

Appendix 2

<b>検査</b>	
7.1 患者はEEG検査を受けましたか。(1=はい、2=いいえ)	<input type="checkbox"/>
(「はい」の場合) 何回受けましたか。	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
(「はい」の場合) 最新のものはいつですか。(dd/mm/yyyy)	/ /
EEG画像は、撮影した施設から全部入手できますか。(1=はい、2=一部のみ、3=いいえ、4=該当しない)	<input type="checkbox"/>
EEG画像は、Unitのスタッフによって検討されましたか。(1=はい、全て、2=はい、一部のみ、3=いいえ、4=該当しない)	<input type="checkbox"/>
7.2 CJDの特徴を有したEEG(PSD)であると記録されていますか。(1=はい、CJDSUのスタッフにより確認済み。2=はい、地域のスタッフによる報告。CJDSUのスタッフの確認は取れない。3=いいえ。8=EEGは行なわれなかった)	<input type="checkbox"/>
EEGの分類根拠は何でしたか。(1=インフォーマル。2=Oxford criteria。3=Gottingen criteria。4="WHO" criteria。8=EEGは行なわれなかった)	<input type="checkbox"/>
(「はい」の場合) 最初に特徴的なEEGと書かれた年月日を記入してください。(dd/mm/yyyy)	/ /
7.3 患者は、これまでにCTスキャンを受けたことがありますか。(1=はい、2=いいえ)	<input type="checkbox"/>
(「はい」の場合) これまでに何回受けましたか。	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
(「はい」の場合) 最新の施行年月日を記入してください。(dd/mm/yyyy)	/ /
CTスキャンの画像はCJDSUで入手できますか。(1=はい、全部。2=はい、一部のみ。3=いいえ。8=該当しない)	<input type="checkbox"/>
CTスキャンの撮像は、Unitのスタッフによって検討されましたか。(1=はい、全部。2=はい、一部のみ。3=いいえ。8=該当しない)	<input type="checkbox"/>
7.4 患者はこれまでに腹部CTスキャンを行なったことがありますか。(1=はい、Unitスタッフによる確認。2=地域のスタッフによる報告。Unitのスタッフによる確認なし。3=いいえ。8=腹部CT未施行)	<input type="checkbox"/>
(「はい」の場合) 最初に腹部CTスキャンが行なわれた年月日を記入してください。(dd/mm/yyyy)	/ /
(「はい」の場合) 所見を具体的に書いてください。	

7.5	患者はこれまでにMRIスキャンを受けたことがありますか。(1=はい、2=いいえ)	<input type="checkbox"/>
	(「はい」の場合) 何回ありますか。	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
	(「はい」の場合) 最新のスキャン年月日を記入してください。(dd/mm/yyyy)	/ /
	MRIスキャン像は、Unitで入手可能ですか。(1=はい、全部。2=はい、一部。3=いいえ。8=該当しない)	<input type="checkbox"/>
	MRIスキャン像は、Unitスタッフによる検討が行なわれましたか。(1=はい、全部。2=はい、一部。3=いいえ。8=該当しない)	<input type="checkbox"/>
7.6	患者はこれまでに腹部MRIスキャンを行なったことがありますか。(1=はい、Unitスタッフによる確認。2=地域スタッフによる報告。Unitのスタッフによる確認画像なし。3=いいえ。8=未施行)	<input type="checkbox"/>
	(「はい」の場合) 最初に腹部スキャンが行なわれた年月日を記入してください。(dd/mm/yyyy)	/ /
	(「はい」の場合) 所見を具体的に書いてください。	
7.7	(Unit外部の人によって、MRIに異常が認められた場合) 誰が異常スキャンを報告しましたか。	
	氏名:	
	住所:	

7.8 CSF結果（検査成績が得られないときには「8」と記入してください）		
第1回 CSF 採取年月日（dd/mm/yyyy）		/ /
結果	蛋白	<input type="text"/> . <input type="text"/> mg/dl
	グルコース	<input type="text"/> . <input type="text"/> mmol/L
	細胞数	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> count/mm3
	14-3-3	<input type="checkbox"/> （1=陰性、2=疑陽性、3=陽性）
	NSE	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> ng/ml
	S100b	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> ng/ml
	tau	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> pg/ml
Ig オリゴクローナルバンド	CSF	<input type="checkbox"/> 1=陽性、2=陰性
	血液	<input type="checkbox"/> 1=陽性、2=陰性
第2回 CSF 採取年月日（dd/mm/yyyy）		/ /
結果	蛋白	<input type="text"/> . <input type="text"/> mg/dl
	グルコース	<input type="text"/> . <input type="text"/> mmol/L
	細胞数	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> count/mm3
	14-3-3	<input type="checkbox"/> （1=陰性、2=疑陽性、3=陽性）
	NSE	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> ng/ml
	S100b	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> ng/ml
	tau	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> pg/ml
Ig オリゴクローナルバンド	CSF	<input type="checkbox"/> 1=陽性、2=陰性
	血液	<input type="checkbox"/> 1=陽性、2=陰性

