

福岡県医発第1258号(地)

平成16年10月15日



各 医 師 会 長 殿

福 岡 県 医 師 会
会 長 竹 嶋



医療機関におけるプリオン病（クロイツフェルト・ヤコブ病を含む）
感染防止対策の推進について

標記の件につきまして、別紙のとおり厚生労働省より、各都道府県衛生主管部（局）長宛に通知がなされた旨、福岡県保健福祉部より連絡がありました。

本件は、「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル〔改訂版〕」及び「クロイツフェルト・ヤコブ病感染予防ガイドライン」の活用により、医療機関における適正な対処を求めるものであり、プリオン病を疑わせる症状を有する患者の診断等の医療支援を希望する場合には、最寄りの保健福祉環境事務所（保健所）まで連絡を求めるものであります。

つきましては、貴会管下医療機関への周知方よろしくご高配の程お願い申し上げます。

小郡三井医師会より

担当理事 友清 明





16医指第1242号
16健対第2353号
平成16年9月28日

社団法人福岡県医師会長
社団法人福岡県歯科医師会長
社団法人福岡県病院協会長
社団法人福岡県私設病院協会長
社団法人福岡県精神病院協会長
全国自治体病院協議会福岡県支部長

殿

福岡県保健福祉部長
(医療指導課)
(健康対策課)

医療機関におけるプリオン病（クロイツフェルト・ヤコブ病を含む）
感染防止対策の推進について

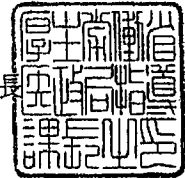
本県の保健福祉行政につきましては、平素から格別の御協力を賜り厚くお礼申し上げます。
さて、標記の件について、別添のとおり厚生労働省から通知がありましたのでお知らせします。
つきましては、貴会会員に対して「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル〔改訂版〕」及び
「クロイツフェルト・ヤコブ病感染予防ガイドライン」を活用し、医療機関において適正に対処され
るよう周知徹底をお願いします。

なお、プリオン病を疑わせる症状を有する患者の診断等の医療支援を希望する場合には、厚生労働
省が指定する神経難病専門医と調整を図りますので、最寄りの保健福祉環境事務所（保健所）まで連
絡いただきますよう併せて周知をお願いします。

医政指発第0914001号
健 疾 発第0914001号
平成16年9月14日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医政局指導課長



厚生労働省健康局疾病対策課長



医療機関におけるプリオン病（クロイツフェルト・ヤコブ病を含む）
感染防止対策の推進について

本年、国内の医療機関において、脳神経外科手術を受けた患者が、手術後に孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病であることが判明した事例があり、プリオン病（クロイツフェルト・ヤコブ病（以下「CJD」という。）を含む）の感染防止の重要性が改めて認識された。

医療機関におけるCJD等のプリオン病に係る医療行為についての感染防止の重要性については、これまでも厚生労働科学研究「プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班」の調査等により指摘されてきたことから、「「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル」の啓発普及について」（平成9年1月9日指第2号・健医疾発第1号厚生省健康政策局指導課長・保健医療局疾病対策課長連名通知）及び「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル〔改訂版〕の啓発普及について」（平成14年2月27日健疾発第0227001号厚生労働省健康局疾病対策課長通知）により、適正な対処方指導をお願いしているところである。

ついては、下記の事項につき貴管内関係機関及び医療従事者への周知等についてご協力方よろしく願います。

記

- 1 厚生労働科学研究「医療機関におけるクロイツフェルト・ヤコブ病保因者（疑い含む）に対する医療行為についてのガイドライン策定に関する研究」において作成された「クロイツフェルト・ヤコブ病感染予防ガイドライン」の周知徹底を図るとともに、医療機関において当該ガイドラインが的確に活用され、プリオン病の臨床症候の周知及び感染防止等がより一層図られるよう指導すること。
- 2 プリオン病を疑わせる症状を有する患者の診断等の医療支援を希望する場合には、「難病特別対策推進事業について」（平成10年4月9日健医発第635号厚生省保健医療局長通知、平成15年4月22日健発第0422002号厚生労働省健康局長通知）第5の規定に従い、厚生労働省が指定する神経難病専門医と連絡を取るよう指導すること。

(参 考)

「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル〔改訂版〕」及び
「クロイツフェルト・ヤコブ病感染予防ガイドライン」の入手方法について

標記ガイドラインについては、難病情報センターホームページ (<http://www.nanbyou.or.jp/>) から入手可能である。具体的な入手方法は以下のとおり。

記

<http://www.nanbyou.or.jp/> にアクセス

(難病情報センターホームページ)

- 「一般利用者向け情報・疾患群別索引」を選択
- 「神経・筋疾患」を選択
- 「プリオン病 (1)クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD)」を選択

①「クロイツフェルト・ヤコブ病感染予防ガイドライン」

- 「国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第七部」を選択
- 「各種ガイドライン」を選択
- 「クロイツフェルト・ヤコブ病感染予防ガイドライン(2003年3月版)」からダウンロード

②「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル〔改訂版〕」

- 「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル〔改訂版〕」からダウンロード

クロイツフェルト・ヤコブ病
診療マニュアル
〔改訂版〕

厚生労働省特定疾患対策研究事業

厚生労働省遅発性ウイルス感染調査研究班

はじめに

平成8年の変異型クロイツフェルト・ヤコブ病と牛海綿状脳症（BSE、いわゆる狂牛病）との関連を指摘した英国政府諮問委員会声明に端を発したいわゆる「狂牛病問題」の発生に始まり、ヒト乾燥硬膜移植に由来すると考えられるクロイツフェルト・ヤコブ病の発生、そして、平成13年9月には牛海綿状脳症（BSE）を発症した牛がわが国においても発見されたことによる「狂牛病問題」が再燃する等、わが国においてもクロイツフェルト・ヤコブ病などのプリオン病に対する関心が高まっている。

クロイツフェルト・ヤコブ病は、異常プリオンと呼ばれるタンパク質によって伝達されるヒトのプリオン病であるが、その本態解明を目指す研究の進歩は著しいものがある。

わが国においては、昭和51年に旧厚生省の特定疾患調査研究事業において「スローウイルス感染と難病発症機序に関する研究班」が設置されて以来、現在の「遅発性ウイルス感染調査研究班」に至るまで、プリオン病等のいわゆる遅発性ウイルス感染が原因と考えられていた疾患に関する調査研究が行われてきた。クロイツフェルト・ヤコブ病の研究についても、着実な推進が図られてきている。

これらの研究の成果を医療の現場に還元し、クロイツフェルト・ヤコブ病の患者に対しての適正な医療を提供するため、平成9年2月、「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル」が作成され、医療機関等で活用されてきたところであるが、近年のクロイツフェルト・ヤコブ病をはじめとしたプリオン病解明の飛躍的な進歩を踏まえ、今般、その内容を最新の知見に基づいて改訂を行うこととした。

本改訂マニュアルは、クロイツフェルト・ヤコブ病をはじめとしたプリオン病の治療、検査、感染因子の滅菌法、感染防御等について現在把握し得る最大限の情報を基に構成されている。

このマニュアルが、クロイツフェルト・ヤコブ病等に対する診断・治療の向上や医療機関における院内感染（伝達）防止策の徹底、さらに患者の適正なケアに資されることを期待する。

平成14年1月24日

遅発性ウイルス感染調査研究班

目 次

第1章 プリオン病について	9
①概 念	9
②最近のトピック	10
第2章 プリオン病の分類	13
①孤発性プリオン病	13
②家族性プリオン病	14
③感染性プリオン病	16
第3章 プリオン病の臨床と病理	17
①孤発性プリオン病	17
②家族性プリオン病	21
③感染性プリオン病	28
第4章 プリオン病の治療	43
第5章 プリオン病の検査	44
①臨床検査	44
②特殊検査（異常プリオン蛋白の検出）	45
第6章 プリオン病感染因子の滅菌法	48
①完全な滅菌法	48
②不完全ながら有効な処理（感染性を0.1%以下にするもの）	48
③無効な従来の滅菌法	49
④滅菌物別の具体例	49

略 語

プリオン病に関して

CJD, Creutzfeldt-Jakob disease クロイツフェルト・ヤコブ病

vCJD, variant form of Creutzfeldt-Jakob disease バリエーション型 CJD

GSS, Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病

FFI, fatal familial insomnia 致死性家族性不眠症

BSE, bovine spongiform encephalopathy 牛海綿状脳症

プリオン蛋白に関して

PrP, prion protein プリオン蛋白

PrP^{Sc}, scrapie form of prion protein 異常型プリオン蛋白

PrP^C, normal cellular form of prion protein 正常型プリオン蛋白

アミノ酸の略号 (Amino acid symbols)

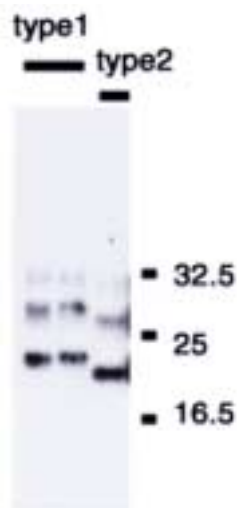
Amino acid	Three-letter symbol	One-letter symbol	Japanese
alanine	Ala	A	アラニン
arginine	Arg	R	アルギニン
asparagine	Asn	N	アスパラギン

目 次

第7章 プリオン病の感染防御	50
①臓器別感染性について	50
②感染ルートに関して	51
③患者の看護と感染防止策	52
④手術時の感染防御の基本的注意事項	52
⑤検査時の感染防御の基本的注意事項	53
⑥剖検時・病理標本作製時の感染防御の基本的注意事項	53
⑦家庭内での介護	55
⑧死後の遺体の感染防御に関して	55
⑨感染に関わるさまざまな要因（補足）	55
第8章 プリオン病患者の看護、介護、ケア、医療福祉	57
①看 護	57
②看護と感染防止策	57
③病気の説明、家族の指導、告知	58
④胃瘻の増設および外科治療	58
⑤歯科治療、外科治療	58
⑥在宅療養、介護施設への移行	58
⑦守秘義務	58
⑧医療福祉	59
第9章 プリオン病のサーベイランス	60
【資 料】	63

aspartic acid	Asp	D	アスパラギン酸
cysteine	Cys	C	システイン
glutamine	Gln	Q	グルタミン
glutamic acid	Glu	E	グルタミン酸
glycine	Gly	G	グリシン
histidine	His	H	ヒスチジン
isoleucine	Ile	I	イソロイシン
leucine	Leu	L	ロイシン
lysine	Lys	K	リシン
methionine	Met	M	メチオニン
phenylalanine	Phe	F	フェニルアラニン
proline	Pro	P	プロリン
serine	Ser	S	セリン
threonine	Thr	T	トレオニン
tryptophan	Trp	W	トリプトファン
tyrosine	Tyr	Y	チロシン
valine	Val	V	バリン
その他			
PSD, periodic synchronous discharges 周期性同期性放電			

図1 異常プリオン蛋白のタイピング



Western blot検査の結果を示している。右の数字は分子量を示したもので、それぞれ32.5KD、25KD、16.5KDの分子量である。Western blotのバンドのなかで、タイピングに役立つのは16.5KDと25KDの間に存在するバンドである。このバンドは、糖鎖のないプリオン蛋白の分子量を示し、タイプ1では21KDに相当し、タイプ2では19KDに相当する。このバンドの高さの違いによって、異常プリオン蛋白はタイプ1とタイプ2に分類される。25KD近くの真中のバンドは、一箇所糖鎖のあるプリオン蛋白であり、この図では最も量の少ない32.5KD近くの分子量の大きいバンドは2箇所糖鎖のついたプリオン蛋白である。

図2 脳波

PSDの経過を示す。

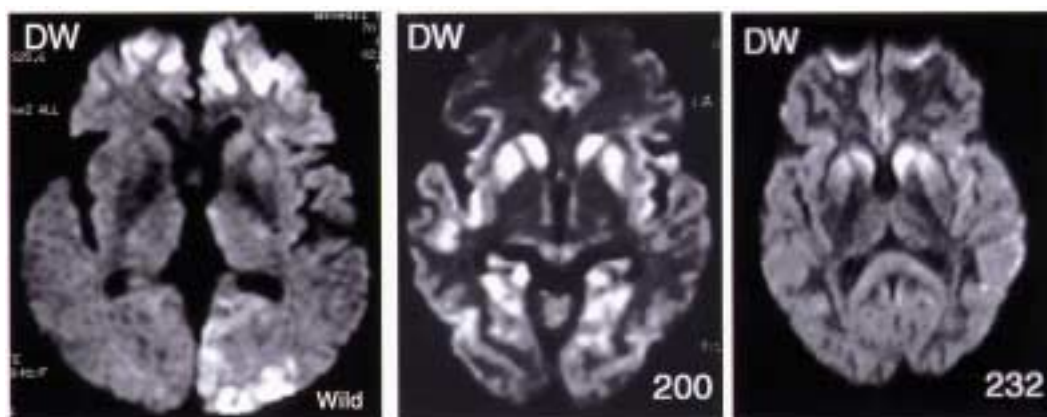


A．発病初期の脳波。いまだ同期性の放電は認められていないが、基礎律動は障害されており、徐波化が著明である。

B．典型的な、PSD。基礎律動は制御され、周期的に、全ての部位で同期的に放電が認められる。

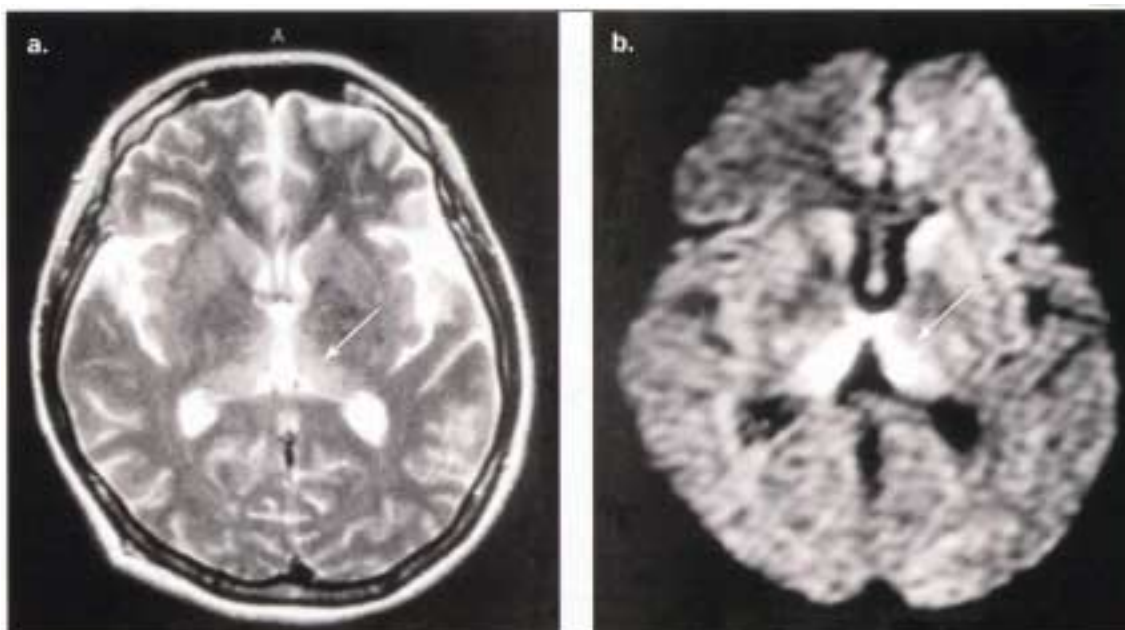
C．末期の脳波。規則的に認められていたPSDの振幅が低くなり、また頻度も減少している。

図3 脳の画像



MRIのDiffusionが有効である。大脳皮質では、局所的に（すべての頭葉で見られるのではなく、前頭葉の一部）高信号が認められる。また、基底核にも高信号が認められることが多い。症例は左から、Wild（MM1の古典的CJD）、200（コドン200の変異のある家族性CJD）、232（コドン232の変異のある家族性CJD）で異常な高信号を検出している。

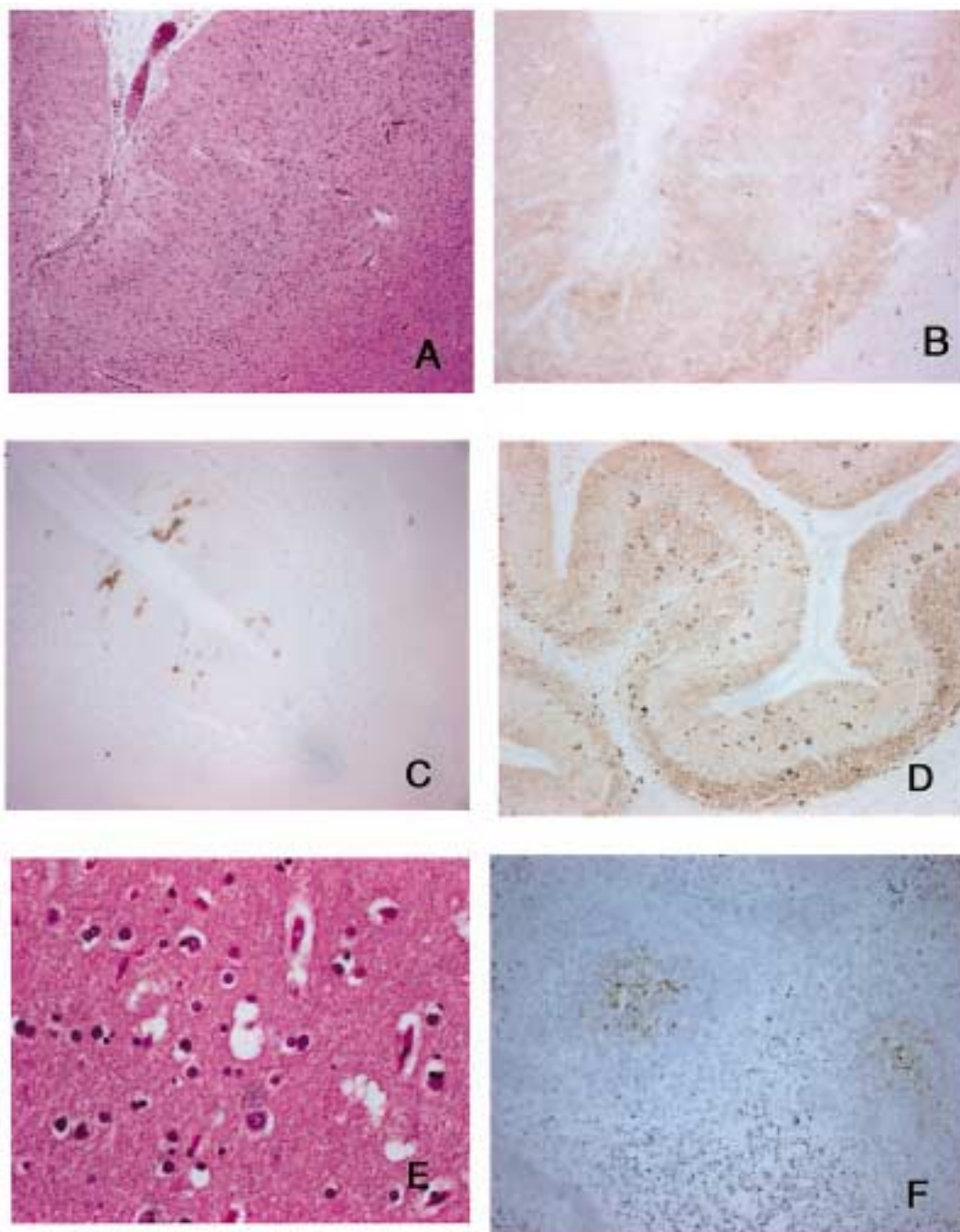
図4 vCJDのMRI画像



T2強調画像(a)及び拡散強調(diffusion-weight)画像(b)において、両側の視床の枕(pulvinar)と背内側核(dorsomedial nuclei)に高信号領域を認める。

Reproduced with permission from the Hong Kong Medical Journal (Kay R, Lau WY, Ng HK, Chan YL, Lyon DJ, van Hasselt CA. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in Hong Kong. HKMJ 2001;7:296-8), Copyright (2001), Hong Kong Academy of Medicine.

図5 病理



- A . 孤発性プリオン病の古典型CJD（MM1の症例）。大脳皮質のHE染色。著明な神経細胞脱落とグリオシスを認める。
- B . Aと同じ症例。プリオン蛋白抗体による免疫染色。異常プリオン蛋白は大脳皮質全体にびまん性に分布している。いわゆる、シナプス型の沈着である。
- C . 挿入変異を有する症例（168bpの挿入変異）。小脳皮質のプリオン蛋白抗体による免疫染色。小脳皮質の分子層にあわい斑状の異常プリオン蛋白の沈着が見られる。
- D . コドン102の変異のGSS症例。小脳皮質のプリオン蛋白抗体による免疫染色。小脳では分子層と顆粒細胞層にシナプス型の沈着とともに、大きな斑状の沈着（いわゆるアミロイド斑）が認められる。
- E . vCJD症例。HE染色。軽度の海綿状態が見られる。海綿状態に囲まれたアミロイド斑が認められ、これがFlorid Plaqueと呼ばれるものである。
- F . vCJD症例。プリオン蛋白抗体による免疫染色。脾臓の中の、リンパ濾胞内で陽性に染まっているのが濾胞樹状細胞（Follicular Dendritic Cells, FDC）である。

第 1 章 プリオン病について

①概 念

プリオン病は新しい概念の感染性疾患であり、プリオン病の理解に役立つよう、まずヒトのプリオン病の概念の確立までの歴史を述べる。

1960 年代のニューギニアで高地民族に多発していた^{クール}kuru という神経疾患の調査が行われ、その疾患が感染によって引き起こされることが明らかにされた。その根拠となったのは次の二つの報告である。一つは kuru で死亡した患者の脳乳剤をチンパンジーに接種したところ、同じ病気が発症したことであり¹⁾、他は高地民族の儀式的食人習慣を禁止したところ、kuru の発生が終焉したことによる。神経病理学的に kuru と同じような海綿状脳症を示す^{クロイツフェルト・ヤコブ}Creutzfeldt-Jakob病(CJD)や羊の^{スクレイピー}Scrapieも同様な病気の可能性が推測され、CJD がチンパンジーに感染することも間もなく証明された²⁾。

そのためヒトの kuru や CJD、動物の Scrapie などが伝達性海綿状脳症と総称されるようになった。この伝達性海綿状脳症ではウイルスのような既知の感染因子は発見されなかったものの、従来、原因不明の神経変性疾患とされていたものが、感染性疾患として位置付けられ、その功績で^{ガイジュセク}Gajdusek博士は1976年ノーベル賞を受賞した。その後、家族性の^{ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー}Gerstmann-Sträussler-Scheinker病(GSS)も同様に感染性が証明されるに至っている³⁾。

伝達性海綿状脳症の解明への次のステップは感染因子の精製であった。精製した感染因子は、核酸を破壊する処理では感染性が低下せず、たんぱく質を破壊する処理を行って初めて感染性が低下したことから、感染因子はたんぱく質から構成されるのではないかというプリオン仮説が提唱された⁴⁾。

プリオン(Prion)とは Proteinaceous Infectious Particles の略である。プリオンを構成する主なたんぱく質としてプリオン蛋白(Prion Protein, PrP)が証明され、プリオン蛋白が重合してアミロイド線維の性質を示すことが 1983 年に報告されたが、その時点ではプリオン蛋白が感染因子の中心であるとの説を疑う研究者が多かった。プリオン蛋白の遺伝子が見つかり⁵⁾、この遺伝子は正常の動物の脳でも存在し、そこでもプリオン蛋白が発現していることから、感染因子は別にあるのではないかというのが反論の根拠であった。その頃から、正常の動物がもっているプリオン蛋白は PrP^C(Cellular)と呼ばれ、病気での異常型のものは PrP^{Sc}(Scrapie) と呼ばれるようになった。しかし、プリオン蛋白を検出する際に使用していた蛋白分解酵素である^{プロテイナーゼ}Proteinase K によって、PrP^Cは完全に分解されてしまうのに対して、PrP^{Sc}の方は少し分子量が低下するものの、検出が可能であったため、異常型だけが検出されていたということが現在明らかにされている。

プリオン仮説が認められるようになったのは 1989 年と 1993 年の二つの研究報告からである。その一つは家族性 GSS がプリオン蛋白遺伝子のコドン 102 のアミノ酸置換によって起こることを明らかになったことである⁶⁾。遺伝性の病気の原因を明らかにするにはいかな

る蛋白が原因として考えられるかにあり、まず原因遺伝子の探索から始まる。プリオン仮説の場合、すでに発見されていたプリオン蛋白の中に、家族性 GSS では遺伝子変異があることが見出されたのである。その後、次々と家族性 GSS において新しい遺伝子変異が明らかにされ、これを契機として CJD や GSS はプリオン病という名称に代わったのであった。もう一つの重要な報告は、プリオン蛋白を欠損させたノックアウトマウスが、Scrapie 由来の感染性蛋白を接種されても発病せず、感染性プリオンの増幅も生じないことを示したことにある⁷⁾。

現在に至るも正常プリオン蛋白がどのようなメカニズムで異常型プリオン蛋白となるのか、あるいはプリオン蛋白の異常化にはいくつかのステップが関与するのかなど多くの不明な点が残っているが、これらの解明に向けて活発に研究が進められている。

表1 プリオン病研究の歴史

1920年	Creutzfeldt: 1症例報告
1921年	Jakob: 5症例報告
1936年	Gerstmann-Sträussler-Scheinker: 遺伝性症例の報告
1957年	Zigas-Gajdusek: Kuru の報告
1966年	Gajdusek: Kuru の実験的伝播
1968年	Gibbs: CJD の実験的伝播
1976年	Gajdusek: ノーベル医学生理学賞受賞
1982年	Prusiner: プリオン仮説
1985年	Oesch: プリオン蛋白遺伝子をクローニング
1989年	Hsiao: GSS 症例にプリオン蛋白遺伝子変異を発見
1992年	Bueler: プリオン蛋白ノックアウトマウスの作成
1993年	Pan: プリオン蛋白の立体構造変化を指摘
1996年	Will: new variant CJD の報告
1997年	Prusiner: ノーベル医学生理学賞受賞

②最近のトピック

プリオン病における最近の大きな話題は、1996年に起こった牛海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy, BSE)、いわゆる狂牛病騒ぎである。従来は、ヒトと動物の種差のため、羊の Scrapie からはヒトに感染することはなかろうと思われていた。しかし、1980年初め羊のプリオンは、羊や牛のくず肉 (脊髄や脾臓などを含む) で作製された肉骨粉 (Meat and bone meals) により牛に感染し、種の壁を乗り越えた。1986年初めての BSE の報告から1993年には年間3万頭に及ぶ発生をピークとして、徐々に沈静化に向かいつつあった。しかし、1995年から1996年にかけて、英国を中心にヒトで新しいタイプの CJD が10例報告されたのである⁸⁾。new variant CJD (nvCJD と略され、現在は vCJD と略されている) は、10代を含む若年者に認められ、従来にない臨床・病理を呈する CJD であった。vCJD の特徴を列挙すると、1) 若年発病である 2) 臨床経過が長い 3) 通常の狐

発生 CJD に特徴的な脳波 (periodic synchronous discharges: PSD) が認められない 4) 病理像でアミロイド斑が多発する 5) 異常プリオン蛋白が特殊である (タイプ 4 またはタイプ 2 B と呼ばれる) 6) 全身のリンパ装置 (扁桃、リンパ節、脾臓、など) に異常プリオン蛋白が沈着している。このように、vCJD は従来のどの CJD と異なる新しいタイプの CJD であった。現時点で、英国を中心に 100 名以上の vCJD の発生があり、今後も増えつづける可能性は否定できない。

さて、BSE からヒトへ感染したと考えられる vCJD であるが、もちろん決定的な証拠は証明されたわけではない。しかし、BSE と vCJD の異常プリオン蛋白が同じような異常型プリオン蛋白をとり、動物 (野生型マウスやトランスジェニックマウス) への感染性が類似していること、BSE の多発している国にしか vCJD が認められないことなど、学問的には BSE と vCJD の因果関係はほぼ確実であると考えられている。

経口的接種でも、kuru が感染可能であることはすでに報告されており、vCJD も BSE に感染した牛組織の経口接種がその原因と考えられている。牛組織のなかでは、英国は、SBO (specific bovine offals) として、年齢が 6 ヶ月以上の牛の脳、脊髄、扁桃、胸腺、腸管のヒトへの食材とすることを禁止している (1989 年)。また、実際に自然発病の BSE の牛では、脳、脊髄、網膜に感染性が証明され、実験的に感染させた BSE では、小腸遠位部、後根神経節、骨髄にも感染性が証明されている。しかしながら、マウスへの感染実験では、感度の問題もあり、1990 年からは、牛の SBO はすべての哺乳類と鳥類の餌とすることを禁じるようになった (WHO Manuals, 1998)。

文 献

- 1) Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers M. Experimental transmission of a Kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature*. 1966, 209:794-796.
- 2) Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Asher DM, Alpers MP, Beck E, Daniel PM, Matthews WB. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science*. 1968, 161:388-389.
- 3) Tateishi J, Ohta M, Koga M, Sato Y, Kuroiwa Y. Transmission of chronic spongiform encephalopathy with kuru plaques from humans to small rodents. *Ann Neurol*. 1979, 5:581-584.
- 4) Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*. 1982, 216:136-144.
- 5) Oesch B, Westaway D, Walchli M, McKinley MP, Kent SB, Aebersold R, Barry RA, Tempst P, Teplow DB, Hood LE, et al. A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell*. 1985, 40:735-746.
- 6) Hsiao K, Baker HF, Crow TJ, Poulter M, Owen F, Terwilliger JD, Westaway D, Ott J, Prusiner SB. Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Straussler

syndrome. *Nature*. 1989, 338:342-345.

7) Bueler H, Aguzzi A, Sailer A, Greiner RA, Autenried P, Aguet M, Weissmann C. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell*. 1993, 73:1339-1347.

8) Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*. 1996, 347:921-925.

第2章 プリオン病の分類

プリオン病は、まずその原因によって三つに分類される。①原因不明の孤発性(sporadic)プリオン病、②プリオン蛋白遺伝子の変異によって起こる家族性(familial)、③ヒトまたは動物などのプリオン病から感染したと考えられる感染性(infectious)プリオン病である。①孤発性プリオン病は、現時点でも原因不明であり、プリオン病の大部分がこの範疇に入る。明らかな感染の病歴のない、遺伝子変異のない症例がこれに相当する。②家族性プリオン病は、プリオン蛋白遺伝子の変異によって起こるもので、変異の種類によって多様な病態を示す。診断は、遺伝子解析によって容易であるが、まれに同じ変異によっても病像がこととなる症例が存在し、プリオン蛋白遺伝子変異のみで説明できない症例も存在し、具体例として後ほど詳細に記述する。③最後の感染性のなかには、食人習慣に伴って報告されているニューギニアの kuru、英国の牛海綿状脳症（いわゆる狂牛病）に伴う vCJD、硬膜移植後の CJD、脳下垂体ホルモン製剤投与後の CJD などがこれに分類される。

三つに分類されたプリオン病のなかのそれぞれの分類のなかに、さらにそれを細分化しなければならないものがある。例えば孤発性プリオン病において、以前はすべてプリオン蛋白遺伝子の正常多型によって分類されていたが、現在はプリオン蛋白遺伝子の正常多型に加えて、異常プリオン蛋白のタイピングによる分類がなされている¹⁾。本マニュアルでも、この分類を用いることにする。なお、異常プリオン蛋白のタイピングに関しては、検査項目のところに詳細に記述したのでそれを参照されたい。

①孤発性プリオン病

孤発性プリオン病は、プリオン蛋白遺伝子の正常多型によって以下のように分類される。コドン 129 が Met であるのか Val であるのかで分類される。また、異常プリオン蛋白をその分子量の違いによってタイプ 1 とタイプ 2 というように分類されている（1）（図1）。これは、Proteinase K 処理後の異常プリオン蛋白の分子量が異なることを利用した分類方法である。タイプ 1 は糖鎖のないプリオン蛋白で 21KD、タイプ 2 は 19KD の分子量を示すものである。プリオン蛋白の遺伝子型と異常プリオン蛋白のタイピングを合わせて分類すると、MM1、MV1、MM2、MV2、VV2 と呼ぶことになり MM1 はコドン 129Met/Met でタイプ 1 型の異常プリオン蛋白を有する症例となる。理論的には VV1 も存在するはずであるが、実際上はわが国ではそのような症例の報告はない。これに加えて最近異常プリオン蛋白のなかに小さなフラグメント化したプリオン蛋白(fragmented PrP)が存在することが明らかとなっている。fragmented PrP が分類上に役立つことがあるのでこの記載も行う。

1. 古典的 CJD

ほとんどが MM1 の症例で、まれに MV1 の症例も存在する。いずれの場合も fragmented PrP は陽性である。注意しなければならない点は、コドン 129Val を有していても異常プリオン蛋白がタイプ 1 であれば、古典的 CJD 特有の臨床・病理像を呈する点である。この意味でも、遺伝子型のみでのプリオン病の分類は不完全といわねばならない。

2. 視床型 CJD

MM2 の症例がこれに相当する。また fragmented PrP も陽性である。MM2 の症例で皮質型と呼ばれるプリオン病が報告されているが、わが国では現時点で MM2 の症例はすべて視床型 CJD に分類可能である。また、視床型 CJD と呼ぶかわりに、SFI (sporadic fatal insomnia：孤発性致死性不眠症) という命名もされており、これは FFI (fatal familial insomnia：致死性家族性不眠症) の sporadic form と考えられての命名である。

3. アミロイド斑を有する CJD

MV2、VV2 がこれに相当する。fragmented PrP は認められない。従来からのコドン 129Val の症例の多くは、アミロイド斑をもつ CJD に分類される。

表 2 孤発性 CJD の分類

孤発性 CJD の病型	コドン 129 の遺伝子型と異常プリオン蛋白のタイプ
古典的 CJD	MM1 まれに MV1
視床型 CJD	MM2
大脳皮質型 CJD	MM2
アミロイド斑をもつ CJD	MV2 または VV2

②家族性プリオン病

家族性プリオン病は、孤発性プリオン病の古典的 CJD に似た家族性 CJD として分類されるものと、アミロイド斑が特に著明である GSS、そして特殊型として FFI があげられる。いずれにしても、家族性プリオン病は、その遺伝子変異の位置によって分類する。家族性プリオン病のなかには、浸透率が低く家族歴の認められない孤発例として発病する症例が家族性プリオン病の 40% に認められるので、注意が必要である。わが国で認められる家族性プリオン病を N 末端のほうから列挙する。

1. 挿入変異

挿入変異は、コドン 51～91 に相当する部分に挿入を受ける変異である。この部位は 8 個のアミノ酸から構成される構造が 5 回繰り返し、したがって 40 個のアミノ酸シーケンスから構成されるのが、野生型である。わが国では、この繰り返し構造が余分に 4 回 (96bp)、

6 回 (144bp)、7 回 (168bp) 繰り返す挿入変異が存在する。繰り返しの多さによって、短いものは海綿状脳症を呈するが、長いものでは海綿状脳症を示さないという特徴があり、CJD と GSS と分類することが困難であり、家族性プリオン病という言葉がよい。

2. コドン 102

コドン 102 が Pro から Leu に置換した GSS の代表である。わが国では 1 家系にコドン 219Lys が同じアレルに存在する特殊な家系があるが、ほとんどはコドン 129Met/コドン 219Glu のアレルに変異が存在し、小脳変性症型 GSS である。

3. コドン 105

コドン 105 が Pro から Leu に置換した GSS で、Spastic Paraparesis (痙性対麻痺) として発病することが多い。コドン 129Val/コドン 219Glu のアレルに変異が存在する。わが国特有の変異である。

4. コドン 145

世界で 1 例しか、報告例がない。コドン 145 の Tyr が停止コドンに変化した変異である。

5. コドン 178

コドン 178 が Asp から Asn に置換した変異である。この変異がコドン 129Met/コドン 219Glu のアレルに存在するときは FFI の変異として知られ、コドン 129Val/コドン 219Glu のアレルに存在するときは家族性 CJD の変異として報告されている。わが国では、この変異による疾患は、全て FFI 型であり、家族性 CJD の家系はいまだ見つかっていない。

6. コドン 180

コドン 180 が Val から Ile に置換した変異である。家族性 CJD に属しているが、浸透率が低く、孤発性 CJD として見つかることが多い。わが国特有の変異である。

7. コドン 200

コドン 200 が Glu から Lys に置換した変異である。家族性 CJD のなかでは、わが国では頻度の高い変異である。

8. コドン 210

コドン 210 が Val から Ile に置換した変異である。わが国では、1 家系に認められているが、症例は孤発性 CJD として認識されており、浸透率は低いと予想される。

9. コドン 232

コドン 232 が Met から Arg に置換した変異である。家族性 CJD として分類されているが、ほとんどの症例は孤発例として認められ、浸透率は低い。わが国特有の変異である。

③感染性プリオン病

感染性プリオン病のなかで、わが国で認められるほとんどの症例が硬膜移植後の CJD である。感染性プリオン病に関して、このマニュアルでは、硬膜移植例に関してまずまとめ、そのほかの感染性プリオン病として英国を中心とした vCJD の説明を行う。

文 献

- 1) Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichenberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretzschmar H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol.* 1999, 46:224-233.

