血によるAβ病理の伝播、特にCAAとしての伝播の可能性を示唆する報告があり、今後、多方面から輸血によるAβ病理の伝播に係る研究を進めていく必要がある。そこには、献血のAβ seeding 活性をスクリーニング検査するなどの予防法の開発等が含まれる。

E. 結論

輸血によりAβ病理が伝播している可能性があり、更なる研究が必要である。

[参考文献]

1. Bu X-L, et al. Blood-derived amyloid-β protein induces Alzheimer's disease pathologies. *Mol Psychiatry* 23:1948-1956, 2018.
2. Morales R, et al. Infusion of blood from mice displaying cerebral amyloidosis accelerates amyloid pathology in animal models of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun* 8:213, 2020.
3. Zhao J, et al. Intracerebral hemorrhage among blood donors and their transfusion recipients. *JAMA* 330:941-950, 2023.
4. Edgren G, et al. Transmission of neurodegenerative disorders through blood transfusion: a cohort study. *Ann Intern Med* 165:316-324, 2016.
5. Lin S-Y, et al. Association of transfusion with risks of dementia or Alzheimer's disease: a population-based cohort study. *Front Psychiatry* 10:571, 2019.
6. Kaushik K, et al. Cerebral amyloid angiopathy decades after red blood cell transfusions: a report of two cases from a prospective cohort. *Eur J Neurol* 31:e16277, 2024.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

〈雑誌〉

- 1) Nonaka T, Ae R, Kosami K, Tange H, Kaneko M, Nakagaki T, Hamaguchi T, Sanjo N, Nakamura Y,

Kitamoto T, Kuroiwa Y, Kasuga K, Doyu M, Tanaka F, Abe K, Murayama S, Yabe I, Mochizuki H, Matsushita T, Murai H, Aoki M, Fujita K, Harada M, Takao M, Tsukamoto T, Iwasaki Y, Yamada M, Mizusawa H, Satoh K, Nishida N: A retrospective cohort study of a newly proposed criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Diagnostics* 2024;14:2424.

- 2) Watamura N, Foiani MS, Bez S, Bourdenx M, Frodsham C, Camporesi E, Brinkmalm G, Zetterberg H, Patel S, Kamano N, Takahashi M, Fowler S, Turkes E, Hashimoto S, Sasaguri H, Saito T, Benner S, Endo T, Kobayashi K, Ishida C, Yamada M, Duff KE, Saido TC: In vivo hyperphosphorylation of tau is associated with synaptic loss and behavioral abnormalities in the absence of tau seeds. *Nat Neurosci* 2025;28:293-307.
- 3) 坂井健二、山田正仁：認知症疾患の神経病理. *BRAIN&NERVE*, 2024;76:333-342.
- 4) 山田正仁、坂井健二：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. *日本認知症学会誌*, 2024;38:408.
- 5) 山田正仁：獲得性（医原性）脳アミロイドアンギオパチー. *日本認知症学会誌*, 2024;38:435-443.
- 6) 山田正仁：プリオン病. *精神科治療* 39 (増刊号), 2024;39:86-87.

2. 学会発表

- 1) Yamada M：Historical and more common non-genetic movement disorders from Asia: Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and iatrogenic cerebral amyloid angiopathy(CAA). The 65th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology (**JSN2024**) and 19th Asian Oceanian Congress of Neurology (**AOCN2024**), Tokyo, May 29 - June 1, 2024.
- 2) Kosami K, Ae R, Yamada M, Mizusawa H：Overview of Nationwide Surveillance System for Prion disease in Japan. International CJD surveillance network meeting (ICSN). 5th November 2024. (online)
- 3) 野中俊章、佐藤克也、山田正仁、水澤英洋：髄液バイオマーカーやMRIを追加した孤発性プリオン病の診断基準の有用性と問題点.第65回日本神経学会学術大会, 東京, 5.29-6.1, 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

プリオン病のサーベイランス・自然歴調査の課題と対策

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
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター病院
研究分担者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院
研究協力者：長田高志	国立精神・神経医療研究センター病院

研究要旨

プリオン病に対する治療法はいまだ確立していないが、病態の解明が進むにつれて新たな治療が開発されてきている。その治験の成功のためには詳細な自然歴の調査が必要でありそのために、サーベイランスが行われている。さらには、治験の成功のためには、発症早期のより良い ADL の状態で治験に繰り込むことが望まれている。Japanese Consortium of Prion disease (JACOP) に登録された症例の登録時期、登録時の ADL について検討した。2017 年 4 月から 2024 年 7 月までに JACOP に登録された症例を対象として、年齢、性別、診断、発症から登録までの日数、登録時の Medical Research Council Prion Disease Rating Scale (MRC Scale) の総スコア（20 点満点）を検討した。評価の結果、登録時点で発症から 5 か月以上経過し、中等度以上 ADL は低下していた。プリオン病の治療の一層の発展ためにより早期でのエントリーが課題と考えられた。

A. 研究目的

プリオン病に対する治療法はいまだ確立していないが、病態の解明が進むにつれて新たな治療が開発されてきている。その治験の成功のためには詳細な自然歴の調査が必要でありそのために、サーベイランスが行われている。さらには、治験の成功のためには、発症早期のより良い ADL の状態で治験に繰り込むことが望まれている。Japanese Consortium of Prion disease (JACOP) に登録された症例の登録時期、登録時の ADL について検討した。

B. 研究方法

2017 年 4 月から 2024 年 7 月までに JACOP に登録された症例を対象として、年齢、性別、診断、発症から登録までの日数、登録時の Medical Research Council Prion Disease Rating Scale (MRC Scale) の総スコア（20 点満点）を検討した。

（倫理面への配慮）

サーベイランス調査研究・自然歴調査研究ならびに遺伝子研究は国立精神・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

JACOP に 2077 例の症例が登録された。そのうち 984 例がプリオン病と最終的に診断されていた。

その中で MRC scale に不記載があるものを除外した 804 例（男性 338 例、女性 466 例）を対象に評価を行った。平均発症年齢は 72.0 ± 10.7 歳、発症から登録までの平均期間は 152.3 ± 241.5 日で、登録時の MRC scale の平均総スコアは 8.3 ± 7.0 点であった。

診断名の内訳は、特発性クロイツフェルト・ヤコブ病 556 例、致死性家族性不眠症 4 例、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 26 例（P102L 23 例、P105L 3 例）、V180I 163 例、M232R 24 例、E200K 23 例、V180I+M232R 2 例、硬膜移植関連クロイツフェルト・ヤコブ病、V210I、E200G、E196K が各 1 例で、分類未定 2 例であった。

それぞれの登録までの日数と MRC scale 総スコアは、特発性クロイツフェルト・ヤコブ病 121.3 ± 151.4 日、 7.3 ± 7.0 ポイント、V180I 156.5 ± 296.5 日、 10.6 ± 5.7 ポイント、M232R 141.2 ± 163.4 日、 9.1 ± 6.9 ポイント、P102L 740.3 ± 496.1 日、 15.4 ± 5.8 ポイント、E200K 138.3 ± 210.7 日、 6.9 ± 6.9 ポイント、致死性家族性不眠症 199.7 ± 139.1 日、 8.7 ± 3.7 ポイント、P105L 1042.7 ± 694.9 日、 17.3 ± 3.1 ポイント、V180I+M232R 142.5 ± 15.5 日、 9.0 ± 6.0 ポイントであった。

D. 考察

登録時点で発症から5か月以上経過し、中等度以上ADLは低下していた。治験の成功のためには、発症早期のより良いADLの状態で治験に繰り込むことが必要とされ、より早期でのJACOPへのエントリーが望まれる。

E. 結論

プリオン病の治療の一層の発展ためにより早期でのエントリーが課題である。

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) Osada T, Ohira M, Kimura H, Sano T, Tsukamoto T, Takao M, Mizusawa H. Medical Research Council Prion Diseases Rating Scale (MRC scale) scores of the Natural History Study by the Japanese Consortium of Prion disease (JACOP-NH S) Prion 2024 International Conference. October 23rd-27th, 2024; NANCHANG, CHINA

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

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病とてんかん重積の鑑別における
 脳波上のepileptiform dischargesの解析

研究分担者：三條伸夫	東京科学大学脳神経病理態学(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	東京科学大学脳神経病理態学(脳神経内科)
研究協力者：夏井洋和	東京科学大学脳神経病理態学(脳神経内科)
研究協力者：佐藤克也	長崎大学歯学部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：横田隆徳	東京科学大学脳神経病理態学(脳神経内科)

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。CSSEDs、LPDsをWHOの診断基準の脳波の診断項目に加えた場合、probable sCJDまでの平均診断期間は優位に短縮した(2.06 カ月 vs. 2.44 カ月; $p = 0.02$)。一方で、CSSEDsのみをWHOの診断基準の脳波の診断項目に加えた場合、probable sCJDまでの平均診断期間は、優位差はないが短縮する傾向を認めた(2.17 カ月 vs. 2.44 カ月; $p = 0.051$)。CSSEDsはMM1/古典型sCJDの早期診断に有用であ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PrPSc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月までに東京科学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 ; CSE]、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。個人情報情報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(表1)。

	MM1/classic sCJD (n=9)	SE (n=20)
Male	2 (22.2%)	13 (65%)
Age* (range)	66.4 (51-78)	56.5 (21-85)
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	67 (77.8%)	5 (25.0%)
Visual or cerebellar signs	6 (66.7%)	3 (15.0%)
Pyramidal or extra pyramidal signs	87 (77.8%)	6 (30%)
Akinetic mutism	6 (66.7%)	0 (0%)
EEG(epileptiform discharges)		
CSSEDs	5 (55.6%)	1 (5.0%)
LPDs	1 (11.1%)	6 (30.0%)
GPDs	8 (88.9%)	6 (30.0%)
MRI-DWI high signal		
Cortex	9 (100%)	5/17 (29.4%)
Basal ganglia	8 (88.9%)	0/17 (0%)
CSF		
Positive 14-3-3 protein	9(100%)	3/6 (50%)
RT-QulC	6/6 (100%)	0/6 (0%)

表1 MM1/古典型CJD群およびSE群の臨床的特徴

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。

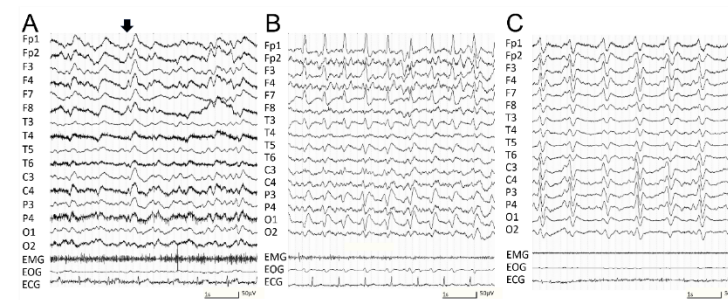


図1 MM1/古典型CJD群におけるCSSEDs、LPDs、GPDs

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1.6カ月、平均1.0、平均2.44カ月であった(図2)。

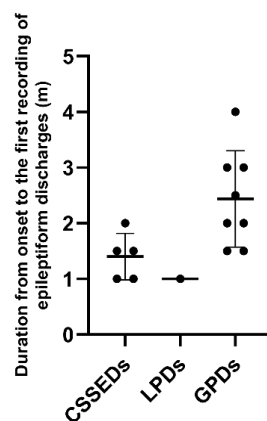


図2 MM1/古典型CJD群における各Epileptiform dischargeの出現時期

CSSEDs、LPDsをWHOの診断基準の脳波の診断項目に加えた場合、probable sCJDまでの平均診断期間は優位に短縮した(図3: 2.06カ月 vs. 2.44カ月; $p = 0.02$)。CSSEDsのみをWHOの診断基準の脳波の診断項目に加えた場合、probable sCJDまでの平均診断期間は、優位差はないが短縮する傾向を認めた(図4: 2.17カ月 vs. 2.44カ月; $p = 0.051$)。

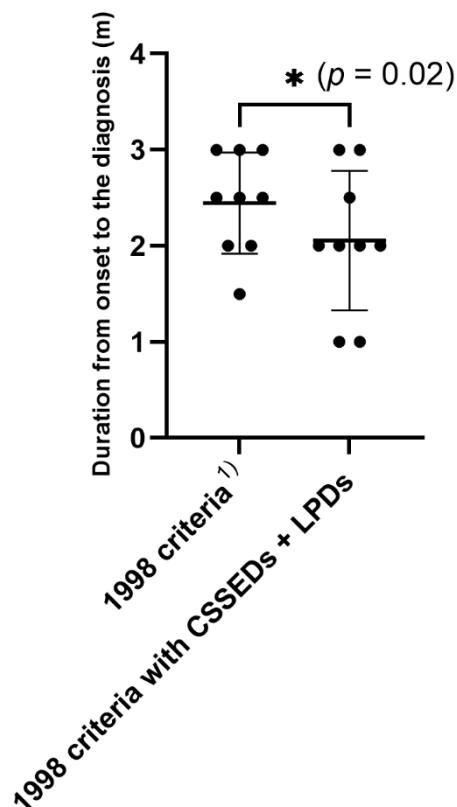


図3 CSSEDs、LPDsをWHOの診断基準の脳波の診断項目に加えた場合のprobable CJD診断までの期間

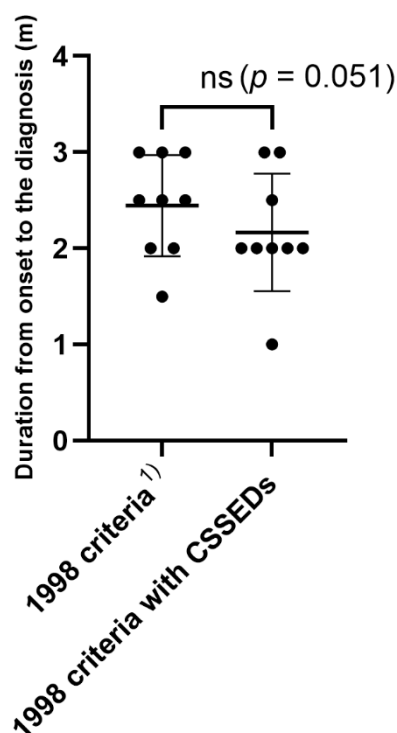


図4 CSSEDsをWHOの診断基準の脳波の診断項目に加えた場合のprobable CJD診断までの期間

D. 考察

本研究では、脳波上のCSSEDsはSE群と比較し、MM1/古典型 sCJD群において高頻度に検出された。一方、LPDsはSE群において高頻度に認められた。CSSEDsはMM1 sCJDの病理学的変化が強いと報告される正中矢状面の大脳領域に一致して出現しており[7]、病態を反映する脳波所見として、sCJDの正確な診断に寄与する可能性が示唆された。

さらに、CSSEDsおよびLPDsは、WHOの診断基準の脳波の診断項目に加えた場合のprobable CJD診断までの期間を有意に短縮させ、古典型sCJDの早期診断に有用であると考えられた。一方で、LPDsはsCJD診断に用いる場合、特異度が低下する可能性が懸念された。CSSEDsのみを診断基準に加えた場合、優位差はないものの平均診断期間を短縮する傾向があり、より大規模研究でCSSEDsの早期診断への影響を今後検討する必要があると考えられた。CSSEDsを含むsCJDの早期バイオマーカーの活用による早期診断は、今後重要となる早期治療開始に有益である可能性が示唆された。

E. 結論

MM1/古典型sCJDで脳波上のCSSEDsはSEとの鑑別において正確な診断に寄与する可能性が示唆された。さらに、CSSEDsはMM1/古典型sCJDの早期診断に有用であ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 strengthening 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) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, et al. Specific electroencephalogram features in the very early phases of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci.* 2022 2022/06/15;437:120265.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

〈雑誌〉

- 1) 岩崎靖、新井哲明、岩坪威、小野賢二郎、三條伸夫. 認知症 CrossTalk: アルツハイマー型認知症の病態・病理に関する最新知見. *The Curator of Neurocognitive Disorders* 1.2024; 12-23.
- 2) Matsubayashi T, Yokoyama K, Tateishi U, Yokota T, Sanjo N. Specifically decreased thalamic blood flow following COVID-19 infection. *Clin. Nucl. Med.* 2024;49:1041-1043.
- 3) Imokawa T, Yokoyama K, Takahashi K, Oyama J, Tsuchiya J, Sanjo N, Tateishi U. Brain perfusion SPECT in dementia: what radiologists should know. *Jpn J*

Radiol.2024;42:1-13.

- 4) Shimamura M, Kong Weijie, Nonaka T, Kosami K, Ae R, Fujita K, Matsubayashi T, Tsukamoto T, Sanjo N, Satoh K. Neurofilament light chain levels in serum and cerebrospinal fluid do not correlate with survival times in patients with prion disease. Biomolecules.2024;15(1): 8.
- 5) Nonaka T, Ae R, Kosami K, Tange H, Kaneko M, Nakagaki T, Hamaguchi T, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Kuroiwa Y, Onodera O, Doyu M, Tanaka F, Abe K, Murayama S, Yabe I, Mochizuki H, Matsushita T, Murai H, Aoki M, Fujita K, Harada M, Takao M, Tsukamoto T, Iwasaki Y, Yamada M, Mizusawa H, Satoh K, Nishida N. A retrospective cohort study of a newly proposed criteria for sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. Diagnosis. 2024;14:2424.

