厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（総合）分担研究報告書
研究課題：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

サーベイランスの諸問題（特に未回収問題・未検討問題と低剖検率）について

研究分担者：塚本　忠　国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科
研究分担者：水澤英洋　国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター　理事長特別補佐
研究分担者：高尾昌樹　国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
研究分担者：齊藤延人　東京大学医学部附属病院脳神経外科
研究分担者：北本哲之　東北大学大学院医学系研究科病態神経学
研究分担者：阿江竜介　自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 講師
研究分担者：金谷泰宏　東海大学医学部臨床薬理学 教授
研究分担者：原田雅史　徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野
研究分担者：佐藤克也　長崎大学医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野（脳神経内科学専攻）
研究分担者：村山繁雄　地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター老年病理学研究チーム神経病理学
研究分担者：太組一朗　聖マリアンナ医科大学脳神経外科
研究分担者：矢部一郎　北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野　神経内科学教室
研究分担者：青木正志　東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学
研究分担者：村井弘之　国際医療福祉大学医学部神経内科学
研究分担者：三條伸夫　東京医科歯科大学脳神経病態学
研究分担者：田中章景　横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
研究分担者：小野寺理　新潟大学脳研究所神経内科学
研究代表者：山田正仁　九段坂病院
研究分担者：濱口　毅　金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学　（脳神経内科学）
研究分担者：望月秀樹　大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
研究分担者：道勇　学　愛知医科大学内科学講座神経内科
研究分担者：山下　徹　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
研究分担者：松下拓也　九州大学病院神経内科
研究協力者：高橋良輔　京都大学大学院医学研究科臨床神経学
研究協力者：黒岩義之　帝京大学医学部附属溝口病院脳神経内科・脳卒中センター
研究協力者：田村智英子　FMC東京クリニック医療情報・遺伝カウンセリング部

研究要旨
わが国では 1999 年から、全国で発症した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、プリオン病発症の届け出に応じてサーベイランス事務局から主治医にサーベイランス調査票を送付依頼したのにもかかわらず記載したものが事務局に返送されていない未回収ケースが少なからず存在する。さらに、調査票が主治医から提出されているにも関わらずサーベイランス委員会の検討にかけられていない症例が多く存在することが確認された。このような、未回収症例・未検討症例の現状を解析し、改善策を検討する。さらに、多くの症例では、発症後、短期間で死に至ることが予想されるが確実な診断に必要な剖検・病理的探索が行われている例は少数である。剖検数の低率の原因を探り、この改善策について検討する。

A. 研究目的

サーベイランス事務局に届けられたプリオン病発症の情報の数をデータベースから抽出し、事務局から主治医に送付依頼したサーベイランス調査票の数、依頼したのにもかかわらず記載したものが事務局に返送されていない未回収例の数を抽出する。また、調査票の未回収率、剖検数の低率の原因を探り、改善策を検討する。さらに、これまでの委員会で検討がおこなわれていない症例群の数・特徴・地域分布などをしらべ、これら未検討症例数の減少を図る。

剖検によってプリオン病の診断の精度の確認が行われるが、我が国においてはプリオン病の剖検率は低い状態が近年続いている。この実態を調べ、対応策を検討する。

B. 研究方法

国立精神・神経医療研究センターに設置してあるプリオン病サーベイランス事務局にある、調査

票送付、返送受付の確認ファイルをもとに2011年から2018年までの未回収率・未回収症例を調査した。
未検討症例に関しては自治医大のデータと事務局データから調査検討した。
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）をまとめた自治医科大学阿江竜介先生・中村好一先生の統計データを使用した。