第3章 プリオン病の臨床と病理

①孤発性プリオン病

1. 古典的 CJD

コドン 129 (Met/Met あるいは Met/Val)、

プロテアーゼ抵抗型プリオン蛋白 1 型

有病率は 100 万人に 1 名前後であり、地域差はない。発症年齢は平均 63.0 ± 10.4 歳 (25 ~ 85 歳) であり、古典的な三徴は痴呆、ミオクローヌス、特徴的な脳波所見 (周期性同期性放電: PSD) であり、数ヶ月で無動性無言になる。

1) 臨床症状

前駆症状: 時に食欲不振、頭痛、倦怠感、睡眠障害、体重減少、あるいは不安感などが 1 ~ 2 ヶ月見られることがある。

初期症状: 精神・高次機能障害 (記憶・記銘力障害、認知障害、計算力低下、失見当識、無関心、行動異常、幻覚、妄想)、運動失調、歩行障害、めまい感、視覚異常 (歪視、かすむなど) で発症する。

進行期症状: 発病より数ヶ月以内に精神症状、高次機能障害が急速に悪化、高度の痴呆に陥り、会話が不能となり、自発語もなくなる。起立・歩行が不能になり、寝たきりとなる。食事摂取も不能となり、尿失禁を呈する。

神経学的診察所見は広範な中枢神経系の障害を示し、小脳、錐体路および錐体外路徴候を含んでいる。筋強剛、深部腱反射亢進、病的反射 (バビンスキー反射、口とがらし反射など)、抵抗症 (Gegenhalten)、皮質盲、眼球の異常運動、構音・嚥下障害、流涎、尿失禁、脂漏性顔貌などがみられる。ミオクローヌスは最も重要な臨床所見であり、四肢と共に体幹、顔面にもよくみられる。軽度の左右差を認め、典型例では律動性、同期性ミオクローヌスが認められる。また、刺激感受性ミオクローヌスやびっくり反射がみられ、これらは突然の聴覚、視覚刺激や筋肉の進展刺激に反応してみられやすい。

末期: 発病から 3 ~ 7 ヶ月で無動性無言となる。四肢の自発運動がなくなり、除皮質状態 (上肢は屈曲、下肢は伸展位)、あるいは四肢共に強い屈曲状態になり、関節拘縮も高度になる。嚥下不能のため、経鼻胃管栄養、あるいは胃瘻を造設することが多い。予後は不良で、褥瘡、誤嚥性肺炎、尿路感染症など併発しやすく、1 ~ 18 ヶ月 (平均 3.9 ヶ月) で死亡するが、数年にわたる症例もある。

2) 検 査

- (1) 血算、血清生化学、免疫・炎症の検査、尿には異常がない。
- (2) 脳波は発症初期には基礎律動の不規則化と徐波化がみられるが、ミオクローヌスが出現するようになると PSD がみられるようになる。PSD の出現率は 82.2% である。末期になると PSD は消失し、脳波は平坦化する (図 2)。

(3) 髄液では軽度のたんぱく増加が認められることがあるが、細胞数は正常である。早期にNSE(ニューロン特異的エノラーゼ neuron specific enolase)、および 14-3-3 蛋白の増加が認められ、診断的価値が高い。NSE は単純ヘルペス脳炎などの全脳的病変でも増加することがあり、14-3-3 たんぱくの方がより特異性が高い。14-3-3 たんぱくは神経細胞由来であり、CJD の髄液では 94%に証明され、診断的特異性は 84%といわれている¹⁾。

14-3-3 の CSF 検査が陽性となるその他の疾患を列挙しておく、

- ・ヘルペス脳炎
- ・脳梗塞、脳出血
- ・低酸素脳障害
- ・バルビタール中毒後の代謝性脳症
- ・脳腫瘍（グリオブラストーマ）
- ・肺の小細胞癌による癌性髄膜炎
- ・傍腫瘍脳症
- ・橋本病脳症
- ・神経変性症（Corticobasal degeneration）などが挙げられるので注意が必要。

(4) 画 像

初期診断に有用なのは MRI である。基底核部や大脳皮質が T2 強調画像で高信号を呈することがあるが、初期には CT や MRI では異常が見出されないことが多い。このような時期でも FLAIR(fluid attenuated inversion recovery)法や拡散強調(diffusion-weighted) MRI では基底核、視床や大脳皮質に沿って異常な高信号が高率に見出される。特に拡散強調 MRI の有用性が高い²⁾ (図3)。

3) 鑑別診断

CJD と鑑別すべき疾患を以下に挙げるが、CJD では前述の三徴候に加え、無動性無言に至る経過が早いこと、画像では全脳の萎縮が急速に進行すること、髄液での 14-3-3 たんぱくの陽性が診断上、重要である。

CJD と鑑別すべき疾患

- ①老年痴呆（アルツハイマー型、脳血管障害型）
- ②前頭葉・側頭葉型痴呆（ピック病、痴呆を伴う運動ニューロン疾患など）
- ③パーキンソニズム・痴呆症候群
 - びまん性レビー小体病
 - 皮質基底核変性症
 - 多系統萎縮症
 - 進行性核上性麻痺
- ④悪性症候群（抗精神病薬などによる）
- ⑤脊髄小脳変性症

- ⑥単純ヘルペス脳炎などのウイルス性脳炎、エイズ脳症、神経梅毒
- ⑦脳原発性リンパ腫
- ⑧代謝性脳症（ウエルニッケ脳症、橋本病脳症など）、中毒性脳症
- ⑨低酸素性脳症
- ⑩その他の病因による老年期痴呆性疾患

4) 診断基準

●診断確実例 (definite)

特徴的な病理所見を有する症例、または Western blot 法や免疫染色法で脳に異常なプリオン蛋白を検出し得た症例。

●診断ほぼ確実例 (probable)

病理所見がない例で、進行性痴呆を示し、脳波で PSD を認める。さらにミオクローヌス、錐体路・錐体外路障害、小脳症状または視覚異常、無動性無言のうち 2 項目以上を示す症例。

●診断疑い例 (possible)

診断ほぼ確実例と同じ臨床像を示すが、PSD を欠く症例。

5) 病 理

肉眼的所見：著明な脳萎縮があり、重量は 1,000g 以下であることが多い。脳回は萎縮するが、海馬の形態は保たれる。断面で灰白質、白質ともに萎縮、変色し、脳室は拡大する。

組織学的所見：海綿状態がのちに粗しょう化や status spongiosus に代わり、大脳皮質や基底核を中心に認められる。前者は緊張性の膜に覆われた小孔が海綿状に見えるが、これが融合し不規則な間隙と gliosis を主とする status spongiosus に変わる。

* 神経細胞脱落と gliosis が大脳皮質、線条体、視床を中心にみられる。後頭葉に病変が強い Heidenhain 型や小脳顆粒層に強い ataxic type と呼ばれることがある（図5A）。

* 白質病変が強い症例がわが国には多く、panencephalopathic type と呼ばれることがある。

免疫染色：異常プリオン蛋白が灰白質にびまん性に沈着し、シナプスに一致するので synaptic-type と呼ばれる（図5B）。小脳顆粒層の大型シナプスでは大顆粒状の沈着が見られるが、kuru 斑などの塊状 (plaque type) の沈着はない(2、3)。

2. 視床型 CJD^{4~6)}

コドン 129 (Met/Met)

プロテアーゼ抵抗型プリオン蛋白 2 型

1) 臨 床

発症年齢：36～71 歳（平均 52.3 歳）

初 発：運動失調、自律神経異常症や認知機能障害などで発症する。

経 過：運動失調、構音障害、振戦・ミオクローヌスや錐体路徴候だけでなく、認知機

能障害も進行していく。睡眠障害（精神運動興奮や幻視を伴う不眠症など）や自律神経異常（発汗、高体温、血圧変動など）を認めることが多い。脳波では非特異的な徐波化を認めるのみで、PSD は認めないことが多い。経過は古典型 CJD より緩徐で、8～24 ヶ月（平均 15.6 ヶ月）である。

2) 病 理

プリオン蛋白遺伝子型が MM-2 型の孤発性 CJD が、視床に病変が集中するために視床変性症と呼ばれたり、臨床症状が致死性家族性不眠症 (FFI) に似るため、孤発性致死性不眠症 (SFI) と呼ばれることがある。

肉眼的所見：脳萎縮はないか、前頭葉に軽度に見られ、脳重量の減少はない。

組織学的所見：海綿状態は大脳皮質に軽度、限局性に見られる。大脳皮質の第 2 層を中心にした海綿状態は広く認められるが、全層性の海綿状態は脳回によって認められないこともあり、限局性のことが多いので注意を要する。小脳の顆粒細胞がよく保たれているのが、古典型との大きな差である。

* 神経細胞脱落と gliosis は視床と下オリーブ核に著明である。視床では背内側核 (MD)、前核 (AV)、背外側核 (LD、PD) に強い。下オリーブ核の病変もほぼ全例で強い。この病変は遺伝子異常のある FFI とほぼ同一であるが、SFI では大脳皮質、小脳皮質、歯状核、脳幹などにも軽度の病変が見られることが多い。

* 白質病変はない。

免疫染色：異常プリオン蛋白の脳への沈着はないか、synaptic type、perivacuolar type、ごく小さな plaque type が認められることがある。Western blot は 2 型だが (MM2)、糖鎖のあるものと、ないものの比率が SFI と FFI では異なる。

3. アミロイド斑を伴う非典型例^{7～10)}

コドン 129 (Val/Val)

プロテアーゼ抵抗型プリオン蛋白 2 型

1) 臨 床

発症年齢：41～80 歳（平均 61.3 歳）

初 発：運動失調で発症することが多い。

経 過：認知障害はあとから加わる。脳波では非特異的な徐波化を認めるのみで、PSD を認めることは少ない。予後は 3～18 ヶ月（平均 6.5 ヶ月）である。

コドン 129 (Met/Val)

プロテアーゼ抵抗型プリオン蛋白 2 型

1) 臨 床

発症年齢：40～81 歳（平均 59.4 歳）

初 発：認知障害に加え、運動失調を認めることが多い。

経過：経過は古典型 CJD より緩徐で、5～72 ヶ月（平均 17.1 ヶ月）である。2 年以上の生存例もある。脳波では PSD を認めることは少ない。

2) 病 理 (VV2 と MV2 に関して)

わが国には少ない M/V 遺伝子多型または V/V 遺伝子多型で、異常プリオン蛋白は Western blot で 2 型 (MV 2、VV2) の孤発性症例は、古典的 CJD とは異なる症状と病変を示す。塊状 (Plaque type) のプリオン蛋白沈着があり、遺伝性プリオン病との鑑別には異常プリオン蛋白のタイピングとプリオン蛋白遺伝子解析が必要である。

肉眼的所見：脳萎縮はやや軽度で、脳重量も 1,000g 以下のものは少ない。

組織学的所見：海綿状態は大腦皮質に広範にみられ、皮質深部に強い傾向がある。

* 神経細胞脱落と gliosis は大腦皮質、線条体、視床、橋核、小脳顆粒層などに強い傾向がある。

* 白質病変は二次性のものと思われる。

免疫染色：異常プリオン蛋白の沈着が特徴的で、大小の plaque 型の沈着が小脳皮質を主に、大腦皮質にもみられる。単一の (unicentric) 塊や、周囲に繊維が放散する kuru 斑状のものが主なものである。多数の小塊の集合したもの (multicentric plaque) などがみられる場合は、遺伝性プリオン病との鑑別が必要である。

4. コドン 219 (Glu/Lys) についての解説¹¹⁾

一般正常日本人の約 12% がコドン 219 (Glu/Lys) の多型性を示すことが知られており、このような家族性 GSS 症例も報告されているが、孤発型 CJD ではコドン 219 (Glu/Lys) の多型性を示す症例は報告されていない。コドン 219 Lys は PrP^C から PrP^{Sc} への転換を抑制している可能性も考えられている。

②家族性プリオン病

プリオン蛋白の遺伝子はヒトでは第 20 染色体の短腕上に存在する。このうちたんばくに翻訳される ORF は単一エクソン上にあり、253 個のアミノ酸からなる。コドン 51 番から 91 番にかけ、Pro と Gly に富む 8 個 (4 回) と 9 個 (1 回) のアミノ酸の繰り返し配列がある。

家族性プリオン病はプリオン病全体の 10～15% を占めており、プリオン蛋白の遺伝子変異が認められている。しかし、家族性プリオン病の 40% の症例では、浸透率の低さから家族歴が認められていないことが臨床上の注意点である。今日まで 15 種類の点変異と 8 種類の異なる長さの 8 ペプチドの反復 (octapeptide repeat) の挿入が報告されている。これらの変異の中で最も頻度の高いものはコドン 102 (Pro→Leu) とコドン 200 (Glu→Lys) の変異である。

1. 挿入変異

1) 挿入変異の臨床

1-a. 96 過剰塩基対挿入 (Four octapeptide repeats)¹²⁾

発症年齢：62 歳（男性）

初 発：62 歳、歩行時の転倒にて発症、翌年はろれつ不良に気づかれた。

経 過：65 歳のとき、自発性低下、見当識・記銘力低下、前頭葉徴候、軽度の小脳失調が認められている。67 歳でミオクロヌス出現、68 歳の時脳波で PSD が出現し、CT では前頭・側頭葉萎縮が認められ、69 歳にて死亡。

コメント：本例は前頭葉型痴呆との鑑別が重要なことを示唆するプリオン病である。わが国と米国で報告されている。

1-b. 144 塩基対挿入 (Six octapeptide repeats)¹³⁾

発症年齢：22～53 歳

初発症状：異常行動、無関心、錯乱、不眠、記憶力低下、見当識障害、構音障害

経 過：緩徐に進行する痴呆、筋強剛、錐体路徴候、小脳失調などを呈し、5～10 年後に死亡する。ミオクロヌスは記載がなく、脳波でも PSD は認められていない。

コメント：若年発症のアルツハイマー病との鑑別が問題となる。

1-c. 168 塩基対挿入 (Seven octapeptide repeats)¹⁴⁾

発症年齢：29 歳（女性）

初発症状：自発性減退、物忘れ、計算力低下

経 過：痴呆は徐々に進行し、失見当識、構成失行、保続など強くなり、34 歳頃には筋強剛、錐体路徴候、小脳失調が加わり、36 歳、約 7 年の経過で死亡。CT では 35 歳頃には脳室拡大が著明となる。脳波では 34 歳で徐波化、平坦化するも、PSP は認められなかった。

コメント：北米では本例と同様の 168bp 過剰挿入例の家系が報告されている¹⁵⁾。本例は若年発症の前頭・側頭葉型痴呆の鑑別診断としてプリオン病が重要であることを示している。

2) 挿入変異の病理

8 ペプチドの反復部位に、過剰な反復を 4・6・7 回挿入した症例がわが国で報告されている。4・6 回過剰挿入例はよく似た病変を示し、7 回挿入例はやや異なる病変を示した。

肉眼的所見：脳萎縮は軽度であったが、7 回挿入例ではやや強く、その脳重は 900g であった。

組織学的所見：海綿状態ないし粗しょう化は、大脳皮質や小脳分子層に中等度に認められた。7 回挿入例ではみられなかった。

＊神経細胞の脱落と gliosis は大脳皮質、線条体、小脳皮質などに軽度に見られた。

＊白質病変は 7 回例でやや強い以外は軽度であった。

免疫染色：異常プリオン蛋白の沈着が特徴的で、粗な塊状、太い毛糸の断片状、網目状の沈着が、小脳分子層に多発し、大脳皮質にも認められた。Congo red 染色で複屈折を示す典型的なアミロイド斑はみられず、免疫染色による plaque type の検出が不可欠である (図 5C)。

2. コドン 102 の変異 (Pro→Leu)、失調型 GSS^{16~19)}

1) 臨 床

発症年齢：平均 52±12 歳 (30~66 歳)

初発症状：起立、歩行時のふらつき、不安定、ろれつが廻らないなどの失調症状。数例で初期から失行、性格変化、記憶障害、眼振、深部腱反射の亢進などを伴っている。

経 過：3 ヶ月から数年後に痴呆症状、不安、抑うつなどの精神症状が出現してくる。さらに眼振、構音・嚥下障害など小脳・脳幹症状、深部腱反射亢進、筋強剛などの広範な神経症状が加わってくる。約半数にミオクロヌス出現する。脳波では末期に PSD が認められる症例もある。

コメント：家族性プリオン病の中でコドン 102 の変異を示す失調型 GSS が最も頻度が多い。失調のみで数年経過する若年発症者は脊髄小脳変性症との鑑別が問題となる。

2) 病 理

肉眼的所見：脳萎縮と重量の低下は症例により異なるが、長期の臨床経過に比し軽い傾向がある。

組織学的所見：海綿状態を示さない症例と高度に海綿状態を示す症例があり、同胞間で異なることもある。

* 神経細胞の脱落と gliosis も症例による差があるが、小脳皮質、大脳皮質、線条体、橋核などにみられることが多い。

* 白質病変も症例により異なる。

免疫染色：異常プリオン蛋白は plaque 型沈着が、小脳皮質に多発するのが特徴である。1 個のアミロイド塊からなる unicentric plaque、それから周囲に線維が放散する kuru 斑、数個の小塊からなる multicentric plaque などがある。PAS 染色、チオフラビン染色、Congo red 染色などに陽性で、糖蛋白とアミロイド蛋白の特徴を示す。synaptic type の沈着も共存する (図5D)。

附) P102L の変異アレルに 219 Lys 多型の合併した症例²⁰⁾

臨床経過が約 1 年の 1 例が報告されている。

肉眼的所見：正常で、脳重量は 1,290g。

組織学的所見：海綿状態はない。

* 神経細胞の脱落や、gliosis は軽度である。

* 白質変性もない。

免疫染色：異常プリオン蛋白の大きい綿花状の沈着が、大脳および小脳皮質に認められた。これは PAS、Congo red 染色などに染まらず、P102L 単独変異例の plaque とは、性状も分布も異なる。Western blot での検索によって、この症例の異常プリオン蛋白は、界面活性剤に不溶性であるが、プロテアーゼ処理で分解される (抵抗性ではない) ことが明らかになった。

3. コドン 105 の変異 (Pro→Leu)、痙性麻痺型 GSS^{21, 22)}

1) 臨 床

発症年齢：平均 45 歳 (40～49 歳)

初発症状：歩行障害が多いが、痴呆、または振戦、ミオクローヌスで初発する症例もある。失調を伴う症例もある。

経 過：全例が痙性対麻痺を呈するが、痴呆で初発した 2 例では 7 年以上にわたり他の症状が認められなかった。痙性対麻痺で初発した症例は 2～5 年後に記憶力低下、自発性低下などの精神症状、仮性球麻痺、強制把握などの前頭葉徴候が加わり、寝たきりとなる。脳波では PSD は認められなかった。死亡までの罹病期間は 5～12 年である。

コメント：孤発例では脊髄性痙性対麻痺との鑑別診断が問題となる。痴呆、高次機能障害の併発を確かめることが大切である。

2) 病 理

肉眼的所見：前頭葉を中心に軽度の脳萎縮がみられる。

組織学的所見：海綿状態はみられない。

* 神経細胞脱落と gliosis が、前中心回を中心に大脳皮質の深部に強い。大脳深部の灰白質や小脳の変化は軽く、下位運動ニューロンは障害されない。

* 白質では皮質脊髄路が、選択的に線維脱落を示す。他の白質の変性は軽度である。

免疫染色：異常プリオン蛋白の沈着は unicentric で大型の斑が、前中心回に多数認められる。その他の頭頂葉、前頭葉、島葉などの皮質深部や第一層にもみられることがある。小脳には少ないが multicentric plaque がみられることもある。NFT (神経原繊維変化) の存在が報告されているが、NFT が多数認められる症例から全く認められない症例までさまざまである。

4. コドン 145 の変異 (Tyr→Stop)^{23～25)}

1) 臨 床

発症年齢：38 歳 (女性)

初発症状：物忘れ、地誌失認

経 過：徐々に進行する痴呆と易怒性、無関心などの精神障害、筋強剛、10 年後にはミオクローヌス、口唇傾向など出現、四肢屈曲拘縮となり、死亡 1 年前には経管栄養、無動性無言となる。全経過 21 年。

コメント：アルツハイマー病との鑑別診断が困難であった症例である。

2) 病 理

肉眼的所見：著明な脳萎縮があり、脳重量は 640g。脳回は著明な萎縮を示す。これは約 21 年にわたる慢性経過の影響も考えられる。

組織学的所見：海綿状態は大脳皮質の一部に軽度に見られる。

* 神経細胞脱落と gliosis が大脳皮質を中心に、中等度～高度にある。残存する神経細胞

に神経原線維変化があり、老人斑様のプリオン蛋白斑と共にアルツハイマー病と鑑別が困難である。

* 白質変性は前頭葉、頭頂葉、後頭葉に強い。

免疫染色：異常プリオン蛋白は大脳皮質、小脳皮質に多発し、unicentric plaque型で老人斑に似るが、抗ベータ蛋白抗体で不染、PrPのアミノ末端抗体で染まるが、コドン146以降のカルボキシ末端抗体では染まらない。したがって脳内に沈着する異常プリオン蛋白はコドン145までのものである。また、血管の周囲にも異常プリオン蛋白が沈着している。

5. FFI(致死性家族性不眠症) コドン 178 の変異 (Asp→Asn) + コドン 129 (Met/Met)^{26~28)}

1) 臨 床

発症年齢：18~61 歳

初発症状：難治性不眠と発汗過多、心拍亢進、高体温などの自律神経症状で発症する。

経 過：錐体路徴候、小脳症状、痴呆、ミオクローヌスが加わる。脳波で PSD が出現するのは稀。全経過 7~36 ヶ月。

コメント：わが国では不眠や自律神経症状が目立たず、小脳症状が前景に立ち、脊髓小脳変性症との鑑別が難しかった症例が報告されている。また、診断上、変異アレルが 129M の場合は特徴的な不眠症と視床病変を示し、FFI(致死性家族性不眠症)と呼ばれる。変異が存在するアレルが 129Val の場合は、古典的 CJD に似た家族性 CJD の病像を呈し（わが国では報告例がない）、FFI とは異なる。FFI という診断には、変異が 129Met のアレルに存在することを証明する必要がある。

2) 病 理

肉眼的所見：脳萎縮なく、重量も正常域である。

組織学的所見：海綿状態はないが、大脳皮質に限局性に、軽度に見られることがある。

* 神経細胞脱落と gliosis が、視床と下オリーブ核にほぼ限局する。視床では前核(AV)、背内側核(DM)、背外側核(LD、LP)などに強い。下オリーブ核にもほとんどの症例で神経細胞の変形、消失があり、大型のアストグリアが増生する。その他、小脳プルキンエ細胞、歯状核、中脳被蓋部などに軽い病変がある。これらは SFI に似るが、後者では大脳皮質などにも病変が拡大することがある。

* 白質の病変はない。

免疫染色：異常プリオン蛋白 は免疫組織染色ではみられないか、軽度に証明されることがある。FFI 症例では、免疫染色だけでなく Western blot においても部位によって PrP^{Sc} が検出されない症例がある。確定診断には、数ヶ所の Western blot を行う必要がある。

6. コドン 180 (Val→Ile)^{29~31)}

1) 臨 床

発症年齢：65~79 歳 (平均 72.6 歳)

初発症状：高齢発症。痴呆あるいは不安などの精神症状または失調で初発する。

経過：比較的緩徐な経過をとる。予後は孤発性 CJD より良好で 2～6 年である。脳波検査では PSD を認めない場合が多い。

コメント：これまでに 5 例が報告されている。コドン 129 の多型 (Met/Val) を有する場合にはパーキンソン症状を呈することが知られている。

一方、コドン 232 の点変異 (Met/Arg) を併せ持っている症例が 1 例報告されている。この例は高齢発症 (84 歳) であるが、臨床経過は孤発性 CJD と同様であった (1 年で死亡)。

2) 病 理

肉眼的所見：脳萎縮はなく、脳重量は正常域である。

組織学的所見：海綿状態が広範にみられるのが特徴である。大脳皮質には高度であるが、粗しょう化にはいたらず、海馬、線条体、視床内側核にも軽度にもみられる。脳幹や小脳にはない。

* 神経細胞脱落と gliosis は大脳皮質、視床内側部、線条体、大脳皮質に中等度にもみられる。脳幹、小脳の病変は古典型 CJD に比し軽度である。

* 大脳白質で軽度の神経線維の減少があるが、全脳型タイプではない。

免疫染色：異常プリオン蛋白の沈着は普通認められず、軽度に認められる症例では海馬などに synaptic type で認められ、量は多くない。Western blot でも異常プリオン蛋白の量はごく少量である。脳乳剤をそのまま Western blot するだけでは検出できない症例も多く、必ず超遠心操作などの濃縮操作が必要である。

7. コドン 200 の変異 (Glu→Lys)、家族性 CJD ^{32~36)}

1) 臨 床

発症年齢：平均 57±11 歳 (44～78 歳)

初発症状：不安、不眠、異常行動、幻覚などの精神症状、記憶障害、失調、感覚異常、視覚・眼球運動障害など孤発性 CJD と類似の症状で初発している。初発時からミオクヌスが認められる症例も 14 例中 4 例存在していた。

経過：経過は急速に進行するものが多く、3～6 ヶ月以内に約半数の症例が無動性無言に陥っていた。脳波上の PSD は全例に認められた。死亡までの期間は平均 14±0.8 ヶ月 (3～36 ヶ月) であり、孤発性 CJD の平均 17.5±18.4 ヶ月と比較してもコドン 200 の変異例の方が短かった。

コメント：コドン 200 の変異を示す家族性 CJD はコドン 102 の変異例に次いで、わが国では多くの患者が認められている。症状は孤発性 CJD と似ているが、経過が早いことが特徴である。

2) 病 理

肉眼的所見：強い脳萎縮があり、脳重量も 1,000g 以下のことが多い。

組織学的所見：海綿状態は大腦皮質を中心に著明である。

＊神経細胞脱落と gliosis は大腦皮質、線条体、視床に強いが、脳幹、小脳には軽い傾向がある。

＊白質変性もみられるが、全脳型タイプではない。

免疫染色：異常プリオン蛋白は synaptic type である。しかし変異アレルに 129V をもつ症例では塊状沈着が小脳に認められ、Western blot では 2 型であった（オーストリアの症例）。本邦では、コドン 219Lys を野生型アレルにもつ症例が 3 例存在し、いずれの症例も発病の遅延などは認められなかった。

8. コドン 210 (Val→Ile)^{37～39)}

1) 臨床

発症年齢：60 歳

初発症状：不安、不眠、幻覚、ミオクローヌスなど

経過：急速に嚥下障害を呈し、歩行不能となり、3 ヶ月後には無動無言状態となり、半年で死亡。脳波では、PSD が認められた。

コメント：わが国ではこれまでに 1 例のみが報告されている。

2) 病理

わが国の症例では剖検がなされていない。フランスとイタリアの各 1 症例では孤発性 CJD と同様の著明な海綿状態と gliosis が大腦および小脳にみられ、フランスの症例では前頭、側頭葉に神経細胞脱落も強いという。

9. コドン 232 (Met→Arg)^{40, 41)}

1) 臨床

発症年齢：平均 60.4 歳 (50～73 歳)

初発症状：不安、性格変化、行動異常、痴呆などが主な初発症状であるが。失調、感覚障害、視覚障害を呈した例もある。

経過：数ヶ月後には、ミオクローヌス、無動無言状態を呈する。脳波では PSD をほとんどの症例で認める。予後は 0.3～3.5 年 (平均 1.6 年) である。

コメント：現在まで、13 例が報告されている。

2) 病理

肉眼的所見：脳萎縮は著明で、脳重量も 1,000g 以下が多い。

組織学的所見：海綿状態または粗しょう化は大腦皮質全体に認められる。

＊神経細胞の消失と gliosis が、大腦皮質、線条体、視床、小脳顆粒層にみられる。

＊白質病変は大腦に強いが、脳幹、小脳白質では軽い。

免疫染色：異常プリオン蛋白は synaptic type で、まれに血管周囲にもみられる。

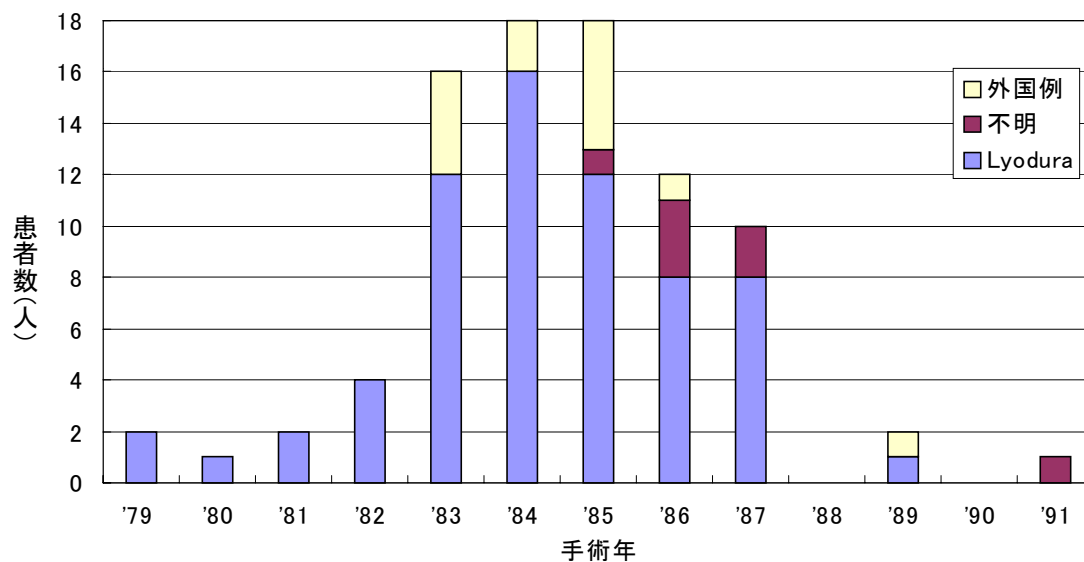
③ 感染性プリオン病

1. 硬膜移植歴を有する CJD

1) 概 要

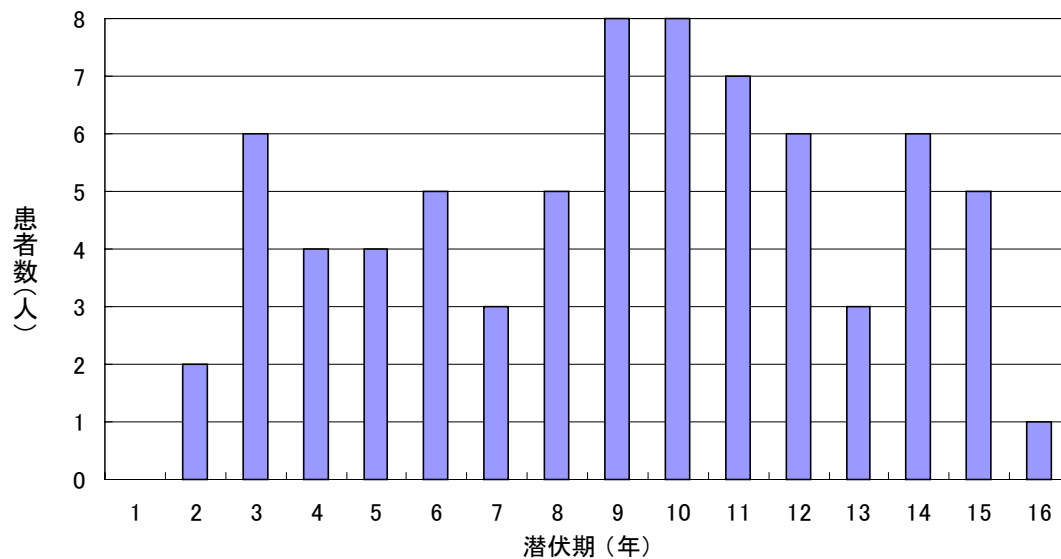
1. ヒト乾燥硬膜が移植された時期は1979～1991年、特に1983～1987年が多かった(図6)。

図6 硬膜移植患者の手術年



2. 移植から発症までの期間は16ヶ月～17年(図7)。

図7 潜伏期(移植～発症)



3. 硬膜移植後の CJD 患者数は 2001 年 3 月現在で 73 例。その中で、68 名は B.Braun 社のアルカリ未処理の Lyodura の使用が確認された。

4. 発症年齢は平均 53 歳（15～79 歳）と若年発症の傾向。
5. 初発症状は精神症状、高次機能障害と共に失調症状も多い。
6. 硬膜移植 CJD には 2 群がみられる。

Dura-classic CJD：孤発性 CJD と同様の症状、経過をとり、病理所見も同一。

Dura-variant CJD：緩徐に進行し、発症 1 年後でも簡単な応答可能で無動性無言にならず、脳波で PSD が認められない。脳病理では Dura-classic CJD に比し軽度であり、限局性に florid plaque が認められる。

7. 硬膜 CJD の剖検脳の Western blot では古典的 CJD と同様のタイプ 1 を呈する。

2) 硬膜移植 CJD 患者の多発と背景

1987 年 2 月に米国の CDC からヒト乾燥硬膜の移植を受けた CJD 患者の第 1 例が報告された⁴²⁾。わが国では 1991 年に最初の硬膜移植 CJD 患者が報告されている⁴³⁾。1997 年 3 月にまとめた CJD の緊急全国調査の報告書で、脳外科の手術時に硬膜移植を受けた患者から 43 名の CJD が認められたと発表した^{44, 45)}、その後も新しい発症者が続き、2001 年 3 月には 76 名に達している。

ヒト凍結乾燥硬膜の輸入は 1973 年に開始されたが、当初の製品はアルカリ処理がされておらず、プリオンの感染性は失活されていないことが指摘されたため、1987 年 5 月からは 1N NaOH 処理が加わった新製品に切り替わっている。1997 年 3 月、厚生省は WHO のヒト乾燥硬膜の使用停止勧告を踏まえ、ヒト乾燥硬膜の使用停止の緊急命令措置を行っている。

硬膜 CJD の大部分の患者で使用されていた硬膜は B.Braun 社で製造されたアルカリ未処理の旧 Lyodura であったことから、疫学的に CJD の発症と旧 Lyodura との因果関係が深いことが示されている。

硬膜 CJD 患者は孤発性 CJD に比し、若年発症者が存在し、初発症状として小脳失調が多く⁴⁶⁾、脳波で PSD を欠き、緩徐に経過する症例が存在すること、病理像で脳に florid plaque が認められること^{47, 48)}などのいくつかの点で孤発性 CJD とは異なった特徴が指摘されている。

3) 移植時期、罹病率

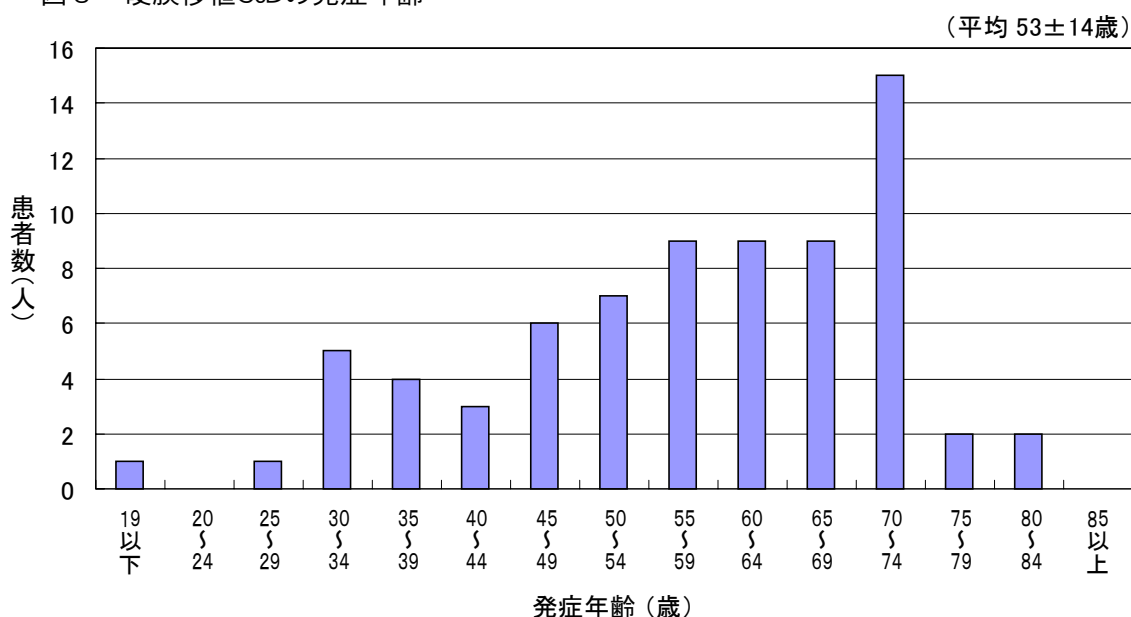
移植時期：硬膜移植を受けた時期は 1979 年から 1991 年に及んでいた⁴⁹⁾。1983 年から 1987 年にかけて硬膜の移植を受けたものから多くの CJD 患者が発症しており、この傾向は外国例でも同一であった。

罹病率：1983～85 年に移植を受け発症した患者数から推定すると 1,500 名に 1 名の割合で発病したことになる。硬膜と CJD 発症との間に何らかの因果関係が存在することを示している⁵⁰⁾。