2. 学会発表

- 1) 塚本 忠, 雑賀 玲子, 高尾 昌樹, 三條 伸夫, 水澤 英洋. A Natural History Study of Prion Diseases for Clinical Trials and Research. 第65回日本神経学会学術大会, 東京 2024.6.1.
- 2) Matsubayashi M, Natsui H, Akaza M, Satoh K, Kitamoto T, Yokota T, Sanjo N. Electroencephalogram features in the early sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第43回日本認知症学会学術集会, 郡山 2024.11.22.
- 3) Matsubayashi M, Natsui H, Sato K, Yokota T, Sanjo N. Specific early electroencephalogram analysis for the in the early diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2024, Sapporo 2024.11.30-12.1.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

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：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 2024 年 9 月までにクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランス委員会で検討された症例のうち GSS-P102L を抽出し、その臨床的特徴について検討した。発症の地理的分布のほか、臨床パラメータと全経過との関連を調査した。全国で合計 165 例の GSS-P102L 症例が集積された。現在の居住地は九州が 63.6%であり、九州で生まれ九州以外へ移住した者を含めると 76.5%にのぼった。初発症状は小脳失調が 74.4%と最多で、次いで認知症が 10.0%であった。MRI 高信号の有無と全経過との関連を調べると、高信号ありの方が高信号なしに比べて有意に全経過が短かった(48.6 vs 77.6, $p<0.0001$)。脳波 PSD の有無と全経過との関連では、PSD ありの方が全経過が短かったが有意差はつかなかった。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(42.6 vs 64.9, $p=0.0053$)。GSS-P102L 165 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2024年9月までにクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランス委員会で検討された症例のうち GSS-P102L を抽出し、その臨床的特徴について検討した。発症の地理的分布のほか、臨床パラメータと全経過との関連を調査した。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

サーベイランス委員会のデータより、全国で合計 165 例の GSS-P102L 症例が集積された。164 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 70.3 月 (10-199)、男:女=1:1.2、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 63.6%であり、九州で生

まれ九州以外へ移住した者を含めると 76.5%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 74.4%と最多で、次いで認知症が 10.0%であった。経過中に認められた症状は、小脳失調が 93.9%、認知症 68.9%、無動無言 53.4%、感覚障害 37.8%、錐体路徴候 50.3%、精神症状 38.2%の順であった。

検査所見では脳波で PSD を有したものが 16.3%、MRI で高信号を呈したものが 36.5%、髄液 14-3-3 高値が 28.9%、髄液総タウ高値が 26.9%、RT-QUIC 陽性が 20.2%であった。

MRI 高信号の有無と全経過との関連を調べると、高信号ありの方が高信号なしに比べて有意に全経過が短かった(48.6 vs 77.6, $p<0.0001$)。脳波 PSD の有無と全経過との関連では、PSD ありの方が全経過が短かったが有意差にはいたらなかった(56.5 vs 67.1, $p=0.2955$)。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 (42.6 vs 64.9, $p=0.0053$)。

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わが国に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プリオン病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。

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 165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

- 1) Nonaka T, Ae R, Kosami K, Tange H, Kaneko M, Nakagaki T, Hamaguchi T, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Kuroiwa Y, Kasuga K, Doyu M, Tanaka F, Abe K, Murayama S, Yabe I, Mochizuki H, Matsushita T, Murai H, Aoki M, Fujita K, Harada M, Takao M, Tsukamoto T, Iwasaki Y, Yamada M, Mizusawa H, Sato H K, Nishida N. A Retrospective Cohort Study of a Newly Proposed Criteria for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Diagnosics (Basel)* 2024; 14(21): 2424.

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：庄野直之 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) 本症例は脳ドックで異常所見が見られ、精査後に脳生検が実施されプリオン病と診断された。手術は小開頭による生検術で、使用器械の多くはガイドラインに準拠して滅菌されていたが、一部器材は準拠しておらず、高圧蒸気滅菌の条件（134℃18分）を満たしていなかった。CJD疑いの連絡を受けた後、準拠していなかった器材は中性洗剤による手洗浄と再滅菌（高圧蒸気またはガスプラズマ）を実施。さらに脳神経外科で使用するすべての器械にも同様の処置が施された。トレーサビリティにより器械の追跡が可能であり、

リスク保有者は3名に特定された。

2) 上記を含めて、これまでに22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14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4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。

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る。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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とその対策に関する研究

研究分担者：高柳俊作 埼玉医科大学医学部脳神経外科

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二次感染リスクとその対策に関して調査・研究を行う。サーベイランス委員会・インシデント委員会やその訪問調査に出席・同行しつつ、世界中の二次感染対策に対して文献検索を中心に調査し、二次感染リスクに関連する手術機器や課題を検討する。

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二次感染リスクとその対策に関する調査・研究を行う。インシデント委員会の下で、事務局などと協力して行う。本研究により、脳神経外科手術機器などを介したプリオン病の二次感染リスクと世界中で行われているリスク対策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、世界における二次感染リスクの実態とそのリスク対策に関して、文献検索を中心に調査・解析を行う。

（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) 年2回の定例のサーベイランス委員会、インシデント委員会に出席した。その際、令和6年度は、新規インシデント事例を1例認め、当該病院で訪問調査を、インシデント委員会の下で行った。手術器械の滅菌条件を確認したところ、使用器械の多くはガイドラインに準拠して滅菌されていたが、一部器材は準拠しておらず、高圧蒸気滅菌の条件（134℃18分）を満たしていなかった。

上記を含めて、これまでに22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14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。

2) 世界の二次感染リスク対策に関して：欧米、特にイギリス、フランス、ドイツ、アメリカ、カナダ、オーストラリア6か国のガイドラインについて調査した。ドイツでは相当するガイドラインを認めなかった。滅菌方法に関して比較してみると、いずれも高圧蒸気滅菌の事が記載されているが、イギリスのガイドライン関連文書においてのみ、「その他のテクノロジー」の項目として、過酸化水素ガス、および過酸化水素ガスプラズマが併記されていた。フランスでは、2011年版のガイドライン発行時にプリオン不活化関連製品リストを公開し、その中に過酸化水素ガス、および過酸化水素ガスプラズマ技術を用いた製品が掲載されていたが、2018年版ガイドラインのプロトコルがより厳格になり、現在では「該当する関連製品なし」と変更されていた。

D. 考察

今回の新規インシデント事案は、従来のインシデント事案同様、ごく一部の器械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。本邦の感染予防ガイドラインでもごく一部にしか使用を推奨していない過酸化水素ガス滅菌に関して、欧米各国でも推奨しているところが少ない現状が明らかとなった。

E. 結論

引き続き、プリオン病の二次感染予防リスクと

その対策に関して、調査・文献検索などを行う。

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

**CJD ハイリスク手技用医療機器の薬事審査における
 プリオン病感染予防ガイドライン整合性確認の実装に関する研究**

研究分担者：太組一朗 聖マリアンナ医科大学

研究要旨

プリオン病は通常の滅菌・消毒法では不活化が困難な伝搬性疾患であり、CJD ハイリスク手技に供される医療機器には特別な感染対策が求められる。2020 年に改訂された「プリオン病感染予防ガイドライン（2020GL）」では、ハイリスク手技に対する具体的な滅菌条件や対応方針が明示されているが、新規に薬事承認された医療機器の添付文書との整合性が十分に確保されていない事例がみられる。本分担研究では、脳神経外科領域の手術支援ロボットを対象に、添付文書の記載内容が 2020GL に準拠しているかを評価し、製造販売業者の対応状況についても追跡調査を行った。記載の一部にガイドラインと矛盾する表現や不適切な滅菌パラメータが含まれていることを指摘し、改訂への働きかけを行った。これらの知見をもとに、薬事審査において添付文書とガイドラインの整合性確認を制度的に実装することの必要性を提言する。

A. 研究目的

プリオン病は、通常の滅菌・消毒法では不活化が困難であり、医療現場において特別な対応が求められる伝搬性疾患である。プリオン病に罹患している患者であっても、発症前には臨床症状がみられないが、発症直前には異常プリオン蛋白が相当量蓄積しており、他への伝搬力を有するとされている。このため、CJD インシデントの判定においては、発症前のリスク期間を 1 ～ 2 年と定めている。このような背景から、たとえ臨床症状が確認されていなくても、CJD ハイリスク手技（脳神経外科手術など）に使用される手術機器には、あらかじめプリオン病伝搬対策が講じられていることが不可欠である。これを受けて、2020 年には「プリオン病感染予防ガイドライン（2020GL）」が改訂され、ハイリスク手技に対する具体的な対策が、より実臨床に即したかたちで明示された。

当研究班では、2020GL を含むガイドラインの周知・啓発をこれまでも継続的に行ってきており、感染対策の基本的な考え方は医療現場に一定程度浸透していると評価される。特に滅菌部門や手術部のスタッフにおいては、ガイドラインに基づく対応の重要性が共有されつつある。

しかし、2020GL と添付文書との間に齟齬がある場合、現場ではどちらを基準にすべきか判断に

迷い、混乱を招くリスクがある。添付文書は、滅菌担当スタッフを含む医療従事者にとって一次的な参照資料であるため、内容の不整合は実務上の問題となり得る。

既存の医療機器における添付文書の改訂は、手続的にも実務的にも容易ではない。一方で、新たに薬事承認される医療機器については、初期段階からガイドラインとの整合性を確保すべきであるという観点がありうる。そこで本分担班では、パイロット調査として最近薬事承認された新規機器のうち脳神経外科手術に供される手術支援ロボットを対象を絞り、昨年度より実態調査を開始した。本年度はその継続調査として、添付文書の 2020GL 準拠状況および製造販売業者の対応状況を追跡し、今後の制度設計に資する提言を行うことを目的とする。

B. 研究方法

昨年度に検証した 3 機種のうち、添付文書改訂が進んでいる Stealth Autoguide（日本 Medtronic 社）

の添付文書および製品マニュアルを入手し、ガイドライン記載との比較検証を行った。特に、

- ① 洗浄・滅菌パラメーター

② ハイリスク手技への適応可否に関する説明
内容、警告・禁忌事項

を抽出し、2020 年プリオン病感染予防ガイドライン（2020GL）で定められている条件と比較・検討を行った。また、製造販売業者に対して実施した追加ヒアリングの経過についても併せて整理した。

（倫理面への配慮）

不要である。

C. 研究結果

1) 添付文書第 3 版（2023年08月改定）を抜粋する。

(2) 滅菌可能な器具を高圧蒸気滅菌する。

パラメータの例

	前真空方式
温度	132℃
滅菌時間	4 分
乾燥時間	30 分以上

【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]。

2) 当分担保からプリオン病感染予防ガイドラインとの不整合を指摘した。

3) 製造販売業者は添付文書改定作業に着手した（2024年4月）。添付文書改定が2025年3月に承認された。

4) 添付文書第 4 版（2024年XX月改定）を抜粋する。

エンドエフェクタの滅菌パラメータの例

温度	132℃
滅菌時間	4 分
乾燥時間	30 分以上

サージカルインストゥルメントの滅菌パラメータ

温度	134℃
滅菌時間	18 分
乾燥時間	30 分以上

（注：エンドエフェクタとサージカルインストゥルメントはともに清潔術野に展開される部品である）

【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[別の患者又は術者に感染する可能性がある]。

5) 当分担保から以下の点を指摘した。

- エンドエフェクタ部分は2020GLに示す条件を満たしておらず、使用機器患者において万が一CJDインシデント可能性事案が生じた場合は、直ちにCJDインシデント事案になりうる。
- 【警告】文には矛盾があり、CJDハイリスク手技に使用する場合は全例2020GLに従った手術前処理がされることが望ましいこと。

6) 製造販売業者から下記の提案があった。

- 添付文書改定第 5 版作成が直ちに着手されること。
- 添付文書改定までの間、エンドエフェクタ部分も134℃18分の処置を行なってもらえるよう、エンドユーザーに個別説明が行われること。
- 【警告】文を、実情に沿って改訂すること。

D. 考察

本分担研究においては、CJD ハイリスク手技に供される新規医療機器において、添付文書の記載が最新のプリオン病感染予防ガイドライン

（2020GL）と整合しているかを実態的に検証した。その結果、製造販売業者の対応状況や PMDA との協議の進展状況により、添付文書記載の改善が図られている一方で、いくつかの重要な課題も明らかとなった。

第一に、現在の添付文書の一部には「CJD が疑われる患者に使用しないこと」という表現が見られるが、これは 2020GL が示す「すべてのハイリスク手技においてプリオン病伝搬対策を講じる」という方針と矛盾している。すなわち、患者の臨床状態や診断の有無にかかわらず、手技自体がハイリスクである場合には一律の感染対策が求められるべきであり、添付文書に曖昧な条件を記載することは現場の判断に混乱を生じさせる。

第二に、ガイドラインで定められた洗浄・滅菌条件（例：134℃・18 分以上）と添付文書に記載されたパラメータとの間に差異がある場合、それが実際の医療機関における滅菌工程の誤解や逸脱を招く可能性がある。実務では添付文書が

一次的な参照資料となることから、製造販売業者はその記載責任を重く受け止めるべきである。

第三に、今回対象とした機器の製造販売業者においては、当分担班からの指摘を受け、添付文書の改訂作業や暫定的な対応（例：エンドユーザーへの個別説明、次回改訂計画の提示）など、一定の前向きな対応が得られた。このような改善の動きは評価できるが、本来はこうした整合性確認が PMDA の薬事審査の過程で標準的に行われることが望ましい。このような仕組みがあれば、今回のように第 4 版をさらに改訂することには至らなかったはずである。

以上より、2020GL と整合した添付文書の記載を担保する仕組みを、制度運用上の“ひと手間”として薬事審査に組み込むことは、現場での混乱回避と実効性ある感染予防体制の確保に資する現実的かつ有効な対応であると考えられる。

E. 結論

医療現場での混乱を防ぐためには、プリオン病感染予防ガイドラインと医療機器の添付文書との間に齟齬があってはならない。膨大な数の既存の手術機器添付文書とガイドラインの整合性を調整する作業は容易ではないが、せめて新規に発売されるものについては初期段階から調整することが可能である。特に、CJD ハイリスク手技に供される新規医療機器においては、PMDA による承認審査の段階で、製造販売業者に対して下記 3 点の確認を義務付けることにより、ガイドラインとの整合性を確保できると考えられる。

1. CJD ハイリスク手技に供される医療機器かどうか
 脳神経外科手術等に特化する手術器械に限らず、鋼製小物など汎用性が高い手術器械であつても上記に該当する場合は
2. 添付文書の内容が、最新のプリオン病感染予防ガイドラインに準拠していること
3. ガイドラインに反する内容が添付文書に記載されていないこと

本分担研究の成果に基づき、CJD ハイリスク手技用医療機器の薬事審査において、製造販売業者におけるプリオン病感染予防ガイドラインとの整合性確認を審査項目として実装することを提言する。

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

太組 一郎:プリオン病の新標準 脳神経外科医は何を知っておくべきか. 第 83 回日本脳神経外科学会総会.2024 年（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

E200K変異の異常化分子機構の解明

研究分担者：北本哲之

国立精神・神経センター・臨床検査部

研究要旨

プリオン蛋白の pathogenic mutation として、その浸透率の高さから GSS を引き起こす P102L, つぎに FFI を引き起こす D178N、そして家族性 CJD を引き起こす E200K が知られている。これらの遺伝子変異は、一般的に変異をもつプリオン蛋白がまず異常化し(de novo conversion)、そしてその異常化したプリオン蛋白が次々に変異型も野生型も含めて異常化プリオン蛋白に変換していく(seeding)と考えられてきた。

我々は、わが国のサーベイランス事業でE200K変異をもつ患者が、変異型プリオン蛋白ではなく、野生型プリオン蛋白がまず異常化した症例を経験し、その症例を報告した。このような野生型が異常化するという症例は、非常に稀な症例であろうと既報を検索した結果、E200K変異を有する分子がde novo conversionを引き起こす確率は、変異を有しない分子がde novo conversionを引き起こす確率と変わらないことを発見した。そして、E200K分子がseeding活性が高いことを見出したので報告する。

A. 研究目的

我々は、サーベイランス # 4898 の症例を解析し、2024 年に論文を報告した (1)。この症例は、E200K 変異をもち、変異型アレルは 129M 多型であり、野生型アレルは 129Val 多型であった。この症例の感染実験の結果、変異がある 129M 分子が異常化した感染性は全く示されず、野生型の 129V 分子が V2 プリオンに異常化していることを突き止めて報告した。この論文発表を準備するにあたって、過去の論文を検討する際に E200K 変異が最初に異常化する分子である、つまり de novo conversion を引き起こすのは 200K の変異分子であるという先入観が間違いであることが判明したので、今年度は E200K の異常化分子機構を発表することにした。

B. 研究方法

1. E200K 変異を有する症例で、codon129V が野生型、codon129M に変異が乗っている症例を論文から抽出し、分析を加えた (2)。
2. 各国の CJD サーベイランス報告を調べて、E200K が存在せず(つまり野生型遺伝子のみで)、codon129M/V の多型を有する剖検解析で、129M が異常化したプリオンをもつ症例、129V が異常化したプリオンをもつ症例をそれぞれ抽出した (3)。

(倫理面への配慮)

今回は、我々が論文として報告する途中ですすでに報告のある論文から新しく解析を行った研究であり、特に倫理面に配慮する点はなかった。

C. 研究結果

1. codon 129M に codon 200K 変異が存在し、野生型のアレルが codon129V である症例は、16 例存在した。その 16 例中、変異が存在する 129M 分子が異常化したと思われる症例は 8 例で、内訳は M1 プリオンが 5 例で、M2C プリオンが 3 例であった。一方、我々が V2 プリオンであると証明した症例と同様の intermediate type の分子量を示した症例は 8 例であった。つまり、200K 変異を有する分子がまず異常化したと考えられる症例が 8 例、そうではなく野生型 PrP 分子が異常化したと考えられる症例が 8 例であった(2)。
2. E200K 変異の影響を調べるには、野生型のみ codon 129M/V 遺伝子型の CJD 患者がどのような割合で 129M 分子、129V 分子の異常化が起こるのかを知ることが必要である。そこで、今回利用したのはオランダの CJD サーベイランス報告である (3)。この報告を選んだ理由として、E200K 症例のウエスタンブロットと病理を解析した Parchi