7.9	患者は、これまでに異常な肝機能検査値を出したことがありますか。(1=はい、2=いいえ)	□
	(「はい」の場合) 具体的に何が異常だったかを下記に記入してください。異常値が出た最初の年月日を記入してください。	/ /
7.10	患者はルーチンの生化学検査や血液検査で異常値が見つかったことはありますか。(1=はい、2=いいえ)	□
	(「はい」の場合) 検査の詳細と見つかった異常について記入してください。	

<p>7.11 患者は脳生検を受けたことがありますか。 (1=はい、2=いいえ)</p> <p>(「はい」の場合) 結果はどうでしたか。 (1=海綿状変性の証拠は認められなかった。 2=Florid plaquesのない海綿状変性あり。 3=Florid plaquesを伴う海綿状変性あり。 4=結果未着。 8=脳 生検未施行)</p> <p>神経病理学者名:</p>	<input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>
<p>7.12 患者は、扁桃の生検を受けたことがありますか。 (1=はい、2=いいえ)</p> <p>(「はい」の場合) 結果はどうでしたか。(1=PrP免疫染 色の証拠はなかった。2=疑惑。3=PrP陽性。4=結果未 着。8=生検未実施。)</p>	<input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>
<p>8. 収集された検体</p> <p>8.1 血液: 一般用途の凍結  感染調査のため分離、凍結</p> <p>8.2 尿</p> <p>8.3 CSF</p>	<p>1=はい、2=いいえ 量 (mls)</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p>9. 患者分類</p> <p>9.1 現在入手できている情報によれば、患者の分類はどう なりますか。(1.0=CJD確実例。2.0=CJDほぼ確実例。 3.0=CJD疑い例。4.1=診断不確定例。4.2=非CJDほぼ 確実例。4.3=非CJD確実例。5=GSS)</p> <p>(患者が疑い例以上のCJDまたはGSSであると分類さ れた場合) 本疾患の症状は次のどれに当てはまります か。(S=弧発性CDJ。N=nvCJD。F=家族性CJD。I=医 原性CJD。G=GSS。8=該当しない)</p>	<p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p>

## 弧発性および変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の危険因子に関する 症例対照研究プロトコール

### 研究の目的

1. 弧発性および変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の病因を調べる
2. 弧発性および変異型 CJD を引き起こす物質の感染ルートを確定する

### 調査される病因の仮説

#### A. 弧発性およびまたは変異型CJD は、感染因子への暴露によって発症するという仮説

1. CJD 原因物質の感染は、次に示す1つまたは複数の罹患動物由来物質への暴露によって発生する：
  - i) 食事曝露
  - ii) 職業上の曝露
  - iii) 医療現場での動物由来マテリアルへの曝露
  - iv) 生きている動物への非職業的曝露
  - v) 上記以外の動物マテリアルへの曝露
2. 現在のところリスクであるとの報告はない医療上の処置を通じて、感染患者と感受性のあるヒトとの間で水平感染が起こる。例：輸血
3. 通常の日常生活の接触を通じて、感染患者と感受性のあるヒトとの間で水平感染する。例：糞口感染、空気感染
4. 妊娠中、または分娩時に感染母体から子へ感染する。

#### B. 弧発性およびまたは変異型CJD は、感染因子への暴露によって発症するのではないという仮説

1. ヒトの有機リン酸塩農薬への曝露により発症する。
2. PrP<sup>C</sup> が PrP<sup>RES</sup> へと特発的に構造変化を起こしたことが原因で発症する。

### 研究デザインの選択と正当性

症例対照研究は、上記に述べた仮説を検証するために行なわれる。このアプローチにより、疾患の様々な危険因子が同時に調べられる。現在のところ、すべての病型(弧発性、変異型)が調査できる方法はほとんどなく、本アプローチだけが複数の危険因子を調べられる実施可能な方法である。

### 症例の同定

症例の確定は、National CJD Surveillance Unit に対して「疑いのある症例」として直接報告されてきた症例、および死亡診断書のレビューをもとに行なわれる。神経内科医、神経病理医、および神経生理の専門家は、CJD の疑いのある症例を

## Appendix3

報告するよう依頼を受けており、また Office for National Statistics (統計機関)は、046.1 および 331.9 (第9回修正国際疾病分類による)とコーディングされた死亡診断書を Surveillance Unit に提出することになっている。これとは別のルートで Unit に紹介されてくる症例もわずかながら存在する。

