

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。

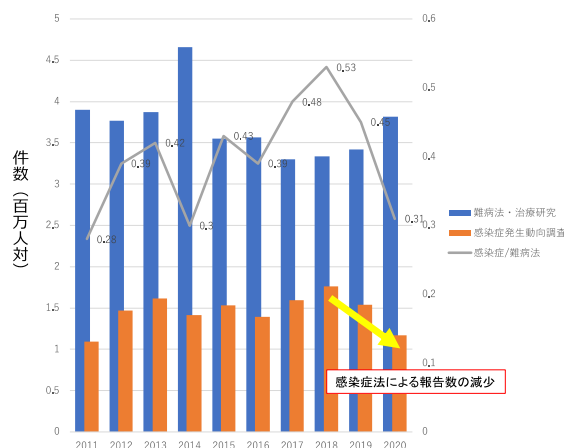
（倫理面への配慮）

「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。

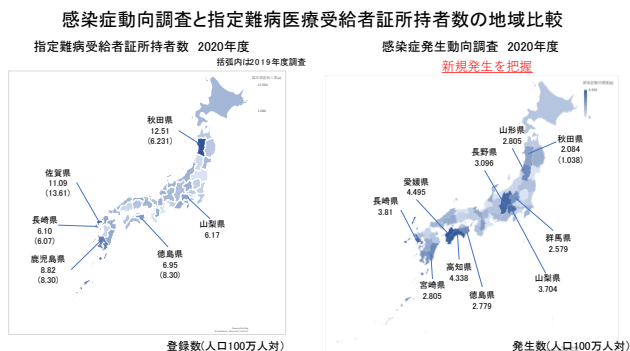
C. 研究結果

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2020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、2020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。感染症動向調査は、2020年度の新規発生を把握するものであり、指定難病は有病者数を把握するものであるが、秋田、山梨、長崎、徳島の4県で傾向の一致を認めた。



個人票と感染症動向調査表の互換性

より早く、より正確な疾病の広がりを把握するためには、感染症動向調査表と個人票の互換性を高めることが求められる。この点を踏まえ、以下の項目について感染症動向調査表の更新が必要と考えられた。

4 診断

診断の確実度

(ア 確実 イ ほぼ確実 ウ 疑い)

5 診断方法

2) プリオン蛋白遺伝子検査

コドン異常の有無の記載

5) 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

脳脊髄液検査

細胞数の正・増

検査値 $1/\mu l$ 基準値 $1/\mu l$

蛋白量の正・増

検査値 mg/dl 基準値 mg/dl

NSEの正・増

検査値 ng/dl 基準値 ng/dl

総タウ蛋白の正・増

検査値 pg/dl 基準値 pg/dl

6 症状

運動失調

舞踏運動

ジストニア

交感神経興奮状態

D. 考察

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2018年度にかけて当該調査による報告数は1.09から1.54と(100万人対)と大きく伸びているが、2019年度を境に低下傾向を示し、2020年度は1.17と大幅に減少した。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 3.90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ったが、2020年度は3.81まで増加した。この点に関して、プリオン病の5類疾病としての認識の低下も否定できない。

一方で、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

プリオン病の迅速かつ正確な把握は、我が国の公衆衛生上、極めて重要な課題である。国として、この2つの問題を解決するため、プリオン病を難病指定するとともに、感染症として漏れなく、全数を把握できる体制を構築してきたところである。しかしながら、2018年度を境に感染症としての把握率が低下傾向を示している点については引き続き動向の把握と乖離の要因の把握が必要と考える。一方で、診断の向上に向けて深層学習の導入が期待されるが、我々は複雑な臨床病態を呈する多系統萎縮症の個人票データを用いて診断予測の可能性を検討し、技術的に高い精度での予測が可能であり、かつpointwise linear法を用いることで、サブグループの特徴を数値化することができることを報告した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kanatani Y, Sato Y, Nemoto S, Ichikawa M, Onodera O. Improving the Accuracy of Diagnosis for Multiple-System Atrophy Using Deep Learning-Based Method. *Biology (Basel)*. 2022;11(7):951. P1-16. doi:10.3390/biology11070951.

2. 学会発表

なし

H. 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

