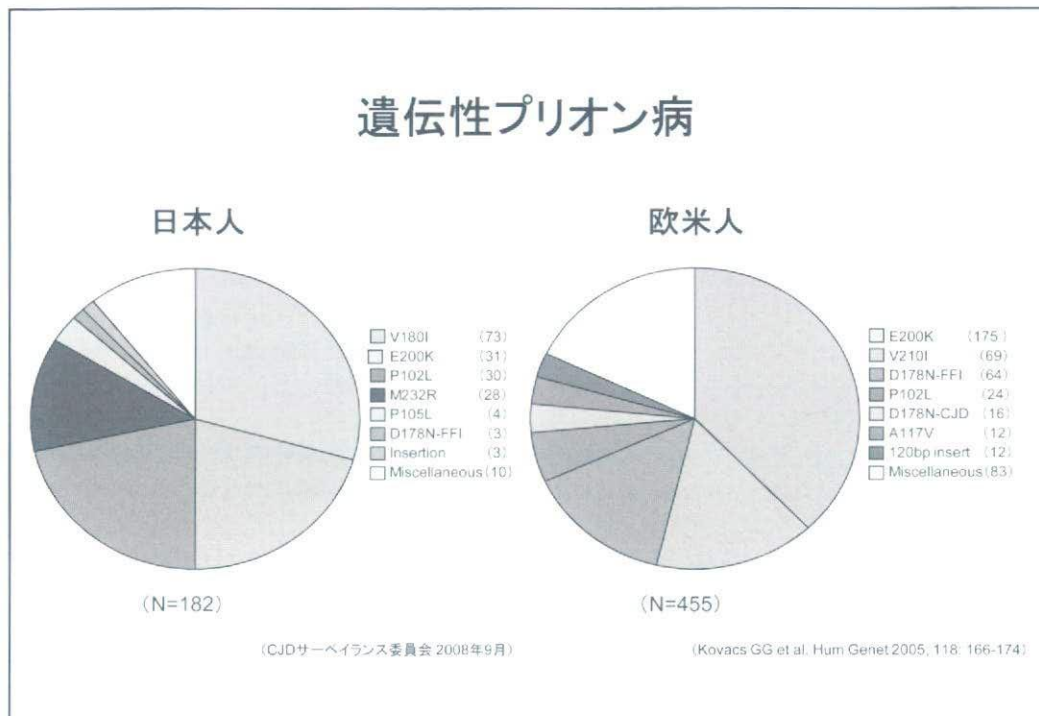


遺伝性プリオン病の臨床病型

- (1) 家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(家族性CJD)
R148H, Q160stop, D178N-129V, V180I(長期, 低浸透率, 日本特有), T183A (経過2-9年), T188A(高齢発症), T193I, E196K, E200K-129M, E200K-129V, V203I, R208H, V210I(低浸透率), E211Q, M232R, Codon51-91 ins
- (2) ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病(GSS)
P102L(失調, 経過約5年), P105L(痙性麻痺, 経過7-11年, NFT), G114V(若年発症, 痴呆, 経過1-4年), A117V(経過1-11年), G131V, M187R, H187R(経過8-12年, curlyPrP), F198S(経過3-11年, NFT), D202N, Q212P, Q217R(経過4年以上, NFT), Codon51-91 ins
- (3) 致死性家族性不眠症(FFI) D178N-129M
- (4) その他 Y145stop(認知症, 脳血管のPrPアミロイド, 経過21年)



獲得性 (感染性) プリオン病 (Environmentally-acquired prion diseases)

1. クールー (kuru)
2. 医原性CJD*

Dura mater graft (日本123, 仏13, ...)	196例
Growth hormone (仏107, 英51, 米26, ...)	194
Neurosurgery (1950~60年代)	4
Gonadotropin	4
Corneal transplant (1974, 1997)	2
Stereotactic EEG (1970年代)	2
Blood transfusion (全てvCJD)	3
3. 変異型CJD (vCJD)

(*Brown P, et al: Neurology 67: 389-393, 2006)

硬膜移植後CJD

調査の種類と症例数

・ 全国調査 (1996年)	43例
・ 類縁疾患調査 (1997~1999年)	17例
・ その後に硬膜移植が判明	3例
・ サーベイランス (1999~2008年)	69例
・ 合計	132例
	(男: 53 女: 76)

