

サーベイランス調査研究の諸問題 -未回収調査票と剖検率の低下-

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
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	国家公務員共済組合連合会 九段坂病院内科（脳神経内科）
研究分担者：濱口 毅	金沢医科大学脳神経内科学
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：磯部紀子	九州大学大学院医学研究院神経内科学
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、プリオン病発症の情報が事務局にもたらされ登録されたものの委員会で検討されていない未検討症例も存在する。また、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。こうした、調査票の未回収・未検討の問題、低い剖検率の原因を探り、改善策を検討する。

A. 研究目的

- ①関東圏（栃木県、埼玉県、茨城県、千葉県、東京都）のプリオン病の発生状況を調べるためにサーベイランス業務を行う。
- ②サーベイランス事務局に届けられたプリオン病発症の報告数をデータベースから抽出し、事務局から主治医に依頼・送付したサーベイランス調査票の数、依頼した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および委員会で検討されていない未検討症例の数を算出し分析する。また、調査票の未回収率・未検討率、低い剖検率の原因を探り、改善策を検討する。
- ③プリオン病自然歴調査の質・量を向上させるために、サーベイランス調査と自然歴調査の一体化を推進する。その一環として進められた各種データのデジタル化とクラウド上のデータベースを維持・運営する。
- ④プリオン病の早期診断に現行の診断基準が十

分であるかを検討するために、欧米の各種診断基準や国際コンソーシアムによる診断基準による診断と、現行の診断との相違を調べるために自動診断機能を実装した調査票を作成する。

B. 研究方法

サーベイランス事務局に情報が寄せられた症例のデータ数、事務局から主治医・ブロック担当医に依頼した調査票のデータならびに事務局に届いた調査票のデータを基にサーベイランス番号5000番（2015年頃発症）以降の未回収調査票および委員会で検討されていない症例の数を調べた。また、サーベイランス委員会のデータをもとに、剖検率を調べた。

（倫理面への配慮）

サーベイランス調査研究ならびに自然歴調査

研究は国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会により承認されている。

C. 研究結果

①関東圏（栃木県、埼玉県、茨城県、千葉県、東京都）のサーベイランス業務を遂行した。

②サーベイランス番号5000番から8377番(2015年頃～2021年頃発症)のサーベイランス調査票の2022年末までの未回収・未検討症例数を調べた。北海道ブロック(未検討数1例)、神奈川・静岡・山梨ブロック(同26例)、石川・富山・福井ブロック(23例)、愛知・岐阜・三重ブロック(55例)、九州・山口・沖縄ブロック(113例)は回収率がかねてからよいが、近畿(大坂・滋賀・京都・兵庫・奈良・和歌山)ブロックの未回収・未検討症例数が2021年末545例から2022年末391例と改善している。他のブロックでは東北ブロックの未回収・未検討数57例(昨年の149例から改善)、残るブロックの未回収・未検討数は特に関東(東京・茨城・栃木・埼玉・千葉)ブロックで671例から492例と減少した。

③調査票その他の書類のデジタル化を進め、サーベイランス調査と自然歴調査の同時開始・事務一体化を進めた結果、自然歴調査の登録件数は2023年3月末で約1911件となった。

また、ネットワーククラウド上に構築したサーベイランス調査票データベースと岩手医大MICCSを使用した画像ストレージを利用して、完全ペーパーレスかつ完全Web会議で2022年度の2回のサーベイランス委員会を施行することができた。サーベイランス研究の情報をういた1999年以降の剖検率を調べたところ、プリオン病すべての剖検率は1999年29.4%が最大値として、その後漸減し、2015年8.9%、2016年8.6%であったが、出張剖検や剖検可能施設への搬送などによる委員会病理専門委員の努力により2018年14.7%に回復し、2020年も12.4%と回復基調にある。

④調査票に入力されたデータをもとに、現行の診断基準、EUの診断基準(2017)、CDCの診断基準(2018)、国際コンソーシアムによる診断基準(2021)に基づいて、自動的に診断する機能を実装した調査票を作成し、サーベイランス委員会で検討された96例の症例を検討した結果、現行の診断基準で確定/ほぼ確定/疑い/保留の症例数が2/66/20/8であったのが、CDC、EUでは1/83/0/12となり、国際コンソーシアムのものでは1/81/1/13と疑い症例数が減り、ほぼ確定症例が明らかに増加した。

