

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「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

平成 28 年度 プリオン病のサーベイランスと 対策に関する全国担当者会議

日時：平成 29 年 2 月 2 日(木曜日) 13:00-16:00

会場：アルカディア市ヶ谷（私学会館）5 階「穂高」
〒102-0073 東京都千代田区九段北 4-2-25
TEL03-3261-9921

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

研究代表者（班長） 水澤英洋

〒187-8551 東京都小平市小川東 4-1-1

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

TEL：042-341-2712(ダイヤルイン 3131) FAX：042-346-3576

E-mail:prion-ncnp@ncnp.go.jp

2016年度プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議

日時：2017年2月2日（木曜日）13：00～16：00

会場：アルカディア市ヶ谷（私学会館） 5階 「穂高」

〒100-0004 東京都千代田区九段北4-2-25

司会：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））

1. プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議 13:00～13:05
国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋
2. わが国のプリオン病対策 13:05～13:20
厚生労働省健康局難病対策課 甲田 亨
3. プリオン病の疫学：わが国のサーベイランス結果と海外の状況 13:20～13:40
自治医科大学地域医療センター公衆衛生学 阿江竜介
4. わが国のサーベイランスの課題とその対策 13:40～13:55
国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科 塚本 忠
5. サーベイランスとJACOPによるプリオン病の患者登録・自然歴調査13:55～14:15
国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋

休憩 14:15-14:30

司会：水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター）

6. プリオン病のインシデントと感染予防対策 14:30～14:50
東京大学医学部附属病院 高柳 俊作
7. パーキンソン病における α シヌクレインの感染性 14:50～15:10
東京都医学総合研究所 長谷川成人
8. プリオン病治療法開発の現状：わが国と海外 15:10～15:30
東北大学大学院医学系研究科 照屋 健太
9. 鹿の慢性消耗病(CWD)の拡大とその対策 15:30～15:50
農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所 横山 隆
10. 総合討論 15:50～16:00

平成 28 年度プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議

国立精神・神経医療研究センター

水澤英洋

この全国担当者会議は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の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に加え関連のプリオン病研究班における研究成果を、迅速に全国の都道府県におけるプリオン病担当専門医ならびに行政担当者の皆様に伝え、情報を共有するとともに意見交換を行い、わが国と世界のプリオン病の実態についての理解を深め、感染予防を徹底することを目的としている。

まずこの本会議の趣旨の説明のあと、厚生労働省から国としての方針を説明いただく。その後、サーベイランスのデータに基づくわが国のプリオン病の疫学的現状を報告し、次いで、サーベイランスの課題、特に未回収例の存在や剖検率の低さとその対策について説明する。関連して、サーベイランスを患者登録のみで終わらせないで、別に行われていた自然歴調査を一緒にすることで効率化、悉皆性向上さらには剖検率向上などをめざす取り組みを紹介したい。

後半は、まず感染予防対策（インシデント）事例とその対策を報告し、今トピックのパーキンソン病の原因蛋白 α シヌクレイン・プリオンの感染性、プリオン病治療薬開発の現状と展望、これまで北米でのみ蔓延していたものが 2016 年に始めて欧州に拡大し、韓国でも激増した鹿のプリオン病「慢性消耗病（Chronic Wasting Disease: CWD）」について最先端の情報をお届けする。最後の総合討論の時間も活用し、情報交換、疑問点の解消などを含め、プリオン病の診療や研究にこの全国担当者会議を役立てていただければ幸甚である。

今年度は、2016 年 5 月 10～13 日に東京の学術総合センターにて国際学会 PPRION2016 を開催したところ、5 月 10 日には OECD と共催の動物のプリオン病のシンポジウム、11 日には食品安全委員会主催の BSE 国際セミナー、7～9 日には若手研究者の教育コースも開催され、わが国と世界のプリオン病の研究や啓発に大きな貢献ができた。わが国で誕生したアジア大洋州地区の国際会議 APPS2016 の全面的なご協力、全国のプリオン病担当専門医の皆様谷多くの皆様からのご支援をいただき、ここに深甚の謝意を表したい。この会議では PRION2016 東京宣言が採択され、国内外に向けて発信された。一日も早いプリオン病の克服を祈念したい