### 症例の定義

「疑いのある症例」は、可能な限り生存中 CJD Surveillance Unit が派遣する神経内科医によって診察されることになっている。臨床症状、適切な検査からのデータ、および可能ならば神経病理学者の診察をもとに、疑いのある症例は、次の6つの1つに分類される：「CJD 確実例」、「CJD ほぼ確実例」、「CJD 疑い例」、「診断不確定例」、「非 CJD ほぼ確実例」、「非 CJD 確実例」。

確実例、またはほぼ確実例である弧発性および変異型 CJD と分類された症例だけが、本症例対照研究の症例となる。近年では疑いのある症例の70%が死後解剖されており、剖検結果から CJD 確実例と診断されることを銘記したい。今では、疑いのある変異型に対する神経病理学的剖検率はさらに高くなっており、死後解剖あるいは脳生検が行なわれなかった症例は52症例のうちたった2例だけであった。確実例、またはほぼ確実例である弧発性および変異型 CJD に分類のクライテリアは下記の通りである。

#### 弧発性 CJD 確実例

— 「florid plaques」がない海綿状の変性が神経病理学的に確認され

または プリオンたんぱく質(PrP<sup>Res</sup>)の存在が免疫細胞化学的に証明され

または 電子顕微鏡でスクレイパーと関係のある原線維が同定され

かつ この疾患特有の PrP 遺伝子の変異はなく、または一親等の家族に CJD 確実例/ほぼ確実例という記録がない。

#### 弧発性 CJD ほぼ確実例 (適切な神経病理学的検査結果がない場合)

— 進行性痴呆があり

かつ 特有な EEG(PSD)を示すか、または発病期間が2年以内で髄液 14-3-3 蛋白試験に陽性、

かつ 次のうち少なくとも2つが該当する：ミオクローヌス；視覚または小脳徴候；錐体路または錐体外路症候；無動無言状態

かつ 疾患特有の PrP 遺伝子の変異がなく、または一親等の家族に CJD 確実例/ほぼ確実例の記録がない。

#### 変異型 CJD 確実例

— 特有な「florid plaques」を伴う海綿状変性が神経病理学的に確認でき、進行性の神経精神医学的症状がある

## Appendix3

### 変異型CJD ほぼ確実例 (適切な神経病理学的検査結果がない場合)<sup>注意1</sup>

一 6か月以上にわたる進行性神経精神医学的症狀があり、ルーチン検査では別の診断名がつかず、かつ、ヒト由来の脳下垂体ホルモンや硬膜への曝露がなく、

かつ 扁桃生検で陽性、

または MRI スキャンで両側視床枕の高信号、かつEEGが弧発性CJDの典型的波形を示さず(あるいはEEGが施行されておらず)、かつ以下の5つのうち4つが該当する場合：早期の精神障害；持続性有痛性知覚障害；運動失調；ミオクロヌスカ舞踏運動(コレア)かジストニア；痴呆

注意： 上にあげた症例定義の一部あるいは全部は、今後新しい診断テストが実施されるようになれば変更になる可能性がある。

注意1：vCJD ほぼ確実例に対するクライテリアは、2000年2月3日にMRCで開催された会合で意見の一致をみた

#### 除外クライテリア

以下に述べる項目に該当するCJD 確実例またはほぼ確実例は、本症例対照研究からは除外する。ヒト由来の脳下垂体ホルモンまたは硬膜移植手術を以前受けたことがある場合。本疾患に特有なPrP遺伝子の変異を持っているか、あるいは一親等にCJD 確実例またはほぼ確実例と診断された者がいる場合。また、国外滞在中に弧発性CJDを発症した患者も本症例対照研究からは除外される。国外滞在中であっても変異型CJDの場合は、採用するか除外するかの決定は、ケースバイケースで行なわれる。

#### 対照群の選択

過去においては、患者と年齢(±4歳)および性別をマッチさせた病院対照がリクルートされていた。だが、病院対照のリクルートは、2つの理由から中止が決定された。1つは、本研究で調べることになっている最も重要な病因仮説が、「CJDの原因物質は医学的処置を通じて感染するかどうか」だからである。病院対照は、病歴に関して一般的な母集団全体を代表するとはいい難く、したがって、病歴に関する危険因子評価に際してバイアスを生じさせるかもしれない。2つ目の理由は、入院中の「疑いある症例」の訪問を極めて短期間の通知で行なっている現研究状況下では、病院対照のリクルートに際して厳重な手順をとることが非常に難しく、そのため、対照群の妥当性に関する疑惑を招きかねないからである。これらの対照に代わり、本研究に組み込む2種類のカテゴリーに含まれる個人のリクルートが提案され、それぞれ対照群としての役割を果たす：

