

プリオン病サーベイランスの指針

(2020年11月改訂)

I. プリオン病サーベイランスの目的

CJD およびその類縁疾患は人獣共通感染症、遺伝性などの特徴を有する疾患群であり伝達性海綿状脳症 (TSE)あるいはプリオン病と総称されるが、その感染や発病のメカニズム、治療法等は未だ解明されていない。英国等においてウシ海綿状脳症 (BSE) からの感染が考えられる変異型 CJD の発生が世界的な問題となり、また、わが国においても、変異型 CJD の発生や硬膜移植後の医原性 CJD が多発するなど、これらの疾患群の発生の動向を把握することは、極めて重要な課題となっている。

更に、2017年4月以降、サーベイランス調査に登録した症例のうち、登録後の病態の推移（自然歴）の調査が可能な症例については、同意を取得した後に調査を行う事となった。

本サーベイランスの目的はプリオン病に関する疫学、危険因子等を明らかにし、その診断、予防、治療法の開発、予防対策の立案等に資することであり、そのため、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 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班・プリオン病サーベイランス委員会は日本におけるプリオン病の全例を同定し、それぞれの症例について臨床症候、検査所見、病理所見、分子生物学的所見などの解析を行い、データと試料を集積し、以下の点を明らかにする：

1. プリオン病の疫学的データ（特に有病・罹患・発症率）の変化
2. プリオン病の病型（表現型のスペクトラム）および各病型の発生状況、特に変異型 CJD、医原性 CJD 等の監視
3. プリオン病の診断法の評価
4. プリオン病の感染経路
5. プリオン病の病状の進行状況（患者の自然歴）

ほか。

II. プリオン病サーベイランス システム

1) サーベイランス・自然歴調査に携わるメンバー

サーベイランス委員 [委員長 (注1 参照)、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班班長、疫学担当等専門委員、各地域ブロック担当委員ほか]、患者・代諾者の同意のもとにサーベイランス・自然歴調査に携わる主治医あるいは施設担当者、都道府県プリオン病担当専門医および JACOP (Japanese Consortium of Prion Disease : プリオン病の臨床研究のための全国コンソーシアム) 運営委員。(【資料 8-1】、【資料 8-2】、【資料 8-3】、【資料 8-4】、【資料 8-5】 参照)

2) サーベイランス・自然歴調査の対象

以下の5つのルートによりプリオン病が疑われる例がサーベイランスの対象となる：

1. 指定難病の臨床調査個人票による：都道府県（厚生労働省）経由 (注2 参照)
2. 感染症法による：厚生労働省経由 (注3 参照)
3. 遺伝子や脳脊髄液等の検査時の情報提供による (注4 参照)
4. サーベイランス委員等関係者の情報入手等による (注5 参照)

上記4つのルート中、2)-3. 2)-4. のルートにより登録された症例のうち、自然歴調査への参加についても（患者自身またはその代諾者が）同意した症例で、以下の【選択基準】のすべてを満たし、【除外基準】に抵触しない症例が自然歴調査の対象となる。

【選択基準】以下の①～③のうち、すべてを満たす患者をこの調査研究の対象者として登録できる。

① 書面（指定された「同意書」の書式）にて、本調査研究への参加について、患者本人または患者の代諾者の方が同意している。

② 性別は問わず、20歳以上。

* 「代諾者」とは、患者の「親権を行う者」、「配偶者」、「後見人その他これに準じる者」をいう。

代諾者は、患者とともに、又は患者に代わって同意することが正当なものと認められる者であり、患者の親権を行う者、配偶者、後見人その他これらに準じる者で、両者の生活の実態や精神的共同関係から見て、患者の最善の利益を図りうる者と主治医の判断で認められれば、すべて代諾者といえる。また子や介護をする者でも代諾者となることができる。

