

C J D 診断以前に行われた脳外科等の手術器具を介したC J D二次感染予防について(案)

平成19年12月 日

C J D二次感染予防に関する対策検討会

目次

1	はじめに	1
2	現状	2
2・1	CJDサーベイランス	2
2・2	CJD発生動向	2
2・3	CJDの患者に用いた手術器具等の処理	3
2・4	CJDと診断される前に脳外科手術が行われた事例への 対応	3
3	CJD二次感染リスクの低減法	4
3・1	CJD二次感染リスクについて	4
3・2	組織・手技・患者別の二次感染リスク	4
3・3	リスクを低減させる処理について	5
4	リスク保有可能性者への対応について	6
4・1	対応が必要なリスク保有可能性者の特定及び登録	7
4・2	対応が必要なリスク保有可能性者に対する告知及び経過 観察について	8
5	まとめ	9

1 はじめに

クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)は、現時点では生前に確定診断の検査法がないことから、手術前あるいは手術中にCJDと診断することは困難である。このため、脳外科手術等が実施された後で、CJDと診断される事例が起こりうる。こうした事例においては、CJDの可能性が想定されていないことから、使用した金属製の手術器具および内視鏡(以下「手術器具等」という。)について、異常プリオンタンパクを不活性化させる処理法が行われず、一般的な洗浄・滅菌のみが実施されている。我が国においては、平成16年9月以降、CJD診断以前に脳外科手術が行われた事例が5例報告されている。

これまでのWHO、英国CJDインシデントパネル等の報告では、手術器具等を介してCJDが感染するという科学的根拠は得られていない。しかし、1970年代以前には、脳外科手術器具を介した感染事例の報告があり、CJD患者に用いた手術器具等を使用することによる二次感染のリスクを完全には否定できない。

CJDはひとたび発病すれば、急速に進行しかつ重篤な神経症状を有するが、現時点では有効な治療法がないため死に至る疾患である。

CJD患者またはCJDが疑われる患者に対する医療行為上の留意点、感染防止策に関しては、平成15年3月に厚生労働科学研究事業報告書「クロイツフェルト・ヤコブ病感染予防ガイドライン」が作成されているが、手術時点でCJDと診断またはその疑いが持たれていない場合の二次感染予防策については明らかにされていない。

このため、平成18年6月に「CJD二次感染予防に関する対策検討会」が設置され、手術器具等を介した二次感染リスクの低減と、二次感染リスクが想定される事例が発生した場合の対応について、関係学会等の意見も聴取しつつ専門的な見地から検討を行った。今般、これまでの議論・検討の結果をとりまとめたので、ここに報告する。

2 現状

2・1 CJDサーベイランス

現在、我が国におけるCJD患者のサーベイランスは、厚生労働科学研究「プリオン病および遅発性ウイルス感染症に関する調査研究」班（主任研究者：水澤英洋）内に設置されたCJDサーベイランス委員会において行われている。CJDサーベイランス委員会による調査とは、特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票等を活用し、患者（または家族）の同意のもと、CJDサーベイランス委員あるいはCJD診断専門医が主治医に対する聞き取り調査等により行うものである。また、CJD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（平成10年法律第114号。以下「感染症法」という。）上の5類感染症（全数報告の対象）であり、診断した医師は保健所への届出が義務づけられていることから、情報を広く入手する目的で平成18年8月より届出医師および患者（または家族）の同意が得られた症例についても同じく調査を行っている。さらに、プリオンタンパク遺伝子検索および髄液タンパク検査を実施している研究者の情報も、患者（または家族）の同意のもとで調査に活用されている。これらの複数の情報源を活用し、専門医が関与することによってCJD発生状況及び臨床情報が迅速かつ確実に把握されている。

2・2 CJD発生動向

我が国で1年間に発生するCJD患者数は、平成11年から18年までの感染症法に基づく届出（疑い例を含む）によると92名から175名、死亡統計によると112名から165名、CJDサーベイランス委員会に登録されたCJD症例数は84名から109名であり、発生率は人口100万人に対して1～1.5人程度とされている諸外国と比較して明らかな発生率の差は認められない。

