

分担研究報告

サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の疫学像（1999-2013年データ）

- 研究代表者：水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学(神経内科学)
- 研究分担者：中村 好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
- 研究分担者：山田 正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学)
- 研究分担者：齊藤 延人 東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学
- 研究分担者：北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
- 研究分担者：金谷 泰宏 国立保健医療科学院健康危機管理部
- 研究分担者：村山 繁雄 東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム
- 研究分担者：佐藤 克也 長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子
- 研究分担者：原田 雅史 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野
- 研究分担者：太組 一朗 日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科
- 研究分担者：森若 文雄 医療法人北祐会北祐会神経内科病院神経内科学
- 研究分担者：青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経内科学
- 研究分担者：西澤 正豊 新潟大学脳研究所神経内科学分野
- 研究分担者：田中 章景 横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学
- 研究分担者：犬塚 貴 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野
- 研究分担者：武田 雅俊 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室
- 研究分担者：阿部 康二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
- 研究分担者：村井 弘之 九州大学大学院医学系研究科神経内科学
- 研究分担者：田村智英子 木場公園クリニック
- 研究分担者：古賀 雄一 大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻物質生命工学講座
- 研究分担者：三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学(神経内科学)

研究要旨 1999年4月より実施されているクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)サーベイランスの結果を用いて、わが国のプリオン病の疫学像を明らかにした。2013年9月までにCJDサーベイランス委員会でプリオン病と認定された症例は2162人であり、昨年度から268人増加した。病態別の分布は、孤発性CJDが1655人(77%)、変異型CJDが1人、硬膜移植歴を有するCJDが84人(4%)、家族性CJDが325人(15%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病が85人(4%)、致死性家族性不眠症が4人、分類未決定のCJDが7人であった。プリオン病の罹患率や死亡率は年々増加傾向を認めたが、増加の主体は高齢者であった。これらの増加は、臨床医によるプリオン病の認知度の向上や、遺伝子検索・髄液検査による診断技術の進歩により、プリオン病が適切に診断されるようになったことが影響していると考えられ(見かけ上の増加)、近い将来、罹患率や死亡率は横ばい傾向に転じることが期待される。

A. 研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランスのデータに基づき、わが国プリオン病の疫学像を概観する。

B. 研究方法

（サーベイランス体制・情報源）

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班が組織した CJD サーベイランス委員会により、1999 年 4 月以降、プリオン病の全国サーベイランスが実施されている。サーベイランスの目的は、1) 国内で発生する全てのプリオン病を把握することによりプリオン病の疫学像を明らかにすること、2) 国内における変異型 CJD (vCJD)の発生を監視することの 2 点である。全国を 10 のブロックに分け、その各々にサーベイランス委員（神経内科や精神科の専門医）を配置し、各都道府県の CJD 担当専門医（神経難病専門医）からの協力を得て、全例訪問調査による詳細な情報収集を行っている。サーベイランスの情報源は主に、次の 3 つの経路で入手される。

- ① 特定疾患治療研究事業に基づく臨床調査個人票
- ② 感染症法に基づく届け出（5 類感染症）
- ③ 東北大学に寄せられるプリオン蛋白遺伝子検索および長崎大学に寄せられる髄液検査の依頼に基づく情報提供

全ての調査は患者もしくは家族の同意が得られた場合にのみ実施している。

収集されたすべての情報をサーベイランス委員会（年 2 回実施）で 1 例ずつ検討し、プリオン病かどうかの認定、診断の確実度、原因などを詳細に評価する。さらに、プリオン病と認定された症例については、死亡例を除き定期的に医療機関に調査票を送付してフォローアップを行っている。

サーベイランスの結果は、研究班により国

内外に広く公表されている。

（分析対象）

1999 年 4 月から 2013 年 9 月までの期間中に得られたに 4281 人（プリオン病以外の神経疾患や重複して報告された例も含まれる）のうち、サーベイランス委員会でプリオン病と認定された 2162 人（昨年度から 268 人増加）を分析対象とした。なお、硬膜移植歴を有する CJD (dCJD) については、CJD サーベイランス委員会の設置以前に実施された 1996 年の全国調査および 1997-99 年の類縁疾患調査により dCJD と認定された 63 人を合わせた合計 147 人を分析対象とした。

（倫理面への配慮）

対象者の個人情報（生年月日、性別、氏名（イニシアルのみ）、住所（都道府県のみ）のみ）を収集しており、個人を特定できる情報の収集は行っていない。

C. 研究結果

分析結果を項目別に示す。

（発症者数の年次推移） 表 1、図 1

2000 年以降、発症者数は年々増加し、2009～2011 年にピークが観察された。発病者が最も多かったのは 2011 年の 201 人であり、次いで 2009 年の 197 人であった。

全体のうち男が 922 例(43%)、女が 1240 例(57%)であった。

（罹患数と死亡数の年次推移） 図 2

死亡数は人口動態統計の値を用いた。2000 年以降も人口動態統計による死亡数とサーベイランスデータに基づく罹患数との間に乖離が認められた。

(性・年齢別人口あたりの患者数) 表 2

人口あたりの患者数は、男女ともに 70 歳代で最も多かった。80 歳以上を除きすべての年齢階級で女の人口あたりの患者数が男よりも多い傾向が認められた。なお、この数値は報告患者数を人口で除したものであり、年間の罹患率とは異なる。

(年齢別の罹患率の年次推移) 表 3、図 3

人口動態統計で分母として使用している人口を用いて年齢別の罹患率(人口 100 万人対年間)を算出した。年次推移を観察すると、40～50 歳代の比較的若い世代では罹患率の上昇は見られなかった。一方で、70～80 歳代では罹患率の上昇傾向が観察された。

(病態別の特徴) 図 4、表 4

孤発性 CJD(sCJD)は 1655 人(77%)、獲得性 CJD では、変異型 CJD(vCJD)が 1 人、硬膜移植歴を有する CJD(dCJD)が 84 人(4%)であった。遺伝性プリオン病では、家族性 CJD(fCJD)が 325 人(15%)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(GSS)が 85 人(4%)、致死性家族性不眠症(FFI)が 4 人、変異挿入例が 1 人であった。分類未定で情報収集中の CJD は 7 人であった。

全患者で見ると 70 歳代の患者が最も多く、発病時の平均年齢は 68 歳であった。dCJD と GSS は発病時年齢の平均が 50 歳代と若年発症の傾向が見られた。