原因疾患

・ 腫瘍	60例
・ 出血	21
・ 顔面痙攣	19
・ 動脈瘤 (未破裂)	9
・ 三叉神経痛	7
・ 奇形	6
・ 血腫	6
・ 外傷	4
・ 後縦靭帯骨化症	1

使用商品

- ★129例中117例で判明
- ★判明したすべての例が、Lyodura
- ★Tutoplastが明らかなケースはない

(CJDサーベイランス委員会、2008年2月)
(MMWR Oct. 24, 2008 ;57(42) : 1152-1154)

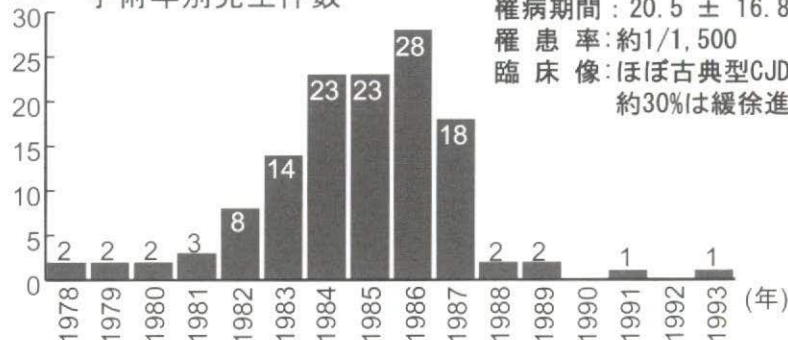
硬膜移植後CJD

- 1973年 ヒト硬膜輸入開始
- 1987年 米国で第1例目報告
アルカリ処理硬膜利用可能
- 1991年 日本の第1例目報告
- 1997年 ヒト硬膜の使用禁止

臨床的特徴 (n=132, 2008年2月)

移植時年齢: 43.9 ± 15.1 歳
男: 女=53: 76
発症年齢: 57.2 ± 15.8 (15~80) 歳
[孤発性CJD: 67.4 ± 9.6 歳]
潜伏期: 11.6 ± 5 (1.2~24.9) 年
罹病期間: 20.5 ± 16.8 ヶ月
罹患率: 約1/1,500
臨床像: ほぼ古典型CJDと同様
約30%は緩徐進行性, PSD(-)

(人) 手術年別発生件数

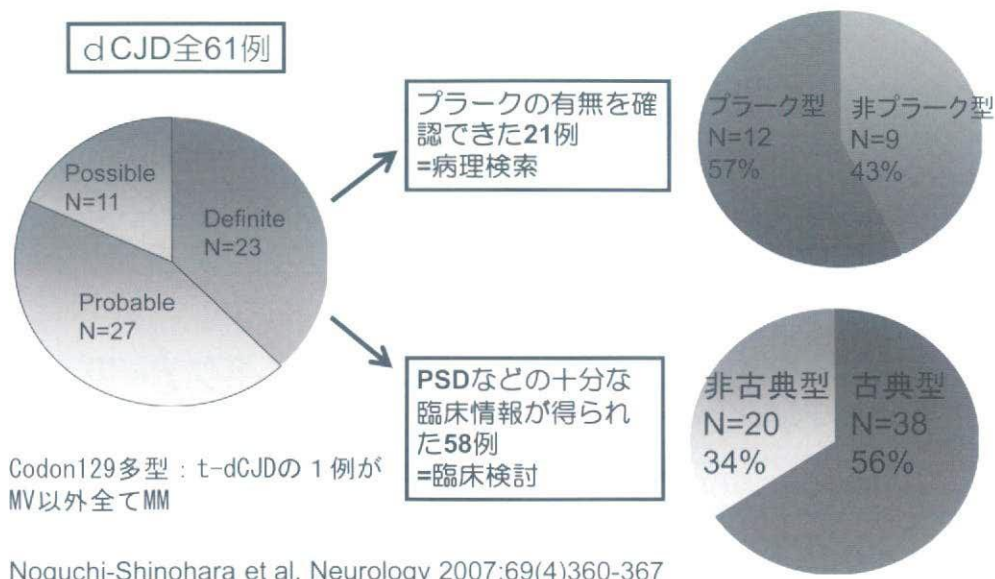


CJD 2次感染予防対応事例

事例#	対応年	同一手術器具使用者	告知者
1	2004	11 名	11 名
2	2005	23	10
3	2005	12(8+4)	12
4	2006	7(6+1)	7
5	2006	0	0
6	2007	4	2
7	2007	28	22
8	2008	23	21