【除外基準】自然歴調査研究対象にならない患者

ペントサンポリサルフェート、ドキシサイクリンなどの抗プリオン作用が報告されている薬剤を使用している患者は、この研究の対象者として登録できない。

3) サーベイランス・自然歴調査の連絡、調査開始まで

(1) 2)-1、2)-2、2)-3、2)-4 の調査対象患者について、主治医はサーベイランスの同意取得の時に、自然歴調査が可能と思われる症例、すなわち【選択基準】をすべて満たし、【除外基準】に抵触しない症例については、自然歴調査の同意も取得し、事務局へ返信する。具体的な調査については、事務局より連絡を行った上で開始される。

(2) 連絡を受けた委員長は当該地域ブロック担当サーベイランス委員へ書類を送り、次に、担当サーベイランス委員は必要に応じて、直接あるいは各都道府県プリオン病担当専門医に協力を依頼し、主治医に連絡し実地調査を行う（調査実施者については注7参照）。自然歴調査の結果により必要がないと判断した症例については、更なる調査は不要で判定を記入する。

4) 調査の実際

(1) サーベイランス調査

1. 実地調査の原則：調査実施者は診察を含む実地調査を行う（患者が既に死亡している場合を含む）。

2. 病院に対する調査実施の依頼と実地調査に関する同意の取得：調査実施にあたり担当医に電話等で調査を依頼する（病院側に提出する調査依頼の書類等については注8参照）。病院側を通じ患者（家族）の同意を得て、実地調査を行うことを原則とする（同意についての詳細は注9参照）。

3. 調査の実施：調査実施者は病院等の施設に行って患者を診察し、画像、脳波などの検査データの実地調査を行い、サーベイランス調査票に結果を記入する。患者が既に死亡している場合、カルテや各種検査データを実地調査し、剖検の有無、病理検査結果を含めサーベイランス調査票に記入する。

プリオン蛋白遺伝子検査（当該検査施設所定の同意書【資料12-1】が必要）や髄液検査（14-3-3 蛋白等）（当該検査施設所定の同意書【資料11-3】が必要）など、必要な検査がされていない場合、サーベイランスの一環として

これらの検査が可能であり、実施を主治医に依頼する。

『サーベイランス調査票【資料 7-1】』は、依頼時に患者の背景情報や臨床症状を検査施設に通知するための「検査依頼用紙」を兼ねているので、必要事項を記入の上、検査を依頼する検査実施施設に送信する（検査依頼、検体の輸送方法については注 10 参照）。

調査の際、サーベイランス委員会による判定結果が後に主治医宛に郵送されてくることを伝え、患者(家族)への診断等の説明を依頼する。また剖検を推進するため、調査実施者は剖検費用をサポートするシステム(注 11 参照)について主治医に情報提供する。以下に該当する場合は、特に注意して適切に対応する。

*変異型 CJD 疑い例（疑いがあれば至急委員長に連絡し、委員長を含む複数のサーベイランス委員による緊急調査を行う）

*49 歳以下の若年例、硬膜移植例などの医原性症例（1 ヶ月以内の調査）

*硬膜移植例の場合の移植硬膜に関する調査（角膜他の移植の場合もそれに準ずる）：注 12 参照

*孤発性プリオン病については発症の 1 年前より以降、遺伝性プリオン病については発症の 2 年前より以降に脳外科手術歴、眼科手術歴、整形外科手術歴(術式による)がある場合（委員長に至急報告）

*献血歴がある場合

(2) 自然歴調査

1. 観察及び検査のスケジュール

観察及び検査項目は以下のスケジュール表に従って行う。

	登録時 0 ^{※1} 回目	調査 1 ^{※2} 回目	調査 2 回目	調査 3 回目	調査 4 回目	調査 5 回目	調査 6 回目	... ^{※3}
許容日数	-	±7	±7	±7	±7	±7	±7	...
医師診察	● ^{※3}	●		●			●	...
MRCスコア	●	●	●	●	●	●	●	
電話調査			●		●	●		...
採血	★ ^{※3}			○ ^{※3}			○	...
髄液採取	★			○			○	...
画像撮影	★			○			○	...