(主要症候・検査所見の特徴) 表 5、表 6

プリオン病の病態別に主要症状・所見の出現頻度、発病から症状出現までの期間をそれぞれ表 5 と表 6 示した。

(死亡者の特徴) 表 7、図 5

追跡調査を含めて現段階で 1622 人の死亡が確認されている。発病から死亡までの平均

期間は sCJD が 1 年強(16 ヶ月)と最も短く、dCJD と fCJD はそれぞれ 20 ヶ月とやや長い傾向が観察された。GSS は 61 月と長期経過をたどる症例の割合が高かった。

(診断の確実性と剖検率) 表 8、図 6、表 9

WHO 分類に基づく診断の確実度は、病態別に sCJD(確実例:10%、ほぼ確実例:77%)、dCJD(42%、42%)、fCJD(13%、85%)、GSS(6%、93%)であり、いずれの病態も確実例あるいはほぼ確実例が全体の 80%以上を占めた。

剖検率は死亡者全体の 17%(死亡者 1622 人のうち 269 人)にとどまった。dCJD や fCJD は剖検率がやや高い傾向が観察された。

(dCJD の特徴) 表 10、図 7、図 8

現段階で 84 人(昨年度+3 人)が dCJD として本サーベイランスデータに登録されている。これらの患者に、CJD サーベイランス委員会の設置以前に実施された 1996 年の全国調査および 1997-99 年の類縁疾患調査により dCJD と認定された患者(63 人)を含めると、dCJD は全体で 147 人にのぼる。

硬膜移植を受ける原因となった病態の分布は、脳腫瘍 64 人(44%)、脳出血 26 人(18%)、Jannetta 手術(顔面痙攣、三叉神経痛)26 人(18%)などであった。

dCJD 発病者の大半は 1987 年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者であったが、その翌年の 1988 年以降でも dCJD を発症した症例が 9 人(6%)確認された。

硬膜移植から dCJD 発病までの平均期間は、現段階では 12.5 年であった。多くの患者が硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者であり、発病までの平均期間は今後も長期化することが示唆された。

D. 考察

プリオン病の発症者数の年次推移は、諸外

国¹⁾では概ね横ばいであるのに対し、わが国では図表 1 に示す通り増加傾向にある。この背景を探るために、年齢層別罹患率の記述疫学観察を行ったところ、若年者(40～50 歳代)では罹患率は横ばい傾向であるのに対し、高齢者(70～80 歳代)では上昇傾向であることが明らかとなった。この解釈として、高齢患者が真に増加したのか、もしくは見かけ上の増加によるものかを慎重に見極める必要がある。見かけ上の増加の原因として、臨床医の間でプリオン病の認知度が向上したことが考えられる。つまり、急速に進行する認知症患者において以前は診断が付きにくく死亡していた症例を、臨床医が適切にプリオン病と診断できるようになったことが影響していると考えられる。1999 年以降、CJD サーベイランス委員会・研究班の研究活動が活発化し、プリオン病の診断に寄与する遺伝子検査や髄液検査も広く普及した。近年、CJD サーベイランス委員会に報告される症例数も著しく増加している。臨床医がプリオン病を疑い適切に診断(あるいは除外診断)できるようになったことが、近年の罹患率の増加に寄与していると考えられる。もしこの仮説が妥当であれば、近い将来、罹患率や死亡率は横ばい傾向に転じることが期待される。

わが国のプリオン病診断の課題は、剖検の実施状況が依然として低迷していることにある。実施率向上への援助が今後の課題として挙げられる。

また、1987 年以降、ヒト乾燥硬膜に一規定水酸化ナトリウムの処理が行われるようになった以降も dCJD 患者は発症している。これまでの調査から得られた潜伏期間を合わせて考えると、減少傾向ながらも今後もわが国で

は dCJD の患者が発生することが推察される。今後もサーベイランスによる詳細なフォローアップが必要である。

E. 結論

サーベイランスのデータに基づき、わが国におけるプリオン病の疫学像の一端を明らかにした。

[参考文献]

1) EUROOCJD: <http://www.eurocjd.ed.ac.uk/>

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2013/4/1～2014/3/31 発表)

1. 論文発表

○中村好一. わが国と世界におけるプリオン病の疫学. *Clinical Neuroscience* 2013 ; 31(9) : 1035-1038.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