4) 硬膜移植後 CJD の発症年齢

硬膜移植歴を有する CJD 患者の発症年齢は 15 歳から 79 歳、平均 53.0 ± 15.0 歳であり、孤発性 CJD の発症年齢 63.0 ± 10.4 歳と比較すると、若年発症の傾向が認められた（図 8）。

図 8 硬膜移植CJDの発症年齢



5) 臨床的特徴

Dura-classic CJD：硬膜移植 CJD では初発症状には歩行時のふらつき、浮遊感、書字障害、ろれつが廻らないなどの小脳失調、記憶力低下、失見当識、計算力低下、方向、場所が分からなくなるなどの高次機能障害、不眠、不安、抑うつ、異常行動、幻覚などの精神症状、眼振などがみられた。孤発性 CJD に比し硬膜移植例のほうが初発時に精神症状と共に小脳失調も呈するものが多かった⁴⁶⁾。発症してから 3 ヶ月後の症状と経過は大半の症例では孤発性 CJD と同様であり、高度の痴呆、全身の筋強剛、振戦、腱反射の亢進、除皮質肢位（両上肢の屈曲位、両下肢の伸展、または屈曲）、けいれん、ミオクローヌス、皮質盲、皮質聾などがみられ、発語、自発運動もなくなり、やがて無動性無言状態に陥る。脳波では、PSD が認められる。

Dura-variant CJD：約 10%の患者は発症してから 1 年経過してもミオクローヌスがみられず、簡単な応答は可能であり、無動性無言は末期に初めて出現し、脳波では PSD が観察されない症例が多い。

6) 病 理

Dura-classic CJD⁵¹⁾

肉眼的所見：脳萎縮が高度で、脳重量も 1,000g 以下である。

組織学的所見：海綿状態よりも粗しょう化が強く、大脳皮質、線条体、視床などに著明。

* 神経細胞脱落および gliosis は大脳皮質、小脳顆粒層、線条体、視床（全体）、橋底部などに高度である。

* 白質病変も大脳や橋一小脳系に強い。

免疫染色：異常プリオン蛋白 は synaptic-type のびまん性分布が、灰白質の病変部位を中心に認められる。

Dura-variant CJD^{47, 48)}

肉眼的所見：軽度の脳萎縮が小脳を中心に認められ、脳重量も 1,000g 以上のことが多い。

組織学的所見：海綿状態が大腦皮質、基底核、小脳分子層などに中等度に認められる。

＊神経細胞脱落と gliosis が視床、基底核、小脳、大腦皮質などに認められる。

＊白質病変は軽度である。

免疫染色：unicentric plaque の周囲を空胞がとり囲む florid plaque が大腦、小脳皮質などにみられ、vCJD のものと区別がつかない。その他 multicentric plaque や synaptic type の沈着も認められるが、vCJD にみられる大形の斑状沈着はみられない。またリンパ節や脾などへの沈着も証明されてない。Western blot では、vCJD はタイプ 2 B (Parchi 分類) またはタイプ 4 (Collinge 分類) と異常プリオン蛋白を分類しているが、Dura-variant CJD の異常プリオン蛋白はタイプ 1 である。

2. 医源性 CJD

1) 医源性 CJD の種類

医源性 CJD の原因としては、脳外科手術器具や定位脳深部電極などの器具類、あるいは角膜や硬膜移植のように、大腦や小脳実質に感染組織が直接接触する場合がある。硬膜移植例では初発時に精神症状とともに小脳失調を呈することが、孤発性 CJD より多い。

ヒト下垂体から抽出した成長ホルモンやゴナドトロピンの投与を受けた症例からも CJD が発症している⁵²⁾。ヒト死体の下垂体から抽出した成長ホルモンが使用されたのは 1959 年以降であり、以来、英国で 2,000 名、米国で 10,000 名に投与されている。1985 年に 3 例の若年発症の CJD 患者が発症したのが始まりで、約 80 例の CJD 患者が発症している。1985 年以降は組み換え DNA により産生されたものが用いられているので、感染の危険はなくなっている。全国疫学調査の結果、わが国では 1 例も発見されていない。ヒト成長ホルモンによる CJD の臨床症状の特徴は小脳失調で初発することである。

2) 血液製剤の安全性

血液製剤の中に CJD 患者からの献血由来のものが混入していた場合の安全対策も深刻な問題である。全血、血漿を含め血液製剤によるヒトへの感染の確証は現在のところ知られていない。しかし、Créange らは肝移植後に発症した 1 例の CJD 患者では、肝移植の際に投与されていたアルブミン提供者が、提供してから数年後に CJD が発症したことが判明し、アルブミンから感染した可能性を否定できないと報告している⁵³⁾。

輸血に関して重要な報告がある。BSE の罹患牛の脳 5 g を羊に経口的に投与した。この羊が未発症の時期にその全血を他の羊 19 頭に輸血したところ、1 頭の羊が神経症状を発現し、感染したことが証明されているが、この症例については、報告後、アルブミン投与量が少なかったことから、アルブミンに起因する発症ではないとの意見が多く出されている⁵⁴⁾。

3) わが国の輸血、臓器移植等における安全性確保

これまで、血液を媒介して CJD に感染した事例は世界的にも把握されておらず、現在の

知見では血液を介して古典的 CJD に感染する疫学的な証拠はない。しかし、その可能性が完全には否定されていないことから、各国における献血時の問診の取扱を参考として、わが国では献血時の問診票で本人及び血縁者の CJD 及び類縁疾患の有無、ヒト由来成長ホルモン注射の有無、角膜移植の有無及び硬膜移植を伴う脳外科手術の有無を確認し、これらの要因を有する者からの献血を念のため排除している。

なお、後述の牛海綿状脳症（BSE）と関連があるとされる vCJD の問題を踏まえ、英国、アイルランド、スイス、スペイン、ドイツ、フランス、ポルトガル、ベルギー、オランダ、イタリアに通算 6 ヶ月以上の滞在歴がある者からの献血も念のため排除している。

また、供血者が CJD を発症したことが供血後に判明した場合、それが明らかに古典的 CJD である場合を除き、関連する血液製剤を念のため回収することとしている。

臓器移植に関しては、CJD（疑いを含む）の診断を受けている場合や、以下のような臓器提供者の病歴、海外渡航歴及びその血縁者の病歴等が認められた場合には当該提供者からの臓器提供は行わないこととしている。

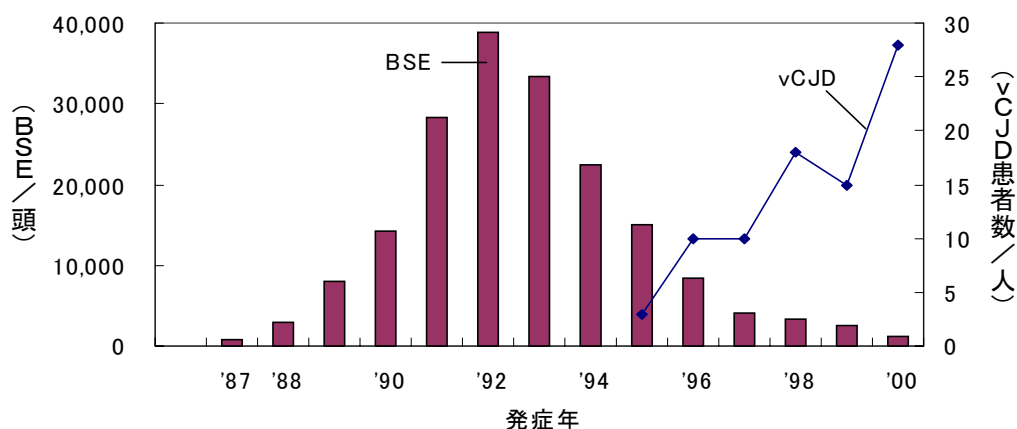
- ①ヒト成長ホルモンの投与を受けた者
- ②硬膜移植歴がある者
- ③角膜移植歴がある者
- ④CJD 及びその類縁疾患の家族歴がある者
- ⑤CJD 及びその類縁疾患と医師に言われたことのある者
- ⑥1980 年以降、英国、アイルランド、スイス、スペイン、ドイツ、フランス、ポルトガル、ベルギー、オランダ、イタリアの 10 カ国に通算 6 ヶ月以上の滞在歴を有する者。

3. vCJD（バリエント型 CJD、変異型 CJD）

1) 概 要

- (1) 英国で 1996 年に報告された vCJD は、BSE に罹患した牛からヒトに感染した新しく発生したプリオン病である。
- (2) BSE は減少しているが、vCJD は最近、急速に患者数が増加して、全世界で百余名に達している（図 9）。

図 9 英国の BSE と vCJD の年次発生数



- (3) 若年者が多く、精神症状、感覚障害で発症し、緩徐に進行する。
- (4) 脳波では PSD がみられない。
- (5) MRI では視床枕に信号異常が見られる。
- (6) 脳病理では florid plaque が認められる。
- (7) 末梢組織（リンパ節、虫垂、扁桃）にも異常プリオン蛋白が証明されており、血液を介しての伝播の危険性が指摘されている。
- (8) 英国以外にフランス、アイルランド、香港でも vCJD 患者が発生している。

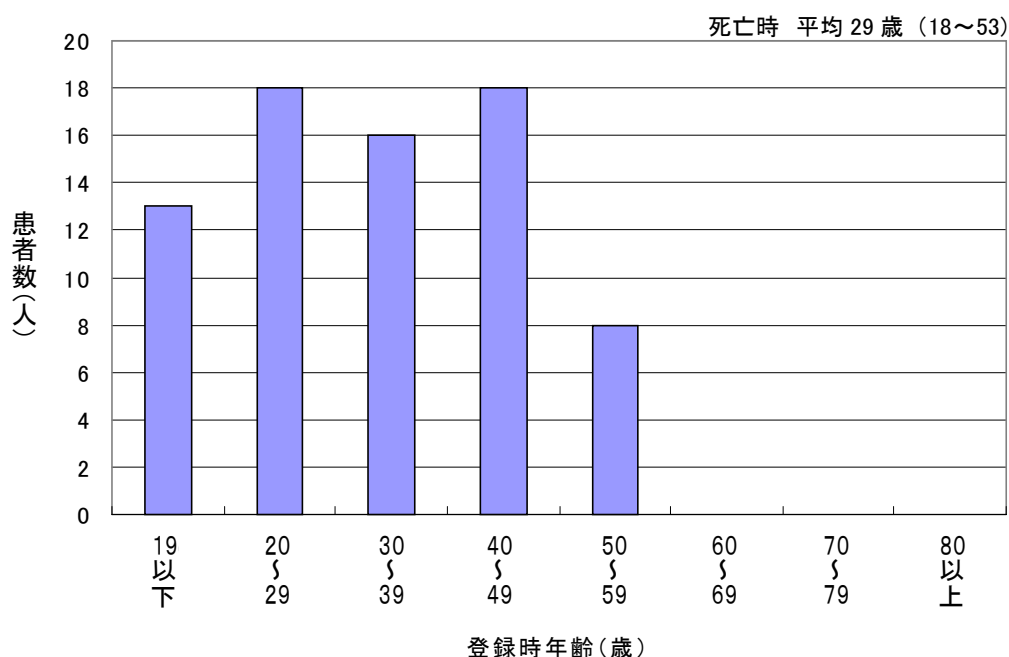
2) vCJD の発生の経緯と背景

1996 年 3 月、英国の海綿状脳症諮問委員会が、1985 年から爆発的に発生している BSE から感染した可能性がある新しい病型の CJD 患者の発生が認められたと発表し、世界に衝撃を与えた⁵⁵⁾。BSE は 1985 年に英国で最初の罹患牛が認められてから、1992 年には年間約 3,600 頭の発生をみたが、その後は減少し、2000 年には千数百頭となっている。それにもかかわらず英国での vCJD の患者は年間 23% ずつ増加しており、2001 年 12 月には 113 例に達している⁵⁶⁾ (図 10)。BSE は英国以外のヨーロッパでも徐々に発生が認められてきており、vCJD 患者もフランスで 4 例、アイルランド、香港でも 1 例ずつ報告されている。香港例は、長期間英国に滞在した症例からの発症である。このような vCJD の発生国の拡大は世界に新たな脅威を投げかけている。

3) vCJD の特徴

発症年齢、罹病期間：若年発症と経過が長いのが特徴にあげられている。死亡時の年齢は 12～74 歳（平均 29 歳）であり、孤発性 CJD が平均 63 歳であるのに比して、はるかに若年発症である。以下に、Will らによる vCJD の登録時年齢を示す⁵⁷⁾ (図 10)。

図 10 vCJD の登録時年齢 (Will et al, 2000³⁾より)



罹病期間は平均 18 ヶ月（8～38 ヶ月）で、進行は孤発性 CJD より緩徐である。

初発症状：孤発性 CJD と異なり、潜行性(insidious)に発症し、抑うつ、不安、自閉、異常行動などの精神障害が主である（表3）。しばしば記憶障害や持続性の痛みを伴う顔面、上・下肢の感覚障害の随伴も認められる。

経過中の症状は全例に失調がみられ、舞踏運動、下肢のジストニア、全身のミオクローヌスなどの不随意運動、眼球上方注視障害も多く、末期の症状は孤発性 CJD と同様に進行性の痴呆を呈し、最後には 57% の患者が無動性無言に陥っている（表4）。

脳波では基礎律動の異常が全例に認められるが、CJD に特徴とされる PSD は認められない。

髄液では、14-3-3 蛋白が 57% の症例に陽性である。

MRI では視床枕(pulvinar)に異常信号が認められることがあり（77%）、特に拡散強調画像(DWI)で検出されやすい。この所見は特徴的なことからホッケーのスティック像とも呼ばれている（図4）⁵⁸⁾。

表 3 vCJD と CJD との差異

	CJD	vCJD
発症年齢	44～70(平均 63)歳	12～74(平均 29)歳
発現様式と経過	急性、急速に進行	insidious onset、緩徐な進行
症状	食欲低下、倦怠 進行性痴呆、 ミオクローヌス	抑うつ、しびれ 行動異常、性格変化、 舞踏運動、小脳失調、 ミオクローヌス
脳波上の PSD	ほぼ 100%	なし
MRI	基底核	pulvinar
病理・病変分布	大脳皮質、小脳	基底核、視床に強い
kuru 斑	シナプス型(びまん性)	kuru 斑、無数に出現 (florid plaque)
プリオン蛋白	1 型	2B 型、4 型

表 4 vCJD の臨床症状 (n=35)

臨床像	初発時の症状	経過中の症状
精神症状	22 ^a	34
感覚障害	7	24
四肢の疼痛	4/7	13/24
失調	3	35
健忘	6	29
不随運動	2	33 ^b
ジストニア	2	12
舞踏運動	0	20
ミオクローヌス	0	25
上方注視麻痺	0	14
痴呆	0	35
無動性無言	0	20

^a 数例は特別の精神症状なしに無関心や人格変化を示した

^b 2 例は臨床症状に関する情報が不十分だったため除外

4) vCJD の診断基準⁵⁷⁾

英国 CJD 諮問委員会の提唱により vCJD の診断基準は確実例(definite)、ほぼ確実例(probable)、疑い例(possible)と3段階に分けられている。確定診断には剖検または生検脳での免疫組織化学による異常プリオン蛋白の検出が最も重要である。

臨床的には若年発症、初発時には精神症状が主体で緩徐な経過を示すこと、脳波で PSD がみられなく、拡散強調画像で視床枕の高信号がとらえられることが重要である。

表5 vCJD の診断基準 (WHO, 2001)

I	
A. 進行性精神・神経障害	
B. 経過が6ヶ月以上	
C. 一般検査上、他の疾患が除外できる	
D. 医原性の可能性がない	
E. 家族性 CJD を否定できる	
II	
A. 発症初期の精神症状(抑うつ、不安症、無関心、自閉、錯乱)	
B. 痛みを伴う感覚障害	
C. 失調	
D. ミオクローヌス、舞踏運動、ジストニー	
E. 痴呆	
III	
A. 脳波で PSD 陰性	
B. MRI 特に拡散強調画像で両側視床枕の高信号	
IV	
A. 口蓋扁桃生検で異常プリオン陽性(扁桃生検は通常の検査としては勧められない。vCJD を疑う臨床症状があり、脳波で PSD がみられず、MRI においても異常がないケースでは、適応を検討する。)	
Definite:	I A (進行性精神・神経障害)と神経病理で確認したもの
Probable:	I + II の 4/5 項目+III A+III B 又は I +IV A
Possible:	I + II の 4/5 項目+III A

5) vCJD の病理⁵⁹⁾

肉眼的所見：特別な記載はない。

組織学的所見：海綿状態は視床、基底核などに著明で、小脳や大脳皮質でも、PrP^{Sc} の沈着部位に強い。

* 神経細胞脱落と gliosis は視床、小脳皮質などに強く、大脳皮質その他にも認められる。

* 白質病変は弱い、ない。

免疫染色：異常プリオン蛋白の多量の沈着が特徴で、大小の塊状、シナプス型沈着と florid plaque が出現する (図5E)。florid plaques とは unicentric plaque を、海綿状態の空胞

がとり囲み、野菊の花の形をとる。塊状沈着には kuru 斑様のものや、PAS 染色陽性の大形の斑状沈着が、小脳分子層を中心に認められる。synaptic-type のびまん性沈着は神経細胞周囲、空胞壁や血管周囲に強いこともある。また口蓋扁桃、腸管壁、脾などのリンパ装置の、主として濾胞樹状細胞（FDC）に異常プリオン蛋白が沈着する⁶⁰⁾（図5F）。これは他のヒトプリオン病ではみられないもので、末梢血への異常プリオン蛋白の流入が、防疫上問題となった所以である。

6) vCJD と BSE

疫学、および種々の研究結果から vCJD と BSE とは同一の感染因子が原因であることが示されている。疫学的には BSE の発生病以外では vCJD の発生はみられておらず、さらに BSE 由来の食品で汚染された食品が出回っていた時期(1984～1986)から最初の vCJD 患者の発生時期(1994～1996)までは 10 年間あり、考えられる潜伏期と一致している。

vCJD ではプリオン蛋白の電気泳動パターンが BSE からのプリオン蛋白と同一であり(2 型)、孤発性 CJD（1 型）とは異なっている⁶¹⁾。vCJD 患者の脳を接種したマウスの潜伏期、症状、経過が孤発性 CJD を接種したマウスとは異なっており、BSE 接種マウスと類似していたこと、病理像などから牛からヒトに伝達した可能性を裏付けることとなった。

7) vCJD と血液を介しての感染

最近、vCJD の患者が神経症状が発現する 8 ヶ月前に、虫垂炎のため、虫垂摘出術を受けているケースがあり、この虫垂の免疫組織化学で、リンパ濾胞中の樹状濾胞細胞内にプリオン蛋白が証明された⁶²⁾。未発症者の腸管リンパ組織中にプリオン蛋白が存在することから、血液を介しての中樞神経系へのプリオンの伝達が考えられる。同時に血液による感染の危険性も示唆しており、手術器具を介しての感染の拡大、あるいは献血の際のスクリーニングに新たな問題を投げかけている。

以上の結果から、vCJD の患者では血液を介しての感染の可能性を完全に否定できないことから、わが国では献血時の問診票で英国、アイルランド、スイス、スペイン、ドイツ、フランス、ポルトガル、ベルギー、オランダ、イタリアに通算 6 ヶ月以上の滞在歴がある者からの献血を念のため排除している。

文 献

- 1) Zerr I, Posshiari M, Collins S, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000, 55:811-815.
- 2) Kitamoto T, Shin RW, Doh-ura K, Tomokane N, Miyazono M, Muramoto T, Tateishi J. Abnormal isoform of prion proteins accumulates in the synaptic structures of the central nervous system in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol.* 1992, 140:1285-1294.
- 3) Kitamoto T, Doh-ura K, Muramoto T, Miyazono M, Tateishi J. The primary

- structure of the prion protein influences the distribution of abnormal prion protein in the central nervous system. *Am J Pathol.* 1992 141:271-277.
- 4) Parchi P, Capellari S, Chin S, Schwarz HB, Schechter NP, Butts JD, Hudkins P, Burns DK, Powers JM, Gambetti P. A subtype of sporadic prion disease mimicking fatal familial insomnia. *Neurology.* 1999, 52:1757-1763.
 - 5) Yamashita M, Yamamoto T, Nishinaka K, Udaka F, Kameyama M, Kitamoto T. Severe brain atrophy in a case of thalamic variant of sporadic CJD with plaque-like PrP deposition. *Neuropathology.* 2001, 21:138-143.
 - 6) Kawasaki K, Wakabayashi K, Kawakami A, Higuchi M, Kitamoto T, Tsuji S, Takahashi H. Thalamic form of Creutzfeldt-Jakob disease or fatal insomnia? Report of a sporadic case with normal prion protein genotype. *Acta Neuropathol (Berl).* 1997, 93:317-322
 - 7) Kitamoto T, Tateishi J. Human prion diseases with variant prion protein. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1994, 343:391-398
 - 8) Nagashima T, Okawa M, Kitamoto T, Takahashi H, Ishihara Y, Ozaki Y, Nagashima K. Wernicke encephalopathy-like symptoms as an early manifestation of Creutzfeldt-Jakob disease in a chronic alcoholic. *J Neurol Sci.* 1999, 163:192-198.
 - 9) Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretzschmar H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol.* 1999, 46:224-233.
 - 10) Miyazono M, Kitamoto T, Doh-ura K, Iwaki T, Tateishi J. Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129 polymorphism (valine): a comparative study of patients with codon 102 point mutation or without mutations. *Acta Neuropathol (Berl).* 1992, 84:349-354.
 - 11) Shibuya S, Higuchi J, Shin RW, Tateishi J, Kitamoto T. Codon 219 Lys allele of PRNP is not found in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol.* 1998, 43:826-828
 - 12) 磯崎英治、宮本和人、鏡原康裕ほか。前頭葉性痴呆を示し、96 bp の過剰塩基挿入が証明された CJD. *Dementia* 1994, 8:363-371.
 - 13) Oda T, Kitamoto T, Tateishi J, et al. Prion disease with 144 base pair insertion in a Japanese family line. *Acta Neuropathol* 1995, 90: 80-86.
 - 14) 水島節雄、石井ケイコ、西丸甫夫. 老年痴呆とまぎらわしいプリオン病。168 塩基対挿入例。 *Dementia* 1994, 8:380-390
 - 15) Zeidler M, Gibbs CJ and Meslin F. WHO manual for strengthening diagnosis and surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease. WHO, Geneva, 1998

- 16) Hsiao K, Baker HF, Crow TJ, et al. Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Sträussler syndrome. *Nature* 1989, 338:342-345.
- 17) Doh-ura K, Tateishi J, Kitamoto T, et al. Creutzfeldt-Jakob disease patients with congophilic kuru plaques have the missense variant prion protein common to Gerstmann-Sträussler syndrome. *Ann Neurol* 1990, 27: 121-126.
- 18) Kitamoto T, Yamaguchi K, Doh-ura K, et al. A prion protein missense variant is integarted in kuru plaque cores in patients with Gerstmann-Strässler syndrome. *Neurology* 1991, 41: 306-310.
- 19) Doh-ura K, Tateishi J, Sasaki H, Kitamoto T, Sakaki Y. Pro→Leu change at position 102 of prion protein is the most common but not the sole mutation related to Gerstmann-Straussler syndrome. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989 , 163:974-979.
- 20) Tanaka Y, Minematsu K, Moriyasu H, Yamaguchi T, Yutani C, Kitamoto T, Furukawa H. A Japanese family with a variant of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997, 62:454-457.
- 21) Kitamoto T, Amano N, Terao Y et al. A new inherited prion diseaes (PrP-P105L mutation) showing spastic paraparesis. *Ann Neurolo* 1993, 34: 808-813.
- 22) Yamada M, Itoh Y, Fujigasaki H et al. A missense mutation at codon 105 with codon 129 polymorphism of the prion protein gene in a new variant of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Neurology* 1993, 43: 2723-2724.
- 23) 一宮洋介、飯塚礼二、岩本典彦ほか。老年痴呆と紛らわしいプリオン病。コドン 145 変異症例。 *Dementia* 8: 391-396, 1994
- 24) Kitamoto T, Iizuka R, Tateishi J. An amber mutation of prion protein in Gerstmann-Straussler syndrome with mutant PrP plaques. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993, 192:525-531
- 25)Ghetti B, Piccardo P, Spillantini MG, Ichimiya Y, Porro M, Perini F, Kitamoto T, Tateishi J, Seiler C, Frangione B, Bugiani O, Giaccone G, Prelli F, Goedert M, Dlouhy SR, Tagliavini F. Vascular variant of prion protein cerebral amyloidosis with tau-positive neurofibrillary tangles: the phenotype of the stop codon 145 mutation in PRNP. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996, 93:744-748.
- 26) Nagayama M, Shinohara Y, Furukawa H, Kitamoto T. Fatal familial insomnia with a mutation at codon 178 of the prion protein gene: first report from Japan. *Neurology.* 1996, 47:1313-1316.
- 27) Medori R, Montagna P, Tritschler HJ, LeBlanc A, Cortelli P, Tinuper P, Lugaresi E, Gambetti P. Fatal familial insomnia: a second kindred with mutation of prion protein gene at codon 178. *Neurology.* 1992, 42:669-670.

- 28) Tateishi J, Brown P, Kitamoto T, Hoque ZM, Roos R, Wollman R, Cervenakova L, Gajdusek DC. First experimental transmission of fatal familial insomnia. *Nature*. 1995, 376:434-435.
- 29) Ishida S, Sugino M, Koizumi N, Shinoda K, Ohsawa N, Ohta T, Kitamoto T, Tateishi J. Serial MRI in early Creutzfeldt-Jacob disease with a point mutation of prion protein at codon 180. *Neuroradiology*. 1995, 37:531-534.
- 30) Hitoshi S, Nagura H, Yamanouchi H, Kitamoto T. Double mutations at codon 180 and codon 232 of the PRNP gene in an apparently sporadic case of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*. 1993, 120:208-212
- 31) Matsumura T, Kojima S, Kuroiwa Y, Takagi A, Unakami M, Kitamoto T. [An autopsy-verified case of Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129 polymorphism and codon 180 point mutation]. *Rinsho Shinkeigaku*. 1995, 35:282-285.
- 32) 赤井淳一郎：クロイツフェルト・ヤコブ病。星和書店、東京、pp102～108、1984。
- 33) 川井 充、高津成美、間宮康喜ほか。神経内科 1981, 15:165-171
- 34) Inoue I, Kitamoto T, Doh-ura K, et al. Japanese family with Creutzfeldt-jakob disease with codon 200 point mutation of the prion protein gene. *Neurology* 1994, 44:299-301.
- 35) 岩淵 潔、遠藤青磁、萩元 浩ほか。コドン 200 の変異(Glu→Lys)をもつプリオン病の2家系。脳神経 1994, 46:349-354.
- 36) Hainfellner JA, Parchi P, Kitamoto T, Jarius C, Gambetti P, Budka H. A novel phenotype in familial Creutzfeldt-Jakob disease: prion protein gene E200K mutation coupled with valine at codon 129 and type 2 protease-resistant prion protein. *Ann Neurol*. 1999, 45:812-816.
- 37) Furukawa H, Kitamoto T, Hashiguchi H, Tateishi J. A Japanese case of Creutzfeldt-Jakob disease with a point mutation in the prion protein gene at codon 210. *J Neurol Sci*. 1996, 141:120-122.
- 38) Ripoll L, Laplanche JL, Salzmänn M, Jouvét A, Planques B, Dussaucy M, Chatelain J, Beaudry P, Launay JM. A new point mutation in the prion protein gene at codon 210 in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 1993, 43:1934-1938.
- 39) Pocchiari M, Salvatore M, Cutruzzola F, Genuardi M, Alloatelli CT, Masullo C, Macchi G, Alema G, Galgani S, Xi YG, et al. A new point mutation of the prion protein gene in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 1993, 34:802-807.
- 40) Shimizu T, Tanaka K, Tanahashi N, Fukuuchi Y, Kitamoto T. [Creutzfeldt-Jakob disease with a point mutation at codon 232 of prion protein-a case report]. *Rinsho Shinkeigaku*. 1994, 34:590-592.
- 41) Hoque MZ, Kitamoto T, Furukawa H, Muramoto T, Tateishi J. Mutation in the prion

- protein gene at codon 232 in Japanese patients with Creutzfeldt-Jakob disease: a clinicopathological, immunohistochemical and transmission study. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1996, 92:441-446
- 42) Prichard J, Thadani V, Kalb R, et al. Rapidly progressive dementia in a patient who received a cadaveric dura mater graft. *MMWR* 1987, 36:49-55.
 - 43) Miyashita K, Inuzuka T, Kondo H, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in a patient with a cadaveric dural graft. *Neurology* 1991, 41: 940-941.
 - 44) 厚生省調査研究「クロイツフェルト・ヤコブ病等に関する緊急全国調査研究班」研究報告書（班長 佐藤 猛）、1997年3月
 - 45) Sato T, Hoshi K, Yoshino H, et al. Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts: Japan, January 1979- May 1996. *MMWR* 1997, 46:1066-1069.
 - 46) Hoshi K, Yoshino H, Urata J, et al: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts in Japan. *Neurology* 2000, 55: 718-721.
 - 47) Takashima S, Tateishi J, Taguti Y et al: Creutzfeldt-Jakob disease with florid plaque after cadaveric dural graft in a Japanese woman. *Lancet* 1997, 350:865-867.
 - 48) Shimizu S, Hoschi K, Muramoto T, et al.: Creutzfeldt-Jakob disease with florid-type plaques after cadaveric dura mater grafting. *Arch Neurol* 1999, 56: 357-362.
 - 49) 佐藤 猛。プリオン病：21世紀に向けての課題、*順天堂医学* 2001、46: 311-321.
 - 50) Nakamura Y, Yanagawa H, Kitamoto T, et al. Epidemiologic features of 65 Creutzfeldt-Jakob disease patients with a history of cadaveric dura mater transplantation in Japan. *Epidemiol Infect* 125: 201-205, 2000
 - 51) Yamada S, Aiba T, Endo Y, Hara M, Kitamoto T, Tateishi J. Creutzfeldt-Jakob disease transmitted by a cadaveric dura mater graft. *Neurosurgery*. 1994, 34:740-743
 - 52) Brown P, Preece JP, Brandel T, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millenium. *Neurology* 2000, 55: 1075-1081.
 - 53) Créange A, Gray F, Cesaro P, et al. Creutzfeldt-Jakob disease after liver transplantation. *Ann Neurol* 1995, 38: 260-272.
 - 54) Houston F, Foster DJ, Chong A, et al. Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* 2000, 356:999-1000.
 - 55) Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996, 347:912-925.
 - 56) Department of Health, UK. www.doh.gov.uk, 3, December, 2001
 - 57) WHO. www.who.int, 2001
 - 58) Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, et al. The pulvinar sign on magnetic imaging in

- variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 2000, 355:1412-1414.
- 59) Ironside JW, Head MW, Bell JE, McCardle L, Will RG. Laboratory diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Histopathology*. 2000, 37:1-9.
- 60) Hill AF, Zeidler M, Ironside J, Collinge J. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet*. 1997, 349:99-100.
- 61) Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature*. 1996, 383:685-690.
- 62) Hilton DA, Fawcett E, Edwards P, et al. Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1998, 352:703-704.

第 4 章 プリオン病の治療

特異的な治療法はなく、合併症に対する対症療法が主体となる。

- 1) ミオクロノススが著しいときには、クロナゼパムやジアゼパムを投与する。ただし、ミオクロノススに対する薬剤投与によって意識障害が強まることがあるので、薬剤の投与は控えめにする。
- 2) 嚥下障害のため経口摂取が不可能となり、栄養の補給のため経管栄養を行うことが多い。
- 3) 関節拘縮が問題となるため、関節可動域訓練を施行することが望ましい。四肢の痙直が強く、体位交換や清拭などの看護に困難な時には、バクロフェンを投与することがある。
- 4) 褥瘡や気道・尿路感染の合併に注意する。

動物実験では抗真菌剤 AmphotericinB、抗癌剤 iododoxorubicin、アミロイド蛋白結合色素 Congo red が感染動物の生存期間を延長したり、発症を遅らせたりしたとの報告はあるが、これらの薬剤はいずれも毒性が強い。AmphotericinB を CJD 症例に投与した報告はあるが、有効性は確認されなかった。

最近のトピックスとして、キナクリンあるいはプリオン蛋白に対する抗体がプリオン感染細胞系およびトランスジェニック動物モデルを用いた系で有効と報告されている^{1~3)}。

看護と治療に際しての感染防止の注意は別項にて説明する。

文 献

- 1) Korth C, May BC, Cohen FE, Prusiner SB. Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001, 98:9836-9841.
- 2) Peretz D, Williamson RA, Kaneko K, Vergara J, Leclerc E, Schmitt-Ulms G, Mehlhorn IR, Legname G, Wormald MR, Rudd PM, Dwek RA, Burton DR, Prusiner SB. Antibodies inhibit prion propagation and clear cell cultures of prion infectivity. Nature. 2001, 412:739-743.
- 3) Heppner FL, Musahl C, Arrighi I, Klein MA, Rulicke T, Oesch B, Zinkernagel RM, Kalinke U, Aguzzi A. Prevention of scrapie pathogenesis by transgenic expression of anti-prion protein antibodies. Science. 2001, 294:178-182.