※1 サーベイランス調査登録時の自然歴調査については回数を0回目とする。

※2 調査の間隔は、1 ヶ月毎（許容期間は±1 週間）とする。

但し、MRC スコアが 0 もしくは 1 ポイントの場合の調査間隔は 3 ヶ月毎とし、GSS 等の進行の遅いタイプのプリオン病の場合は 3 ヶ月から 6 ヶ月毎とする。

※3 ●は、評価(調査)を実施する項目、

○は、必要に応じて評価(調査)を実施する項目

★は、診断の精度を高めるためにも、ぜひ実施してほしい項目：採血は遺伝子検査を含む。

髄液は 14-3-3 蛋白、タウ蛋白、異常プリオン蛋白(RT-QuIC法)の測定を含む。

画像は MRI-DWI を含み、必要に応じて SPECT あるいは PET を行う。

※4 調査終了まで調査 3 回目～調査 5 回目の内容を繰り返して調査する。

2. 医師診察による登録時調査・フォローアップ調査

- ・登録時を調査の起点とする。
- ・調査対象者のバックグラウンドや、手術歴・既往歴、登録時の診断内容を、診察をもとに調査する。
- ・登録時調査内容の血液検査・髄液検査・画像検査等は、診断のために実施した検査の結果を記載する。
- ・本調査研究の為に改めて実施する必要はないが、その他の検査を実施した結果については、できるだけすべて提供する。

3. 電話調査

- ・電話調査は、当センター内 JACOP 事務局より実施する。
- ・同意取得時に、『電話連絡先の提供に関する同意文書【資料 6-5】』を用いて電話調査の宛先（自宅電話番号または携帯電話番号など）を選定し、JACOP 事務局まで連絡する。
- ・患者本人が電話で回答するのが難しい場合や患者を介護している家族等がいない場合、連絡がとれない場合には主治医あるいは施設の担当者に電話調査の依頼をする。

5) 調査票の記入と記入後の流れ

1. 『患者様ならびにご家族の方へ【資料 5】』を用い、患者又は代諾者となりうる患者家族に研究についての説明を行い、同意が得られる場合、『研究参加の同意文書【資料 6-1】』を用いて同意を取得する。
2. 診察内容に基づき、『サーベイランス調査票【資料 7-1】』に、必要事項を記入する。
3. プリオン病サーベイランスへ登録する。

記入した『サーベイランス調査票【資料 7-1】』および『同意確認書【資料 6-2】』をメールでサーベイランス事務局 prion-ncnp@ncnp.go.jp 宛に送信する。

- ① 髄液検査を依頼する場合は、長崎大学大学院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) 佐藤研究室 佐藤教授 nagasakiiprion@yahoo.co.jp 宛に申込み。

手続き番号の発行と注意事項メールの返信が届く。

記入した『サーベイランス調査票(「検査依頼用紙」を兼ねる)【資料 7-1】』および『同意確認書【資料 6-2】』とともに『検査依頼用紙【資料 11-1】』、『プリオン病を含む急速進行性認知症の血液・髄液中バイオマーカーの研究とその確立(説明と同意書)【資料 11-3】』を長崎大学 佐藤教授宛に送信する。

検査の申し込みが先であった場合は、この時にサーベイランス事務局に CC することで、上記 5)3. のサーベイランス登録(【資料 7-1】 【資料 6-2】を事務局宛に送付)を行うことができる。

- ② 遺伝子検査を依頼する場合は、検体とともに下記の書類を東北大学大学院医学系研究科 病態神経学分野 北本教授宛に郵送する。郵送書類は、記入した『サーベイランス調査票(「検査依頼用紙」を兼ねる)【資料 7-1】』および『同意確認書【資料 6-2】』、『研究参加の同意文書【資料 6-1】』、『プリオン蛋白遺伝子検査依頼書【資料 12-3】』、『遺伝子解析研究への協力の同意文書【資料 12-1】』、『臨床サマリー』である。

4. 自然歴調査に移行する場合、事務局より主治医へ確認の連絡を行い、調査実施についての詳細な打合せを行う。
5. 年 2 回開催のサーベイランス委員会において、主治医と事務局の診断のオーソライズと自然歴調査結果の認定が行われる。