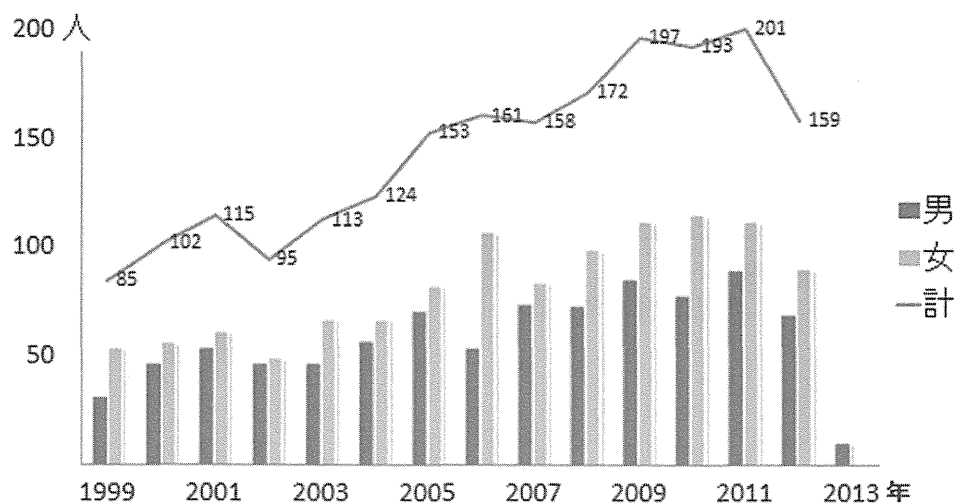
なし

(表 1) 発症者数の年次推移

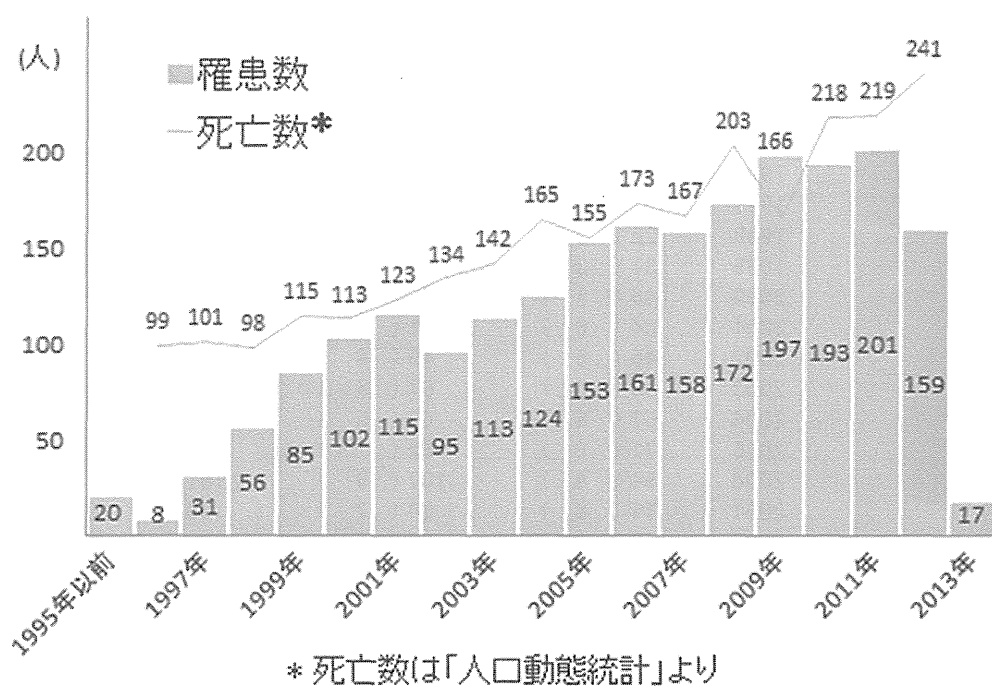
発病年	罹患数		
	男 n (%)	女 n (%)	計 n (%)
-1995	7 (1)	13 (1)	20 (1)
1996	3 (0)	5 (0)	8 (0)
1997	7 (1)	24 (2)	31 (1)
1998	22 (2)	34 (3)	56 (3)
1999	31 (3)	54 (4)	85 (4)
2000	46 (5)	56 (5)	102 (5)
2001	54 (6)	61 (5)	115 (5)
2002	46 (5)	49 (4)	95 (4)
2003	46 (5)	67 (5)	113 (5)
2004	57 (6)	67 (5)	124 (6)
2005	71 (8)	82 (7)	153 (7)
2006	54 (6)	107 (9)	161 (7)
2007	74 (8)	84 (7)	158 (7)
2008	73 (8)	99 (8)	172 (8)
2009	85 (9)	112 (9)	197 (9)
2010	78 (8)	115 (9)	193 (9)
2011	89 (10)	112 (9)	201 (9)
2012	69 (7)	90 (7)	159 (7)
2013	10 (1)	7 (1)	17 (1)
不明	0	2 (0)	2 (0)
計	922 (100)	1240 (100)	2162 (100)

※全体のうち、男: n=922(43%)、女: n=1240(57%)

(図 1) 発症者数の年次推移



(図 2) 罹患数と死亡数の年次推移



(表 2) 性・年齢別人口あたりの患者数

年齢(歳)	男			女			人口10万人対患者数の性比(男/女)(a/b)
	患者数(人)	人口(千人)	人口10万人対患者数(人)(a)	患者数(人)	人口(千人)	人口10万人対患者数(人)(b)	
-39	20	27619	0.072	23	26460	0.087	0.83
40-49	25	8397	0.298	49	8219	0.596	0.50
50-59	140	8104	1.728	185	8160	2.267	0.76
60-69	294	8871	3.314	361	9414	3.835	0.86
70-79	335	5829	5.747	449	7131	6.296	0.91
80-	108	2752	3.924	173	5425	3.189	1.23

注) 人口は2010年の国勢調査結果
発症時の年齢不詳が3人おり、現在調査中である。

(表 3) 罹患率（年齢別）の年次推移

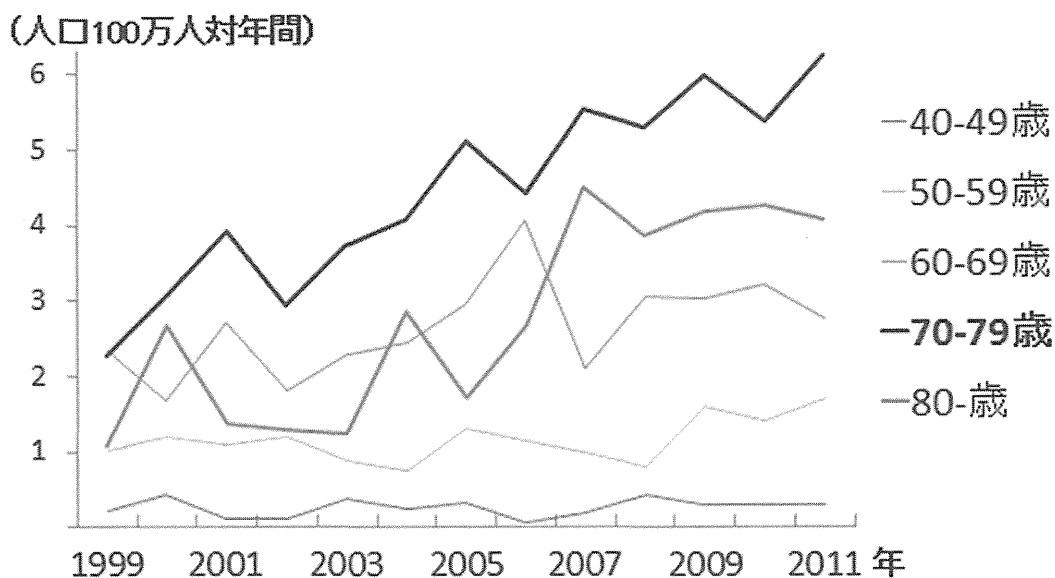
発病年	罹患率 ^{1,2)}				
	40-49歳	50-59歳	60-69歳	70-79歳	80-歳
1999	0.2	1.0	2.3	2.3	1.1
2000	0.4	1.2	1.7	3.1	2.7
2001	0.1	1.1	2.7	3.9	1.4
2002	0.1	1.2	1.8	3.0	1.3
2003	0.4	0.9	2.3	3.7	1.2
2004	0.3	0.7	2.4	4.1	2.9
2005	0.3	1.3	2.9	5.1	1.7
2006	0.1	1.2	4.1	4.4	2.7
2007	0.2	1.0	2.1	5.5	4.5
2008	0.4	0.8	3.1	5.3	3.9
2009	0.3	1.6	3.1	6.0	4.2
2010	0.3	1.4	3.2	5.4	4.3
2011	0.3	1.7	2.8	6.3	4.1
計 ³⁾	0.3	1.3	3.2	5.5	3.7