1. 初めCJDの疑いあり症例とされた患者で、のちに、CJDではないことが確定した者：つまり、この疑いのあるCJD症例はCJD以外の症状も呈していた。(「非CJD 確実例」と確定された元「疑いのあるCJD 症例」)。
2. 患者と同一のGP(一般診療所)で治療を受けたとして登録されており、患者と同性、同年齢(±4歳)の者。弧発性CJD 症例については、症例1人につき、GP 対照1人。変異型CJD 症例の場合は、症例1人につきGP 対照4人。

これらの異なる2つの群をリクルートすることで、各群それぞれで見つかった所見にどの程度選択バイアスやリコールバイアスが発生したかが示唆され、比較が可能になる。(データ分析についてのセクションを参照)。



## Appendix3

### リクルートメントとインタビューの進め方

#### 疑いのある症例

生存中の疑いのある CJD 症例がサーベイランス Unit に紹介されてきたときには、研究登録者及び臨床看護師/リサーチ看護師が、患者家族が同席する病室に患者を訪問する。研究登録者及び臨床看護師/リサーチ看護師は、患者に面会する前にまず先に家族たちと会い、そのうちの 1 人に、臨床看護師/リサーチ看護師のインタビューを受け調査票に回答してもらう。このインタビューは、研究登録者が患者の容態や状態について家族と話し合ったり、家族からの質問に答えたりする前に行なわれる。このインタビューが行なわれている間、研究登録者は、患者を診察し、患者に関する記録をレビューし、患者担当の臨床スタッフと会い、患者の診察と検査様式の記入を完成する。臨床看護師/リサーチ看護師はインタビューに応じるために選ばれた家族に対するインタビューを終えると、この 1 人を含め他の家族と会うことになっている研究登録者と一緒にこれまでに得た情報を見直す。

さらに別のフォーム、すなわち最終報告様式もまた、生存中に診断できた疑いのある CJD 患者について作成することになっている。この様式は、すべての神経病理学的検査かつラボ検査の結果が出そろった後か、あるいは CJD ではないとの診断が確立されてから記入される。

紹介または死亡診断書によって、死亡した疑いあり症例が特定された場合は、患者記録、および剖検後の記録のすべてを集める。これらから得た情報、およびその後の問い合わせで判明した情報に基づいて、もし必要なら死後通知例報告様式を作成され、患者の分類が行なわれる。孤発性または変異型 CJD 確実例またはほぼ確実例と分類された患者の家族には連絡を取り、代表者 1 人にインタビューを行なう。神経内科医は臨床看護師/リサーチ看護師を伴ってその家族宅を訪問し、看護師は調査票を使って構造化インタビューを実施する。神経内科医は臨床記録を持参し、患者家族からのどのような疑問にも答えられるようにする。

疑いのある症例で、その後孤発性または変異型 CJD 確実例またはほぼ確実例と分類された患者は、本症例対照研究に症例として組み入れられる。疑いのある症例で、その後 CJD ではないと分類された患者(「非 CJD 確実例」)は、すでに述べた第一対照群として本症例対照研究に組み込まれる。これ以外のすべての疑いのある症例は、本試験からは除外される。

注意：患者が侵襲的な神経学的手術または眼科手術を受けていたことが判明した場合は、手術を行なった病院から患者記録を集めること。

#### 一般診療所 (GP) コントロール

疑いありとされその後の確定診断で孤発性または変異型 CJD 確実例またはほぼ確実例に分類された患者を診ていた GP とは、まず手紙によってコンタクトを取る。手紙には、本試験の目的や、なぜ GP が CJD 患者とコンタクトがあったかを説明する。GP は、患者家族へのインタビューの実施のために他の患者と接触し、医療記録をレビューすることに同意してくれるよう依頼される。同意が得られると、その施設に臨床看護師/リサーチ看護師が訪問し、CJD 患者と同姓で、生年月日も最も近いその GP 施設の患者 20 名を抽出し、住所、電話番号を GP 対照用定様式に記入する。GP 施設は、選出された患者に向けた症例対照研究の紹介と説明の手紙を出してくれるよう要請される。(本プロトコールのもとで、対照になるともまだ決まっていない対照候補者多くと連絡をする必要はないので、この時点で対照候補者全員に要請レターが出されるわけではない)。要請レターの標準的な文章が GP に渡される。GP 施設から最初の手紙が届いてから、サ