平成11年4月から19年2月16日までにCJDサーベイランス委員会に登録されたCJD症例数は897例であった。このうち、孤発性CJDは78%、

変異型CJDは0.1%、硬膜移植歴を有するCJDは7%、家族性CJDは10%、GSSは3%及びFFIは0.2%であった。また発症の分布は10歳代から80歳代以上と幅広いが、60歳代以上が約75%を占めており、男女とも70歳代の発症が多く、発病時の平均年齢は65.8歳であった。

2.3 CJDの消毒患者に用いた手術器具等の処理

プリオン病はその他の感染症と全く異なり、通常の滅菌法(ガス滅菌、100℃程度の高温処理、UV照射、ホルマリン固定等)は無効とされている。クロイツフェルト・ヤコブ病感染予防ガイドライン(平成15年)には、CJD患者に用いた医療器具等の処理として、焼却、蟻酸処理(90%以上の濃度で、室温1時間)、SDS(Sodium Dodecyl Sulfate)処理(1~3% SDS溶液で、100℃3分間)、オートクレーブ処理(できる限り高温。例えば132℃で1時間)および水酸化ナトリウム処理(1N 水酸化ナトリウムで2時間)等が示されている。これらは、いずれもCJDと診断された患者またはCJDが疑われる患者への医療行為の際の対応であり、手術時点でCJDか否か不明である場合には適用されていない。

2.4 CJDと診断される前に脳外科手術が行われた事例への対応

我が国においては、年間約18万件の脳外科手術が実施されていることが日本脳神経外科学会により把握されている。CJDと診断される前に脳外科手術が行われた事例はこれまでに5例報告されたが、このうち4例では、用いられた手術器具等が通常の洗浄・滅菌処理の後、別の脳外科手術に用いられていた。

これらの事例については、CJDサーベイランス委員会による聞き取り調査等が行われ、その結果、脳外科手術後にCJDと診断され、手術器具等の再使用が明らかとなった場合には、CJDサーベイランス委員等により医療機関の実地調査が行われてきた。

実地調査においては、当該手術に使用された器具の洗浄・滅菌処理状況の確認及び同一手術器具等を用いて手術された別の患者の特定を行い、引き続き、CJDサーベイランス委員等が患者への告知を含む医療機関による対応の指導を暫定的に行ってきたところである。

3 CJD二次感染リスクの低減法

3.1 CJD二次感染リスクについて

これまでに、脳外科の手術器具等を介した感染事例が4例、脳深部電極を介した感染事例が2例、海外で報告されているが、いずれも1974年以前の事例であり、その後の数十年間では二次感染の報告はない。

しかしながら、硬膜移植後のCJD発症例が報告されていること、通常の処理では異常プリオンタンパクを完全に不活性化できないことから、CJD患者の手術に用いた器具を再使用することによるCJD二次感染リスクは、ゼロではないと考えられる。

また、動物実験により、感染ルート(頭蓋内投与、血管内投与、腹腔内投与、経口投与)と発病の関係が研究されている。マウス、ハムスター等による実験においては、頭蓋内投与が著しく発病率が高い(その他の投与方法による発病率は頭蓋内投与と比較して100分の1以下)ことが明らかとなっている。

3.2 組織・手技・患者別の二次感染リスク

CJD二次感染リスクは、CJDの感染性が高いハイリスク組織を扱う手技(以下「ハイリスク手技」という。)を行った際の手術器具等を再使用した場合に発生する可能性がある。

英国CJDインシデントパネルによれば、CJDの感染性が高いハイリスク組織として、脳、脊髄、脳神経節(三叉神経節を含む)、脊髄後根神経節、硬膜、視神経および網膜が分類されている。また、ハイリスク手技として、硬膜を穿刺する全ての手技、三叉神経を含む脳神経節、脊髄後根神経節、松