1) 人口動態統計で分母として使用している人口を用いて算出

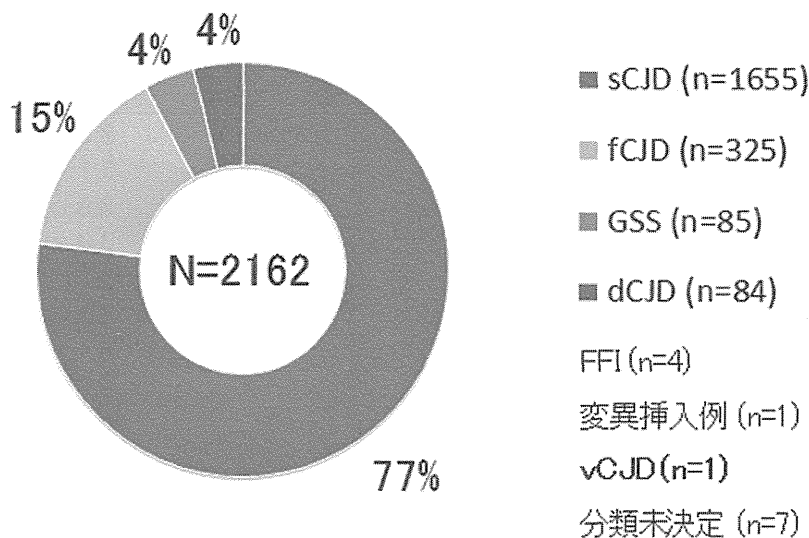
2) 単位は、人口100万人対年間

3) 人口および罹患率は1999～2011年(2012年以降は未報告が多いと推測されるため)

(図 3) 罹患率（年齢別）の年次推移



(図 4) 病態別の分布



(表 4) 病態別の分布；性・発症時年齢分布

	全患者	獲得性プリオン病			遺伝性プリオン病			分類未定のCJD ⁴⁾	
		孤発性CJD ¹⁾	変異型CJD	硬膜移植歴のあるCJD	家族性CJD ²⁾	GSS	FFI		その他 ³⁾
男	922 (43)	691 (42)	1	36 (43)	147 (45)	42 (49)	3		2
女	1240 (57)	964 (58)		48 (57)	178 (55)	43 (51)	1	1	5
年齢(歳)									
10-19	3			2 (2)	1 (0)				
20-29	8 (0)			5 (6)	1 (0)	2 (2)			
30-39	29 (1)	12 (1)		7 (8)	1 (0)	9 (11)			
40-49	74 (3)	44 (3)	1	5 (6)	10 (3)	11 (13)	1	1	1
50-59	325 (15)	227 (14)		20 (24)	35 (11)	41 (48)	2		
60-69	655 (30)	535 (32)		26 (31)	73 (22)	18 (21)	1		2
70-79	784 (36)	626 (38)		17 (20)	133 (41)	4 (5)			4
80-89	265 (12)	199 (12)		2 (2)	64 (20)				
90-99	16	9			7				
不明	3	3							
計	2162 (100)	1655 (100)	1	84 (100)	325 (100)	85 (100)	4	1	7
	2162 (100)	1655 (77)	1	84 (4)	325 (15)	85 (4)	4	1	7
平均(歳)	68.0	68.7		57.9	71.0	53.8	54.5		
標準偏差(歳)	11.1	9.8		16.1	11.5	10.6	6.4		
最年長(歳)	94	94		85	93	75	61		
最年少(歳)	15	30		15	15	22	46		

注1) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

3) 遺伝性プリオン病(挿入変異例)

4) 硬膜移植歴調査中が4例、死亡(剖検なし)により追加情報不詳が1例、プリオン蛋白遺伝子検索中が1例、家族歴調査中が1例ある。

※ 括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

(表 5) 主要症候・検査所見の出現頻度

	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD ²⁾	GSS
進行性	2144 (99)	1645 (99)	83 (99)	318 (98)	85 (100)
ミオクローヌス	1699 (79)	1422 (86)	70 (83)	177 (54)	23 (27)
進行性認知症又は意識障害	2103 (97)	1635 (99)	82 (98)	317 (98)	56 (66)
錐体路症状	1306 (60)	1033 (62)	58 (69)	167 (51)	40 (47)
錐体外路症状	1184 (55)	936 (57)	52 (62)	165 (51)	24 (28)
小脳症状	1091 (50)	819 (49)	61 (73)	131 (40)	71 (84)
視覚異常	765 (35)	666 (40)	35 (42)	57 (18)	5 (6)
精神症状	1264 (58)	1010 (61)	53 (63)	162 (50)	33 (39)
無動・無言状態	1714 (79)	1381 (83)	72 (86)	217 (67)	38 (45)
脳波: PSD	1586 (73)	1394 (84)	55 (65)	122 (38)	10 (12)
脳波: 基礎律動の徐波化	1674 (77)	1334 (81)	67 (80)	230 (71)	34 (40)
MRI: 脳萎縮	1333 (62)	1038 (63)	58 (69)	184 (57)	42 (49)
MRI: 高信号	1801 (83)	1423 (86)	47 (56)	295 (91)	29 (34)
計	2162 (100)	1655 (100)	84 (100)	325 (100)	85 (100)

注1) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが, CJDの家族歴がある例を含む。

※ 括弧内は%

(表 6) 発病から主要症候出現までの期間 [平均と標準偏差, 月]

	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD ²⁾	GSS
ミオクローヌス	3.0 (4.1)	2.7 (3.7)	3.3 (3.0)	4.4 (5.2)	12.1 (11.0)
進行性認知症又は意識障害	1.3 (4.3)	1.0 (3.7)	1.8 (2.4)	0.9 (1.8)	14.0 (15.1)
錐体路症状	2.9 (4.5)	2.4 (3.2)	3.5 (3.3)	3.4 (5.7)	14.8 (14.4)
錐体外路症状	2.8 (4.3)	2.4 (3.3)	3.8 (3.8)	3.3 (4.9)	13.2 (15.6)
小脳症状	1.5 (2.8)	1.4 (2.4)	1.0 (2.0)	2.4 (5.0)	0.9 (2.9)
視覚異常	1.2 (2.5)	1.1 (2.3)	2.2 (3.1)	1.0 (1.5)	12.3 (11.5)
精神症状	1.7 (4.5)	1.3 (2.6)	1.4 (2.1)	1.4 (2.5)	16.6 (21.9)
無動・無言状態	5.4 (9.4)	4.5 (7.3)	5.3 (4.0)	7.6 (8.4)	33.1 (33.3)

