

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症
に関する調査研究

平成 30 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山田正仁

平成 31 (2019) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症
に関する調査研究

平成 30 年度 総括・分担研究報告書

2018 Annual Report of the Research Committee of
Prion Disease and Slow Virus Infection,
Research on Policy Planning and Evaluation for
Rare and Intractable Diseases
Health and Labour Sciences Research Grants,
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

平成 31 (2019) 年 3 月

March, 2019

研究代表者 山田正仁

Chairman: Masahito Yamada, M.D., Ph.D.

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科
脳老化・神経病態学（神経内科学）

Department of Neurology and Neurobiology of Aging,
Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences

目 次

[I] 総括研究報告.....	1
研究代表者 山田正仁	
[II] 分担研究報告	
1. プリオン病のサーベイランス・感染予防に関する調査・研究の報告、 JACOP の推進	17
水澤英洋 国立精神・神経医療研究センター	
2. プリオン病の二次感染予防に関する研究	20
齊藤延人 東京大学医学部附属病院	
3. Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病の集積地域である九州の臨床疫学調査	22
坪井義夫 福岡大学医学部神経内科学	
4. MM2 視床型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床像	24
濱口 毅 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学)	
5. ‘孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病’ と診断されている症例の中に医原性 Creutzfeldt-Jakob 病症例が含まれている可能性についての検討	28
山田正仁 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科学)	
6. プリオン病自験 100 剖検例の網羅的検討	33
岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門	
7. プリオン病の剖検率向上を目指した体制構築とプリオン病剖検リソースの確立	36
高尾昌樹 埼玉医科大学国際医療センター	
8. 拡散強調画像によるプリオン病早期病変の診断能向上に関する研究	39
佐々木真理 岩手医科大学医歯薬総合研究所	
9. 医原性プリオン病である、硬膜移植後 CJD と 成長ホルモン製剤投与後 CJD について	41
北本哲之 東北大学大学院医学系研究科	
10. エンドポイント QUIC による prion seeding activity 定量法の妥当性検討	45
西田教行 長崎大学生命医科学域	

11.	亜急性硬化性全脳炎患者に関する疫学調査　サーベイランス 2018	48
	岡　　明　東京大学大学院医学系研究科小児科学 鈴木保宏　大阪母子医療センター小児神経科 遠藤文香　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科発達神経病態学	
12.	亜急性硬化性全脳炎の患者登録サイト設置に関する研究	51
	野村恵子　熊本大学医学部附属病院小児科	
13.	亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の発生状況（続報）	53
	－特定疾患治療研究事業データの解析及び SSPE 発生率の推定－ 砂川富正　国立感染症研究所感染症疫学センター	
14.	亜急性硬化性全脳炎における髄液麻疹抗体価陽性基準の検討	56
	長谷川俊史　山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座	
15.	亜急性硬化性全脳炎における髄液麻疹抗体 EIA 価の検討	59
	細矢光亮　福島県立医科大学医学部小児科学講座	
16.	SSPE 患者と両親のエキソーム解析による疾患感受性候補遺伝子の検索	63
	(第 2 報) 楠原浩一　産業医科大学小児科	
17.	本邦発症 PML 患者に対するサーベイランス調査（平成 30 年度）	65
	三浦義治　東京都立駒込病院脳神経内科 船田信顕　東京都立駒込病院病理科	
18.	日本における進行性多巣性白質脳症の実験室サーベイランス	68
	およびその臨床的・疫学的特徴 西條政幸　国立感染症研究所ウイルス第一部	
19.	サーベイランス結果に基づく本邦の進行性多巣性白質脳症の記述疫学	71
	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	
20.	長期フィンゴリモド服用している多発性硬化症患者の免疫学的検討	76
	高橋和也　国立病院機構医王病院	
21.	国立感染症研究所感染病理部における PML の病理組織検体の解析	79
	鈴木忠樹　国立感染症研究所感染病理部	
22.	コントロールされた炎症反応と制御系免疫反応が PML の予後に関わっている	81
	三條伸夫　東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野	

23.	進行性多巣性白質脳症 (PML) 診療、1 年間の進歩 84 — 疾患修飾療法関連 PML を中心に— 雪竹基弘 国際医療福祉大学福岡保健医療学部	
24.	多巣性白質脳症(PML)を含む遅発性ウイルス感染症の 89 画像診断の向上に関する研究 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	
[III] 研究成果		91
[IV] 平成 30 年度活動状況		
①	平成 30 年度第 1 回進行性多巣性白質脳症(PML)サーベイランス委員会 117 病理症例検討会 議事録 (平成 30 年 6 月 2 日)	
②	SSPE 診療ガイドライン 2020 編集会議 議事録..... 120 (平成 30 年 7 月 28 日)	
③	平成 30 年度第 1 回 PML サーベイランス委員会 議事録..... 127 (平成 30 年 8 月 3 日)	
③	平成 30 年度プリオン病関係班連絡会議(プリオン分科会)議事録..... 130 (平成 30 年 10 月 5 日)	
④	平成 30 年度第 2 回 PML サーベイランス委員会 議事録 133 (平成 30 年 12 月 7 日)	
⑤	平成 30 年度合同研究報告会 プログラム..... 136 (平成 31 年 1 月 21-22 日)	
⑥	プリオン分科会 議事録..... 139 (平成 31 年 1 月 21 日)	
⑦	SSPE 分科会・PML 分科会 議事録..... 141 (平成 31 年 1 月 22 日)	
[V] 研究成果の刊行に関する一覧表		145
[VI] 研究班名簿		151