わが国のプリオン病対策

甲田 亨（厚生労働省健康局難病対策課 課長補佐）

（１）プリオン病対策について

①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に関する調査研究」、厚生労働科学研究費補助金「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、難治性疾患実用化研究事業「プリオン病およ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」・「プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発班」・「プリオン病の予防治療薬開発促進研究」の５班を設け、継続的に研究を推進。

②医療費助成

特定疾患治療研究事業の５６疾患のうち、「プリオン病」として平成１４年６月から医療費助成の対象疾患に整理され、平成２６年５月に成立した「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）の施行後も指定難病として医療費助成の対象となっている。（平成２７年度末時点の支給認定者数は４４５人。）

なお、プリオン病のうち、ヒト由来乾燥硬膜移植によるクロイツフェルト・ヤコブ病（ＣＪＤ）については、指定難病の要件の一つである「発病の機構が明らかではない」ことを満たさないため、引き続き、特定疾患治療研究事業において、医療費助成の対象疾患となっている。

（平成２７年度末時点の支給認定者数は２人。）

③医療体制の整備

難病特別対策推進事業の「神経難病患者在宅医療支援事業」においてＣＪＤ担当専門医との連絡体制の整備、支援チームの派遣及び確定診断のための剖検の経費について、都道府県に１／２補助、独立行政法人国立病院機構、国立高度専門医療研究センター及び国立大学法人に１０／１０を補助。

また、「重症難病患者拠点・協力病院設備整備事業」として電気メス及び電気鋸を１／３補助。

④その他

特定疾患医療従事者研修などで、各都道府県等の保健師等や難病相談・支援センター職員に対し、ＣＪＤに関する講義を一部行っている。

また、都道府県等クロイツフェルト・ヤコブ病担当者会議（本会）を年１回程度開催し、ＣＪＤに関する最新情報の共有や情報収集体制の充実を図っている。

（２）ＣＪＤのサーベイランス及び「リスク保有可能性」に対するフォローアップ体制について

ＣＪＤについては、硬膜移植などの医療行為により医原性の感染が発生した歴史による対策が行われてきた一方、①発症前の症状が必ずしも明らかでない、②手術前あるいは手術中に完全にＣＪＤの鑑別ができない、ことからＣＪＤ患者に用いた手術器具等の使用による二次感染のリスクが完全に否定できない問題がある。

そのため、「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」班の下に、「サーベイランス委員会」と「ＣＪＤインシデント委員会」を設置し、二次感染の「リスク保有可能性者」のフォローアップ状況について情報収集を行うとともに、収集したＣＪＤ発症症例の情報との連携を行い、迅速な健康危機管理体制を図っている。

プリオン病の疫学：わが国のサーベイランス結果と海外の状況

中村好一¹⁾、○阿江竜介¹⁾、太組一朗²⁾、三條伸夫³⁾、北本哲之⁴⁾、山田正仁⁵⁾、
塚本 忠⁶⁾、水澤英洋⁶⁾

1)自治医科大学公衆衛生学教室, 2)日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科,
3)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(神経内科),
4)東北大学大学院医学系研究科・医学部附属創生応用医学研究センタープリオン病コ
アセンター, 5)金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学(神経内科学), 6)独立行
政法人国立精神・神経医療研究センター神経内科

1999年4月～2016年9月の期間に本サーベイランス委員会が取得した情報は5711例(重複例を含む)であり、昨年9月から1年間で436例増加した。このうち合計2917例(1年間で321例増加)がプリオン病としてサーベイランス委員会で認められ、データベースに登録されている。これらのデータを用いてわが国におけるプリオン病の疫学像を明らかにし、諸外国での罹患状況を交えて報告する。