注1) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが, CJDの家族歴がある例を含む。

※ 括弧内は標準偏差

(表 7) 死亡者の特徴

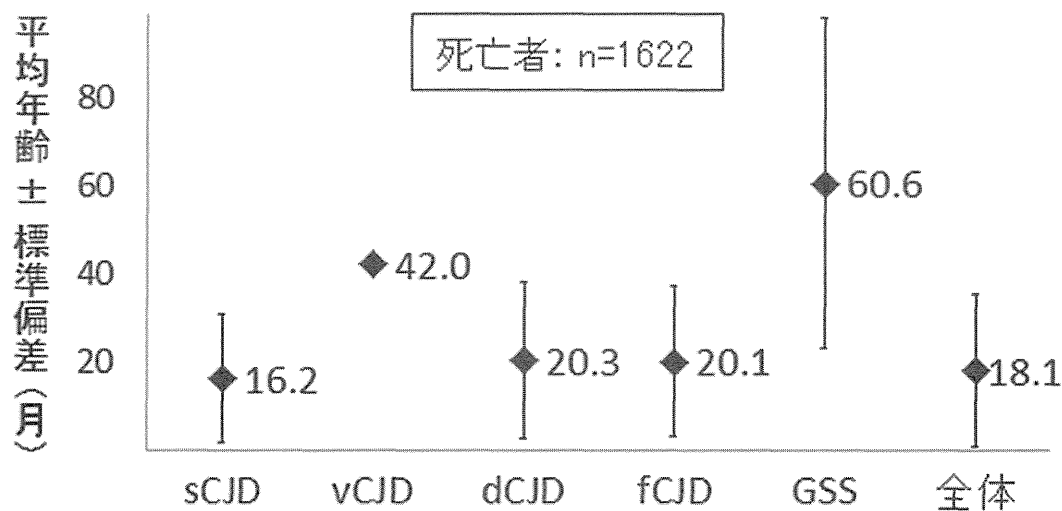
発病から死亡までの期間(月)	全患者	孤発性 CJD ¹⁾	硬膜移植 歴のある CJD	家族性 CJD ²⁾	GSS
0-11	730 (45)	613 (48)	29 (37)	83 (40)	1 (3)
12-23	486 (30)	384 (30)	30 (38)	63 (30)	7 (18)
24-35	244 (15)	196 (15)	9 (11)	36 (17)	3 (8)
36-47	73 (5)	46 (4)	6 (8)	12 (6)	8 (20)
48-59	37 (2)	26 (2)	1 (1)	7 (3)	3 (8)
60-	47 (3)	16 (1)	3 (4)	8 (4)	18 (45)
不明	5 (0)	4 (0)	1		
合計	1622 (100)	1285 (100)	79 (100)	209 (100)	40 (100)
平均(月)	18.1	16.2	20.3	20.1	60.6
標準偏差(月)	17.5	14.5	17.7	17.0	37.7
最大(月)	202	202	99	143	186
最小(月)	1	1	2	2	10

注1) プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む。

2) プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないが、CJDの家族歴がある例を含む。

※ 括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

(図 7) 死亡者の特徴



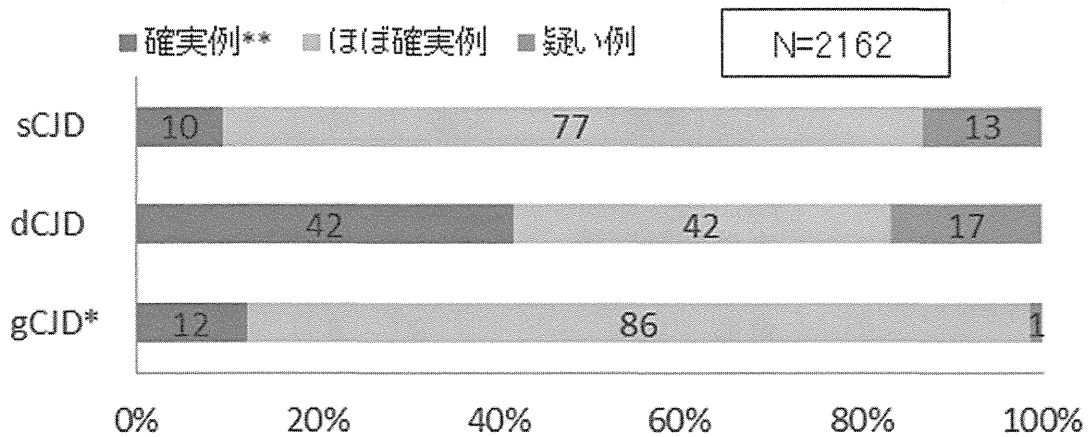
(表 8) 診断の確実性

	確実例	ほぼ確実例	疑い例	合計
sCJD	159 (10)	1276 (77)	220 (13)	1655 (100)
dCJD	35 (42)	35 (42)	14 (17)	84 (100)
fCJD	43 (13)	277 (85)	5 (2)	325 (100)
GSS	5 (6)	79 (93)	1 (1)	85 (100)
FFI	3	1		4

※未確定の者は除外している

※括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

(図 6) 診断の確実性



* gCJD = fCJD, GSS, FFI

** 確実例 = 剖検あるいは生検が必須

(表 9) 病態別の剖検実施率

	死亡者数	剖検実施者数	剖検実施率(%)
孤発性CJD	1285	177	14
変異型CJD	1	1	100
硬膜移植歴を有するCJD	79	35	44
家族性CJD	208	43	21
GSS	40	9	23
FFI	3	3	100
分類未定のCJD	5	1	20
合計	1621	269	17

