

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）

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 分担研究報告書(総合)

## 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

研究協力者：中谷 英仁 先端医療振興財団 臨床研究情報センター 統計解析部

### 研究要旨

平成 27 年 1 月より難病法に基づく特定医療制度が開始され、平成 28 年 4 月より認定患者情報の（厚生労働省）データベースへの登録が開始される予定である。平成 26 年度においては、特定疾患治療研究事業（平成 26 年度末で廃止）感染症動向調査により厚生労働省に登録された症例情報を用いて孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の予後評価に必要とされる生物学的指標の探索、全国規模での疾患の罹患率、地域集積について調査を行った。初診時に無動無言を呈さなかった 455 例（確実例 38 例、ほぼ確実例 417 例）を対象に、無動無言までの時間に関する予測因子及び無動無言までの症状 / 症候発現の関連について検討を実施した。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指摘された。予後として、小脳症状 ミオクローヌス 無動無言に至るパターン以外に錐体外路あるいは錐体外路症状を伴うパターン、精神症状あるいは視野障害を伴うパターンが認められた。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。

そこで、平成 26 年度においては、感染症法

### A. 研究目的

平成 26 年度に成立した難病法（難病の患者に対する医療等に関する法律）に基づき、平成 27 年 1 月より同法による特定医療の認定を受けた患者については、平成 28 年 4 月より難病データベースに医療機関より登録されることとされた。プリオン病についても、指定難病として厚生労働省の示す認定基準（<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html>）に沿って認定が開始されたが、平成 26 年度に示された認定基準においては、従来の診断基準に新たに重症度基準（Barthel Index85 点以下）が加味されたことから、Barthel Index で 85 点を超える症例について把握することは困難となった。

に基づく感染症動向調査により各都道府県における罹患率、地域集積等を把握するとともに、平成 15 年度から 20 年度までに特定疾患治療研究事業（平成 26 年 12 月末で廃止。）により厚生労働省に登録された孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（「CJD」という。）患者情報を用いて、同疾患の病態推移を明らかにし、予後を予測するモデルの構築を試みた。具体的には、無動無言とその他症状 / 症候の発生率を推定し、それらの予測因子を同定するために、比例ハザードモデルによる解析を行った。平成 27 年度においては、新規症例を登録し、全国的に収集できる新たな登録システム

の整備を行った。

## B. 研究方法

### 1) 感染症予防法に基づく情報

孤発性 CJD 発生のリスク因子探索については、2001-2010 年度における孤発性 CJD の発生数を用いた。日本全体の発症年齢・性別の標準化発生率を基に、都道府県別の標準化発生率比を計算した。

### 2) 特定疾患調査解析システム登録情報

孤発性 CJD の予後因子探索については、CJD サーベイランスデータ (2003-2008 年) の probable 以上で診断された 717 例のうち、無動無言症状を呈していない症例 (n=455) を用いた。無動無言とその他症状 / 症候の発生率を推定し、その予測因子を同定するために、比例ハザードモデルによる解析を行った。

### 3) 疾患登録システムの整備

難病対策のあり方に関する研究班で構築した難病登録テストベットを用いて、インターネット接続不要の疾患登録システムを構築した。

#### (倫理面への配慮)

疫学研究的指針に従い、国立保健医療科学院倫理委員会における承認を得た後、厚生労働省健康局疾病対策課より平成 15 年度～20 年度までに厚生労働省に報告のあった症例に関する情報を得た。

## C. 研究結果

### C.1 感染症予防法に基づく調査

年毎の平均発生率 (10 年総計人数) は、男性で 1.026 人/100 万人 (637 人)、女性で 1.132 人/100 万人 (733 人) であった。罹患率については、発症年齢が 40 歳までの年齢グループで、発生率は 0 に近く、45 歳以上のグループでは年齢と共に指数的に大きくなる傾向を示した (図 1)。

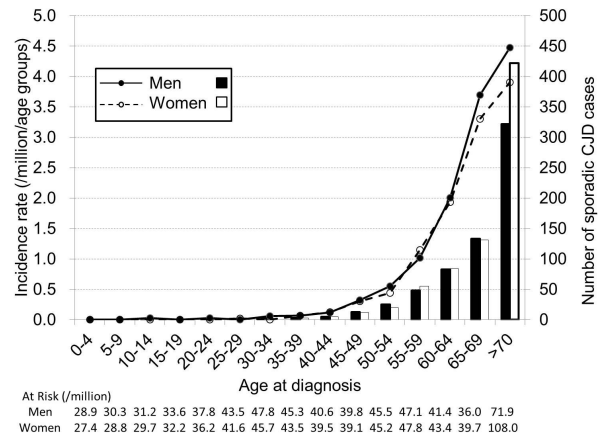


図 1. 感染症動向調査による孤発性 CJD の年齢分布  
2001-2005 年と 2006-2010 年における家族性 CJD と孤発性 CJD の発生数比には、有為な差が認められた。一方、地域集積については、特定の都道府県で孤発性 CJD の発生が多い傾向が認められた (図 2)。