【発病者数の年次推移】2000年以降、発病者数は年々増加し、現段階では2011～2013年にピークが観察されている(最多は2013年の249例、次いで2011年の242例)。

【罹患率】2014年(直近)における年齢階級別の罹患率(人口100万人対年間)はそれぞれ40-49歳:0.2、50-59歳:1.5、60-69歳:3.2、70-79歳:6.8、80歳以上:4.6(全体で100万人対年間2.3人)と、年齢とともに高くなる傾向が見られた。2000年以降の罹患率の推移は、40-49歳および50-59歳の年齢層ではおおむね横ばいなのに対し、それより高い年齢層(60-69歳、70-79歳、80歳以上)では増加する傾向が見られた。

【性差】全体のうち男が1161例(43%)、女が1656例(57%)であった。80歳以上を除きすべての年齢階級で女の人口あたりの患者数が男よりも多い傾向が認められた。

【病態別】孤発性CJD(sCJD)2248例(77%)、変異型CJD1例、硬膜移植歴を有するCJD(dCJD)88例(3%)、家族性CJD(fCJD)457例(16%)、GSS106例(4%)、FFI4例、遺伝性プリオン病(挿入変異例)2例、分類未定で情報収集中のCJD11例であった。

【発病年齢】病態別の平均発病年齢(標準偏差)は、sCJD69.4(9.9)歳、dCJD58.0(16.1)歳、fCJD71.9(11.3)歳、GSS54.8(10.5)歳であった。

【死亡者の特徴】追跡調査を含めて現段階で2469人の死亡が確認されている。発病から死亡までの平均期間(標準偏差)はsCJDが16.5(15.2)月と最も短く、次いでdCJD23.2(28.8)月、fCJD24.1(24.7)月であった。GSSは66.5(53.4)月と最も長かった。

【診断分類】WHO分類に基づく診断の確実度は病態別にsCJD(確実例:11%、ほぼ確実例:76%、疑い例:13%)、dCJD(44%、39%、15%)、fCJD(14%、84%、2%)、GSS(11%、86%、3%)であり、すべての病態で確実例あるいはほぼ確実例が全体の80%以上を占めた。

【剖検】剖検実施率は全体で14%(死亡者2469人のうち358人)であった。dCJDやfCJDはsCJDと比較して剖検率がやや高い傾向が観察された。

【dCJDの実態】現段階では88例がdCJDとして本サーベイランスデータに登録されているが、事後調査やその他の類縁疾患調査において硬膜移植歴を有することがわかった者を含めると、全体で152例のdCJDが把握されている。硬膜移植を受ける原因となった病態は脳腫瘍69例(45%)と大半を占め、次いで脳出血25例(16%)、Jannetta手術(顔面痙攣・三叉神経痛)26例(18%)であった。dCJD発病者の大半は1987年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けた者であり、移植からCJD発症までの平均期間は現段階で161ヶ月(標準偏差79ヶ月)と長期化する傾向が観察された。この他に硬膜移植の可能性がある症例が13例あり、現在、サーベイランス委員会で情報を収集中である。

文 献 : Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. Journal of Epidemiology 2015; 25(1): 8-14.

わが国のサーベイランスの課題とその対策

国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

塚本 忠

【背景】わが国では1999年から全国で発症するプリオン病のサーベイランス事業を行っている。悉皆的な調査を目指しているが、プリオン病発症の届け出があり、主治医にサーベイランス調査票を送付したにもかかわらず、記載したものが事務局に返送されてこない未回収ケースが多数存在する。また、プリオン病確実と診断するのに必要な剖検・病理的探索が行われている例は少数である。

【材料・方法】回収率の統計については、事務局にある、調査票送付、返送受付の確認ファイルをもとに2011年からの数字を計算した。剖検率については、毎年2回開催されるサーベイランス委員会の検討結果（診断結果）により算定した。