※ 剖検の実施は判明しているが結果がまだサーベイランス委員会で検討されていない例、生検によって確実例となった例があるため、表8の結果とは一致しない。

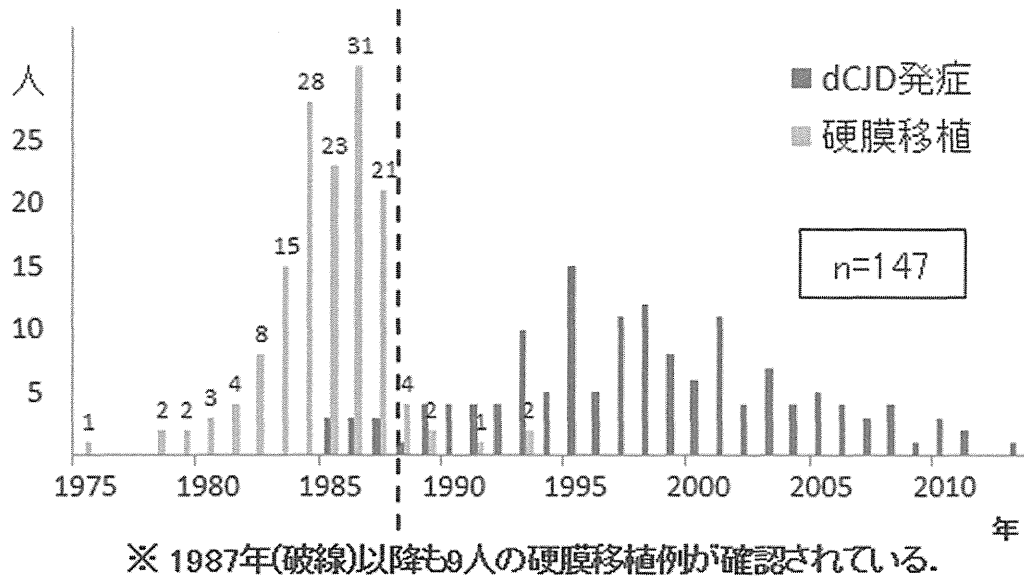
(表 10) 硬膜移植歴を有する CJD 患者の移植のもととなった病態

病態(疾患)	人数 (%)
脳腫瘍	64 (44)
脳出血	26 (18)
未破裂動脈瘤	9 (6)
脳血腫	6 (4)
奇形	8 (5)
事故	6 (4)
顔面痙攣	19 (13)
三叉神経痛	7 (5)
その他 ¹⁾	2 (1)
計	147 (100)

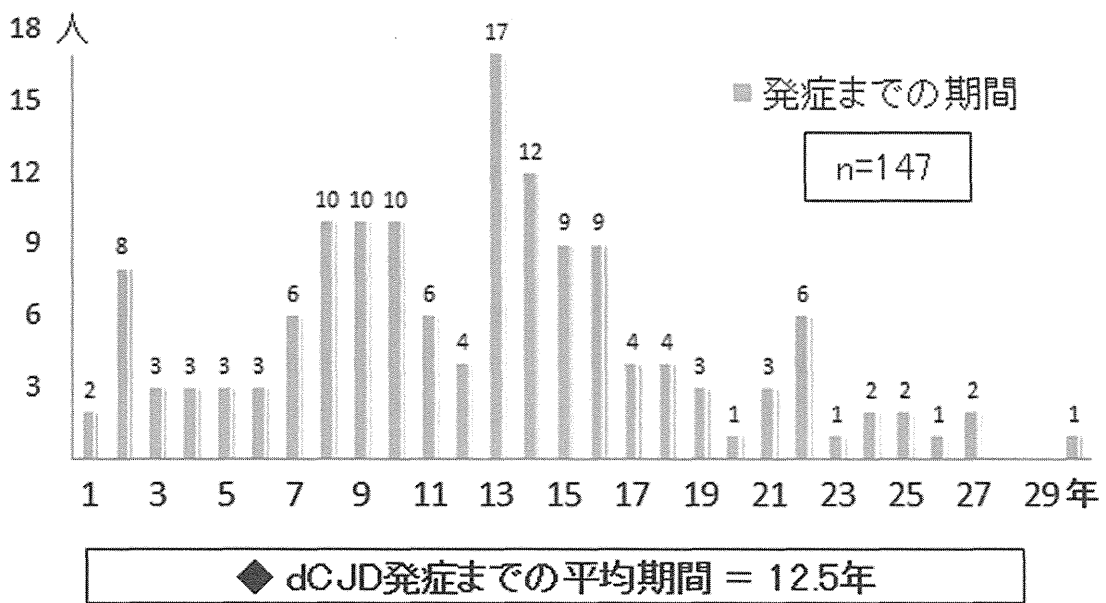
1) 後縦靭帯骨化症1例, 外傷後てんかんのfocus除去手術1例

※ 括弧内は%(四捨五入の関係で合計は100%にならないこともある)

(図 7) 硬膜移植と dCJD 発症の分布



(図 8) 硬膜移植から発症までの期間の分布



プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究

研究分担者：金谷 泰宏 国立保健医療科学院 健康危機管理研究部

研究要旨

現行の遺伝子検査、髄液蛋白質の分析は、プリオン病を疑った主治医より東北大学あるいは長崎大学に検体が送付され、分析結果を主治医に戻すとともに研究班としてサーベイランスに供することとされている。この流れが定着してきたことで、2006年度以降、感染症動向調査における孤発型と家族型の発生頻度の比率が、推測値 0.5 の線に集まる等、診断精度が向上しつつある。一方で、特定疾患治療研究事業に基づく疾病登録で得られる情報と検査結果の流れが別々であることから、疾病登録の法制度化に向けて臨床所見と検査所見の統合に向けた管理システムの構築について検討を行った。

A. 研究目的

プリオン病研究班サーベイランスの主たる目的は、プリオン病の病態解明という目的に加え、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の早期探知と疾患の集積を把握することにある。平成 17 年に長崎県で 1 例が報告される等、正確な疾病の把握が求められる。一方で、疾病把握に向けてわが国においては、クロイツフェルト・ヤコブ病を平成 9 年に特定疾患治療研究事業の対象疾患とすることで全国的な把握体制を整備するとともに、平成 10 年に制定された感染症法における 4 類疾患に指定することで、迅速な把握に努めてきた。

しかしながら、個人情報保護の観点から、個人の特定は難しく、いずれも調査目的が異なることから正確かつ迅速な個人の追跡が可能な調査体制が急務である¹⁾。そこで、平成 13 年度より難病対策特別推進事業（神経難病患者在宅医療支援事業）において、クロイツフェルト・ヤコブ病等の神経難病を診察した担当医と専門医をつなぐ体制が構築されたところである。加えて、特定疾患治療研究事業