[I] 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究

研究代表者 山田正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学) 教授

研究要旨 プリオン病、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)、進行性多巣性白質脳症(PML)について、疫学・臨床病態の解明に基づき診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの作成・整備することを目的に調査研究を実施し以下の成果を得た：(1) プリオン病：プリオン病のサーベイランス・感染予防に関する調査・研究、二次感染リスクのある症例の抽出・監視、剖検率向上のためのシステム構築等を継続した。プリオン病コンソーシアムである Japanese Consortium of Prion Disease におけるプリオン病自然歴登録を推進し、サーベイランス調査と統合することでより充実した臨床疫学調査を目指した。'孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)'と診断されている症例の中に医原性 CJD が含まれている可能性について検討を行った。MRI 拡散強調画像による診断能向上、遺伝性プリオン病の一つである Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病の臨床疫学研究、現在の診断基準では診断が困難な MM2 視床型孤発性 CJD の臨床像の検討、100 例のプリオン病剖検例の検討、医原性プリオン病の異常プリオン蛋白の株の違いによる感染性の検討、末梢臓器の異常プリオン蛋白検出のためのエンドポイント QUIC 法による異常プリオン蛋白感染性の定量法の妥当性検討を報告した。(2) SSPE：SSPE の全国調査を新たに行い、平成 24 年以降に 7 名の SSPE 患者が新たに発症していた。特定疾患治療研究事業データを用いた疫学調査を行った。沖縄における SSPE 発生状況の解析から麻疹 1,833 人に SSPE1 人の発症と推定された。SSPE の患者登録サイト設置に関する研究を行った。診断最適化の観点からの SSPE 患者脳脊髄液麻疹抗体価陽性基準の検討、SSPE 疾患感受性候補遺伝子の検索を行った。(3) PML：PML サーベイランス委員会の調査票を改訂するなど、システムを改善しながら全国疫学調査を継続した。JC ウイルスゲノム検査を介した全国サーベイランスで 12 年間に 252 名の患者を確認し、さらに病理検体の解析によって、最近の PML 発症の背景や臨床的特徴を明らかにした。PML の画像所見や臨床病理所見の検討を行なった。(4) 診療ガイドラインの整備等：「プリオン病診療ガイドライン 2020」、「SSPE 診療ガイドライン 2020」、「PML 診療ガイドライン 2020」の原案を作成し、研究班班員の意見により改訂を行い、暫定版を作成した。暫定版を研究班 HP にて公開しパブリックコメントを求めた。

研究分担者

水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター 理事長	坪井義夫	神経内科・脳卒中内科 教授 福岡大学医学部神経内科学教室 教授
西田教行	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染分子解析学 教授	濱口 毅	金沢大学附属病院神経内科 講師
佐々木真理	岩手医科大学医歯薬総合研究所 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門 教授	細矢光亮	福島県立医科大学医学部小児科学 講座 教授
齊藤延人	東京大学医学部附属病院脳神経外科 教授	長谷川俊史	山口大学大学院医学系研究科小児科 学講座 教授
岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所 准教授	楠原浩一	産業医科大学医学部小児科学講座 教授
高尾昌樹	埼玉医科大学国際医療センター	野村恵子	熊本大学医学部附属病院小児科 助教

岡 明	東京大学大学院医学系研究科小児科学教授
遠藤文香	岡山大学病院小児神経科 講師
鈴木保宏	大阪府立母子医療センター小児神経科主任部長
砂川富正	国立感染症研究所感染症疫学センター室長
西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部部長
三浦義治	東京都立駒込病院脳神経内科 医長
船田信顕	東京都立駒込病院病理科 非常勤医師
雪竹基弘	国際医療福祉大学臨床医学研究センター 特任准教授
阿江竜介	自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生学 講師
鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部第四室室長
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 教授
三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯薬学総研究科脳神経病態学分野(神経内科) プロジェクト教授
野村恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科 教授
高橋和也	国立病院機構医王病院統括診療部 統括診療部長

A. 研究目的

プリオン病、SSPE、PML について、疫学調査に基づいた実態把握を行って、科学的根拠を集積・分析することにより、診断基準・重症度分類の確立、エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の確立・普及を行い、医療水準の向上を図ることを目的とする。

対象の 3 疾患は共に進行性で致死的な感染症であり、感染や発症のメカニズムの解明は極めて不十分であり治療法が確立していない。本研究により、これらの致死性感染症の医療水準を改善し、政策に活用しうる基礎的知見の収集を目指す。

プリオン病は人獣共通感染症であり、牛海綿状脳症からの感染である変異型 CJD (vCJD) や医原性の硬膜移植後 CJD (dCJD) 等が社会的問題になっている。有効な治療法や感染・発症予防法は

なく、平均 18 ヶ月で死亡する。わが国では、2005 年に初めて vCJD が同定され (Yamada *et al. Lancet* 2006)、また、dCJD の症例数が全世界の約 2/3 を占め、現在も発症が続いている (Nozaki, Yamada *et al. Brain* 2010)。1980 年代に硬膜移植を受けリスクが高い約 20 万人にも及ぶ患者が潜在する。本研究により診断基準・重症度分類を含む診療ガイドラインを確立することによって、本疾患の医療水準を改善し、国民の不安の軽減にも貢献する。

SSPE については、わが国は最近 (2015 年 3 月) WHO から麻疹排除の認定を受けたものの SSPE の発症が持続している。欧米では SSPE 発症がほとんどないため、治療研究は行われていない。SSPE の発症動態を解明し麻疹感染・流行が本症発症に与える影響を明らかにすることはわが国の麻疹予防接種施策に貢献する。また、本研究により診断基準・重症度分類を含む診療ガイドラインを確立することによって、本疾患の医療水準の向上が期待できる。

PML はヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染者の漸増、血液疾患、自己免疫疾患、それらに対する免疫治療薬、特に生物学的製剤の使用に伴い増加している。PML の発症動向を把握し、診断基準・重症度分類を含む診療ガイドラインを確立することによって、本疾患の医療水準を改善する。

B. 研究方法

本領域のエキスパートの臨床医、基礎研究者等を結集した融合的研究組織を構築し、対象となる 3 疾患ごとに分科会を設置し、研究者間の緊密な連携をとりながら研究を推進した。プリオン病の疫学、2 次感染については「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」の指定研究班 (研究代表者：水澤英洋) と密接に連携し、さらに全国の CJD 担当専門医の協力を得ながら研究を推進した。また、国際共同研究、国際協力 (プリオン病に関する EuroCJD グループとの共同研究、SSPE 多発地であるトルコ共和国との共同研究ほか) を継続した。