第5章 プリオン病の検査

①臨床検査

1. 髄液検査

髄液検査としては、神経細胞の破壊に伴って神経細胞から遊離する蛋白を測定することが有効である。Enolase、14-3-3などが診断的価値が高い。

しかしながら現時点では、プリオン病の確定診断にいたる血液・髄液検査はない。

2. 脳波

PSD (Periodic synchronous discharges) の存在が有名であるが、これは古典的 CJD にほばかぎられた所見である。その他の脳波所見として重要なのは PSD がなくても、脳の器質的変化を示唆するような徐波の存在が上げられる。注意しなければいけない症例として、コドン 105 変異の GSS においては、病末期まで α 波が認められることがある。

3. 脳の画像検査

初期診断として、有効なのは MRI 検査である。基底核部が T2 強調画像で High になる症例が認められる。基底核部の異常は FLAIR や Diffusion で強調されることが多いので、基底核部の異常が認められた場合には、FLAIR や Diffusion を試すのは有効である。

4. プリオン蛋白遺伝子検索

プリオン蛋白遺伝子解析は、プリオン病の診断にとって重要な検査である。遺伝子検索で臨床的に診断が可能なのは家族性プリオン病に限られている。しかし、遺伝子変異の存在しない孤発性プリオン病においても、プリオン蛋白のコドン 129 とコドン 219 の解析は重要な意味をもつ。コドン 129Met/Met で脳波で PSD がみられると古典的 CJD として経過し、PSD が認められないと視床型 CJD を考えなくてはならない。また、コドン 129 が Val/Met または Val/Val であった症例では、脳波で PSD が認められなくてもプリオン病として取り扱う必要があることなど、コドン 129 の解析はプリオン病の臨床診断にとって非常に重要である。またコドン 219 の解析は、コドン 219Lys が検出されると、孤発性プリオン病としての診断の可能性が低くなり、その他の疾患を考慮しなければならない。ただし、コドン 219Lys が認められても、硬膜移植後の CJD や家族性プリオン病のなかでコドン 102 の GSS、コドン 200 の家族性 CJD ではプリオン病を発病した症例が存在するので、コドン 219Lys に関しては、孤発性 CJD の診断の際の考慮とするのが適当である。

②特殊検査（異常プリオン蛋白の検出）

1. 異常プリオン蛋白の検出法（Western blot 法）

異常プリオン蛋白の検出法として、最も確実に再現性が認められる方法である。単に脳ホモジネートを Proteinase K（蛋白分解酵素、プロテアーゼの一つである）で処理するだけでも検査としては十分であるが、異常プリオン蛋白の濃度が低い症例（特に孤発性プリオン病の視床型 CJD や家族性プリオン病のなかの FFI やコドン 180 の変異例）では、界面活性剤存在下で不溶性分画として濃縮する必要がある。Western blot 法では、さらに異常プリオン蛋白のタイピングが可能である。異常プリオン蛋白は、Proteinase K 処理後にその分子量によって大きく 2 つに分類される^{1~3)}。

2. 異常プリオン蛋白の検出法（切片の免疫染色）

オートクレーブを用いた前処理法の導入後、ほぼすべての症例で異常プリオン蛋白を検出することに成功している。ここでは、その検出法が利用可能なように、テクニカルな点を記載する。

1) 切片のオートクレーブ処理⁴⁾

- (1) 脱パラフィン後、切片を水洗してからオートクレーブ処理を行う。切片を、種類に応じて種々の濃度（1mM、2mM、または 3mM）の塩酸溶液に入れ、121℃で 10 分間オートクレーブ処理を行う。またオートクレーブから切片の入った溶液を出した後、30～60 分間かけて室温に戻している。
- (2) 塩酸濃度は、それぞれの切片によって異なるというのが最も重要な点である。剖検後 2 週間程度の固定脳では、1～3mM の濃度で最良の結果が得られるはずであるが、固定期間が長期に及ぶ症例では、30mM や 100mM まで塩酸濃度を上げないといけない切片がある。塩酸濃度は、組織破壊が起こる一歩手前の濃度が最も適当であるので、こまめに最適な塩酸濃度をチェックする必要がある。
- (3) オートクレーブ処理を行う容器は、ステンレススチールの深型容器に 600ml の蒸留水を入れ、濃塩酸（10 モル濃度）を 60 μ l 入れることで 1mM 塩酸を作製している。その塩酸溶液中に完全に切片が浸るようにして切片を入れる。切片は、染色バットを用いると同時に何枚でも処理可能である。

2) プリオン蛋白抗体

- (1) 免疫染色に用いる一次抗体は、3F4 というモノクローナル抗体が市販されている（Dako、岩井化学）。また、ポリクローナル抗体も市販されている（IBL）。一次抗体の希釈には、スキムミルクの 5% 溶液が効果的である。
- (2) 2 次抗体系は、ビオチンを使用しない系の方がよい結果が得られる。オートクレーブ処理によって内因性のビオチンが問題となり、大脳白質のミエリンが染色されることがある。ビオチンのブロックキットを用いても、十分除去されないことが多く、二次抗体系としては、ABC 法よりも PAP 法やその他の Envision 法などを用いる方法が薦められる。

3. 扁桃のバイオプシー（vCJD を疑った場合）

適 応： vCJD は、中枢神経系以外にもリンパ組織の濾胞樹状細胞で異常プリオン蛋白が沈着することが知られている。このリンパ組織のなかで、もっとも検出率の高いのが扁桃である。vCJD 以外のプリオン病では、扁桃では異常プリオン蛋白が検出できず、またこの手術検査は、出血が多い手技であるので検査適応を十分検討した上で行うべきである。

手術方法： 扁桃切除術に準じた量の組織が必要である。切除術に用いる器具は、使い捨てのものをを用いるのが望ましい。器具の滅菌に関しては、消毒法を参照。

組織の取り扱い： 陽性の結果のためには、十分な組織量が必要である。ニードルバイオプシーでは、陰性であっても確実な陰性とは評価できない。扁桃切除術に準じ、組織を切除後、その半分を中性ホルマリン溶液に固定する。このホルマリン固定は必ず必要で、2日間程度の固定の後、蟻酸処理を行い、水洗後、パラフィン包埋し切片を作製する。感染性の問題から、凍結切片の作製は避けるべきであり、また蟻酸処理は切片の感染性を消失させるのになくってはならない。切片は免疫染色を行い、異常プリオン蛋白の検出を行う。また、切除後の残りの半分の組織は、 -80°C で凍結し、凍結組織から Western Blot 法で直接異常プリオン蛋白を証明する。

検査法のトピックス

異常プリオン蛋白の直接の証明は、現時点では中枢神経系とリンパ装置の濾胞樹状細胞に限られる。待望されるのは、血液、髄液などからの異常プリオン蛋白の検出である。2001年に相次いで注目すべき検査方法が報告され、今後更なる研究の進展が望まれる。

- ・異常プリオン蛋白の試験管内増幅：Nature に報告された方法で、異常プリオン蛋白を種（たね）にして正常プリオン蛋白を加え、超音波処理をすると異常プリオン蛋白の性質を有するプリオン蛋白が増えるというものである。報告されたのは、もとの異常プリオン蛋白が3%で、新しくできた異常型が97%というものである。今後必要な検討として、実際に血液など異常プリオン蛋白がごく少量しか存在しない状態で、この方法が有効なのかという点と、もう一つは新しく異常型になったプリオン蛋白は本当に感染性の増幅も見られるのかという点である⁵⁾。
- ・異常プリオン蛋白の尿での検出：J. Biol. Chem.で報告されたもので、異常プリオン蛋白が尿中で検出できたというレポートである。レポートでは、ヒト以外にもほとんど全ての動物種で検出可能であると述べている。本来、感染性が低いまたはほとんど存在しないと考えられる尿で、 PrP^{Sc} を検出し得たというのは驚きに値する。しかしながら、著者らも述べているように、この尿の PrP^{Sc} は、どうも特別であり UPrP^{Sc} として記載されている。理由は、この尿の分画には感染性が証明できなかったからである⁶⁾。

文 献

- 1) Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretzschmar H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol.* 1999, 46:224-233.
- 2) Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature.* 1996, 383:685-690.
- 3) Parchi P, Capellari S, Chen SG, Petersen RB, Gambetti P, Kopp N, Brown P, Kitamoto T, Tateishi J, Giese A, Kretzschmar H. Typing prion isoforms. *Nature.* 1997, 386:232-234.
- 4) Kitamoto T, Shin RW, Doh-ura K, Tomokane N, Miyazono M, Muramoto T, Tateishi J. Abnormal isoform of prion proteins accumulates in the synaptic structures of the central nervous system in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol.* 1992, 140:1285-1294.
- 5) Saborio GP, Permanne B, Soto C. Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. *Nature.* 2001, 411:810-813.
- 6) Shaked GM, Shaked Y, Kariv-Inbal Z, Halimi M, Avraham I, Gabizon R. A protease-resistant prion protein isoform is present in urine of animals and humans affected with prion diseases. *J Biol Chem.* 2001, 276:31479-31482.

第 6 章 プリオン病感染因子の滅菌法

プリオン病はその他の感染症と全く異なる新しいタイプの感染症である。従来の常識としての滅菌法は無効であることが多く、プリオン病の滅菌法は特別のものとして各施設で導入すべき課題である。

①完全な滅菌法^{1, 2)}

1. **焼却**：最も完全である。
2. **蟻酸処理**：60%以上の濃度の蟻酸で、室温 2 時間処理で感染性は認められなくなる。
60%と 80%濃度で室温 2 時間処理で有効という結果であったが、WHO などでは 1 時間処理でも十分であると推奨している。蟻酸によって、金属製品などは腐食するので注意が必要である。
3. **SDS (Sodium Dodecyl Sulfate) 処理**：3 % SDS 溶液で、100℃ 3 分間で完全に感染性は消滅する。大切なことは、SDS の濃度ではなく処理温度である。60℃では 2 時間処理しても効果が得られない、必ず 100℃で処理することが大切である。沸騰状態を確認後 3 ～ 5 分間の処理時間で十分である。この方法は、その他の方法と比べて簡便であり、比較的金属腐食なども起こりにくい。ただし、処理後金属を長期間溶液中につけたままにすると腐食が起こるので、翌日には水洗いすべきである。
4. **その他の処理**：刺激臭が強かったり、またかなりの蛋白変性剤でもあるのであまり推薦できないが、完全に感染性をなくす処理法を紹介しておく。いずれも、処理時間は 2 時間である。
 - ・塩酸グアニジン、7 M
 - ・グアニジンチオシアネート、3 M
 - ・トリクロロアセテート、3 M
 - ・フェノール、50%以上

②不完全ながら有効な処理（感染性を 0.1%以下にするもの）

1. **オートクレーブ処理**：できる限り高温で使用するのが有効。例えば、132℃で 1 時間。
2. **水酸化ナトリウム処理**：1 N の水酸化ナトリウムで 2 時間処理。一般的には 2 N が用いられているが、我々の経験では 2 N よりも 1 N の方が有効であった。完全な滅菌法が使えないような、テーブルなどを拭くときに利用可能である。
3. **次亜塩酸ナトリウム処理**：1 ～ 5 % の濃度で、室温 2 時間。刺激臭が強い。金属製品に関しては、腐食傾向が強い。

③無効な従来の滅菌法

誤解のないように、あえて無効な従来の滅菌法を列挙しておく。

- ・ガス滅菌
- ・100℃程度の高温処理
- ・UV 照射
- ・ホルマリン固定

④滅菌物別の具体例

- 1) 手術器具等、金属類：SDS 煮沸法が最も有効である。SDS 煮沸処理後、オートクレーブ処理を行えばさらに完全である。
- 2) 燃える物：焼却が完全である。焼却に至るまでの安全性を確保するために、オートクレーブ処理を行うべきである。
- 3) ガラス器具等：SDS 煮沸処理などが応用できない壊れやすいものは、60%以上の濃度の蟻酸が有効である。
- 4) 実験機、解剖台、手術台、床等：あまりにも大きく蟻酸など刺激臭が強いものの滅菌に対する考え方は、まず汚染しないようにポリエチレンろ紙で覆うことが大切である。それでも、汚染したと考える場合には、1N の水酸化ナトリウムで清拭することを薦める。もちろん、従来からの次亜塩素酸ナトリウムでも清拭可能であるが、かなりの刺激臭を伴う。

文 献

- 1) Tateishi J, Tashima T, Kitamoto T. Inactivation of the Creutzfeldt-Jakob disease agent. *Ann Neurol.* 1988, 24:466.
- 2) Tateishi J, Tashima T, Kitamoto T. Practical methods for chemical inactivation of Creutzfeldt-Jakob disease pathogen. *Microbiol Immunol.* 1991, 35:163-166.

第 7 章 プリオン病の感染防御

①臓器別感染性について

プリオン病の感染防御のためには、まず組織別の感染性の分布を理解しなければならない。つまり、感染性がどの組織に高いのか、感染性が低い組織はどの部位かという情報が必要である。以下に表にしたのは WHO がまとめたものである¹⁾。

表 6 プリオン病臓器別感染性

組織	ヒト・プリオン病	羊・ヤギ Scrapie
脳(中枢神経)	+++	+++
脊髄	++	+++
脊髄液	++	+++
眼球	+++	+++
末梢神経	(O)	+++
下垂体	NT	+++
脾臓	+	+++
リンパ節	+	+++
白血球	+	NT
血清	(O)	O
全血	O	±
骨髓	(O)	O
肺	+	±
肝臓	+	+
腎臓	+	O
膵臓	NT	O
胸腺	NT	±
腸管	(O)	+++
心臓	O	O
骨格筋	O	O
脂肪	(O)	NT
精巣	(O)	O
精液	(O)	O
卵巣	NT	+
子宮	NT	+
胎盤	(+)	(++)
羊水	(O)	(±)
臍胎血	(+)	NT
初乳	(+)	O
ミルク	(O)	(O)

この表の説明として、感染性の力価を表したものではないことを強調しておく。感染力価はヒト・プリオン病では測定できないため、感染が常に認められたものを+++として

いる。++は高い頻度で感染性が証明されたもの、+は感染実験によってばらつきのあるもの、±はまれに感染性が見られたもの、0は感染性がみられなかった臓器を示す。NTは検査が行われていないもの。()で表したのは、感染実験の回数の少ない臓器を示す。

実際的な表の見方の解説

臨床上で、CJD 患者を看護する場合、上の表から最も注意しなければならないのが脊髄液ということになる。脳脊髄液の採取にあたっては、十分な注意が必要である。脊髄液の採取にあたっては、針刺し事故より注意しなければならないのが直接眼に脊髄液が入る事故である。メガネの着用が肝要である。一方、臨床的には最も多い事故は、いわゆる針刺し事故である。全血、血清などの感染性はほとんどなく、現時点では針刺し事故後のヒトへの感染性が認められていない点を十分説明すべきである。ただし、現時点と限定したのは、この感染性の表がいわゆる孤発性 CJD に基づいたものであるからである。今後、わが国で英国の vCJD が認められるようになった場合、vCJD では全身のリンパ臓器に異常プリオン蛋白が証明されており、血液といえども安心できない。いずれにしろ、CJD の場合は発症予防可能なワクチンなどないのが現状であるので、ほとんど感染性がない血液を扱う際も厳重な注意が必要である。

②感染ルートに関して

感染性プリオン病、つまり、ヒトからヒトへ（動物からヒトへ）の感染が考えられる症例の蓄積によって、感染ルートに関することが明らかとなっている。また、動物実験によって实际的に感染ルートと発病の関係が明らかとなっている。

まず、誤解のないように以下の点を強調する。

- ・プリオン病は、空気感染しない。
- ・プリオン病は、通常の夫婦生活で感染しない。

現在までの疫学調査によって、上記の感染経路の存在しないことがわかっている。

それでは、感染ルートとしてより潜伏期間の短い（つまり発病しやすい）経路の順に列挙する。

1. **頭蓋内投与**：実験動物において最も発病までの潜伏期間の短い投与方法は頭蓋内投与である。脳外科手術に伴った硬膜移植後の CJD などがこれに相当する。CJD マウス株である福岡一株では、脳内投与後 120 日で発病する。
2. **血管内投与・腹腔内投与**：動物実験によって、次に効率の高いのは腹腔内投与である。福岡一株では、投与後 240 日で発病する²⁾。腹腔内投与と血管内（静脈内）投与、少し効率が悪く皮下投与などが中間的な感染ルート分類にあげられる。この感染ルートとして代表的なものは、下垂体ホルモン製剤投与後の CJD である。
3. **経口投与**：最も効率の悪い投与方法である。脳内投与に比べて、大量の感染因子が必要とされ、動物実験では 100 万倍以上の感染因子が必要と考えられている³⁾。ヒトでの、

この経路の代表的なものとして、古くはニューギニアの kuru、最近は英国の vCJD があげられる。

③患者の看護と感染防止策

- 1) 感染の危険性：診療、看護や介護などの日常的な接触や非侵襲的検査（例：X線検査、MRI など）では感染の危険性はない。
- 2) 入院、病室や介護施設での受け入れで感染を理由に差別されるようなことがあってはならない。
- 3) プリオン病患者の隔離は不要、一般病棟で看護ケアすることができる。個室は感染防御のためには不要であるが、慣習的には仕方ない場合がある。
- 4) 患者の看護、介護には一般の患者と同様で、特別な予防衣は必要ない。
しかし、褥瘡処置、あるいは患者が肺炎などで咳、喀痰が多いときには帽子、メガネ、マスク、手袋、ガウンを使用する。これらはなるべく使い捨て製品とする。
- 5) 注射、採血、髄液検査時の注意は肝炎での注意と同様で針刺し事故に注意する。
その他、理髪、爪切り、口腔内の洗浄、入れ歯のブリッジの入れ替えなどの際、切傷に注意する。万一、血液で手が汚染されたときには流水で十分洗浄すること。
- 6) 眼が飛沫で汚染された場合、生理食塩水で十分、洗眼する。
- 7) 医療廃棄物（注射針、経管栄養器材、点滴チューブ、吸引チューブ、採血容器、褥瘡処置に使用したガーゼなど）は一般の患者のものと同じ規則に従って廃棄可能である。
体液で汚染されたものも（リネン類など）は廃棄可能なものは焼却廃棄し、廃棄不可能なものは、1～5%次亜塩素酸溶液に2時間浸した後、洗濯する。
- 8) 入浴：一般患者と共用の浴室でよく、感染拡大の危険はない。褥瘡などの滲出液で汚染されている場合はシャワー浴とする。
- 9) 排泄物：尿、便などの排泄物の処理は一般患者と同じである。喀痰などの吸引物は、吸引ビンの中に水酸化ナトリウム顆粒を加えて、最終濃度が1Nになるようにする。

④手術時の感染防御の基本的注意事項

1. 作業域を限定し、手術室内の汚染を最小限にする。
2. 手術用の使い捨て防水シートを敷いて行う。要は、血液、体液から保護することが重要である。丈夫なビニールシートでも構わない。実際的には、ポリエチレンろ紙 A（千代田テクノル）という 81cm×33m の防水シートをあらゆる汚染場所に敷いて保護している。
3. 執刀者の注意点
 - ・外科用手袋を2重に装着する。重要点は、執刀者が怪我をしないようにすることである。
 - ・噴出物を予防するために、メガネの着用は大切である。

- ・手術着は、すべて使い捨てとする。
- ・術衣などの使い捨てのものは、焼却廃棄する。焼却できないものは、1%SDS 溶液で煮沸後、オートクレーブ処理を行い、感染ごみとして廃棄。
- 4. メスなどはできるだけ使い捨てのものを使用する。
- 5. プリオン病の滅菌法の項目を参照し、各施設で応用可能な方法をあらかじめ検討すること。

⑤検査時の感染防御の基本的注意事項

1. 検査を行う医師、看護婦はマスクとメガネの着用をして、CJD 患者の体液、血液などが直接体内に入ることを防ぐ。
2. CJD サーベイランスの結果、CJD 患者の発病初期には不定愁訴のため内視鏡検査が行われた症例が存在することが明らかになった。内視鏡検査は、感染性の高い臓器を対象とするものではないが、現在確立されているプリオンの滅菌法を内視鏡の滅菌法として用いると、内視鏡の機能を損なう（内視鏡に対するダメージが大きく、使用不可能となる）ために、現時点では十分に洗浄をするしか方法がない。よって、CJD 患者を検査する内視鏡は、専用のものを用意するのが望ましい。特に、内視鏡検査時には、バイオプシーなど観血的検査を伴うことが多いので十分注意すべきである。なお、vCJD では、腸管のパイエル氏板の FDC にも異常プリオン蛋白が沈着しており、従来の CJD よりは、感染の機会が多いと考えなければならない。

⑥剖検時・病理標本作製時の感染防御の基本的注意事項

剖検時

1. 作業域を限定し、剖検室内の汚染を最小限にする。
2. 手術用の使い捨て防水シートを敷いて剖検する。要は、解剖時の血液、体液から剖検台を保護することが重要である。丈夫なビニールシートでも構わない。実際的には、ポリエチレンろ紙 A（千代田テクノル）という 81cm×33m の防水シートをあらゆる汚染場所に敷いて保護している。剖検は乾式で行う。
3. 執刀者の注意点
 - ・外科用手袋を 2 重に装着する。できればカットレジスタンスの金属の手袋、スペクトラ繊維の保護手袋の使用を薦める。重要点は、執刀者が怪我をしないようにすることである。外科用手袋の 2 枚着用は特に重要で、1 枚目が破損していることを経験する。綿の手袋をさらに使用することも、メスなどで傷つけるのには有効であるが、手術針には無効であるので、最後の糸縫いは特に慎重にすること。
 - ・噴出物を予防するために、使い捨てフェイス・シールドで顔面を保護すること。特に、メガネの着用は大切であり、プラスチック・ゴーグルなどを用意したほうがよい。

- ・解剖の際の保護服は、すべて使い捨てとする。体液などが直接かかる懸念のある個所では、防水の上っ張りを着用する。
 - ・剖検は、必ず2人以上で行う。最低でも1人は、手を下さず、嚴重に汚染箇所をチェックすべきである。
 - ・術衣などのディスポーザブルのものは、焼却廃棄する。焼却できないものは、1%SDS溶液で煮沸後、オートクレーブ処理を行い、感染ごみとして廃棄。
4. 一般臓器の摘出は最小限にとどめ、できればその場でブロック用に切り出す。血液、体液を体外に出さないような工夫が大切である。
 5. メスなどはできるだけディスポーザブルのものを使用する。
 6. 脳は汚染を避けるため最後に取り出す。
 - ・頭蓋骨開放は手鋸や電気鋸で行う。電気鋸を使用する場合は、頭蓋をビニール袋でカバーして行うほうがよく、可能な限り髄液などが外に飛散しないように注意する。
 - ・髄液、血液はできるだけペーパータオルで吸収しながら外に飛散しないように行う。
 - ・焼却可能、不可能なものに対する滅菌は前述のとおり。
 - ・剖検台など固定されているものは、使用後1N水酸化ナトリウム溶液、または10%次亜塩酸ナトリウム溶液で表面を繰り返し清拭し、その後水洗いを行う。

病理標本作成時の摘出臓器の扱い

1. 脳およびその他の組織は10%ホルマリンに入れ固定する。ホルマリン固定後も、脳組織は感染性を保持しているので、感染性と明記して保存する。
2. 凍結組織は、感染性組織であることを明記した密閉容器に入れ、鍵がかかり注意標識の付いた冷凍庫に保管する。
3. 臓器の切り出し、ブレインカッティングは安全キャビネットクラスI内か、ベンチシート（ポリエチレンろ紙）を敷いて、作業者の手、眼を保護して行う。作業は小さなポリエチレンろ紙でカバーしたトレイの中で行うと、汚染区域を最小限にすることができる。
4. 切り出した標本用の組織は、60%以上の濃度の蟻酸で、室温2時間処理で感染性は認められなくなる。60%と80%濃度で室温2時間処理で有効という結果であったが、WHOなどでは1時間処理でも十分であると推奨している。この処理で感染性は消失する。CJD脳のホルマリン標本は90%以上の1時間処理というのが一般的である。脳を標本作製用に切り出したブロックをそのままブロック作製用のカセットなどに入れ、90%の蟻酸で処理すればよい。脳の切り出したブロックの厚さは5mm以下が望ましい（蟻酸の浸透を考えるとできる限り、薄い脳ブロックが望ましい）。処理後は、感染性が消失したものとして、流水中で水洗可能である。蟻酸処理後は、十分水洗を行い、パラフィンブロック作製のロータリーなどの装置に入れる。以後のステップは、感染性がないブロックとして取り扱うことが可能であるので、CJD専用の必要はない。参考までに東北大学の以後のステップを記載しておく。

5. 組織のプロセッシングに用いた有機溶媒は、そのまま有機溶媒容器に廃棄可能である。ミクロトームはディスポーザブルの替え刃を使用し、ミクロトームの下にポリエチレンろ紙を引いている。薄切くずは、すべてポリエチレンろ紙の上に回収し、ポリエチレンろ紙ごと、オートクレーブ処理をして焼却廃棄する。このポリエチレンろ紙の使用は、その後の実験室の掃除などの手間を考えれば非常に有効である。ミクロトームの可動部は、SDSでの滅菌が可能である。

6. 薄切した切片の、脱パラフィンなどの処理は非感染の組織と同じ染色ビンで行っている。

重要点：パラフィンプロック作製前の蟻酸処理は、非常に重要である。過去のブロックでこの処理を行っていない場合も、パラフィンを溶かしてアルコールまで置換した状態で蟻酸処理を行い、再びパラフィンプロックを作製するように推奨する。確かに現在のところ、病理医や検査技師のCJDへの罹患率が有意に高いというデータは存在しないが、感染性を消失させる処理が存在し、その処理後も診断に必要な組織検索が免疫染色も含めて可能であるので、この蟻酸処理はルーチンに行うべきである。ただし、蟻酸処理を行ったブロックは硬くなりがちで、従来の薄切よりも困難である。

⑦家庭内での介護

基本的には、病院や介護施設での感染予防を参考にする。

一般的な介護では、感染することはない。重要な点は、血液、体液、傷（特に褥創）などに接する際に前述の患者の介護と感染防止策を参考にすることである。

体液、血液などで汚れた衣服、ガーゼなどは焼却可能な方法で廃棄するように自治体にあらかじめ相談しておく。

⑧死後の遺体の感染防御に関して

CJDに限らず、一般的には遺体に触れる際は手袋の着用が望ましい。

病理解剖が行われなかった患者さんの遺体に関しては、特別な注意事項はない。

病理解剖が行われた遺体に関しては、頭蓋骨を開け最も感染症の高い脳を取り出すため、理論的には感染症のある部分が一部露出する可能性があるため、病理解剖後の遺体に接するときは、特に十分な注意が必要となる。

火葬後は、特に感染症に関しての注意は必要ない。

⑨感染に関わるさまざまな要因（補足）

最後に実際的なことではないが、感染に関しての基礎的知識として補足しておく。

1. **種の壁：**同種の動物から感染するほうが、異種の動物からの感染よりも起こりやすい。これを種の壁と呼ぶ。ヒトの感染因子（プリオン）は、ヒトにとって最も危険であるということになる。この種の壁は、プリオン蛋白によってある程度説明可能である。ヒトとマウスのプリオン蛋白はそのアミノ酸配列で異なっている部位が存在する。ヒト

の感染因子をマウスに感染させるとマウスは 600 日以上の潜伏期間で発病する。しかし、マウスのプリオン蛋白遺伝子をなくし、完全にヒトのプリオン蛋白遺伝子に置換すると 200 日以内に発症するようになる。このように、種の壁はプリオン蛋白のアミノ酸配列の違いである程度説明できるようになっている。

2. 感染因子の種類 (Strain、株) : Scrapie や伝達性ミンク脳症⁴⁾ で確立されていた概念であるが、ヒトに関連して説明する。同じプリオン蛋白遺伝子 (同じアミノ酸配列) を持ちながら、全く異なる臨床病理像を示し、しかも感染性も異なるという現象が見られる。現在は、異常プリオン蛋白の 3 次構造が異なると考えられている。一つの例として、ヒトのプリオン病でコドン 129Met/Met で変異のない症例で、古典的 CJD となる症例と視床型 CJD となる症例があり、Proteinase K の切断点の違いによってタイプ 1 とタイプ 2 と区別されていることが、この株の違いに相当する⁵⁾。実際、感染性もヒト化マウスを用いた検索では、MM1 と MM2 はその感染性に違いがあることが明らかになっている。このように、全く同じ遺伝子型をもちながら感染性に違いがみられることから株という考え方が必要なのである。実際にヒトプリオン病は遺伝子型の異なる症例が多数存在するので、感染性の違いに関してはもっと複雑である。今後、ヒトにとっての感染性はそれぞれの遺伝子型のそれぞれの異常プリオン蛋白の三次構造に関して検討されなければならない。

3. 感染因子の濃度 : 感染性プリオン病の場合は、感染因子の濃度によって潜伏期間が異なる。動物実験から当然予想されることではあるが、濃度の高いほうが潜伏期間が短く、低濃度になるに従って潜伏期間が延長する。

文 献

- 1) WHO Manual for strengthening diagnosis and surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease. 1998.
- 2) Mohri S, Tateishi J. Host genetic control of incubation periods of Creutzfeldt-Jakob disease in mice. J Gen Virol. 1989, 70:1391-1400.
- 3) Prusiner SB, Cochran SP, Alpers MP. Transmission of scrapie in hamsters. J Infect Dis. 1985, 152:971-978.
- 4) Bessen RA, Marsh RF. Biochemical and physical properties of the prion protein from two strains of the transmissible mink encephalopathy agent. J Virol. 1992, 66:2096-2101.
- 5) Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretzschmar H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. Ann Neurol. 1999, 46:224-233.

第8章 プリオン病患者の看護、介護、ケア、医療福祉

①看 護

1. 疾患の理解、感染防止、家族指導

CJD は精神症状や小脳症状から発症し、数ヶ月で四肢の屈曲拘縮、けいれん、ミオクローヌスなどが生じ、寝たきり、さらに無動性無言となり、全く意思の疎通ができなくなる。急速な病状の増悪に家族は動転するので、療養上の助言だけでなく、精神的な支援も重要である。

感染防止は患者の血液、髄液が危険なだけであるので、別章の感染防止策を参考にし、家族にも説明する。隔離の必要はない。

2. 症状の観察

病初期の精神症状（不安、抑うつ、不眠、興奮性、異常行動など）と知能障害の内容と程度とを把握し、家族の対応について説明できるようにする。

小脳失調による歩行障害、転倒、視覚障害などについても注意する。

病状が進行するとけいれん、ミオクローヌス、振戦、筋強剛、腱反射亢進などが生じ寝たきりとなる。さらに嚥下障害・構音障害なども出現するので、誤嚥、拘縮、褥瘡、肺炎などに注意する。

無動性無言になり栄養も経管栄養となり、膀胱留置カテーテルも必要となる。

意思の疎通が不能となるが、ターミナルケアについても家族の相談にのれるよう疾患の予後について理解しておく。

3. 四肢の屈曲拘縮、全身管理

筋強剛、腱反射の亢進、徐皮質硬直などのため上肢は屈曲、下肢は伸展位をとることが多い。腋下、指間、股間などの清拭に注意し、湿疹を予防する。体位交換を定期的にして、褥瘡を予防する。

入浴かシャワー浴は定期的に行い、皮膚の清潔に努める。

嚥下障害のため、食事が摂取できなくなるが、経鼻栄養チューブで補給する。胃瘻造設の適応については、家族とよく話し合う。

喀痰の排泄が困難となるので、頻回の吸引が必要となる。タッピング、ネブライザーなども適宜行う。

②看護と感染防止策（P52 参照）

③病気の説明、家族の指導、告知

一般的にはプリオン病は急速に進行するので、病状に応じた速やかで適切な対応が必要となる。例えば病初期の精神症状（不安、不眠、興奮、無関心、幻覚など）に対する患者と家族への精神的なケアと適切な助言が大切である。

医療関係者の理解も必要で、感染に対する過度の不安から患者の差別など生じないように配慮する。

感染防止については前述の注意を説明し、過度の不安や恐怖心を抱かないよう十分説明する。

進行し、寝たきりとなったときの関節の拘縮予防、褥瘡防止、身体の清潔、口腔内の清潔、経管栄養、吸引、膀胱カテーテルなど看護、介護の際の注意は一般患者と同様である。寝具などリネン類が褥瘡などの血液で汚染されたときには1～5%次亜塩素酸溶液に2時間浸した後、洗濯する。

急速に痴呆が伸展し、意思の疎通ができなくなる恐れなど予後について家族に十分説明しておく。

④胃瘻の造設および外科治療

外科治療における手術器具の消毒は別章参照（プリオン病の滅菌法と手術時の注意事項）。

ただし、胃瘻造設の場合、内視鏡的手術は用いず、局所的開腹術で行う。器具の取り扱い、洗浄、汚染除去法については事前にスタッフに十分教育しておく。また、プリオン病患者の外科治療を行う際には、あらかじめ綿密な感染防御対策について打ち合わせをして、文書化したマニュアルの準備も必要である。

⑤歯科治療、外科治療

疫学的研究ではプリオン病患者の歯科処置を介する感染性プリオン蛋白の伝達の証拠は得られていない。しかし、別項の注意を参照して、可能な限り、予防的手段を講じておくべきである（プリオン病の滅菌法と手術時の注意事項）。

⑥在宅療養、介護施設への移行

在宅、あるいは介護施設へ患者を移行する場合、介護者、訪問看護婦、保健婦、ケアマネジャーなどに進行する病状への対応、感染防止に対する注意など十分説明しておく。さらに、嚥下障害の悪化、肺炎などの合併症などの治療のための緊急入院施設を確保しておくことも大切である。

⑦守秘義務

患者、および家族についてのプライバシーの保護には細心の注意を払うべきである。出身地、家族歴、受診している病院名などについてもプライバシーを尊重せねばならない。

また守秘義務については医療機関の関係者にも徹底すべきである。

⑧医療福祉

CJD は症状の進行が急であり、患者は急速に日常生活ができなくなり、入院、介護などに要する経済的負担も大きくなるため、医療費の助成、在宅療養支援制度などの援助制度があるほか、介護保険制度でも 40 歳からサービス給付の対象となっている。

(1) 特定疾患治療研究事業

CJD は特定疾患治療研究事業の対象疾患であり、医療保険制度又は老人保健制度等における医療費の自己負担分について公費負担が行われる。申請者の住所地を管轄する保健所を経由して都道府県知事に申請する。

(2) 難病疾患等居宅支援事業

市町村により、若干のメニューの違いがあるが、次のような事業が実施されている。市町村に申請する。

- ① ホームヘルプ事業
- ② 短期入所事業
- ③ 日常生活用具給付事業

(3) 介護保険

CJD は、介護保険制度の中で特定疾病「初老期痴呆」の一つとされ、2号被保険者（40歳以上、65歳未満）であってもサービス給付の対象となる。市町村に申請する。

文 献

- 1) WHO infection control guideline for transmissible spongiform encephalopathies, WHO consultation, 23-26 March, 1999
- 2) 厚生省保険通知、クロイツフェルト・ヤコブ病の患者の入院に係わる特別の療養環境の提供に係わる取り扱い等について、保険発第 188 号、平成 12 年 11 月 13 日
- 3) 厚生省エイズ疾病対策課長通知、クロイツフェルト・ヤコブ病に関する正しい知識の普及啓発について、健医疾発 96 号、平成 12 年 11 月 13 日

第 9 章 プリオン病のサーベイランス

全国を 10 ブロックに別けて、プリオン病患者のサーベイランスを行っている。

サーベイランス委員の名簿は以下の通りである。

遅発性ウイルス感染調査研究班サーベイランス委員会

所 属	氏 名
北海道大学医学部 助教授	森若 文雄
東北大学医学部助手	志賀 祐正
国立精神・神経センター 国府台病院名誉院長	佐藤 猛 (委員長)
東京医科歯科大学医学部 教授	水澤 英洋
横浜市立大学医学部 教授	黒岩 義之
神奈川県総合リハビリセンター部長	岩淵 潔
新潟大学医学部助手	小林 央
金沢大学医学部教授	山田 正仁
大阪大学医学部講師	西川 隆
三重大学医学部教授	葛原 茂樹
岡山大学医学部教授	黒田 重利
九州大学医学部助手	村井 弘之
九州大学医学部名誉教授	立石 潤
東北大学医学部教授	北本 哲之
自治医科大学教授	中村 好一

わが国では、平成 8 年度に実施された「クロイツフェルト・ヤコブ病等に関する緊急全国疫学調査」以来、平成 9 年 2 月から平成 11 年 3 月まで実施された「クロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査」クロイツフェルト・ヤコブ病とその類縁疾患のサーベイランス（動向調査）を実施し、現在では「遅発性ウイルス感染に関する調査研究班」に「クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会」がその任に当たっている。

平成 11 年度より、「クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会」では、特定疾患治療研究事業による臨床調査個人票等を活用し、国内の孤発例 CJD、家族性 CJD、硬膜移植例の CJD、GSS、FFI の発生動向を調査している。

現行のサーベイランス体制になる以前に収集された CJD は 939 例（うち硬膜移植例 67 例）である。

以下に、平成 13 年 11 月 7 日に開催された、厚生科学審議会疾病対策部会クロイツフェルト・ヤコブ病等委員会における「クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会」の報告内容の概略を示す。

- (1) 平成 11 年 4 月 1 日から平成 13 年 3 月末日までに把握されたクロイツフェルト・ヤコブ病患者数は 187 件 185 人例（重複例 2 例を含む）であった。このうち 59 例に関する情報がサーベイランス委員会によって収集され、1 例は委員会で CJD が否定され（アルツハイマー病と判定）、3 例は保留として今後とも情報収集を継続することとなった。この 4 例を除く 55 例が CJD と判定された。また、このうちの 5 例は平成 11 年 3 月まで実施された「クロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査」で報告された症例、1 例は前回のサーベイランス委員会で報告された症例との重複例であることが判明した。従って今回新たに CJD として登録された症例は 49 例であり、現行のサーベイランス体制になってから新たに登録された症例は、前回の 90 例と併せて 139 例となった（表 7、8）。乾燥硬膜移植歴を有する症例が新たに 6 名報告され（表 9）、当委員会において把握された乾燥硬膜移植歴を有する症例は 76 例となった。
- (2) プリオン蛋白遺伝子検索は 82 例（新規登録例では 30 例）で実施されており、このうち 2 例を除く 80 例で結果が判明し、そのうちプリオン蛋白遺伝子の異常を認めたのは 14 例で、その内訳はコドン 102 が 7 例、同 105、同 180、同 200、がそれぞれ 1 例、同 232 が 1 例であった。なお、サーベイランス委員会では本人のみならず、その患者家族へのプリオン蛋白遺伝子解析結果の告知に関してのガイドラインを作成中である。

表 7. 患者の性・発病年の分布

		登録例全員	新規登録例
性	男	50 (36)	18 (37)
	女	89 (64)	31 (63)
発病年	～1995	8 (6)	3 (6)
	1996	4 (3)	0
	1997	19 (14)	7 (14)
	1998	35 (25)	14 (29)
	1999	65 (47)	21 (43)
	2000	8 (6)	4 (8)
計		139 (100)	49 (100)

（括弧内は、％）

表 8. 患者の発病時年齢分布

年齢(歳)	全患者	CJD				GSS	FFI
		孤発例 1)	家族性 2)	家族性 3)	硬膜移植例		
登録例全員							
20～29	2(1)				2(22)		
30～39	3(2)	1(1)				2(22)	
40～49	8(6)	3(3)	1(13)		2(22)	2(22)	
50～59	36(26)	26(23)	4(50)	1	1(11)	3(33)	1
60～69	53(38)	47(42)	1(13)		3(33)	2(22)	
70～79	32(23)	29(26)	2(25)		1(11)		
80～89	5(4)	5(5)					
計	139	111	8	1	9	9	1
平均(歳)	62.9	64.9	60.1	52	53.0	51.3	57
標準偏差(歳)	10.9	9.0	11.0		18.0	11.9	
新規登録例							
20～29							
30～39							
40～49	4(8)	1(3)			2(33)	1(33)	
50～59	12(24)	7(19)	3		1(17)		1
60～69	24(49)	20(56)			2(33)	2(66)	
70～79	7(14)	6(17)			1(17)		
80～89	2(4)	2(6)					
計	49	36	3	0	6	3	1
平均(歳)	63.4	65.2	56.0		59.0	59.6	57
標準偏差(歳)	8.9	8.0	4.4		12.9	10.4	

(括弧内は、%)

注 1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む

2)プリオン蛋白遺伝子の異常を認めた例

3)プリオン蛋白遺伝子の異常を認めないが、CJD の家族歴がある例

表 9. 硬膜移植例 (6 例) の詳細 (新規)

硬膜移植年月日	硬膜移植時の年齢	移植の原因疾患	発病時の年齢	硬膜移植から発症までの期間
1984 年 2 月	49 歳	脳動脈瘤破裂	58 歳	8 年 11 月
1987 年 7 月	58 歳	後頭部髄膜腫	69 歳	11 年 5 月
1985 年 9 月	63 歳	右聴神経腫瘍	75 歳	11 年 11 月
1986 年 9 月	27 歳	右聴神経腫瘍	40 歳	13 年 0 月
1985 年 5 月	36 歳	聴神経鞘腫	50 歳	14 年 2 月
1982 年 11 月	48 歳	左大脳鎌髄膜腫	63 歳	15 年 4 月

(硬膜移植から発症までの期間順)