【結果】2011年から2015年の未回収数が一番多いのは、症例数も多いブロック・都道府県であった。すなわち、関東、近畿であった。剖検率はプリオン病死亡者数2469例に対して剖検実施者356例であり、14%に留まる。特に孤発型CJDでは1957例の死亡者数に対して剖検実施者245例であり13%である。

【考察】諸外国、特に欧米では約60～70%の剖検率であり、現状ではわが国の診断精度に大きな不信感をもたれてしまう。調査票の返送が滞っていることを事務局から知らせる（リマインドする）ことによりある程度の回収率の改善は望めるが、主治医の移動・診療録や検査結果の確認困難などによって調査票の記載が難しくなる例も多く、主治医からサーベイランスの同意が出たらずみやかに調査票を書いてもらい登録するシステムへの変更が望ましい。さらに、登録に引き続いてJACOPと協力して自然歴調査を継続して行うことで、“調査票の回収率”が向上するのではないかと期待される。

剖検率については、パンフレットの活用など主治医や家族に剖検の意義を理解して貰うとともに、転院などにより主治医の変更があった場合には経時的な自然歴調査の情報をもとに、転院後の主治医に再び剖検の意義を説明することができると思われる。また、剖検施設の増加についてはセンター化とともに進めることにより効率化を計り、新しく構築されたAMEDの日本ブレインバンク・ネットワーク、日本神経病理学会ブレインバンク委員会、同プリオン病剖検・病理検査推進委員会と協力することにより、その達成をめざす。

サーベイランスと JACOP によるプリオン病の患者登録・自然歴調査

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
水澤英洋

「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」の中に「サーベイランス委員会」を組織して、1999 年より全国調査を継続しているサーベイランス調査では、これまでに 5711 症例の登録を得、うち昨年 9 月現在で、2917 症例についてプリオン病であると認定し、我が国のプリオン病の疫学的状況を明らかにしてきた。また、88 症例の硬膜移植後 CJD を判定し、我が国の感染症に対する国の施策にも貢献してきた。

プリオン病は 100 万人に約 1 人が発症し、毎年新規に認定される総患者数が 250 名程度の超希少疾患であり、多数の様々な病型から成り立ち、かつ急速進行性の致死性疾患でもある。従って、治療薬候補の治験などのためにはオール・ジャパン体制で全例の患者登録により自然歴を明らかにする必要がある。そのため、プリオン病のサーベイランスに関する調査研究班を中心としたプリオン病の臨床研究のためのコンソーシアム (Japan Consortium of Prion Disease: JACOP) を組織した。

JACOP では、将来の治療薬開発に貢献することを目指し、登録症例の病態の推移を観察する自然歴調査を実施してきたが、疾患の希少性に加え、従前の方法では、様々な困難があり、解析に耐えうるデータの（症例の）集積に多くの課題があった。

2016 年 6 月の JACOP 運営委員会および 9 月のサーベイランス委員会において、患者登録の研究であるサーベイランス研究と、経過観察研究である自然歴調査研究を事実上一体化することについて委員の合意が得られた。

そこで、従前別個の 2 つの研究であったサーベイランス研究と自然歴調査研究を一体化し、サーベイランス調査にて登録された症例のうち、死亡例などを除く経過観察すべき症例に対し、追跡調査についてのインフォームド・コンセントを得て、自然歴調査を行うこととした。調査票などを極力簡明に一体化するために、両委員会の臨床系メンバーによるレビューを繰り返し漸く完成に至ったものを紹介したい。

昨年度、施設経由の登録に加え、患者・患者家族による登録も可能としたが、今回、サーベイランス調査と自然歴調査を一体化することにより、より効率的で精度の高い調査、また末期までフォローすることによる剖検率の向上も可能にしたいと考えている。