果体または下垂体に接触する手技、視神経または網膜に関する手技が分類されている。

我が国におけるハイリスク手技についても、英国CJDインシデントパネルを参考に、表1に掲げる手技を対象とすることが妥当である。

認知症が疑われる患者や神経症状を有する高齢者等のグループには未診断のCJD患者が含まれている可能性が他のグループより高く、ハイリスク手技を行う際は、事前に神経内科医等にCJDの鑑別診断を依頼することが望ましい。その結果、CJDが疑われる場合については、当該手術に用いた器具に対して、CJD感染予防ガイドラインに基づいたCJDに対する処理を行うことが必要である。

また、ハイリスク手技を行う医療機関においては、ハイリスク手技に用いられた手術器具等を同定できる体制整備が重要であるとともに、手術後、別の患者への手術に使用する前にCJD診断がされた場合は、その手術器具等の使用を止めて、CJD感染予防ガイドラインに基づく処理を行う必要がある。

3・3 リスクを低減させる処理について

手術前にCJDの鑑別診断を完全に行うことはできないことから、より一層の安全を確保するためにハイリスク手技を行う場合には、CJD二次感染リスクを低減させる処理が必要である。本検討会においては、ハイリスク手技に用いた手術器具等で、かつディスプレイ化が困難であるはさみや鉤等の金属性の器具等を再使用するにあたって、CJD二次感染リスクを低減させるための方法について検討を行った。

CJD感染予防ガイドラインに記載されている3% SDS煮沸3～5分による処理は異常プリオンタンパクの感染性を 10^{-7} 以下に下げることが明らかとなっている。また最近の文献によれば、アルカリ性洗浄剤を用いたウォッシャーディスインフェクタ洗浄とプレバキューム式によるオートクレーブ 134°C 8～10分を組み合わせた方法も、SDS煮沸消毒と同程度に異常プリオンタ

ンパクの感染性を下げることが報告されている。

以上より、ハイリスク手技に使用した手術器具等の処理には、これらの方法を導入することが望ましい。なお、ウォッシャーディスインフェクタを用いることができない場合には、適切な洗浄剤による十分な洗浄とオートクレーブ134℃18分を組み合わせる方法もありうる。また、軟性内視鏡の処理については、現時点で実施可能な方法は適切な洗浄剤による十分な洗浄に過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌を組み合わせる方法であるが、これらの方法と比較すると、感染性の低下に関しては効果が減少する。

以上より、現時点においてハイリスク手技に伴うCJD二次感染リスクを低減させるために推奨される処理は、表2に示すとおりである。

現在、厚生労働科学研究「プリオン病2次感染に対する現実的滅菌法の開発研究」班（主任研究者 北本 哲之）において、各種処理のヒト型プリオンタンパクに対する感染予防効果及び手術器具等の摩耗について更なる試験を行っているところである。

表2に示す処理は現在のところ最も有効な方法と考えられるが、研究班の成果等により、新たな検討を加える可能性もある。

4 リスク保有可能性者への対応について

CJD患者の脳外科手術等に用いた手術器具等が通常の洗浄・滅菌処理後に別の脳外科手術等に使用された場合には、手術器具等を介してCJD二次感染のリスクを有する可能性のある患者（以下「リスク保有可能性者」という。）の特定およびCJDと診断される前にハイリスク手技を行った医療機関に対する助言が必要である。

CJD対策の進んでいる英国においては、CJDと診断される前に脳外科手術等を行った事例が発生した医療機関が伝染病管理コンサルタント（CCDC）等に報告し、報告を受けたCCDCは初期調査を実施するとともに、その結果を英国保健保護庁（HPA）が所管する独立組織「CJDインシデントパネル」に報告することとなっている。CJDインシデントパネルは、CCDCの

報告に基づき、CJD患者に使用された手術器具等が再使用された別の患者の二次感染リスク評価および当該器具等に対する対応を決定し、当該医療機関に対して助言を行うとともに、リスク保有可能性者に関する情報を管理している。