【資料 1】

クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスに関するお願い

厚生労働省特定疾患対策研究事業

「遅発性ウイルス感染に関する調査研究」班

主任研究者：北本 哲之

連絡先：仙台市青葉区星陵町 2-1

東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野

電話 022-717-8147 FAX022-717-8148

「遅発性ウイルス感染に関する調査研究」班では、平成 11 年度からクロイツフェルト・ヤコブ病に罹患されている患者さんの承諾のもとに、特定疾患治療研究事業により、患者さんから各都道府県に提出された臨床調査個人票を解析するというクロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会を発足させてまいりました。

平成 12 年度からは、全国を 10 のブロックに区分し、それぞれのクロイツフェルト・ヤコブ病の専門家からなるサーベイランス委員を選び、直接患者さんの診察をお願い申し上げております。このサーベイランス調査は、クロイツフェルト・ヤコブ病の感染予防、早期診断、今後の治療法の開発になくてはならない調査です。

私たちからのお願い

あなたの臨床記録を調査・研究のために使わせていただけないでしょうか。このことをお願いするにあたって、以下のことをお約束いたします。

- ・専門医の調査結果で、あなたの治療・処置方針がこの調査・研究のために変えられるということは、決してありません。
- ・プライバシーをお守りすることをお約束いたします。お名前やご住所など個人を特定するようなデータが外部にもれたり、公表されるようなことは決してありません。また、ご家族の了承なしに「遺伝子診断」などの検査を勝手に行うことはいたしません。
- ・ここまでの説明文をご覧になって、また主治医の先生からの説明を十分お聞きになって、もし、私どもの調査・研究について理解してくださり、協力してくださるお気持ちがおありでしたら、ご面倒ですが「同意文書」にご署名くださるようお願いいたします。なお、この調査・研究に同意なさらなくても、不利益をこうむることは一切ありませんので、どうぞ全くご自由なお気持ちでご判断くださいますようお願いいたします。もし、いったん同意なさった後で、お気持ちが変わるようなことがあればいつでも撤回なさってください。私たちは、必ずお気持ちを尊重いたします。

クロイツフェルト・ヤコブ病臨床調査個人票 (1. 新規 2. 更新)

ふりがな 氏 名			性別	1.男 2.女	生年 月日	1. 明 2. 大 年 月 日 3. 昭 4. 平			
住 所	〒			出生都 道府県		発病時 の職業			
	Tel ()								
発病年月	1. 昭和 年 月 2. 平成		初診年月日	1. 昭和 年 月 日 2. 平成		保険 種別	1. 政 2. 組 3. 共 4. 国 5. 介 6. その他()		
家 族 歴	1. あり 2. なし 3. 不明		受診状況	1. 通院中 2. 入院中					
既 往 歴	1 外傷		1. あり 2. なし 3. 不明						
	2 手術								
	(1) 開頭術		1. あり (乾燥硬膜の使用 1. あり 2. なし) 2. なし 3. 不明						
	(2) 椎弓切除術		1. あり (乾燥硬膜の使用 1. あり 2. なし) 2. なし 3. 不明						
	(3) その他		1. あり () 2. なし 3. 不明						
	3 臓器製剤による治療		1. あり (硬膜、角膜移植等 1. あり 2. なし 3. その他 ()) 2. なし 3. 不明						
	4 輸血歴		1. あり 2. なし 3. 不明						
	5 献血歴		1. あり 2. なし 3. 不明						
主な職業				食品嗜好など					
症状及び 所 見	1 経過 経過が進行性の病変で		1. ある 2. ない 3. 不明						
	2 症状								
	(1) ミオクローヌス		1. あり (1. 昭和 年 月～ 2. なし 3. 不明						
	(2) 進行性痴呆								
	又は意識障害		1. あり (1. 昭和 年 月～ 2. なし 3. 不明						
	(3) 錐体路／錐体外路症状		1. あり (1. 昭和 年 月～ 2. なし 3. 不明						
	(4) 小脳症状		1. あり (1. 昭和 年 月～ 2. なし 3. 不明						
	(5) 無動・無言状態		1. あり (1. 昭和 年 月～ 2. なし 3. 不明						
	3 検査所見								
	(1) 脳波：PSD		1. あり 2. なし 3. 不明						
鑑別診断	(2) 画像：CT, MRI で脳萎縮		1. あり 2. なし 3. 不明						
	(3) プリオン蛋白遺伝子の異常		1. あり (コドン , , の異常) 2. なし 3. 不明						
	(4) 異常プリオン蛋白の検出		1. あり 2. なし 3. 不明						
鑑別診断	以下の疾患が鑑別できること								
	① 老年痴呆 (アルツハイマー型、脳血管障害型)		1. できる 2. できない						
	② 脊髄小脳変性症		1. できる 2. できない						
	③ パーキンソン痴呆症候群		1. できる 2. できない						
	④ 痴呆を伴う運動ニューロン疾患		1. できる 2. できない						
	⑤ 単純ヘルペスなどのウイルス性脳炎		1. できる 2. できない						
	⑥ 脳原発性リンパ腫		1. できる 2. できない						
	⑦ 低酸素脳症		1. できる 2. できない						
	⑧ 代謝性脳症		1. できる 2. できない						
	⑨ その他の病因による老年期痴呆性疾患		1. できる 2. できない						
診 断	1. CJD (クロイツフェルト・ヤコブ病) 2. GSS (ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病)								
	3. FFI (致死性家族性不眠症) 4. その他 ()								
診断の確実性	1. 確実例 2. ほぼ確実例 3. 疑い例								
所 属 施 設 名 _____ (TEL ())									
所 在 地 _____									
主 治 医 氏 名 _____ (印)									
記載年月日：平成 年 月 日									
留意事項：原則として6カ月以内の資料に基づき記入して下さい。 ただし疾患（スモン、遺伝子検査を要するもの）によってはこの限りではない。									

【資料 2】

同意書

厚生労働省特定疾患対策研究事業「遅発性ウイルス感染に関する調査研究」班
クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスに関するお願い

厚生労働大臣殿

平成 年 月 日

「遅発性ウイルス感染に関する調査研究」班クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスについて、その目的について説明を受け、調査・研究の意義・必要性について理解いたしました。サーベイランスに対して、私の臨床記録を提供するというかたちでの協力を依頼され、その際に、これらの臨床記録が治療研究の基礎資料として利用されること、プライバシーが守られること、同意については全く自由な意志で行え、しかも同意した後も撤回できること、を説明され確認いたしました。

以上の理解に基づいて、この調査・研究に協力することに同意します。

保護者	氏名	印
	住所	

主治医または研究内容の説明者	氏名	印
	所属	

【資料 3】

プリオン病の遺伝子解析に関する患者さんの家族への説明文

まず最初に遺伝子解析ということを説明させてください。

遺伝という言葉は、親の体質が子供に伝わることを言います。この遺伝という言葉に子がつきますと、遺伝を決定する単位という科学的な言葉となります。遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、遺伝子が精密な人体の設計図であるという点です。受精した一つの細胞から最終的なヒトとなる設計図はすべて遺伝子に含まれているのです。もう一つの遺伝子の役割は種の保存です。両親から子供が生まれてくるのもやはり遺伝子の働きなのです。人類の先祖ができてから現在まで人間という種が保存されてきたのは、遺伝子の働きによっています。

こうした重要な役割をもつ遺伝子の違いはさまざまな病気の原因になります。このようにお話しますと、遺伝子の変化が必ず病気を引き起こすと思われるかもしれませんが、実際は、遺伝子の変化が病気を引き起こすのはむしろきわめてまれなことと考えられています。一人一人の顔や指紋が違っているのと同じようにヒトによって生まれつき遺伝子に違いがみられ、その大部分は病気との直接の関わりがないことがわかってきました。遺伝子の変化のうちごく一部の変化が病気を引き起こし、遺伝する病気として気が付かれるのだと思われます。

このように、遺伝子の生まれつきの違いをもつヒトでは、将来かかる病気を予測することが可能となり、その情報をもとに病気を予防したり、早期発見をすることができます。クロイツフェルト・ヤコブ病をはじめとするプリオン病も、その他の病気と同じように遺伝する病気というのはごくまれで、ほとんどが遺伝子に関係のない孤発例と呼ばれるものが大多数を占めます。しかし、孤発例でも遺伝子の解析をすることによってこのヒトはクロイツフェルト・ヤコブ病ではないだろうとか、クロイツフェルト・ヤコブ病になったときは典型的な臨床経過をとらないだろうとかを予想することが可能となってきました。遺伝子の違いを検討することによって、より正確な診断が可能となってきたのです。そこで、遺伝子解析を行うことが重要になってきております。

- (1) 遺伝子解析に協力するかどうかはあなたが自由に決めてください。途中で協力を取り消すこともできます

研究に協力するかどうかは、あなたの自由意志で決めてください。また、いったん研究協力に同意された場合でも、いつでも取り消すことができますので、担当者にご連絡下さい。その場合は採取した血液等の試料や遺伝子解析の結果は廃棄され、診療記録もそれ以降は本研究のために用いられることはありません。ただし、どれが誰のものかわからないように匿名化されてしまっている場合には、廃棄することができません。また、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などは、その結果を廃棄できないことがあります。

(2) 研究に協力されない場合でも、不利益になることはありません。

研究に協力されてもされなくても、当院では同じように最善の医療を提供いたします。試料提供をしないことによって、あなたが不利益な対応を受けることは決してありません。

(3) 研究計画や研究方法についての詳しい資料を見ることが可能です

ご希望があれば、研究計画の詳しい内容をお見せすることができます。また、遺伝子を調べる方法等に関する資料が必要な場合も、こちらで用意し説明いたします。ただし、他の試料提供者の個人情報に関わる部分や研究の独創性の確保に支障がでる場合には、内容をお見せできないことがあります。

(4) 遺伝子解析によってあなたに生じる可能性のある利益および不利益について

本遺伝子解析研究の結果が、試料を提供した人に直接利益となるような情報をもたらす可能性はほとんどありません。まれに、偶然に重大な病気との関係が見つかることがあります。この時は、本人や家族や血縁者がその結果を知ることが有益であると判断され、医学部倫理委員会も同様に考えた場合に限り、診療を担当する医師から本人や家族や血縁者に、その結果の説明を受けるかどうかについて問い合わせることがあります。

研究の成果は、今後医学が発展することに役立ちます。その結果、将来、病気に苦しむ方々の診断や予防、治療などがより効果的に行われるようになるかもしれません。

しかしながら、遺伝子解析の結果によっては、就職・結婚・保険への加入などに関して、現時点では予測できないような不利益が生じる可能性がないとはいえません。そこで、当サーベイランス調査では、遺伝カウンセリングとして各ブロックに担当の専門医がおります（後述）。

また、血縁関係があることを前提にして遺伝子解析を行う場合、その前提が崩れると（例えば養子の場合など）、正しい解析結果が得られないことがあります。思いがけず遺伝子解析により血縁関係がないと判定されることもあります。

(5) 個人情報は他人には決して漏らしません

個人の情報を保護することは、刑法で定められた医師の義務です。遺伝情報はそのなかでも特に厳重に管理されるべきものであるため、この研究では、遺伝子解析結果が他人に漏れないように取扱いを慎重に行います。

匿名化にあたっては、「連結可能匿名化」を行います。「連結可能匿名化」とは、あなたとこの符号とを結びつける対応表をつくり、その対応表を個人情報管理者および分担管理者が厳重に保管する方法です。こうすることによって、あなたの遺伝子の解析を行う者には符号しかわからず、誰の試料を解析しているのかわかりません。ただし、遺伝子解析結果をあなたに説明する場合には、対応表に照らしてこの符号を元どおりに戻します。

(6) 遺伝子解析結果をあなたにお知らせすることについて

あなたの遺伝子解析結果については、ご希望に応じてあなただけ（場合により代理人）にお知らせすることができます。解析結果をお知りになりたい場合は、その旨をお知らせください。ただし、研究期間を過ぎてからお申し出があった場合は、ご希望に添えないこ

とがあります。

(7) 研究結果の公表

ご協力によって得られた研究の成果は、学会や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。その際は、個人が誰であるかわからないように匿名化したうえで発表します。

(8) 試料および解析結果を他の機関に提供する可能性について（注意！：該当しない場合は、この項を削除）

試料や解析結果を他の機関へ提供する可能性がありますが、その場合は、東北大学医学部倫理委員会によって、個人情報の取り扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であることについて、審査を受け承認を得た後に行います。

(9) 知的財産権が生じたとき

遺伝子解析の成果として特許権などの知的財産権が生じる可能性がありますが、その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、試料の提供者であるあなたには属しません。

(10) 遺伝子解析の費用について

遺伝子解析は研究費によって行われますので、その費用をあなたが払う必要はありません。しかし、遺伝子解析の結果により、新たな検査や治療が必要となったときには、一般診療と同様の個人負担となります。

なお、血液などの試料提供に対して、あなたに謝礼をお支払いすることは致しませんのでご了承ください。

(11) 問い合わせの窓口

この研究についてのお問い合わせがある場合は、下記までご連絡ください。

住 所：仙台市青葉区星陵町 2－1

研究機関名：東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野

電 話：022-717-8147

F A X：022-717-8148

担当者氏名：北本 哲之

(E-mail：) kitamoto@mail.cc.tohoku.ac.jp

【資料 4】

プリオン病遺伝子解析研究への協力の同意文書

私は、今回の研究（題目：厚生労働省特定疾患対策事業「遅発性ウイルス感染に関する調査研究」班クロイツフェルト・ヤコブ病遺伝子検索）について、説明者（氏名と所属：_____）より説明文書を用いて説明を受け、以下の項目について十分理解しました。

- ☐ ヒトゲノム・遺伝子解析研究を行うこと
- ☐ 研究への協力は自由意志で行うものであり、協力しない場合でも不利益にならないこと
- ☐ 希望すればいつでも研究協力を中止できること
- ☐ 研究の目的、意義、方法、試料の保存方法と保存期間、試料の廃棄方法
- ☐ あなたが研究協力者に選ばれた理由
- ☐ 希望すれば、詳しい研究計画書を閲覧できること
- ☐ 遺伝子解析によって、あなたに利益または不利益が生じる可能性があること
- ☐ 個人情報は厳重に管理されること
- ☐ 研究結果を知りたいという希望があった場合は、あなただけ（場合により代理人）に知らせること
- ☐ 研究結果は、その結果が誰のものであるかが判らないようにして学術発表する可能性があること
- ☐ この研究から知的財産権が生じた場合は、あなたには属しないこと
- ☐ 研究に要する費用は研究費でまかなわれ、試料提供は無償であること

そのうえで、私の提供する試料が、今回の研究に使用されることに同意します。

平成 年 月 日

住 所 〒

氏 名：_____

【本人の署名】

代理人氏名：_____

（本人との関係：_____）

【代理人の署名】（*）

（*）（本人が未成年者で判断能力がある場合は、本人および法定代理人の署名）

（本人が未成年者で判断能力がない場合は、法定代理人の署名）

（成年者でも十分な判断能力がない場合、または意識障害がある場合は、法定代理人または近親者などが署名）

【資料 5】

健 医 疾 発 第 9 6 号

平成12年11月13日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省保健医療局エイズ疾病対策課長

クロイツフェルト・ヤコブ病に関する正しい知識の普及啓発について

クロイツフェルト・ヤコブ病（以下「CJD」という。）に係る正しい知識の啓発普及については、平成9年1月9日付け指第2号健医疾発第1号により通知しているところであり、また、「遅発性ウイルス研究班サーベイランス委員会」の専門医を通じて、関係医療機関に対して正確な情報を伝えることとしているところであるが、必ずしも十分に啓発普及の徹底がなされていない事例が散見されるところである。

今般、改めてその徹底を図ることとしたので、貴職におかれては、下記の点について御了知の上、医療機関その他貴管下関係機関に対して、「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル」の趣旨の徹底を図ることなどにより、引き続き正しい知識の普及啓発に努めるとともに、患者及びその家族について感染を理由に偏見や差別が生じることのないよう配慮されたい。

記

- 1 CJD 患者への対応については、通常の接触では CJD の感染は起らないため、他の患者への二次感染防止という観点からは、原則として、隔離する必要はないこと。なお、「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル」においても、「病室は、CJD 患者には原則として個室の必要はない。ただし吐・下血、重症の下痢、気道感染症などの症状が重い患者では個室が必要な場合がある。なお、家族等の面会は特に制限する必要はない。」旨を記載していること。
- 2 厚生省においては、今後、ホームページに CJD の正しい知識を掲載するなど、一層の普及啓発を進めていくこととしていること。

【資料6】

クロイツフェルト・ヤコブ病患者に対する治療・介護施策について

事 項	具 体 的 な 施 策
医療費の負担	特定疾患治療研究事業（難病）として ・医療費の自己負担額を公費負担（平成9年1月～） ・在宅人工呼吸器使用患者に、診療報酬の回数を超える訪問看護を実施（平成10年度～）
治療法等の調査研究	特定疾患対策事業として、クロイツフェルト・ヤコブ（以下「CJD」という。）の発症原因の究明及び治療法の開発に関する研究を実施
在宅患者への介護支援等	難病患者等居宅生活支援事業として、ホームヘルパー派遣、短期入所、日常生活用具給付事業の対象とする（平成9年1月～）
在宅患者への療養支援体制	・難病特別対策推進事業として、重症患者への訪問相談、患者別支援計画の策定・評価事業を開始（平成10年度～） ・神経難病患者在宅医療支援事業として、CJD等の患者を診察した医師が、その疾患の専門医等と連絡がとれるようにするとともに、担当医の要請に応じ、都道府県が専門医等を派遣する体制を整備（平成13年度～）
医療体制の整備等	・難病特別対策推進事業として、拠点病院（県1）と協力病院（2次医療圏）のネットワークで入院治療が必要になった重症難病患者の入院施設を確保（平成10年度～） ・国立病院・療養所において、CJD患者の最終的な受け入れを行う体制を確保（平成12年度～） ・診療報酬で、難病患者等が一定割合以上の病室や病棟を対象に、特殊疾患入院医療管理料（入院日数による逓減なし）や障害者施設等入院基本料（ゆるやかな逓減制）を設定（平成12年度～） ・CJD患者については、重症者等療養環境特別加算（入院基本料加算）の算定対象とする。これを算定した場合には、差額徴収を行ってはいならない。（平成12年度～） ・医療機関等に対して、CJDに関する正しい知識の普及啓発を徹底（平成12年度～） ・難病情報センターのホームページにCJDに関する正しい知識について掲載（平成12年度～） ・医療関係者向けのCJD診療ガイドラインを作成、配布（平成13年度）

（注）施策は必ずしもCJD患者のみを対象とするものではない。

平成 13 年 遅発性ウイルス感染調査研究班名簿

◎北	本	哲	之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野教授
	片	峰	茂	長崎大学大学院医学研究科感染分子病態学教授
	品	川	森	一 帯広畜産大学獣医公衆衛生学教室教授
	堂	浦	克	美 九州大学大学院医学研究院脳神経病施設助教授
	中	村	好	一 自治医科大学医学科公衆衛生学教室教授
	毛	利	資	郎 九州大学大学院医学研究院附属動物実験施設教授
	田	中	智	之 堺市衛生研究所所長
	松	田	治	男 広島大学生物生産学部免疫生物学教授
	三	好	一	郎 東北大学大学院医学系研究科附属動物実験施設助手
	綱		康	至 国立感染症研究所動物管理室村山分室主任研究官
	高	須	俊	明 日本大学医学部内科学講座神経内科部門所属客員教授
	堀	田		博 神戸大学大学院医学系研究科ゲノム科学講座微生物ゲノム分野教授
	二	瓶	健	次 国立小児病院神経科医長
	金	子	清	俊 国立精神神経センター疾病研究第 7 部部長
	長	嶋	和	郎 北海道大学大学院医学研究科神経病態学教授
	保	井	孝	太郎 東京都神経科学総合研究所副所長
	佐	藤		猛 国立精神神経センター国府台病院名誉院長
	志	賀	裕	正 東北大学医学部附属病院神経内科助手
	村	井	弘	之 九州大学医学部附属病院神経内科助手
	森	若	文	雄 北海道大学大学院医学研究科神経内科学助教授
	山	田	正	仁 金沢大学大学院医学系研究科脳病態医学教授
	小	林		央 新潟大学脳研究所助手
	黒	田	重	利 岡山大学大学院医歯学総合研究科精神神経病態学教授
	岩	淵		潔 神奈川県総合リハビリテーションセンター部長
	黒	岩	義	之 横浜市立大学医学部神経内科教授

◎は主任研究者

クロイツフェルト・ヤコブ病感染予防ガイドライン

厚生労働科学研究費補助金特別研究事業

医療機関におけるクロイツフェルト・ヤコブ病保因者（疑い含む）に対する
医療行為についてのガイドライン策定に関する研究

平成 14 年度 研究報告書

主任研究者 金子 清俊

平成 15 (2003)年 3 月

目 次	
はじめに	4
要約	5
第 1 章 総論	
1. はじめに	
(1) CJD の種類と診断	9
(2) CJD の伝達	11
2. 医療行為	
(1) 医療行為を通じた CJD の伝達防止法	11
(2) サポートイングエビデンス	11
(3) 髄液、血液について	14
(4) 気管切開	14
(5) IVH (intravenous hyperalimentation)	14
(6) 胃瘻の造設および外科治療	14
(7) 歯科治療	15
(8) 人工透析	15
3. 参考文献	16
第 2 章 非侵襲的医療行為、看護及びケア	
1. 患者の看護と感染防止策	17
2. 患者のケア	17
3. 参考文献	18
第 3 章 消化管内視鏡検査	
1. はじめに	19
2. 内視鏡検査でプリオンは伝達されうるか？	18
3. 内視鏡の洗浄と消毒	18
4. クロイツフェルト・ヤコブ病およびその疑い例に対する消化管内視鏡	18
5. 潜伏期の変異型 CJD 患者の問題	20
6. 内視鏡によるプリオン伝達を防ぐための勧告	20
7. 参考文献	23
第 4 章 脳神経外科手術	
1. 手術室そのものの汚染防止	24
2. 術者、麻酔医、看護師、検査技師、その他の入室者の汚染防止	24
3. 使用器具および装置に関する術中の感染防止	24
4. 使用器具の術後の滅菌法および感染防止処理	24
5. 術中の使用器具および装置の追跡	24
6. 手術施行に関するインフォームドコンセントおよび摘出標本の取り扱いや処理法	24

7. 脳神経外科学会の対応について	25
8. 参考文献	25
添付：硬膜移植によるクロイツフェルド・ヤコブ病（CJD）患者家族・遺族の情報提供のお願い および感染防止等に関する対応について	26
第5章 歯科治療	
1. はじめに	29
2. 一般歯科治療(外来治療)	29
3. 手術室での外科治療	30
4. 参考文献	30
第6章 剖検・試料作成	
1. はじめに	31
2. 感染防御体制の下に解剖すべき対象	31
3. 病理解剖時の手順	32
4. 特別な備品がない状況で解剖を実施する方法	34
5. 死後の遺体の感染防御に関して	35
6. 摘出臓器の扱い	35
7. 病理学的診断の依頼方法	36
8. プリオン病が疑われる症例の外科病理組織の取り扱い	37
9. 汚染除去の方法と汚染された局所の消毒法	38
10. 汚染物の焼却について	39
11. 病理標本作成	39
12. 用品の紹介と問合せ先	40
12. 参考文献	42
第7章 倫理的問題	
1. 一般原則	
(1) 倫理原則とインフォームドコンセント	43
(2) 遺伝学的検査に関わるインフォームドコンセント	44
(3) 侵襲的検査、苦痛を伴う処置に関わるインフォームドコンセント	45
(4) 医学研究に関するインフォームドコンセント	45
(5) メディカル・ケアと結びついた研究的行為に関するインフォームドコンセント	46
2. CJD 患者、ハイリスク者に関わる倫理的問題	
(1) 遺伝学的検査の必要性和問題点	46
(2) ハイリスクとは	46
(3) 医療機関の行う対処法の考え方と倫理性	47
(4) 研究推進の必要性和倫理	48
3. 参考文献	48
付録 用語集	49

はじめに

医療行為によるプリオン病の伝播を予防するため、狭義の孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を含むプリオン病患者、並びに硬膜移植歴や遺伝性プリオン病の遺伝子保因等のあるプリオン病ハイリスク者に対する、手術、内視鏡検査、剖検、歯科治療等の医療行為を行う際のガイドラインの必要性が高まっている。実際に、多数の変異型 CJD の発生がある英国では、患者、ハイリスク者のいずれについても対応可能なマニュアルが 2002 年 4 月に公開されたところである。

我が国では、過去のライオデュラを用いた硬膜移植術が世界でも抜きん出て多いため、潜在的なプリオン病発症の可能性がある者が非常に多いと考えられ、英国の変異型 CJD 対策も踏まえた上で我が国独自のプリオン病対策を講じる必要がある。さらに、2002 年 3 月のヤコブ病訴訟により硬膜移植歴が医療機関において把握されるケースが急増し、神経内科専門病院のみならず、あらゆる医療機関でガイドラインに対する必要性が高まっている。

これまでに、患者に対する基本的な医療行為上の留意点については、2002 年 2 月に発行された、「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル(改訂版)」に記載されているが、当該マニュアルは診断法に関する記載が中心であり、患者に対する医療行為上の留意点については、基本的な記載にとどまっており、医療行為を行う際の本格的なガイドラインについては未完成であった。

我が国におけるこれらの医療行為に関するガイドラインを提示することで、現在各医療機関で混乱しているプリオン病患者またはプリオン病に罹患している可能性のある者への医療行為について、一定の方針を示すことができる。しかしながら、現時点では不明といわざるを得ない問題もいくつか残されており、今後の検討課題となるであろう。中でも、特にコンサルテーションを含む倫理問題に関しては、他の特定疾患と同様に、相談者からまず保健所へ、さらにはプリオン病の都道府県専門医へとの流れが基本となるであろうが、今後の検討に待たなければならない点が多く残されている事をご承知おき願いたい。

要 約

第1章 総論

鈴木ゆめ・黒岩義之（横浜市立大学神経内科）

1. クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）は、その種類によって感染性に関するエビデンスが異なることもあり、CJD 診療の方針もそれに添って分けて考える必要がある。最近、注目されている変異型 CJD は、1996 年に英国で初めて認識された新しい型のヒト伝播性海綿状脳症である。CJD のいかなる類型も通常の社会的接触を介して人々の間に広がりうるという証拠はない。しかし脳硬膜移植手術、角膜移植手術、ヒト下垂体抽出物を用いたホルモン治療など特定の医学的治療を受けた人々の間で孤発性 CJD が伝播しうるということが知られている。変異型 CJD が外科手術、献血、臓器移植を介して伝播したという症例は未だ報告されていないが、変異型 CJD は新しい疾患であり未知の部分が多いため、血液を介して伝播する可能性を除外できない。変異型および孤発性 CJD の潜伏期間にある人々に関する危険性は未知である。
2. 非侵襲的医療行為では、基本的に標準予防策を実施する。CJD 発症者、あるいは CJD を将来発症する危険因子をもつ患者に侵襲的医療行為をする場合には、これらの患者に用いた外科器具をほかの患者に使用しないこと、患者から献血された血液や提供された臓器をほかの患者に使用しないことが求められる。献血や臓器移植によってヒトからヒトへの CJD の伝播が成立するかどうかは、受け手の患者に供与された血液や提供された臓器が、処理後にどれだけの感染性を持つか、また受け手の患者の感受性にも依存する。脳脊髄液の採取では、十分な注意が必要であり、直接眼に脊髄液が入る事故を防ぐため、メガネの着用が肝要である。臨床の現場で最も多い事故は、針刺し事故である。変異型 CJD が血液を介して他のヒトに感染したという報告はないが、白血球を含む患者の全血については注意を要する。気管切開術に用いる器材は可能な限りディスポーザブルとする。変異型の出現を想定すると、IVH（中心静脈栄養）では気管切開の場合と同様、操作時には血液に注意し、縫合針などはディスポーザブルとする。

第2章 非侵襲的医療行為、看護及びケア

鈴木ゆめ・黒岩義之（横浜市立大学神経内科）

1. 患者の看護と感染防止策では、一般的診療のような非侵襲的医療行為、看護や介護スタッフの日常的な接触、および MRI のような非侵襲的検査では CJD 感染の危険性はない。標準予防策で十分である。隔離は不要であり、一般病棟で看護ケアを行うことができる。入浴は一般患者と共用の浴室でよい。針刺し事故に十分注意する。万一、血液でスタッフの手が汚染されたときには流水で十分洗浄する。眼が飛沫で汚染された場合、生理食塩水で十分、洗眼する。医療廃棄物は一般患者の医療廃棄物と同じ規則に従って廃棄可能である。尿、便などの排泄物の処理法は一般患者と同じである。
2. 患者のケアに際しては、急速な病状の増悪に家族の気持ちは動転するので、疾患について家族にもよく説明する。療養上の助言だけでなく、家族への精神的な支援も重要である。病状が進行すると寝たきりとなり、さらに嚥下障害・構音障害なども出現するので、誤嚥、拘縮、褥瘡、肺炎などに注意する。無動性無言になり栄養も経管栄養となり、膀胱留置カテーテルも必要となる。腋窩、股間などの清拭に注意し、湿疹を予防する。体位交換を定期的にして、褥瘡を予防する。入浴がシャワー浴は定期的に行い、皮膚の清潔に努める。食事が摂取できなくなるが、経鼻栄養チューブや胃瘻造設の適応については、家族とよく話し合う。喀痰の

排泄が困難となるので、頻回の吸引が必要となる。在宅あるいは介護施設でのケア体制に移行する場合、介護者、訪問看護師などに進行する病状への対応策、感染防止策などについて、十分に注意を促し、説明しておく。緊急入院ができる施設を確保しておくことも大切である。患者および家族についてのプライバシーの保護には細心の注意を払うべきである。出身地や家族歴などについてもプライバシーを尊重せねばならず、守秘義務については徹底すべきである。

第3章 消化管内視鏡検査

信国圭吾(国立療養所南岡山病院臨床研究部・神経内科)

1. 現在のところ消化管の内視鏡検査によってプリオンが伝播されることを示唆するエビデンスは存在せず、特に孤発性 CJD では消化管の内視鏡検査によってプリオンが伝播される危険性は無視できると考えられる。内視鏡は一般の患者に使用したものと同様に洗浄と消毒を行って再使用することが可能である。
2. しかし変異型 CJD では内視鏡が病原性プリオンに汚染される危険性は無視できず、他に取って代わる方法がある場合は内視鏡の使用を避けるのが望ましい。内視鏡を用いた場合、その内視鏡はプリオン病患者専用にし、一般患者への使用を避けるのがよい。変異型 CJD の場合、潜伏期にあって無症状の患者が、内視鏡を介するプリオン伝播の感染源となることが危惧されている。非暴力的に挿入すること、不要な生検をさけること、器具をよくメンテナンスしておくこと、消毒・滅菌の前に洗浄を厳重に行うなどの感染対策を平素から実践することが重要である。

第4章 脳神経外科手術

児玉南海雄(福島県立医科大学脳神経外科)

1. CJD の患者脳から手術機器を介して本疾患が伝播したり、術者等関係者への感染の報告はこれまでみられていない。また CJD 患者に常時接している家族に CJD が発症したという報告もないことから、本疾患は経気道、経口感染はしないと考えられている。しかし、CJD 患者組織の感染症の分類(WHO)において、プリオンは脳・脊髄に高い感染性を有することが指摘されており、現時点では脳神経外科手術の際には以下の感染防止策を講ずるべきである。
2. 感染防止策としては基本的に術者、麻酔医、看護師、検査技師、その他の入室者に対するものと、手術室そのものや術中術後の使用器具および装置に関する対策の二つに大別される。いずれの対策も簡便な方法であり、どこの病院でも施行可能である。
3. 手術室入室者は必ずゴーグルメガネをかける。手袋を二重に装着し、注射針やメス等で怪我をしない様に注意する。可能な限り使い捨ての製品を用い、使用後は焼却する。金属製で焼却できないものは3%SDS溶液を用い100℃で5分間煮沸後、オートクレーブ処理を行う。ガラス器具は濃度60%以上の蟻酸を用い室温で2時間浸漬処理を行う。

第5章 歯科治療

小村健(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔機能再建学講座)

1. 今日、CJD 患者の一般的な歯科治療は「低度の危険性」の範疇とされているが、歯科治療による CJD 伝播の潜在的危険性が否定されていないので、可能な限り最高基準に準ずる汚染除去が必要である。そのため、CJD 保因者（疑い含む）に対する歯科治療を行う際のガイドラインを策定した。ガイドラインが遵守できない場合には、専門病院に紹介して、治療を行うことが望ましい。
2. CJD 患者の外来での一般歯科治療は、1 日の最期に、治療域を限定して、かつ以下の徹底した汚染除去を行う。
3. 治療に伴い血液、唾液、歯科組織等による飛散汚染の可能性がある部分はビニールでカバーする。治療後にはビニールカバー除去後、1N 水酸化ナトリウム 溶液で繰り返し清拭し、その後に水拭きを行う。術者および介助者は外科用手袋、防塵メガネ、防水性マスク、帽子、ガウン等を着用して、血液、唾液、歯科 組織、切削物の飛散から保護する。使用する切開・切削器具および吸引嘴管、トレイ等は使い捨てとする。またハンドピース、ミラー、ピンセット、充填用器具、印象用トレイ、抜歯器具、スケーラー等の使い捨て不能な器具は、CJD 患者専用とする。使用後には付着した汚染組織を水洗除去し、その後に 3%SDS 溶液で煮沸処理、さらにオートクレーブ処理を行う。インレー義歯等の修復・補綴物の切削調整は口腔外バキュームを用いて汚染組織の飛散を防ぐ。治療時の唾液、含嗽水等の口腔からの排出物は吸水紙にて吸着後、廃棄する。治療後、創部からの出血が唾液中に混入する状態で帰宅させる際には、口腔 からの排出物の処理について注意を与える。採得した印象は 60%以上の蟻酸に 2 時間浸漬処理、水洗後に石膏を注入する。全ての廃棄物は焼却廃棄を原則とするが、焼却不能なものは、3%SDS 溶液で煮沸後、オートクレーブ処理を行う。
4. CJD 患者の手術室での外科治療時の汚染除去は、他の一般外科治療と同様であるが、使用する歯科用器具に関しては、外来での一般歯科治療と同様に行う。
5. 治療後に CJD と判明した場合には、その患者に使用した使い捨て可能な器具は廃棄する。使い捨て不能な器具は、再度、3%SDS 溶液で煮沸処理後、オートクレーブ処理を行う。

第6章 剖検・試料作成

有馬邦正(国立精神・神経センター武蔵病院臨床検査部)

1. 剖検時の感染防御

- (1) 剖検は乾式で行う。作業域を限定し、剖検室内の汚染を最小限にする。手術用の使い捨て防水シート（ビニールシートあるいはポリエチレン紙 A）を解剖台や床に敷き、血液・体液による汚染を防ぐ。
- (2) 剖検は必ず 2 人以上で行う。1 人は手を下さず、厳重に汚染箇所をチェックする。
- (3) 執刀者の注意点
手術用手袋を 2 重に装着する。カットレジスタンスの金属の手袋、スペクトラ繊維の保護手袋の使用を薦める。最後の糸縫いは特に慎重にする。
使い捨てフェイス・シールドで顔面を保護する。メガネ・ゴーグルを着用する。
解剖の際の保護服はすべて使い捨てとする。防水の上っ張りを着用する。
- (4) メスなどの用具はできるだけ DISPOSABLE の物を使用する。
- (5) 一般臓器の摘出は最小限にとどめ、その場でホルマリン固定組織用に切り出す。血液・

体液を体外に出さないように工夫する。

- (6) 汚染を避けるため脳は最後に取り出す。手鋸や電気鋸で頭蓋骨を開放する。脳脊髄液・血液はペーパータオルで吸収する。電気鋸を使用する場合は、頭蓋をビニール袋でカバーし、脳脊髄液などが外に飛散しないよう注意する。ホルマリン固定用（前頭葉、後頭葉、海馬、視床、大脳基底核、小脳をプラスチック・カセットに入れる）と凍結組織（前頭葉、小脳をチャック付ビニール袋に入れる）をその場で切り出す。

(7) 解剖後の汚染除去

術衣などディスポーザブルの物は焼却廃棄する。

焼却できないものは1%SDS 溶液で煮沸後、オートクレーブ処理し、感染ごみとして廃棄する。

剖検台など固定されている物は、1N 水酸化ナトリウム溶液または10%次亜塩酸ナトリウム溶液で表面を繰り返し清拭し、その後水洗いする。

2. 剖検後の遺体の感染防御

病理解剖が行われた遺体に触れるときは手袋の着用が望ましい。

3. 摘出臓器の保存

- (1) 剖検組織は密閉できる容器に二重に入れて「感染性」と明記して保存する。
- (2) 脳とその他の組織は10%ホルマリンに入れ固定する。固定後も脳は感染性を保持している。
- (3) 凍結組織は密閉容器に入れ、鍵がかかり注意標識の付いた冷凍庫に保管する。
- (4) 脳と臓器の切り出しはゴム手袋とゴーグルを着用し、安全キャビネット(クラス) 内か、ベンチシートを敷いて行う。

4. 組織学的・免疫組織化学的検査および Western blot 法による病理診断

高感染性組織である脳を取り扱うため、プリオン病を専門とする神経病理研究室へ依頼することが望ましい。

第7章 倫理的問題

後藤雄一(国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第二部)

