

## プリオン病のサーベイランス, 感染予防, および臨床研究コンソーシアム JACOP の推進

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：森若文雄	北祐会神経内科病院神経内科学
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：西澤正豊	新潟大学脳研究所神経内科学分野
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：武田雅俊	大阪大学大学院医学研究科精神医学教室
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感染分子
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研究所老年病理学研究チーム
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)

**研究要旨** サーベイランス委員会では、対象事例が発生したときはサーベイランス調査の依頼を全国 10 地区の担当サーベイランス委員に依頼している。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、あるいは直接に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知るために、サーベイランス調査票の回収率を検討し、回収率の低い地域が存在することを確認した。また、プリオン病に対してオールジャパン体制での臨床研究体制のために設立された JACOP(Japanese Consortium of Prion Disease)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。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研究した。

## A. 研究目的

全国の都道府県別、地区ブロック別に、サーベイランス調査票の回収率に差があるかを検証する。また、JACOP の症例登録数・登録医療機関数・登録医師数を研究班会議で報告しより一層の参加登録を依頼する。事務局の電話調査と医師の所見との較差を調べて電話調査の方法を検討する。

さらに、サーベイランスの悉皆調査へ向けて、自然歴調査との連携強化の方法について調査研究する。

## B. 研究方法

①サーベイランスのシステムの状況を調べるためにサーベイランス調査票の回収率を調べる。サーベイランス事務局に登録された症例に対して調査票の依頼をした数に対して、返却されてきた数を調べて、回収率を計算した。

②JACOP による自然歴調査の進捗をまとめ報告した。

③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。

④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。

⑤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。

⑥上記の書類の使用に関してサーベイランス委員会および JACOP 運営委員会で審議し承諾を得る。

### （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。サーベイランス研究については国立精神・神経医療研究セ

ンターの倫理審査委員会での承認を得た。

JACOP 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での承認を得た。

## C. 研究結果

①プリオン病サーベイランスの 2013 年 10 月から 2014 年 9 月の県別調査票回収率の結果は、調査票集計総数 427 件、回収総数 200 件で 46.8% であった。集計数の多い都道府県は東京都 47 件、福岡県 29 件、千葉県 26 件、兵庫県 25 件、大阪府 24 件、神奈川県 22 件、埼玉県 20 件が 20 件以上の都道府県であった。調査票を送付した数が 0 の都道府県はなく、1 件の都道府県が 4 都道府県あったが、どれも回収率は 0% であった。送付数が 20 件以上の 7 都道府県の回収率は 12.0% から 90.0% と幅があり、送付数が多いところで回収率が悪いとも良いとも言えなかった。全国を 10 に分割したブロック別では、78.9%、22.2%、63.7%、61.0%、45.8%、72.7%、11.7%、65.4%、43.8%、37.9% と高いところと低いところの差があった。

②JACOP への参加施設は 2017 年 3 月現在 103 施設、参加研究者 240 名である。登録者数は 65 名であるが、このうち 12 例が死亡した。

③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。

④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。

⑤主治医がサーベイランス調査時に、自然歴調査を行う症例か否か判定する基準を作成し、直ちに同意取得・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。

⑥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された。

## D. 考察

①プリオン病サーベイランス調査票の回収率を上げるためには、地域別に対策を練る必要がある。人口数が多い地域で回収率が少ない訳ではない。

②JACOP 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。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るため、昨年度から患者（及びその家族）からの希望で直接登録し、主治医の協力を得て調査を実施するという方策も確立し、国立精神・神経医療研究センター倫理審査委員会による実施の承認を得た。しかし、患者登録の増加は不十分で、今年度はサーベイランスと自然歴調査の連携を計った。これによって2つの研究が同時に質・量ともに改善すると期待される。