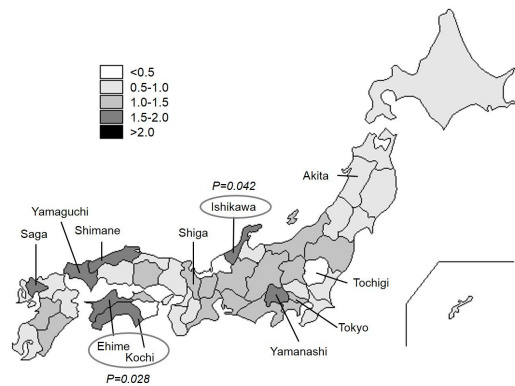


図 2. 感染症動向調査による孤発性 CJD 地域集積

### C.2 特定疾患治療研究事業に基づく調査

無動無言を示した 455 例の内訳として「確実例」38 例、「ほぼ確実例」417 例であった。女性は男性の数の 1.57 倍であった。発症から診断までの期間の中央値 (範囲) は 0-12.5 (月)、診断時の年齢の中央値 (範囲) は 70 (39-95) であった。PSD 陽性例は 93.8% であり、遺伝子検査 (codon 129) は 108 例に実施され、MM タイプが 98 人、MV タイプが 10 例であった。解析症例の 93.5% が PSD 陽性であった。各臨床徴候については、精神症状 0.36 ヶ月、

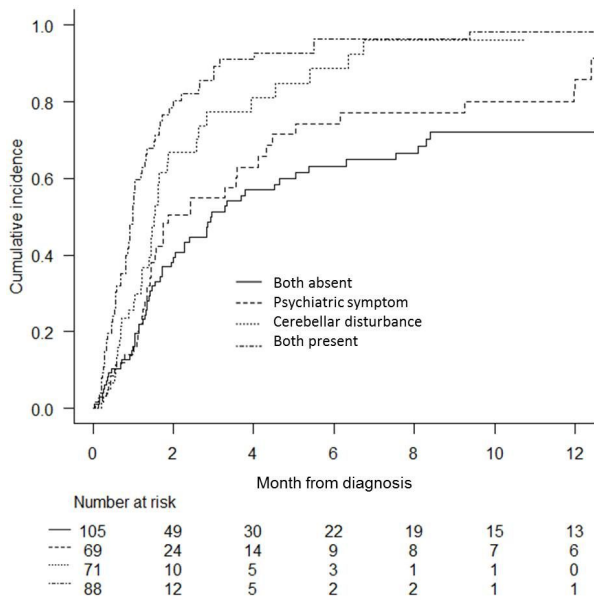


図3. 診断時の小脳症状、精神症状と無動無言の関連  
小脳症状 0.53 ケ月、ミオクローヌス 0.56 ケ月、錐体路症状 0.56 ケ月、錐体外路症状 0.86 ケ月、視覚障害 2.17 ケ月であった。このうち、精神症状と小脳症状が有意に無動無言の発生と強い関連を示した(図3)。

孤発性 CJD の予後評価のエンドポイントとして無動無言を設定した場合、小脳症状 ミオクローヌス 無動無言に至るパターン以外に錐体外路あるいは錐体外路症状を伴うパターン、精神症状あるいは視野障害を伴うパターンが認められた(図4)。

