

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等政策研究事業）難治性疾患政策研究事業）  
総合研究報告

## プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

研究課題名：プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

課題番号：H26 - 難治等（難） - 指定 - 002

研究代表者：水澤 英洋 国立精神・神経医療研究センター病院

研究分担者：

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
齊藤 延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学
北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学
中村 好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学
金谷 泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理部
村山 繁雄	東京都健康長寿医療センター老年病理学研究チーム・神経病理学
佐藤 克也	長崎大学医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション分野
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
太組 一郎	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科
森若 文雄	医療法人北祐会北祐会神経内科病院神経内科
青木 正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学
西澤 正豊	新潟大学脳研究所神経内科学
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
犬塚 貴	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学
望月 秀樹	大阪大学大学院医学系研究科神経内科
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
村井 弘之	九州大学大学院医学研究院神経内科学
古賀 雄一	大阪大学大学院工学研究科極限生命工学
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
塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
武田雅俊	大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室（平成 26 年度）
田村智英子	胎児クリニック東京・FMC 東京クリニック（平成 26 年度）

## 研究要旨

本研究は、プリオン病のサーベイランス、プリオン蛋白遺伝子解析・髄液検査・画像診断の提供、感染予防に関する調査と研究をより効率よくかつ安定して遂行するために 2010 年度から開始された。プリオン病のサーベイランスによる疫学調査は臨床調査個人票ルート、感染症届け出ルート、遺伝子・髄液検査ルートの三つが確立しており、日本全国を 10 ブロックに分け、各ブロックに地区サーベイランス委員を配置し迅速な調査を行うと共に、それぞれ遺伝子検査、髄液検査、画像検査、電気生理検査、病理検査、脳外科を担当する専門委員を加えて年 2 回委員会を開催し、1999 年 4 月 1 日から 2015 年 8 月までの時点で 5041 症例の情報を獲得し、86 例の硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を含む 2596 例がプリオン病と認定され最新の疫学像が明らかにされた。変異型 CJD は 2004 年度の 1 例のみでその後は発生していない。孤発性プリオン病の髄液中バイオマーカーの検出感度は、14-3-3 蛋白が 73.9%、総タウ蛋白が 78.3%、RT-QUIC が 72.2%と高感度であった。医療を介する感染の予防についてはインシデント委員会の調査では新規インシデント事例がなく、プリオン病における滅菌の必要性が理解されつつあることが推測された。これらの成果等はプリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班・プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班との合同班会議終了後速やかに開催されたプリオン病のサーベイランスと感染対策に関する全国担当者会議にて報告されその周知徹底を計った。基礎研究では、昨年に引き続き、超高熱でも作用する金属要求性の低い好熱プロテアーゼの使用には高熱と界面活性剤の併用が望ましいことを明らかにし、V2 プリオンの消毒・滅菌法の研究も順調に進められている。プリオン病治療薬開発のための治験に向けて、サーベイランス調査症例の担当医師・神経内科標榜医療機関に全国規模での自然歴調査への協力を呼びかけ、コンソーシアム(JACOP)登録施設・登録医師数も増加しつつある。

### A. 研究目的

本研究の主な目的は、我が国におけるプリオン病発生状況や、新たな医原性プリオン病の出現を監視し、早期診断に必要な診断方法の開発や患者等に対する心理カウンセリング等の支援を提供することにより、診断のみならず、社会的側面もサポートし、プリオン蛋白対応の滅菌法を含め、感染予防対策を研究し周知することで、プリオン病患者の外科手術を安全に施行できるような指針を提示し、手術後にプリオ

ン病であることが判明した事例を調査して、器具等を介したプリオン病の二次感染対策を講じるとともにリスク保有可能性者のフォローアップを行い、現在開発中のプリオン病治療薬・予防薬の全国規模の治験体制をサポートすることである。そのために、全例のサーベイランスという疫学的研究を通じて疾患の実態と現状の把握に努め、遺伝子検査技術、髄液検査技術、画像読影の改良、新規の診断技術の開発を推進し、各プリオン病の病型における自然歴を解明す

る。とくに牛海綿状脳症からの感染である変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、わが国で多発した医原性である硬膜移植後CJDを念頭に、研究班内にサーベイランス委員会を組織し全国都道府県のプリオン病担当専門医と協力してサーベイランスを遂行する。さらに実地調査によって患者や家族の抱えている問題点を明確にし、患者や家族に対する医療・介護と心理ケアの両面からの支援を推進する。