## Appendix3

サーベイランス Unit のスタッフからの手紙が対照候補者に送られる。その手紙には研究の目的と性格の説明、インフォームドコンセントが欲しいこと、適当な家族に合わせてもらえるかどうかの問い合わせが記されている。コントロール候補者は、その家族に本試験のことを話しておいてくれるよう、その家族とサーベイランス Unit が会うことに同意して欲しくインタビューを行ないたいと言っていることを伝えてもらう。コントロール候補者には順番に連絡が行き、適度なレベルで親しい親族が見つかり、試験への参加を受け入れてくれる十分な人数<sup>注2</sup>がそろうまで行なわれる（弧発性の場合1名、変異型の場合は4名）。同意した親族にはその後、臨床看護師／リサーチ看護師が自宅か仕事場に訪問し、患者家族に行なったのと同じ調査票を使ったインタビューを実施する。次に対照の無作為サブサンプルに対して、インタビュアー看護師は近い回答者から得た情報の「有効性」を評価するため調査票を使って直接インタビューする。

注意2：リサーチ看護師は、初めは年齢、性別がマッチする10名の個人をリストアップする。もし、この数が必要な対照を提供するのに充分でないときには、さらに増やされる。最大20名まで増やされている。

臨床看護師／リサーチ看護師は症例、対照双方の家族とのインタビューを終えたら患者のGPを訪問し、そのGPによって記録されてきた症例及び対照の外科処置や治療薬に関する診療記録からGP医療記録様式を完成させる。サーベイランス Unit はウシ由来の物質を含む薬剤リストを入手し、これにGP医療記録様式から得られたデータと突き合わせる。

注意：GPの患者として年齢と性別をマッチさせて登録された患者は全員、たとえ現在の病状がどうであろうと本研究への参加資格がある。よって、上に記した方法に従ってGPのリストに選ばれた患者がこのときまたま入院しているとしても、この患者は試験への参加適格者である。

### 家族の選択クライテリア

CJDの疑いのある患者自身にはインタビューすることはできないので、代わりに家族の誰かにインタビューを行なわれなくてはならない。症例、対照双方から得られた情報の比較可能性を最大限にするために、対照に関する情報もまた家族にインタビューして得なくてはならないが、症例の情報提供に応じた家族とできる限り同じ「親等」にしたい。次の5つの「親等」がある：配偶者、親、子ども、兄弟姉妹、これ以外。

### データ分析

症例と対照の比較は、調査票とGP医療記録様式に記録されたデータのみに基づいて行なわれる。検討されたほとんどの曝露（例えば、食事、職業上の、医療上の）に関しては、マッチングした症例-対照に関する標準的な統計手法が用いられる。まず、症例の曝露と各対照群の曝露を比較した不一致項目の表を準備する（注：分析は、弧発性、変異型のそれぞれに分けて行なうこと）。次に、ロジスティック回帰(コントロール群1-「非CJD 確実例」)と条件付きロジスティック回帰(コントロール群2-GP 対照群)が、各曝露のオッズ比を推定するのに使われる。もし適当と判断されれば回帰モデルに可能性のある交絡因子を含めることによって、交絡は制御される。各対照群の結果は選択バイアスやリコールバイアスの証拠がないかどうか比較される。予想されていることではあるが、対照群1の方は2群の中でもリコールバイアスに対して影響を受けにくい。特に食事歴については影響を受けない。一方、コントロール群2(GP 対照)の方は、過去の病歴について選択バイアスの影響を受けにくいことは予測されている通りである。

本原稿執筆時点、2人の患者だけが変異型CJD ほぼ確実例と最終分類されただけである。もし、今後、変異型CJD 症例のかかなりの割合がほぼ確実例とだけ分類されるようならば、分析は、ほぼ確実例を含んだ場合と、含まない場合とで2セット行なわれるようになるだろう。

## Appendix3

感染物質が日常的な接触でヒトからヒトへ感染するとの証拠を探すには、Pike と Smith の方法を用いて生涯の居住歴の分析を行なわれる。

### Appendix. 特定の病因仮定調査のために収集されるべきデータの概要とその限界の考察

#### 仮定 A.I.i (感染動物由来物質への食物による曝露)

調査票にはセクション(5)があり、このセクションでは食事に関する質問をしている。このアプローチには多くの重要な問題点がある：

- 情報は代理の回答者から得られる (測定誤差が入りやすい)
- われわれが知りたいのは、現在の食事に関する情報ではなく数年前(何年前かはまったくわからない)の食事に関する情報である (測定誤差が入りやすい)。
- ビーフや家畜の肉からつくられた製品を食べることによって CJD を発症するのではないかという仮定は広く知られている(リコールバイアスを生みやすい)。これを避けるため、われわれはインタビュー時に CJD の疑いありとされ、のちに CJD ではないと診断された患者を対照群として使う)
- どの食物が最も感染物質を多く含むかがいまだ不明なため、質問の的を絞ることが難しい。

注意： 比較的遠い過去に関する食事のデータを収集することは難しい (回答者は、過去の食事より現在の食事をより反映した回答を出しやすいとされている) ため、今では調査票の食事セクションは、ほぼ 1985 年以降の食事歴に限っている。