（倫理面への配慮）

サーベイランス研究は当センターの倫理審査委員会で承認されており、個人を識別できる情報は含まれていない。

C. 研究結果

2022年1月の時点でサーベイランス事務局から症例に対してサーベイランス番号を採番してきた総数は8275例であった。このうちプリオン病と診断がついたのは4166例であり、残りの4109例のうち、否定・保留・経過観察・廃番（重複例）などを除く1982例は調査票が回収されていない症例(未回収例)・サーベイランス委員会での検討がなされていない症例（未検討例）であった。サーベイランス番号1000番ごとに調べると、2000番台の未検討症例数は277例とやや多いが、3000番台、4000番台は100例もなくなった。それが、6000番台に374症例、7000番台に458症例と増えてきている。6000番台は2017年を就寝とした2010年から2019年発症の症例である。ブロック別に未検討症例数を調べると、サーベイランス番号5000番以降の未回収・未検討症例は4ブロックで261症例、8ブロックで256症例と、人口が多いブロックで多かったが、北海道の3症例をはじめ、北陸や神奈川・山梨・静岡なども少なく、中部ブロックも少なかった。
2012年9月から1年ごとの剖検率を算出した。2012年剖検率11.9%、2013年11.0%、2014年8.9%、2015年8.6%、と低下傾向にあったが、2016年11.0%、2017年14.7%、 2018年12.2%、 2019年12.4%増加した。

D. 考察

サーベイランス調査票未回収・未検討症例が多い都道府県は症例数が多い（総人口数も多い）都道府県という傾向があった。事実として未回収例がまだ非常に多く、種々の努力にもかかわらず、改善が十分ではないことが明白になった。
理由として、①本調査研究が主治医にとって義務ではないことがあげられる。事務局や担当委員・地区専門医から調査票提出のリマインドを定期的にすることによりある程度の回収の改善はある。さらに、効果的な対策として、調査票提出を義務化することが考えられるが、これまでの国との協議では現実的ではない。②調査体制の強化として、調査人員の増加を2017年度より近畿および関東地区のサーベイランス委員を増員することで行っている。最近4ブロックの未回収・未検討症例数は著明に減少している。③調査方法の改善として、2017年度に準備し、2018年度から開始された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（転院などの連絡中断の減少）がなされた、今後の未回収例の減少に貢献することができると思われる。④これまで未検討であった症例の中には、診断基準に合致せず、情報収集の段階で度々待っていたものが少なからずあった。診断基準を欧米に倣って新しくすることで未検討症例が著減することが予想される。
剖検率は2012年から徐々に低下していたが、病理班の努力（出張剖検・剖検機関のセンター化など）により近年徐々に増加している。諸外国、特に欧米では剖検率が約20-30%のところが多く、フランスでは50-60%である。わが国の現状の剖検率の低さ(12%)は診断精度にかかわりかねない問題である。すでに、患者家族や病理医に向けて、剖検促進パンフレットの改訂と新たに家族向けのリーフレットを作成しており、引き続き粘り強い啓発活動が必要である。

E. 結論

サーベイランス調査個人票の未回収症例数・未検討症例数を低下させるには、サーベイランスの調査システムにも改良が必要であり、剖検率を上昇させるためにも、自然歴調査との一体化以外に積極的な対策が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Araki W, Kanemaru K, Hattori K, TsukamotoT, Saito Y, Yoshida S, Takano H,

Sakata M,Yokoi Y, Omachi Y, Nagaoka U, Nagao M, Komori T, Tachimori H, Murayama S, MizusawaH. Soluble APP-α and APP-β in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for differential diagnosis of mild cognitive impairment. Aging Clin Exp Res. 2022 Feb;34(2):341-347. doi:10.1007/s40520-021-01935-7. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34283410

2) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease and History of Neurosurgery to Identify Potential Iatrogenic Cases. Emerg Infect Dis. 2020 Jun;26(6):1140-1146. doi: 10.3201/eid2606.181969.PMID: 32442393

3) Inagawa T, Yokoi Y, Yamada Y, Miyagawa N,Otsuka T, Yasuma N, Omachi Y, Tsukamoto T,Takano H, Sakata M, Maruo K, Matsui M, Nakagome K. Effects of multisession transcranial direct current stimulation as an augmentation to cognitive tasks in patientswith neurocognitive disorders in Japan: study protocol for a randomised controlled trial. BMJ Open. 2020 Dec 23;10(12):e037654. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037654. PMID: 33361162