CJDはひとたび発病すれば、急速に進行しかつ重篤な神経症状を有するが、現時点では有効な治療法がないため死に至る疾患である。

英国の例を踏まえ、今後我が国においても、リスク保有可能性者の特定および当該医療機関に対する助言を行う専門家組織を新たに設置する必要がある。また、CJDと診断される前にハイリスク手技等を行った事例が発生した場合の医療機関からの相談先を明らかにすることも重要である。当該専門家組織は、CJDと診断される前にハイリスク手技等を行った事例についてCJDサーベイランス委員会等と連携して調査を行い、リスク保有可能性者及び使用された器具等に対する対応を検討し、当該医療機関に対して助言を行う。

4・1 対応が必要なリスク保有可能性者の特定及び登録

英国インシデントパネルを参考にすると(※注)、CJD診断以前に行われたハイリスク手技に用いられた手術器具等を再使用した場合、患者のうち最初の10名程度が対応が必要なリスク保有可能性者と考えられる。ただし、CJD患者に用いた手術器具等が同定できない場合は、当該医療機関が所持する同一器具数に10を乗じた数が、対応が必要なリスク保有可能性者の数と考えられる。これらのリスク保有可能性者については、CJDの二次感染リスクは極めて低いものの、手術器具等を介したリスクとCJD発生の関連を把握する観点から、その情報が管理されることが望ましい。このため、医療機関から専門家組織に対し、上記の考え方にに基づき個人情報の保護に充分配慮して、連結可能な情報を提供し、当該専門家組織において登録を行う。これらのデータは、当該リスク保有可能性者のCJD発症の有無についての確認以外の目的には使用しない。なお、当該専門家組織が保有するこれらの

情報の取り扱いについては、被登録者本人の求めがあった場合は、基本的には情報提供を行うことが必要である。

※注 英国CJDインシデントパネルは、「患者の各組織における感染性と二次患者に使われる手術器具等から移行する異常プリオンタンパクの比率を様々な変えたシナリオにおいて、感染リスクは、連続して患者に使用する場合、劇的に減少し、20回手術器具等を再使用する前にほぼゼロとなる」シナリオを用い、CJD診断以前に行われた手術事例の際のリスク保有可能性者を10名までとしている。

4・2 対応が必要なリスク保有可能性者に対する告知及び経過観察について

登録されたリスク保有可能性者に対しては、手術を実施した医療機関がリスクの程度と感染予防のための留意事項について本人に告知するとともに、10年間の経過観察を行うことが望ましい。その際、当該専門家組織は医療機関に助言を行う。ただし、ハイリスク手技を行った後にCJD感染予防ガイドラインに基づいて対処していた場合、あるいは表2に示す処理が行われていた場合には、異常プリオンタンパクによる感染リスクが低減されていることから、医療機関は、専門家組織に当該リスク保有可能性者を登録するのみで足り、当該リスク保有可能性者に対する医療機関からの告知、経過観察等の対応を行う必要はないと考えられる。

以下にリスク保有可能性者に対する告知事項の例を示す。

(1) 日常生活等での留意事項等

- ・ 今回受けた手術における通常の感染対策とCJDに感染するリスク
- ・ 通常の生活で、他者へCJDを感染させるリスクはないこと。
- ・ 定期的(1年に1回程度)に、手術を受けた医療機関を受診すること。

(2) 医療機関受診の際の留意事項

- ・ 脳・脊髄、眼球の手術を受ける場合は、手術の担当医にリスク保有可能性者であることを伝えるとともに、経過観察を実施している医療機関に相談すること。
- ・ 腹部手術、交通外傷を受ける場合は、手術の担当医にリスク保有可能性者であることを伝えること。
- ・ 日常診療においては、通常、感染のリスクがないので、リスク保有可能性者であることを担当医に伝える必要はないこと。