博士が、このオランダのサーベイランスでもウエスタンブロットと病理を担当していたためである。そこで、codon 129M/V の遺伝子型をもつ 32 例の剖検例において、MV1 症例が 8 例、MV1+2C 症例が 2 例、MV2K 症例が 14 例、MV2K+2C 症例が 8 例であった。

3. E200K 変異が、プリオン蛋白の最初の異常化に関わるかを検討するために、以下のような CHI square test を行った。E200K 症例 16 例のうち、200K 変異が乗っている 129M 分子が異常化した症例が 8 例、変異が乗っている 129M 分子が異常化しなかった症例が 8 例を用いて、野生型症例の 32 例と比較した。野生型症例でも同じように解析し、129M 分子が異常化した症例が 18 例、129M 分子が異常化しなかった症例が 14 例であった。
これを、E200K 変異の有無、変異アレルである 129M の異常化の有無で、カイ 2 乗検定を行うと、自由度 1 で $P=0.682$ となり、E200K 変異が存在することが、変異分子の異常化には関わっていないという結論になる。

D. 考察

今までの先入観として、プリオン病の病的変異はその変異分子から異常化が開始されると思われていた。しかしながら、変異分子ではなく野生型分子が異常化した症例をサーベイランスで経験し、その感染実験の結果を従来からの報告症例に当てはめてみると、全く予想しなかったプリオン蛋白遺伝子変異の分子機構が存在することが明らかとなった。まず、E200K 変異は異常化を開始する能力が高いわけではなく、野生型分子と変わらなかったのである。

そこで、もう一度我々が報告した症例の Western blot にもどって異常化を考えると、まず野生型の 129V が異常化して、最終的には圧倒的に多くの 129M の異常化した分子が認められるという結果であった。つまり、異常化の開始は 129V 分子 (de novo conversion) で起こり、この 129V 分子が増えるより 129M という変異分子がたくさん異常化してゆく、つまり変異分子は seeding activity が非常に高いということが考えられるわけである。

プリオン蛋白遺伝子変異のうち、E200K 変異は de novo conversion の能力は高くないが、ひとたび異常化分子に遭遇すると変異分子は seeding 能力が非常に高いということが最も考えやすい E200K の異常化分子機構である。

引用文献

1. [Transmission experiments verify sporadic V2 prion in a patient with 200K mutation.](#)
Kishida H, Kobayashi A, Teruya K, Doi H, Ueda N, Tanaka F, Kuroiwa Y, Parchi P, Mohri S, Kitamoto T. Acta Neuropathol. 2024 May;147(1):89. doi:10.1007/s00401-024-02738-6.
2. [Phenotypic diversity of genetic Creutzfeldt-Jakob disease: a histo-molecular-based classification.](#)
Baiardi S, Rossi M, Mammana A, Appleby BS, Barria MA, Cali I, Gambetti P, Gelpi E, Giese A, Ghetti B, Herms J, Ladogana A, Mikol J, Pal S, Ritchie DL, Ruf V, Windl O, Capellari S, Parchi P. Acta Neuropathol. 2021 Oct;142(4):707-728. doi: 10.1007/s00401-021-02350-y. Epub 2021 Jul 29.
3. [Human prion diseases in the Netherlands \(1998-2009\): clinical, genetic and molecular aspects.](#)
Jansen C, Parchi P, Capellari S, Ibrahim-Verbaas CA, Schuur M, Strammiello R, Corrado P, Bishop MT, van Gool WA, Verbeek MM, Baas F, van Saane W, Spliet WG, Jansen GH, van Duijn CM, Rozemuller AJ. PLoS One. 2012;7(4):e36333. doi: 10.1371/journal.pone.0036333. Epub 2012 Apr 30.

E. 結論

E200K 変異の異常化分子機構は、従来からかんがえられているように、その変異が新しく異常化を引き起こすことではなく、すでに存在する異常化プリオン蛋白の seeding を促進することであるという事実を明らかにした。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsubayashi T, Natsui H, Satoh K, Kitamoto T, Yokota T, Sanjo N. [Specific early electroencephalogram for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.](#) Prion. 2025 Dec;19(1):17-24.
- 2) Kishida H, Kobayashi A, Teruya K, Doi H, Ueda N, Tanaka F, Kuroiwa Y, Parchi P, Mohri S, Kitamoto T. [Transmission experiments verify sporadic](#)

[c V2 prion in a patient with E200K mutation.](#)Acta Neuropathol.2024 May 20;147(1):89.

- 3) Ono N, Suzuyama K, Minagawa H, Uw atoko K, Yoshikawa M, Ide T, Mitsuoka M, Honda K, Hirai T, Otsuka T, Kai K, Honda H, Kitamoto T, Irie H, Yuki take M, Koike H.
[Involvement of the nigrostriatal system in Gerstman-Sträussler-Scheinker disease with the PRNP-P102L mutation.](#)
J Neurol Sci.2024 Sep 15;464:123166.
- 4) Nonaka T, Ae R, Kosami K, Tange H, Kaneko M, Nakagaki T, Hamaguchi T, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Kuroiwa Y, Kasuga K, Doyu M, Tanaka F, Abe K, Murayama S, Yabe I, Mochizuki H, Matsushita T, Murai H, Aoki M, Fujita K, Harada M, Takao M, Tsukamoto T, Iwasaki Y, Yamada M, Mizusawa H, Satoh K, Nishida N.
[A Retrospective Cohort Study of a Newly Proposed Criteria for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease.](#)
Diagnostics (Basel).2024 Oct 30;14(21):2424.
- 5) Baiardi S, Vargiu CM, Mohri S, Windl O, Herms J, Capellari S, Kitamoto T, Parchi P.
[Unsuccessful transmissions of atypical genetic Creutzfeldt-Jakob disease \(PRNP p.T183A-129M\) in transgenic mice.](#)
Acta Neuropathol. 2024 Nov 20;148(1):67.
- 6) Kunii M, Kishida H, Tada M, Okamoto M, Asano K, Nakamura H, Takahashi K, Hashiguchi S, Kubota S, Okubo M, Takeuchi H, Ueda N, Satoh K, Kitamoto T, Doi H, Tanaka F.
[A case report of an individual with Creutzfeldt-Jakob disease characterized by prolonged isolated thalamic lesions and rare MM2-cortical-type pathology.](#)
BMC Neurol.2024 Nov 22;24(1):456.
- 7) Suzuyama K, Eriguchi M, Minagawa H, Honda H, Kai K, Kitamoto T, Hara H.
[Accumulation Area of a Japanese PRNP P102L Variant Associated With Gerstmann-Sträussler-Scheinker Disease: The Ariake PRNP P102L Variant.](#)
J Clin Neurol.2024 May;20(3):321-329.

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

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

**脳機能連結ネットワークによるプリオン病の特徴付け：
プリオン病サーベイランス委員会で得られた脳波データの統計解析研究続報**

研究分担者：黒岩義之	財務省診療所
研究協力者：山崎敏正	九州工業大学大学院情報工学研究院
研究協力者：竹岡知将	九州工業大学大学院情報工学研究院
研究協力者：平井利明	帝京大学医学部附属溝口病院脳神経内科・脳卒中センター
研究協力者：藤野公裕	帝京大学医学部附属溝口病院脳神経内科・脳卒中センター
研究協力者：原田雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野
研究協力者：藤田浩司	徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野
研究協力者：佐藤克也	長崎大学大学院医歯薬学部総合研究科医療科学専攻 保健科学分野脳神経内科学
研究協力者：中村好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究協力者：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	国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
研究協力者：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：村井弘之	国際医療福祉大学医学部脳神経内科
研究協力者：春日健作	新潟大学脳研究所脳神経内科
研究協力者：三條伸夫	東京科学大学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：太組一郎	聖マリアンナ医科大学脳神経外科学
研究協力者：山田正仁	国家公務員共済組合連合会九段坂病院内科
研究協力者：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
研究協力者：水澤英洋	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

研究要旨（脳機能連結ネットワークによるプリオン病の特徴付け：プリオン病サーベイランス委員会で得られた脳波データの統計解析研究続報）

プリオン病（CJD）に伴う周期性脳波異常（PSD）を脳機能連結ネットワークで表現し、ネットワークを定量的に特徴付けるパラメータにより、認知症患者や健常高齢者と比較した。患者および健常者の多チャンネル頭皮脳波データから脳機能連結ネットワーク（Brain Functional Connectivity Network, BFCN）を構築した。得られたBFCNをプリオン病、認知症、健常者で比較するために、BFCNを特徴付けるパラメータを算出した。これらパラメータは主にClustering CoefficientとCharacteristic Path Lengthである。6つの周波数帯（delta, theta, lower alpha, upper alpha, beta, gamma）それぞれで上記を検討した。theta帯とupper alpha帯で、PSD発生後に脳全体の強い同期性が認められた。Clustering Coefficientでは健常者とプリオン病および認知症の間で有意な違いが認められたが、プリオン病と認知症の間では認められなかった。Characteristic Path Lengthでは同様の違いが認められた。Clustering CoefficientとCharacteristic Path Lengthの結果から、プリオン病と認知症では、認知機能を反映すると言われているsmall-worldnessが喪失していると推察された。多チャンネル頭皮脳波データから構築されたBFCNにより、プリオン病はPSD発生後のBFCN全体の強い同期性によって特徴付けられる。BFCNを特徴付けるClustering CoefficientとCharacteristic Path Lengthの結果からプリオン病と認知症はsmall-worldnessが喪失していると考えられる。

A. 研究目的

プリオン病（CJD）に伴う周期性脳波異常（PSD）を脳機能連結ネットワークで表現し、ネットワークを定量的に特徴付けるパラメータにより、認知症患者や健常高齢者と比較する。

B. 研究方法

患者および健常者の多チャンネル頭皮脳波データから脳機能連結ネットワーク（Brain Functional Connectivity Network, BFCN）を構築した。BFCN はノード（電極）とノード間を繋ぐエッジから成る。エッジを描くかどうかはある指標の数値に基づいて決められた。この指標とは Synchronization Likelihood (SL) と呼ばれる。得られた BFCN をプリオン病、認知症、健常者と比較するために、BFCN を特徴付けるパラメータを算出した。これらパラメータは主に Clustering Coefficient と Characteristic Path Length である。6 つの周波数帯（delta, theta, lower alpha, upper alpha, beta, gamma）それぞれで上記を検討した。

（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

プリオン病患者において、PSD発生時の前後で SL値が高いノード間にエッジを描いた。その結果、theta帯とupper alpha帯で、PSD発生後に脳全体の強い同期性が認められた。認知症患者では左右の分離が著しい周波数帯が存在したが、プリオン病患者ではlower alpha（前後の分離性が認められる）を除いて分離性が認められなかった。尚、同期性や分離性はmodularityによって数値化し判断された。Clustering Coefficientでは健常者とプリオン病および認知症の間で有意な違いが認められたが、プリオン病と認知症の間では認められなかった。Characteristic Path Lengthでは同様の違いが認められた。

D. 考察

Clustering CoefficientとCharacteristic Path Lengthの結果から、プリオン病と認知症では、認知機能を反映すると言われている small-worldnessが喪失していると推察された。

E. 結論

多チャンネル頭皮脳波データから構築された BFCN により、プリオン病は PSD 発生後の BFCN 全体の強い同期性によって特徴付けられる。BFCN を特徴付ける Clustering Coefficient

と Characteristic Path Length の結果からプリオン病と認知症は small-worldness が喪失していると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

**遺伝性プリオン病患者・家族の心理的・社会的支援に関する検討
 ～発症前遺伝学的検査、着床前遺伝学的検査に関する調査・考察を中心に～**

研究分担者：田村智英子

FMC東京クリニック 医療情報・遺伝カウンセリング部

研究要旨

これまで、プリオン病患者・家族の支援に関して様々な観点から支援のあり方を検討してきたが、令和4年度からは、これまで相談に対応してきた状況を踏まえつつ、プリオン病の約15%を占める遺伝性プリオン病患者の血縁者における発症前遺伝学的検査、および、次世代に遺伝性プリオン病を伝えないようにする手段としての着床前遺伝学的検査（PGT-M）に関して、話し合いの留意点や国内外の情報を整理し、考察を加えた。遺伝性プリオン病の発症前遺伝学的検査やPGT-Mは、諸外国でも実施例は多くはない。しかし、遺伝性プリオン病家系の人々にとって、プリオン病という治療法のない重篤な疾患が遺伝している可能性があるという状況は大変な心理的負担につながるため、発症前遺伝学的検査やPGT-Mを人々が必要に応じて利用できる選択肢として位置づけていくことは検討に値すると考えられる。同時に、遺伝子の状態による就労や就学、保険加入・支払いなどにおける差別を防ぐ法律などの整備も検討していかなければならない。

A. 研究目的

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

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PGT-Mについて相談があった事例から、留意点や話し合いのノウハウとして一般化できるポイントを抽出、整理した。また、PGT-Mに関して、国内外の状況について情報収集し、考察を加えた。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

（1）背景状況

遺伝性プリオン病は、プリオン蛋白遺伝子（PRNP）における病的バリエーションの存在が生殖細胞系列（germline）の細胞に認められる状況で、臨

床病態により、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）、致死性家族性不眠症（FFI）などの名称で呼ばれている。これらの遺伝性プリオン病は、常染色体顕性遺伝形式をとり、病的バリエーションは親から子へ1/2の確率で伝わるが、病的バリエーションを受け継いだ人における発症率（浸透率）はバリエーションによって大きく異なり、P102L、E200Kのようにほぼ100%発症するものから、M232R、V180Iのように浸透率が1%未満で、家系内罹患者は1人しか観察されない事例が多い状況もある。

こうした中、遺伝性プリオン病家系の人々から相談があった事例における発症前遺伝学的検査やPGT-Mに関する話し合い中で、一般化できる状況を抽出し、まとめた。

（2）遺伝性プリオン病の発症前遺伝学的検査について、人々が話し合いを希望する理由

遺伝性プリオン病患者の血縁者が、自分にプリオン病が遺伝しているかどうか知るための発症前遺伝学的検査を考える背景には、結婚や育児計画を考えるため、人生設計を考えるためといったことのほか、親や兄弟姉妹の発症をきっかけとして自分自身の状況を知りたい、知ることを検討したいという声も少なからずあった。結婚や育児計画に際しては、結婚する側の責任として調べておきたい、遺伝していたら結婚をやめるという人もいれば、結婚相手や、相手の家族に要求されて検

査を考えていたり、遺伝性プリオン病家系であることを理由に相手の親族から結婚に反対されたので検査してプリオン病が伝わっていないことを証明して結婚したいという人もいた。あるいは、検査結果によらず結婚することは決めているが、調べておきたいという人や、結婚はするが遺伝していたら挙児をやめるという人もいた。

(3) 遺伝性プリオン病の発症前遺伝学的検査に関する話し合いの内容

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。その後、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。

(4) 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、どっちつかずの保留状態でい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もので、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。

(5) 遺伝性プリオン病のPGT-Mをめぐる国内外の状況

(5) -① 諸外国の状況

体外受精や顕微授精を経て得られた胚の遺伝学的検査を実施して、その結果により、遺伝性疾患が伝わっていない胚を選択して子宮に移植する着床前遺伝学的検査(PGT-M)は、確立した技術として既に各国で臨床応用されている(現在は、5日目まで培養した胚盤胞の栄養外胚葉から数個細胞を生検して調べる方法が主流)。欧米やアジア先進国では、商業的に生検後の細胞の解析を受託する検査機関が複数存在、誤判定を減らす技術的工夫も積み重ねられつつある。

遺伝性プリオン病のPGT-Mとしては、米国のGSS家系における実施が2014年に報告されたケース(Uflacker A, et al. JAMA Neurol 71(4): 484-6, 2014)が最初と思われるが、その後実施件数は少しずつ増えており、現在では、たとえば英国では、遺伝性プリオン病のPGT-Mは国が実施を認めた検査として位置づけられ、子どもの数などの条件付きではあるが、国の医療費で利用可能である。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。

(5) -② 日本の状況

PGT-Mに関する法律は存在しないが、日本産科婦人科学会(以下、日産婦)が見解を提示、実施を制限している。日産婦は、2022年1月にルールを改訂し、それまでPGT-Mは小児期発症の重篤な遺伝性疾患に限定して実施が認められてい

たが、その条件について触れた文言において「原則」という語があらたに加わり、PGT-Mの適応は、「原則、成人に達する以前に日常生活を強く損なう症状が出現したり、生存が危ぶまれる状況になり、現時点でそれを回避するため 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」となった。原則と言う語が入ったことで例外を認める余地ができ、今後、遺伝性プリオン病やハンチントン病のような成人発症性の遺伝性神経疾患のPGT-Mの実施が認められるようになる可能性もあるかもしれない。ただし、日産婦のルールでは、PGT-Mは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仕組みになっており、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る。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ほか、海外でPGT-Mを利用する人も散見されるが、いずれも費用やアクセスの面で必ずしも容易ではない。

また、日産婦のルールでは、PGT-Mは、常勤の臨床遺伝専門医が必要などの条件を満たし、PGT-M実施施設として日産婦の認定を受けた施設でのみ実施可能である（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。

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3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。日本では2022年4月から体外受精、顕微授精の基