1) プリオン病

① プリオン病のサーベイランスと臨床病態：1999 年 4 月より実施されている CJD サーベイランスの結果を用いて、我が国のプリオン病の状況を調査した (水澤、山田、ほか)。CJD サーベイランスの状況を確認するためにサーベイランス調

査票の回収率を調査し、プリオン病自然歴調査である Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP) への症例登録を促進する方法を検討した(水澤)。CJD サーベイランスで検討された症例で、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討した(齊藤)。CJD サーベイランス委員会に‘孤発性 CJD (sCJD)’として登録されている症例の中に医原性 CJD 症例が含まれている可能性を検討した(山田、濱口)。

② プリオン病の診断基準についての研究：画像診断については、MRI 拡散強調画像 (DWI) によるプリオン病の早期病変の拡散異常域自動定量手法の複数のモジュールを連携させ、一つのソフトウェアパッケージ化を行った(佐々木)。Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) の臨床的特徴を、JACOP との連携による縦断的調査を行った(坪井)。現在使用されている診断基準では臨床診断が困難な MM2 視床型 sCJD の臨床像の検討を行った(山田、濱口)。プリオン病の診断精度を向上させる目的で、プリオン病の剖検体制を最適化した(高尾)。

③ プリオン病の重症度及び治療法最適化についての研究：100 例のプリオン病剖検症例を患者背景、臨床所見、病理所見を後方視的に解析した(岩崎)。

④ プリオン病の診療ガイドライン改訂のための研究：医原性プリオン病の感染予防法確立のために、dCJD と成長ホルモン製剤投与後 CJD の異常プリオン蛋白の株 (M1 プリオン、V2 プリオン) に関する検討を行った(北本)。プリオン病患者の全身臓器の異常プリオン蛋白の分布と活性を定量的に評価するためにエンドポイント QUIC による各臓器の異常プリオン蛋白測定の妥当性の検討を行った(西田)。

2) SSPE

① SSPE のサーベイランスと臨床病態：SSPE の全国調査として、全国の小児科小児神経科医療機関および神経内科医療機関の合計 1,595 施設に一次調査票を送付し、平成 24 年以降に SSPE を発症した症例の調査を行った(岡、細矢、鈴木保宏、遠藤)。特定疾患治療研究事業データについて、厚生労働省に毎年申請し、得られたデータを更新情報として追加した(砂川)。SSPE 発症が多いことが示唆されている沖縄において SSPE 発症者の

検討を行った(砂川)。

② SSPE の診断基準についての研究：SSPE 群 30 名および疾患対照群 30 名を対象として、脳脊髄液 (CSF) 麻疹抗体価を EIA 法、赤血球凝集抑制法 (Hemagglutination inhibition: HI)、中和反応法 (Neutralization test: NT) で測定し、相関、感度および特異度について求め、カットオフ値について検討した(長谷川)。SSPE 患者における CSF 麻疹 IgG (EIA 価) について検討した(細矢)。

③ SSPE の重症度についての研究：SSPE の患者登録サイト設置に関する検討を行った(野村恵子)。

④ SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究：SSPE に対する疾患感受性の解明のために、SSPE 患者とその両親の家系ごとのエキソーム解析を行い、患者にホモ変異もしくは複合ヘテロ変異があり、かつ両親またはいずれかの親にヘテロ変異がある遺伝子を検索した(楠原)。

3) PML

① PML のサーベイランスと臨床病態：我が国で PML が疑われた全症例の登録を目標とした PML サーベイランス委員会を平成 30 年度は 2 回開催した(三浦、山田、水澤、西條、船田、雪竹、阿江、鈴木忠樹、原田、三條、野村恭一、高橋和也、濱口、中道、高橋健太、岸田、奴久妻)。PML サーベイランス委員会の登録データを検討し、我が国の PML の疫学的特徴を検討した(阿江)。PML の診断においては CSF を用いた JC ウイルス (JCV) ゲノム DNA の PCR 検査が有用である。国立感染症研究所において迅速性および定量性、信頼性において優れた定量的リアルタイム PCR 検査系を確立し、JCV 検査を介したわが国の PML のサーベイランスを行い、平成 19~30 年度のデータを集積した(西條)。さらに、病理組織検査によって PML と診断された症例を集積、解析した(鈴木忠樹)。

② PML の診療ガイドライン改訂のための研究：PML サーベイランスで収集された MRI 画像や PET 検査を用いて PML 症例の画像所見の特徴を検討した(原田)。フィンゴリモド関連 PML の発症機序を考えるために、長期にフィンゴリモドを服用している多発性硬化症 (MS) 患者の免疫機能について検討を行なった(高橋和也)。非 HIV-PML 症例の生検あるいは剖検によって得られた

脳のサンプルを病理学的に検討し、PML に関わる免疫反応のプロファイルを明らかにした(三條)。診療ガイドライン改訂のために、2017年11月から2018年10月に報告されたPML診療に関する論文について、特にナタリズマブやフィンゴリモドといった疾患修飾療法関連PMLに注目して解析した(雪竹)。

4) 診療ガイドラインの整備等

3 対象疾患それぞれについて、「診療ガイドライン 2020」を作成するための原案の作成を行った(研究代表者および研究分担者全員)。

(倫理面への配慮)

患者を対象とする臨床研究(診断、治療、遺伝子解析等)、疫学研究等については各施設の倫理審査委員会の承認、それに基づく説明と同意を得て研究を実施した。

C. 研究結果

1) プリオン病

① プリオン病のサーベイランスと臨床病態：1999年4月より実施しているCJDサーベイランス調査は、2019年1月現在6,950件の登録を得、同年2月8日までに3,503人をプリオン病と診断し、各病型の発生数や分布を調査分析するなど、わが国のプリオン病の発生の実態解明に寄与している。このサーベイランスに加え、2013年よりプリオン病の治験・臨床研究を実施することを目指したオールジャパン体制でのコンソーシアムであるJACOPを設立・運営しており、プリオン病と診断された患者の自然歴を調査している。JACOPへの登録症例数を増やすために全国の神経内科専門医・医療機関に向けて複数回のダイレクトメールを送付するなど様々な努力をしたが、登録症例数の増加に結びついていないと言えなかった。一昨年度、1年間の準備期間を設けて、2017年4月から患者登録であるサーベイランス登録時に自然歴調査研究について主治医から説明をして同意取得をしてもらう方式に変更した。自然歴調査は、定期的な研究事務局CRCからの主治医・患者家族への電話調査と主治医による診察を実施している。さらに、主治医の労力を軽減するために、複数の調査票を共通化・電子化(エクセル®)した。その結果、自然歴調査参加者は着

