

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

**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

研究協力者：中谷英仁 先端医療振興財団 TRI 臨床研究情報センター

**研究要旨（プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究）**

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、将来的に認定患者情報の（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 28 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、地域集積について検討を行った。初診時に無動無言を呈さなかった 455 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、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示された。これらの結果を踏まえ、個人票で把握すべき項目について精査を行った。

**A . 研究目的**

プリオン病は、指定難病としての登録と五類感染症としての全数把握の 2 つの手法により全国規模の把握が行われている。難病法に基づく登録は一定の重症度基準を満たした症例のみとされていることから感染症法による全数調査と合わせた把握が必要となる。一方、疾病の病態を明らかにするためには、初期症状から疾病の病態推移を把握するための悉皆調査が求められることから両調査の項目の整合性を図る必要がある。本研究は、プリオン病患者の全国規模での発生動向を明らかにするとともに創薬への活用を目的とした予後評価指標の探索と登録項目の検証を行うものである。

今年度においては、厚労省データベース（特定疾患調査解析システム：平成 26 年 12 月で廃止）に登録された孤発型クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD)患者情報を用い

て予後評価に関わる項目の精査、データベース項目の妥当性について検証を行った。具体的には、エンドポイントとして“無動無言”を取り上げ、初診から“無動無言”を呈するまでの期間と初診時における臨床症状との関連性を検討した。また、指定難病の登録を担当する医薬基盤・健康・栄養研究所生薬資源部と協力を行い、平成 27 年 1 月からの症例登録情報の利活用ならびに難病指定医療機関からの情報収集、さらにはプリオン病登録における臨床調査個人票項目の妥当性について検証を行った。

**B . 研究方法**

**1) 感染症予防法に基づく情報**

sCJD 発生のリスク因子探索については、2001 - 2010 年度における sCJD 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

sCJD の予後因子探索については、厚生労働省特定疾患調査解析システム（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（表 1）。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。

表 1 . 特定疾患調査解析システムで把握された sCJD

Variable at diagnosis	n = 455
sCJD diagnosis (definite:probable)	38:417
Male gender	177 (38.9%)
Time from onset to diagnosis (months)	2.9 ± 2.1 (n = 437)
Age at diagnosis (years)	68.9 ± 9.1 (n = 433)
31-40	3 (0.7%)
41-50	12 (2.8%)
51-60	60 (13.9%)
61-70	157 (36.3%)
71-80	168 (38.8%)
81-90	31 (7.2%)
91-100	2 (0.5%)
Codon 129 genotype (MM:MV, total percentage of 455 cases)	98:10 (23.7%)
EEG and MRI findings	
PSD on EEG	417/446 (93.5%)
Wave slowing on EEG	367/407 (90.2%)
Hyperintensity on MRI	377/402 (93.8%)
Cerebrospinal fluid analysis	
Increase in proteins	107/348 (30.7%)
Increase in cells	17/335 (5.1%)
Increase in NSE	132/156 (84.6%)
Increase in 14-3-3 proteins	96/118 (81.4%)
Clinical signs and symptoms	
Psychiatric symptoms	195/387 (50.4%)
Visual disturbance	138/308 (44.8%)
Cerebellar disturbance	183/360 (50.8%)
Pyramidal dysfunction	134/418 (32.1%)
Extrapyramidal dysfunction	116/397 (29.2%)
Myoclonus	127/443 (28.7%)

### (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。罹患率は、発症年齢が 40 歳までの年齢層で、発生率は 0 に近く、45 歳以上では年齢と共に指数的に大きくなる傾向を示した (図 1)。

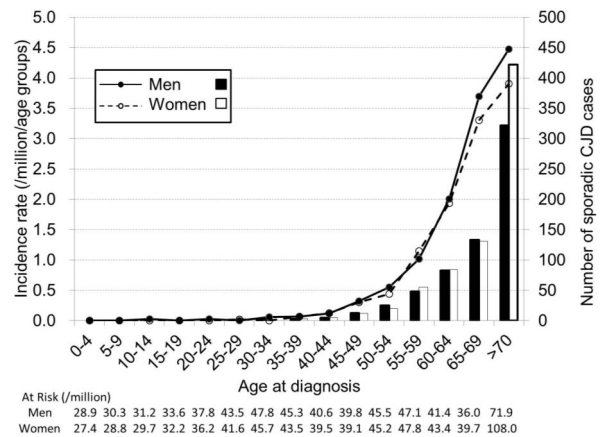


図 1 . 感染症動向調査による孤発型 CJD の年齢分布  
2001 - 2005 年と 2006 - 2010 年における家族性 CJD と sCJD の発生数比には、有為な差が認められた。一方、地域集積については、特定の都道府県で sCJD の発生が多い傾向が認められた (図 2)。