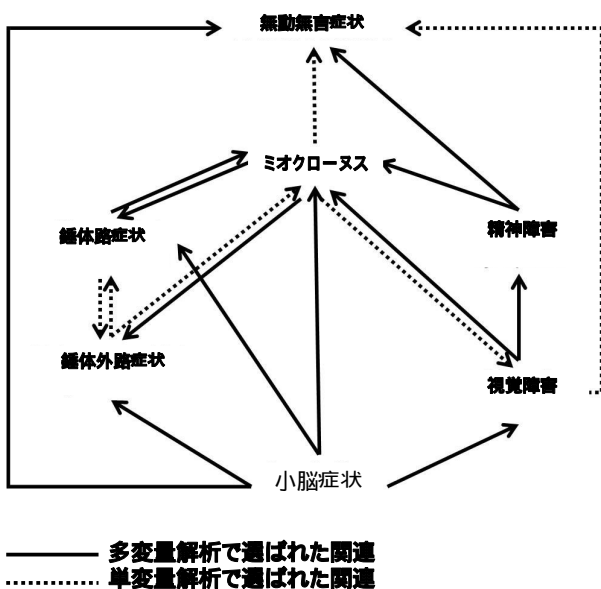


図4. 孤発性 CJD の主たる臨床所見の相互関連

### C.3 疾患登録システムの整備

#### D. 考察

CJD は、感染症法に基づく感染症動向調査、特定疾患治療研究事業による把握が行われているが、前者は情報量が少なく、後者は都道府県によって登録が行われていない地域もある等、確実な患者の把握は難しい。このため、平成27年1月より難病法に基づく指定難病としてプリオン病が位置付けられ、平成28年4月より医療機関等からの厚生労働省データベースへの登録に切り替わり、従来の課題とされてきた患者の継続的な把握が可能とされる予定である。しかしながら、平成27年1月から平成28年度末までは、紙ベースでの登録が行われる予定であることから、電子的な患者情報の把握については次年度以降に持ち越されることとなる。そこで、今年度においては、感染症法に基づく感染症動向調査で得られた情報を用いて、性別、年齢別、地域集積の有無について検討を行い、男女比が0.87、年齢では、45歳以上で発症リスクが指数的に増加することが示された。また、女性に多い理由として女性の平均寿命が少なからず影響しているものと考えられた。地域集積については、一部の地域に集積する傾向が認められた。一方、家族性 CJD については、2001～2005 年度に比較して、2006～2010 年度に有意な差が認められた。これは、特定疾患治療研究事業による臨床調査個人票の記載におけるプリオン遺伝子検査への協力依頼と CJD 研究班による検査体制の確立も大きく影響しているものと考えられた。

特定疾患治療研究事業によって 2003～2008 年度まで国に登録された孤発性 CJD に関するサロゲートマーカーの探索において、無動無言をアウトカムとした場合、小脳症状と精神症状を伴う症例において有意に無動無言

を伴うリスクが高いことが示された。さらに、孤発型 CJD に関して、CJD の主たる臨床所見である精神症状、小脳症状、ミオクローヌス、錐体路症状、錐体外路症状、視覚障害と無動無言との関連を検証した結果、病態遷移として小脳症状 ミオクローヌス 無動無言に至るパターン、錐体外路あるいは錐体外路症状を伴うパターン、精神症状あるいは視野障害を伴うパターンの3つの病型に分けられることが示された。なお、遺伝子型との関連を検討するにあたっては、調査対象期間が、2003～2008 年度と感染症動向調査の結果とも合致するが、遺伝子検査の実施率が低く、今後は実施率が高い 2009 以降のデータの解析が期待される。また、全国規模において、発症早期からのプリオン病の把握に向けて、電子登録は不可欠である。本研究においては、平成 27 年度において、これまでの研究を踏まえた登録システムを構築し得た。今後は、都道府県において導入を希望する自治体に広く普及させることで、効果的に症例の全国規模での収集体制の整備を進めていく。

## E. 結論

難病法に基づく特定医療制度によって登録される孤発型 CJD のうち、重症度を満たさないものについては、調査の対象からはずれる恐れがあり、全数の把握については、感染症動向調査をはじめ、様々なチャンネルで疾病の把握を進めていく必要がある。また、予後因子の評価に際して、遺伝子情報が極めて重要であり、今後は、2009～2014 年度に登録された疾患情報の分析を進める。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表 (2014/4/1～2015/3/31 発表)

1) Sato Y, Nakatani E, Watanabe Y, Fukushima M, Nakashima K, Kannagi M,

Kanatani Y, Mizushima H. Prediction of prognosis of ALS: Importance of active denervation findings of the cervical-upper limb area and trunk area. *Intractable & Rare Diseases Research*. 4(4):p181-189,2015.

- 2) 金谷泰宏. 難病制圧に向けてーアカデミアにおけるイノベーション創出の現状と展望. *ピオフィリア* 7;p7-12, 2015.
- 3) 金谷泰宏. わが国における難病とは. *日医雑誌* 144(6):p1137-1139,2015.
- 4) Nakatani E, Nishimura T, Zhou B, Kaneda H, Teramukai S, Nagai Y, Fukushima M, Kanatani Y. Temporal and regional variations in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Japan, 2001-2010. *Epidemiology and infection*. 2014 24:1-6
- 5) 水島 洋, 田辺麻衣, 金谷泰宏. 医療情報データベースと希少疾患治療薬の開発 *YAKUGAKU ZASSHI* 134(5); 599-605, 2014.
- 6) 金谷泰宏, 王子野真代. 難病. ナーシング・グラフィカ 健康支援と社会保障 公衆衛生. 2015.1. P183-192

## 2. 学会発表

発表者名. 題名. 学会名. 発表地, 発表日.

- 1) 金谷泰宏. わが国の難病登録の現状と今後の展開. 第 74 回日本脳神経外科学会学術総会; 2015 年 10 月; 札幌.
- 2) 金谷泰宏. 我が国の健康危機管理対策の現状と課題. 第 74 回日本公衆衛生学会総会; 2015 年 11 月; 長崎. *日本公衆衛生雑誌*. 2015; p62 (10 特別付録)
- 3) 金谷泰宏, 新たな難病制度における疾病登録の意義 73 回日本公衆衛生学会総会; 2014 年 10 月; 栃木

**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**