

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 |
| 研究分担者：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) |
| 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：道勇 学 | 愛知医科大学医学部神経内科 |
| 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 | 国際医療福祉大学医学部神経内科 |
| 研究協力者：松下拓也 | 九州大学大学院医学研究院神経内科 |
| 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 |
| 研究分担者：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 |
| 研究分担者：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 | 金沢大学大学院脳老化・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、2018年1月現在6422件の登録を得、同年2月9日までに3278人をプリオン病と診断し、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大きく寄与している。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への登録症例数を増やすために全国の神経内科専門医・医療機関に向けて複数回のダイレクトメールを送付するなど様々な努力をしたが、登録症例数の増加に結びついていないと言えなかった。一昨年度、1年間の準備期間を設けて、2017年4月から患者登録であるサーベイランス登録時に自然歴調査研究について主治医から説明をして同意取得をしてもらう方式に変更した。自然歴調査は、定期的な研究事務局 CRC からの主治医・患者家族への電話調査と主治医による診察を実施している。さらに、主治医の労力を軽減するために、複数の調査票を共通化・電子化(エクセル®)した。その結果、自然歴調査参加者は着実に増加し、今年度のみですでに200名を超えている。

一方、転院などに際して調査が中断する例もあり、対応が必要と思われる。

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し運用する。その際に生じる効果、負担について検討する。また、サーベイランス、自然歴調査で用いられる書類(同意書を含む)のさらなる電子化をすすめ、データをネットワークに接続したデータベースに蓄積するシステムを構築する。

B. 研究方法

- ①サーベイランス、自然歴調査の調査票・同意書を電子化したものを作成し、ホームページ上からダウンロード可能とする。
- ②調査書が事務局に報告される 4 つのルート ((i) 指定難病の申請時の都道府県ルート、(ii) 感染症法の届け出による厚生労働省ルート、(iii) 髄液検査依頼時および(iv) 遺伝子検査(もしくは病理検査) ルートで、特に多数を占める検査依頼時の調査書を整理したものを電子化し使用可能とする。
- ③自然歴調査の同意を取得した症例で自然歴調査を開始・継続し、その成果を検討する。
- ④新しい個人情報保護法に従った倫理申請を国立精神・神経医療研究センターに提出し承認を得る。

(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。

今回、個人情報保護法に従った新たな倫理申請を行い、承認を得た。

C. 研究結果

- ①電子化したサーベイランスの調査書および自然歴調査の調査書をサーベイランス調査お

よび自然歴調査で使用した。プルダウン方式を取り入れたが、データの未入力や未選択などがある症例(調査書)も少なからず見受けられた。

②新しく電子化した検査依頼時調査票についての使用についても、手書きの調査依頼用紙とデータが相違するなどの問題が少数だがあった。

③自然歴調査参加の同意を得た症例が多数あった。2017年3月末までの3年間での登録症例数が65件であったものが、2017年9月までで新たに132例の登録を得ることができた。

④ゲノム指針に対応するサーベイランス研究および自然歴調査研究の研究計画書を国立精神・神経医療研究センター倫理審査委員会に申請し承認を得た。

D. 考察

従来のサーベイランスは、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。本事業ではわが国で発症するプリオン病の悉皆調査を理想としているが、調査書の記載を事務局から依頼して主治医から返送される返書率が低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、登録症例数が少なかった。これを打開するために、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、まず自然歴調査の登録症例数が増加したが、今後はその質を改善する工夫が必要である。また、電子化した情報を研究に活用し、データの訂正などを簡便に可能とするためにデータベースの再構築作業の継続が必要である。