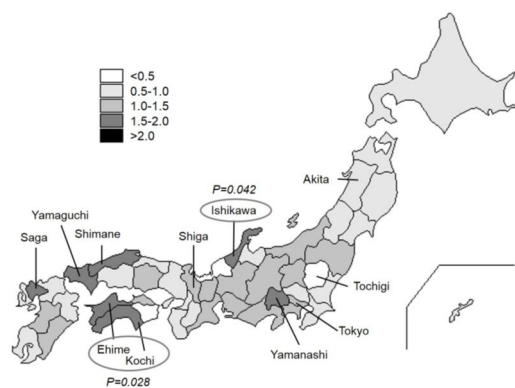


図 2 . 感染症動向調査による孤発型 CJD 地域集積

### C . 2 予後評価指標の探索

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。

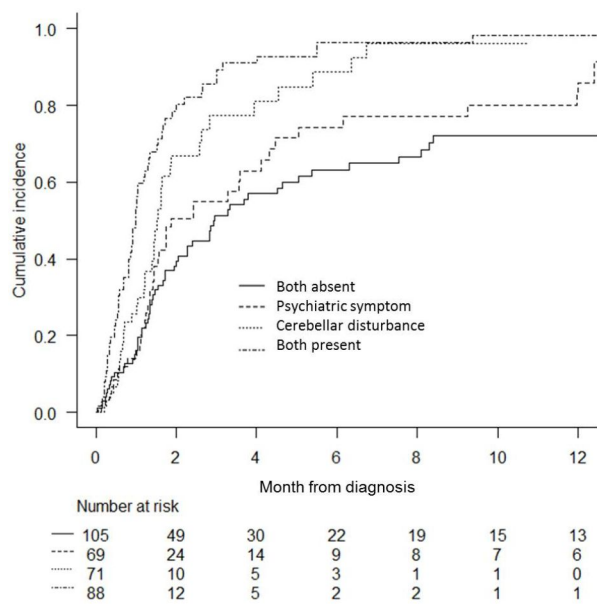


図 3. 診断時の小脳、精神症状と無動無言の関連  
各臨床徴候については、精神症状 0.36 ヶ月、小脳症状 0.53 ヶ月、ミオクローヌス 0.56 ヶ月、錐体路症状 0.56 ヶ月、錐体外路症状 0.86 ヶ月、視覚障害 2.17 ヶ月であった。このうち、精神症状と小脳症状が有意に無動無言の発生と強い関連を示した（図 3）。

sCJD 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。

我々は、神経疾患領域の調査票の標準化に向けて登録項目の整理を行うとともに、前出の予後評価と関連する情報を踏まえ、臨床研

究に求められる必要かつ十分な情報の範囲を示した。

#### D. 考察

クロイツフェルト・ヤコブ病は、感染症法に基づく感染症動向調査、難病法による把握が行われているが、前者は情報量が少なく、疑い症例も含まれることからデータとしての精度に課題が残る。一方、後者は未だ情報が電子化されていないことから研究で利用するには至っていない。このため、難病法に基づく電子的な患者情報の把握については平成 30 年度以降に持ち越されることからあらためて疾患の把握に向けた手法が必要と考えられる。そこで、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った。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を報告し、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 sCJD 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、sCJD に関して、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。

#### 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 sCJD 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。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

- 1) Nakatani E , Kanatani Y , Kaneda H , Nagai Y , Teramukai S , Nishimura T , Zhou B , Kojima S , Kono H , Fukushima M , Kitamoto T , Mizusawa H . Specific clinical signs and symptoms are predictive of clinical course in sporadic Creutzfeldt - Jakob disease . *European Journal of Neurology* , 2016 ; 0 : 1 - 8 .
- 2) Kanatani Y , Tomita N , Sato Y , Eto A , Omoe H , Mizushima H . National Registry of Designated Intractable Diseases in Japan : Present Status and Future Prospects . *Neurologia medico-*

*chirurgica* , 2016 in press .

#### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定含む。)

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他