1. 倫理原則として、個人の自律、仁恵、被害防止、正義があり、その鍵となるのがインフォームド・コンセントである。
2. 遺伝医学的検査、侵襲的検査、医学研究、メディカル・ケアと結びついた研究的行為のそれぞれに関するインフォームド・コンセントがある。
3. 遺伝医学的検査は、家族性 CJD 患者（及びその家族）に対する場合と感染性 CJD 患者が疑わしい場合とでその必要性に差があるものの、慎重な検査前及び検査後遺伝カウンセリングが必要である。
4. ハイリスクには遺伝性によるものと感染性によるものがあり、ハイリスク者（保因者）の福祉とプライバシーを守る疾病対策を考える必要がある。
5. CJD に対する医療機関としての対応は、感染防御等の医療水準を底上げする方向と、特殊な対応を必要とする患者を選別する方向とがあるが、後者の場合には特にプライバシーの保護が重要である。
6. 根本的 disease 対策を行うためには、CJD に関する研究が不可欠であり、患者のプライバシーを保護しながら、剖検脳を用いた研究を促進させる研究体制を早急に構築すべきである。

第1章 総論

鈴木ゆめ・黒岩義之（横浜市立大学神経内科）

1. はじめに

(1) Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) の種類と診断

プリオン病とは、ヒト及び動物における人獣共通感染症である神経変性疾患であり、プリオンがその病因に関与することが明らかにされている。プリオンは "proteinaceous infectious particles" (感染性を持つ蛋白質粒子) から作られた造語である。現在では、プリオン病の原因であるところの感染型プリオン蛋白質(PrP^{Sc})が正常型プリオン蛋白質(PrP^{C})の高次構造変換を来し、 PrP^{C} を自らと同じ PrP^{Sc} 型の立体構造に変換させることにより PrP^{Sc} が複製される、との概念(プリオン説)は広く受け入れられている。

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)は人口 100 万人あたり年間で約 1 人が罹患する疾患である。異常プリオン蛋白が CJD 発症の原因であるため、CJD はプリオン病に含まれる。CJD にはいくつかの種類があるが、その種類によって感染性に関して得られているエビデンスが異なることもあり、CJD 診療の方針もそれに添って分けて考える必要がある。CJD の多くは孤発性であり、CJD 全症例の約 85% を占める。CJD 症例の約 10% は家族性であり、codon 200 変異の CJD、Gerstman-Straussler-Scheinker 症候群、致死性家族性不眠症などを含む。家族性 CJD は常染色体優性形式で遺伝し、プリオン蛋白質遺伝子の変異との関連が知られている。このほかに、パプアニューギニアの Fore 種族に限られて発症した Kuru、医療によって引き起こされた医原性 CJD、あるいは変異型 CJD などがあげられる。医原性 CJD の具体的原因としては、ヒト下垂体ホルモンの注射、脳の硬膜移植、あるいは脳外科手術器具による媒介などがあげられる。最近、注目されている変異型 CJD は、1996 年に英国で初めて認識された新しい型のヒト伝播性海綿状脳症であり、ウシ海綿状脳症、すなわち BSE (bovine spongiform encephalopathy) 感染に由来する。孤発性 CJD におけるプリオン蛋白はウシ海綿状脳症、すなわち BSE (bovine spongiform encephalopathy) からのものと、その泳動パターンが一致しないことから、孤発性 CJD と BSE 病原体の間には因果関係がないと考えられている(文献 1)。これに対して、変異型 CJD におけるプリオン蛋白の泳動パターンは BSE からのプリオン蛋白と同一であるので、変異型 CJD の伝播性病原体は BSE のものと同一と考えられている(文献 1)。変異型 CJD は汚染されたウシ食品産物の消費により引き起こされたと考えられており、その伝播性病原体が中枢神経系以外の全身リンパ組織や末梢神経系の一部に蓄積する(文献 2)という点においても、他のヒト伝播性海綿状脳症と異なる。

孤発性 CJD は急速に進行する痴呆性疾患で、1 ミオクローヌス、2 錐体路、錐体外路症状、3 小脳症状または視覚異常、4 無動性無言のうち 2 つ以上の症状を示す場合、「診断疑い例」(possible)とする。これらの条件のほかに脳波で周期性同期性放電(PSD)を認めれば「診断ほぼ確実例」(probable)、病理所見で特徴的所見が認められるか、あるいは Western Blot 法、免疫染色法で異常プリオン蛋白が証明された場合は、「診断確実例」(definite)となる。いずれの場合でも他の痴呆性疾患、ミオクローヌスを呈する疾患を除外する必要がある(文献 3)。

厚生労働省クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアルによる孤発性 CJD 診断基準 (文献 3)

診断確実例 (definite)

特徴的な病理所見を有する症例、または

Western Blot 法、免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出し得た症例

診断ほぼ確実例 (probable)

病理所見がない例で、進行性痴呆を示し、

脳波で周期性同期性放電 (PSD) を認める。さらに

1 ミオクローヌス、2 錐体路、錐体外路症状、3 小脳症状または視覚異常、

4 無動性無言のうち 2 項目以上を示す症例

診断疑い例 (possible)

診断ほぼ確実例と同じ臨床像を示すが、PSD を欠く症例

変異型 CJD は若年者に多く、1. 精神症状 (抑うつ、不安症、無関心、自閉、錯乱) 2. 四肢、顔面の錯感覚、異常感覚、3. 失調症状、4. 不随意運動 (ミオクローヌス、舞蹈運動、ジストニア) 5. 痴呆の 5 項目のうち 4 項目が認められ、脳波上の PSD 所見と家族性プリオン遺伝子変異が認められず、医原性感染の疑いがない場合に「診断疑い例」(possible) とする。これらの条件のほかに MRI 異常を認めれば「診断ほぼ確実例」(probable) となる 4)。病理学的に確定診断を行った場合のみ「診断確実例」(definite) となる。病理像の特徴は Florid plaques と呼ばれる異常な集積物に縁取られた空胞である。いずれの場合も孤発性 CJD と同様、他の痴呆性疾患、ミオクローヌスを呈する疾患を除外する必要がある。

WHO (2001 年) による変異型 CJD の診断基準 (文献 4)

I

- A. 進行性精神・神経症状
- B. 経過が 6 ヶ月以上
- C. 一般検査上、他の疾患が除外できる
- D. 医原性の可能性がない
- E. 家族性 CJD を否定できる

II

- A. 発症初期の精神症状 (抑うつ、不安症、無関心、自閉、錯乱)
- B. 痛みを伴う感覚障害
- C. 失調
- D. ミオクローヌス、舞蹈運動、ジストニア
- E. 痴呆

III

- A. 脳波で PSD 陰性
- B. MRI 特に拡散強調画像で両側視床枕の高信号

IV

- A. 口蓋扁桃生検で異常プリオン陽性 (扁桃生検は通常の検査としては勧められない。変異型 CJD を疑う臨床症状があり、脳波で PSD がみられず、MRI で異常がない例には適応を検討する)

確実例 (definite)

I A (進行性精神・神経障害) があり、神経病理所見を確認したもの

ほぼ確実例 (probable)

I + II の 4/5 項目 + IIIA、IIIB または I + IVA

疑い例 (possible)

I、II の 4/5 項目 + IIIA を満たす

(2) CJD の伝達

CJD のいかなる類型も通常の社会的接触を介して人々の間に広がりうるという証拠はない。しかし、脳硬膜移植手術、角膜移植手術、ヒト下垂体抽出物を用いたホルモン治療など、特定の医学的治療を受けた人々の間で孤発性 CJD が伝播しうるということが知られている。外科手術器具に対して行う通常の汚染除去法にプリオン蛋白が抵抗性であることが、CJD が伝播を引き起こす理由の一つである。変異型 CJD が外科手術、献血、臓器移植を介して伝播したという症例は未だ報告されていないが、変異型 CJD は新しい疾患であり未知の部分が多いため、血液を介して伝播する可能性を除外できず、少なくとも孤発性 CJD と同等以上の感染性を持つと考えた方がよい。変異型および孤発性 CJD の潜伏期間にある人々に関する危険性は未知であるが、そのような個人に用いた外科器具を通して、あるいはそれらの個人から供与された血液、組織、ないしは臓器を介して CJD が伝播する可能性がある。外科器具を繰り返し使用する場合、現在の汚染除去手段では CJD の伝播性を担う異常プリオン蛋白の除去を保証できない。

2. 医療行為

(1) 医療行為を通じた CJD の伝達防止法

非侵襲的医療行為では、これを介した CJD 伝播の可能性はほぼないので、標準予防策を実施するだけでよい。CJD を発症している患者、あるいは CJD を将来発症する危険因子をもつ患者に侵襲的医療行為をする場合には、これらの患者に用いた外科器具をほかの患者に使用しないこと、患者から献血された血液や提供された臓器をほかの患者に使用しないことが、CJD の伝播予防に求められる。しかし、CJD と診断された、あるいは CJD を疑われた患者で、過去に外科処置がなされた事実、あるいは過去に献血や臓器提供がなされた事実が明らかになった場合は深刻な問題となる。そのような過去の医療行為でプリオン病原体に汚染された外科器具、血液、臓器を介して CJD が他のヒトに伝播する危険性がないとはいえない。CJD の潜伏期間は長期に渡るため、CJD 患者が症状を発現する前に血液あるいは臓器が提供されている場合、ドナーが CJD と診断される前にそれらがほかの患者に使用されてしまうことを完全に回避することは現実的には困難である。またプリオン病原体を標準的な汚染除去で取り除くことはできないので、上記のような外科器具は今後も患者に危険性を持ち続けることになる。過去に行われた手術で使用された外科器具を特定することはまず不可能なので、CJD が伝播する危険性を排除するためには、CJD 患者に使われた可能性のあるすべての器具を破棄する必要があるということになるが、そうすると現実問題として外科治療体制は機能不全に陥る。現実的にはエビデンスを積み上げ、危険が予想される事柄に関しては追跡可能なシステムを作り上げることが求められる。また、知らずして危険に曝露された場合には、危険の拡大を避けるための方策をできるかぎり早く実施し、注意深く経過観察できる体制を構築する必要がある。

(2) サポートエビデンス

一般的に外科器具を使用した場合にヒトからヒトへの CJD 伝播が成立するかどうかを決める相互関係因子として次の 4 つがある。

- ・ 器具に接触する CJD 患者組織の感染性
- ・ 消毒後の器具に残った感染性
- ・ 受け手の患者において器具が接触するのがどの組織か
- ・ 受け手の患者の感受性

同様に、献血や臓器移植によってヒトからヒトへの CJD の伝播が成立するかどうかは、受け手の患者に供与された血液や提供された臓器が、処理後にどれだけの感染性を持つかによる。また、受け手の患者の感受性にも依存する。一般的に CJD 患者組織にどれだけの感染性があるかという要因と、受け手の患者のどこに CJD 患者組織が接触するかという要因の両者が重要である。もっとも感染にとって効果的なのは病原体が脳内に直接入り込む伝播経路である（脳内接種）。変異型 CJD の潜伏期間については未知の部分が多いが、10 年から 30 年と考えられている。また、変異型 CJD における異常プリオン蛋白の分布と感染性は感染経過とともに変化すると考えられている。

(2)-1 孤発性 CJD における組織の感染性（文献 5）

脳、脊髄、眼における感染性

異常プリオン蛋白は孤発性 CJD 患者の脳、脊髄、眼において認められ、孤発性 CJD で死亡した患者の脳と眼から高いレベルの感染性が見いだされている（文献 6）。人下垂体由来成長ホルモン、乾燥脳硬膜移植、脳外科手術、ゴナドトロピン療法、角膜移植、定位脳波測定検査といった医療手技によって、孤発性 CJD がヒトからヒトへ伝播したという事実が、これまでに多数例、世界中で報告されている（文献 7）。角膜以外の前眼部組織（水晶体など）に感染性があるかどうかは知られていない。

その他の組織の感染性

孤発性 CJD に関して、リンパ細網系と神経系以外の組織には有意なレベルの感染性がないという根拠が多数示されている（文献 8）が、更なる研究が必要である。

表 2．孤発および変異型 CJD における組織感染性（文献 5）

組織	孤発性 CJD	変異型 CJD
脳，脊髄，脊髄神経根，硬膜	High	High
視神経，網膜	High	High
その他眼組織	Medium	Medium
虫垂	Low	Medium
扁桃	Low	Medium
脾臓	Low	Medium
その他リンパ組織	Low	Medium
血液	Low	Low
その他の組織	Low	Low

(2)-2 変異型 CJD の組織感染性と感染型プリオン蛋白質の蓄積（文献 5）

変異型 CJD に関しても、どの組織が異常プリオン蛋白質を含み、CJD を伝播する危険があるかを検証した実験的データが蓄積されてきている。また、様々な組織に関する医学的処置を介して CJD が感染する疫学的な根拠が出されている。

脳と脊髄の感染性

変異型 CJD 患者では、検討されたすべての組織のうち脳組織が最も高レベルの感染性を有する

(文献 9)。

眼における感染性

最近の知見で、一人の変異型 CJD 患者の視神経と網膜に異常プリオン蛋白質が証明された (文献 10)。これらのレベルは脳のレベルと比較して、それぞれ 2.5%と 25%であった。異常プリオン蛋白質は強膜、レンズ、瞳孔、角膜には認められなかった。

リンパ細網系 (lymphoreticular system: リンパ細網系) の感染性

変異型 CJD で死亡した患者の扁桃、脾臓、リンパ節の各組織から、また扁桃生検で異常プリオン蛋白質が発見されている。最近の知見では、変異型 CJD で脾臓と扁桃が同等の感染性を持ち、それらの感染性は脳の感染性と比較して、100 分の 1 から 1000 分の 1 であることが示された (文献 9)。他の知見では、扁桃の感染性は他のリンパ細網系の部分よりも高いことが明らかにされている (文献 10)。変異型 CJD の症状が始まる 8 ヶ月前にも、虫垂から異常プリオン蛋白質が検出されており、変異型 CJD の潜伏期間において、リンパ細網系の異常プリオン蛋白質は疾患と重要な関わりを持っている (文献 11)。

その他の組織での感染性

4 人の変異型 CJD 患者の末梢神経組織から異常プリオン蛋白質は検出されなかったが、後根神経節と三叉神経節で検出されている (文献 5、12、13)。直腸、副腎、甲状腺でも低レベルの異常プリオン蛋白質が検出されている (文献 10)。

表 1 . 変異型 CJD 感染性の評価 (文献 5)

中枢神経系

中枢神経系組織における感染性レベルは、潜伏期間の早期には低いが、病期が進行すると高くなる。最終 40%の段階の潜伏期間では感染性レベルが 10^8 i/c ID50/g であるが、臨床病期では感染性レベルが 10^9 i/c ID50/g、あるいは 10^{10} i/c ID50/g まで上昇する。

眼

網膜と視神経における感染性レベルは、脳組織にみられるのと同様な感染性を示す。眼の他の部分 (角膜、レンズ、結膜) の感染性レベルは脳組織の 10 から 10^2 分の 1 である。眼の感染性レベルは、病期が進行すると高くなる。最終 40%の段階の潜伏期間では感染性が顕著になる。

リンパ細網系 (リンパ細網系)

潜伏期間の早期から死に至るまでの間、異常プリオン蛋白はリンパ細網系内に広く分布する。その感染性レベルは 10^{6-7} i/c ID50/g である。

その他の組織

その他の組織では感染性があったとしても、そのレベルは中枢神経系、眼、リンパ細網系組織よりも遙かに低いレベルである。

(3) 髄液、血液について

一般診療上、脳脊髄液の採取にあたっては、十分な注意が必要である。脊髄液の採取時は、直接眼に脊髄液が入る事故を防ぐため、メガネの着用が肝要である。ベッドには防水性の不織布シーツを敷き、ルンバール針、圧棒、スピッツはディスポーザブルのものを用いる。自動分析器で検体分析を行った方が、事故は少ない。臨床の現場で最も多い事故は、いわゆる針刺し事故である。孤発性 CJD に関して、全血、血清などの感染性はほとんどなく、現時点では針刺し事故後のヒトへの感染性が認められていない点を十分説明すべきである。

しかし今後、わが国で変異型 CJD が認められるようになった場合、変異型 CJD が血液を介して他のヒトに感染したという報告はないが、患者のリンパ細網系に異常プリオンが証明され（文献 9 - 11）、また潜伏期間が長いので、特に白血球を含む患者の全血については注意を要する。動物実験で変異型 CJD 患者の血液からマウスへの感染は成立しなかった（文献 9）が、BSE 感染ヒツジあるいは、スクレイピーヒツジからヒツジへの感染は成立したという報告がある（文献 13、14）。いずれにせよ、CJD の場合は現状において、発症予防可能なワクチンなどがないため、注意が必要である。髄液、血液の細胞数カウントに使用した計算板やスライドグラスは、可能な限り使い捨てとして適切に廃棄処理する。再使用するときは、「変異型 CJD 診療における熱に弱い器具の扱い」(CDC) に準じ、2N の NaOH か、希釈しない 12% sodium hypochlorite に 1 時間浸し、水洗する（文献 15）。

(4) 気管切開術

長期間にわたって呼吸管理を要する場合、気管切開術を施行するが、それに用いる器材は可能な限りディスポーザブルとし、消毒については別項の「機器の消毒法」を参照されたい。孤発性 CJD の場合、血液からの感染報告はないが、変異型 CJD の出現を想定すると、血液については十分注意を払う必要がある。変異型 CJD の場合はリンパ組織に感染性があるため、カフ交換に際しては、喀痰、浸出液にも注意を要するが、資材廃棄の方法に関しては一般の医療廃棄物の廃棄と同様でよい。

(5) IVH (intravenous hyperalimentation)

孤発性 CJD の血液からの感染報告はないが、変異型の出現を想定すると、IVH（中心静脈栄養）では気管切開の場合と同様、操作時には血液に注意し、縫合針などはディスポーザブルとする。

(6) 胃瘻の造設および外科治療

内視鏡を使用しない直接手術では、小さな限局性の手術創を作るだけで十分で、術式の安全性も内視鏡とほとんど変わらない。胃瘻造設の場合、内視鏡的手術は用いずに行う。局所的開腹術を勧める向きもあるが、孤発性の場合には血液感染の報告がないことを考慮すると、どちらも同等と考えられる。変異型の場合には、リンパ組織からの感染性を考慮に入れる必要があり、内視鏡的に胃瘻造設を行う場合には別項（内視鏡）を参照されたい。外科的に胃瘻造設を行う場合には別項（外科治療における手術器具の消毒）を参照されたい。いずれの場合も器具の取り扱い、洗浄、汚染除去法について事前にスタッフに十分教育しておく。また、プリオン病患者の外科治療を行う際には、あらかじめ綿密な感染防御対策について打ち合わせをして、文書化したマニュアルの準備も必要である。

(7) 歯科治療

疫学的研究ではプリオン病患者の歯科処置を介して感染性プリオン蛋白が伝播したという証拠は得られていない。しかし、別項の注意を参照して、可能な限り、予防的手段を講じておくべきである。

(8) 人工透析

人工透析学会のガイドラインでは特に CJD に関する記載はないが、B 型肝炎、C 型肝炎については透析施設においてもっとも注意を払うべき感染症として詳述されている。変異型 CJD 患者が発症していない我が国では、高感染性組織を扱わない透析において特に CJD 感染の危険性が高いとはいえない。変異型 CJD の発生をふまえ、このガイドラインに倣うならば、血液で汚染されたリネン類や機材類を焼却する必要があるが、変異型 CJD でも尿、便からの感染は知られておらず、血液に汚染されているもの以外特別な消毒は不要である。参考のため人工透析学会の B 型肝炎、C 型肝炎に関する記載の抜粋を以下に示すが、血液による感染性は低いながらも、血液感染を否定できないという前提で、CJD にも適用できそうな部分のみ参考として記載する。

(8)-1 人工透析学会のガイドラインより「B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス感染患者対策・消毒方法」の一部抜粋

原則として、肝炎ウイルス陽性の患者（キャリア）はベッドを透析室内の一定の位置に固定する。優先順位としては、HBe 抗原陽性患者、HBe 抗体陽性患者、HCV 抗体陽性患者とする。上記の固定は各シフトを通じて実施することが望ましい。共通の固定ができない場合にはシフトごとの固定でも可とする。この場合はシフトごとに、機器の消毒、リネンの交換を行う。肝炎ウイルス陽性の患者を処置するスタッフはシフトごとに固定することが望ましい。ただし、血圧測定など明らかに感染の機会が生じないと考えられる行為は除外する。

上記の対策が困難な場合、血液透析の開始、終了は肝炎ウイルス非感染者、HCV 抗体陽性患者、HBe 抗体陽性患者、HBe 抗原陽性患者の順番に行うことが望ましい。

聴診器、体温計、血圧計を専用とする。

血液や体液で汚染したものを取り扱う場合はその都度新しい手袋をして、汚染部は直ちに消毒する。

B 型、C 型肝炎は血液媒介感染症であり、またスタッフは直接血液を取り扱うため、感染媒体となる可能性がある。そのため標準的消毒方法に加え、以下の消毒方法の励行が必要となる（HIV、ATLA などにもこれに順ずる）。

透析従事者の手指：皮膚の血液汚染時には、すぐに石鹸を用いて手洗いをし、その後流水でよく洗い流す。

透析中の薬物投与：透析中の経静脈薬物投与は、針刺し事故防止のため血液透析回路の静脈側回路ラインに、注射器・点滴回路を接合し投与する方法が望ましい。

医療器具

- (1) 血圧計・聴診器・電子体温計類は専用の物を使用する。患者ごと、使用ごとに、0.05%次亜塩素酸ナトリウム液を浸した綿で清拭を行う。
- (2) 廃棄可能物はビニール袋に密閉し感染性廃棄物として処理する。透析セットやトレイは使い捨て使用が望ましい。

3. 参考文献

- (1) Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of “new variant” CJD. *Nature*. 1996, 383:685-690
- (2) Hilton DA, Fathers E, Edward P, ET al. Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jakob Disease. *Lancet* 1998, 352:703-704
- (3) 厚生労働省特定疾患対策事業, 厚生労働省遅発性ウイルス感染調査研究班: クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル(改訂版) 2002
- (4) WHO: WHO infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland, 23-26 March 1999; The Revision of the Surveillance Case Definition for Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD). Report of a WHO consultation. Edinburgh, United Kingdom 17 May 2001
- (5) CJD Incidents Panel: Management of possible exposure to CJD through medical procedures. 2001, A consultation paper
- (6) Brown P, Gibbs Jr CJ, Rodger-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, Goldfard LG, Gajdusek DC. Human Spongiform Encephalopathy: The national Institutes of Health Series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurology* 1994; 35:513-529
- (7) Brown P, Preece J-P, Brandel T, Sato L et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob Disease at the millenium *Neurology* 2000;55:1075-1081
- (8) Hill AF et al. Investigation of variant CJD and other human prion disease with tonsil biopsy samples. *The Lancet* 1999;353:183-189
- (9) Bruce ME, McConnell I, Will RG, Ironside JW. Detection of variant CJD infectivity in extraneural tissues. *The Lancet* 2001;358:208-209
- (10) Wadworth JDF, Joiner S, Hill AF, Campbell TA, Desbruslas M, Luthert PJ, Cokkinge J. Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay. *The Lancet* 2001;358:171-180
- (11) Hilton DA et al. Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant CJD. *The Lancet* 1998;352:703-704
- (12) Ward HJT, Head MW Transmission of agent of Creutzfeldt-Jakob disease. *Clinics in Laboratory Medicine* (in press)
- (13) Hainfellner JA, Budka H. Acta Disease associated prion protein may deposit in the peripheral nervous system in human transmissible spongiform encephalopathies. *Neuropathol* 1999;98:458-60
- (14) Hunter N, Foster J, Chong A, McCutcheon S, Parnham D, Eaton S, MacKenzie C, Houston F. Transmission of prion disease by blood transfusion. *J Gen Virol* 2002; 83:2897-2905
- (15) Hunter N, Houston F. Can prion diseases be transmitted between individuals via blood transfusion: evidence from sheep experiments. *Dev Biol* 2002: 108:93-98
- (16) CDC: <http://www.cdc.gov/>

第2章 非侵襲的医療行為、看護及びケア

鈴木ゆめ・黒岩義之（横浜市立大学神経内科）

1. 患者の看護と感染防止策

- (1) 一般的診療のような非侵襲的医療行為、看護や介護スタッフの日常的な接触、および X 線検査、MRI のような非侵襲的検査では CJD 感染の危険性はない。標準予防策で十分であり、特別な予防衣を用いる必要性はない。
- (2) 患者の看護、介護には一般の患者と同様、隔離は不要であり、一般病棟で看護ケアを行うことができる。感染防御のために個室を用いる必要性はない。
- (3) 入院、病室や介護施設での受け入れで CJD 感染を理由に差別されることがあってはならない。
- (4) 入浴は一般患者と共用の浴室でよい。入浴による CJD 感染拡大の危険性はない。
- (5) 注射、採血、髄液採取時には肝炎の場合と同様、針刺し事故に十分注意する。その他、理髪、爪切り、口腔内の洗浄、入れ歯の入れ替えなどの際、切傷に注意する。万一、血液でスタッフの手が汚染されたときには流水で十分洗浄すること。
- (6) 眼が飛沫で汚染された場合、生理食塩水で十分、洗眼する。
- (7) 医療廃棄物（注射針、経管栄養器材、点滴チューブ、吸引チューブ、採血容器、褥瘡処置に使用されたガーゼなど）は一般患者の医療廃棄物と同じ規則に従って廃棄可能である。体液で汚染されたりネン類なども、廃棄可能なものは焼却廃棄し、廃棄不可能なものは 1 ～ 5 % 次亜塩素酸溶液に 2 時間浸した後、洗濯する。
- (8) 排泄物：尿、便などの排泄物の処理法は一般患者と同じである。

2. 患者のケア

(1) 疾患の理解、感染防止、家族指導

CJD は精神症状や小脳症状から発症し、数ヶ月の速い臨床経過で四肢の屈曲拘縮、けいれん、ミオクローヌスなどが生じ、寝たきり、さらに無動性無言となり、全く意思の疎通ができなくなる疾患である。急速な病状の増悪に家族の気持ちは動揺するので、療養上の助言だけでなく、家族への精神的な支援も重要である。家族に疾患の予後について理解してもらうことは、ターミナルケアについて家族の相談に応じるうえで重要である。隔離の必要はない。別章の感染防止策を参考にし、家族にもよく説明する。

(2) 症状の観察

病初期の精神症状（不安、抑うつ、不眠、興奮性、異常行動など）と知能障害の内容と程度とを把握し、家族がどう対応すべきかについて説明する。

視覚障害、小脳失調、歩行障害、転倒などについても注意する。

病状が進行するとけいれん、ミオクローヌス、振戦、筋強剛、腱反射亢進などが生じ寝たきりとなる。さらに嚥下障害・構音障害なども出現するので、誤嚥、拘縮、褥瘡、肺炎などに注意する。無動性無言になり栄養も経管栄養となり、膀胱留置カテーテルも必要となる。

(3) 四肢の屈曲拘縮、全身管理

筋強剛、腱反射の亢進、徐皮質硬直などのため上肢は屈曲、下肢は伸展位をとることが多い。腋窩、指間、股間などの清拭に注意し、湿疹を予防する。体位交換を定期的にして、褥瘡を予防する。入浴かシャワー浴は定期的に行い、皮膚の清潔に努める。嚥下障害のため、食事が摂取できなくなるが、経鼻栄養チューブで補給する。胃瘻造設の適応については、家族とよく話し合う。喀痰の排泄が困難となり、頻回の吸引が必要となる。タッピング、ネブライザーなども適宜行う。

(4) 在宅療養、介護施設への移行

入院ケアから在宅あるいは介護施設でのケア体制に移行する場合、介護者、訪問看護師、保健婦、ケアマネジャーなどに進行する病状への対応策、感染防止策などについて、十分に注意を促し、説明しておく。さらに、嚥下障害の悪化、肺炎合併症などにすぐ対応できるように、緊急入院ができる施設を確保しておくことも大切である。

(5) 守秘義務

患者および家族についてのプライバシーの保護には細心の注意を払うべきである。出身地、家族歴、受診している病院名などについてもプライバシーを尊重せねばならない。また守秘義務については医療機関の関係者にも徹底すべきである。

3. 参考文献

第一章参照のこと。

第3章 消化管内視鏡検査

信国 圭吾（国立療養所南岡山病院臨床研究部・神経内科）

1. はじめに

現在のところ消化管の内視鏡検査によってプリオンが伝達されることを示唆するエビデンスは存在せず、内視鏡検査によってプリオン伝達が生じるリスクは非常に小さいものと考えられている。しかしながら孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（孤発性 CJD）に代表されるプリオン病には現在のところ有効な治療法はなく、絶対的に不良なその予後を考慮すると、たとえ小さなリスクであっても、それに対応する必要があるものと考えられる。

2. 内視鏡検査でプリオンは伝達されうるか？

孤発性 CJD では感染性を持つ組織が中枢神経系や眼などにほぼ限られており、消化管の内視鏡や生検鉗子などその付属品が感染性のある組織に接触する危険性はないものと考えられる（文献 1, 2）。しかしながら変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（変異型 CJD）では扁桃や脾臓、腸管のパイエル板などのリンパ系組織に比較的高レベルの病原性プリオンが存在している（文献 3, 4, 5）。したがって腸管の内視鏡検査をおこなった場合には内視鏡が病原性プリオンで汚染される危険性があり、生検などの観血的操作が行われれば、そのリスクはさらに高くなる。また、内視鏡を挿入する際に扁桃の表面が傷つけられ、内視鏡が感染性組織で汚染される危険性も否定できない。変異型 CJD の場合、感染後早期からリンパ組織が感染性を持つようになるので、無症状で潜伏期にある患者が内視鏡を介するプリオン伝達の感染源として重要である（文献 2）。

3. 内視鏡の洗浄と消毒

内視鏡はその材質や構造の上から熱による滅菌に耐えることができず、再使用にあたってはアルデヒド類や過酢酸などを用いた高水準消毒が行われるべきである（文献 6）。また、消毒薬がその効果を発揮するためには、消毒に先立ち十分な洗浄が行われていることが必要であり、一般細菌や肝炎ウイルスなどによる院内感染を防ぐ意味でも、内視鏡の消毒に際しては事前の十分な洗浄が要求される（文献 2, 6, 7, 9）。特にプリオンに関してアルデヒド類は無効であり、過酢酸の効果（文献 8）も限度があるものと考えべきなので、内視鏡によるプリオン伝達を防ぐためには洗浄によりプリオンを希釈し、物理的に除去してしまうことが重要である（文献 2）。内視鏡には鉗子チャンネルなどの細管があり、構造的に洗浄が難しいことから、自動洗浄消毒装置を用いる場合でも、適正なブラシを用いて用手法で厳重に洗浄しておく必要がある（文献 2）。

4. クロイツフェルト・ヤコブ病およびその疑い例に対する消化管内視鏡

孤発性 CJD の場合、消化管の内視鏡検査によってプリオンが伝達される危険性は無視できると考えられ、内視鏡は一般の患者に使用したものと同様に洗浄と消毒を行って再使用すればよい（文献 1, 2, 9）。ただし、疾患の性質上、内視鏡およびその付属品の再生にあたっては後述のプリオン伝達予防のための勧告をより厳密に適用するのが望ましいと思われる。

変異型 CJD においては内視鏡が病原性プリオンに汚染される危険性は無視することはできず、他に取って代わる方法がある場合は内視鏡の使用を避けるのが望ましい。内視鏡を用いた場合、その内視鏡はプリオン病患者専用にし、一般患者への使用を避けるのがよい。変異型 CJD の発生頻度が高い地域では国がこの目的のために専用の内視鏡を何本か用意しておくことも有用と考えられている（文献 2）。

5. 潜伏期の変異型 CJD 患者の問題

変異型 CJD においては感染後の早い時期からリンパ系組織が感染性を持つようになるので、現に変異型 CJD 患者が発生している欧州では、診断のついていない潜伏期の変異型 CJD 患者がプリオン伝達の原因となることが危惧されている。欧州消化管内視鏡学会（文献 2）では直視下で非暴力的に内視鏡を挿入すること、よくメンテナンスされた器具を用いること、不要な生検は避けることを提唱している。これらのことは変異型 CJD 対策に限らず、一般の院内感染対策としても重要であろう。また同学会はパイエル板が比較的高い感染性を有することから、回腸の生検には使い捨ての生検鉗子を用いることを求めている。わが国においても欧州出身者や欧州に居住した経歴のある者については同様の配慮が必要であろう。

6. 内視鏡によるプリオン伝達を防ぐための勧告（文献 2 より一部改変）

内視鏡による医原性の感染が危惧されている変異型 CJD への対策だけでなく、孤発性 CJD など、他のプリオン病の院内感染対策に万全を期すために、さらにはヘリコバクターやウイルス性肝炎の院内感染を予防する意味でも以下の対策を講じることが大切である。

(1) 医療スタッフの防御

内視鏡検査に係わるスタッフは以下の点について訓練されている必要がある。

- ・ 器具の手入れとメンテナンス。
- ・ 検査における器具の取り扱い。
- ・ 器具の洗浄、消毒および滅菌を含めた器具の再生。
- ・ 健康被害のことも含めた感染管理。

内視鏡に用いる器具の再生は訓練されたスタッフのみが担当するべきである。

内視鏡類の再生は専用の部屋で行い、他のスタッフや周囲を汚染しないように配慮すべきである。

内視鏡類の再生にあたるスタッフはしぶきやエアロゾル、蒸気から身を守るため、手袋、裾の長い防水性のガウン、マスクまたはフェイスシールドなどを身につけるべきである。

鉗子から組織片を取り出す時には小さなピペット、ピンセットまたはつまようじを用いるのがよい（針を用いると針刺し事故のリスクが生じる）。生理食塩水の中で鉗子を振って組織を取り出してもよい。

有機物が内視鏡のバルブや鉗子チャンネルに再度持ち込まれるのを防ぐために、次の生検を行う前に鉗子の先端を生理食塩水または水でリンスする。

(2) 付属品の選択

生検鉗子

欧州出身者や欧州に居住した経歴のある者の回腸の生検には使い捨て（シングルユース）の生検鉗子を用いるべきである。

内視鏡用注射針

使い捨てとすべきである。

細胞診用ブラシ

細胞診用ブラシは洗浄が難しいので使い捨てとすべきである。

侵襲的処置に用いる付属品

侵襲的な処置に用いるものは可能であれば使い捨てにするのがよい。

(3) 内視鏡の挿入手技

直視下で非暴力的に挿入すべきである。

(4) 内視鏡検査中の付属品の取り扱い

内視鏡のチャンネルからから付属品（特に生検鉗子や侵襲的処置に用いる器具）を引き抜く時には使い捨てのガーゼまたはスポンジを用いるべきである。

検査中に付属品を置くため、また、付属品から検体を取り除くための独立したテ - ブルまたはトレイを用意するのがよい。

検査終了後、器具を置くトレイは使い捨ての防水性シートで覆っておくべきである。

(5) 器具の再生

アルデヒド類を含んだ洗浄剤を使用してはならない。アルデヒド類は蛋白を変性固着させ、洗浄効果を阻害してしまう。

アルカリ性の洗浄剤、酵素タイプの洗浄剤、血液凝固を生じない洗浄効果のある消毒薬が推奨される。

内視鏡およびその付属品は使用後直ちに再生処理を開始し、有機物が乾燥固着するのを防ぐべきである。

用手法で十分に洗浄することが汚染を除去するための必要条件である。消毒や滅菌の前に必ず用手法で洗浄を行わなければならない。

洗浄剤やリンス液は再使用してはならない。

付属品

用手法で洗浄することが付属品から有機物を取り除くのに最も大切である。十分に洗浄するには以下のことを守る必要がある。

- ・ 製造業者の指示に従い、付属品は可能な限り分解する。
- ・ 外表面の洗浄には、ブラシ、使い捨ての柔らかい布やスポンジを使用する。
- ・ 生検鉗子の先は入念にブラッシングする。
- ・ 全てのチャンネルの内腔をフラッシュする。

超音波洗浄機はらせん型生検鉗子のように複雑で直接洗浄することが難しいスペースがある付属品から組織片を取り除くのに必要である。以下の点に注意する。

- ・ 陰をつくりデッドスペースを生じないために、一度に多くのものを洗浄しない。
- ・ 超音波洗浄機用の低刺激性の洗浄剤を使用する（アルデヒド類を含んだ洗浄剤は使用しない）。
- ・ 超音波による洗浄は 40 - 60 、 35 - 47Hz で 30 分間行うのがよい。

十分にすすぎを行い、乾燥させた後に製造業者が指示する方法で乾熱滅菌する（134 、 5 分間、pre-vacuum）。

内視鏡

洗浄剤を用い手法で十分に洗うことが、内視鏡を再生する過程で最も大切である。以下の点に注意する必要がある。

- ・外表面の洗浄には、ブラシ、使い捨ての柔らかい布、スポンジを使用する。
- ・バルブポート、サクシオンポートは適正なブラシおよび綿棒を用いて洗浄する。
- ・全てのチャンネルはフレキシブルで目的にあったブラシを用いて洗浄する。チャンネルの内壁に具合よく接するように、それぞれのチャンネルにあったサイズのブラシを用いる必要がある。
- ・全てのチャンネルをフラッシュする。

内視鏡のチャンネルサイズとタイプに従って、適正なブラシを選択する

洗浄ブラシは、1回の使用毎に、手法で入念に洗浄した後に超音波洗浄機にかけ、さらに消毒（滅菌が望ましい）を行う必要がある。

洗浄ブラシの効果を最大限に引き出すために、ブラシはシングルユースにするか、毎日、新しいものに交換することが望ましい。

7. 自動洗浄消毒装置（ウォッシャーディスインフェクター）

自動洗浄消毒装置を採用する場合でも、手法で洗浄することが、特にチャンネルなど小さな部分にとっては、効果的な消毒を行う上で必要不可欠である。

手法で洗浄した後は、自動洗浄消毒装置を用いるべきである。

洗浄後、内視鏡のチャンネル内は圧縮空気ですべての水分を除去し、さらにアルコールを通し、送気にて乾燥させる（文献7）。

自動洗浄消毒装置によって新たな感染のリスクが生じることもあり、以下の注意が必要である。

- ・製造業者のマニュアルに従って、毎日、洗浄とメンテナンスを行う。
- ・定期的に業者の点検を受ける
- ・定期的に微生物学的なサーベイランスを行う。
- ・機械自身を消毒する必要があり、滅菌水でリンスを行う。
- ・洗浄水やリンス水を再利用してはならない。

8. 参考文献

- (1) WHO infection control guideline for transmissible spongiform encephalopathies, WHO consultation, 23-26 March, 1999. <http://www.who.int/csr/en/> (日本語訳, 国立精神・神経センター: <http://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r7/index.html>)
- (2) Axon ATR, Beilenhoff U, Bramble MG, et al. Variant Creutzfeldt-Jacob disease(変異型 CJD) and gastrointestinal endoscopy. Endoscopy 2001;33:1070-1080.
- (3) Beeks M, Macbride PA, Early accumulation of pathological PrP in the enteric nervous system and gut-associated lymphoid tissue of hamsters orally infected with scrapie. Neurosci Lett 2000;278:181-184..
- (4) Hilton DA, Fathers E, Edwards P, et al. Prion immoreactivity in appendix before clinical onset of variant Cruetzfeldt-Jacob disease. Lancet 352:703-704.1998.
- (5) Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, et al. Investigation of variant Creuztfeldt Jacob disease and other human prion disrase with tonsil biopsy samples. Lancet 1999;353:183-189.
- (6) Guidelines on cleaning and disinfection in GI endoscopy. Report of the european society of gastrointestinal endoscopy and the European society of gastroenterology and endoscopy nurses and associates. Endoscopy 2000;32:77-83.
- (7) 内視鏡の滅菌と消毒. I C H G 研究会編, 院内感染予防対策のための滅菌・消毒・洗浄ハンドブック, メディカルチャー, 東京, 1999; p.85-90.
- (8) Antloga K, Meszaros J, Malchesky PM, et al. Prion disease and medical devices. ASAIO J 2000;46:S69-S72.
- (9) Rey JF. Endoscopic disinfection: a worldwide problem.J Clin Gastroenterol 1999; 28: 291-297.