実に増加し、2019年2月までに600名を超えている。今年度は、膨大となった紙資料のデータをクラウド上に保管し、CJDサーベイランス委員会をペーパーレスで行うことに成功した。

CJDサーベイランスで検討された症例で、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討したところ、平成30年度の新規インシデント可能性事例が5件あった。このうち、4件は当該症例の調査を行った後、委員会協議を行い、インシデント症例ではないと判断した、残り1例はインシデント事案と判断し、今後当該病院の訪問調査を予定している。また、これまでに17事例がフォローアップの対象となっている。このうち今年度末までに10事例の10年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、二次感染の発生はない。

1165例中36例に脳外科手術歴を認めたが、36例中9例はCJD発症前1年以内または発症後の脳外科手術例で、今回の検討からは除外した。脳外科手術歴のある症例とない症例の2群の比較では、性別、CJD発症年齢、コドン129多型、CJDの罹病期間(CJD発症から無動無言または死亡までの期間)、CSF14-3-3蛋白陽性率、CSFタウ蛋白陽性率(cut off 1200 pg/ml)に有意差を認めなかったが、脳波上の周期性同期性放電(PSD)は脳外科手術歴のある症例の81.5%(22例/27例)にみられ、脳外科手術歴のない症例の94.2%(1057例/1122例)と比較して有意に低かった($p=0.021$)。脳外科手術歴がありPSDを認めない5例中全例のコドン129多型はMet/Metであった。脳外科手術歴のある非典型例5例中病理解剖をされている症例は3例あり、1例はMM2視床型、1例はMM2皮質型であったが、1例はプラークを伴うMMiK型であった。MMiK型の症例は頭部MRI DWIにて両側視床に高信号を認めた。病理解剖されていない2例中1例にも頭部MRI DWIにて両側視床に高信号を認める症例が存在した。脳外科手術歴のない症例では、1122例中4例にコドン129MMで両側視床に高信号病変を認めた。

② プリオン病の診断基準についての研究：頭部MRI DWIを用いたプリオン病早期の客観的判定法の検討では、拡散異常域自動定量手法の種々の画像処理法のパイプラインを単一実行ファイルにコンパイルしたソフトウェアを開発することで、プリオン病早期病変およびその経時変化の

高度な定量解析と可視化を平易に実施することが可能となった。

九州と他の地域で発症した GSS の臨床症状及び CSF マーカーとして CSF 総タウ濃度を検討したところ、九州の GSS においてより典型的な運動失調での発症が多く CSF 総タウ濃度は低値を示すことが判明した。

MM2 視床型 sCJD は 9 例中 8 例 (88.9%) が男性で、MM2 視床型以外の sCJD の 188 例中 83 例 (44.1%) が男性であることと比較して有意に男性が多かった ($p=0.013$)。発症年齢では、MM2 視床型 (56.4 ± 10.1 歳) はそれ以外 (69.3 ± 9.6 歳) と比較して有意に若かった。罹病期間 (発症から無動性無言までの期間、または経過中無動性無言にならなかった症例は発症から死亡までの期間) は、MM2 視床型 (18.6 ± 6.4 ヶ月) はそれ以外 (8.6 ± 10.8 ヶ月) と比較して有意に長かった ($p=0.001$)。MM2 視床型の初発症状は、9 例中 3 例で睡眠障害、3 例で歩行障害、3 例で認知機能障害であった。MM2 視床型は脳波上の PSD を全例で認めず (0%)、それ以外 (84.2%) と比較して有意に頻度が少なかった ($p<0.001$)。頭部 MRI で DWI または FLAIR 画像での高信号の頻度も MM2 視床型で 12.5% と、それ以外の 97.3% と比較して有意に少なかった ($p<0.001$)。CSF 14-3-3 蛋白が陽性となる頻度は MM2 視床型で 16.7%、それ以外で 85.7% と MM2 視床型で有意に頻度が低かった ($p<0.001$)。CSF タウ蛋白が CJD のカットオフで陽性 (>1200 pg/dl) となる頻度も、MM2 視床型で 0%、それ以外で 91.5% と MM2 視床型で有意に頻度が低かった ($p=0.001$)。脳血流または脳の糖代謝の検討では、検討した 5 例中 4 例 (80%) で両側視床の脳血流低下または糖代謝低下を認めた。

凍結脳組織を含めたプリオン病のリソースは 58 例であり、そのうち平成 30 年度に、5 例の剖検が追加された。2 例は美原記念病院、3 例は外部施設からの依頼によるものであった。

外部施設に関しては、療養病棟から、ご遺体を搬送して剖検を行ったケースもあった。

3 例は、遺伝子異常を伴うプリオン病であった (V180I, 96bp insertion R1-R2-R2-R2-R3g-R2-R2-R3-R4; 本邦で未報告の変異であった)。生前に、あらかじめ病理解剖の承諾を確認していたことで、死亡時にすみやかに病理解剖の同意が取得されたケースもあった (1 例は療養型病

棟からの症例で、生前にご家族から病理解剖の同意を得ていた。施設の医療ソーシャルワーカー (MSW) と美原記念病院の MSW が連絡を頻回に行い、患者さんの状態を把握していた)。

病理診断の技術的な面は、抗プリオン抗体 3F4 (109-112) と 12F10 抗体 (144-152) をルーチンの導入を継続している。

系統的に、ホルマリン固定、パラフィンブロック、凍結資料の恒久的保管ができています。ホルマリン固定試料の長期保管がされているリソースは少ないことから、今後の研究資料としての活用が期待される。