臨床の側面からは各病型や個々の症例の臨床的問題や特異な点、新しい知見を検証することにより、疾患の病態に関する情報をより正確で患者や医療者に有用なものとし診療に寄与する。また、脳外科手術を介した二次感染予防対策として、インシデント委員会を組織し、手術後にプリオン病であることが判明した事例に対して、サーベイランス委員会と協力して迅速に調査を行い、早期に感染拡大予防対策を講じる。現行より効果的な消毒・滅菌法の改良や新規開発をおこない、V2プリオンにも対応可能な消毒滅菌法開発など、基礎研究を含めて感染予防策の発展に努める。このために、医療関係者と一般国民の双方への啓発も積極的に進める。

## B. 研究方法

全国を10のブロックに分けて各々地区サーベイランス委員を配置し、脳神経外科、遺伝子検索、髄液検査、画像検査、電気生理検査、病理検査の担当者からなる専門委員を加えてサーベイランス委員会を組織して、各都道府県のプリオン病担当専門医と協力して全例調査を目指している。東北大学ではプリオン蛋白遺伝子検索と病理検索、徳島大学ではMRI画像読影解析、長崎大学では髄液中14-3-3蛋白・タウ蛋白の測定、

real time Quaking-Induced Conversion (RT-QUIC)法による髄液中の異常プリオン蛋白の検出法、東京都健康長寿医療センターでは病理検索などの診断支援を積極的に提供し、感度・特異度の解析も行った。感染予防に関しては、カウンセリング専門家を含むインシデント委員会を組織して、各インシデントの評価を行い、新たな事例に対する対策とリスク保有可能性者のフォローを行った。

**(倫理面への配慮)**当研究は国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会によって認可されている。

## C. 研究結果

1999年4月より2015年8月までに5041件を調査し、2596人(男1110人、女1486人)をプリオン病と認定し詳細な検討を行い、本邦におけるプリオン病の実態を明らかにした。中村研究分担者は、サーベイランス結果に基づく我が国のプリオン病の実態を明らかにし、プリオン病の罹患率は年々増加しているが、この背景には、プリオン病の認知度が向上し、新たな検査法の導入やCJDサーベイランス委員会による診断支援体制の確立などによると考えた。金谷研究分担者は厚生労働省・特性疾患調査解析システムのデータを用いて、精神症状と小脳症状が有意に無動無言の発生と強い関連があることを指摘した。また、平成27年度においては、迅速に新規症例を電子化し、登録するとともに情報を都道府県と共有できる疾患登録システムを構築した。森若研究分担者は北海道地区において経験した着衣失行を呈したMM2CJD症例を報告した。さらに本人に病名告知を行った症例をもとに、病名告知に関する検討を行った。青木研究分担者は東北地方におけるサーベ

イランス状況を報告した。望月研究分担者は近畿ブロックのプリオン病疑い患者の疫学的実態を解析し、近畿の他の地方より大阪府にプリオン病関連疾患の報告数が多いのは人口数の多さによるとの解析結果を発表した。安部分担研究者は中国四国地方におけるプリオン病の実態について、同地区でV180I変異の頻度が高いばかりでなく、近年増加していることを明らかにした。水澤研究代表者・サーベイランス委員長はプリオン病サーベイランスにおいて地域別に調査書の回収率に違いがあることから、今後のサーベイランスの在り方について考察し、治験にむけたプリオン病コンソーシアム(JACOP)への患者登録の実態について報告した。犬塚研究分担者は医療連携に関する問題点を指摘し、問題症例の解析、その解決方法について提言した。インシデント委員長の齊藤研究分担者は平成26年度に新規インシデント事例が1件、また平成27年度にも新規インシデント事例が1件あったことを報告した。佐藤研究分担者はRT-QUIC法の感度について報告し、MM2皮質型ではRT-QUIC法の検出感度が最も高いことを報告した。原田研究分担者は1.5TeslaMRIと3TeslaMRIの比較検討を行い3TeslaにおけるMRI DWIの診断精度は1.5Teslaとほぼ同等であることを報告した。また、脳灌流を表すASLの追加によって総合診断能は低下する傾向にあり、これは偽陰性と判断される症例数が増加することが主な原因であることを示した。太組研究分担者は脳波のデータベース、特にデジタル脳波データの解析の蓄積の重要性について報告し、さらにプリオン病感染予防ガイドラインが2008年に上梓されてから新しい滅菌器具の登場などがあり、ガイドラインアップデートの必要性が提起された。