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

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

D. 考察

遺伝性プリオン病家系の人々にとって、プリオン病という治療法のない重篤な疾患が遺伝している可能性があるという状況は、大変な心理的負担につながる。遺伝しているかはっきりさせたいという気持ちもあれば、知るのが怖い気持ちもあるであろう。日本では、サーベイランス事業推進により、遺伝性プリオン病がある程度きちんと見つかるようになってきているため、今後、血縁者における発症前遺伝学的検査やPGT-Mの選択肢の話し合いにおける留意点や支援のノウハウの共有が有意義と考えられた。

欧米では遺伝性プリオン病の発症前遺伝学的検査は田村が見聞きしただけでも相当数実施されており、また、PGT-Mも数は多くはないだろうが実施されていると思われる。一方本邦では、遺伝性プリオン病のPGT-Mを日産婦のルールに基づいて実施したケースは存在しない。日本では、そもそもPGT-Mを実施できる施設は少なく、日産婦で1例毎に審査を受けるための申請手続きも大変で、かつ、申請しても承認される保証がないなど、PGT-Mがよりしやすい選択肢とはなっていない。しかし、プリオン病は重篤な疾患であり、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。

さらには、遺伝子の状態による就労や就学、保険加入・支払いなどにおける差別を防ぐ法律などの整備も検討していかなければならない。

なお、現在、プリオン病の遺伝子検査受検数が増えない理由のひとつとして、「遺伝性とわかっていても、不安になるだけで出来ることがない、結婚や育児計画に影響してしまうだけなので調べないでいたほうがよいかもしれない」という発想があるが、今後、遺伝性プリオン病のPGT-Mが日本において実施しやすくなれば、「遺伝性とわかった場合は、PGT-Mを利用して子どもには伝えないようにすることができるかもしれない」

「わかっておくメリットがあるから親戚にも教えてあげよう」という話になり、プリオン病患者の遺伝子検査数が増える可能性もあり、プリオン病の病態解明の進歩にもつながるかもしれない。

E. 結論

遺伝性プリオン病患者・家族に対する支援の一環として、相談対応の状況、留意点をまとめるとともに、発症前遺伝学検査、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の臨床における取り扱い、話し合いの留意点やノウハウの蓄積、共有が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

〈書籍〉

- 1) 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：p.168-177

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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>佐藤克也</u>	プリオン病	アミロイドーシス診療ガイドライン2025作成委員会	アミロイドーシス診療ガイドライン2025	医歯薬出版株式会社	東京	2025	231-240
<u>佐藤克也</u>	神経難病の今～疫学・成因・治療の研究最前線～ プリオン病		Pharma Mededica	メディカルレビュー社	東京	2024	29-35
<u>佐藤克也</u>	プリオン病	永井 良三	今日の診断指針(第9版)	医学書院	東京	2024	527-532
<u>田村智英子</u>	PGT-Mの遺伝カウンセリング	倉橋浩樹	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	2024	168-177

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
Watamura N, Foiani MS, Bez S, Bourdenx M, Frodsham C, Camporesi E, Brinkmalm G, Zetterberg H, Patel S, Kamano N, Takahashi M, Fowler S, Turkes E, Hashimoto S, Sasaguri H, Saito T, Benner S, Endo T, Kobayashi K, Ishida C, <u>Yamada M</u> , Duff KE, Saido TC.	In vivo hyperphosphorylation of tau is associated with synaptic loss and behavioral abnormalities in the absence of tau seeds	Nat Neurosci	28	293-307	2025

Matsubayashi T, Natsui H, <u>Satoh K</u> , <u>Kitamoto T</u> , Yokota T, <u>Sanjo N</u> .	Specific early electroencephalogram for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease	Prion	19(1)	17-24	2025
Shimamura MI, <u>Satoh K</u> .	Challenges and revisions in diagnostic criteria: Advancing early detection of prion diseases	Int J Mol Sci	26(5)	2037	2025
Nakagaki T, Hayashi T, Kaneko M, Akagi A, Furusato B, Iwasaki Y, <u>Satoh K</u> , Ikematsu K, Nishida N.	Prion positivity detected by real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) in the cadaver of an elderly woman subjected to forensic autopsy	Cureus	17(1)	e78199	2025
Miura K, Nakamura Y, Ogawa S, <u>Satoh K</u> , <u>Kitamoto T</u> , Arawaka S.	[Detection of brain MRI abnormalities before symptom onset in case of Creutzfeldt-Jakob disease with compound heterozygous PRNP mutation (V180I/M232R)]	Rinsho Shinkeigaku	65(2)	125-131	2025
Kawanami A, Arakawa A, Matsubara T, Miyashita M, Miyagi Y, Hasegawa I, <u>Murayama S</u> , Yagishita S, Saito Y.	An autopsy case of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with long survival of 7 years	Neurology and Clinical Neuroscience			in press
坂井健二、 <u>山田正仁</u>	認知症疾患の神経病理	BRAIN&NE RVE	76	333-342	2024
<u>山田正仁</u> 、坂井健二	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	38	408	2024
<u>山田正仁</u>	獲得性（医原性）脳アミロイドアンギオパチー	日本認知症学会誌	38	435-443	2024
<u>山田正仁</u>	プリオン病	精神科治療39 (増刊号)	39	86-87	2024

Saitoh Y, Mizusawa H.	Prion diseases, always a threat?	J Neurol Sci	463	123119	2024
Shimamura M, Weijie K, Nonaka T, Kosami K, <u>Ae R</u> , Fujita K, Matsubayashi T, <u>Tsukamoto T</u> , <u>Sanjo N</u> , <u>Satoh K</u> .	Neurofilament light chain levels in serum and cerebrospinal fluid do not correlate with survival times in patients with prion disease	Biomolecules	15(1)	8	2024
Kunii M, Kishida H, Tada M, Okamoto M, Asano K, Nakamura H, Takahashi K, Hashiguchi S, Kubota S, Okubo M, Takeuchi H, Ueda N, <u>Satoh K</u> , <u>Kitamoto T</u> , Doi H, Tanaka F.	A case report of an individual with Creutzfeldt-Jakob disease characterized by prolonged isolated thalamic lesions and rare MM2-cortical-type pathology	BMC Neurol	24(1)	456	2024
Weijie K, Nonaka T, <u>Satoh K</u> .	Evaluation and limitations of the novel chemiluminescent enzyme immunoassay technique for measuring total tau protein in the cerebrospinal fluid of patients with human prion disease: a 10-year prospective study (2011-2020)	Diagnostics (Basel)	14(14)	1520	2024

Nonaka T, <u>Ae R</u> , Kosami K, Tange H, Kaneko M, Nakagaki T, <u>Hamaguchi T</u> , <u>Sanjo N</u> , Nakamura Y, <u>Kitamoto T</u> , <u>Kuroiwa Y</u> , Kasuga K, <u>Doyu M</u> , <u>Tanaka F</u> , Abe K, <u>Murayama S</u> , <u>Yabe I</u> , <u>Mochizuki H</u> , Matsushita T, <u>Murai H</u> , <u>Aoki M</u> , Fujita K, <u>Harada M</u> , <u>Takao M</u> , <u>Tsukamoto T</u> , Iwasaki Y, <u>Yamada M</u> , <u>Mizusawa H</u> , <u>Satoh K</u> , Nishida N.	A retrospective cohort study of a newly proposed criteria for sporadic Creutzfeldt- Jakob disease	Diagnostics (Basel)	14(21)	2424	2024
岩崎靖、新井哲明、岩坪 威、小野賢二郎、 <u>三條伸</u> <u>夫</u> .	認知症 Cross Talk: アルツハ イマー型認知症の病態・病理 に関する最新知見	The Curator of Neurocogniti ve Disorders	1	12-23	2024
Matsubayashi T, Yokoyama K, Tateishi U, Yokota T, <u>Sanjo N</u> .	Specifically decreased thalamic blood flow following COVID-19 infection	Clin Nucl Med	49	1041- 1043	2024
Imokawa T, Yokoyama K, Takahashi K, Oyama J, Tsuchiya J, <u>Sanjo N</u> , Tateishi U.	Brain perfusion SPECT in dementia: what radiologists should know	Jpn J Radiol	42	1-13	2024
Kishida H, Kobayashi A, Teruya K, Doi H, Ueda N, <u>Tanaka F</u> , <u>Kuroiwa Y</u> , Parchi P, Mohri S, <u>Kitamoto T</u> .	Transmission experiments verify sporadic V2 prion in a patient with E200K mutation	Acta Neuropathol	147(1)	89	2024

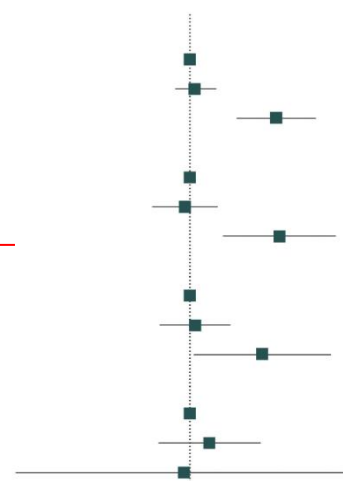
Ono N, Suzuyama K, Minagawa H, Uwatoko K, Yoshikawa M, Ide T, Mitsuoka M, Honda K, Hirai T, Otsuka T, Kai K, Honda H, <u>Kitamoto T</u> , Irie H, Yukitake M, Koike H.	Involvement of the nigrostriatal system in Gerstman-Sträussler-Scheinker disease with the PRNP-P102L mutation	J Neurol Sci	464	123166	2024
Baiardi S, Vargiu CM, Mohri S, Windl O, Herms J, Capellari S, <u>Kitamoto T</u> , Parchi P.	Unsuccessful transmissions of atypical genetic Creutzfeldt-Jakob disease (PRNPp.T183A-129M) in transgenic mice	Acta Neuropathol	148(1)	67	2024
Suzuyama K, Eriguchi M, Minagawa H, Honda H, Kai K, <u>Kitamoto T</u> , Hara H.	Accumulation area of a japanese PRNP P102L variant associated with Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease: The Ariake PRNP P102L Variant	J Clin Neurol	20(3)	321-329	2024

輸血によってA β 病理は伝播するか？

研究代表者：九段坂病院内科（脳神経内科） 山田正仁

スウェーデンおよびデンマークのコホート研究における血液ドナーとレシピエントにみられる脳内出血の関連：ドナーの多発性特発性脳内出血（Multiple sICHs）がレシピエントのsICHの発症と有意に関連

Exposure	No. of events/ No. of person-years	Incidence rate per 1000 person-years	Adjusted hazard ratio (95% CI)
Sweden (main cohort)			
No sICH	5185/4611866	1.12	1 [Reference]
Single sICH	67/49583	1.35	1.06 (0.84-1.36)
Multiple sICHs	18/5704	3.16	2.73 (1.72-4.35)
5-y Delay			
No sICH	2190/2662568	0.82	1 [Reference]
Single sICH	27/32191	0.84	0.94 (0.64-1.38)
Multiple sICHs	9/3952	2.28	2.84 (1.47-5.49)
Denmark (validation cohort)			
No sICH	1901/1751337	1.09	1 [Reference]
Single sICH	23/16916	1.36	1.06 (0.70-1.60)
Multiple sICHs	6/2127	2.82	2.32 (1.04-5.19)
5-y Delay			
No sICH	751/998857	0.75	1 [Reference]
Single sICH	11/10375	1.06	1.25 (0.69-2.28)
Multiple sICHs	1/1306	0.77	0.93 (0.13-6.62)



Zhao J, et al. JAMA 330:941-950, 2023.

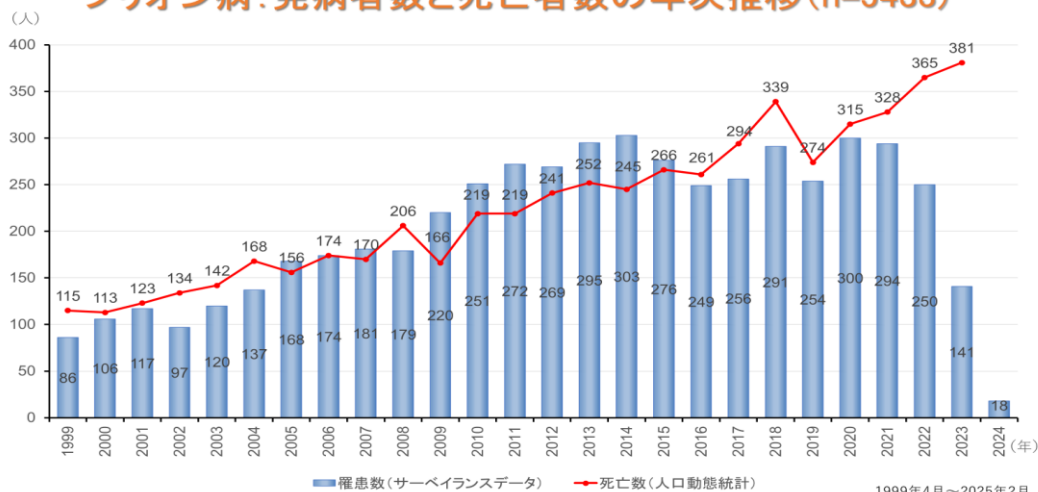
解 説

1. 輸血によるアミロイド β タンパク質（A β ）病理の伝播を文献的に検討した結果、その可能性が示唆された（下記2-4）。
2. 実験的研究：高齢アルツハイマー病（AD）モデルマウスの血液によるAD病理伝播が示唆された（Bu X-L, et al. Mol Psychiatry 2018他）。
3. 疫学的研究：血液ドナー（献血者）の多発性特発性脳出血（sICH）あるいは単発sICH＋認知症の病歴がレシピエントのsICH発症率が有意に高いことと関連し、脳アミロイドアンギオパチー（CAA）伝播の可能性が示唆された（上図）（Zhao J, et al. JAMA 2023他）。
4. 臨床報告：ライデン大学医療センターを受診したCAA 35連続例中2例（47歳および57歳）に乳児期の赤血球輸血歴を認め、医源性CAAの可能性が疑われた（Kaushik K, et al. Eur J Neurol 2024）。

わが国のプリオン病の疫学的実態 (2025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=5433)



遺伝性プリオン病 1,215例 (22.4%)
男女比 492 : 723 (40:60%)
発症年齢 73歳

遺伝性CJD※2
V180I 677例
男女比 234 : 443 (35:65%)
発症年齢 79歳
生存期間中央値 23ヶ月

M232R 138例
男女比 67 : 71 (60:73%)
発症年齢 67歳
生存期間中央値 15ヶ月

E200K 138例
男女比 69 : 69 (50:50%)
発症年齢 62歳
生存期間中央値 11ヶ月

GSS
P102L 166例
男女比 77 : 89 (46:54%)
発症年齢 57歳
生存期間中央値 73ヶ月

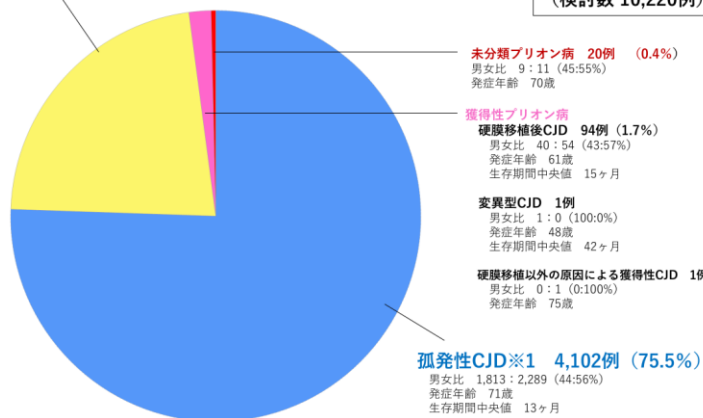
P105L 24例
男女比 13 : 11 (54:46%)
発症年齢 47歳
生存期間中央値 184ヶ月

FFI
D178N 10例
男女比 6 : 4 (60:40%)
発症年齢 58歳
生存期間中央値 24ヶ月

その他の変異 62例
男女比 26 : 36 (42:58%)
発症年齢 67歳

Copyright©プリオン病サーベイランス委員会.All rights Reserved.