D. 考察

未検討・未回収症例の数は確実に減少しているが悉皆調査を目標としており、さらに工夫・努力が必要である。剖検率は増加傾向にある。

早期診断のために各種診断基準を現行の診断基準と比較するためのツールは実際に動作することを確認できた。

E. 結論

未回収調査票・未検討症例の問題と剖検率の低

さはサーベイランス調査の正確度・悉皆性を引き上げるための重要な問題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hama Y, Saitoh Y, Imabayashi E, Morimoto Y, Tsukamoto T, Sato K, Kitamoto T, Mizusawa H, Matsuda H, Takahashi Y. 18F-THK5351 positron emission Tomography imaging for Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *J Neurol Sci.* 2022;41:120379. doi:10.1016/j.jns.2022.120379. Epub 2022 Aug 4. PMID:35961195.
- 2) 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 to human prion diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;93(7):779-784. doi:10.1136/jnnp-2021-328720. Epub 2022 Apr 6. PMID:35387866.
- 3) Nakaya M, Sato N, Matsuda H, Maikusa N, Shigemoto Y, Sone D, Yamao T, Ogawa M, Kimura Y, Chiba E, Ohnishi M, Kato K, Okita K, Tsukamoto T, Yokoi Y, Sakata M, Abe O. Free water derived by multi-shell diffusion MRI reflects tau/neuroinflammatory pathology in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y).* 2022;8(1): e12356. doi:10.1002/trc2.12356. PMID:36304723;PMCID:PMC9594557.
- 4) Saitoh Y, Imabayashi E, Mizutani M, Tsukamoto T, Hasegawa M, Saito Y, Matsuda H, Takahashi Y. ¹⁸F-THK5351 PET for visualizing predominant lesions of pathologically confirmed corticobasal degeneration presenting with frontal behavioral-spatial syndrome. *J Neurol.* 2022;269(9):5157-5161. Doi:10.1007/s00415-022-11121-y. Epub 2022 Apr 13. PMID:35416513;PMCID:PMC9363344.
- 5) Imabayashi E, Saitoh Y, Tsukamoto T, Sakata M, Takano H. Combination of Astroglisis and Phosphorylated Tau for the Preclinical Diagnosis of Alzheimer Disease Using 3-Dimensional Stereotactic Surface Projection Images With 18

- 6) F-THK5351. Clin Nucl Med. 2022;47(12):1066-1068. doi:10.1097/RLU.0000000000004425. Epub 2022 Sep 30. PMID:36179331.
- 7) Araki W, Kanemaru K, Hattori K, Tsukamoto T, Saito Y, Yoshida S, Takano H, Sakata M, Yokoi Y, Omachi Y, Nagaoka U, Nagao M, Komori T, Tachimori H, Murayama S, Mizusawa H. Soluble APP- α and APP- β in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for differential diagnosis of mild cognitive impairment. Aging Clin Exp Res. 2022;34(2):341-347. doi:10.1007/s40520-021-01935-7. Epub2021 Jul 20. PMID:34283410.
- 8) Nakatsu D, Kunishige R, Taguchi Y, Shinozaki-Narikawa N, Osaka K, Yokomizo K, Ishida M, Takei S, Yamasaki S, Hagiya K, Hattori K, Tsukamoto T, Murata M, Kano F. BMP4-SMAD1/5/9-RUNX2 pathway activation inhibits neurogenesis and oligodendrogenesis in Alzheimer's patients' iPSCs in senescence-related conditions. Stem Cell Reports. 2023;18(3):688-705. doi:10.1016/j.stemcr.2023.01.004. Epub2023 Feb 9. PMID:36764297;PMCID:PMC10031282.
- 9) Ota M, Sato N, Nakaya M, Shigemoto Y, Kimura Y, Chiba E, Yokoi Y, Tsukamoto T, Matsuda H. Relationships Between the Deposition of Amyloid- β and Tau Protein and Glymphatic System Activity in Alzheimer's Disease: Diffusion Tensor Image Study. J Alzheimers Dis. 2022;90(1):295-303. doi:10.3233/JAD-220534. PMID:36120782.

2. 学会発表

- 1) 塚本忠, 雑賀玲子, 高尾昌樹, 水澤英洋, プリオン病サーベイランス委員会. プリオン病のWHO診断基準とEU, CDC, 国際コンソーシアムによる診断基準の比較検討. 第26回日本神経感染症学会総会・学術大会. 鹿児島, 2022.10.15 (口頭)
- 2) 塚本 忠, 野崎和美, 藤巻千夏, 富澤安寿美, 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・日本老年精神学会合同集会. 東京, 2022.11
- 3) 花井亜紀子, 寄本恵輔, 有明陽佑, 朝海さつ

き, 菊川 渚, 青松貞光, 簾田 歩, 原 静和, 塚本 忠, 水野勝広, 高橋祐二. 神経難病患者の胃瘻造設における協働意思決定と後悔について pilot study11例から. 日本神経学会. 2022.10

- 4) 塚本 忠, 野崎和美, 朝海 撰, 藤巻千夏 和田 歩, 岩田直哉, 大町佳永. 復唱問題変更による新旧のMMSEの継続性に関する検討. 日本神経学会. 東京, 2022.10
- 5) 塚本 忠, 雑賀玲子, 高尾昌樹, 水澤英洋. 【プリオン病】プリオン病の自然歴調査 JACOPの進捗. 日本神経学会. 2022.10

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