(厚生労働省、2008年7月)

硬膜移植後CJDの病型



びまん性肺疾患に関する調査研究班
における
WEB患者登録制を用いた調査研究

東北大学大学院 医学系研究科
内科病態学講座 呼吸器病態学分野
海老名雅仁

びまん性肺疾患に関する調査研究班

1. 患者登録システムの目的:

- ① 特発性間質性肺炎の急性増悪症例のレトロスペクティブスタディ: 班員臨床施設を中心とした専門機関における10年間の症例を集約する。
- ② 特発性間質性肺炎患者のプロスペクティブスタディによって患者経過の全体像を把握する。

特発性間質性肺炎のWEB登録の目的

現行の臨床調査個人票の目的は治療費補助であり、軽症の患者の把握、あるいは補助が必要でなくなった患者の調査ができない。



1. 特発性間質性肺炎、なかでも予後が悪い特発性肺線維症の初期症状を明らかにする。
2. 全臨床経過を明らかにすることで、急性増悪の頻度、肺癌の発症等、特発性間質性肺炎の病態を明らかにする。
3. 特にf-NSIPとUIPの関係や治療の奏功性/予後を比較する。
4. 将来的に早期治療開始/予防効果等を模索する。

実施計画書 (倫理委員会提出用資料)

I 課題 特発性間質性肺炎患者の臨床情報のWEB登録

II 研究等の概要

特発性間質性肺炎は難治性で知られる特発性肺線維症を中心に7疾患からなり、その第4次診断基準は、厚生労働省と日本呼吸器学会との合同作業によって最近定まるに至った。これらの間質性肺炎患者の、ことに特発性肺線維症患者の全臨床経過に関しては、世界的にも情報が極めて少なく、これらの疾患の早期病変から疾患への進行、治療開始時期の特定を不明にしていることが問題視され始めている。我国では現在これらの患者の一部の臨床情報は、厚生労働省の個人票として集められている。個人票の本来の目的は医療費補助であり、この特発性間質性肺炎では1-4段階の重症度のうち3度以上の患者のみが登録されている。しかし、この患者情報のみでは死亡時期の情報や治癒して医療費補助対象外となった患者情報が得られない。

そこで厚生労働省のびまん性肺疾患研究班(研究代表者 貫和敏博教授)関係施設が中心となって、臨床症状が軽度の早期段階からの特発性間質性肺炎患者の臨床全経過の経過をWEB登録していく制度を構築した。本研究はこのWEB登録情報からこれらの臨床経過を明らかにしていくことを目標としている。

＜研究の意義・目的＞

特発性間質性肺炎は労作時呼吸困難などの呼吸器症状が発現した段階で、胸部画像所見や呼吸機能、さらに病理所見などから診断される。その結果としてすでに病状がかなり進行している状態で診断され、診断された時点からの予後は2-3年とされる。自覚症状がないものの、蜂巣肺など画像所見で異常所見が現れている段階の患者は、がん検診などで偶然に捉えられることがある。これらの患者の病状がすべて同じように進行するのであれば、症状が軽微の段階で治療に入るべきであるうし、もしその一部の患者のみが病状が進行するのであれば、その患者を識別するための診断法が必要となる。本研究目的は、全国の専門医療機関が共同して、特発性間質性肺炎患者の病態がどのように進行するのかその自然経過をみること、どれほどの治療効果を認めるのか、など患者の臨床情報を収集することによって、早期診断法や予防治療の確立することを目標としている。

WEB登録の際には患者本人あるいは家族の同意を受けると共に、患者自身の個人情報保持に十分留意する。具体的には患者情報はパスワードの登録を受けた医療従事者(ユーザー)がWEB入力するが、患者の名前、住所などの患者の個人情報を入力されず、内容から患者個人と同定することが不可能になっている。

＜実施計画＞

厚生労働省のびまん性肺疾患研究班の関連医療施設(約30施設)において平成17年1月1日より5年間に診断を受けた特発性間質性肺炎患者の臨床情報を登録する。登録内容は年齢、性別、初診の状況、臨床症状から始まり、画像所見、呼吸機能所見などの所見を書き込むようになっている。内容は1年に1回更新し、患者の経過を5年間観察する。