4) Kosami K, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Nakamura Y. Methionine homozygosity for PRNP polymorphism and susceptibility tohuman prion diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022 Apr 6:jnnp-2021-328720. doi: 10.1136/jnnp-2021-328720. Online ahead of print. PMID: 35387866

2. 学会発表

1) 塚本 忠, 石川 清美, 朝海 摂, 藤巻 知夏, 和田 歩, 岩田 直哉, 大町 佳永.地域と共催する事業による認知症・軽度認知機能障害のひとの早期発見の試み.日本神経学会,京都, 2021年5月19日～22日.(臨床神経学(0009-918X)61巻Suppl. Page S355(2021.09))

2) 浜口 毅, 村松 大輝, 三條 伸夫, 阿江 竜介, 中村 好一, 塚本 忠, 水澤 英洋, 山田 正仁. プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討. 日本神経学会,京都, 2021年5月19日～22日.(臨床神経学(0009-918X)61巻Suppl. Page S331(2021.09))

3) 村松 大輝, 濱口 毅, 篠原 もえ子, 三條 伸夫, 阿江 竜介, 中村 好一, 佐藤 克也, 原田 雅史, 塚本 忠, 水澤 英洋, 山田 正仁.硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病の臨床的特徴の検討. 日本神経学会,京都, 2021年5月19日～22日.(臨床神経学(0009-918X)61巻Suppl. Page S331(2021.09))

4) 塚本 忠.プリオン病の創薬と早期診断　プリオン病の自然歴調査とその有効利用. 日本神経学会,京都, 2021年5月19日～22日.(臨床神経学(0009-918X)61巻Suppl. Page S75(2021.09))

5) 花井 亜紀子, 寄本 恵輔, 塚本 忠, 水野 勝広, 高橋 祐二.神経筋疾患の協働意思決定　医療的ケアの実態.花井 亜紀子, 寄本 恵輔, 塚本 忠, 水野 勝広, 高橋 祐二.日本神経治療学会,三重,2021年10月28日～30日(神経治療学(0916-8443)38巻6号 Page S303(2021.10))

6) 雑賀 玲子, 塚本 忠, 高尾 昌樹, 水澤 英洋. プリオン病自然歴調査　治療法開発をめざして. 日本神経治療学会,三重,2021年10月28日～30日(神経治療学(0916-8443)38巻6号 Page S292(2021.10))

7) 塚本 忠, 野崎 和美, 浅海 摂, 藤巻 千夏, 和田 歩, 岩田 直哉, 大町 佳永, 水澤 英洋. 健康ポイント事業を活用した早期認知機能障害のひとの検出と運動介入効果.日本認知症学会,東京,2021年11月26日～28日(Dementia Japan(1342-646X)35巻4号 Page640(2021.10))

8) 浜口 毅, 村松 大輝, 三條 伸夫, 阿江 竜介, 中村 好一, 塚本 忠, 水澤 英洋, 山田 正仁. プリオン病罹患率の性差についての検討. 日本認知症学会,東京,2021年11月26日～28日(Dementia Japan(1342-646X)35巻4号 Page625(2021.10))

9) 塚本忠, 高尾 昌樹, 水澤 英博, JACOP委員会.プリオン病自然歴調査の進捗.日本神経感染症学会,Web開催,2021年10月1日～2日.(NEUROINFECTION(1348-2718)26巻2号 Page67(2021.09))

10) 浜口 毅, 村松 大輝, 三條 伸夫, 阿江 竜介, 中村 好一, 塚本 忠, 水澤 英洋, 山田 正仁. プリオン病の性別と発症年齢についての検討. 日本神経感染症学会,Web開催,2021年10月1日～2日.(NEUROINFECTION(1348-2718)26巻2号 Page66(2021.09)) 花井 亜紀子, 寄本 恵輔, 塚本 忠, 高橋 祐二.パーキンソン病及び関連疾患の治療選択　当センター患者の医療的ケアの実態調査.日本難病医療ネットワーク学会,Web開催,2021年11月12日～13日(日本難病医療ネットワーク学会機関誌(2188-1006)9巻1号 Page69(2021.11))

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