#### 仮定 A.I.ii (感染動物由来物質への職業上の曝露)

調査票のセクション(8)は、職業歴を問うものである。患者の生涯の職業歴が、コントロール群のそれと比較される。代理回答者から患者の全人生の職業歴を聞き出す方法は測定誤差が入りやすいが、食事に比べたら誤差はごく小さくて済む。特定の職業上の曝露の詳細に関する質問は調査票のセクション6で行なわれる。

#### 仮定 A.I.iii (動物由来物質への医療上の曝露)

過去の医療上の曝露に関しては調査票のセクション(3)で質問する。代理者からのインタビューの回答というこのような方法でのデータの収集には、相当の測定誤差が入りやすい。これを避けるために、この方法に加えて、データを直接 GP の記録(GP 医療記録様式)からも集める。必要に応じて、さらなる詳細情報は病院の入院記録から得てもよい)<sup>注3</sup>

注意3： 病院の患者記録からのデータは、症例が GP 対照と比較された場合を含むと、バイアスを生じやすい。その理由は、以前の医療歴の観点からの患者とコントロールとの比較は、家族とのインタビューで得られたデータと GP の医療記録から得たデータに限定されるからである。

## Appendix3

### 仮定 A.1.iv (生きた動物への非職業的曝露)

非職業的な生きた動物への曝露(家庭で飼われているペットも含む)は、調査票のセクション 6 で質問される。代理回答者の記憶による情報はいくぶんかの測定誤差を含みやすく、またリコールバイアスが存在している可能性がある。リコールバイアスの存在の可能性は、対照群 1 (初め疑いありケースで、のちに CJD ではないことが判明したケース)を使うことによって避けることができる。

### 仮定 A.1.v (動物由来物質へのその他の曝露)

この曝露もまた調査票のセクション 6 で測定されるが、蹄や角、骨粉などの製品に対する曝露に関する質問を含む。代理回答者はこのような質問に正確に答えるのは難しいと感じるかもしれない。相当な測定誤差が生じると考えられる。しかし、曝露を確認する回顧的研究においては、このような問題を軽減する方法は、ほとんど、あるいはまったくない。

### 仮定 A.2 (医療処置による水平感染)

仮定 A.1.iii の記述を参照。

注意：CJD 感染物質の水平感染仮説は、緑内障の検査を行なう眼圧測定を通じてというものである(医原性感染の CJD の 3 件までが、角膜移植を通じて発症したと考えられている)。しかしながら、代理回答者から眼圧測定に関する有益な情報を得ようというのは、不可能とまでは言えないが、難しいと思われる。そのため調査票にはこの手技に関する質問は含まれていない。

### 仮定 A.3 (通常の接触による水平感染)

弧発性および変異型 CJD が患者から別のヒトへ直接感染し、集団の中に現在のレベルを保持しているという考えは、臨床症状を呈しない無症状のキャリアはそれほどいないという事実がある以上、かなり信じ難い。(とはいえ、そのような感染が皆無という意味ではない)。一方、年間発生率が非常に高かったパプアニューギニアにおけるクールーの経験からすると、感染物質がその集団に広く広がっていたとすると、CJD の発症症例例数はもっと多かつたはずという考えに至る。ほとんどの感染者(そして、感染力を持っている)個人が無症状のままであるとしたら、無症状感染の検査がない中で通常の接触によってヒトからヒトへの感染を検出するのはきわめて難しいだろう。調査票のセクション 4 には、CJD 患者との社会的接触についての設問がある(設問 44)。しかし、このような方法によって収集された情報では、かなりの確率でそのような接触が見落とされると思われる(測定誤差)。さりとて、これを避ける方法はたぶん、ない。社会的接触に関する質問に加えて、生涯どこに住んだかの住居歴データも、症例、対照双方について収集される。これらのデータは分析され、患者達が生存中、予想されていたよりもずっと多く、何回かお互いに隣近所に住んだかどうかをみる。これが陽性であると、ヒトからヒトへの感染も示唆しうる。

CJD を発症させる感染物質が性的接触によって感染するという証拠は、まったく挙がっていない。夫と妻、双方に CJD が発症しているケースはこれまでのところない。パプアニューギニアの場合、成人におけるクールーの分布には、大きな性的かたよりが見られ、女性の死亡率は男性の死亡率よりずっと高い。もし性的接触が大きな感染ルートだとしたら、このようなパターンは決して見られない。これらのことを基にすると、CJD が性的接触によって感染するという仮定は

## Appendix3

ほぼありそうもないと考えられる。妻と夫の両方が感染しているペアがあるかどうかは、調査票の設問 4 で調べる家族歴から判明する。われわれは、人生の全過程における性遍歴に関するデータを収集するつもりはない（たとえ、そのようなデータが代理者から得ることができるにしても）

