

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究： JACOP 自然歴調査との統合によるサーベイランスの発展

研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
研究協力者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科学)
研究協力者：佐々木秀直	北海道大学大学院医学系研究科神経内科学
研究協力者：青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学
研究協力者：小野寺理	新潟大学脳研究所神経内科学分野
研究協力者：田中章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科
研究協力者：犬塚 貴	岐阜大学大学院医学研究科神経内科・老年学分野
研究協力者：望月秀樹	大阪大学大学院医学研究科神経内科学
研究協力者：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
研究協力者：村井弘之	九州大学大学院医学系研究科神経内科
研究協力者：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
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
研究協力者：中村好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究協力者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター神経内科
研究協力者：黒岩義之	財務省診療所
研究協力者：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：齊藤延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学
研究協力者：太組一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科
研究協力者：金谷泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理部
研究協力者：田村智英子	FMC 東京クリニック
研究代表者：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)
研究協力者：桑田一夫	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

研究要旨 1999年4月より実施しているクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)サーベイランス調査は、現在 5700 件以上の登録を得、各病型の発生数や分布を調査分析するなど、わが国のプリオン病の発生の実態解明に寄与している。

このサーベイランスに加え、2013年よりプリオン病の治験・臨床研究を実施することを目指したオールジャパン体制でのコンソーシアムである JACOP(Japanese Consortium of Prion Disease)を設立・運営しており、プリオン病と診断された患者の自然歴を調査している。JACOP への参加施設数、参加研究者数は増加しているが、症例登録の増加に結びついていないとは言えず、登録へのスピードアップと登録数の増加が必須である。統計的解析に耐えられるような母集団の数として十分な症例数の集積が必要である。

一方、サーベイランス委員会では、対象事例が発生したときは全国 10 地域の担当サーベイランス委員に調査を依頼している。地区担当サーベイランス委員は、地区内の都道府県のプリオン病担当専門医を通じて、あるいは直接対象事例の主治医に連絡を取ってサーベイランスを実施している。すなわち、事務局、地区担当サーベイランス委員、都道府県プリオン病担当専門医、主治医、とい

う流れとなっている。このシステムの状況を見るために、サーベイランス調査票の回収率を検討したところ、回収率の低い地域が存在することを確認した。サーベイランスの調査票の回収率をあげて悉皆調査を目指し、かつ JACOP の登録症例数を増加させる方法について検討した。

A. 研究目的

サーベイランス調査研究と自然歴調査を連携させる方法について検討する。連携により、サーベイランスおよび自然歴調査に対して生じうる効果・負担について考慮する。サーベイランス、自然歴調査で用いられる書類の簡素化、同意書の可能な限りの一体化について検討する。

B. 研究方法

①サーベイランス、自然歴調査の両者の現行の調査票・同意書の内容を吟味し、電子化したものを作成する。

②現在、調査書が事務局に報告される過程は、指定難病の申請時の都道府県ルート、感染症法の届け出による厚生労働省ルート、髄液検査依頼時および遺伝子検査（もしくは病理検査）依頼時に提出される調査書（長崎大学、東北大学）ルートの主要 3 ルートがあるが、特に多数を占める検査依頼時の調査書も項目・表記方法などを検討し、新しいものを電子化して作成する。

③調査書が事務局に届いてからの自然歴調査開始・継続の手続きのプロトコール・マニュアルを作成する。

④上記の書類の使用に関してサーベイランス委員会委員および JACOP 運営委員会の承諾を得る。

（倫理面への配慮）

プリオン病サーベイランス調査に関しては、患者もしくは患者家族の同意・主治医の同意を得ており、事務局での調査票の記録に際してはイニシャル・生年月日、性別のみであり、個人の同定が出来ないようにしてある。サーベイランス調査の倫理申請は国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得ている。自然歴調査に関しても、国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会の承認も得ている。今年度は、上記二つの研究の修正申請を行った。