患者説明文書

特発性間質性患者様へ

厚生労働省研究班関連施設による登録制度へのご協力をお願い

特発性間質性肺炎はその病態に不明な点が多く残され、厚生労働省の難病(特定疾患)に指定されている難しい病気です。少しでも早く病気の原因を解明し、有効な治療法を開発する必要がありますが、患者様の数はそれほど多くないため個々の病院で患者様を見ているだけではなかなか病気が克服されませんでした。そこで厚生労働省研究班(難病疾患対策事業 びまん性肺疾患研究班)では、国内の呼吸器疾患専門施設が共同して、より多くの患者様に御協力頂き、皆様がどのように診断され治療されているのか、そしてどのような臨床経過をたどられているのか経年的に調査させて頂き、病気の実態を知ると共に検査や治療の有効性などを明らかにするために、登録制度を設定いたしました。皆様一人一人の御協力により、難病である特発性間質性肺炎の日本での現状が明らかにされ、最終的には病気を克服したいと思っております。

御協力のご同意をいただいた場合、お名前や病院の患者番号(ID番号)がわからない状態(匿名化)で登録させていただき、皆様の診療情報の一部を調査させていただきます。その後5年間、経年的な診療情報の一部を調査させていただきます。皆様には余分な検査、労力、費用などのご負担やご迷惑がかかることはございません。解析にあたって皆様の診療情報は完全に匿名化された番号で扱われますのでプライバシーは保護されます。また集められた診療情報が勝手に他の目的に流用されることはございません。

全国レベルでこのような大規模な調査を行い解析するのは、難病克服にとって極めて重要なことなのですが、まずは皆様のご同意を頂くことが第一歩となります。もちろん調査研究に御協力いただけるかどうかは皆様のご自由であり、ご協力頂けなくても患者様に不利益になることはございません。ご同意頂いた後に撤回することも可能です(その場合はそれ以降の調査は行いませんが、それまでのデータとすでに公表されたデータを廃棄することは出来ませんのでご了承下さい)。難病の克服には、患者様ご自身にお一人でも多く御協力していただく事が必要です。

なにとぞご理解の上、宜しくお願い申し上げます。ご同意いただけるならば同意書に署名をお願い申し上げます。なにか不安に思うことご質問がございましたら担当の先生にご相談下さい。

研究代表者
厚生労働研究費 難病疾患対策事業
びまん性肺疾患研究班 主任研究者

サーバー管理

専用のWEBサーバー等は、データセンター(ナイフィックス株式会社内)のサーバー室に設置され、部外者は入室できません。サーバーは、サーバー管理者によって定期的にバックアップ、ウイルスチェック、Windowsの更新、サーバーへのアクセスログ監視等が実施され、外部からの不正侵入やウイルス感染、データの消失に備えています。インターネットへの接続は、ファイアウォールを介して外部の攻撃からデータセンター内ネットワークを守り、セキュリティを確保しています。電圧降下・瞬時停電・電圧変動などの様々な電源トラブルに備え、UPSもサーバー毎に設置しトラブル時は自動シャットダウンソフトが起動し機器やデータを保護します。

SSLによる暗号化通信

WEBサーバとクライアントのブラウザ間の通信は、128ビットSSLで暗号化されます。このSSL機能によって、WEBサイトからの発信データ改ざんの防止やユーザー(ブラウザ)の入力・送信データのプライバシー保護を実現しています。

RDCシステムへのアクセス管理

RDC(Remote Data Capture)システムへアクセスするためのユーザーアカウント、パスワード、RDCシステムへアクセスするためのURLは、データセンター(ナイフィックス株式会社内)で認証された施設に対してのみ発行され、管理されています。他施設で登録された患者情報にはアクセスできません。またこれらの情報漏えいによる不正アクセスを防ぐため、パスワードを定期的に変更していただくよう、データセンターよりパスワードが期限切れとなる施設宛にはパスワード変更をお願いするメールが送られます。



びまん性肺疾患に関する調査研究班

2. データの収集方法

- ① 選択・除外基準: 班が中心となって作成した新しい診断基準による
- ② 収集項目と間隔: 多岐にわたる詳細な臨床情報と1年毎の情報入力(生命予後が悪い)
- ③ 発生源での入力者: 主治医・責任医師
- ④ 紙ベースかWeb ベースか: WEBベース
- ⑤ 参加施設(数等): 16施設約300症例