プリオン病の内訳



登録例数 5,433例
1999年4月～2025年2月
(検討数 10,220例)

未分類プリオン病 20例 (0.4%)
男女比 9 : 11 (45:55%)
発症年齢 70歳

獲得性プリオン病
硬膜移植後CJD 94例 (1.7%)
男女比 40 : 54 (43:57%)
発症年齢 61歳
生存期間中央値 15ヶ月

変異型CJD 1例
男女比 1 : 0 (100:0%)
発症年齢 48歳
生存期間中央値 42ヶ月

硬膜移植以外の原因による獲得性CJD 1例
男女比 0 : 1 (0:100%)
発症年齢 75歳

孤発性CJD※1 4,102例 (75.5%)
男女比 1,813 : 2,289 (44:56%)
発症年齢 71歳
生存期間中央値 13ヶ月

※1 孤発性CJDと判定された症例のうちプリオン蛋白遺伝子の検査が実施されていない症例も含まれる
※2 プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないまたは遺伝子未検査だがCJDの家族歴がある症例、変異挿入例含む。

1999年4月～2025年2月

解 説

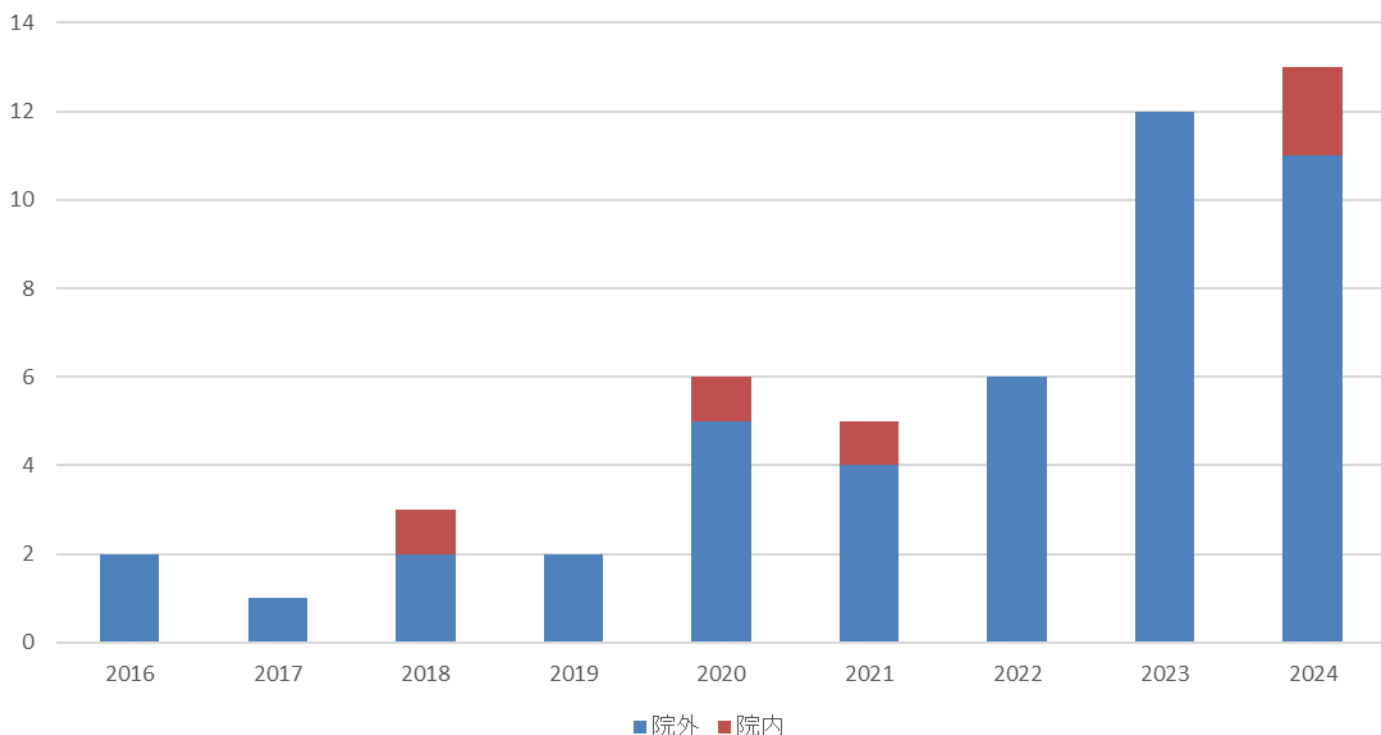
1. プリオン病サーベイランス委員会は、1999年4月1日から2025年2月14日までに10220例を検討し、5433例をプリオン病と判定した。
2. 病型別にみると孤発性CJD 4102例(75.5%)、遺伝性プリオン病 1215例(22.4%)、硬膜移植後CJD 94例(1.7%)、変異型CJD 1例(0.01%)であった。

※ 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、一つに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・神経センター病院 高尾昌樹

NCNPにおけるプリオン病の剖検数 (サーベイランス委員会登録例)



解 説

1. 2020年から特にプリオン病の剖検数は増加し、2024年は年間に13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践することが、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

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

解 説

1. 令和5年～6年は新規インシデント事案が2例あり随時調査を行った。
2. これまでに22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6年度末までに14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. 令和6年3月1日と令和6年10月23日にインシデント事例の訪問調査を行い、インシデント事例における治療実態を詳細に把握した。それぞれインシデントにいたる過程の実態把握とその後の実態把握のための協力依頼及び啓蒙活動を行った。

プリオン病の二次感染リスクと その対策に関する研究

研究分担者：埼玉医科大学医学部 高柳俊作

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CJDインシデント委員会
の下で活動。欧米を中心とした国々の感染予防ガイドラインなども調査

インシデント事例フォロー状況

事例数	CJD診断期間	告知対象者(合計)
22	平成16年6月～令和5年6月	378

各国のガイドラインの記載状況

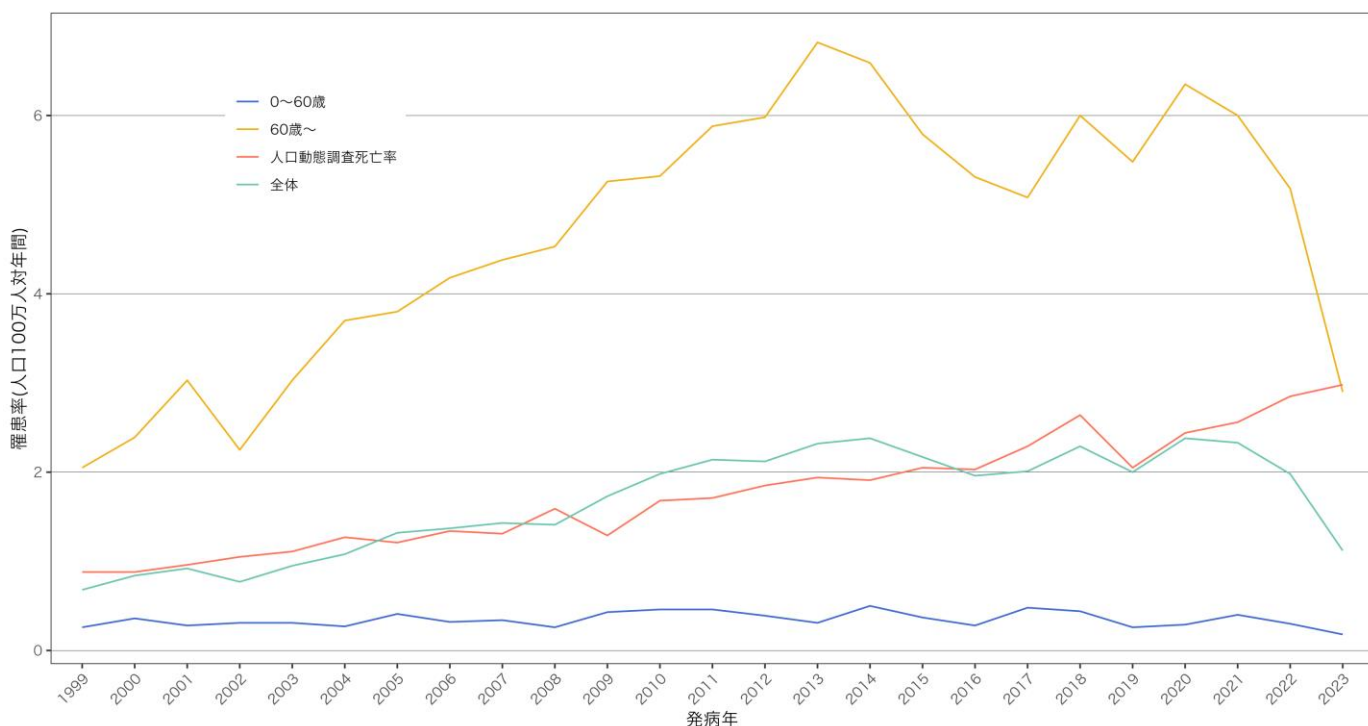
国名	感染予防ガイドライン	過酸化水素ガス（プラズマ）滅菌
イギリス	あり	記載のみあり
フランス	あり	過酸化水素ガス（プラズマ）滅菌器械で推奨するものはなし
アメリカ	あり	記載なし
カナダ	あり	記載なし
オーストラリア	あり	記載なし
ドイツ		なし

解 説

1. 令和6年度は新規インシデント事案が1例あり訪問調査を、インシデント委員会の下で行った。これまでに22事例がフォローアップの対象となっており、二次感染の発生はない。
2. イギリス、フランス、アメリカ、カナダ、オーストラリア、ドイツの感染予防ガイドラインの有無と記載状況を確認した。本邦の感染予防ガイドラインでもごく一部にしか使用を推奨していない過酸化水素ガス滅菌に関して、欧米各国でも推奨しているところが少ない現状が明らかとなった。

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～2024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



解 説

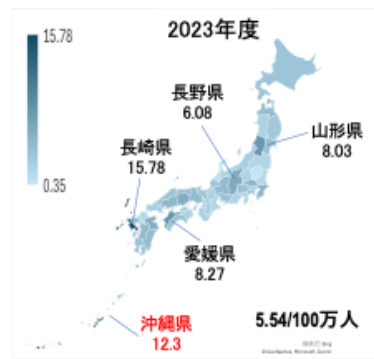
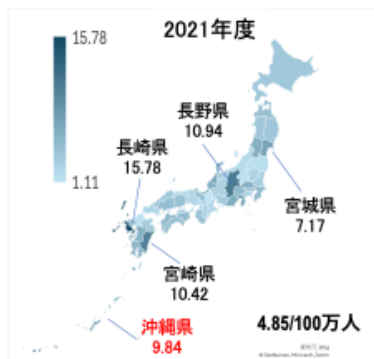
1. サーベイランス結果から計算した年齢層ごとのプリオン病の罹患率を示している。
(参考に人口動態調査から計算したクロイツフェルト・ヤコブ病の死亡率を示している。)
2. 60歳以上の年齢層で罹患率は増加傾向である。
3. 症例が登録されるまでに数年を要するため、近年の罹患率は見かけ上減少している。
4. サーベイランスの継続に従い、罹患率は人口動態調査の結果に近づいていくと予想される。

プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究

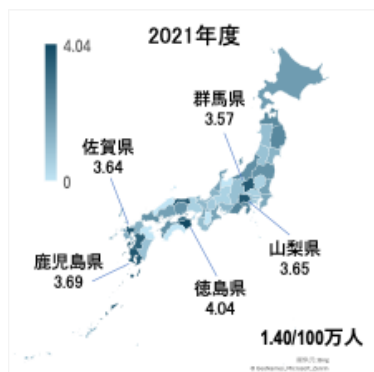
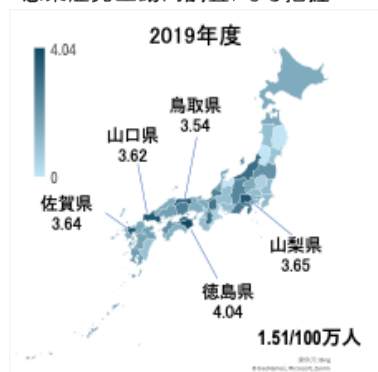
研究分担者：東海大学医学部臨床薬理学 金谷泰宏

2019年度から2023年度におけるプリオン病症例の発生状況

難病法による医療受給者証による把握



感染症発生動向調査による把握

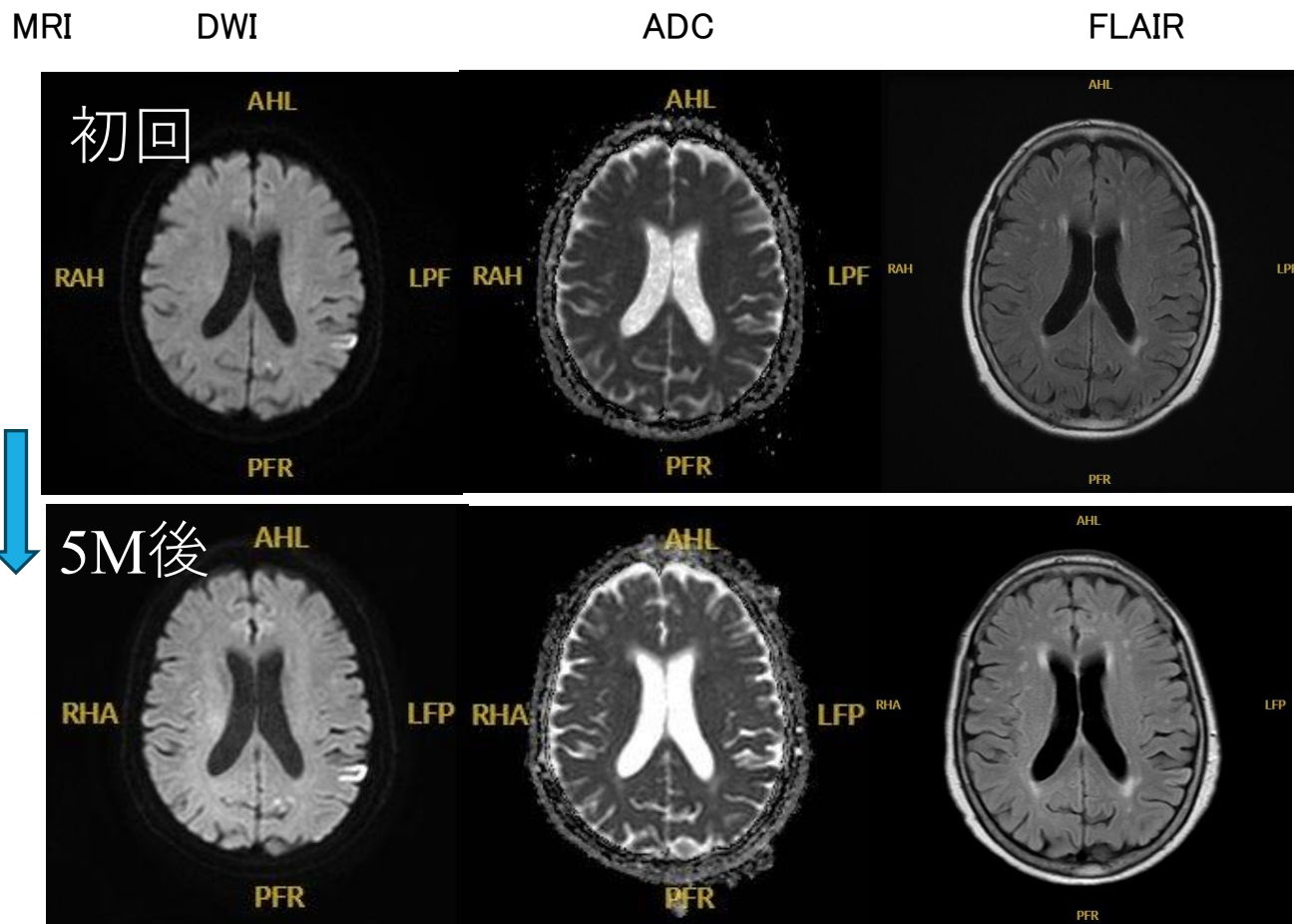


解 説

1. Seneff, S.らの報告(Cureus,2023)において、SARS-CoV-2のスパイク蛋白質がプリオン様蛋白質に特徴的な拡張アミノ酸配列を含むことから、神経変性疾患を引き起こす可能性を指摘し、公衆衛生面からの対策の必要性が示唆されている。
2. 感染症法律により、新規に発生したCJDを把握する感染症発生動向調査と累積する症例数を把握する医療費受給者証保持者数の推移を検証した。新規発生数については、ワクチン接種が開始された2020年以前から有意に症例数は減少傾向にあり、地域集積についても異常な集積は認められなかった。

CJD早期症例におけるMRIを用いた早期診断の検討

研究分担者: 徳島大学医歯薬学研究部放射線医学分野 原田雅史

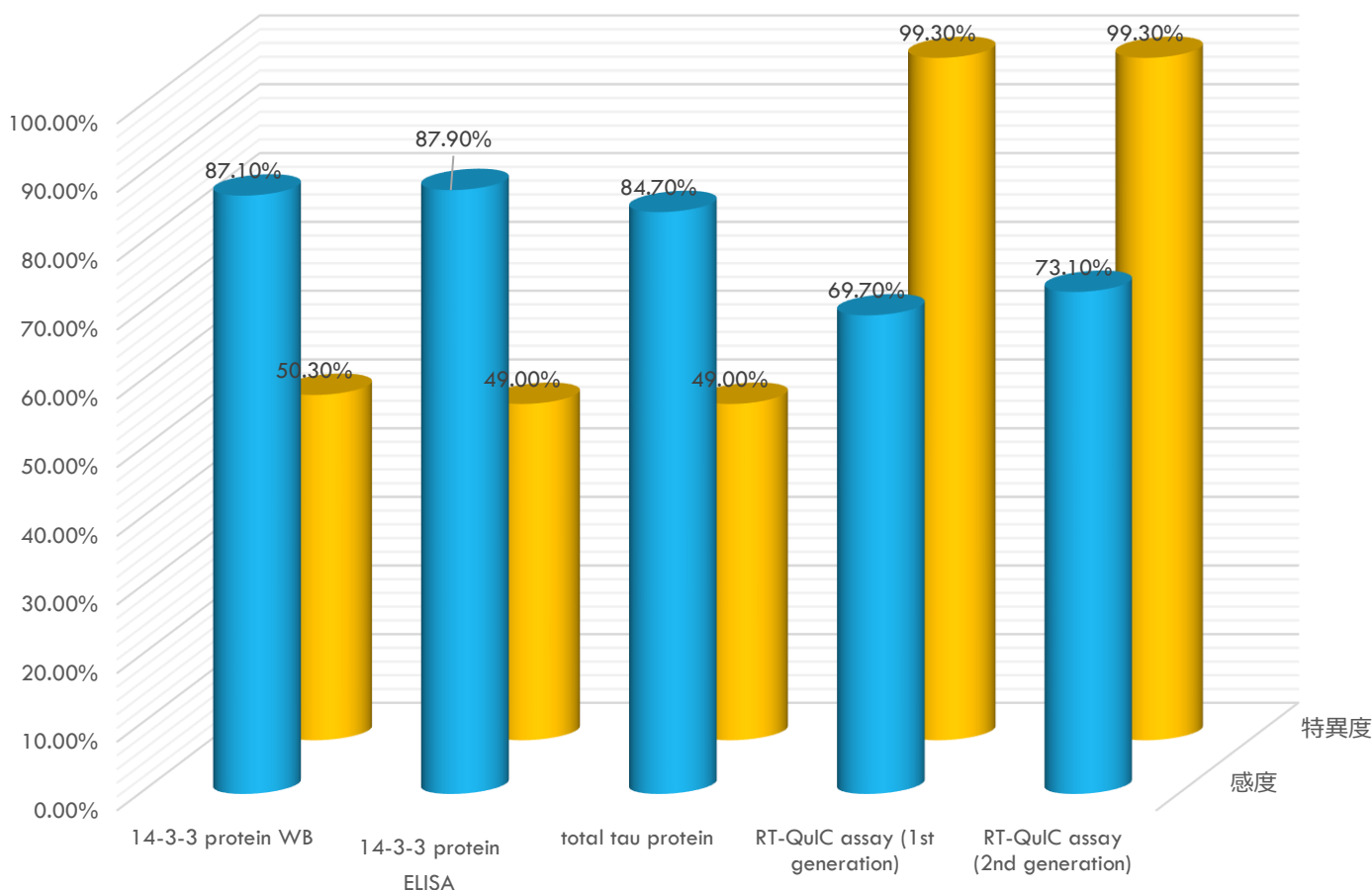


解 説

1. 治療薬開発の観点から、プリオン病早期診断の必要性が高まっている。
2. 症状が軽微な時点よりMRIで異常を認めたが、当初CJDの診断に至らなかった症例を中心に検討した。
3. 進行性認知症や脳波のPSDを認めない場合には、脳梗塞等他疾患を疑われ、治療が行われることがあり、RT-QuIC等の髄液検査によってCJDと診断される場合がある。
4. RT-QuICの有用性を示唆する研究が多いが、早期に髄液検査を行うためには、MRIのDWI高信号が大脑皮質や線条体、視床等の1カ所に認められる場合でも、他疾患を鑑別して髄液検査を行うことが重要と考えられた。

