

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))

「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究」班

平成 29 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 30 年 2 月 9 日 (金曜日) 13:00-16:00

会場 : アルカディア市ヶ谷 (私学会館) 6 階「阿蘇」
〒102-0073 東京都千代田区九段北 4-2-25
TEL:03-3261-9921

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

2017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：2018年2月9日（金曜日）13：00～16：00

会場：アルカディア市ヶ谷（私学会館）6階「阿蘇」

〒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 田中彰子
3. わが国のプリオン病の実態（アップデート） 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JACOPI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脳神経外科 高柳俊作
7. プリオン病治療法開発の現状：FK506の抗ヒトプリオン効果 14:50～15:10
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
新興感染症病態制御学系専攻 感染分子解析学分野 西田教行
8. 鹿の慢性消耗病(CWD)の拡大とその対策 15:10～15:30
農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所 岩丸祥史
9. プリオン病の患者・家族会について 15:30～15:45
ヤコブサポートネットワーク 袖野直悦
国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋
10. 総合討論 15:45～16:00

1.平成 29 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、厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））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おける研究成果ならびに PRION2017、WCN2017、日本神経感染症学会、APPS201、合同班会議などを通じてのプリオン病に関する重要な情報を、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、サーベイランスならびに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説明と厚生労働省からの国としての方針説明の後、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とサーベイランスの課題、特に未回収例や診断精度（剖検率）の低さとその対策について報告する。一方、今年度からのサーベイランスと自然歴調査の一体化は大きな成果をあげている。

後半は、これまでのインシデント事例とそのフォローアップの後、プリオン病治療薬開発の現状と新しい試みを報告する。動物については、北米での蔓延・増加、欧州での発生・増加、韓国での激増、サルへの伝達成功の報告から、今年度も鹿のプリオン病「慢性消耗病（Chronic Wasting Disease: CWD）」について最先端情報をお届けする。最後に、わが国でも間もなく開始が期待される治験を控え、患者会・家族会との緊密な連携は必須である。硬膜移植後 CJD を対象とするヤコブサポートネットからご説明いただくと共に、全てのプリオン病の患者さんを対象とする患者会についてご議論いただく予定である。

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。

2. わが国のプリオン病対策

厚生労働省健康局難病対策課

課長補佐 田中彰子

我が国のプリオン病対策には①研究事業 ②医療費助成 ③医療提供体制の整備 大きく 3 つの柱がある。またその他にも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 回程度開催するなど、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。

研究事業は、今年度は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している。

医療費助成については、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 28 年度末時点の支給認定者数は 447 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。

医療体制の整備については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 を補助している。また、CJD のサーベイランス及び「リスク保有可能者」に対するフォローアップ体制についても、整備をすすめ迅速な健康危機管理体制を図っている。

3. わが国のプリオン病の実態（アップデート）

自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門

中村好一，阿江竜介

【背景】1999年4月～2017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6266例（重複例を含む）であり、昨年9月から1年間で555例増加した。このうち合計3185例（1年間で268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。このデータを解析し、わが国におけるプリオン病の疫学像を明らかにした。

【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2011～2014年にピークが観察されている（最多は2013年の271例、次いで2014年の259例）。

【罹患率】2015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：1.0、60-69歳：3.1、70-79歳：5.9、80歳以上：4.2（全体で100万人対年間1.6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1385例（43%）、女が1800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）2444例（77%）、変異型CJD 1例、硬膜移植歴を有するCJD（dCJD）91例（3%）、家族性CJD（fCJD）499例（16%）、GSS 130例（4%）、FFI 4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CJD 14例であった。

【発病年齢】病態別の平均発病年齢（標準偏差）は、sCJD 69.6（9.8）歳、dCJD 57.7（16.2）歳、fCJD 72.2（11.2）歳、GSS 55.2（10.3）歳であった。

【死亡者の特徴】追跡調査を含めて現段階で2678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16.8（15.9）月と最も短く、次いでdCJD 23.1（28.6）月、fCJD 24.6（25.2）月であった。GSSは69.2（49.5）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：75%、疑い例：14%）、dCJD（45%、38%、16%）、fCJD（13%、85%、2%）、GSS（12%、88%、2%）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2678人のうち385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】昨年から3例増加し、現段階では91例がdCJDとして登録されているが、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154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（17%）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164ヶ月（標準偏差81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のある症例が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。