びまん性肺疾患に関する調査研究班

3. データの管理体制

- ①管理している場所: ナイフィックス株式会社
(主任研究者の所属施設長との契約)
- ②データマネージメント要員: 兼任
- ③データマネージメント: 班の専門委員会からの依頼をうけてナイフィックス株式会社がとりおこなう
- ④統計担当者: ナイフィックス株式会社

びまん性肺疾患に関する調査研究班

4. これまでの登録状況と問題点

- (1)登録は一般になかなかすすまず、研究報告会直前になって多くの入力となされる傾向にある。
- (2)入力が専門的判断を求められ煩雑であること(正確な診断名・治療効果の判断など)。
- (3)入力している責任医師は一般に極めて多忙な立場にある
- (4)患者同意が外来受診日の関係などで遅れる場合がある

びまん性肺疾患に関する調査研究班

5. これまでのフォローアップ状況と問題点

- (1) 継続入力がされにくい
- (2) 新たな患者情報の入力は初年度よりも際立って悪い傾向にある
- (3) 強いモチベーションが必要

びまん性肺疾患に関する調査研究班

6. データの公表実績:

- ① 急性増悪のレトロスペクティブスタディ:
研究班の年次報告書(平成18年度)
英文論文化を進行中
- ② 特発性間質性肺炎患者のプロスペクティブ
スタディ:
研究班の年次報告書(平成19年度)
以後毎年、途中経過のかたちでまとめていく

びまん性肺疾患に関する調査研究班

7. 研究資金および研究費(データ入力謝礼金等の配分)

調査研究費から割り当て

- ① レトロスペクティブスタディは休日半日分
 - ② プロスペクティブスタディは休日1日分
- 入力者(医師)に振込みかもしくは研究費負担

びまん性肺疾患に関する調査研究班

8. データベースの維持・管理についてのご苦労と問題点、厚労省への希望事項など

- (1) データ管理が財政的にきわめて負担になる。
- (2) もちろん個人が特定されない患者情報ではあるが外部の施設にデータ解析を委託するのには抵抗がある

厚労省内にぜひともデータ管理の部署の設置をお願いいたします

施設別エントリー数

施設名	2005年	2006年	2007年	総計
01 東北大学病院	2	5	32	39
02 公立陶生病院	1	22	45	68
03 天理よろづ相談所病院	0	31	25	56
07 独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	1	3	2	6
08 浜松医科大学	0	7	2	9
09 広島大学大学院医歯薬学総合研究科	0	4	0	4
10 札幌医科大学医学部	0	22	6	28
15 東京医科歯科大学	0	2	0	2
16 東京医科大学病院	0	6	15	21
17 獨協医科大学	0	1	0	1
20 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	0	0	10	10
22 名古屋大学医学部附属病院	0	1	6	7
24 九州大学大学院医学研究院	0	4	0	4
27 福島県立医科大学	0	0	14	14
28 日本医科大学付属病院	0	0	1	1
29 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	0	19	4	23
総計	4	127	162	293