③ プリオン病の重症度及び治療法最適化についての研究 : 100 例の内訳は、男性が 52 例、女性が 48 例だった。剖検施行年は 1997 年から 2017 年だった。最も若い発症例は 32 歳発症の MM2-視床型 sCJD 例、最も高齢の発症例は 89 歳発症の MM1 型 sCJD 例で、発症年齢の平均は 68.1 歳だった。全経過は平均 18.2 ヶ月で、最も経過が短かったのは 1 ヶ月の MM1 型 sCJD 例、最も経過が長かったのは 120 ヶ月の GSS 例だった。平均脳重は 1021.3g で、最も重かったのは 1770g のプラーク型 dCJD 例、最も軽かったのは 590g の MM1 型 sCJD 例だった。sCJD は 83 例で、発症年齢は平均 68.5 歳だった。遺伝性 CJD は 10 例 (V180I 変異 7 例、M232R 変異 3 例) で、発症年齢は 59 歳から 86 歳、平均 74.2 歳だった。dCJD は 5 例で、プラーク型が 1 例、非プラーク型が 4 例で、発症年齢は 38 歳から 75 歳、平均 56.2 歳だった。GSS 例は 2 例とも P102L 変異で、発症年齢は 46 歳と 54 歳だった。コドン 129 多型は Met/Met が 96 例、Met/Val が 4 例 (sCJD 2 例、V180I 変異 CJD 2 例) だった。Met/Val 多型を有する V180I 変異遺伝性 CJD 例では、2 例とも V180I 変異と Val 多型は異なるアリル上に存在していた。コドン 219 多型は 99 例が Glu/Glu で、GSS の 1 例が Glu/Lys だった。Glu/Lys 多型を有する GSS 例では、P102L 変異と Lys 多型は異なるアリル上に存在していた。プロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白 (PrP) のウエスタンブロット解析は、基本的に前頭葉または側頭葉の 1 カ所のみから施行していた。sCJD 83 例においては、Type 1 PrP^{Sc} のみ検出された例が 59 例、Type 1 PrP^{Sc} と Type 2 PrP^{Sc} の両方が検出された例が 18 例 (Type 1 PrP^{Sc} > Type 2 PrP^{Sc} が 12 例、Type 1 PrP^{Sc} = 2 Type 2 PrP^{Sc}

が2例、Type 1 PrP^{Sc}<Type 2 PrP^{Sc}が4例)、Type 2 PrP^{Sc}のみ検出された例が5例、Intermediate(19-20kDa)-type PrP^{Sc}が検出された例が1例だった。sCJDはMM型が大部分を占め、病理学的にも1型PrPと2型PrPの混在例(MM1+2型)が多数存在した。ウエスタンブロット解析でtype 1 PrP^{Sc}と判定されても、病理学的にtype 1 PrPとtype 2 PrPが混在している症例がしばしば存在していた。MV1型とMV2型は各1例で、MV2型例はMV2C+K型に分類された。ApoE遺伝子多型はE2/E3が7例、E2/E4が3例、E3/E3が71例、E3/E4が18例、E4/E4が1例で、E4アリルを保有している症例は22例だった。

④ プリオン病の診療ガイドライン改訂のための研究：サルペトリエール病院から、hGH-CJDと診断された5症例の凍結脳から10%脳乳剤を作製し、Ki-129Met/MetとKi-129Val/Valマウスを用いて頭蓋内投与を行い、すべてのKi-129V/Vマウスへの感染が成立しており、300日～400日の潜伏期間であった。Ki-129M/Mマウスも感染したが、Ki-129V/Vより常に遅れた潜伏期間を示した。腹腔内投与によるMM1とVV2の感染成立の頻度はVV2が高かった。

sCJD患者の各種臓器を採取し、冷凍保存後、ビーズショッカーを用いて10%乳剤を作成した。粗遠心後の上清の10倍希釈系列を作成し、RT-QUICを行い、およそのエンドポイントを求めたところ、各臓器のSD50を求めるにはN=8以上にてconfidential level 95%であることがわかった。

2) SSPE

① SSPEのサーベイランスと臨床病態：SSPEの全国調査を実施した。全国の小児科・小児神経科医療機関および神経内科医療機関の合計1,595施設に一次調査票を送付し、平成31年3月現在、1036施設(65%)より回答があった。前回調査の回答率が60.9%であり、ほぼ前回と同様の回答を得ることができた。現時点で66名の患者が診療を受けており、平均年齢は29歳であった。平成24年以降の発症者数として報告されたのは7名であった。調査時年齢は15歳から31歳で、新規発症者の報告は特に関東が5名と多かった。

SSPEの特定疾患治療研究事業データに関して、2018年末に厚生労働省に情報提供の申請を行った。2016年5月19日時点データを用いて、2014

年までの臨床調査個人票データの更新・新規症例分の確認が行われていた(2014年は14例、2013年は36例。2014年入力率17%前後)。しかしながら、厚生労働省担当課によると以降のデータ集計は行われておらず、2019年度中に2015年以降データ更新を実施予定であるとのことで更新情報を得ることが出来なかった。非公式な情報としては、2016年に1名の新規発症者(成人?)の情報があり、さらに別の男性の新規発症者の伝聞情報も散見されたが、これらの情報はいずれも公式に確認出来ていない。

沖縄県内で把握出来ているSSPE患者(1994～2005年発症)15名のうち、麻疹罹患年が分かっている14名について、1986～2005年10年間全体の推計麻疹患者数63,108名(95%信頼区間18,754～111,915名)のうち、流行時(年)である1990年の流行では16,500人の推計麻疹患者数に対してSSPEの発症が9人(麻疹1,833人にSSPE1人の発症)、1993年の流行では同様に麻疹12,000人にSSPE1人の発症と分析された。この結果は、近年のドイツ(麻疹1,700～2,200人にSSPE1人。Schönberger K et al. 2013)や米国(5歳以下の児で麻疹1,367人にSSPE1人の発症、乳児では麻疹609人にSSPE1人の発症。Kristen et al. 2017)からの報告に近い。各論文で述べられたような積極的疫学調査による潜在的な症例掘り起しについて、方法論を含め、関係機関との調整を2018年度中の活動として検討したもののまだ道半ばであり確認調査を行うには至っていない。