4. 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、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、記載した調査票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きわめて少数である。

【材料・方法】調査票の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年の未回収数は10個のブロックで0件から83件まで差があった。この中で常に未回収数が多い2つのブロックは昨年までと同じであったが、そのうち1ブロック（近畿）の未回収数は大幅に減少した。2017年9月時点での10ブロック合計の（すなわち全国での）未回収数は、2011年51件（2017/1/1に比べて17件減）、2012年44件（同10件減）、2013年50件（同17件減）、2014年68件（同19件減）、2015年67件（同25件減）、2016年149件である。2011年から2016年の未回収件数の総計は429件（2011年～2015年の未回収件数は2017年1月から9月で88件減少）であった。剖検率は14%に留まる。特に孤発型CJDでは13%である。

【考察】事実として未回収例が非常に多く、種々の努力にも拘わらず十分には改善されていないことが明確になった。理由としては、本調査研究は主治医にとって義務ではなく任意であることが上げられる。対策として、事務局や担当委員・専門医からリマインドすることによりある程度の改善はあるが、不十分である。最も効果的なのは義務化することであるが、これまでの国との協議では現実的ではない。従って、まずできることとしては調査体制の強化であり、調査人員の増加、調査方法の改善が含まれる。前者として昨年度より近畿・関東地区の（準）サーベイランス委員が増員された。また、今年度からは調査票の統合と電子化（主治医の労力軽減）、自然歴調査の同時開始（連絡中断の減少）がなされ未回収例の減少に貢献することが期待されている。この件は研究班・委員会内にて継続的に検討と対策を進めたい。剖検率向上については剖検促進パンフレットの改訂と新たに家族向けのチラシを作成した。併せて粘り強い啓発活動が必要である。

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

国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋

プリオン病治療薬開発のための治験に向けて、2013年にプリオン病の臨床研究のためのコンソーシアム JACOP (Japan Consortium of Prion Disease) を立ち上げて、様々な努力を続けてきたが、昨年度末での自然歴調査研究への登録は65例に止まっていた。昨年度、約1年を掛けてサーベイランス調査と自然歴調査を一体化して行うように準備を進め、調査票も電子化しやすいようにEXCEL形式とし、調査者の負担を軽減するために一種類に共通化した。その結果、今年度2017年4月からの自然歴研究の登録症例数は順調に増加し、11月末で220例に達した。サーベイランス調査による新規症例あるいは人口動態調査による死亡者数が毎年250名前後であることを考慮すると、非常に良い成績であると思われる。新しい形式の調査票については、電子メールでの事務局との連絡もほぼ問題なくできている。主治医への連絡は、従来、郵便や電話であったが、新システムでは電子メールの使用が可能となった。また、調査票の不具合や改良要望には随時対応して多くの改良が行われ、電子化のメリットの一つと考えられる。さらに、サーベイランスの課題すなわち、未回収例の存在、診断精度（剖検率）の低迷等に対しても、自然歴調査が増えてくれば、死亡までの期間に亘ってフォローアップすることになり、良い効果があるものと期待される。

ただ、予想されたことであるが課題も存在する。まずは、220例中36例で調査中断が余儀なくされた。殆どは療養型病院・施設への転院をきっかけとしているが、中には家族の希望で施設に診断名を知られたくないという理由もあった。現在、CRCが1名で全ての電話調査を行っているが、登録症例数が多くなるにつれ、負担が大きくなり、増員が必要となっている。また、地域差があり、まだ1例も登録の無い県も存在しており、引き続き周知・啓発が必要である。関連して、複数回に亘って調査に協力していただく担当医に対して何らかの対応ができないか検討中である。

6. 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 28~29 年は新規インシデント事案が 2 件あり、2016 年 12 月現在、2 件の現地調査が終了している。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 17 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

脊椎手術後に、プリオン病と診断された症例に対する、フォローアップに関する問い合わせが、委員会に 2 件あった。いずれも、硬膜外の手術で、硬膜内の処置はされていなかった事を確認した。2008 年のプリオン病感染予防ガイドラインに則り、二次感染の可能性は低いと考え、インシデント事案ではないと判断した。