## E. 結論

プリオン病サーベイランスの調査票の回収率には地域別に差異が見られた。JACOPの登録数を増加させるためには主治医に対する周知と登録のスピードアップが必要である。サーベイランスの問題点と自然歴調査(JACOP)の登録数増加の改善を図るために、サーベイランスと自然歴調査の連携を強化する方策を立てた。連携強化によって2つの研究が同時に質・量ともに改善すると期待される。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hattori T, Orimo S, Hallett M, Wu T, Inaba A, Azuma R, Mizusawa H. Relationship and factor structure in multisystem neurodegeneration in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 130:347-353, 2014.
- 2) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. *J Epidemiol*. 25:8-14, 2015.
- 3) Mizutani S, Usui N, Yokota T, Mizusawa H, Taira M, Katsuyama N. Depth perception from moving cast shadow in macaque monkey. *Behavioural Brain Research* 288:63-70, 2015.
- 4) Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada K, Samocha KE, Sathirapongsasuti JF, McLean CY, Tung JY, Yu LP, Gambetti P, Blevins J, Zhang S, Cohen Y, Chen W, Yamada M, Hamaguchi T, Sanjo N, Mizusawa H, Nakamura Y, Kitamoto T, Collins SJ, Boyd A, Will RG, Knight R, Ponto C, Zerr I, Kraus TF, Eigenbrod S, Giese A, Calero M, de Pedro-Cuesta J, Haik S, Laplanche JL, Bouaziz-Amar E, Brandel JP, Capellari S, Parchi P, Pileggi A, Ladogana A, O'Donnell-Luria AH, Karczewski KJ, Marshall JL, Boehnke M, Laakso M, Mohlke KL, Kähler A, Chambert K, McCarroll S, Sullivan PF, Hultman CM, Purcell SM, Sklar P, van der Lee SJ, Rozemuller A, Jansen C, Hofman A, Kraaij R, van Rooij JG, Ikram MA, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Exome aggregation Consortium (ExAC)†, Daly MJ, MacArthur DG. Quantifying prion disease penetrance using large population control cohorts *Sci Trans Med* 8:322ra9.
- 5) Kobayashi A, Teruya K, Matsuura Y, Shirai T, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Mohri S, Kitamoto T. The influence of PRNP polymorphisms on human prion disease susceptibility: an update. *Acta Neuropathol* 130:159-170, 2015.
- 6) Sanjo N<sup>1</sup>, 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.
- 7) 水澤英洋. プリオン病(BSEと変異型CJD). *公衆衛生情報* 45:20-21, 2015.
- 8) 水澤英洋. プリオン病の現状とその克服への展望. *日本内科学会雑誌* 104:1783-1801, 2015.
- 9) 水澤英洋. プリオン病のサーベイランスと臨床研究. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス* 46:658-666, 2015.
- 10) 水澤英洋. プリオン病. プリオン病とは. *Clinical Neuroscience* 33:252-255, 2015.
- 11) 黒岩義之, 太組一朗, 田中章景, 山田正仁, 水澤英洋. プリオン病の脳波検査～特集プリオン病並びに遅発性ウイルス感染症-最近の知見. *神経内科* 84:236-245, 2016.
- 12) 塚本 忠, 水澤英洋. 日本におけるプリオン病サーベイランス～特集プリオン病並びに遅発性ウイルス感染症-最近の知見. *神経内科* 84:209-211, 2016.

- 13) 太組一朗, 三條伸夫, 高柳俊作, 斎藤延人, 水澤英洋. プリオン望の感染予防対策-インシデント例対策を中心に〜特集プリオン病並びに遅発性ウイルス感染症-最近の知見. *神経内科* 84:280-284, 2016.
- 14) 水澤英洋. プリオン病の現状とその克服への展望. *日本保険医学会誌* 114: 51, 2016.
- 15) Mizusawa H, Kuwata K. ForeWord Prion2016 Tokyo Declaration Prion 10:265-266, 2016.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 能勢裕里江, 水澤英洋. プリオン病. *日本医師会雑誌* 143 特別号(2):415-417, 2014.
- 21) 三條伸夫, 水澤英洋. VII. プリオン病 プリオン病. 辻 省次, 水澤英洋・編 *アクチュアル脳・神経疾患の臨床 神経感染症を極める*, 中山書店, 東京, pp278-285,2014.
- 22) 三條伸夫, 水澤英洋. 付録2 感染症関連ガイドラインと使用法の注意 プリオン病. 辻 省次, 水澤英洋・編 *アクチュアル脳・神経疾患の臨床 神経感染症を極める*, 中山書店, 東京, pp352-354,2014.
- 23) 水澤英洋. Creutzfeldt-Jakob 病. 平山恵造(監)廣瀬源二郎, 田代邦雄, 葛原茂樹(編) *臨床神経内科学 改訂6版* 南山堂, 東京, pp312-315, 2016.

## 2. 学会発表

- 1) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Shiraishi A, Ishikawa K, Yamada M, Kitamoto T, Eishi Y, Mizusawa H. Involvement of the dorsal root ganglion in GSS with P105L mutation. Asian

Pacific Prion Symposium 2014 in Jeju, Jeju, July 6-7, 2014.

- 2) Sanjo N, Higuma M, Hizume M, Furukawa F, Nakamura Y, Kitamoto T, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Tanaka F, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Sato K, Murai H, Murayama S, Satoh K, Harada M, Uyama N, Fujita K, Saito N, Takumi I, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Human prion disease in Japan:a prospective surveillance from 1999. Asian Pacific Prion Symposium 2014 in Jeju, Jeju, July 6-7, 2014.

3) 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. Asian Pacific Prion Symposium 2014 in Jeju, Jeju, July 6-7, 2014.

4) Hamaguchi T, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Murayama S, Satoh K, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Clinical features of MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2014 in Jeju, Jeju, July 6-7, 2014.

5) Mizusawa H. Prion disease in Japan. 69<sup>th</sup> Annual Congress of the Chilean Neurology, Psychiatry and Neurosurgery Association, Puerto Varas, October 10, 2014.