北本研究分担者は、病理学的にプラークが出現する硬膜移植後CJDは、VV2のCJDに汚染された硬膜により生じた可能性が高いことを感染実験の結果から報告した。田村研究分担者は、遺伝子研究の倫理的問題について、DTC(Direct to Consumer)型の遺伝子解析サービス企業の米国での現状、遺伝性アルツハイマー病研究DIANでの倫理的配慮について報告した。三條研究分担者は、P105L変異によるGerstmann-Sträussler-Scheinker症候群(GSS)の臨床像についてサーベイランスの情報をもとに報告し、P105L変異では、錐体外路徴候が高頻度で見られることを報告した。村井研究分担者は、九州地方の遺伝性プリオン病の疫学的検討を行い、102変異が九州、特に福岡・佐賀・鹿児島に多いこととその臨床的特徴を報告した。田中研究分担者は、E200K変異、129MV多型を持つ症例の臨床・病理像を報告し、129MV多型を持つことで経過が緩徐である可能性を報告した。塚本研究分担者は、M232R変異129MV多型を持つ症例について、経過が緩徐で認知症がほとんどなく、小脳症状のみである非典型的臨床像を報告したほか、プリオンサーベイランス事業の悉皆検査のためには未回収の調査票をいかに減少するかが重要であることを報告した。山田研究分担者は、書字障害で発症したプリオン病症例について解析し、SPECTで左側頭葉下部の血流低下が症状を説明している可能性を提示した。また、病理学的にsCJD MM1+2型と診断された症例について、病理所見とMRI画像所見の比較検討をした。村山研究分担者は、血管障害性認知症患者に急速な認知症が合併し、頭部MRIによってCJDの続発が疑われた症例を発表し、今後の同様な症例の増加に対して注意を喚起した。西澤研究分担者は、前頭

側頭型認知症を疑われた患者に、頭部 MRI DWI で高信号、髄液 14-3-3 蛋白・総タウ蛋白の増加を認め、sCJD と診断することができた症例を報告した。古賀研究分担者は、耐熱性プロテアーゼ Tk-subtilisin のプリオン蛋白の分解には高熱と界面活性剤の併用が望ましいことを発見し、同酵素を有効成分とする試作洗浄剤での PrP<sup>Sc</sup> の不活性の定量的評価を行った。桑田研究分担者は、プリオン蛋白が pH2.0 という酸性下でモルテングロビュール状態をとる(A 状態)ことがオリゴマーの前駆体であることを明らかにし、A 状態を直接の標的とする予防薬開発の可能性について考察した。

#### D. 考察

本研究班はプリオン病のサーベイランスとインシデント対策を主目的としており、平成26年度、27年度においては、診断能力の向上、遺伝子検索、バイオマーカー検査の精度の向上、画像読影技術や滅菌消毒技術の改善、感染予防対策などの面で更なる成果が得られた。特にサーベイランス体制は世界に類をみない程に強化され、迅速性、精度、悉皆性はさらに向上し、統計学的にも診断精度の向上が明らかとなった。また、平成26年度は新規インシデント可能性事案が4件であり、この内1件はMM2C型疑いのpossible CJDの症例で、現地調査を行い12例がフォローアップ対象のリスク保有可能性者と判断された。その他の3件は検討の結果インシデント事例とならなかった。平成27年は新規インシデント可能性事案が1件あった。この1件は現地調査を行い、インシデント事例と判明した。平成27年末までに15件のインシデント事例が確認されている。このうち昨年度までに4事例で10年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。なお、関係するプリオン病及び遅

発性ウイルス感染症に関する調査研究班にはサーベイランス委員長とインシデント委員長が研究分担者として参加すると共に、合同班会議やプリオン病関連班連絡会議を共同で開催し連携を進めた。

研究班の得た最新情報は、すぐさまプリオン病のサーベイランスと感染対策に関する全国担当者会議あるいはホームページなどを通じて周知され、適切な診断法、治療・介護法、感染予防対策の普及に大きく貢献している。

国際的にも、論文による学術情報の発信のみならず、5月のPrion2014(イタリア・トリエステ)や7月のアジア・大洋州・プリオン・シンポジウム APPS2014(韓国済州島)への参加の推進、アジア大洋州プリオン研究会(APSPR)の後援など広く情報発信と研究協力を行った。平成27年度はPrion2015(米国・フォートコリンズ)や金沢市で開かれたAPSPRの学術会議の後援・研究協力を行った。また平成28年5月に東京で開催される国際会議 PRION2016/APPS2016の準備を進めている。

更に、研究代表者が中心となりプリオン病治療薬開発のためのコンソーシアム JACOP に協力し、全国規模での自然歴調査体制へ患者登録と施設登録を推進した。