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（データの誤記・未記載などは減少）するとともに、自然歴調査の登録症例数が著増した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohyagi M, Ishibashi S, Ohkubo T, Kobayashi Z, Emoto H, Kiyosawa M, Mizusawa H, Yokota T. Subacute supranuclear palsy in anti-hu paraneoplastic encephalitis. *Can J Neuro Sci* 44:444-446, 2017.
- 2) Araki W, Hattori K, Kanemaru K, Yokoi Y, Omachi Y, Takao H, Sakata M, Yoshida S, Tsukamoto T, Murata M, Saito Y, Kunugi H, Goto Y, Nagaoka U, Nagao M, Komori T, Arima K, Ishi K, Murayama S, Matsuda H, Tachimori H, Arai YM, Mizusawa H. Re-evaluation of soluble APP- α and APP- β in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for early diagnosis of dementia disorders. *Biomarker Research* 5:28, 2017.
- 3) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokoi T. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun* 496:1055-1061, 2018.
- 4) 塚本 忠, 水澤英洋. プリオン病. 猿田享男, 北村惣一郎(監) 私の治療 2017-18 年度版, 日本時事新報社, 東京, pp628-630, 2017.
- 5) 塚本 忠, 水澤英洋. Creutzfeldt-Jakob 病はどのように診断するのですか? 鈴木則宏(監), 亀井 聡(編) 神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経感染症, 中外医学社, 東京, pp263-270, 2017.

2. 学会発表

- 1) Ae R, Nakamura Y, Takuma I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Mizusawa H. Descriptive epidemiology of human

prion diseases in Japan: a prospective 16-year surveillance study. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.

- 2) Furukawa F, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Clinicopathological features of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 3) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Type-dependant diverse extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated Creutzfeldt-jakob disease. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 4) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Clinical and pathological characterization of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with histories of neurosurgery to identify iatrogenic cases. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 5) Mizusawa H. Defining the future of neurology-Japan, Asia and oceania. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 6) Mizusawa H. Prion like mechanisms and neurological disease and novel targets treatment-prion like diseases: The clinic-pathological spectrum. XX III World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 7) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease Surveillance Committee. Analysis of cases in which prion disease was denied by the Prion disease Surveillance Committee in Japan in 2016. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.
- 8) Furukawa F, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Analysis of clinical features of patients

with lower limb muscle weakness in GSS with P102L mutation. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.

9) Mizusawa H. Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease. 2018 International Congress on Space and Dementia. The 20th Zeelandia Symposium on Behavioral Neuroscience: 20th Anniversary, Taipei, March 17, 2018.

10) Mizusawa H. The Japanese experience of research of Creutzfeldt-Jakob disease-an update. 2018 International Congress on Space and Dementia. The 20th Zeelandia Symposium on Behavioral Neuroscience: 20th Anniversary, Taipei, March 17, 2018.

11) 齊藤祐子, 村山繁雄, 柿田明美, 吉田眞理, 入谷修司, 横田 修, 寺田修司, 大島健一, 矢部博興, 國井泰人, 井上悠輔, 田中紀子, 村田美穂, 水澤英洋. 国立精神・神経医療研究センターブレインバンク年次報告. 第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6.1-3, 2017.

12) Saito Y, Kakita A, Yoshida M, Murayama S, Iritani S, Yokota O, Terada S, Ohshima K, Yabe H, Kunii Y, Inoue Y, Tanaka N, Motoyoshi Y, Murata M, Mizusawa H. Establishment of Japan Brain Bank Net. 第 40 回日本神経科学大会, 千葉, 7.20-23, 2017.

13) 水澤英洋. 昔難病、現在は治療可能 市民公開講座 神経難病に挑む -明るい未来に向けて-. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.

14) 三浦義治, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 阿江竜介, 濱口 毅, 原由紀子, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 澤 洋文, 奴久妻聡一, 水澤英洋, 山田正仁. 本邦における進行性多巣性白質脳症(PML)サーベイランスの現状-PML サーベイランス委員会報告-. 第 22 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 北九州, 10.13-14, 2017.

15) 三浦義治, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 原由紀子, 阿江竜介, 濱口 毅, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 野村恭一, 水澤英洋. 日本国内発症進行性多巣性白質脳症(PML)サーベイランスの現状と DMD 治療に伴う PML. 第 35 回日本神経治療学会, 大宮, 11.16-18, 2017.

16) 水澤英洋. プリオン病の克服をめざして, 第 31 回公衆衛生情報研究協議会研究会, 和光, 1.26, 2018.

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