6) Furukawa F, Sanjo N, Higuma M, Kitamoto T, Hizume M, Nakamura Y, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Yukamoto T, Murayama S, Koshi K, Matsukawa T, Tsuji S, Goto J, Yamada M, Mizusawa H, Yokota T. Clinical features in Gerstmann-Sträussler-Scheinker-syndrome with P105L mutation. Prion 2015 International Research Congress, Fort Collins, May 26-29, 2015.

7) Hamaguchi T, Sasaki K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yokota T. A comparative study of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease between Japan and other countries. Prion 2015 International Research

Congress, Fort Collins, May 26-29, 2015.

- 8) Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada KO, Samocha KE, Sathirapongsasuti JF, Mclean CY, Tung JY, Yu LPC, Gambetti P, Blevins J, Zhang S, Cohen Y, Chen W, Yamada M, Hamaguchi T, Sanjo N, Mizusawa H, Nakamura Y, Kitamoto T, Collins SJ, Boyd A, Will RG, Knight R, Ponto C, Zerr I, Kraus TFJ, Eigenbrod S, Giese A, Calero M, Oedro-Cuesta J, Haiek S, Laplanche JL, Bouaziz-Amar E, Brandel JP, Capellari S, Parchi P, O'Donnell-Luria AH, Karczewski KJ, Marshall JL, Boehnke M, Laakso M, Mohlke KL, Kaehler A, Chambert K, McCarroll S, Sullivan PF, Hultman CM, Purcell SM, Sklar P, Lee SJ, Rozezmuller A, Jansen C, Hofman A, Kraaij R, Rooij JGJ, Ikram MA, Uitterlinden AG, Duijn CM, Daly MJ, MacArthur DG. Assessing the pathogenicity of rare PRNP variants by comparing case and control allele frequency. Prion 2015 International Research Congress1, Fort Collins, May 26-29, 2015.
- 9) Hamaguchi T, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Murayama S, Satoh K, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Clinical diagnosis of MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2015 in Kanazawa, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 10) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H. Amyloid  $\beta$ 42 deposition in the brain of the GSS with the P105L mutation. Asian Pacific Prion Symposium 2015 in Kanazawa, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 11) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Prion disease surveillance committee, Japan: CJD with M232R: Its clinicopathological features. Asian Pacific Prion Symposium 2015 in Kanazawa, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 12) Sanjo N, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Yokota T, Mizusawa H. (Prion disease surveillance committee,

Japan): Surveillance of prion diseases in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2015 in Kanazawa, Kanazawa, September 4-5, 2015.

13) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Sensory disturbance in Creutzfeldt-Jakob disease: a comparative study of the sporadic and dura mater graft-associated cases. Asian Pacific Prion Symposium 2015 in Kanazawa, Kanazawa, September 4-5, 2015.

14) Sanjo N, Tsukamoto T, Furukawa F, Higuma M, Mizue M, Kitamoto T, Hizume M, Nakamura Y, Satoh K, Kitamoto T, Yamada M, Yokota T, Mizusawa H. Human prion disease in Japan: A prospective surveillance from 1999. XXII World Congress of Neurology, Santiago, October 31-November 5, 2015.

15) Murai H, Nakamura Y, Kitamoto T, Tsuboi Y, Sanjo N, Yamada M, Mizusawa H, Kira J. Clinical and epidemiological survey of Gerstmann-Sträussler-Scheinker diseases with codon 102 mutation in Japan. XXII World Congress of Neurology, Santiago, October 31-November 5, 2015.

16) Mizusawa H. Approach to cerebellar examination (with emphasis on bedside clinical examination) and quantitative assessment. Teach in Session 2, 15<sup>th</sup> Asian and Oceanian Congress of Neurology, Kuala Lumpur, August 21, 2016.

17) 浜口 毅, 坂井健二, 野崎一朗, 篠原もえ子, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄, 佐藤克也, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. MM2型弧発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴について. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会, 金沢, 10.4-6, 2015.

18) 古川迪子, 三條伸夫, 日詰正樹, 小林篤史, 北本哲之, 山田正仁, 水澤英洋, 横田隆徳. V180I 変異遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病の病理学的, 生化学的特徴解析の解析. 第 56 回日本神経学会学術大会, 新潟, 5.20-23, 2015.

19) 浜口 毅, 坂井健二, 野崎一朗, 篠原もえ子, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄, 佐藤克也, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. MM2 皮膚型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の作成. 第 56 回日本神経学会学術大

会, 新潟, 5.20-23, 2015.

20) 浜口 毅, 坂井健二, 野崎一朗, 篠原もえ子, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄, 佐藤克也, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. MM2皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob病の臨床診断への試み. 第 20 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 長野, 10.22-23, 2015.

21) 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, 5.18-21, 2016.

22) 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.

23) 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.

24) 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.

25) 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.

26) 水澤英洋. 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