プリオン病のインシデントと感染予防対策

東京大学医学部附属病院 脳神経外科
高柳 俊作

目的

本研究の目的は、手術後にプリオン病(クロイツフェルト・ヤコブ病)と判明した患者に使用した器具を用いて手術を受けたリスク保有可能性者発生の実態状況の把握と、定期的な神経学的異常の確認、心理的苦痛のフォローアップをおこなうことである。クロイツフェルト・ヤコブ病インシデント委員会として、調査研究を行っている。また、感染予防対策、異常プリオン蛋白対応消毒方法の確立、リスク保有可能性者の発症予防法の開発も目指している。

方法

プリオン病のサーベイランス調査研究に参加し、その内容を分析・検討することにより、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討する。該当する施設の現地調査を行い、リスクに関連する手術機器を検討する。また、リスク保有者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討する。

結果

1) 新規インシデント事例

平成 27~28 年は新規インシデント事案が 4 件あり、2016 年 12 月現在、2 件の現地調査が終了し、残り 2 件も、調査を行う予定である。継続してフォローアップ支援の対応中である。

2) これまでに 16 事例がフォローアップの対象となっている。このうち今年度末までに 4 事例の 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、二次感染の発生はない。

3) 検討事項

近年、多くの神経変性疾患の原因蛋白が、プリオンとしての性質を有している、動物の脳へ伝達可能である事が判明してきている。そのため、今回、アルツハイマー病やパーキンソン病の患者が、脳深部刺激療法や脳腫瘍の手術を受ける事で、手術器具の汚染とそれを介した感染を起こす可能性があるかという事に関して、多方面から、文献などの情報収集を行い、検討を行った。その結果、現時点では、病気自体が、感染・発症する、明らかなデータはない事が判明した。今後も、この点に関しては、最新の文献などに注意して、適宜、検討を行っていく予定である。

D. 考察

引き続き、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例について、現地調査を含めてフォローを行い、日本脳神経外科学会などで啓発活動を行う。

〔演題名〕 パーキンソン病における α シヌクレインの感染性

〔氏名〕 長谷川成人(はせがわまさと)

〔所属〕 東京都医学総合研究所 認知症・高次脳機能研究分野

〔共同研究者〕 氏名：樽谷愛理^{1, 2)}、下沢明希^{1, 2)}、鈴木元治郎¹⁾、野中隆¹⁾、
久永眞市²⁾

所属：¹⁾東京都医学総合研究所 ²⁾首都大学東京

〔目的〕 パーキンソン病をはじめとする α シヌクレイノパチーにおいて、異常型 α シヌクレインがプリオン様の性質を有し、正常 α シヌクレインを異常型に変換すると共に病変が広がる現象が培養細胞への導入実験、マウスなどの動物脳への接種実験により示されている。病態形成、およびその進行に関わる異常型 α シヌクレインについて、どのような性状の α シヌクレインがプリオン様活性、伝播を引き起こすか、また、どのような処理を行うことで不活性化できるか等について検討した。

〔方法〕 精製リコンビナントヒト α シヌクレインを様々な条件に置き、その α シヌクレインがもつプリオン様シード能を SH-SY5Y 細胞への導入実験、および野生型マウス (C57BL6) 脳への接種実験により調べた。さらに α シヌクレイン線維を超音波処理や遠心分離による分画などを行い、そのシード活性を調べた。またヒト α シヌクレイン線維を接種したマウス脳に蓄積する α シヌクレインの性状とそのプリオン様性質についても検討した。さらに、そのプリオン様性質を不活性化させる処理について培養細胞モデルで検討した。