ヒトプリオン病患者の髄液中のバイオマーカーの解析と次世代QuIC法の開発

研究分担者：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健科学分野 佐藤克也



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53度、CSFは20ulとした。長崎大学に検査依頼された2024年2月と9月サーベイランス委員会に検討された485症例について前向きで髄液のバイオマーカーの検討を行った。

2. 485症例中プリオン病379症例、非プリオン病が106症例であった。

3. 14-3-3タンパクのWBとELISA法、総タウタンパクは、いずれも感度が高く陽性ケースの識別能力に優れる一方、特異度が低く陰性ケースの識別能力はやや低い。一方、第1世代および第2世代のRT-QuICアッセイは、感度は他のアッセイに比べて低いものの、特異度が非常に高く陰性ケースの識別能力が非常に高い。

プリオン病 臨床・病理診断誤診例調査

研究分担者: 東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク 村山繁雄

臨床診断誤診例1

痙攣重積後脳症

臨床診断誤診例2

臨床診断誤診例3

臨床診断誤診例4

臨床診断誤診例5

原因不明脳症

高齢者ブレインバンク

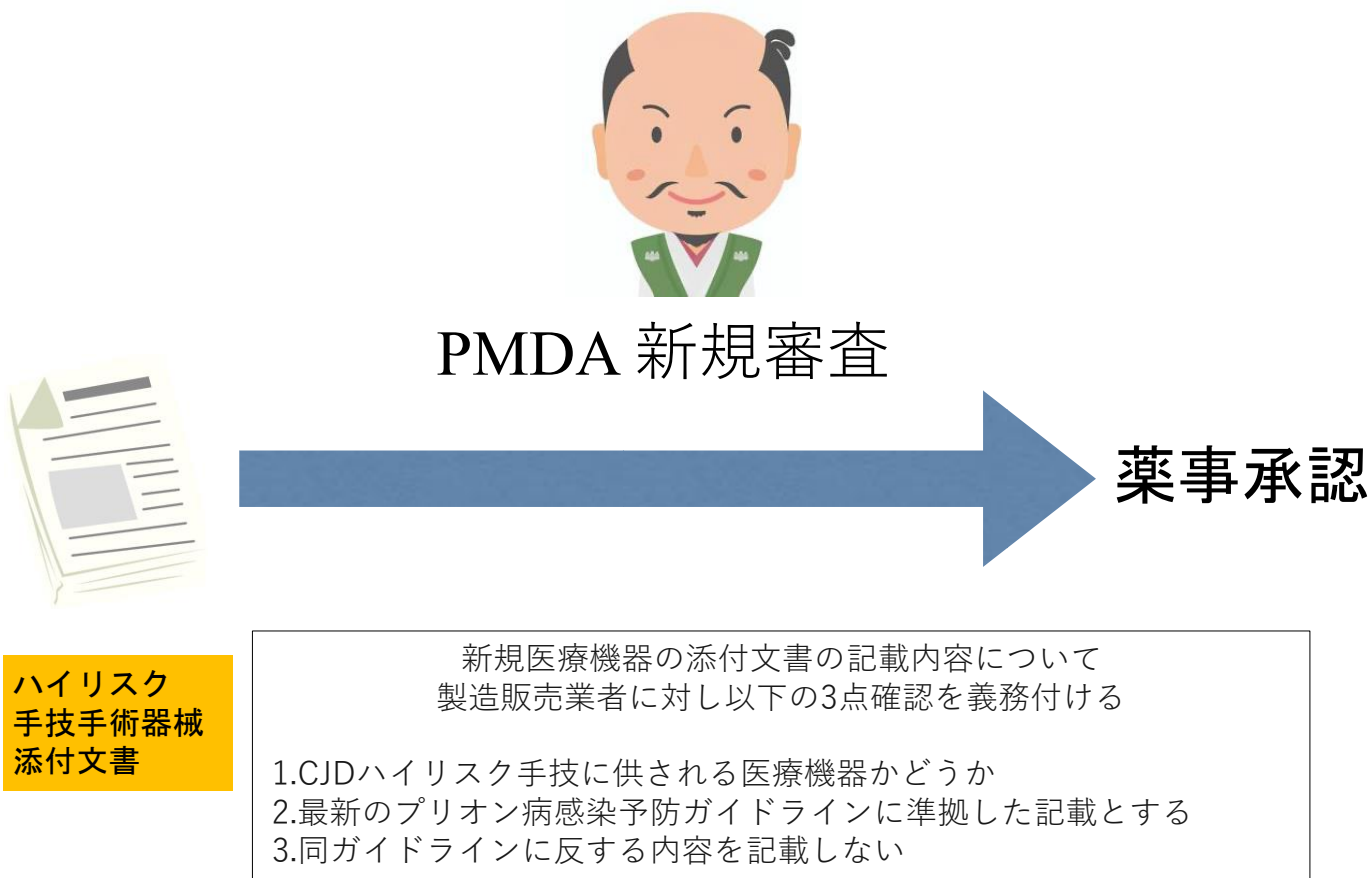
病理診断が誤診

解 説

- 1.臨床診断プリオン病が誤診であった5例の検討。
- 2.1例はrespirator brainで、タウ、14-3-3カットオフ以上による誤診。
- 3.3例は、急性進行性治療不応性病態にプリオン病との診断。神経病理学的にも診断困難。
- 4.1例は神経病理診断が間違っており、再検討でプリオン病と診断。サーベイランス品質管理に貢献。

CJDハイリスク手技用医療機器の薬事審査における プリオン病感染予防ガイドライン整合性確認の実装に関する研究

研究分担者： 聖マリアンナ医科大学脳神経外科 太組一朗

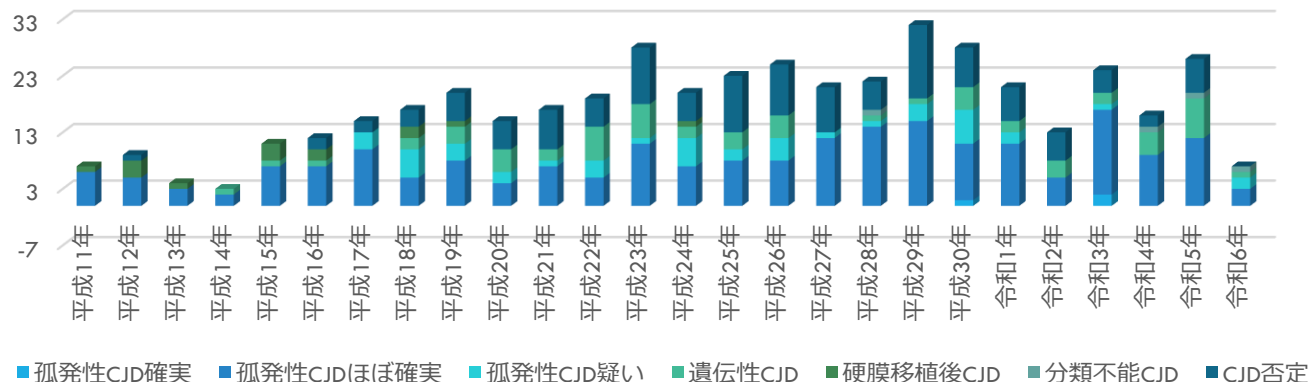


解 説

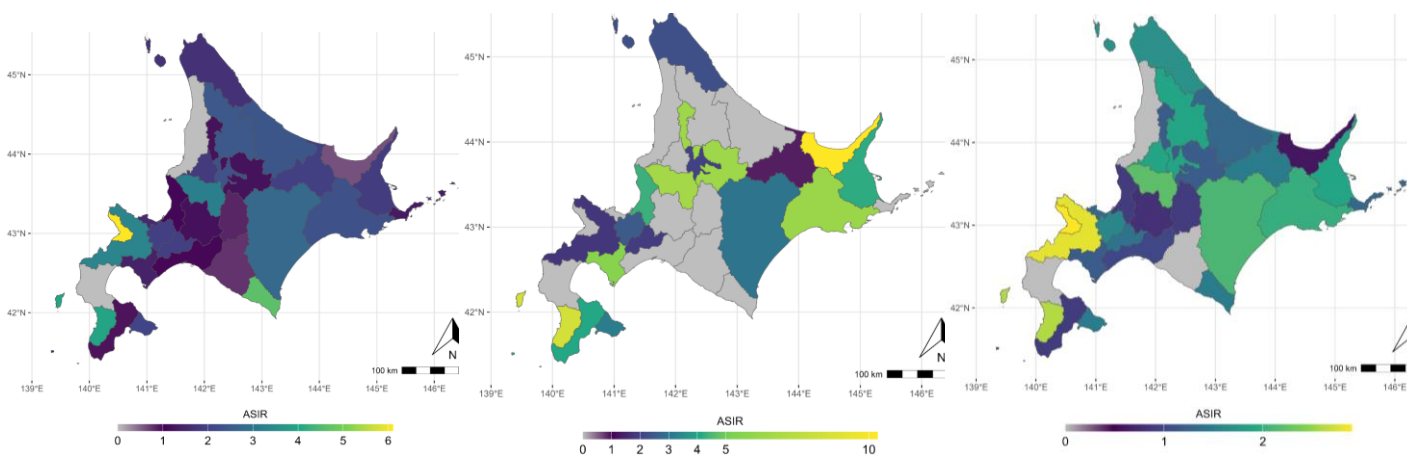
1. 医療現場での混乱を防ぐためには、プリオン病感染予防ガイドラインと医療機器の添付文書との間に齟齬があってはならない。
2. とくにCJDハイリスク手技に供される新規医療機器については、PMDAによる承認審査の段階で、上記の3点について製造販売業者に確認を義務付けることで、ガイドラインと添付文書の整合性が確保される。

令和6年度北海道地区におけるプリオン病サーベイランス状況

研究分担者：北海道大学神経内科 矢部一郎



年齢調整罹患率(サーベイランス、国民健康保険レセプト、サーベイランス:65歳以上)



解 説

- 1.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455例を調査している。診断の内訳は2024年11月1日時点では孤発性CJD(sCJD) 255例、遺伝性CJD 60例、硬膜移植後CJD 14例、診断保留あるいは分類不能5例、否定120例であった。
- 2.国民健康保険においては、ICD-10:A810 に分類される病名が登録され、2019年から2023年までの65歳以上区分について、それぞれ保健所管轄区域(北海道は30区域)を、2015年モデル人口を用いて年齢調整罹患率 $i = (\sum P_j * R_{ij}) / \sum P_j$ (i は保健所管轄区域、 j は5歳刻み階級、 R はA810の粗罹患率、 P はモデル人口)として算出した。
- 3.札幌を基準として考えた場合に、サーベイランス、レセプトの結果に近似した傾向を認めた。

令和6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6年度東北地方 プリオン病疑い症例数



	令和5年度	令和6年度
青森県	5	8
岩手県	1	2
秋田県	4	1
宮城県	9	5
山形県	3	5
福島県	1	5
計	23	26

解 説

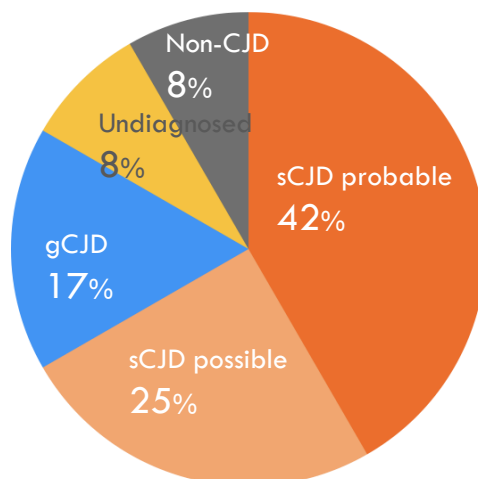
1. 令和5-6年度の東北地方調査症例は49例
2. 遺伝性プリオン病の症例は5例（V180I変異が5例）

2024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

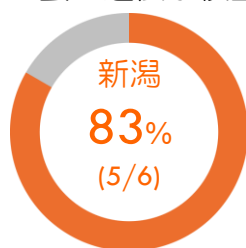
研究分担者:新潟大学 小野寺理

2024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

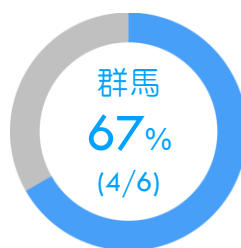
	新潟	群馬	長野	Total
sCJD	4	4	0	8
Definite	0	0	0	0
Probable	4	1	0	5
Possibel	0	3	0	3
gCJD	1	1	0	2
dCJD	0	0	0	0
Undiagnosed	0	1	0	1
non-CJD	1	0	0	1
Total	6	5	0	25



2024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



(2013～2023年 67%)



(2013～2023年 58%)

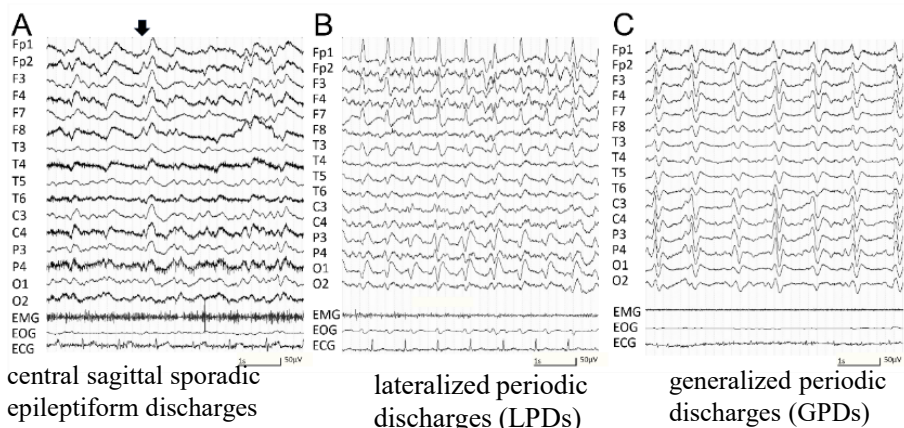
解 説

- 1.新潟・群馬・長野3県において、令和6年度にsCJD 8例,
gCJD 2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83%, 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。

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病とてんかん重積の鑑別における脳波上のepileptiform dischargesの解析

研究分担者: 東京科学大学脳神経病理態学(脳神経内科),
国家公務員共済組合連合会九段坂病院 三條伸夫

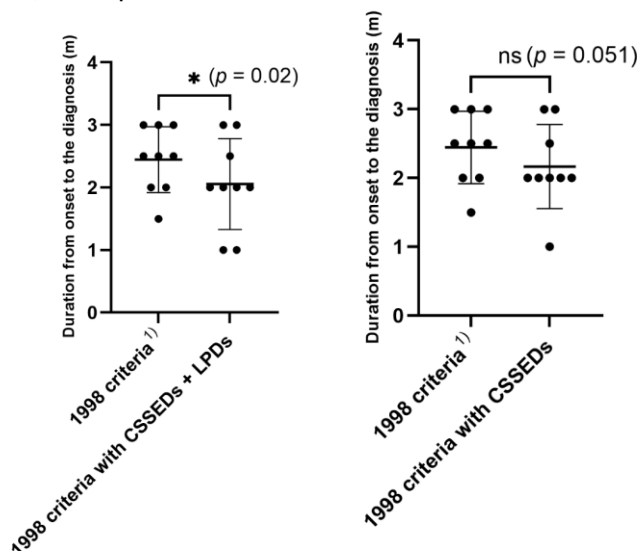
1. MM1/古典型 sCJD群の脳波上のepileptiform discharge