・集計は年度ごとに行っています。

「難病患者登録システム」に関するヒアリング
2008/11/4 於:東京

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
「難治性肝・胆道疾患に関する研究」班

難治性肝・胆道疾患に関する研究班

主任研究者

鹿児島大学医歯学総合研究科 消化器疾患生活習慣学 坪内 博仁

原発性胆汁性肝硬変分科会

分科会長

金沢大学医学系研究科 形態機能病理学 中沼 安二

原発性胆汁性肝硬変分科会 原発性胆汁性肝硬変全国調査担当
研究協力者

関西医科大学 内科学第三講座 廣原 淳子

共同研究者

関西医科大学 大学情報センター医療情報部 仲野俊成

1. 患者登録システムの目的

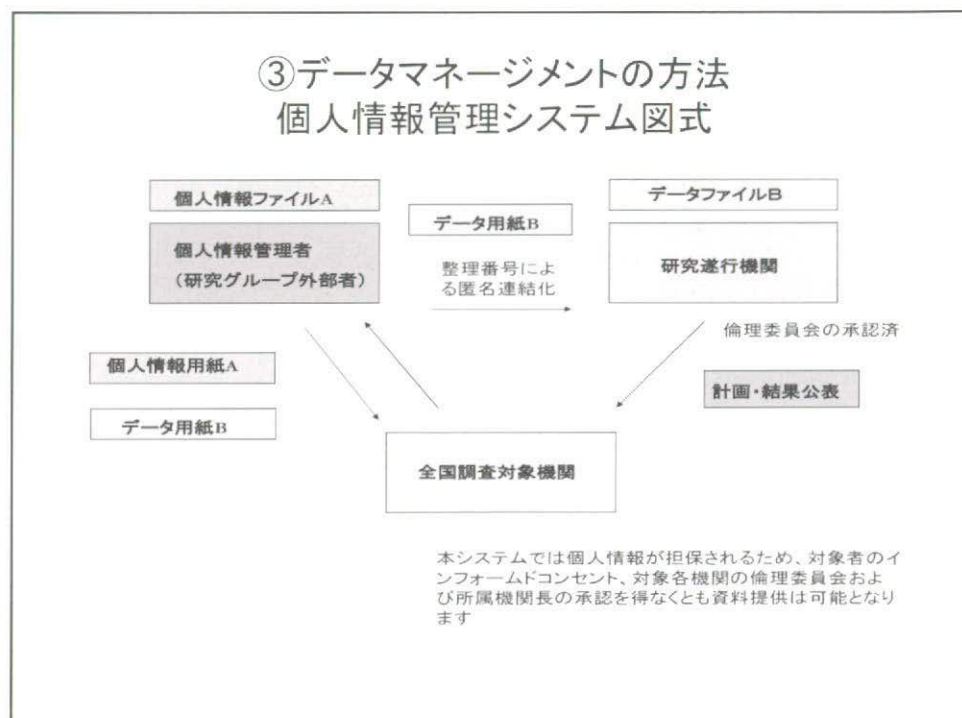
- 原発性胆汁性肝硬変(PBC)全国調査は調査年度毎に新規発生患者を登録し、同患者の長期追跡調査を行うことにより、本邦におけるPBCの実態の把握および予後とその変遷について明らかにすることを目的として実施されている

2. データの収集方法

- ① 選択・除外基準
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「難治性の肝疾患調査研究班(主任研究者 戸田剛太郎、分担研究者 大西三朗による原発性胆汁性肝硬変診断基準(平成16年度)に合致する該当年における新規症例と追跡症例
- ② 収集項目と間隔
収集項目は多項目のため別紙資料1参照
(第13回調査2007年実施の調査用紙)
調査間隔は2-3年間隔
- ③ 発生源での入力者
主治医・調査担当医
- ④ 紙ベース
- ⑤ 参加施設数: 日本消化器病学会・日本肝臓学会評議員の在籍する施設および追跡調査対象: 第13回調査では480施設

2. データの管理体制

- ① 管理場所: 全国調査を担当する研究協力者施設内であるが、個人情報保護法施行以降は個人情報DBと調査情報DBは別管理としている
 - * 個人情報DBは研究グループ外の個人情報管理者が管理
(関西医科大学 松崎恒一)
 - * 調査情報DBは全国調査担当研究協力者の研究グループ
(関西医科大学 廣原淳子、仲野俊成)
- ② データマネージメント要員: 兼任
 - * 個人情報DBに関しては研究グループ外の個人情報管理者
 - * 調査情報DBに関しては全国調査担当研究協力者の研究グループ
- ③ データマネージメントの方法
個人情報保護法施行以降は、研究遂行機関の倫理委員会の承認を得たうえで、研究グループ外に個人情報管理者を設置し、匿名連結化をはかった個人情報管理システムを構築した(図と別紙資料2参照)
- ④ 統計担当者: 全国調査を担当する研究協力者と共同研究者(関西医科大学 廣原淳子、仲野俊成)、外注は行っていない



4. これまでの登録状況と問題点

- 登録状況: 全国調査回数(調査年)と登録症例数

	新規登録例数	総調査例数
第1回調査(1980)	166	166
第2回調査(1982)	95	126
第3回調査(1984)	165	238
第4回調査(1987)	420	572
第5回調査(1989)	569	693
第6回調査(1990)	295	987
第7回調査(1992)	487	1310
第8回調査(1994)	711	2060
第9回調査(1996)	765	2526
第10回調査(1998)	707	2666
第11回調査(2001)	769	2539
第12回調査(2003)	630	3127
第13回調査(2006)	954	3018
		6676