6) 調査内容

- (1) サーベイランス登録調査…当該患者の基本情報
 - ① 研究のための患者同定情報(性別・生年月日・イニシャル・カルテ番号)
 - ② バックグラウンド情報(家族歴・職業歴・接触歴・既往歴)
 - ③ 登録時の病態にかかる情報(検査結果・臨床症状・MRC スコア)
 - ④ 診断情報(鑑別診断情報・診断情報)
 - ⑤ 登録後判明する情報(脳病理所見等)※登録時には不明で、それ以降に判明した情報も、事務局に随時報告し記録する。
- (2) 自然歴調査(フォローアップ調査):医師診察…医師の診察による経過観察および追加情報
 - ① 登録時以降の病態に係る情報(追加的に実施した検査の情報・臨床症状の推移に係る情報)
 - ② MRC スコアによる ADL 評価
- (3) 自然歴調査(フォローアップ調査):電話調査…CRC による電話インタビュー調査
 - ① 登録時以降の病態に係る情報(臨床症状)
 - ② MRC スコアによる ADL 評価

7) 地域ブロック担当サーベイランス委員の業務

地域ブロック担当サーベイランス委員には、全ての担当症例の調査票が送付される。自然歴調査が開始された症例については主治医と事務局の診断について検討し確認する。自然歴調査に参加しなかった症例(死亡例の他、診断不明例などと想定される)については、主治医や都道府県担当専門医と協力して重点的に調査しサーベイランス委員会に報告する。

8) サーベイランス委員会・JACOP 運営委員会合同会議の開催と症例登録等

1. サーベイランス委員会・JACOP 運営委員会合同会議の開催:サーベイランス委員、JACOP 運営委員、厚生労働省担当者が出席する。必要に応じ、都道府県プリオン病担当専門医等の出席を求める。
2. 合同会議における診断の判定:各地域ブロック担当サーベイランス委員は担当する地域の調査票について説明し、委員会で審議し、診断を確定する。保留とし追加調査となる場合もある。
3. 症例登録:委員長と疫学担当委員は判定の結果を確認・整理し、症例登録を行う。サーベイランス委員会名で、
 - ① 判定の結果を主治医に郵送(主治医に患者(家族)への説明を依頼)
 - ② (患者が生存しており自然歴調査に参加していない場合)定期的に主治医あてに追跡調査票を送付し追跡調査を行う。
4. 問題点の協議:合同会議では個々の症例の判定以外に、サーベイランスや自然歴調査の経過中に明らかとなった様々な問題点の提起、協議を行う。

9) 患者の個人情報の守秘とサーベイランス結果の公表等

1. 調査にあたるサーベイランス委員およびプリオン病担当専門医は患者の個人情報を守秘する。
2. 匿名性が確保されたサーベイランス情報に基づく調査結果は、以下のように発表される。
 - a. 厚生科学審議会プリオン病専門委員会