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。

7. FK506 の抗ヒトプリオン効果

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

感染分子解析学分野

西田 教行

これまで孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJD) をはじめとするヒトプリオン病の治療薬探索は、異常型プリオンの産生を阻害するものを中心に行われてきた。しかし感染細胞や動物モデルで治療効果を示しても、CJD 患者の生存期間や症状を改善させるものは報告されていない。多くの動物実験ではプリオン感染直後から治療薬を投与して評価をしているが、それは発症する 100 日以上前から治療することを意味し、発症予防効果があったとしても異常プリオンの蓄積がピークに至っている発症後から治療開始しても効果は得られにくい。また、実験で用いられているマウスに順化させたマウスプリオン株はヒトプリオンとは特性が異なり、マウスプリオン株感染モデルに対して治療効果を示す薬剤でも、ヒトプリオン感染モデルには効果がない場合があると報告されている [Giles et al., 2015]。今のところ sCJD に対する発症前診断法は確立されておらず、したがって、sCJD に対する薬効評価にはヒトプリオン感染マウスを使用して、その発症後から薬剤の投与を開始し、効果が得られることが望ましい。

以前、我々は免疫抑制剤 FK506 (Tacrolimus) を Fukuoka-1 株感染マウスの感染 20 日後から投与することでミクログリアの活性化を抑制し、マウスの生存期間を延長することを報告した [Nakagaki et al., 2013]。本研究ではヒト化プリオンタンパクノックインマウス (KiChM マウス、北本先生より分与) に sCJD 患者由来の脳乳剤を接種し、マウスの発症直前 (感染 110 日後) および発症後 (感染 140 日後) から FK506 を投与した。感染 110 日後から治療を開始した群は対照群と比較して生存期間が約 35 日間延長した ($p < 0.01$)。感染 140 日後から治療を開始した群では、生存期間が 12 日間延長した ($p < 0.05$)。病理変化を解析したところ、皮質と視床においてミクログリアの増生が抑制されていた。またアストロサイトも皮質、海馬、線条体において抑制されていた。一方で PrP^{Sc} の蓄積量に有意な差は認められなかった。

以上より FK506 が sCJD 患者の発症前投与でも発症後投与でも治療効果が期待できることが分かった。FK506 は臨床使用されている免疫抑制剤であり、経口投与可能であり、リポジショニングを目指した臨床研究の可能性について議論していただきたい。

8. 鹿の慢性消耗病 (CWD) の拡大とその対策

(国研) 農研機構動物衛生研究部門

岩丸祥史

鹿慢性消耗病 (CWD) は、シカ科の動物が罹患する伝達性海綿状脳症 (TSE) であり、これまで米国、カナダ、韓国、ノルウェーで発生が確認されている。CWD は 1967 年頃から、米国のコロラド州とワイオミング州の野生動物研究施設においてミュールジカとオグロジカの原因不明の病気として観察されていたが、1978 年に TSE のひとつであることが明らかにされた。CWD の発生は 1995 年までコロラド州北部とワイオミング州南部に限定されていたが、1996 年にカナダのサスカチュワン州のアメリカアカシカ農場で CWD が報告された。北米では CWD 発生地域が拡大し続けており、2017 年までに CWD が米国 26 州、カナダ 2 州で CWD が報告されている。韓国では、2001 年にカナダからのシカの輸入に伴い CWD が侵入した。以降 2004 年、2005 年、2010 年、2016 年と、韓国 6 道の養鹿場での CWD の発生が断続的に続いている。ノルウェーでは、2016 年に欧州初となる CWD の発生が野生のトナカイで報告された。その後ヘラジカにおいても CWD が見つかかり、2018 年 1 月現在 16 例が摘発されている。ノルウェーでは、CWD が侵入したのか、孤発性に発生したのか現在のところ不明である。日本では「伝達性海綿状脳症 (TSE) 検査対応マニュアル」に基づき、2003 年 6 月から CWD はサーベイランスの対象とされているが、これまでのところ発生は確認されていない。