第4章 脳神経外科手術

児玉 南海雄（福島県立医科大学脳神経外科）

1. 手術室そのものの汚染防止

手術室内の血液や体液による汚染を最小限にするために、床に手術用の使い捨ての防水シートを敷いて行う。側面の壁も同じような処置が望まれるが、術者の周囲をついたての様に防水シートで囲む簡易な方法がより实际的であろう。

2. 術者、麻酔医、看護師、検査技師、その他の入室者の汚染防止

手術着、マスク、帽子、その他全て使い捨ての製品を用いる。全員が手術用手袋を二重に装着し、注射針、メス等の機器との接触で怪我をしない様に注意をする。術野からの血液や体液の飛沫を浴びる可能性があるため、メガネ（出来ればゴーグルスタイル）を必ず装着する。

3. 使用器具および装置に関する術中の感染防止

手術器具は可能な限り使い捨て製品を用いる。手術用顕微鏡をはじめドリル、エコー、レーザー、ドップラー、内視鏡等々の診断・手術装置は可能な限り防水シートでカバーする。

4. 使用器具の術後の滅菌法および感染防止処理

手術着や防水シート等々の使い捨て製品はすべて焼却廃棄する。

金属の手術器具等の焼却できないものは、3%SDS（ドデシル硫酸ナトリウム）溶液を用い100で5分間煮沸後、オートクレーブ処理を行う。

ガラス器具は60%以上の濃度の蟻酸を用い室温で2時間浸漬処理を行う。手術台、麻酔器、床の一部等が汚染の可能性がある場合には、1Nの水酸化ナトリウムで清拭する。蟻酸や次亜塩素ナトリウムでの清拭も可能であるが強い刺激臭を伴う。

5. 術中の使用器具および装置の追跡

これまでのWHO、英国のCJD Incidents Panel（英国事例委員会）での報告から、手術器具や患者血液からCJDが感染するという科学的根拠は得られていない。しかしながら、感染の危険がないとも言いきれない。従って、手術時の使用器具のその後の追跡という問題が生じる。即ち、その器具がどういう滅菌法で消毒され、その後どの患者の手術に使用されたかについての追跡調査である。この問題の解決の具体策を考えると - 例えば手術機器セットをすべて廃棄する、英国事例委員会からの勧告のように、使用した手術機器のその後最低10回までの使用期間に使った患者を記録し、その個人の健康状態を追跡する等々 - 手術機器からの感染に関して、現時点では明確な科学的根拠が得られていないことも鑑み、今後各方面の関係者によるデータの集積とともに慎重な議論の上で決定すべき事項と思われる。

6. 手術施行に関するインフォームドコンセントおよび 摘出標本の取り扱いや処理法

この件に関しては他項を参照する。

7. 脳神経外科学会の対応について

脳神経外科学会としては 1991 年以来、医療機器委員会が CJD に関する問題に取り組んできた。主として硬膜移植による医源性 CJD を発症した患者、ならびに患者家族・遺族への対応であり、基本的に患者側の立場に立って何らかのかたちで支援をする方針とした。

以下は 2002 年 4 月 3 日に脳神経外科学会が全国の脳神経外科専門医訓練施設（約 1200 病院）に送付した情報提供ならびに依頼状である。

8. 参考文献

- (1) 端 和夫：医源性 Creutzfeldt-Jakob 病-硬膜移植を中心に-. Clinical neuroscience ; 2001,19 : 922 - 925
- (2) 北本 哲之：厚生省特定疾患遅発性ウイルス感染調査研究班. 平成 11 年度研究報告書, 2000

2002 年 4 月 3 日

硬膜移植によるクロイツフェルド・ヤコブ病（CJD）患者家族・遺族への情報
提供のお願いおよび感染防止等に関する対応について

日本脳神経外科学会

会長

小林 茂昭

日本脳神経外科学会

医療機器委員会

委員長

児玉 南海雄

陽春の候、先生には益々御清栄のことと拝察申し上げます。

去る 2002 年 3 月 25 日（月）ヤコブ病訴訟に関し、原告団と国および B・ブラウン社との間で和解
確認書がとりかわされましたことは、新聞・テレビ等の報道により御承知の事と思います。

日本脳神経外科学会は当初より患者の方々への支援を意図して参りましたが、和解が成立した後も
未だ多くの問題を抱えている事に変わりはなく、以下に我々が得ている情報をお伝えしますので、先
生方には尚一層の御協力をお願い致します。

1. 新たに発症した患者への対応

- 1) CJD は第 4 類感染症に指定され（1999 年 4 月）診断した医師は 7 日以内に最寄りの保健所長を通
して都道府県知事に届けなくてはならない。
- 2) CJD は 1997 年から特定疾患治療研究事業の対象疾患となっている。
- 3) 厚生省は CJD 医療費の自己負担の解消、在宅患者へのホームヘルパーの派遣、日常生活用具の給
付、医療施設への一時入所の支援をはじめ、訪問相談、入院施設の確保などの療養環境充実への
施策を講じている（第 149 回国会衆議院厚生委員会議事録 4 号 2000 年 9 月 20 日、保険発第 188
号 2000 年 11 月 13 日）。

2. 危険期間（1979～1987 年）中に硬膜移植を受けた患者への対応

- 1) 硬膜移植の有無の問い合わせに対する情報提供。

CJD については、発症の予見が出来ず予防そして治療法もない。発症すれば予後は悲惨である
事を考えると患者と医師の倫理観や人生観に関わる問題が大きく、この件に関し明快な結論は
出しにくい。しかしながら硬膜移植の事実を歪曲して伝える事はすべきでなく、正しく伝える
と同時に、移植患者の発病率（1985 年 1 月～1996 年 5 月の 11 年 5 ヶ月の調査対象期間中に移
植例 5,000 人～10,000 人に 1 人、厚生省 CJD 研究班 1997）の情報をも伝えとともに、その
後の精神的ケアに関する配慮も必要である。

- 2) 危険期間に硬膜移植を受けた患者の再手術や他部位の手術前回と同一部位に疾患が再発した
り、もしくは身体他部位の疾患のため手術を施行せざるを得ない場合には、使用する医療器具
は可能な限り使い捨てとし、それが不可能な場合には別紙表 1 に示す消毒法を用いる。尚、移
植硬膜の摘除については、移植片は吸収され別の組織に置換されている可能性が高く、発病予
防の実効はないと思われる。

3) 危険期間に硬膜移植を受けた患者の献血及び臓器提供(臓器移植)は行わないように指導する。

3. CJD 発症患者および既に死亡した患者家族・遺族への対応

日本脳神経外科学会では、1996 年以来文書ならびに口頭（議事総会での医療機器委員会報告）で CJD と硬膜移植との関連ならびに裁判に関する情報を先生方から患者家族・遺族へ提供することをお願いしてきました。2002 年 3 月 25 日に和解が成立し、テレビ新聞等の報道により、それまで様々な理由から訴訟に加わっていなかった方々の考えが変わる事も予想されます。可能な限り患者家族・遺族と連絡をとり和解成立の情報の提供をお願い致します。別紙に和解の確認書からの抜粋を添付しておきますので御参照下さい。尚、不明な点がございましたら下記まで御連絡下さい。

連絡先：

1. 日本脳神経外科学会事務局

Tel：03-3812-6226

2. 日本脳神経外科学会
医療機器委員会委員長
福島医大脳神経外科

児玉 南海雄

Tel：024-548-2111

別紙

表 1. プリオン対策の消毒法

a	焼却
b	3%SDS（ドデシル硫酸ナトリウム）5分間、100
c	高圧蒸気滅菌：132 で1時間、オートクレーブにて高圧滅菌する。
d	1 N 水酸化ナトリウム溶液に1時間、室温にて浸す
e	1～5%次亜塩素酸ナトリウムに2時間、室温にて浸す
註1： a,b は、プリオンを完全に消失させ、c,d,e は 10^{-3} 以下のオーダーで不活化させる。 註2： 可燃物については、a を第一選択とし、不燃物については b を第一選択とし、c が次の適用となる。 a,b,c が適さないような高温に耐えないもの及び巨大なものについては、d,e を適用する。	

和解確認書抜粋

第 4 生存患者療養手当

- 1 被告ビー・ブラウンは和解成立後も、ヤコブ病による最初の入院日を起算点とする療養期間が2年を超える生存原告患者に対し、その生存中、生存患者療養手当として、2年を超える期間1ヶ月につき20万円を支払うものとする。
- 2 和解成立後に、生存患者の上記療養期間が2年を超えるに至った場合及び生存患者療養手当の支払いを受けている原告患者が死亡した場合の取扱いについては、原告ら訴訟代理人と被告ビー・ブラウンとの間で別途締結する合意書によることとする。

第 5 その他の対策等について

- 1 厚生労働大臣は、ヤコブ病患者の入院病床・専門医療の確保、差額ベッド代の解消等の入院患者対策の充実、在宅患者（自宅治療患者）対策の充実、ヤコブ病の診断・治療法の研究・開発の推進及びヤコブ病に関する正しい知識の普及・啓発に努める。
- 2 厚生労働大臣は、患者家族・遺族に対する精神的ケアを含む相談活動などの支援・援助事業を行うことを目的とする支援機構（サポート・ネットワーク）が設立された場合には、その活動に対する支援を検討する。
- 3 厚生労働大臣は、硬膜移植歴を有する者を含むヤコブ病患者の積極的な調査に引き続き取り組むとともに、ヤコブ病被害者がヒト乾燥硬膜移植の事実とヤコブ病発症に関する情報を得られるよう配慮するものとする。また、脳外科手術等を受けた者については、当事者の求めに応じて、ヒト乾燥硬膜の移植を受けたか否か等についての確認が可能となるような措置について検討する。

第 7 未和解原告ら及び未提訴者の扱い

- 1 現在両地方裁判所に提訴していて今回和解の対象となっていない原告ら（以下「未和解原告ら」という。）については、本和解成立後、速やかに患者についてのライオデュラ移植によるヤコブ病発症の事実について、証拠調べを行った上、当事者で確認を行い、順次和解の対象とする。

第5章 歯科治療

小村 健 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔機能再建学)

1. はじめに

クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の伝達を予防するために、CJD 保因者 (疑い含む) に対する歯科治療を行う際のガイドラインが必要である。

今日、CJD 患者の一般的な歯科治療は「低度の危険性」の範疇に入るとされているが、治療内容によっては神経・血管組織を含むことがあり、歯科治療による CJD 伝達の潜在的危険性が否定されていない現時点では、可能な限り最高基準に準ずる汚染除去が必要である。

本項では、「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル (改訂版)」に準拠し、外来における一般歯科治療と手術室での外科治療について、ガイドラインを策定した。

2. 一般歯科治療 (外来治療)

- (1) 治療域を限定し、院内の汚染を最小限にする。可能ならば感染症患者専用の治療室で行うことが望ましい。
- (2) 治療時に、術者および介助者は外科用手袋を二重に装着し、受傷を避ける。万一、血液で手指等が汚染された時には、流水で十分洗浄する。また、血液、唾液、歯科組織、切削物の飛散から守るために、防塵メガネ、ゴーグル、フェースプロテクター、防水性のマスク、帽子、ガウン等を着用する。なお、これらは使い捨て製品を用い、使用後は感染性廃棄物として処理する。
- (3) 治療時に使用する患者用エプロンは防水性の使い捨て製品とし、使用後は感染性廃棄物として処理する。
- (4) 血液、歯科組織、切削物による飛散汚染の恐れのある部分、ユニット、フリーアーム、ブラケットテーブル、エンジン・タービン等のホース、ユニット周囲の床は使い捨てのビニールでカバーする。
- (5) 局所麻酔剤の注射時は、他の感染症での注意と同様に、針刺し事故に注意する。
- (6) 使用するメス、バー、リーマー、ファイル等の切開・切削器具および吸引嘴管、トレイ等は使い捨てとする。
- (7) 使用するハンドピース、ミラー、ピンセット、充填用器具、印象用トレイ、抜歯器具、スケーラー等の使い捨て不能な器具は、クロイツフェルト・ヤコブ病患者専用とし、他の患者には使用しない。使用後には付着した切削粉、血液、唾液、歯科組織を水洗除去する。その後に 3% SDS 溶液で煮沸処理、さらにオートクレーブ処理を行う。
- (8) インレー、義歯等の修復・補綴物の切削調整は口腔外バキュームを用いて行う。
- (9) 治療時にはスピットンを使用せず、唾液、含嗽水等の口腔からの排出物は吸水紙にて吸着後、感染性廃棄物として処理する。
- (10) 術後、創部からの出血が唾液中に混入する状態で帰宅させる際には、口腔からの排出物の処理について注意を与える。
- (11) 採得した印象は 60% 以上の蟻酸に 2 時間浸漬処理した後、水洗する。その後に石膏を注入する。なお、印象採得はシリコンラバー印象材を使用することが望ましい。
- (12) 使用したユニット、フリーアーム、ブラケットテーブル、エンジン・タービン等のホース、ユニット周囲の床は、ビニールカバー除去後、1N 水酸化ナトリウム溶液で繰り返し清拭し、

その後に水拭きを行う。

- (13) 廃棄物は焼却廃棄が原則であるが、焼却不能なものは、3%SDS 溶液で煮沸後、オートクレーブ処理を行い、感染性廃棄物として処理する。
- (14) 器具修理を依頼する場合には、上記の汚染除去を行った上で搬送、修理する。
- (15) 生検材料はホルマリン固定液に浸漬した後、密閉容器に入れ、さらにチャックつきビニール袋に入れて、感染性であることを明記して搬送する。
- (16) なお、クロイツフェルト・ヤコブ病保因者（疑い含む）の歯科治療を行う場合は、1日の最後に行う。
- (17) 上記の徹底した汚染除去が不可能な場合には専門病院に紹介して、治療を行う。

3. 手術室での外科治療

手術室で行われる外科治療は、他の一般外科治療と同様である。ただし、使用する歯科用器具の扱いは、一般歯科治療と同様に行う。

4. 参考文献

- (1) BDA : Advice Sheet A12, Infection Control in Dentistry. 2000.
- (2) Report of the working group on decontamination of instruments in dental services in Scotland. 2002.2.
- (3) WHO : WHO infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland, 23-26 March 1999.
- (4) CJD Incidents Panel : Management of possible exposure to CJD through medical procedures. A consulting paper. October 2001.
- (5) CJD Incidents Panel : PUBLIC SUMMARY of the meeting. 17th April 2002.
- (6) 厚生労働省特定疾患対策事業、厚生労働省遅発性ウイルス感染調査研究班：クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル（改訂版）. 2002.

第6章 剖検・試料作成

有馬邦正（国立精神・神経センター武蔵病院臨床検査部）

1. はじめに

本ガイドラインはプリオン病を専門としない一般病院を対象として、十分な“汚染からの防護”と“汚染物の除去”体制下で病理学的検索を行うことを目的に作成した。汚染の封じ込めと、汚染除去の手順は煩雑であるが、これにより感染の危険性を最小にできる。本ガイドラインに従えば、感染症対策解剖室でなくとも、更に専用備品がなくとも、一般病院の病理部門で中枢神経系を中心とする病理解剖が可能である。プリオン病の病理診断には、中枢神経系の組織学的検査にくわえて、免疫組織化学的検査と凍結脳組織を用いたWestern blot法が必須である。本ガイドラインでは、病理診断はプリオン病を専門とする神経病理研究室へ依頼することを推奨する。

プリオン病は異常型プリオン蛋白により伝達するが、空気感染・飛沫感染・接触感染はしない。異常型プリオンの眼球粘膜や皮膚の傷口からの侵入、および大量の経口摂取が感染経路となりうる。しかし通常の医療行為における感染性は低い。実際に、実験動物でも異常型プリオンが“大量に”体内に入らなければ感染は起こらない。

さて、プリオン病の確定診断と病態解明のためには、感染力価が高い中枢神経系を含む病理解剖が不可欠である。解剖中に微細な脳組織片（高感染性組織）や脳脊髄液（低感染性）が飛散し汚染する可能性がある。また蟻酸処理をしない組織ブロックは感染性である。因果関係は不明であるが、病理標本作成技師がクロイツフェルド-ヤコブ病（CJD）を発症したとする報告があるので（文献 1），“汚染からの防護”は必要である。異常型プリオンは通常の消毒・滅菌法では不活化されず、長く感染性を保つため、異常型プリオンの封じ込め（汚染物の除去）には特別の注意を払う必要がある。

“遅発性ウイルス感染調査研究班”（厚生労働省特定疾患対策研究事業、主任研究者 北本哲之教授）が作成した“CJD診療マニュアル、改訂版”（平成14年1月24日）では「剖検時・病理標本作製時の感染防御の基本的注意事項」（p53）に詳細な注意事項が列挙してある（文献 2）。本項では“CJD診療マニュアル、改訂版”に準拠し、適宜WHOの伝達性海綿状脳症感染防御ガイドライン（TSE Infection Control Guidelines、2000年3月）（文献 3）およびその他の資料（文献4-8）を参照して、具体的な手順を述べる。病理標本作成方法は末尾（第11節）に参考として示す。またWestern blot法は本ガイドラインの対象外とする。

2. 感染防御体制の下に解剖すべき対象

(1) あらゆる型のプリオン病患者とその疑い例は“プリオン病感染防御体制”のもとに解剖されるべきである（表1）。

表1. 感染防御体制の下に解剖すべき対象

孤発性プリオン病	古典的CJDの“診断ほぼ確実例(probable)”と“診断疑い例(possible)”, 視床型CJD
家族性プリオン病	プリオン病の病因となる遺伝子変異をもつ例
感染性プリオン病	硬膜その他の臓器の移植歴を有するCJD、および変異型CJD、その他の感染性プリオン病（疑いを含む）

(2) 人体におけるプリオン病感染性の分布

プリオン病患者の組織の感染性は、高感染性、中感染性、低感染性に分類されている(第1章 表2を参照)。感染性の分類は報告により若干異なる。高感染性とされているのは、脳、脊髄、脊髄神経根、硬膜、視神経、網膜である。

(3) 標準予防策 (standard precautions) におけるCJDの取り扱い

米国CDCの標準予防策の Appendix A では、CJDの項には以下のように記されている (文献 7)。

「CJDの診断確実例および診断疑い例の患者からの血液・体液・組織と、汚染された物品を取り扱い、また汚染除去するためには、付加的な特別の予防策が必要である。最新の米国病理学会 (College of American Pathologists, Northfield, Illinois) のガイドラインや他の文献を参照すること。」(アンダーラインは本ガイドライン作成者)

3. 病理解剖時の手順

感染防御の基本的注意事項

排水蒸気滅菌システムが設置されたバイオハザード対策解剖室であっても、プリオン病の伝達性病原体 (transmissible agent) が排水中に流出した場合に、蒸気滅菌ではその感染性を除去することができない。従って、剖検は乾式で行い、解剖時の血液・体液は紙などに吸着させて焼却することが必須である。また、全身解剖が困難な場合は頭部 (脳) のみの部分解剖を行うこともやむをえない (文献 8)。

しかし、厳密に乾式で行い、以下の注意事項に従えば、伝達性病原体を封じ込めることができる。バイオハザード対策が施されていない解剖室であっても頭部のみの部分解剖は十分に可能である。

(1) 解剖に従事する人員

剖検は、必ず2人以上、できれば3人以上で行う。最低でも1人 (技師A) は、手を下さず、厳重に汚染箇所をチェックする。技師Bは写真撮影、病理検体の保管などを担当することが望ましい。

(2) 解剖室の準備

作業域を限定し、解剖室内の汚染を最小限にする。

解剖室内の床には厚手のビニールシートを敷きテープで固定する。その上に、“ポリエチレンろ紙”(ポリエチレンで裏張りされた丈夫なろ紙)あるいは使い捨て防水シート(手術用シートの未滅菌のもの、ベストシート)を敷く。

解剖台は厚手のビニールシートで完全に覆いテープで固定する。その上に、ポリエチレンろ紙あるいは手術用の使い捨て防水シートを敷く。更に“高吸水ポリマー入りアンダーパッド”を敷くと体液による汚染の広がりを最小にできる。

解剖枕はビニール袋に入れる。

解剖用の吸引装置を用いると吸引装置が汚染されるので、汚染除去が必要である。

電動解剖鋸を用いる場合は、本体のモーター冷却用開口部と先端の可動部以外の部分をパラフィルムでカバーすることにより、汚染範囲を狭くできる。

[便利な備品] 体液や組織片などの飛散を最小限にすることを目的に、解剖補助具(解剖

台の上に金属の枠を組み立て、ビニールシートを張る) と、頭部専用の開頭補助具 (H-KSS 型、金属枠にビニールシートを張る) が市販されている。

[便利な備品] 電動解剖鋸はデソーター社のクリーンカットシステムを用いると、電動鋸の回転数の調節と吸引装置により骨粉や組織片の飛散を軽減できる。しかし、吸引装置は汚染される。

(3) 執刀者の準備

解剖の際は頭から被る使い捨ての保護服を着用し、体液などが直接かかる懸念のある個所では、防水の上っ張りを着用する。

外科用手袋を 2 重に装着する (重要)。できればカットレジスタントの金属の手袋、またはスペクトラ繊維の保護手袋の使用を薦める。

使い捨てフェイス・シールドで顔を保護する。またプラスチック・ゴーグルまたはメガネを着用する。

長靴にはビニール・オーバーシューズを装着する。

[便利な備品] フェイス・シールドの曇りは、バッテリー駆動の換気装置 (フリーダム・エアヘルメットなど) を用いると防止できる。

(4) 解剖の実施

メスなどの用具はできるだけ使い捨てのものを使用する。

剖検は乾式で行い、解剖時の血液・体液は紙やスポンジなどに吸着させて焼却する。“ 高分子吸収アンダーパット ” はこの目的に適合している。

一般臓器の摘出は最小限にとどめる。その場で切り出し、包埋用のプラスチック・カセットに入れ固定液に保存する。一部はチャック付きのビニール袋 (Ziploc) に入れ凍結保存する。血液、体液を体外に出さないよう、ペーパータオル等で吸着する。汚染されたペーパータオルは丈夫なビニール袋に集める。

脊髄は一般臓器を切り出した後、腹側から椎弓根を鋸で切り取り出す。この間一般臓器は厚手のビニール袋に移して保管する。厚手の透明ビニールシートを遺体に被せ、その下に鋸を入れて椎弓根を切ることで、脳脊髄液や組織の飛散範囲を小さくできる。

脳は汚染を避けるため最後に取り出す。頭蓋骨開放は手鋸や電気鋸で行う。手鋸のほうが作業野の汚染を狭くできる。電気鋸を使用する場合は、頭蓋をビニール袋でカバーして行い、可能な限り髄液などが外に飛散しないように注意する。

開頭に使う手鋸は、“ 板状鋸 ” あるいは “ ピラニア鋸 ” が好適である。

脳と脊髄は、解剖室で肉眼観察した上で、切り出しをする。

写真撮影に際しては、撮影台の上に厚手の透明ビニールシートを敷きその上に脳組織を置いて撮影する。

ホルマリン固定標本作成のための組織を切り出し固定する。脳は一般臓器と別のビンで固定する。汚染された手が容器の外側に触れないよう注意する。

プリオン病の “ 診断確定用 ” として、前頭葉、後頭葉、海馬、視床、大脳基底核、小脳の計 6 ヶ所から厚さ 5mm 以下の組織片を採取し、包埋用のプラスチック・カセットに入れて別途ホルマリン固定することを強く勧める。これにより高感染性組織に接触する機会を減らすことができる。

脳の半側と脊髄の一部は凍結保存する。

Western blot 用に小さな脳組織（各 1g 程度）を前頭葉と小脳から採取し、チャックつきビニール袋（Ziploc）に入れ凍結保存する。

[便利な消耗品] 血液などが浸出することを防止するために、高分子吸収剤（ゲル化剤、サンフレッシュ ST500D*、または HOGY PPY-01）をふり掛ける。

切開部の縫合時には、針刺し事故を起こさぬよう、特に慎重にする。

遺体の切開部位と皮膚表面の汚染部位は 0.5% 次亜塩素酸ナトリウム液で洗い 10 分放置する。その後、水でぬらしたタオルで次亜塩素酸ナトリウム液を丁寧にふき取る。

(5) 終了後の後始末

焼却可能なものはすべて焼却する。

焼却できないものは、1% SDS 溶液で煮沸後、オートクレーブ処理を行い、感染ごみとして廃棄する。

剖検台など固定されているものは、1N 水酸化ナトリウム溶液または 10% 次亜塩素酸ナトリウム溶液で表面を繰り返し清拭し、その後水洗いする。

電気鋸の完全な汚染除去は困難である。まず高感染組織が付着しているままの状態で替歯をとり外す。替歯は 1% SDS で煮沸し、ついでオートクレーブで処理すれば再使用することができる。替歯の取り付け部の露出部分に付着した体液や組織片等は、乾燥する前に水を含ませたペーパータオルで清拭し、その後 1N 水酸化ナトリウム溶液で繰り返し清拭する。1N 水酸化ナトリウム溶液を含ませたガーゼを汚染部分に 2 時間程度まきつけて汚染除去しても良い（電動鋸の先端部分を液に直接漬けて放置すると機械内部に液が浸入するため禁）。その後、本体に巻きつけたパラフィルムを外し、1N 水酸化ナトリウム溶液で繰り返し清拭し、最後に水洗いする。

電気鋸は可能であればプリオン病専用とする。

デソーター社のクリーンカットシステムの電気鋸は防水処理してあるので、鋸全体を 1N 水酸化ナトリウム溶液で繰り返し清拭し、最後に水洗いする。吸引装置の吸引フード、吸引ホース、フィルターは汚染除去する。

4. 特別な備品がない状況で解剖を実施する方法

(1) 事前の準備

板状鋸：一般に市販されているピラニア鋸を用いて頭蓋骨を切る。鋸の目は中位、歯の長さが 20 cm 位のものが使いやすい。2 本あると良い。

日用品で代用する物品：カッターナイフ大小各（メスの代用）、文房具のはさみ大小、調理用の長めの包丁（脳刀の代用）、プラスチックまな板、大きめのマイナスドライバー（骨膜剥離子の代用、開頭時にも使用）。

最低限準備しておくべき消耗品：保護服、使い捨てフェイスシート、カットレジスタントの手袋、使い捨てのプラスチック柄付きのメス（フェザー No. 11）、防水シート。

その他：厚手の大きめのビニールのゴミ袋、ガムテープ、ビニールテープ。

(2) 解剖の実施

厚手の大きなビニール袋（ごみ袋）を開いて解剖室の床と解剖台に敷き詰め、その上に使い捨て防水シートを敷く。

長靴に被せるオーバーシューズはビニール袋で代用する。

頭部の下にペーパータオルを何重にも敷く。

頭皮の切開は大型のカッターナイフを用いる。骨膜剥離にはマイナスドライバーを用いる。

頭蓋骨の開放はピラニア鋸を用いて手動で行う。所要時間は約40分である。骨膜組織によって鋸の目がつまるので、ペーパータオルで時々組織を取り除く必要がある。骨が切れればマイナスドライバーで頭蓋骨を取り除く。

硬膜の切開と小脳テントの切開はカッターナイフまたははさみで行う。

脳神経・動脈・延髄上部の離断はプラスチック柄つきメス（フェザーNo.11）を用いる。

脳は肉眼観察の後、まな板の上で包丁を用いて通常の手順でホルマリン固定用と凍結用に切り出す。

凍結用の脳組織はチャックつきビニール袋（Ziploc）に入れて凍結保存する。

一般臓器の摘出は最小限にとどめる。その場で切り出し、包埋用のプラスチック・カセットに入れ固定液に保存する。一部はチャックつきビニール袋（Ziploc）に入れ凍結保存する。

5. 死後の遺体の感染防御に関して

プリオン病に限らず、一般的には遺体に触れる際は手袋の着用が望ましい。病理解剖が行われた遺体は、頭蓋骨を開け最も感染症の高い脳を取り出すため、理論的には感染性のある部分が一部露出する可能性がある。病理解剖後の遺体に接するときは、特に十分な注意が必要となる。

6. 摘出臓器の扱い

乾燥や、アルコール・ホルマリン・グルタルアルデヒドなどによる固定操作により、感染性は強く安定する。プリオン病の脳組織はホルマリン固定された後も感染性であるので、安全キャビネット（クラスⅠ）内で取り扱うなどの厳重な汚染防止策が必要である。蟻酸処理により初めて感染性は無視しうるまで低下する。

(1) 病理検体の保管

検体は紫外線と化学薬品に耐性の密閉容器（一次容器）に入れ、更に別の密閉容器（二次容器）に入れて保管する。二次容器には「感染性」と明記する。

脳とその他の組織は10%ホルマリンに入れ、トスロン密閉タンク（4ℓ）で固定する。このタンクごと更に大きいトスロン密閉タンク（13ℓ）に収容して保管する。

凍結組織は、チャックつきビニール袋に入れ、大小2重のポリカーボネート製広口円筒容器に入れて密閉する。鍵がかかり注意標識の付いた超低温槽に保管する。

プリオン病の病理検体を保管するために専用の冷蔵庫と超低温槽を準備することが望ましい。

(2) 切り出しなど

脳と臓器の切り出し、および後述の蟻酸処理は安全キャビネット（クラス ）内でベンチシート（ポリエチレン紙）を敷いて行う。

切り出しを安全キャビネット内で行うことが困難な場合は、小さなベンチシート（ポリエチレン紙）でカバーしたトレイの中で切り出し作業を行うと、汚染区域を最小限にできる。手術用手袋の上にカットレジスタントの手袋をはめ、ゴーグルで眼を保護して行う。

固定組織の切り出しに際しては、ホルマリンなどの固定液をあらかじめ水洗しないで、そのまま切り出しをするのが良い。前頭葉、後頭葉、海馬、視床、大脳基底核、小脳の6ヶ所を切り出す。

固定組織を水洗後に切り出しする場合は、水洗に用いた水は紙や高分子吸収剤（ゲル化剤）に吸収させて焼却処分する。

プリオン病の“診断確定用”として剖検時に厚さ5mm以下に切り出した組織は、包埋用のプラスチック・カセットを新しいカセットに交換することが望ましい。これは、カセットと組織が強く付着している場合に、次の蟻酸処理が不十分になるからである。

固定液等の廃液は紙や高分子吸収剤（ゲル化剤）に吸収させて焼却処分する。

包埋用のプラスチック・カセットや固定に用いた容器は焼却処分する。

7. 病理学的診断の依頼方法

(1) 病理学的診断の依頼先

プリオン病を専門とする神経病理研究室が国内に数ヶ所あるので、病理解剖実施施設の状況に応じて、“組織学的・免疫組織化学的検査とWestern blot法による病理学的診断”（あるいはその一部）を依頼することができる。Western blot法は診断に必要であるが、特別な汚染防止対策が必要であることから、本ガイドラインではプリオン病専門施設への診断依頼を強く勧める。

東北大学大学院病態神経学講座（北本哲之教授、〒980-8575、仙台市青葉区星陵町2-1、FAX 022-717-8148、e-mail:kitamoto@mail.cc.tohoku.ac.jp）はプリオン病研究の代表的な施設の一つである。同講座へ依頼する場合の留意点は以下のとおりである。ホルマリン固定組織は前頭葉、後頭葉、海馬、視床、大脳基底核、小脳の6ヶ所、凍結組織は前頭葉と小脳が標準的である。ホルマリン固定組織は蟻酸処理する前に送付する。ご遺族から、「病理検体を用いてプリオン病に関連する遺伝子解析を行う」ことについて文書で同意を得ておくことが必要である。

また、一般的には「病理学的診断を目的として脳の一部などを病院外の施設に提供する」こと、および「脳の一部などが遺伝子解析研究を含む医学研究に用いられる」ことについて文書で同意を得ておくことが望ましい。

(2) 病理検体の梱包と発送

医師が差し出す場合は“ゆうパック”（日本郵政公社）が病理検体の搬送を受け付ける。

病理検体の梱包方法は、米国CDCの“生物医学材料の梱包と発送”（Packing and shipping of biomedical material、文献9）に指示されている。ここでは、CDCに準拠して梱包方法を記述する。病理検体は搬送する容量が50ml以下の場合と、50mlを超える場合で梱包方法は異なる。

Western blot用の凍結病理検体（脳組織）は総量が50mlを超えないので、以下の手順で梱包する。一次容器と二次容器は凍結に耐える“ポリカーボネート製スクリュキャップ付広口円筒容器”（Nalgen製）が良い。

- A) チャックつきのビニール袋に入れた凍結脳組織は、密閉可能で水漏れしないプラスチック容器（一次容器）に入れる。
- B) 一次容器を水漏れしないプラスチック容器（二次容器）に入れる。
- C) 一次容器の上下周囲に、検体の水分を十分吸収できる量のペーパータオルなどの水分の吸収剤を詰める。粉末の吸収剤は不可。
- D) 発泡スチロール製の保冷箱（搬送用外部容器）に二次容器を入れ、十分量のドライアイス詰める。二次容器の上下周囲には緩衝材を詰めて、ドライアイスが減少してもガタガタ振動しないようにする。
- E) 搬送用外部容器には「バイオハザード」と明記する。

組織学および免疫組織化学用のホルマリン固定病理検体（脳組織）は固定液を含めた総量が 50ml を超えるので、以下の手順で梱包する。一次容器と二次容器はホルマリンに耐性の“ポリプロピレン製スクリューキャップ付広口円筒容器”（Nalgen 製）が良い。

- A) ホルマリンと固定組織は、密閉可能で水漏れしないプラスチック容器（一次容器）に入れる。
- B) 一次容器を水漏れしないプラスチック容器（二次容器）に入れる。
- C) 一次容器の上下周囲に、検体の水分を十分吸収できる量のペーパータオルなどの水分の吸収剤を詰める。粉末の吸収剤は不可。
- D) 丈夫なダンボール製の箱（搬送用外部容器）に二次容器を入れる。二次容器の上下周囲には水分吸収剤と同量の緩衝材を詰める。
- E) 搬送用外部容器には「バイオハザード」と明記する。

市販の検体搬送用梱包キットを利用しても良い。包装システム「パスポート TM」感染物輸送用広口瓶付、および包装システム「パスポート TM」断熱フォーム付（いずれも旭テクノグラス製）が市販されている。

8. プリオン病が疑われる症例の外科病理組織の取り扱い

- (1) プリオン病（その疑いを含む）患者が何らかの理由で外科処置を受けた際は、脳以外の組織が病理検査室に提出されることがあり得る。個々の組織の感染性のカテゴリーは第 1 章の表 2 を参照のこと。WHO では CJD の診断のための生検は推奨していない（文献 3）。しかし、脳腫瘍などの他の原因で脳を含む外科手術組織が提出される可能性がある。