b. 研究班の班会議およびホームページ、報告書、関連学会、論文、ほか

【注】

1. 委員長と班長はサーベイランス情報を共有し、委員長不在時等は、班長が委員長の役を代行する。
2. 指定難病の申請、認定の際に、各都道府県から提供される『臨床調査個人票』はサーベイランスなどを含む調査研究に使われる同意を患者（家族）から既に得ている。
3. プリオン病は「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）」により、五類感染症として全例届け出が義務づけられている。主治医から調査の了解を得られた場合、厚生労働省担当者を通じ委員長へ連絡される。
4. 遺伝子や脳脊髄液等の検査が検査実施施設に依頼され、かつ、サーベイランスの同意が得られた場合、サーベイランス委員会に情報提供される。検査依頼時にサーベイランス調査票の記入があり、すでにプリオン病が否定されている場合は簡単な電話調査のみで可とし、その旨を『サーベイランス調査票【資料7-1】』に記入する。
5. サーベイランス委員およびプリオン病担当専門医がさまざまなルート（担当ブロックの都道府県にて、患者の入院や専門医でない医師からの相談など）で情報を入手した場合、速やかにその患者について調査を行う。プリオン病の可能性が少しでもある症例は積極的に同意を取得し調査を行うようにする。
6. 本研究班のHP から患者やその家族が必要文書をダウンロードし、診察を依頼する主治医の協力を得て、研究に参加することができる。
7. 調査実施者については、孤発性CJD 典型例などの場合は都道府県プリオン病担当専門医が実地調査にあたり、担当サーベイランス委員が書類上でそれを確認すればよいが、49 歳以下の若年例、硬膜移植例等の問題例については、地域ブロック担当サーベイランス委員と都道府県プリオン病担当専門医が協議の上、実地調査にあたる。変異型CJD 疑い例など、特に緊急性がある例については、委員長および委員長が指名する委員が緊急サーベイランスを行う。
8. 依頼時あるいは調査実施時に病院側に提出する調査依頼のための書類として：
 - ① 班長・委員長連名による『プリオン病サーベイランスに関する協力依頼』（病院長宛）
 - ② 厚生省保健医療局長（当時）による『クロイツフェルト・ヤコブ病に関する調査について(依頼)』（日本医師会会長宛）
 - ③ 厚生省保健医療局エイズ疾病対策課長(当時)による『クロイツフェルト・ヤコブ病に関する調査について(依頼)』（日本病院会会長、全日本病院協会会長、全国自治体病院協議会会長、日本精神病院協会会長宛）が用意されている。病院側が調査に協力的ではない等の場合は、サーベイランス委員長に連絡し、委員長は厚生労働省を通じて、病院側に協力を依頼する。今後同意書の書式が変更になる可能性があり、その際は迅速に通知するものとする。
9. 同意の取得方法など：

主治医を通じ、『患者様ならびにご家族の方へ【資料5】』を用いサーベイランスに関する説明を行い、『同意文書【資料6-1】』に患者(代諾者)から署名を貰う。サーベイランス資料の匿名性を確保するため、『同意文書【資料6-1】』は主治医が保管し、『同意確認書【資料6-2】』のみを主治医から事務局へPDFとして電子メールなどで送付する(これは『サーベイランス研究 調査票【資料7-1】』と合わせて提出)。

身寄りがなく意識不明などで搬送入院しプリオン病を疑われる場合、本人同意が困難であり、治療・検査などに際して感染を防御する意味から調査研究可能である。同意が得られない場合は、本研究の(二次感染予防など)

重要性から、同意困難例として、臨床個人調査票や検査依頼票などから調査票を作成することが可能である。

「臨床調査個人票」は、注2にあるように既に同意を得ている情報が当事務局に届く。患者本人または家族から同意が撤回された場合、本研究の二次感染予防などの重要性から、提出されている資料より調査票を作成することは可能である。ただし、同意承諾した人、同意撤回した人への丁寧な説明は十分に行う必要がある。

既に患者本人が死亡している場合、家族が同意撤回した場合も法的に個人情報保護法の対象ではなくなっており調査研究は可能である。家族に対する丁寧な説明は重要である。

10. 検査依頼方法および検体の輸送方法：髄液 14-3-3 蛋白、髄液 tau 蛋白測定、RT-QuIC 法は長崎大学(<http://www2.am.nagasaki-u.ac.jp/prion-cjd/prion/>)で、プリオン蛋白遺伝子検査は東北大学(<http://www.prion.med.tohoku.ac.jp/geneticanalysis.html>)でそれぞれ行われている。

※感染性の疑われる検体の輸送では『ゆうパック』を用いることが可能である。

11. プリオン病の診断支援および剖検費用をサポートするシステム：

国による神経難病患者在宅医療支援事業により、国立大学法人、国立高度専門医療研究センター及び独立行政法人国立病院機構が実施主体の場合、厚生労働省健康局難病対策課の担当係に連絡の上予算申請を行うと在宅医療支援・剖検経費等が補助される（平成19年7月厚生労働省通達「健発第0710001号」、平成20年7月10日）。都道府県が実施主体の場合、都道府県プリオン病担当専門医は事前に担当部署と連絡を取り、予算化しておく必要がある[各都道府県担当部署は別紙・資料9-2(都道府県プリオン病対策関係課窓口一覧)参照]。