における臨床調査個人票の申請にあたり、髄液中の 14-3-3 蛋白質の測定とプリオン遺伝子解析を促進する為、同検査をプリオン病研究班で一元的に実施できるよう診断基準に盛り込まれてきたところである。これにより、感染症動向調査における 14-3-3 蛋白質測定及びプリオン遺伝子解析の実施頻度も平成 18 年を境に急速に実施率が向上してきている。

現在、厚生労働省疾病対策部会難病対策委員会において、将来的な難治性・希少性疾患の登録のあり方として、従来の都道府県（保健所）からの電子登録を医療機関からの登録に移行することが示唆されている。これにより、プリオン病の把握に向けたデータベースの構築は、難治性・希少性疾患の全体の把握の 1 つとして整合性を保ちつつ、設計を進めていく必要がある^{2,3)}。

本研究においては、疾病登録と合わせて、研究班内で実施されている 14-3-3 蛋白質及びプリオン遺伝子解析結果について、①依頼元の医療機関～②検査受託機関～③依頼元の医療機関という流れで管理するとともに、患者

情報のセキュリティーを確保しつつ、検査結果を研究班で共有できる情報基盤を構築するものである。なお、サーベイランス委員会における検討に資するための画像、脳波関係のデータをどの程度まで送受信できるか、技術的な検証を行う。

B. 研究方法

現行のプリオン病研究班サーベイランス委員会における調査機能を実装できるプロトタイプシステムの設計については、以下の条件を満たすよう設計を行った。

B.1. 登録フォーム

B.1.1. 画面基本構成

医療機関（共通ID）、医療機関（ログイン省略）、検査機関、研究機関（ログイン省略）、管理者（ログイン省略）の順に表示する。

－ 上記カテゴリーをタブ画面で各々表示できること（各タブ画面での入力を保存する。）。

B.1.2. 付属機能

－ 仮登録：データ入力用（途中保存可）、新規登録：申請（データ入力完了後）、更新：更新、検索：検査時期（1ヶ月、6ヶ月、12ヶ月以内）、検査状況（検査依頼中、検査中、検査完了）、検査区分（蛋白、遺伝子）からの検索を可能とする。

B.2. プロトタイプシステムの利用権限

認証、機能選択、登録、更新、検索を設ける。

B.3. 検査申請登録

「検査申請登録」フォームは、「検査申請 詳細」と「検査結果」より構成される。

「検査申請 詳細」は、検査依頼日、医療機関名称、担当医名、カルテ番号、個人ID、生年月日、生物、出生地と添付ファイルから構成される。なお、添付ファイルについては、CT及びMRIのpdf化された画像を可能とする。

「検査結果（蛋白）」については、検体番号、検査区分、送付先機関、検査状況、NSE、

14-3-3 蛋白、総タウまでを対象とした。

「検査結果（遺伝子）」については、プリオン遺伝子変異（有無、有の場合、その箇所）、コドン129、219の多型を対象とした。

（倫理面への配慮）

今年度においては、情報の送受信実験のみであることから倫理面の配慮については考慮していない。

C. 研究結果

テストサーバ上に、今回設計を行った検体管理システムをアップロードすることで、検査依頼医療機関→検査機関→検査依頼医療機関という検体の流れと検体に紐づけられたCT、MRI等の画像データ及び臨床所見の送受信について動作の確認を行った。また、管理者（科学院）において、全ての検体の検査状況、結果について管理ができ、これと、難病法に基づき、今後、医療機関より登録が予定されている難病データベースとの接続についてファイル交換技術について検証を行い、技術的に、検体の流れと認定審査の流れを接続できることを確認した。

D. 考察

クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスは、平成13年度に新変異型ヤコブ病、医原性ヤコブ病の集団発生を早期に探知することを目的に導入された。一方で、平成10年度より開始された感染症に基づく感染症発生動向調査においても5類疾患として、当該疾患を疑った医師からの届出という形式でも症例の把握が可能とされた。しかしながら、いずれも都道府県で電子媒体化されているにも係らず、厚生労働省においては、個人情報の保護の観点から、個人情報を含んだ形式での患者情報の蓄積は不可能とされてきた。また、得られた情報についても、とりわけ「疑い」

の段階からの登録とされているため、他の疾患の混入も否定できない。この観点からも、診断精度を高めるため、現在、匿名化処理のまま進められている蛋白質、遺伝子解析については、その他の画像、臨床情報と結びつけられるシステムの構築は急務であり、いずれ、法に基づく疾病調査システムが稼働した際に、信頼性の高い情報を国の疾病登録システムに集約できることで、本研究班の進めるサーベイランス体制もより強化できる。

E. 結論

今年度の研究において、難病法に基づく疾病登録に向けた検査情報の管理と診断精度の向上に向けたネットワーク構築を行うとともに、検体の認証、認証上の技術的、法的課題を整理した。

[参考文献]

- 1) 金谷泰宏, 日本製薬医学会. 【稀少疾患】治療薬の開発について. *Medicina* 2011; 48(12); p2032-3.
- 2) 金谷泰宏, 木村映善, 小林慎治, 玉置洋, 荻野大助, 吉原博幸, 千葉勉. 臨床調査個人票の有効活用及び臨床データベースの構築. *保健医療科学* 2011;60(2); p100-104
- 3) Kimura E, Kobayashi S, Kanatani Y, Ishihara K, Mimori T, Takahashi R,

Chiba T, Yoshihara H. Developing an Electronic Health Record for Intractable Diseases in Japan. *Stud Health Technol Inform.* 2011; 169; p255-9.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2013/4/1~2014/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) 金谷泰宏, 武村真治, 富田奈穂子. わが国におけるオーファンドラッグ開発の促進に向けて. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*. 2013 ; 44(2) : 123-126.