(2) 外科病理組織の取り扱い

提出された外科病理組織は、特別な理由がない限りは、未固定状態で肉眼観察し、ホルマリン固定用と凍結保存用に切り分ける。

肉眼観察と切り出し作業は第 6 節 (2) を参照のこと。

ホルマリン固定用の組織はプラスチック・カセットに入れ、ホルマリン液に浸潤させる。

凍結保存用の組織はチャックつきビニール袋(Ziploc)に入れて凍結保存する。

病理標本作成は第 11 節に従って行う。

9. 汚染除去の方法と汚染された局所の消毒法

1. 完全な滅菌法	
焼却	最も完全である。
蟻酸処理	90%以上の濃度の蟻酸で、室温 1 時間処理で感染性は認められなくなる。蟻酸によって、金属製品などは腐食するので注意が必要である。
SDS (Sodium Dodecyl Sulfate)処理	1～3% SDS 溶液で、100 ℃ 3 分間で完全に感染性は消滅する。必ず 100 ℃ で処理する。沸騰状態を確認後 3～5 分間の処理時間で十分である。処理後金属を長期間溶液中につけたままにすると腐食が起こるので、翌日には水洗いすべきである。
その他の処理	刺激臭が強くまた蛋白変性剤でありあまり推奨できないが、感染性を完全になくす処理法である。いずれも処理時間は 2 時間である。 塩酸グアニジン、7M グアニジンチオシアネート、3M トリクロロアセテート、3M フェノール、50%以上
2. 不完全ながら有効な処理（感染性を 0.1%以下にするもの）	
オートクレーブ処理	できる限り高温で使用するのが有効。例えば、132 ℃ で 1 時間。
水酸化ナトリウム処理	1 N 水酸化ナトリウムで 2 時間処理。2N よりも 1N が有効。完全な滅菌法が使えないようなテーブルなどを拭くときに利用可能。
次亜塩素酸ナトリウム処理	1～5%の濃度で、室温 2 時間。刺激臭が強い。金属製品に関しては、腐食傾向が強い。
3. 滅菌物別の具体例	
手術器具等、金属類	SDS 煮沸法が最も有効。 SDS 煮沸処理後、オートクレーブ処理を行えばさらに完全。
燃える物	焼却が完全である。 焼却に至るまでの安全性を確保するためにオートクレーブ処理すべき。
ガラス器具等	SDS 煮沸処理などが応用できない壊れやすいものは、60%以上の濃度の蟻酸が有効である。
実験機、解剖台、手術台、床等	大きいものは、まず汚染ないようにポリエチレン紙で覆うことが大切である。それでも汚染したと考えられる場合には 1 N の水酸化ナトリウムで清拭することを薦める。次亜塩素酸ナトリウムでも清拭可能であるがかなりの刺激臭を伴う。
4. 汚染された局所の消毒法	
血液・髄液・組織で汚染された皮膚	できるだけ早く流水で十分洗った後、0.5%次亜塩素酸ナトリウム液で 5～10 分注意深く洗浄する。
汚染された注射針・メスによる刺傷、切傷	直ちに傷口から血液を搾り出しながら、流水で十分洗った後、0.5%次亜塩素酸ナトリウム液で 5～10 分注意深く洗浄する。
口腔内	水でうがいする。
飛沫で汚染された眼	直ちに水または生理食塩水にて洗眼。

10. 汚染物の焼却について

伝達性病原体により汚染された可能性がある汚染物は焼却処分する必要がある。医療廃棄物処理業者にプリオン病で汚染されていることを明示した上で確実に焼却することを確認する必要がある。

11. 病理標本作成

(1) 蟻酸処理による感染性の除去

組織は 90% 以上の濃度の蟻酸で、室温で 1 時間処理することにより感染性は認められなくなる。蟻酸処理は病理標本作成のために必須である。

蟻酸処理は安全キャビネット（クラス ）内でベンチシート（ポリエチレン紙）を敷いて行う。

組織ブロックの厚さは蟻酸の浸透の点でできる限り薄い方がよい。厚さ 5mm 以下とする。

ホルマリン固定組織をブロック作製用のカセットに入れ、90%の蟻酸で液を攪拌しながら室温で 1 時間処理する。蟻酸処理後に新しいホルマリンで 2 日間組織ブロックを再固定する。

蟻酸処理後は、感染性が消失したものとして取り扱うことが可能である。ブロックは流水中で水洗可能である。水洗後は、パラフィンブロック作製装置に入れる。

蟻酸処理を行ったブロックは硬くなるため、薄切はやや困難である。

蟻酸処理をしないブロックは高感染性であるため、その標本作成のためには高度の感染防御体制（biosafety level 3）をそなえた実験室が必要である。

(2) 包埋、薄切、染色

組織の脱水と包埋に用いた有機溶媒は、そのまま有機溶媒容器に廃棄可能である。

プリオン病の病理検体の薄切は、プリオン病専用の隔離したスペースで行うことが望ましい。パラフィン屑と剥離切片屑は必ず慎重に回収し焼却処分する。

ミクロトームの下にポリエチレン紙を敷き、使い捨ての替歯を使用し薄切する。薄切くずは、すべてポリエチレン紙の上に回収し、ポリエチレン紙ごと、オートクレーブで処理した後焼却廃棄する。このポリエチレン紙の使用は、その後の実験室の掃除などの手間を考えると非常に有効である。

ミクロトームの可動部は、SDS での滅菌が可能である。

薄切した切片の、脱パラフィンなどの処理は非感染の組織と同じ染色ビンで行ってよい。

(3) 包埋済みのパラフィンブロックの蟻酸処理と再包埋

蟻酸処理をしていないパラフィンブロックは、ブロックごと脱パラフィンし、アルコールまで置換した状態で蟻酸処理を行い、再びパラフィンブロックを作製しなければならない。

(4) 病理検体の蟻酸処理と病理標本作成についての付記

蟻酸処理により、病理検体の感染性がおおむね除去されることについては意見が一致している。しかし感染性が完全に除去されるかどうかについては、現在なお十分な証拠が蓄積されていない（文献 5）。そこで、蟻酸処理後の脳組織検体も潜在的には感染性であるとみなし、感染防御体制下で標本作成することを勧める意見があることをここに付記する。

英国の CJD サーベイランスユニットでは、感染性をほとんど有しないと考えられる蟻酸処理後の病理検体の包埋・薄切・染色・封入までの標本作成作業を biosafety level 2 の実験室で行っている。入室者は、防御服、靴カバー、メガネ、手袋着用が義務付けられている。カバーグラスを被せて完成した標本を蟻酸に漬けて、表面に付着した伝達性病原体を除去した後に始めて、biosafety level 2 の実験室から、一般の検鏡室へ搬出している。この場合は、廃液処理は使い捨てを基本とし、パラフィン薄切くずは慎重に集めて焼却処分される。

標本作成過程で生じる廃液は汚染除去されるべきであることは、WHO マニュアル（8.2.2.）でも指摘されている（文献 3）。

12. 用品の紹介と問合せ先

以下に記載する用品はあれば便利であるが、なくても解剖は可能である。また、メスや鋸などは医療専用でなくとも安価な日用品で代用可能なものも多い。

(1) 術者保護用品（M,L サイズがある場合は L サイズを記載）

術者用頭部キャップ、頭から頸部まで全体を覆う（HOGY、MCS-204L、ホギメディカル、電話 03-3833-1541）

術者用ガウン（HOGY、MGM-13、ホギメディカル、電話 03-3833-1541）

長靴用のオーバーシューズ（HOGY、SR-SC-41E、ホギメディカル、電話 03-3833-1541）

切創防止インナーグローブ（原田産業、電話 06-244-0173）

デイスポフェイス・シールド: エース・ガード ACE-A-GAD（千葉メディカル、電話 0489-27-1554）

バッテリー駆動のフェイス・シールド換気装置: フリーダム・エアヘルメット（キスコ・ディ・アイアール社、電話 06-944-1191）

(2) 吸水用品など

ポリエチレンろ紙 A、E-8401、813mmX33m 一本約 10000 円（千代田テクノル、電話 03-3816-5241）。ポリエチレンで裏張りされており、丈夫で安価で推奨できる。

解剖台と解剖室の床に敷く防水シート（未滅菌）: ベストシート（HOGY、BS-1221W、1200x1200mm）またはラミロール（HOGY、SP-84R100）ホギメディカル、電話 03-3833-1541）

解剖中に血液を吸着させるアンダーパッド（高吸水ポリマー入り）（HOGY、UP-32P、900x600mm、または UP-32L、2000x600mm、ホギメディカル、電話 03-3833-1541）

高分子吸収剤（ゲル化剤）: サンフレッシュ ST500D*、20Kg（200 件に使用可能）、30000 円程度（三洋化成工業 SAP 応用分社、電話 03-5200-3591、代理店 丸石化学品、電話 03-3252-7521）

医療廃液凝固剤: ポイマー（HOGY、PPY-01、500 g 入り、ホギメディカル、電話 03-3833-1541）

(3) 解剖関連機器

解剖補助具（解剖台の上に金属の枠を組み立て、ビニールシートを張る、白井松器械、電話 06-6942-4181）

開頭補助具（H-KSS 型、金属枠にビニールシートを張る、白井松器械、電話 06-6942-4181）

防水電動鋸、吸引装置つき：クリーンカットシステム（英国デソーター社、白井松器械、電話 06-6942-4181）

脊髄の取り出し用手鋸：解剖鋸（E-12-2、夏目製作所、電話 06-6873-3251）

開頭に使う手鋸：板状鋸（E-12-3、夏目製作所、電話 06-6873-3251）あるいは市販の“ピラニア鋸”

(4) 保存容器、搬送関連

ホルマリン固定組織保存密閉容器：トスロン密閉タンク

ホルマリン固定組織保存密閉容器：ポリプロピレン製スクリュウキャップ付広口円筒容器（Nalgen 製、2118、旭テクノグラス、047-421-2181）

凍結組織保存密閉容器：ポリカーボネート製スクリュウキャップ付広口円筒容器（Nalgen 製、2116、旭テクノグラス、047-421-2181）

検体梱包キット：包装システム「パスポート TM」感染物輸送用広口瓶付および包装システム「パスポート TM」断熱フォーム付（旭テクノグラス、047-421-2181）

13. 参考文献

- (1) Miller DC: Creutzfeldt-Jakob disease in histopathology technicians. New Engl J Med 318: 853-854, 1988
- (2) 厚生労働省特定疾患対策研究事業、厚生労働省遅発性ウイルス感染調査研究班：クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル、改訂版、（主任研究者 北本哲之）2002年1月24日
(http://www.nanbyou.or.jp/pdf/cjd_manual.pdf)
- (3) World Health Organization, WHO infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO consultation, Geneva, Switzerland, 23-26, March 1999. (<http://www.who.int/emc>)(日本語訳、岸田、戸田、金子：
<http://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r7/index.html>)
- (4) CJD Incidents Panel: Management of possible exposure to CJD through medical procedures. A consultation paper. October 2001. Department of Health Publications, London
(<http://www.doh.gov.uk/cjd/consultation>)
- (5) Advisory Committee on Dangerous Pathogens and Spongiform Encephalopathy Advisory Committee: Transmissible spongiform encephalopathy agents: safe working and the prevention of infection, The Stationary Office Bookseller. ISBN 0-11-322166-5
- (6) 堤 寛：バイオハザードの観点からみたプリオン病. 臨床検査 46:1539, 2002
- (7) CDC: Appendix A-Guideline for isolation precautions in hospitals.
(http://www.cdc.gov/ncidod/hip/isolat/isoapp_a.htm)
- (8) Crain BJ: Safety tips for anatomic studies of possible CJD. CAP Today 10:56, 1996
(<http://www.cap.org/html/publications/reprints/captoday/cjd.html>)
- (9) CDC: Packing and shipping of biomedical material.
(<http://www.cdc.gov/od/ohs/biosfty/shipdir.htm>)

謝辞

本ガイドラインの策定にあたって、日本神経病理学会の理事および評議員をはじめ多数の先生方から懇切なご教示をいただきました。ここに深い感謝の意を表します。

第7章 倫理的問題

後藤雄一（国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第二部）

1. 一般原則

(1) 倫理原則とインフォームドコンセント

医学における倫理原則を表1に掲げる。個人の自律 [autonomy] の尊重とは、個人の自己決定や選択を尊重すること、及び自律が制限されている人、たとえば子どもや知的障害者を守ることがを意味する。仁恵 [beneficence] とは、医師や医学研究者は、個人及び家族の福祉や幸福を優先させる義務があるという原則である。また、一般の人々の健康に対しても最善を尽くすことを意味している。被害防止 [non-maleficence] は、危害を加えないという基本的な規範である。これは、個人及びその家族に対するあらゆる被害を防止する義務、もし被害を避け得ないのなら最小限にする義務があることを意味する。正義 [justice] の目標は、人々に対し公正に、かつ公平に対応すること、その人々の欲していることを与えること、そしてその人々が受ける権利のあることを与えることを意味する。また、社会的正義とは、社会の調和と協力を強めるために、便益（例えば、財産）と負担（例えば、課税）を、公正にかつ公平に配分することを意味している。したがって、医療医学の実践は、便益（例えば、診断、治療）と負担（例えば、高額な費用や研究に伴うリスク）が正当化されるルールのもとで行わなくてはならない。

表1 医学に関連した倫理原則

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">● 個人の自律 [autonomy] に対する尊重：個人の自己決定を尊重し、判断能力に制限のある人を保護する。● 仁恵 [beneficence]：個人の福祉、幸福を守ることを最優先させ、彼らの健康に寄与すべく最善を尽くす。● 被害防止 [non-maleficence]：当事者に対して有害なものを取り除き、防ぎ、少なくとも、有害なものを最小限にする。● 正義 [justice]：個人を公正、かつ公平に扱い、保健に関する便益と負担を、対社会的にできるだけ公正に配分する。 |
|--|

プリオン病に関わる医療を実践する際にも、これら倫理原則が適応されることはいうまでもない。その鍵となるのがインフォームドコンセントであり、診断のための検査や治療、そしてよりよい医療をめざした臨床研究において、医療行為や試料採取の前に、得ておくことが必要である。インフォームドコンセントとは、説明を受ける人が、行われる処置の危険性、苦痛、便益について理解すること、またその処置を受けないことを含め、他の様々な選択肢を知ることの意味する。また同意（コンセント）は、自由意思で行われなくてはならないものであり、それが自律性を確保することになる。

インフォームドコンセントに際しての説明や情報提供は、それを受ける側である当事者の理解が得られるような方法でなされなければならないといけない。説明に際し、簡潔な語句を用い、患者や家族が理解しやすい言葉を使用する。また、わかりやすい図などを用意することも重要である。インフォームドコンセントは、非公式（口頭）あるいは正式（書面）なものに関わらず、真に理解されているときにのみ有効である。説明者は、当事者が理解しているかどうかをいつも評価するように努力しなくてはならない。理解度を評価する方法の一つの方法は、当事者に自分自身の言葉で、その方法、目的、リスクや不安な点について、説明してもらうことである。その答えに満足できなければ、もう一度説明を繰り返さなくてはならない。

日常的診療の一部として行われる処置に対しては、書面による正式なインフォームドコンセントは必要でない。しかしながら、遺伝学的検査、苦痛を伴う検査、実験的な処置、メディカル・ケアと結びついた研究的行為を行う場合は、書面による正式なインフォームドコンセントが必要である。また、はじめから科学研究を目的に行われる人々への行為は、書面による正式なインフォームドコンセントが当然必要であり、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成13年4月1日施行)や「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年7月1日施行)などに、インフォームドコンセントの原則が記載されている。医師や研究者は、メディカル・ケアと結びついた研究や将来の医療に役だたせるための研究を行うことが、まだ検査法、治療法、予防法が確立していない疾患を克服するためには不可欠なことであり、ひいては多くの患者の病気を治療し、人々の健康を守ることにつながる事を十分認識し、貴重な資料(試料と情報)を提供して下さる人々に真摯な態度で接することが原則である。

(2) 遺伝学的検査に関わるインフォームドコンセント

臨床場面での遺伝学的検査は当事者の自由意思でおこなわれなくてはならない。また、その遺伝学的検査が、診断・治療・予防という包括的医療の中のどこに、どのような意義をもって位置づけられるかを示し、またインフォームドコンセントを得るための適切な過程を踏んで、次に述べるような内容の説明を行う必要がある。

検査の目的：他の検査法との相違やその必要性

正しい解釈ができる可能性：検査の科学性と正確性

検査結果の個人や家族に対する意味：診断のなかでの検査の位置づけ、家族の情報がどこまでわかるか

被検者の選択肢と別な検査法の有無と意味

社会的・心理的なものも含めた、検査の便益とリスク

個人や家族がどのような決定を下そうとも、メディカル・ケアにおいて不当な扱いをうけないこと

検査対象者が未成年の場合や判断能力に制限があるような痴呆症状の強い患者の場合には、自分自身で説明を理解した上で同意することができないことがある。その場合は、当事者の生命、福祉、プライバシー、尊厳を尊重できる近親者が決定に関わることになる。子どもの場合は通常両親であるが、青少年の場合は本人からも合意を得ておくことが必要である。

遺伝学的検査においては、当事者の検査の結果を踏まえて、家族の検査とくに発症前検査へと広がる場合がある。発症前検査は、自律の原則から、治療法がない疾患の場合でも、適切なカウンセリングとインフォームドコンセントの後に、希望する成人に対しては利用可能であるべきである。子ども、および思春期の青少年に対する発症前検査は、自律、仁恵の原則から、本人に医療的利益がもたらされる可能性があるか、思春期の青少年が生殖について決定する目的のために要求したときのみ行われるべきである。

発症前検査の条件は、

秘密厳守が保障されていること：たとえ、被験者の同意があっても、雇用者、生命保険会社、学校や他の機関は検査を受けたかどうかを知ったり、検査の結果にアクセスしたりしてはいけない。

検査結果から情報が得られない場合のあること、0%や100%での確率で診断できないこと、発症時期が正確には予測できないこと、重症度を予測できない場合があること、などの可能性

を含んだ検査の限界を十分に説明されている。

検査から得られた情報が、被験者、配偶者、家族、将来の子どもやその他の者に対する不利益を阻止するために用いられるという証拠が存在する。

検査を行うにあたって、疾患に適したカウンセリングプログラムが必要である。検査前には、複数回のカウンセリングが必要で、検査結果が好ましくなかった場合には、フォローアップカウンセリングを何度も行うことが必要である。また、検査結果が正常であった人に対しても、生存者罪悪感をやわらげるために、フォローアップカウンセリングが必要である。

(3) 侵襲的検査、苦痛を伴う処置に関わるインフォームドコンセント

日常の医療の中で、痛みを伴う検査や処置が行われることが多い。しかしながら、その検査や処置が医学的に妥当性のあるものとして行われているものについて、書面による正式なインフォームドコンセントを得ることはしていない。しかしながら、それらの検査や処置の目的と必要性、侵襲性や痛みの内容、負荷される時間や程度、負荷を軽減する手段の有無などについて、前もって十分説明し、できるだけ不安が残らないようにすることが必要である。

麻酔や生検など外科的処置を行う時は、書面によるインフォームドコンセントをとることが望ましい。

(4) 医学研究に関するインフォームドコンセント

医学の進歩は研究の進歩に基づいているのであり、その研究の一部は最終的にヒトを対象にした試験によらなければならない。ここでいうヒトを対象とする医学研究とは、ヒト由来の試料、または個人を特定できる情報を用いた研究のことをいい、すべての人々の尊厳を尊重し、その健康および権利を守るために倫理基準に従わなければならない。

「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則（ヘルシンキ宣言）」は 1964 年世界医師会総会で採択され、その後改訂を重ね 2000 年のエジンバラでの改訂がもっとも新しいものである。この原則は医師として、医学研究を行うものとして知っておくべき事であり、また、多くの病院、研究施設の倫理委員会が倫理審査の判断の根拠としているものである。

研究におけるインフォームドコンセントとしては、以下のような点を説明し、説明から同意までの過程を適切に行わなければならない。

研究の性質：遺伝子解析研究か、蛋白研究か、疫学研究かなど

研究の目的：病気の原因の研究か、検査法の研究か、治療法や治療薬の研究か、など

研究参加者として呼びかけられた理由

研究参加が任意であり、いつでも撤回できること

研究の概略

潜在的な危険性や実際の負担、もたらされるかもしれない不快さ

個人と家族に対する便益、第三者や科学自体に対する便益

研究結果が不確実である可能性

検査を受けた個人の同定ができる記録は守秘されること

研究についての質問が生じた時や研究によって害を受けた場合の連絡先

辞退しても個人や家族がメディカル・ケアを同じように受けられる権利があること

上記の内容は、最低限の説明内容であり、遺伝子解析研究や疫学研究ではさらに特別な説明事項がある。それらは、それぞれ「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」や「疫学研究

に関する倫理指針」に、その内容が詳細に記載されている。

(5) メディカル・ケアと結びついた研究的行為に関するインフォームドコンセント

予防、診断及び治療における価値からみて妥当と考えられる場合、メディカル・ケアと結びついた研究を行ってもよい場合がある。その時は、被験者である患者や家族を保護するために、上記の医学研究に関するインフォームドコンセントに記載した事項に、さらに付加的な倫理基準が適応される。それは、新しい予防法、検査法、治療法を研究的に行う際、その利益、危険性、負荷、有効性を現時点での最善の予防法、検査法、治療法と比較検討しなくてはならない。さらに、研究が完了したならば、参加した患者全員が確認された最善の予防法、検査法、治療法が受けられるよう保証すべきである。また、研究の内容を説明する場合に、どの部分が研究にあたるのかを明確に説明し理解してもらうことが不可欠である。

2. CJD 患者、ハイリスク者に関わる倫理的問題

(1) 遺伝学的検査の必要性和問題点

CJD は孤発性、家族性、医原性、変異型に大別されるが、CJD を疑われた患者は確定診断がついていない段階で遺伝学的検査を受けることがほとんどである。通常の遺伝学的検査では、その検査を受けるか拒否するかにかかわらず、同じメディカル・ケアを受けられることが前提であるが、このプリオン遺伝子検査は診断の為に不可欠な検査として実施される。しかも、正常多型と病的変異の両方の情報を診断に利用するため、検査の目的とその解釈が被験者に十分理解されてから行われているかが問題になる。また、検査された多型や変異についての情報をだれがどのように管理するかをあらかじめ決めておく必要がある。通常の検査結果と同様に、外来カルテ、病棟カルテに記載されることで良いかどうかなども検討事項である。また、その遺伝子検査の結果は、通常本人に伝えられるが、もし本人の痴呆症状が強い場合は家族のだれに結果を伝えるかも検討すべきである。特に病的変異が見いだされた場合は、家族にも同じ変異が存在している可能性があり、その告知には慎重を要する。

感染性 CJD（硬膜移植歴のある患者、英国等での生活歴があるなど）を疑う患者の場合は、プリオン遺伝子検査の必要性は低くなる。しかし、感染性を疑っていても、孤発性や家族性 CJD を完全には否定できないことから、おそらく遺伝学的検査を行う事が予想される。また、我が国では変異型の CJD の報告はまだないが、今後変異型が報告された場合や変異型を強く疑った患者の遺伝子検査の場合、血液を介しての異常プリオン蛋白の伝搬の可能性を完全に否定できない現状では、血液から DNA を分離する際の特殊な防御態勢が必要になる可能性がある。

(2) ハイリスクとは

症状が現れている患者に対して、今症状はないが今後発症する可能性が一般の人々より高い方々をハイリスク者と定義することは可能であるが、ここで重要なことは何をもってハイリスクであるかを定めることである。リスクには 2 種類あり、一つは遺伝性に起因するもの、もう一つは感染性に起因するものである。

遺伝性の場合、発端者に見つかった病的変異が家族に存在するかどうかでリスクのあるなしを判定できる。ハイリスクかどうかを調べる方法は遺伝学的検査であり、倫理原則を適用すると検査を受けるかどうかは本人が決めることができるとされる。しかしこの場合、自分は知りたくないという選択を尊重できるかどうかを検討することが必要になるであろう。たとえば、病的変異

を有した CJD 患者の家族が自分の遺伝学的検査を拒否し、その人が脳外科手術などを行う事態になった場合、医療従事者はハイリスク者としてのメディカル・ケアを行うことになるであろう。すなわち、遺伝学的検査を受けるとハイリスクであるということが確定してしまう可能性もあり、検査をしないという選択をすると、その人は便宜上ハイリスク者と見なされることになる。検査を受けるとハイリスクであるということが確定してしまう可能性もあるわけで、この場合の知る知らない権利の行使は、通常の遺伝学的検査と異なり、知ることと知らないでいることがフィフティ・フィフティにはならない。

もう一つのリスクである感染性についていうと、どのタイプの CJD であれ、直接もしくは器具などを介して間接的に、異常プリオン蛋白が存在している組織に接触した事実がある場合、または接触した可能性が高い場合がある。古典型 CJD と変異型 CJD で異なる点が存在するが、このような場合に対する対処法は、基本的に CDC の標準的予防法で良いとされる。感染性のハイリスク者としての特殊な場合として、危険性のある時期に硬膜移植の手術を受けた方々が挙げられる。どのような手続きで硬膜移植の事実をご本人に伝えるかを検討する必要がある。問い合わせに対応できるシステムを構築してから危険性のある硬膜を使用した病院名とその時期、使用した術式などを公にする方法などを考慮してもよいであろう。これは、硬膜移植の既往のある患者が別な医療機関にかかった際に、医療従事者側の対処法を考える際にも貴重な情報になりうるものと考ええる。ここでも患者やハイリスク者のプライバシーをどのように守るかが検討事項になる。

(3) 医療機関の行う対処法の考え方と倫理性

患者やハイリスク者の生命やプライバシーを守ることと、医療従事者を保護し医療体系を維持してゆくことが、対立軸にならないようにすることが肝要である。医療機関としては、その病院でおこなっている全ての患者に対するメディカル・ケアが、そのまま CJD の感染予防に適しているのであれば、患者でもハイリスク者でも特別な処置を加える必要がない。この場合は、ハイリスク者という概念がなくなる可能性もある。

しかし、通常のメディカル・ケアでは CJD に対する感染予防が不十分である場合には、患者もしくはハイリスク者を通常の感染予防を必要としない患者と区別して対処することが必要になる。その際に、どのようなエビデンスをもって患者やハイリスク者と判断するかが重要であり、その判断が不明確な場合は患者やハイリスク者と見なしてのメディカル・ケアが行われることになる。

したがって、前者のように一般医療全体の質的向上をめざす方向での対処法を考えるか、後者のように患者やハイリスク者を特定する方向に重点を置いて対処法を考えるかの 2 つの道がある。もっとも両者は相補的であり、どちらかが向上すれば、もう一方の重要性が低下する関係になっている。

たとえば、患者の剖検脳を使った検査で CJD の確定診断がついた場合、すでに CJD に対応できる医療行為を一般的に行っている医療機関では大きな問題は起こらないであろう。しかし、患者やハイリスク者を選別して医療行為を行う医療機関であれば、この事態に対処するには相当の経済的・社会的損失を伴うことが予想される。もし患者とハイリスク者を厳密に選別する方法を採用した場合に、CJD の疑い患者に対して遺伝学的検査、剖検の義務化の問題が提起される可能性はないであろうか。CJD において、今のところ遺伝学的検査と剖検（や生検）による脳組織を用いた検査がもっとも診断的価値の高い検査であるので、CJD 疑い患者に対して、国が指定した専門医が診察し必要と認めた場合にだけこれらの検査を義務化する方法はありうる。これも倫理的な面を含め、今後の検討事項になるであろう。

(4) 研究推進の必要性と倫理

CJD に対する医療の困難さは、その診断法が難しく、治療法がないことに起因する。画期的な診断法や治療法が確立されれば、医療機関での対処法が大きく変化することは確実である。その意味でも患者の脳組織を用いた臨床研究は重要であり、特に剖検脳の重要性は論を待たない。研究を推進させるためには研究者が有効利用できる脳バンクなどのシステムが必要であり、そこでも患者や患者家族のプライバシーを厳重に守るなどの倫理性に最大限配慮することが必要である。

3. 参考文献

- (1) ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）http://www.med.or.jp/wma/helsinki00_j.html
- (2) 遺伝医学における倫理的諸問題の再検討（WHO/HGN/ETH/00.4）翻訳：日本人類遺伝学会会員有志（平成 14 年 10 月 7 日）
- (3) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 13 年 3 月 29 日）文部科学省、厚生労働省、経済産業省、<http://www2.ncc.go.jp/elsi/index.htm>
- (4) 疫学研究に関する倫理指針（平成 14 年 6 月 17 日）文部科学省、厚生労働省、<http://www.niph.go.jp/wadai/ekigakurinri/index.htm/>

用語集 (CJD Incidents Panel: Management of possible exposure to CJD through medical procedures. October 2001. Department of Health Publications, London を一部改変)

ACDP	Advisory Committee on Dangerous Pathogens 危険病原体に関する英国の諮問委員会。労働者やその他の人々が病原体に暴露するあらゆるリスクについて、健康安全大臣に助言するため 1981 年に設置された。
BSE	Bovine Spongiform Encephalopathy 牛海綿状脳症。汚染された飼料によって成牛に伝達した緩徐進行性の致死的神経疾患。
CDSC	Communicable Disease Surveillance Centre 英国の伝染病サーベイランスセンター。ヒトの感染症のモニタリングを行う。
CJD	Creutzfeldt-Jakob Disease クロイツフェルト=ヤコブ病。ヒトの伝達性海綿状脳症のことで、孤発性、家族性、後天性（医原性）の様式で発症することがある。プリオン病全般を指す場合など、広義に使用されることがある。
CWD	Chronic Wasting Disease. 野生鹿のプリオン病であり、北米大陸で問題となっている。
Cleaning	物理的な汚染除去法のこと、微生物の滅菌は含まれない。
CNS	Central Nervous System 中枢神経系。脳、脳神経、脊髄が含まれる。
Contactable Patient	ある事例のために、後天性 CJD を発症するリスクが高いと考えられる人。更なる病気の拡大を防ぐよう行動してもらうために、彼らに病原体に曝露したという情報を教えるべきである。
CSF	Cerebrospinal fluid 脳脊髄液。脳・脊髄の周囲を取り囲む体液。
Decontamination	汚染除去により、微生物あるいは他の汚染物質の十分な量が、感受性のある部位に到達し、感染を成立させたりあるいは有害反応を起こさせたりしないようにすること。
Definite case of CJD (確定例)	英国の国立 CJD サーベイランスユニットが、ある症例の診断の状況を言及する際に用いている国際的定義のこと。確定例は、死後の剖検脳によって、診断が病理学的に確定した症例を指す（稀に生前、脳生検によって診断が確定されることがある）。
Dose response relationship	病原性物質に曝露された個体が感染するには、どの程度の量が必要かを示したもの。
Dura mater	硬膜。脳や脊髄を覆う 3 枚の膜（髄膜）のうち、最外層に存在し最も強度の高いもの。
Endoscope	内視鏡。体の内腔に挿入して疾患の診断・治療に用いる管状器具。多くの種類

	がある。関節鏡、腹腔鏡、膀胱鏡、胃内視鏡、大腸内視鏡、気管支鏡など。
Familial CJD	家族性 CJD。家族性に発症する CJD で、プリオン蛋白質 (PrP) 遺伝子の突然変異と関連がある。
FFI	家族性致死性不眠症 (Fatal Familial Insomnia)。家族性プリオン病の一型。
Florid plaque	周囲を花弁状の空胞で囲まれたアミロイド斑。変異型 CJD や乾燥硬膜移植後プリオン病で認められる。
GSS	Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (GSS)。家族性プリオン病の一種。
HGH	ヒト成長ホルモン。過去にヒトの死体から採取された下垂体から抽出していた時期があり、これが微量の CJD の病原体に汚染されていたため、低身長の治療に HGH を用いた患者の中に、CJD が伝達した例が欧米を中心に知られている。我国での症例報告は無い。
Kuru	1900 年代前半に、パプアニューギニアの Fore 種族において、食人習慣に伴って見られたプリオン病。
Iatrogenic CJD	医源性 CJD：医療行為の結果として CJD に感染したもので、角膜移植、ヒト由来下垂体ホルモンや乾燥脳硬膜（頭蓋骨内側を覆う膜）を使用した治療、深部脳波電極を用いた検査による症例が知られている。
IVH	中心静脈栄養 (intravenous hyperalimentation：高カロリー輸液)。
Lymphoreticular system (LRS)	リンパ細網系。変異型 CJD では、潜在的感染性がリンパ系組織に存在するということで注目されている。変異型 CJD のリンパ節、小腸や虫垂のリンパ組織、脾臓や扁桃からは異常型プリオン蛋白質が証明されている。
Median infective dose (ID ₅₀)	決められた一定条件下の実験で、感染性因子投与を受けた生物の 50% に感染が成立することが予期される一回投与量を統計的に算出した値。
Medical device	単独、あるいは正しく機能させるためには他の付属物やソフトウェアと組み合わせ、人間に対して使用する用途でメーカーが作っている器具・装置、器械、材料や他の物品；用途として、診断、予防、モニタリング、疾病・外傷の治療または緩和、研究、解剖学的構造や生理的プロセスの代用または修飾、避妊などを目的に、薬理的または化学的、免疫学的、代謝学的な作用によらず、しかしそれらの作用を補助することはできるもの。
NCJDSU	The National CJD Surveillance Unit (英国の国立 CJD サーベイランスユニット) 1990 年エジンバラに設立され、英国における CJD 全症例の確認と検討を行う。
Possible case of CJD (推定例)	英国の国立 CJD サーベイランスユニットが、症例の診断状況を記述する際に用いている国際的定義のこと。推定例は、ある一定の臨床的診断基準を全て満たしているものの、確定例やほぼ確実例の診断基準とは合致しない症例を指す。
Prion	Proteinaceous infectious agent (感染性を有する蛋白質粒子) からつくられた造語。プリオン仮説とは、CJD (あるいはその他の TSE) の感染性因子は蛋白質だけからなるというものであり、一般的なウイルスならば必ず含まれるはずの核酸を、この因子は含んでいない。
Prion protein (PrP)	

プリオン蛋白質：(1) PrP^{Sc}, (2) PrP^C の 2 つのアイソフォームが存在する。(1) 感染性組織では、内因性に発現する正常蛋白質がプロテアーゼ抵抗性となり、TSE の中枢神経病変に蓄積する (PrP^{Sc} 参照)。(2) 最近まで PrP (PrP^C 参照) は、健常な動物の脳をはじめとする多くの様々な臓器や組織に存在すること以外に、その機能は不明であった。最近、未感染動物において、有害な「酸素フリーラジカル」を除去する性質をもつことや細胞間のシグナリングの機能を有する証拠が認められてきている。

Probable case of CJD (ほぼ確実例)

英国の国立 CJD サーベイランスユニットが、症例の診断状況を記述する際に用いている国際的定義のこと。ほぼ確実例とは、臨床的診断基準を全て満たすが確定例の診断基準には合わない症例を指す。

Prophylactic

感染や疾病を予防するためにとられる措置。

PrP^C

正常細胞型 PrP。

PrP^{Sc}

プリオン病罹患により PrP^C から翻訳後に派生する、疾患特異的な PrP の感染型プリオンたんぱく質。

PSD

Periodic synchronized discharge. 脳波における周期性同期放電。一定周期で左右対称性に比較的規則的に全誘導に同期して反復出現する異常脳波。Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) で高率にみられる。

Scrapie

スクレイピー。英国のヒツジに流行し、世界中の多くの地域に見られた TSE のこと。ヤギにも発生する。スクレイピーは自然に伝達する他、実験的にマウスなどの他の動物へも伝達させることができ、TSE 研究のための実験的モデルを作成するのに用いられている。

SEAC

Spongiform Encephalopathy Advisory Committee

英国の海綿状脳症諮問委員会。この委員会は、海綿状脳症に関連した問題を政府に助言するために 1990 年 4 月設立された。

Single use device

使い捨て器具。メーカーで再使用が不適切と考えられている装置・器具。

Sporadic CJD

孤発型 CJD (孤発性 CJD)。世界中で特発的に発生する原因不明の CJD の症例のこと。最も一般的な CJD である。

TME

Transmissible mink encephalopathy: 伝達性ミンク脳症。アメリカのミンク飼育場で見つかったミンクの TSE で、おそらくスクレイピーを経口摂取した結果と考えられる。

Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE)

伝達 (伝達) 性海綿状脳症。致死的な神経系の病気で、脳の海綿状変性と進行性痴呆とが特徴である。たとえば、ヒトでは CJD、動物ではスクレイピーや BSE がある。

Variant CJD

変異型 CJD。それまでに認識されていた CJD ではないタイプとして 1996 年に確認され、新しい病理像と臨床症状に一定のパターンを呈する。BSE 曝露によりこの病気が出現したというのが最も有力な仮説である。以前は新変異型 CJD (new variant CJD) として知られていた。

**平成 14 年度厚生労働科学特別研究事業：医療機関におけるクロイツフェルト・ヤコブ病
及び保因者（疑い含む）に対する医療行為についてのガイドライン策定に関する研究班**

主任研究者：金子清俊(国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第七部)

分担研究者：有馬邦正(国立精神・神経センター武蔵病院臨床検査部)

小村健(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科口腔機能再建学講座)

鈴木ゆめ・黒岩義之（横浜市立大学神経内科）

児玉南海雄(福島県立医科大学脳神経外科)

後藤雄一(国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第二部)

信国圭吾(国立療養所南岡山病院臨床研究部・神経内科)