C. 研究結果

①サーベイランスの調査書および自然歴調査の

調査書をすべて電子化した。プルダウン方式などを取り入れ、記入方法を簡素化した。

②検査依頼時調査票についても新しく電子化して作成した。

③自然歴調査を行う症例か否かの基準を作成し、直ちに同意・調査開始につながるようなアルゴリズムを検討・作成した。

④上記書類の使用について、サーベイランス委員会および JACOP 運営委員会で審議され承認を得た。

D. 考察

サーベイランス事業はわが国で発症するプリオン病の悉皆調査を理想とするが、調査書に返書率が悪いことが近年問題となっている。さらに剖検率も低く、その原因の一つに、患者が転院を繰り返し、追跡が困難となっている現状も考えられる。一方、JACOP の参加施設数と参加研究者数は増加しつつあるが、登録症例数が少ない。また、貴重な登録症例も、サーベイランス委員会の診断を経てからの登録では、すでに無言無動状態になってしまう可能性もあり、登録のスピードアップにつながる方策をたてる必要があった。サーベイランスと自然歴調査の連携によって 2 つの研究が同時に質・量ともに改善すると考えられる。

E. 結論

プリオン病サーベイランス調査と自然歴調査の連携により、サーベイランス事業の質が改善され、自然歴調査の登録症例数が増加することが予想される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sanjo N, Kina S, Shishido-Hara Y, Nose Y, Ishibashi S, Fukuda T, Maehara T, Eishi Y, Mizusawa H, Yokota T. Progressive multifocal

leukoencephalopathy with balanced CD4/CD8 T-Cell infiltration and good response to mefloquine treatment. *Intern Med*, 55:1631-1635, 2016.

2) Mizusawa H, Kuwata K. ForeWord Prion2016 Tokyo Declaration. *Prion* 10:265-266, 2016.

3) Mizusawa H, Kuwata K, Simpson D, Sodeno N, Deslys JP, Doh-ura K, Solvyns S, Takahara K. PRION 2016 Tokyo Declaration. *Prion* 10:267-268, 2016.

4) 塚本 忠, 水澤英洋. 特集プリオン病:その実態に迫る ヒトのプリオン病 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病. *Pharma Medica* 35:15-19, 2017.

5) 水澤英洋: 特集プリオン病:その実態に迫るプリオンとプリオン病. *Pharma Medica* 35:67-69, 2017.

6) 水澤英洋. わが国におけるプリオン病のサーベイランスと臨床研究コンソーシアム JACOP. *臨床評価* 44:688-694, 2017.

7) 水澤英洋. プリオン病の現状とその克服への展望. *日本保険医学会学会誌* 114:51, 2017.

2. 学会発表

1) 浜口 毅, 谷口 優, 坂井健二, 北本哲之, 高尾昌樹, 村山繁雄, 岩崎 靖, 吉田眞理, 清水 宏, 柿田明美, 高橋 均, 内木宏延, 鈴木博義, 三條伸夫, 水澤英洋, 山田正仁. 医療行為でプリオン病と同時に Alzheimer 型病理変化が電播する可能性についての検討. 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 5.19-21, 2016.

2) Mizusawa H. Approach to cerebellar examination (with emphasis on bedside clinical examination) and quantitative assessment. Teach in Seesion2, 15th Asian and Oceanian Congress of Neurology, KLCC, Kuala Lumpur, August 18-21, 2016.

3) 水澤英洋. 難病と未診断疾患の克服を目指してーIRUD・プリオン病・小脳失調症ー. 神経内科を極める 2016, 神経内科を極める会, 鹿児島, 10.11, 2016.

4) 塚本 忠, 高橋祐二, 村田美穂, 水澤英洋. 2010年以降の5年間での当施設でのプリオン病患者の受診に関する統計. 第21回日本神経感染症学会総会・学術集会, 金沢, 10.21-22, 2016.

5) 浜口 毅, 坂井健二, 北本哲之, 岩崎 靖, 吉田眞理, 高尾昌樹, 村山繁雄, 内木宏延, 清水 宏, 柿田明美, 高橋 均, 鈴木博義, 三條伸夫, 水澤英洋, 山田正仁. 医療行為による Alzheimer 型病理変化の伝播についての検討. 第21回日本神経感染症学会総会・学術集会, 金沢, 10.21-22, 2016.

6) 黒岩義之, 太組一朗, 村井弘之, 春日健作, 中村好一, 藤野公裕, 黒川隆史, 馬場泰尚, 佐藤克也, 原田雅史, 北本哲之, 塚本 忠, 山田正仁, 水澤英洋. 本邦の CJD サーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断. 第46回日本臨床神経生理学会, 郡山, 10.27-29, 2016.

7) 水澤英洋. 特別講演プリオン病における最新の知見. 第44回臨床神経病理懇話会 第14回日本神経病理学会近畿地方会, 大阪, 11.19-20, 2016.

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