4. これまでの登録状況と問題点

• 問題点

- 年次により調査項目が増加するため、過去の登録症例との整合性を維持することが困難で、複雑で多種類からなるデータベース構成になる。
- 旧来のデータベースアプリケーションソフトをそのまま流用しており、操作性にも限界があるが、短期集中業務であるために運用変更も困難である。
- 調査用紙からの入力であるために煩雑かつ作業量は膨大であるが、専任者の設置および外部委託、またはオンライン化を可能とするだけの予算は割り当てられていない。
- 入力ミスリスクについては系統的にいくつかのロジックを組んでチェックしてはいるものの限界がある。

5. これまでのフォローアップ状況と問題点

フォローアップ状況

- 過去に登録された症例については予後調査として項目を設定して各施設へ調査依頼を行っている。登録症例データベースをもとに追跡調査用紙を帳票作成し、個別の記入用紙として印刷、配布している。
- 回収後、記載情報をもとに、追跡データベースに入力作業を行う。
- 第11-13回調査における回収率は55-60%程度とかわりない。

問題点

- 作業量および確認作業については4登録状況と同様に煩雑で、経過確認を要する該当登録症例は調査回ごとに増加するため、作業量は肥大化する。
- 2-3年間隔で実施するため、対象施設の担当者は異動による変更も多く、調査の宛先は前回調査時の担当者ではなく診療科単位で送付している。
- 登録患者自身の診療施設の移動も多く、経過追跡時に移動先を確認する作業と新たな調査施設として追加する作業が必要となる。

6. データの公表実績(主たるもの)

- 昭和56年度～平成19年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業研究報告書、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 原発性胆汁性肝硬変全国調査 第1報～第28報
- Sasaki H. et al:Primary biliary cirrhosis in Japan: National survey by the subcommittee on autoimmune hepatitis. Gastroenterol Jpa. 20:476-485,1985
- Inoue K. et al:Prediction of prognosis of primary biliary cirrhosis in Japan. Liver 15:70-77,1995
- Hirohara J. et al:Epidemiology and prognosis of primary biliary cirrhosis in Japan. Autoimmune Liver Disease-Its Recent Advances. ed:Nishioka M et al, Elsevier, 87-97, 2000
- Nakano T. et al:long-term prognosis of primary biliary cirrhosis (PBC)in Japan and analysis of the factors of stage progression in asymptomatic PBC(a-PBC). Hepatology Research 22:250-260, 2002

7. 研究資金および研究費

- 研究資金:厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「難治性肝・胆道疾患に関する調査研究班主任研究者からの配分
- 配分:アンケート調査のための調査用紙印刷および郵送料など通信費のみで、データ入力謝礼金等の人件費は予算の関係上含まれていない

8. データベースの維持・管理についての問題点

- 継続型あるいはリアルタイムの収集ではなく、時代に即した研究資料にも使用するため、調査時期ごとに内容や項目が変化することによるデータベース構成の複雑化は避けられない。
- 個人情報保護については、個人情報ファイルは別ファイル管理とし可能な限りの安全配慮はしているものの、電子情報である以上、事故の危険性も考えられる。
- 調査の間隔があいている分、通常業務としてではなく、その時期に特化した収集から登録までの一連の作業が集中的に発生する。登録の継続により作業量は調査回数毎に増大しており、可能であれば、専任者の設置および外部委託、またはオンライン化も検討されたい。
- UMINの医学インターネット臨床研究データセンターあるいは類似したものの作業の可能性について期待したいが、既述のように発生源での入力担当者が特定できないために会員限定などの方法は困難と考える。また、間隔のある調査なので、毎回のプログラム作成や維持が必要になり、コストがかかることが予測される。当事者および内部のスタッフで作成するにしても、医療情報ネット上で取り扱うシステムを個人責任で作成するのは難しいこととあわせて時間的余裕もないのが実状である。

特発性心筋症に関する調査研究班

CCMM研究

臨床研究課題名

「心筋症の予後を予知する因子の同定に関する研究」
(略名)

CCMM研究

(CM Classification by their Mortality and Morbidity)