CWD の病原体である CWD プリオンは、感染シカの筋肉、袋角、血液、唾液、糞に分布するため、容易に環境中に排出される。そのため、動物同士の接触による直接的な伝達あるいは環境汚染による間接的な伝達が起こり、CWD が広がっていくと推測されている。プリオンは熱や消毒薬、紫外線に非常に耐性であり、土壌と結合することで更に安定化することが知られている。袋角・糞・尿に含まれる CWD プリオン量は少量であっても、排出が継続されることで、感染を引き起こすのに十分量の CWD プリオンが土壌に蓄積する可能性がある。また CWD 感染ジカ死骸により、大量の CWD プリオンが環境に排出され、土壌や水系の汚染拡大も考えられている。

9. ヤコブ病サポートネットワークの活動について (1)

ヤコブ病サポートネットワーク

共同代表 袖野 直悦

1. 設立の趣旨、目的

私たちは、薬害ヤコブ病訴訟を担当した弁護士、原告、そして被害者を支援している研究者や医療従事者、そして労働者、市民で構成されています。ヤコブ病については、かつて専門的な相談窓口がなく、診療経験のある医療機関も少なかったことから、ヤコブ病患者家族は、医療、看護、介護に多くの困難な問題を経験してきました。こうした経験をふまえ、私たちは、薬害ヤコブ病患者、家族の医療、福祉問題の解決、生活支援、遺族の精神的サポート、硬膜移植経験者からの相談への対応等の活動を行うとともに、なぜこのような被害が起きたのかを究明し、その上に立って、薬害の再発防止、根絶のために必要な事業を行うこととしました。私たちは、いわゆる孤発例等のヤコブ病の場合も、ご相談があれば可能な限り対応していきたいと考えています。そして、他の薬害被害者団体や難病団体とも連携し、薬害、難病問題の解明、解決のため、力を尽くします。

2. 生活支援相談事業

本部：東京、事務局：城北法律事務所（豊島区西池袋）

相談員：8名 電話・Eメール・ホームページ掲示板および面接による相談、患者家族および遺族等を病院・自宅等に訪問など、相談件数は年間60件程度です。近年は相談員の高齢化等に伴い、人員の確保が課題となっています。主な相談内容は、ヤコブ病の診断、治療法、気管切開や人工呼吸器、栄養補給方法、感染、差額ベッド代について

- ・ 入院している病院から転院を迫られている、受け入れてくれる病院がない
- ・ ヤコブ病患者が利用できる社会制度について
- ・ 硬膜移植
- ・ 脳外科手術例があり、発症不安
- ・ 剖検のできる病院を紹介してほしい

会報『ヤコブ・ネット NEWS』、かわら版『心はひとつ』も各々年2回程度発行しています。

3. 研修事業

年2回程度、相談員が集まり、相談事例の報告・検討および生活支援相談事業に関する検討、小規模相談会開催に関する検討等を行っています。

4. 相談会事業

年3回程度、東京及び薬害根絶フォーラム開催地等において、ヤコブ病患者家族・遺族がそれぞれの経験を語り、思いを共有する機会を持っています。

勤務状況や高齢のため遠方への参加が難しい方々のため、日本各地において小規模相談会を開催しています。また、昨年より孤発の患者家族の方を対象とした相談会を開催し、本年1月に第2回の相談会を行いました。

9. 全国プリオン病患者・家族会の立ち上げ (2)

国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋

あらゆる疾病について、その治療法の研究開発には当事者である患者さんあるいはその家族の皆さんの参加が必要である。とくに稀少疾患の多い神経難病では研究者、医師、患者、家族などが協力することが必須であり、昨年度、全世界に向けて発信された PRION 2016 Tokyo 宣言にも明記されている。プリオン病に関しては、特に硬膜移植後 CJD を扱うヤコブ病サポートネットワークがすでに存在し活躍している。数年前からご相談してきた結果、全ての種類のプリオン病を対象とする患者・家族会活動については、別に会を立ち上げて、ヤコブ病サポートネットワークからは可能な範囲でご支援いただくのがよいと判断されるに至った。

幸い、日本難病・疾病団体協議会 のサポートも得て、全国プリオン病患者・家族会（仮称）を立ち上げる運びとなった。厚生労働省、ヤコブ病サポートネットワーク、プリオン病サーベイランス委員、全国プリオン病担当専門医を始めとする関係者の皆様には、引き続きのご支援をお願いしたい。