12. 硬膜移植に関する情報収集：硬膜移植を受けた病院、手術日、原疾患と移植部位、剖検されている場合は剖検時の所見などの硬膜移植に関わるあらゆる情報を収集する。

患者調査に行った病院で硬膜移植が行われた場合、手術記録のコピー、移植部位とサイズ、使用された硬膜製品の種類（メーカー名、ロット番号）について情報を収集する。

使用された硬膜の種類がわからない場合、当時、病院へ納入されていた硬膜の種類、納入した業者名（住所、電話番号）、納入時期等に関する病院側の資料をできる限り収集し、記録する。

頻用されていたLyodura (B. Braun 社の製品) (1972年から輸入) の場合、1987年頃からアルカリ処理を受けた新製品（通称、赤箱）に変わっているが、旧製品（青箱）の使用期限が5年間で、旧製品の回収がなされなかったため、使用時期ばかりでなく、製品の製造や納入時期が問題になる。

他の病院での硬膜移植手術の場合、その旨を『サーベイランス調査票【資料7-1】』へ記載し、その病院を調査する。当該病院が他の地域にある場合、サーベイランス委員長は硬膜移植を実施した病院の存在する地域のサーベイランス委員/プリオン病担当専門医に対し当該手術に関する調査を依頼する（上記項目）。

サーベイランスに必要な書類、書式（添付）

1. 病院へ調査依頼時に提出する書類：下記3種

- ① 班長・委員長連名による『プリオン病サーベイランスに関する協力依頼』（病院長宛）

【資料4-1】：A4 1枚

- ② 厚生省保健医療局長（当時）による『クロイツフェルト・ヤコブ病に関する調査について（依頼）』（日本医師会会長宛）【資料4-2】：A4 1枚

- ③ 厚生省保健医療局エイズ疾病対策課長（当時）による『クロイツフェルト・ヤコブ病に関する調査について（依頼）』（日本病院会会長、全日本病院協会会長、全国自治体病院協議会会長、日本精神科病院協会会長宛）

【資料4-3】：A4 1枚

2. 患者への説明文書：『患者様ならびにご家族の方へ』【資料 5】：A4 7枚
『【様式1】同意文書』【資料6-1】：A4 2頁（両面）
『【様式2】同意確認書』【資料6-2】：A4 1枚
『【様式3】同意撤回書』【資料6-3】：A4 1枚
『【様式4】同意撤回確認書』【資料6-4】：A4 1枚
3. 『プリオン病サーベイランス研究 調査票』【資料 7-1】：A4 5枚
（※遺伝子・髄液についての検査依頼用紙としても兼用する。）
4. 『プリオン病自然歴調査 調査票【医師診察】』【資料 7-2】：A4 2枚
5. 『プリオン病自然歴調査 調査票【電話調査】』【資料 7-3】：A4 2枚

※上記 1. ～5. の文書は、以下の HP よりダウンロードするか、本紙面をコピーして使用する。

- ・サーベイランス研究：<http://prion.umin.jp/survey/cjd.html>
- ・自然歴調査（JACOP）：<http://jacop.umin.jp/patient.html>
- ・長崎大学大学院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）佐藤研究室：
<http://www2.am.nagasaki-u.ac.jp/prion-cjd/prion/>
※長崎大学での髄液検査に必要な書類：【資料 6-2】 【資料 7-1】 【資料 11-1】 【資料 11-3】
- ・東北大学大学院医学研究科病態神経学分野：<http://www.prion.med.tohoku.ac.jp/geneticanalysis.html>
※東北大学での遺伝子検査に必要な書類：【資料 6-2】 【資料 7-1】 【資料 12-1】 【資料 12-3】 他