### 仮定 A.4 (垂直感染)

弧発性 CJD の母から子への感染例は見つかっていない。（つまり、変異を起こした PrP 遺伝子は見つかっていない）。このため、垂直感染は、大多数が無症候感染でもない限り、これまで重要な感染機序とは考えられていない。無症候感染の患者を検出する検査法はない。変異型 CJD の患者年齢がより低いということ（これはリプロダクティブ期にある女性に關係する）は、感染物質の垂直感染の可能性に対するこれまでの考え方をひよっとすると変えるかもしれない。しかし、パプアニューギニアのクールーに関するデータ、すなわちリプロダクティブ期にある女性が多数感染しているということは、クールーの感染源であった葬式での儀式を廃止して以来、感染母に生まれた子どもに感染例は見つかっていない。母子ともに感染している例は、いとすれば調査票のセクション 4 により見つかるはずである。もし、そのような母子例が見つかったら、片方、あるいは双方の PrP 遺伝子のゲノタイプの確認が必要となる。PrP 遺伝子の変異のない母子感染例が確認されても、これは垂直感染の証拠とはならない。このような母子双方の感染は、例えば、食事といったような、共通の感染物質に曝露されたのかもしれない。

### 仮定 B.1 (有機リン酸塩農薬への曝露)

調査票セクション 6 は、農園での有機リン酸塩農薬への曝露に関する質問である。代理回答者からデータを得ることに関する注意は例によって例のごとくである。

### 仮定 B.2 (新生代の菌)

不可能とまでは言わないまでも、この仮説を直接支持する証拠を疫学的に集めることは困難である。この仮説に対する間接的支持は、上記に概略を述べた他の仮説 (A.1-4, B.1) を支持する証拠が提示できなかった時に生まれるかもしれない。

## 調査票

1.	同定情報	ID番号	□□□□□
1.1	対象者の氏名は？	名前 名字 その他	
1.2	対象者の状況は？ (1=CJD確実例／ほぼ確実例。2=病院コントロール(病名を具体的に)。3=GPコントロール)		<input type="checkbox"/>
	対象者がCJD(の疑い例)である場合、インタビューが行なわれた日に患者は生存していましたか。(1=はい、2=いいえ、8=該当しない)		<input type="checkbox"/>
1.3	あなた(回答者)の氏名は何といいますか。	名前 名字	
1.4	あなた(回答者)と(対象者)との関係はどのようなものですか。(1=配偶者、2=息子/娘、3=甥/姪、4=兄弟姉妹、5=いとこ、6=父/母、7=患者自身、8=その他)		<input type="checkbox"/>
1.5	あなたは(対象者)を知ってどれくらいになりますか。対象者を知った年(西暦年)を記入してください。		□□□□
1.6	あなた(回答者)の住所		
	通り:		
	町:		
	郵便番号:		
	電話番号:		

Appendix 4

1.7 面接が行なわれた年月日 (dd/mm/yyyy)	/ /
1.8 面接が行なわれた場所 (1=病院、2=自宅、3=他)	<input type="checkbox"/>
1.9 面接の順序: (1=前、2=家族との話し合いの後、8=回答なし-対照)	<input type="checkbox"/>
1.10 面接者氏名:	

2.	<b>対象者情報</b>	
2.1	対象者の性別 (1=男、2=女)	<input type="checkbox"/>
2.2	(対象者の)生年月日 (dd/mm/yyyy)	/ /
2.3	(対象者が)生まれた国(1=イングランド、2=ウェールズ、3=スコットランド、4=北アイルランド、5=その他 )	<input type="checkbox"/>
2.4	(対象者の)人種(1=白人、2=北アフリカ、3=その他のアフリカ、4=アフロカリビアン、5=アジア、6=その他 )	<input type="checkbox"/>
2.5	(対象者の)婚姻歴(1=独身、2=結婚、3=死別、4=離婚、5=別居、6=同棲)	<input type="checkbox"/>
2.6	(対象者が女性で、結婚しているか、していた場合)、名字が現在のものと異なる場合は、結婚前の名字を記入してください)	
2.6	(対象者の)現在の自宅住所はどこですか。(対象者死亡の場合は)病気になる前の(対象者の)最後の住所はどこでしたか。	
	ハウス名、通り 番地	
	町	
	国名	
	郵便番号	
2.7	(対象者の)利き手はどちらですか。(1=右利き、2=左利き、3=両手利き、4=不明)	<input type="checkbox"/>
2.8	(対象者の)フルタイムの教育を受けた年数(一般の学校、単科大学、総合大学を含む)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>