2. 学会発表

発表者名. 題名. 学会名. 発表地, 発表日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

ヒトプリオン病の遺伝子解析と VV2 プリオンの滅菌法開発

研究分担者：北本 哲之（東北大学大学院医学系研究科病態神経学）

研究要旨

平成 24 年 11 月 1 日から平成 25 年 10 月 30 日までの遺伝子検査の結果を報告する。遺伝子検査の症例数は、297 例であった。変異なし 246 例（129M/M, 219E/E 214 例、129M/V, 219E/E 14 例、129M/M, 219E/K 16 例、129V/V, 219E/E 1 例、129M/M, 219K/K 1 例）変異あり 51 例（P102L 2 例、V180I 36 例、E200K 2 例、M232R 8 例、120bp insertion 3 例）。

硬膜移植後 CJD の経験から、VV2 または MV2 プリオンが 129Met/Met のヒトに感染した場合、従来見られなかった MMi タイプのプリオンが見られるようになることが明らかとなった今、129Met/Met 遺伝子のヒトが、タイプ 2 以外の PrPres を持ちアミロイド斑陽性の症例が存在するのか文献的に検討すると、想定した症例が sCJD として報告されていることが明らかとなった。現在は、そのような報告例からの感染実験の最中である。

A. 研究目的

我が国のヒトのプリオン蛋白多型性には、以下のような遺伝子型が存在する。コドン 129 に関しては、129M/M, 129M/V, 129V/V という遺伝子型があり、コドン 219 に関しては、219E/E, 219E/K, 219K/K がある。これらの多型性に加えて、プリオン蛋白変異も存在しそれらをサーベイランスに上がってくる症例で検討するのが本研究の主な目的である。

さらに、25 年度より新しい研究目的として、VV2 プリオンに対する滅菌法を開発することを加えた。

B. 研究方法

【材料】

平成 24 年 11 月 1 日から平成 25 年 10 月 30 日までの遺伝子検査の結果を報告する。

129Met/Met の遺伝子型を有し、異常プリ

オン蛋白がタイプ 1 かタイプ i と報告されている症例を文献的に検索し、その検索した症例の脳材料が手に入るか検討した。

【方法】

同意書のある遺伝子検査希望例を調査した。遺伝子変異は、すべて PCR で増幅後ダイレクトシーケンスを行い確認した。変異のあった症例は、その確認のため全て制限酵素で切断し、その変異を確認した。変異や多型性が 2 以上ある症例では、PCR 産物をプラスミドに入れてクローニングし、それぞれのアレルを確認した。

脳材料を手に入れた症例に関しては感染実験を行った。脳内接種したマウスは、一定の観察期間後に発病したマウスは、組織学的に検索し、またはウエスタンブロットで異常型プリオン蛋白の存在によって発病を確認

した。

C. 研究結果

症例 297 例である。前年度の報告と同様であるが、この症例数は CJD と確定した症例数ではなく、CJD 疑い例としてサーベイランスの許可を得た症例数である。もちろん、最終的に CJD を否定された症例も含まれている。

変異なし 246 例

129M/M, 219E/E 214 例(24bp deletion 3 例)

129M/V, 219E/E 14 例

129V/V, 219E/E 1 例

129M/M, 219E/K 16 例

129M/M, 219K/K 1 例

変異あり 51 例

P102L 2 例

V180I 36 例

E200K 2 例

M232R 8 例

120bp insertion 3 例

感染実験はまた途中段階である。脳内接種した Ki-129Val/Val マウスは、最も短い潜伏期間を呈し、Ki-1129Met/Val のマウスが最も長い潜伏期間を呈している。

D. 考察

基本的に、遺伝子検索は例年通りの結果であった。

論文として調べた症例に関しては、MM1 プリオンとは全く違い、VV2 プリオンと同様の潜伏期間を示しつつある。これは、硬膜移植後の CJD のアミロイド斑陽性例と同様の結果を示しつつあるデータである。

E. 結論

297 例の遺伝子解析を行った。

F. 健康危険情報

現時点では、まだ感染実験の途中であるので結論付けることはできないが、新しい医原性プリオン病の存在が明らかになりつつある。

G. 研究発表 (2013/4/1~2014/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Higuma M, Sanjo N, Satoh K, Shiga Y, Sakai K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Shirabe S, Murayama S, Yamada M, Tateishi J, Mizusawa H. Relationships between Clinicopathological Features and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Japanese Patients with Genetic Prion Diseases. PLoS One. 2013;8(3):e60003.
- 2) Xiao X, Yuan J, Haik S, Cali I, Zhan Y, Moudjou M, Li B, Laplanche JL, Laude H, Langeveld J, Gambetti P, Kitamoto T, Kong Q, Brandel JP, Cobb BA, Petersen RB, Zou WQ. Glycoform-selective prion formation in sporadic and familial forms of prion disease. PLoS One. 2013;8(3):e58786.
- 3) Matsuura Y, Ishikawa Y, Bo X, Murayama Y, Yokoyama T, Somerville RA, Kitamoto T, Mohri S. Quantitative analysis of wet-heat inactivation in bovine spongiform encephalopathy. Biochem Biophys Res Commun. 2013 Mar 1;432(1):86-91.
- 4) Iwasaki Y, Yokoi F, Tatsumi S, Mimuro M, Iwai K, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of Creutzfeldt-Jakob

disease with mutation in the prion protein gene codon 232 and type 1+2 prion protein. *Neuropathology*. 2013 Jan 16;33(5):568-75.

5) Takeuchi A, Kobayashi A, Ironside JW, Mohri S, **Kitamoto T**. Characterization of variant Creutzfeldt-Jakob disease prions in prion protein-humanized mice carrying distinct codon 129 genotypes. *J Biol Chem*. 2013 Jul 26;288(30):21659-66.

6) Kobayashi A, Iwasaki Y, Otsuka H, Yamada M, Yoshida M, Matsuura Y, Mohri S, **Kitamoto T**. Deciphering the pathogenesis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129 M/V and type 2 abnormal prion protein. *Acta Neuropathol Commun*. 2013 Nov 13;1(1):74.

7) Shirai T, Saito M, Kobayashi A, Asano M, Hizume M, Ikeda S, Teruya K, Morita M, **Kitamoto T** Evaluating prion models on comprehensive mutation data of mouse PrP. *Structure* (in press)

8) Barria MA, Balachandran A, Morita M, **Kitamoto T**, Barron R, Manson J, Knight R, Ironside JW, Head MW. Molecular barriers to zoonotic transmission of prions. *Emerg Infect Dis*. 2014 Jan;20(1):88-97.

9) Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, Mori K, Ito M, **Kitamoto T**, Yoshida M. Panencephalopathic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with circumscribed spongy foci. *Clin Neuropathol*. 2013 Oct 16.

10) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, **Kitamoto T**, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013 Aug 23;3(8):e003400.

11) Taguchi Y, Mistica AM, **Kitamoto T**, Schätzl HM. Critical significance of the region between Helix 1 and 2 for efficient dominant-negative inhibition by conversion-incompetent prion protein. *PLoS Pathog*. 2013;9(6):e1003466.

12) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Sadakane A, Nakamura Y, **Kitamoto T**, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Oct;84(10):1171-5.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし