

## 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 東海大学医学部臨床薬理学

### 研究要旨

プリオン病は、“難病の患者に対する医療等に関する法律”の施行に伴い、制度の対象となる症例は重症度基準を満たすこととされ、本基準を満たさない症例については、登録の対象からはずれることとなった。また、平成27年度以降は、登録システムが導入されるまでは、紙ベースの臨床調査個人票の活用となるため、登録が一時的に滞っている。本研究では特定疾患調査解析システム（厚生労働省）に登録されたプリオン病患者データを用いて、臨床所見、プリオン遺伝子多型のうち、予後の評価に有用な新たな生物学的指標の探索ならびに登録率の向上、分析の向上に向けた基盤技術の検証を行った。

### A. 研究目的

プリオン病は、“難病の患者に対する医療等に関する法律”の施行に伴い、制度の対象となる症例は重症度基準を満たすこととされ、本基準を満たさない症例については、登録の対象からはずれることとなった。また、平成27年度以降は、登録システムが導入されるまでは、紙ベースの臨床調査個人票の活用となるため、登録が一時的に滞っている。本研究では特定疾患調査解析システム（厚生労働省）に登録されたプリオン病患者データを用いて、臨床所見、プリオン遺伝子多型のうち、予後の評価に有用な新たな生物学的指標の探索ならびに登録率の向上、分析の向上に向けた基盤技術の検証を行う。

### B. 研究方法

特定疾患治療研究事業の対象患者で、厚生労働省・特定疾患調査解析システムに2009年度から2014年度間に登録されたプリオン病症例を対象とした。データとして、[1]疾患分類、男女比、疾患別遺伝子検査、[2]発症年齢、[3]日常生活状況分布、[4]家族歴、[5]初発症状、[6]神経学的所見、[7]画像所見を用いた。国立精神神経医療研究センター倫理委員会（A2019-056、2019年9月10日）において承認を得て、厚生労働省より症例データの提供を受けた。

#### （倫理面への配慮）

「特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱」に従う。

### C. 研究結果

#### 1 病型別の疫学

2009～2014年度に新規に申請のあったプリオン病症例は923例であった。このうち孤発性CJDは808例（definite 17例、probable 527例、possible 264例）あり、codon129の遺伝子多型を確認されたものは75例（M/M 62例、M/V 11例、V/V 2例）であった。獲得性プリオン病は25例（probable 20例、possible 5例）、このうち硬膜移植の既往のあるものが8例、1例は牛脳下垂体移植であった。牛脳下垂体埋没療法は、当時、臨床研究として神経痛等に対して実施されていた。本症例は、昭和47年に慢性頭痛に対して牛脳下垂体移植が行われた。Codon129の遺伝子多型は4例で実施され、M/M2例、M/V 2例であった。遺伝性プリオン病は69例（definite 7例、probable 55例、possible 7例）であった。このうち、遺伝子変異の確認されたものは50例あり、V180I 27例（39%）、P102L 13例（19%）、インサクション 3例（4%）、E200K 2例（3%）、M232R 2例（3%）、P105L 2例（3%）、D178N-129M 1例（1.4%）であった。なお、上記以外の21例については、診断名が空欄のままとなっていた。

#### 2 病型別の予後

2004～2014年度までにプリオン病として登録された1,699例を対象として、登録から個人票の更新手続きが中止されるまでの期間をエンドポイントとして生存分析を行った。sCJD（n=1,539）では、 $1.63 \pm 0.98$ 年、遺伝性CJD（n=130）では、 $2.01 \pm 1.38$ と遺伝性CJDの生存期間が長いことが示された。

次に、遺伝子異常を伴った91例について、登録か

ら個人票の継続停止までの期間をエンドポイントとして生存解析を行った。

生存期間は168bp insertion (n=5) 3.6±1.52年、M232R (n=9) 2.67±2.23年、P105L (n=2) 2.5±2.12年、V180I (n=48) 1.91±1.20年、P102L 1.6±0.88年、E200K (n=4) 1年、E219K (n=1) 1年、D178N (n=1) 1年、120bp insertion (n=1) 1年の順に短くなる傾向が示された。

### 3 プリオン病の全国規模での把握

プリオン病については、大きく2つのルートで正確な発生数を把握できるよう措置されている。一つは、難病法に基づく指定難病医療受給者証所持者数として、もう一つは感染症法に基づく感染症発生動向調査の対象疾患として5類感染症として把握されている。一方で、それぞれの法律の趣旨により、調査の質と迅速性に差がある。指定難病医療受給者証所持者数の把握については、旧特定疾患治療研究事業下では、全数を把握できていたが、難病法の施行に伴い、Barthel Index 85点以下が対象となる。また、集計については、衛生行政報告を介して行われるため1年程度のずれが生じる。一方で、感染症発生動向調査では診断から7日以内に報告することになっている。以下に2011年度から2019年度までの難病法・治療研究事業及び感染症動向調査による発生数を示す。

以下に感染症発生動向調査による発生数を示す。本調査は、2019年度の新規の発生数を把握するものであるが、分布は以下のとおりであった。

## D. 考察

2021年度に新たに厚生労働省より、2009から2014年度までにあらたに923例の症例が追加されることになった。これにより、2004～2014年度までに登録のあった1,699例を対象に予後の評価が可能となった。これにより、家族性プリオン病の生存期間は2.01±1.38年、孤発型プリオン病の生存期間は1.63±0.98年と、家族性が孤発型と比較して生存期間が長い傾向を示した。一方で、遺伝性プリオン病 (n=91) を対象とした場合、168bp insertion (n=5) は他の病型と比較しても長期の生存期間 (3.6±1.52年) を示した。なお、症例が少ないが、E200K、E219K、D178N、120bp insertionの生存期間は1年と、他の病型と比較して短い傾向を示した。

医原性のプリオン病として、牛脳下垂体移植の既往が1例確認できた。牛脳下垂体埋没療法は、当時、臨床研究として神経痛等に対して実施されており、本症例は昭和47年に慢性頭痛に対して牛

脳下垂体移植が行われていた。なお、本症例はV180Iの遺伝子変異を有することから医原性ではないと判断したが、この時期に、動物の脳下垂体を移植する臨床研究が行われており、留意する必要がある。

プリオン病に関しては、感染症法の施行に合わせて感染症発生動向調査の対象として報告の義務が課せられている。2011年度から2019年度にかけて当該調査による報告数は1,094から1,539と(100万人対)と大きく伸びている。一方、難病法及び治療研究事業での把握数については累積を反映することになるが、2011年度 3,899から2019年度 3,42(100万人対)と難病法が施行された2014年度を境に低下傾向にある。この点に関して、2014年度から難病に関しては重症度としてBarthel indexが導入されたことと関係するものと考えられる。この点については、プリオン病の個人票データからBarthel indexの値を予測することは難しく、どういう患者集団が対象から漏れているかについての検証はできなかった。このため、迅速な患者数の把握を進めるためには、感染症発生動向調査で得られたデータの解析を進める必要がある。この際に問題となるのが、発生動向調査における調査項目と個人票の項目の統合さらには、発生動向調査における「届出に必要な病原体診断」として、個人票で求める、脳脊髄検査(細胞数、蛋白量、NSE、総タウ蛋白、14-3-3蛋白)については実施を義務化する必要がある。また、発生動向調査では、症状として、ジストニア、交換神経興奮状態の記載が欠落しており、画像検査(CT/MRI検査の実施、脳萎縮の有無、両側対称性の視床枕の高信号、diffusionまたはFLAIRでの高信号の有無)についても記載が必要と考える。

## E. 結論

2009から2014年度までに特定疾患治療研究事業で把握された症例を解析し、診断精度について、サーベイランス委員会の結果と比較を試みた。特に、遺伝性プリオン病については、十分な検査が行われていない症例もあることから、さらなる診断精度の向上に向けた取り組みが必要であり、全国規模での症例把握の精度の向上に向けて、難病法と合わせて感染症法に基づく感染症発生動向調査データの活用も考慮する必要があると示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

## **2. 学会発表**

1) 金谷泰宏. 複雑系、AI、ビッグデータは、神経変性疾患の病態解明におけるmissing linkを解き明かすことができるのか? 臨床調査個人票の活用について. 臨床神経学. 2021. 61: S177.

## **G. 知的財産権の出願・登録状況**

### **1. 特許取得**

なし

### **2. 実用新案登録**

なし

### **3. その他**

なし