② SSPEの診断基準についての研究：CSF麻疹抗体価はEIA法、SSPE群:<0.20～453.1(検出感度未滿1名、境界域1名、上限以上(>12.8)24名)、疾患対照群:<0.20～0.30(検出感度未滿28名、境界域2名)、HI法、SSPE群:<1～128倍(検出感度未滿2名)、疾患対照群:<1(検出感度未滿30名)、NT法、SSPE群:<1～32倍(検出感度未滿1名)、疾患対照群:<1(検出感度未滿30名)であった。相関係数はEIA法とHI法で0.95(p<0.001)、HI法とNT法で0.99(p<0.001)、EIA法とNT法で0.94(p<0.001)だった。ROC曲線では各検査法のAUCは、EIA法:0.98、HI法:0.97、NT法:0.98であった。EIA法においては、カットオフ0.4以上で感度0.93/特異度1.0、0.3以上で感度0.97/特異度0.97、0.2以上で感度0.97/特異度0.93であった。疾患対照群で境界域を示した2名の臨床診

断は急性散在性脳脊髄炎であった。

サーベイランス、および福島県立医科大学小児科加療中の SSPE 患者の診断時の CSF IgG (EIA 価) は全て 12 以上であった。福島県立医科大学小児科加療中の SSPE 患者の経過中の CSF IgG はすべて 10 以上であった。検査会社では CSF 中 IgG (EIA 価) の基準値を、 <0.2 を陰性、 $0.2-0.4$ を判定保留、 ≥ 0.4 を陽性と定めている。検査会社に依頼された検体の CSF 中麻疹ウイルス抗体 IgG は、54.3% が陰性、13.4% が判定保留、32.3% が陽性であった。特に陽性例のうち 10.8% が 12 以上であった (測定範囲上限 12.8)。

③ SSPE の重症度についての研究 : 患者登録サイトを設置には、主治医と患者 (家族) の両方から同意を得ることにより、調査票は内容によって、検査結果などは主治医に記載して頂き、情報提供に関する希望の有無等については患者 (家族) に記載して頂く形をとる方法が良いことが分かった。

④ SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究 : Family 1 では、ホモ変異 2 遺伝子 (*AQP12A*, *GSPT1*)、複合ヘテロ変異 7 遺伝子 (*AHNAK2*, *C17orf97*, *CELSR1*, *FER1L6*, *FRAS1*, *NEB*, *OBSCN*) を見出した。Family 2 では、ホモ変異 2 遺伝子 (*ADARB2*, *FAMI71A1*)、複合ヘテロ変異 9 遺伝子 (*DDX51*, *DSPP*, *EP400*, *GOLGA5*, *MYOM2*, *MRO*, *TBC1D3*, *SPEN*, *VPS13A*) を見出した。Family 3 では、ホモ変異 2 遺伝子 (*LOR*, *RAX*)、複合ヘテロ変異 4 遺伝子 (*CACNAIS*, *CYLC2*, *EXOGL*, *LRIG1*) を見出した。

3) PML

① PML のサーベイランスと臨床病態 : 平成 30 年度第 1 回 PML サーベイランス委員会 (8 月) では 29 例、第 2 回 PML サーベイランス委員会 (12 月) では 25 例の症例検討を行い、平成 30 年度 PML 病理小委員会では 8 症例の検討を行った。平成 31 年 1 月までに 146 件の PML 疑い症例 (疑いや最終診断否定症例を含む) の症例登録が完了した。サーベイランスで使用する調査票を改訂し、新調査票を作成した。また、相談業務と登録業務を分離し、自治医科大学公衆衛生学を登録データ管理部門とした。各地域ブロック別に担当委員を配置し、事務局からの依頼および転送にて追加調査を行うシステムが検討された。全身性エリテマトー

デス (SLE) を基礎疾患とした PML で、SLE の治療薬の一つであるヒドロキシクロロキン併用療法の有用性が報告された。

2016年12月から2018年8月までの期間に収集された75例の患者情報がPMLサーベイランス委員会で検討され、36例がPMLとしてデータベースに登録された。PMLとして登録された36例の内、男が16例(44%)、女が20例(56%)だった。発病年齢の平均(標準偏差)は62.5歳(15.3歳)で、中央値は66.5歳だった。発病者の年次推移を観察すると、発病者は2016年が15例(42%)で最も多く、2017年の12例(33%)、2015年の7例(19%)が続いた。発病者の居住地を都道府県別に集計すると、最も発病者が多かったのは東京都の6例(17%)だった。岡山県の4例(11%)、千葉県の3例(8%)が続いた。診断の確実度は、プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班の診断基準に基づく診断の確実度は、確実例が32例(89%)、ほぼ確実例が3例(8%)、疑い例が1例(3%)だった。確実例とほぼ確実例で90%以上を占めていた。脳生検は18例(50%)で、剖検は3例(8%)で施行されていた。PML発病者の基礎疾患は、HIV感染症が3例(8%)、血液疾患が9例(25%)、MSが3例(8%)、膠原病が9例(25%)、人工透析が3例(8%)、固形がんが7例(19%)だった。血液疾患の内、4例にリツキシマブ投与歴があった。またMSを基礎疾患に持つ3例全てにフィンゴリモドが投与されていたが、ナタリズマブを投与されていた症例はなかった。

平成 19 年 4 月から同 30 年 12 月現在までに、1,932 件の CSF 中 JCV の PCR 検査を実施した。被検者 1,627 名のうち 252 名の CSF において JCV-DNA を検出した。また、平成 28 年 4 月より、検査受付時に主治医に対して本研究班の PML 疑い症例登録について説明し、PML サーベイランス委員会に主治医の連絡先を転送している。登録開始から平成 30 年 12 月現在までに、約 330 名の手主治医の情報を同委員会に転送し、本研究班における PML サーベイランスを支援した。平成 30 年 1 月から 12 月までの 1 年間においては、220 件の検査を実施し、105 検体 (陽性後のフォローアップ検査を含む) において JCV-DNA を検出した。同期間において当検査を実施した被検者 136 名のうち、44 名が CSF-JCV 陽性を呈し、新規陽性者として確認された。また、14 名の陽性者においては、民間検査会社での CSF 中 JCV 検査が実