(3) 献血、臓器提供等の際の留意事項

- ・ 献血、移植のための臓器・骨髄、角膜等の提供は控えること。

なお、告知の際は、本人に及ぼす精神・心理的影響や人権について十分配慮した上で行うことが重要である。

術後少なくとも10年間は、原則として、リスク保有可能性者が手術を受けた医療機関が経過観察を行うものとし、その内容は基本的診察で充分と考えられる。CJDを疑わせる症状を有する場合、必要に応じ脳波、髄液検査、MRI検査等を行う。リスク保有可能性者が術後10年以降も引き続き経過観察を希望する場合は、同一の医療機関が経過観察を行うことが望ましい。リスク保有可能性者の診療録等については、10年の経過観察以後も引き続き、医療機関に保存しておくことが望ましい。

5 まとめ

CJDについては、その発症前段階においては症状等が必ずしも明らかでないことから、手術前あるいは手術中にCJDの診断を全て行うことは不可能である。従って、頻度は少ないものの、一定の割合で手術後にCJDと診断される事例が含まれる。本検討会においては、CJD二次感染リスクの低減のため、CJDの感染性が高いハイリスク手技に用いられた手術器具等の再使用に際し、現時点で推奨すべき処理を示した。

また、CJD診断以前に行われた脳外科等の手術器具を介したCJD二次

感染リスク保有可能性者への対応について、医療機関に対し助言を行うとともに、リスク保有可能性者に係る情報の登録を行う専門家組織の設置を提言した。

全てのハイリスク手技に今般推奨した処理を導入することにより、手術器具等による二次感染リスクを更に低減させることができ、より安全な手術の実施が可能となるとともに、リスク保有可能性者の登録等により公衆衛生学的観点からリスクを低減させることが可能となる。

なお、CJDについては未だ不明な点も残されていることから、今後新たな知見が得られれば本報告の見直しが必要となる可能性がある。しかし、現時点において、本報告は最新の知見に基づいており、今回の報告を参考としてCJD二次感染防止対策を進められることを期待したい。

ハイリスク手技

脳神経外科的手術について

1. 硬膜を切開または穿刺する手技
2. 松果体、または下垂体周囲組織を切開して下垂体自体に接触する手技
3. 脳神経節を包む周囲組織を切開して神経節自体に接触する手技
4. 硬膜外の手術であっても術中操作の結果、髄液の漏出が見られる等、硬膜を切開または穿刺する手技となったもの

眼科的手術について

1. 視神経または網膜に関する手技

(1) 眼窩手術

- (ア) 眼窩内容除去術
- (イ) 眼球内容除去術
- (ウ) 眼球摘出術
- (エ) 眼球摘出及び組織又は義眼台充填術
- (オ) 眼窩内異物除去術、眼窩内腫瘍摘出術および眼窩悪性腫瘍手術については術中操作により手術器具が視神経または網膜に接触した場合

(2) 網膜・硝子体手術

- (ア) 黄斑下手術
- (イ) 硝子体茎顕微鏡下離断術
- (ウ) 増殖性硝子体網膜症手術
- (エ) 網膜復位術
- (オ) その他の網膜硝子体手術において術中操作により手術器具が網膜に接触した手技となった場合

※角膜移植のためドナーから角膜を採取する手技については、視神経を切断する手技が含まれていることからハイリスク手技と分類して対応をとることが必要である。

整形外科的手術について

1. 硬膜を穿刺または切開する手技
2. 脊髄後根神経節を包む周囲組織を切開して神経節自体に接触する手技
3. 硬膜外手術であっても術中操作の結果、髄液の漏出が見られる等、硬膜を穿刺または切開する手技となったもの

その他の手術について

1. 硬膜を穿刺または切開することにより内部のハイリスク組織に接触する手技

ハイリスク手技に用いられた手術器具等に対して現時点で推奨される処理

①適切な洗浄＋3% SDS 3～5分煮沸処理

- 1) Tateishi J, Tashima T, Kitamoto T. Inactivation of the Creutzfeldt-Jakob disease agent. *Ann Neurol*. 1988, 24:466.
- 2) Tateishi J, Tashima T, Kitamoto T. Practical methods for chemical inactivation of Creutzfeldt-Jakob disease pathogen. *Microbiol Immunol*. 1991, 35:163-166.