3. 病歴	
3.1 1980年以降、(対象者は)虫歯の詰め物以外、歯の治療を受けましたか。例: 抜歯、根幹清掃。(1=はい、2=いいえ、ただし回答者の知る限りにおいて)	□
<p>(「はい」の場合) 治療年月日、治療の詳細について記入してください。</p>	
<p>(「はい」の場合) 治療した歯科医の氏名と住所を記入してください。</p>	
3.2 (対象者は)医療上の理由、または美容上の理由でコンタクトレンズを使っていますか。(眼の色を変えるための使用も含む)(1=はい、2=いいえ、ただし回答者の知る限りで)	□
<p>(「はい」の場合) どこで合わせてもらったか/購入したか、その年月日もあわせて記入してください。</p>	
3.3 (対象者は)目の手術や傷の縫合を含む手術を受けたことがありますか。(疑い例または病院対照例に対する現在の疾患に関連する手術は除いてください)(1=はい、2=回答者の知る限り、ない)	□
<p>(「はい」の場合、手術年、病院名、手術名を記入してください)</p>	
<p>(「はい」の場合) 手術の総回数を記入してください(88=該当しない)</p>	□□

3.3 (続き) 各タイプの手術につき、行なわれた手術回数、最初に手術が行なわれた年、最後に手術が行なわれた年を記入してください。そのタイプの手術を受けたことがなければ、回数の欄に「0」と記入し年の欄には「8888」と記入してください。もし手術が1回のみの場合、回数欄には「1」を、最初の年欄には受けた年を、最後の年欄には「8888」を記入してください。

神経疾患:	回数	<input type="checkbox"/>
	最初の年	<input type="text" value="□□□□"/>
	最後の年	<input type="text" value="□□□□"/>
眼:	回数	<input type="checkbox"/>
	最初の年	<input type="text" value="□□□□"/>
	最後の年	<input type="text" value="□□□□"/>
耳:	回数	<input type="checkbox"/>
	最初の年	<input type="text" value="□□□□"/>
	最後の年	<input type="text" value="□□□□"/>
腹部:	回数	<input type="checkbox"/>
	最初の年	<input type="text" value="□□□□"/>
	最後の年	<input type="text" value="□□□□"/>
整形外科:	回数	<input type="checkbox"/>
	最初の年	<input type="text" value="□□□□"/>
	最後の年	<input type="text" value="□□□□"/>
その他	回数	<input type="checkbox"/>
	最初の年	<input type="text" value="□□□□"/>
	最後の年	<input type="text" value="□□□□"/>

<p>3.3 (続き) (対象者は)扁桃を摘出していますか。(1=はい、2=回答者の知る限り、していない)</p> <p>(「はい」の場合)手術年と病院名を記入してください</p> <p>(対象者は)虫垂摘出手術を受けていますか。(1=はい、2=回答者の知る限り、していない)</p> <p>(「はい」の場合)手術年と病院名を記入してください</p>	<p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p>
<p>3.4 (対象者は)臓器移植を受けたことがありますか。角膜移植、骨髄移植を含む。(1=はい、2=回答者の知る限り、ない)</p> <p>(「はい」の場合手術年、病院名、移植された臓器を記入してください)</p> <p>各タイプの移植につき、1=はい、2=いいえ(ただし、回答者の知る限りでは)を記入してください。「はい」の場合は、移植年を、「いいえ」の場合は、「8888」と記入してください。</p>	<p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> 角膜 □□□□</p> <p><input type="checkbox"/> 骨髄 □□□□</p> <p><input type="checkbox"/> 腎臓 □□□□</p> <p><input type="checkbox"/> 肝臓 □□□□</p> <p><input type="checkbox"/> その他 □□□□</p>

<p>3.5</p>	<p>(対象者は)輸血を受けたことがありますか。(疑い例では、現在の疾患に関連した輸血は含まない) (1=はい、2=いいえ、回答者の知る限りにおいて)</p> <p>(「はい」の場合、年、病院名、輸血の理由を記入してください。)</p>	<p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 輸血総回数</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 最初の年</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 最後の年</p>
<p>3.6</p>	<p>(対象者は)アルブミン、または免疫グロブリンの輸注を受けたことがありますか。(疑い例については、現疾患に関連する輸注は含まない) (1=はい、2=回答者の知る限りにおいて、ない)</p> <p>(「はい」の場合、年、病院名、製品名、理由を記入してください。)</p>	<p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 輸注回数</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 最初の年</p> <p><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 最後の年</p>
<p>3.7</p>	<p>(対象者が)輸血のドナーになったことはありますか。(1=はい、2=回答者の知る限りにおいて、ない)</p> <p>(「はい」の場合、その年月日と場所を記入してください。)</p>	<p><input type="checkbox"/></p>