施されていたが、9例が陽性と判定されておらず、当研究室での超高感度検査を実施することで JCV 陽性であることが判明した。平成 29 年 1 月から 12 月における実験室サーベイランスにおいて確認された CSF-JCV 陽性者 44 名の臨床情報を解析し、陽性者の年齢の中央値は 60.0 歳であり、男性が 59.0%であった。陽性者 44 名の基礎疾患の内訳は、①血液腫瘍系疾患 14 名(悪性リンパ腫、白血病等)、②HIV 感染症 8 名、③自己免疫疾患 5 名(SLE、MS 等)、④その他 10 名であった。加えて、70 代以上の高齢者を中心として、明らかな基礎疾患が認められない患者 7 名に JCV 陽性反応が認められた。

臨床的に PML が疑われ国立感染症研究所感染病理部に解析依頼のあった生検脳あるいは剖検脳ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)検体あるいは凍結検体で、平成 3 年から平成 29 年 12 月末までの全 113 例中、68 例で PML と確定された。なお平成 30 年は 13 例の検索依頼があり、7 例で PML と確定された。平成 30 年の 7 例については、脳生検検体からの解析が 4 例、剖検検体からの解析が 3 例で、PML 確定時の年齢は平均 62.3 歳であり、基礎疾患として血液系悪性腫瘍が 2 例、後天性免疫不全症候群が 1 例、特発性 CD4 陽性 T リンパ球減少症が 1 例に認められたが、MS でのナタリズマブあるいはフィンゴリモド使用症例は認めなかった。また、脳の組織学的検索で PML の確定に至った症例の中には、脳組織採取前の CSF からのリアルタイム PCR 検索において、JCV ゲノムが検出限界以下であったものも含まれていた。なお平成 30 年は、検索依頼 13 例全例で PML 症例登録システムへの登録協力が得られた。

② PML の診療ガイドライン改訂のための研究 : これまで徳島大学病院で経験した 5 症例を中心に、サーベイランスにおける確定症例も追加して MRI および PET 所見についての解析を行ったところ、5 症例のうち、4 症例がテント上の白質に異常信号を認め、1 症例では小脳に異常信号を認めた。背景疾患は、多発性骨髄腫、血管内リンパ腫症、サルコイドーシス及び胸腺癌であった。5 症例の内 2 例に非造影灌流 MRI である ASL 法が施行され、辺縁に高信号を認めた。また、2 症例に FDG-PET が施行され、病変の低集積を認め、1 例にメチオニン-PET が行われて低集積が認め

られた。経時的な画像所見の変化では、拡散強調像や FLAIR で皮質下白質から深部白質を中心に高信号を認め、次第に拡大や移動しながら、経時的に信号の緩徐な低下を認めた。信号低下に伴って、脳実質の萎縮傾向が増強した。造影では、ほとんど増強効果を認めないか、辺縁の淡い増強を認めた。

24 ヶ月以上フィンゴリモドの投与を継続されている 8 例からの血液検体 22 サンプルを解析したところ、リンパ球数、CD4 陽性 T 細胞数、CD4/CD8 細胞比はフィンゴリモド開始後に低下しており、欧米からの論文や九州大学からの報告と差はなかったが、CD8 細胞数に関してはフィンゴリモド開始前後で有意な差を認めなかった。さらにフィンゴリモド投与中に様々な理由で投与量を減量した患者について、フィンゴリモド開始後早期に減量された場合と 2 年以上の投与後に減量された場合のリンパ球数の影響も検討したところ、フィンゴリモド開始後早期に減量された場合比較的速やかにリンパ球数が回復するが、投与開始後 24 ヶ月以上経過後に減量された場合一部の患者ではリンパ球数の回復が抑制されていた。

7 例の非 HIV-PML で入院した症例の脳生検、あるいは剖検脳のサンプルを HE 染色、KB 染色、そして抗 VP1 抗体、抗 VP2/3 抗体、リンパ球表面マーカー(CD4、CD8、CD138、PD-1)の免疫染色を行った。発症時の平均年齢は 53.4 歳、脳サンプル採取までの平均期間は 4.7 ヶ月であった。4 例は改善して退院し(予後良好; GP)、3 例は悪化して死亡した(予後不良; PP)。病理学的解析では CD4 陽性 T 細胞数、CD138 陽性細胞数が GP グループで有意に多く、CD4:CD8 比が維持されていた。回帰分析では、CD138 陽性形質細胞数と PD-1 陽性細胞数に強い相関性がみられた($R^2=.80$)。

ナタリズマブ関連 PML に関しては、製薬会社が公表している情報 (Biogen MedInfo. Available at <https://medinfo.biogen.com>) では、2018 年 9 月 5 日現在、全世界で約 261,000 名に投与されており、795 名の PML の発生 (MS : 792、クローン病 : 3) が認められる。有病率は 4.17/1000 患者であり、死亡率は 24%である。フィンゴリモドは 2018 年 8 月 31 日現在、全世界で約 181,300 名に投与されており、23 名の PML の発生が認められる。有病

率は0.09/1000患者であり、死亡率は13%である。フィンゴリモド関連PMLに関しては国内で4名の発生があることが重要であり、一例の論文報告が出た(Nishiyama S, et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017)。また、15名のPML発生時のデータを用いたレビューも報告された(Berger JR, et al. *Neurology* 2018)。フマル酸は2018年7月31日現在、全世界で約340,000名に投与されている。PMLは海外において本年、MS患者に1名新たに発生し、計20名のPML発生(MS:6名、乾癬:14名)となった。ナタリズマブ関連PMLのMRIで特徴と示される punctate lesion は、フマル酸関連PMLの他、本年はSLEを基礎疾患としたPML画像でも認められることが報告された(Ishii J, et al. *Intern Med* 2018)。治療に関しては、塩酸メフロキンやミルタザピンのほか、マラビロク(CCR5阻害剤)使用例が複数報告された。結果はPML-IRISおよびPMLに有効、無効ともに報告されている。