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

MM1/古典型 sCJD群において、CSSEDs、LPDsはそれぞれ5例(55.6%)、1例(11.1%)に検出された。SE群において、CSSEDs、LPDsはそれぞれ1例(5.0%)、2例(10.0%)に検出された。

2. WHOの診断基準の脳波の診断項目にepileptiform dischargeを加えた場合のprobable CJD診断までの期間

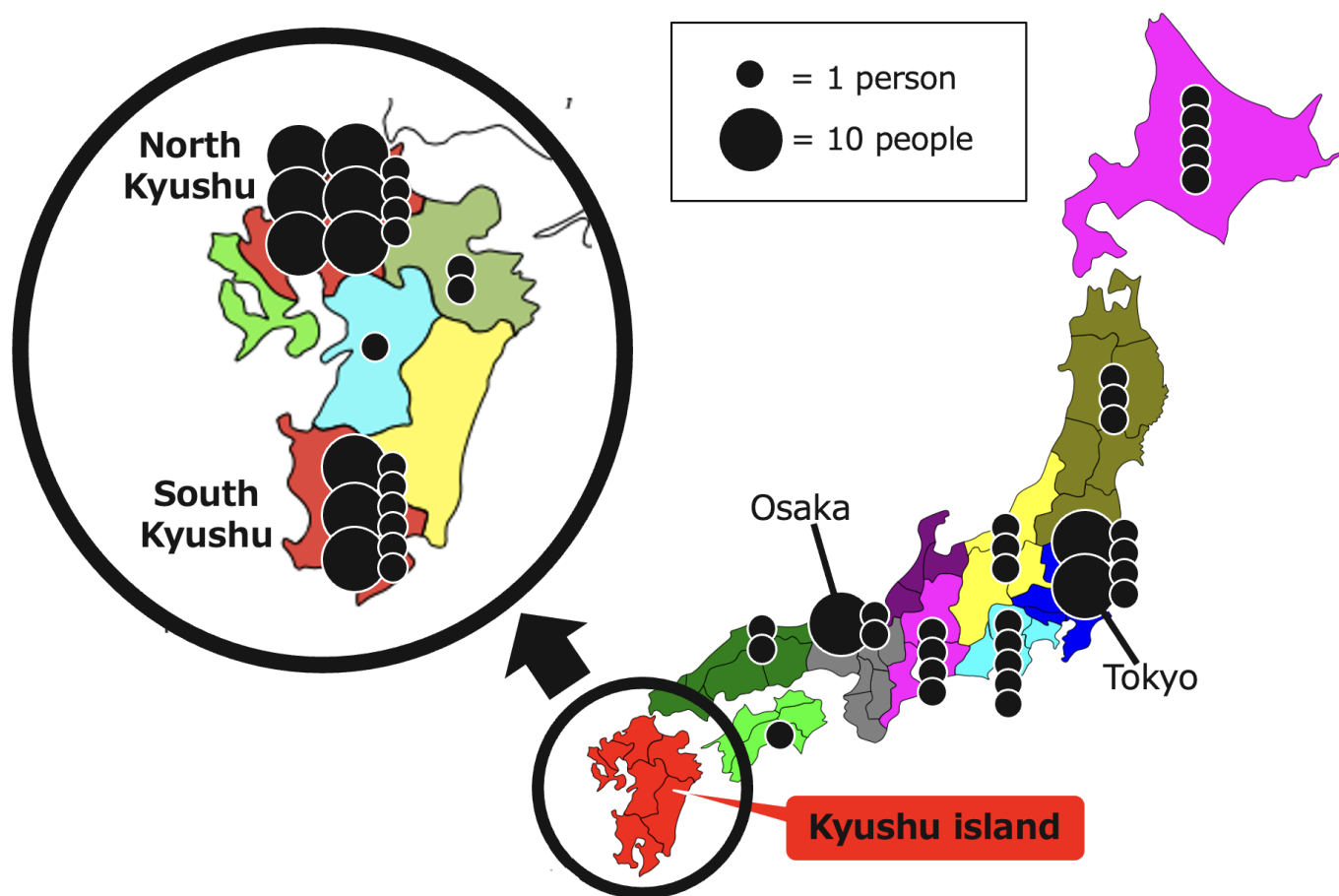


解 説

1. 脳波上のCSSEDsはSE群と比較し、MM1/古典型 sCJD群において高頻度に検出された。一方、LPDsはSE群において高頻度に認めた。
2. CSSEDsおよびLPDsは、WHOの診断基準の脳波の診断項目に加えた場合のprobable CJD診断までの期間を有意に短縮させた。CSSEDsのみを診断基準に加えた場合、優位差はないものの平均診断期間を短縮する傾向があった。

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



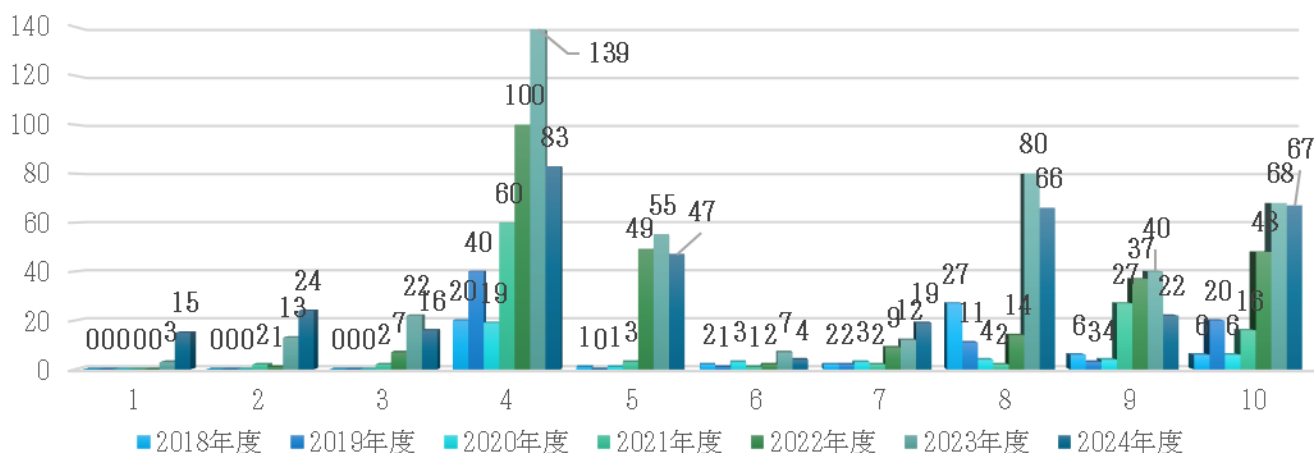
解 説

1. 四半世紀におよぶサーベイランスで165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、髄液14-3-3陽性があげられる

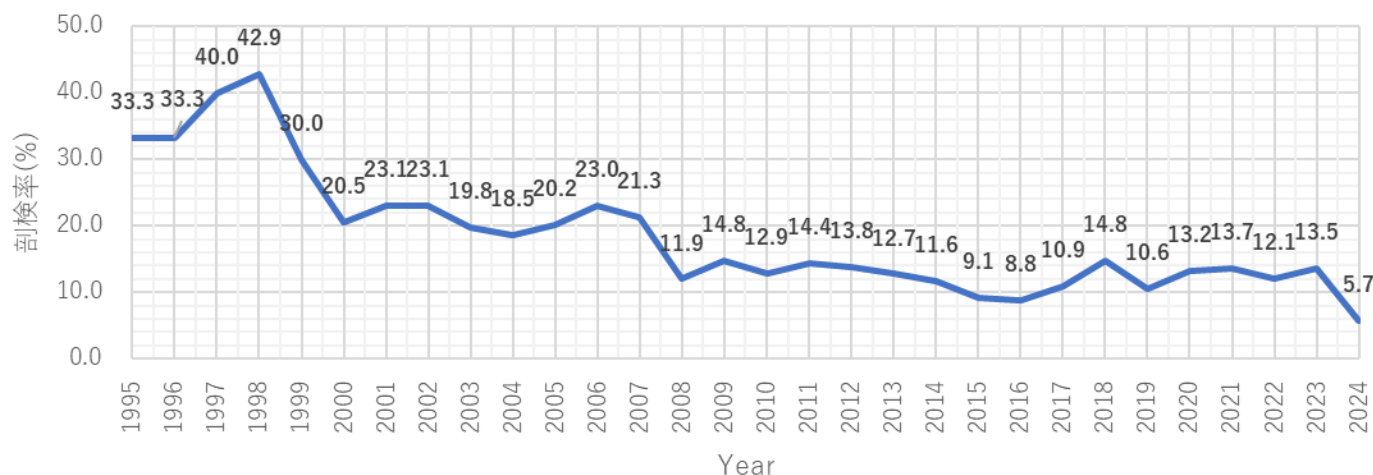
わが国のサーベイランスの課題とその対策

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

2024年11月末現在でのブロック別調査未終了症例数



プリオン病の剖検率の変化 (2024年9月現在)



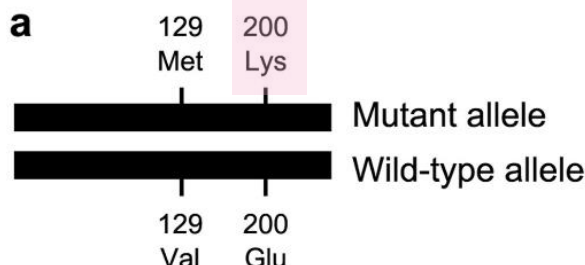
解 説

- 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、一昨年度より、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。

Transmission experiments verify sporadic V2 prion in a patient with E200K mutation

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

Fig1



Acta Neuropathologica (2024) 147:89
https://doi.org/10.1007/s00401-024-02738-6

CORRESPONDENCE



Transmission experiments verify sporadic V2 prion in a patient with E200K mutation

Hitaru Kishida¹ · Atsushi Kobayashi² · Kenta Teruya³ · Hiroshi Doi⁴ · Naohisa Ueda¹ · Fumiaki Tanaka⁴ · Yoshiyuki Kuroiwa⁵ · Piero Parchi^{6,7} · Shirou Mohri⁸ · Tetsuyuki Kitamoto⁹

Received: 15 April 2024 / Revised: 29 April 2024 / Accepted: 29 April 2024
© The Author(s) 2024

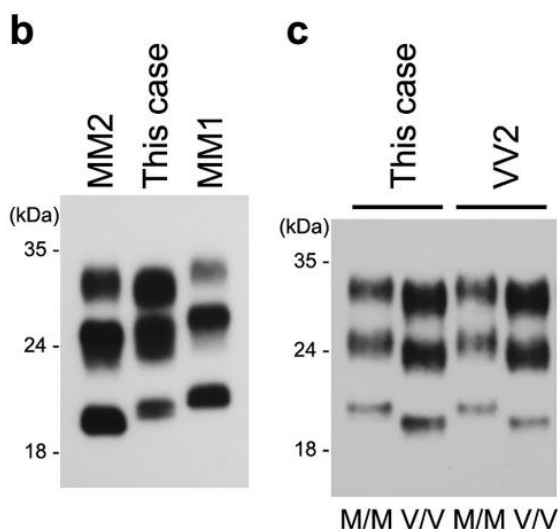


Table 1 Transmission to PrP-humanized knock-in mice

Inoculated material	Attack rate ^a (mean incubation period, days)		
	Ki-129M/M	Ki-129V/V	Ki-ChM
This case	4/4 (691 ± 30)	5/5 (422 ± 26)	0/8
VV2	5/5 (670 ± 79)	6/6 (313 ± 4)	0/5

^aNumber of mice positive for PrP^{Sc} accumulation/number of inoculated mice

解 説

- 1.E200K変異、コドン129がMet/Val多型で、E200Kが129Mアシル上に存在する遺伝性CJD (Fig1a)で、V2プリオンと似た経過・画像を呈した。
- 2.本症例のWestern blotはtype intermediate (Fig1b)、脳病理はV2プリオンと似ていた。
- 3.本症例の脳乳剤による感染実験では、V2プリオンと同様の挙動を呈した (Fig1c, Table 1)。
- 4.本症例ではE200Kバリエントを有する129Mアシルではなく、129Vアシルが異常化した分子がseedとなったことが証明され、遺伝性CJDの病態機序の一端が明らかとなった。

Kishida H et al. Acta Neuropathol. 2024

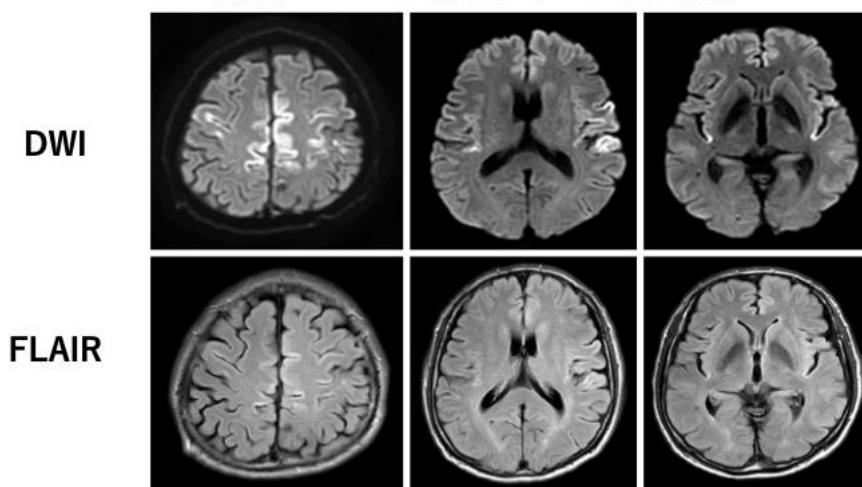
プリオン蛋白遺伝子V180I variantを有する遺伝性Creutzfeldt-Jakob病非典型例の早期診断法の検討

研究分担者: 金沢医科大学脳神経内科学 浜口毅

概要

運動失調とミオクローヌスで発症し、認知機能障害出現までに5ヶ月を要したV180I-gCJDの症例を報告した。孤発性CJDの診断基準では、脳脊髄液RT-QUIC陰性の場合には診断に急速進行性の認知機能障害が必須であり、本例でも遺伝子検査が出るまでは診断基準上プリオン病と診断することが難しかった。ただ、早期から頭部MRI所見はCJDを疑う所見を認めており、*PRNP*遺伝子検査を早期から行っていれば早期診断できた可能性が高いと考えた。

頭部MRI（発症1ヶ月後）

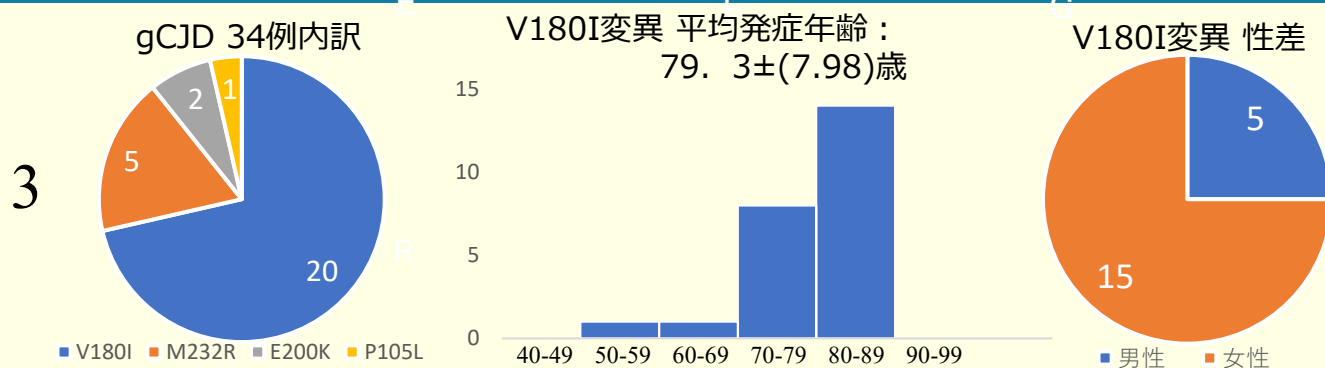
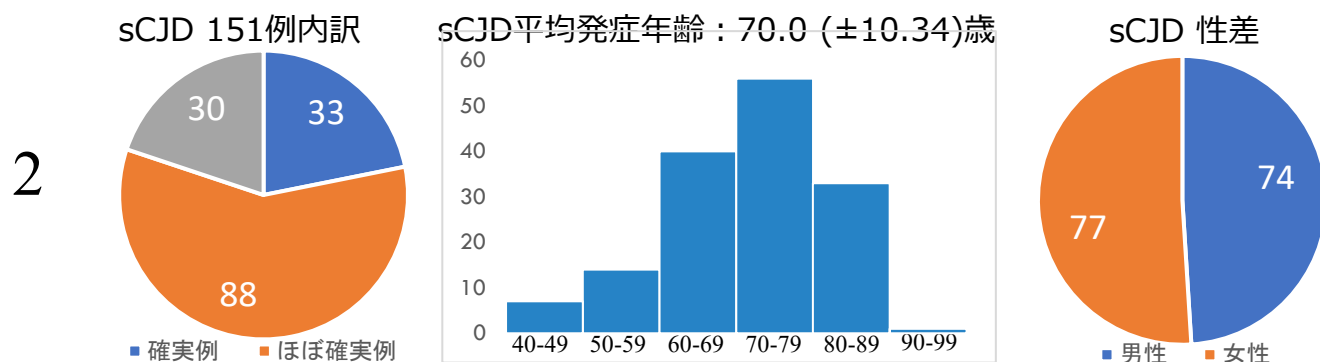
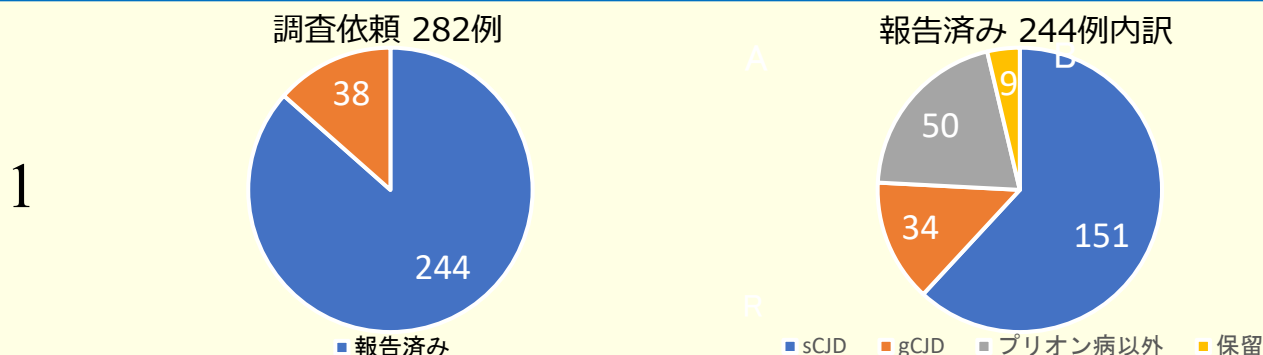