〔結果および考察〕 細胞、マウスのいずれの実験においても、37°C振盪条件下で得られたチオフラビン陽性のアミロイド様線維構造をとった α シヌクレインがシード活性を有し、異常リン酸化 α シヌクレインの蓄積病理を引き起こすことが示された。また遠心上清に回収される短い線維がより高いシード活性をもつこと、超音波処理の時間が長いほど、断片化 α シヌクレイン線維の量が増加し、シード活性が高くなることが示された。 α シヌクレイン線維を接種したマウス脳切片の電子顕微鏡観察により、 α シヌクレインは線維状構造をとって蓄積していることも確認した。この異常型 α シヌクレインのプリオン様性質は熱処理、プロテアーゼに対して高い抵抗性を示した。線維化した異常型 α シヌクレインは異常型プリオン蛋白と類似のプリオン様性質を有していると考えられる。

プリオン病治療法開発の現状：わが国と海外

東北大学大学院医学系研究科神経化学分野

照屋健太

プリオン病の経過は病型により異なるものの、大別すると 1 年以内に死に至る急速進行型 (75%) と 1 年以上の経過をとる緩徐進行型 (25%) に分かれる。緩徐進行型は発病早期の介入で予後や QOL の改善が期待されるものの、これまでに根本的な予防治療薬はない。そこで、私達はリスク保有者の発病予防や医療的介入が可能な発症早期の患者さんの予後改善に役立つ予防治療薬の創製を目指している。

CJD について治療介入研究の実際的、組織的な枠組みを実現するための取り組みは世界中で継続的に続けられている。しかしプリオン病患者にとって福音となる意味のある成果は得られていない。今回の報告ではそれらの取り組みを概観し、直面してきた治療介入における CJD の特殊性と問題点を取り上げる。また、そのような情勢において、私達が発見した高分子糖質体 (CED) が持つ特性がこれらの諸問題について有効性が期待できる点について紹介する。

CED はプリオン脳内感染マウスの生存期間の延長について有効である。さらに末梢感染マウスの場合には、皮下への単回投与でほぼ寿命一杯にわたり発病を抑制する効果がある。すなわち、CED はワクチンと同様に皮下投与で長期間にわたり予防治療効果を発揮できる特徴がある。は多種の化学構造・物性のものが入手・合成修飾可能であり、動物実験で効果および安全性について詳細に検討を重ねた。結果として、薬効に優れた化学構造上の特性や、毒性に関与する化学構造上の特性が明らかになった。最適化試験物 TUNC50 を用いた次の応用段階へと移行しているところである。

鹿の慢性消耗病(CWD)の拡大とその対策

農研機構動物衛生研究部門
企画管理部長 横山 隆

慢性消耗病（CWD）はシカ科の動物（エルク、オジロシカ、オグロジカなどの主に野生動物）に感染が認められるプリオン病で、1967年にコロラド州で最初に報告された。当初は、栄養失調、中毒が疑われたが、その後、海綿状変性や異常プリオン蛋白質が確認された。潜伏期は不明であるが、1.5歳以上の動物で発症が認められる。アメリカ、カナダなど北米での感染が拡大している。さらに、カナダから輸入したエルクに起因して韓国の農場（漢方薬の原料のためエルクを飼育）で発生したほか、2016年にはノルウェーで野生のトナカイで発生が確認されている。感染動物体内におけるプリオンの分布は広範囲にわたり、脳、脊髄などの中枢神経系、リンパ組織に加えて、尿、糞、血液、唾液からも感染性が検出される。このことは、牛海綿状脳症（BSE）とは異なり、シカからシカへの水平感染が容易に起こることを示している。また、感染動物の糞、尿による土壌などの環境を介した感染も成立する。韓国では2001年、2005年、2009～2010年、そして2016年と4～5年の間隔で再発が認められている。同居のシカをすべて淘汰しても、新たに導入した動物は土壌中などに残存したプリオンに感染していると考えられる。この様に、シカ科動物におけるCWDの制圧は容易ではなく、野生動物における制圧はさらに難しい問題となっている。これまでに、CWDのヒトへの直接的なリスクを示す証拠はない。わが国では、CWDの侵入防止のため、発生国からのシカ科動物及びシカ科動物由来畜産物の輸入を禁止している。