②アルカリ洗浄剤を用いたウォッシャーディスインフェクタ（90～93℃）洗浄＋プレバキューム式によるオートクレーブ134℃8分～10分

なお、ウォッシャーディスインフェクタを用いることができない場合には、適切な洗浄剤による十分な洗浄＋プレバキューム式によるオートクレーブ134℃18分もありうる。

- 1) WHO. *Practical guidelines for infection control in health care facilities*. WHO 8 Dec. 2003.
- 2) Yan Z, Stitz L, Heeg P, Pfaff E, Roth K. Infectivity of prion protein bound to stainless steel wires: A model for testing decontamination procedures for transmissible spongiform encephalopathies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 280-283.
- 3) AORN. *2006 Standard, Recommended practices, and Guideline*. Denver: AORN 2006.
- 4) APIC. *APIC Text of Infection Control and Epidemiology 2nd ed*. Washington DC : APIC 2005.
- 5) DH. *The decontamination of surgical instruments with special attention to the removal of proteins and inactivation of any contaminating human prions*. 2006 Report from ESAC-Pr.
- 6) DH. *Transmissible spongiform encephalopathy agents: safe working and the prevention of infection*.
- 7) Economics, Statistics and Operational Research, Department of Health. *Assessing the risk of vCJD transmission via surgery: An interim review*. Mar 2005.
- 8) Ernst DR, Race RE. Comparative analysis of scrapie agent inactivation methods. *J Virol Methods* 1993; 41: 193-202.
- 9) Fichet G, Comoy E, Duval C, et al. Novel method for disinfection of prion-contaminated medical devices. *Lancet* 2004; 364: 521-526.
- 10) Kimberlin RH, Walker CA, Millson GC, et al. Disinfection studies with two strains of mouse-passaged scrapie agent: guidelines for Creutzfeldt-Jacob and related agents. *J Neurol Sci* 1983; 59: 355-369.
- 11) Rutala WA, Weber DJ, the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *Draft Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities*.
- 12) SCENIHR. *The safety of human-derived products with regard to variant Creutzfeldt-Jacob disease*.
- 13) Taguchi F, Tamai Y, Uchida K, et al. Proposal for a procedure for complete inactivation of the Creutzfeldt-Jacob disease agent. *Arch Virol* 1991; 119: 297-301.
- 14) Taylor DM, Fraser H, McConnell I, et al. Decontamination studies with the agents of bovine spongiform encephalopathy and scrapie. *Arch Virol* 1994; 139: 313-326.
- 15) WHO. *WHO infection control guideline for transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO consultation, Geneva, Switzerland, 23-26 March 1999*.
- 16) Winder AF, Frei R. Decontamination, disinfection, and sterilization. In: Murry PR, et al Eds. *Manual of Clinical Microbiology*, 8th ed. Washington DC: ASM 2003; 77-108.
- 17) Fichet G, et al. Investigations of a prion infectivity assay to evaluate methods of decontamination. *J Microbiol Methods* 2007; 70: 511-518.

③軟性内視鏡については、適切な洗浄剤による十分な洗浄＋過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌

- 1) Yan Z, Stitz L, Heeg P, Pfaff E, Roth K. Infectivity of prion protein bound to stainless steel wires: A model for testing decontamination procedures for transmissible spongiform encephalopathies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 280-283.
- 2) Fichet G, et al. Investigations of a prion infectivity assay to evaluate methods of decontamination. *J Microbiol Methods* 2007; 70: 511-518.

※ いずれも詳細な方法は、「クロイツフェルト・ヤコブ病感染予防ガイドラインに記載予定