解 説

1. V180I-gCJDでは認知機能障害を100%で認め、ミオクローヌスの出現頻度は35.4%、小脳失調は8.3%と孤発性CJDの88.1%、34%と比較して有意に少ないと報告されている。
2. 孤発性CJDの診断基準では、脳脊髄液RT-QUIC陰性の場合には診断に急速進行性の認知機能障害が必須である。
3. 早期から頭部MRI所見はCJDを疑う所見を認めており、*PRNP*遺伝子検査を早期から行っていれば早期診断できた可能性が高い。

2024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



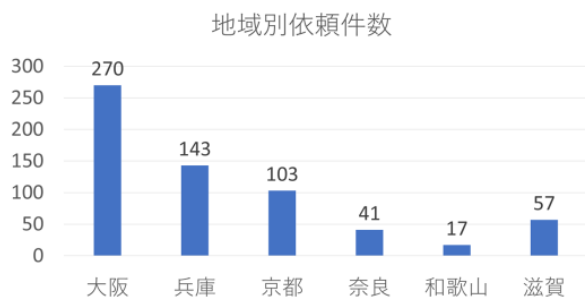
解 説

- 平成29年4月から令和6年9月までの期間中に282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244例。内訳は、sCJD 151例、gCJD 34例、プリオン病以外の症例 50例、保留 9例であった。
- sCJD 151例(確実例 33例、ほぼ確実例 88例、疑い例 30例)の平均発症年齢は70.0歳で、男女比は男性74例(49.0%)、女性77例(51.0%)であった。
- gCJD 34例はV180I変異 24例、M232R変異 6例、E200K変異 2例、GSS(P105L変異) 2例。V180I変異症例は平均発症年齢 79.3 (±7.98)歳で男性 8例、女性 16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

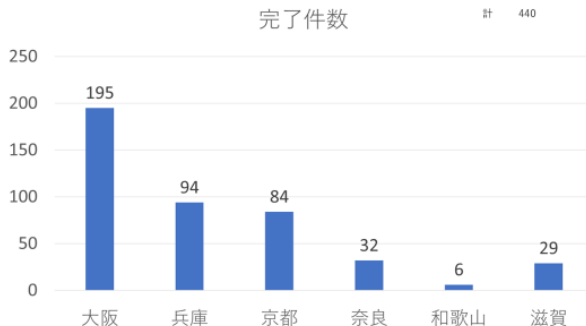
研究分担者： 大阪大学大学院医学系研究科 望月秀樹

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)



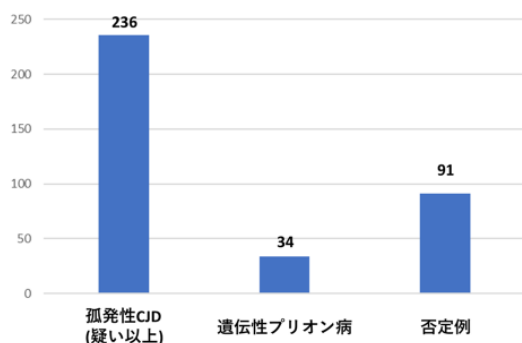
各府県調査依頼状況(計631件)

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)

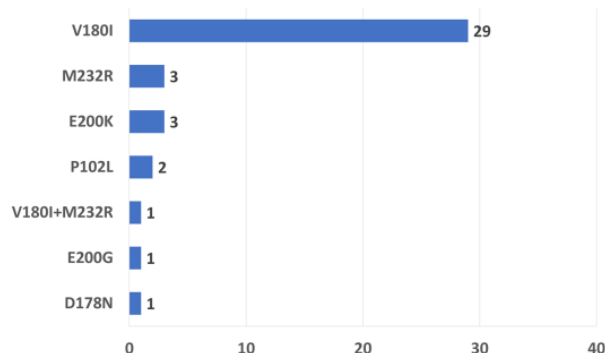


各府県調査済み状況(計440件)

累計の診断内訳



遺伝性プリオン病の内訳



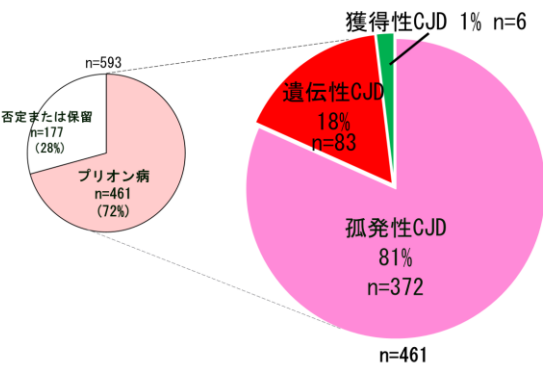
解 説

1. 2015年以降、近畿ブロックでは計631例分の調査依頼があった。
2. 631例中440例(70%)から調査結果の回答を得た。
3. 440例中 361例(82%)は診断済みで孤発性CJD 236例、遺伝性CJD34例、否定例 91例であった。
4. 遺伝性プリオン病ではV180Iが29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

中国四国地方プリオン病患者の病型別分類
(1999. 4 ～2024. 9, n=461)

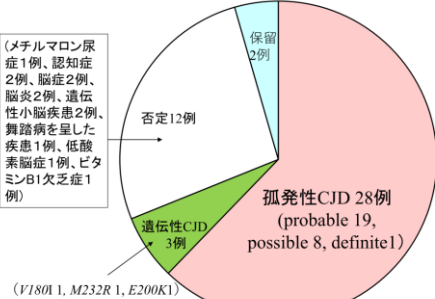


2013年10月～2024年9月の11年間に
否定例の集計 (n=83)

	N
1 てんかん	12
2 脳炎(詳細不明)	11
3 代謝性脳症	7
4 アルツハイマー病	8
5 辺縁系脳炎	8
6 その他認知症	7
7 レビー小体型認知症	4
8 パーキンソン症候群	4
9 脊髄小脳変性症	6
10 橋本脳症	5
11 悪性リンパ腫	2
12 ミトコンドリア病	1
13 脳挫傷	1
14 もやもや病	1
15 特発性正常圧水頭症	1
16 その他	5



2023年10月から2024年9月の1年間に報告した症例 (45例)



2010年～2023年に当院へ入院した遺伝性プリオン病は7症例
その中でも、非典型的であった34歳と58歳の2症例の報告を第65回日本神経学会総会で報告しました。

	年齢	性別	変異遺伝子	初発症状
症例 1	34歳	女性	codon178の2bp欠損変異	膀胱直腸障害
	33歳(上記女性の弟)	男性	同上	同上
症例 2	58歳	女性	P102L変異	歩行失調
	38歳	男性	M232R変異	認知機能低下
	78歳	女性	V180I変異	認知機能低下
	79歳	女性	V180I変異	認知機能低下
	81歳	女性	V180I変異	認知機能低下

解 説

- 1999年4月から2024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461例、うち孤発性CJD 372例、遺伝性CJD 83例、獲得性CJD (硬膜移植後)6例であった。
- 2023年10月から2024年9月の1年間で報告した45例や否定症例の内訳を図示した(上記)。否定症例ではてんかん、脳炎症例が多かった。
- 2010年～2023年にへ岡山大学病院で診断をした遺伝性プリオン病7症例の中で、自律神経症状や小脳失調症状を認めその経過が早かった2症例の報告を第65回日本神経学会総会で報告した。

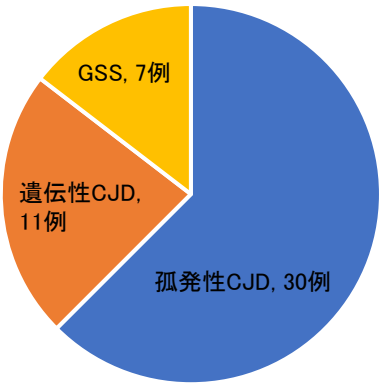
九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病の疫学調査報告

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

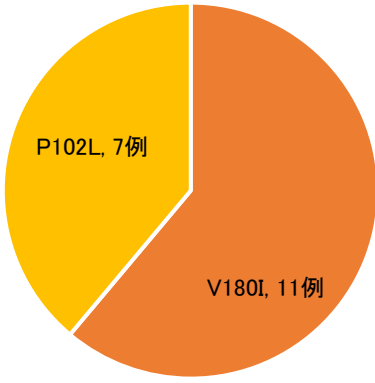
2024年度のサーベイランス状況(75例)

	sCJD	gCJD	GSS	否定・その他
山口	1	0	0	0
福岡	13	5	2	17
佐賀	0	0	3	2
長崎	0	0	0	0
熊本	3	1	0	1
大分	1	3	1	4
宮崎	8	1	1	2
鹿児島	0	0	0	0
沖縄	4	1	0	1
合計	30例	11例	7例	27例

プリオン病の内訳



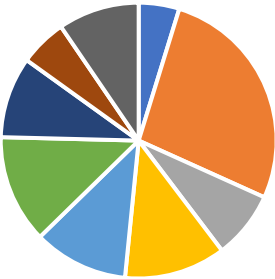
遺伝性プリオン病 変異の内訳



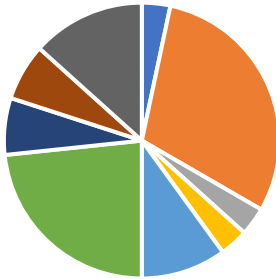
直近5年間(2020-2024)での県別報告数

	sCJD	gCJD	GSS
山口	6	1	0
福岡	34	9	13
佐賀	10	1	7
長崎	15	1	0
熊本	14	3	0
大分	16	7	1
宮崎	12	2	1
鹿児島	7	2	1
沖縄	12	4	0
合計	126例	30例	23例

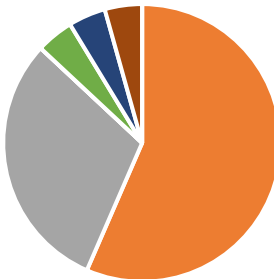
孤発性CJD



遺伝性CJD



GSS



■ 山口県 ■ 福岡県 ■ 佐賀県 ■ 長崎県 ■ 熊本県 ■ 大分県 ■ 宮崎県 ■ 鹿児島県 ■ 沖縄県
GSSは福岡県13例、佐賀県7例、大分県1例、宮崎県1例、鹿児島県1例、
その他の県は0例であった

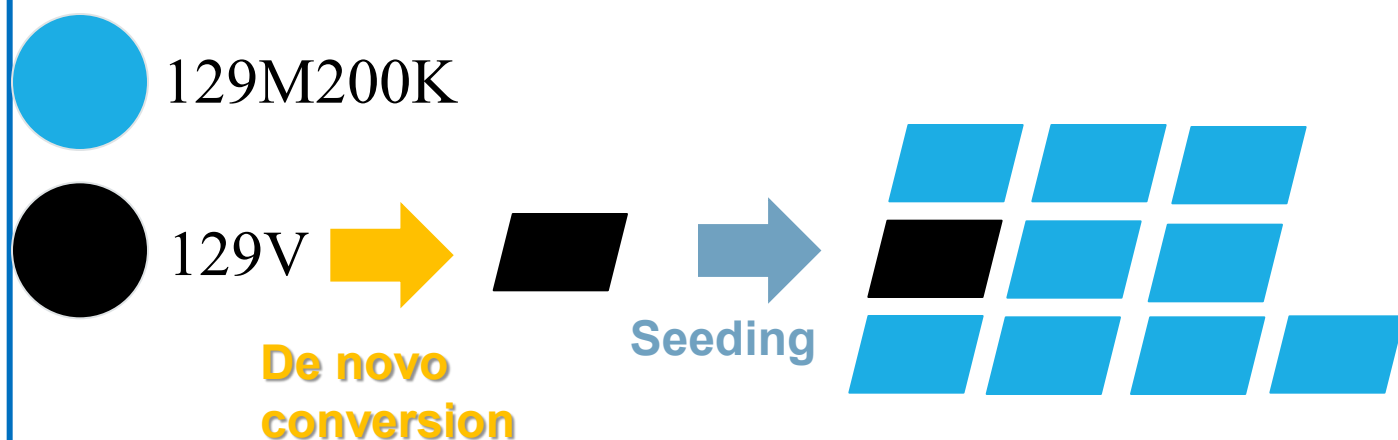
解 説

- 2024年度において九州・山口・沖縄地区の75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。
- 48例のプリオン病が報告され、30例(62.5%)が孤発性CJD、11例(23%)が遺伝性CJD、7例(14.5%)がGSSで、遺伝性CJDは全例がV180I、GSSは全例P102L変異をみとめた。
- GSSは直近5年間でも福岡県、佐賀県からの報告例が多く、既報告と同様に有明海沿岸部など集積性がある可能性が示唆された。

E200K変異の異常化分子機構の解明

研究分担者：国立精神・神経センター 北本哲之

E200K変異は、de novo conversionを引き起こすのではなく、seeding活性が高い変異である



解 説

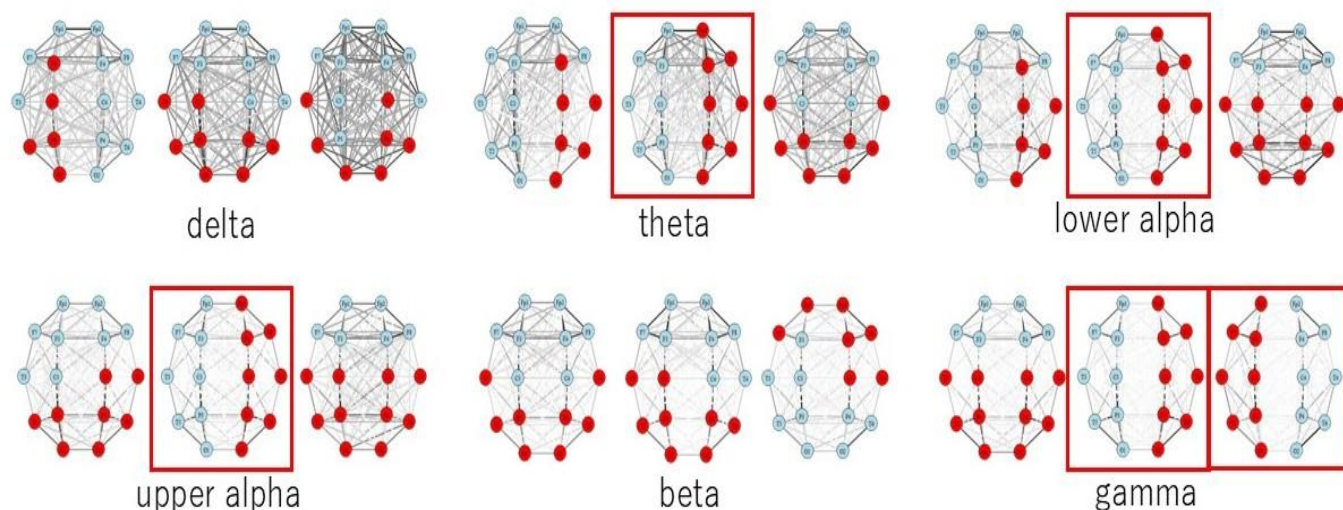
1. E200K変異(129Mアレル)、野生型の129V分子をもつ症例を解析した、
2. 感染実験からこの症例では、野生型の129V分子がまず異常化していることが明らかとなった。その後、異常化している分子の多くは、200Kの変異分子であることを証明した。
3. E200K変異をもつ症例で、同じ遺伝子型をもつ症例の報告例を検討すると日本のサーベイランスで同定した症例は稀でなく、ほぼ半数であることが明らかとなった。
4. E200K変異分子は、最初に異常化する能力は高くないことを明らかにした。

プリオン病サーベイランスで検討した周期性脳波異常の診断

研究分担者:財務省診療所 黒岩義之

脳機能連結ネットワークによるプリオン病の特徴付け：プリオン病サーベイランス委員会で得られた脳波データの統計解析研究続報

Brain Functional Connectivity Network (BFCN)



左：健常高齢者 中央：認知症患者 右：プリオン病患者

本研究の目的

- 健常高齢者、認知症患者、プリオン病患者のBFCN構築
- ネットワークの指標^{[8],[9]}
 - ①モジュラリティ ②クラスター係数 ③平均最短経路長をBFCNに適用
- 局所的、大域的な接続性や情報処理効率の変化を測定
- 測定結果から3グループを識別