4) 診療ガイドラインの整備等

3対象疾患の診療ガイドラインの原案を作成し、研究班班員の意見により改訂を行い、暫定版を作成した。暫定版を研究班HPにて公開しパブリックコメントを求めた。

D. 考察

1) プリオン病

① プリオン病のサーベイランスと臨床病態：

サーベイランスと自然歴調査の連携によって、自然歴調査の登録症例数が増加した。しかし、このサーベイランス事業では悉皆調査をめざしているが、主治医からの調査書の返書率、剖検率が低い。患者が転院を繰り返して追跡が困難となる事を防ぐよう工夫する。また、過去の調査票の電子化も進める。

sCJD症例に対して、発症後に、慢性硬膜下血腫の手術を行った事例が報告された。当該病院に関して、手術器具の滅菌条件の確認が行われた。ウォッシャーディスインフクターとして、サクラ精機のWUS-3100が使用されていたが、サクラ精機に問い合わせ、熱水処理が93度10分行われており、感染予防ガイドラインに準拠している事が確認された。CJD症例のルンバールに関しての問い合わせがあった。ルンバールで使用した圧棒が

ガラス棒であり、当該症例後も、別の症例で使用していたとの事であった。同様のケースに関しては、過去にもインシデント委員会で協議された事があり、CSFが逆流する事は考えにくいいため、このようなケースは、インシデントには該当しないという結論であった。従って、本症例も、インシデント事例ではない事が確認された。

脳外科手術歴のある症例では、無い症例と比較して脳波上のPSDの頻度が少なかった。以前の我々の研究では、MMiK型CJDを呈するブランク型dCJD症例では脳波上のPSDの頻度が少なく、本研究の脳外科手術歴のある症例の特徴と類似していた。27例の脳外科手術歴のある症例中の5例で脳波上のPSDを認めず、それらは全例プリオン蛋白遺伝子コドン129MMであった。その5例中3例で剖検が行われ、2例はMM2型sCJDで、1例は以前に報告したMMiK型CJDであった。MMiK型CJD症例の頭部MRIでは、両側視床にDWIで高信号を認めた。剖検が行われていない2例中1例でも両側視床にDWIで高信号を認めた。

② プリオン病の診断基準についての研究：今回開発したMRI拡散異常域自動定量手法ソフトウェアによって、複雑な高度画像処理を意識せずに、プリオン病早期病変の自動検出と定量評価を極めて平易に実施することが可能となった。DWIは、元来基本画質が不良でアーティファクトや歪みも大きいため、通常的手法ではプリオン病早期病変の客観的評価が極めて困難である。今回開発したソフトウェアの普及を図ることで、正確で平易な自動定量解析を多くの施設で実施し、早期診断精度の向上を達成することが期待される。

GSSの疫学的特徴を検討し、日本におけるGSS患者の九州偏在が示された。また九州発症のGSS患者の臨床特徴は典型例が多く、他の地域発症GSSでは非典型例を示す頻度が高く、CSFタウ濃度も高値を示した。両者の遺伝的背景や環境因子の違いと関連する可能性がある。

ヨーロッパより報告されたMM2視床型sCJD 13症例の臨床症候および検査所見の報告(Abu-Rumeileh S, et al. *Ann Neurol* 2018)と比較したところ、ヨーロッパのMM2視床型症例は女性が53.8%と女性の方が多く、1例の女性以外の8例が男性であった我が国の症例と異なっていた。また、発症から死亡までの期間も我が国の19ヶ月(13-30ヶ月)に比べて30ヶ月(7-96ヶ月)とヨー

ロップの方が長かった。脳波上の PSD、頭部 MRI の異常信号、CSF 14-3-3 蛋白やタウ蛋白の異常の頻度が低いことは我が国およびヨーロッパの共通した特徴であった。また、我が国の症例の 80% で両側視床の脳血流または糖代謝の低下を認めしたが、ヨーロッパの症例でも 71.4% で両側視床の低下を認めていた。

プリオン病の病理解剖が困難である理由として、多くの患者は急性期病院でなく、長期入院が可能な療養型施設や在宅で死亡することがあげられる。そういった施設での病理解剖は不可能であるが、実際は病理解剖を希望されている場合もある。一方、感染性の理由から、病理解剖自体を医療サイドが拒否することも多い。そういった中で、病理解剖を施行し、リソースを構築するためには、主治医、ご家族との関連を構築することが重要である。今後も、定期的に連絡をとりながら、患者さんが亡くなられた際に、すみやかにご遺体を搬送して病理解剖を施行する体制を構築し、病理解剖例の極めて少ない本邦において、剖検症例数の向上を目指すことが重要である。また、リソースを試料として、研究者へ提供をすることも重要で、症例も蓄積されたことから、徐々に提供が始まっている。プリオン病のリソース構築の過程で、網膜を蓄積していることも特徴であり、多数例の検討において、孤発性、遺伝性ともに網膜にプリオンが沈着していることも報告するなど、本研究班によるリソース構築の効果がみられている。

③ プリオン病の重症度及び治療法最適化についての研究：100 例のプリオン病剖検症例の解析では、MM1+2 型の症例では、1 型 PrP と 2 型 PrP の混在程度は症例によって様々だった。少量の凍結サンプルを解析するウェスタンブロット解析よりも、広範に病変を観察可能な病理学的検索の方が混在例の診断に有用と思われる。また、sCJD の MM 型症例においては、ウェスタンブロット解析で Type 2 PrP^{Sc} と判定されても、視床型か皮質型か皮質+視床型かは神経病理所見を見ないと判定できなかった。

③ プリオン病の診療ガイドライン改訂のための研究：現時点での感染実験の結果は、フランスの成長ホルモン製剤投与後 CJD はすべて V2 プリオンとして矛盾しないという結果である。途中経過ながら、今年度の感染実験の結果と、2017 年

報告された英国での成長ホルモン製剤による CJD の報告から M1 プリオンに相当する症例はごく少なく、ほとんどの症例が V2 プリオン感染であることが明らかとなった。成長ホルモン製剤も硬膜もヨーロッパの CJD がその感染源である。我が国の硬膜移植症例は 70% が M1 プリオン、30% が V2 プリオンとヨーロッパの sCJD の頻度とほぼ同じ頻度である。しかし、成長ホルモン製剤による医原性 CJD では、この頻度を反映せず圧倒的に V2 プリオンが多いことが明らかになりつつある。成長ホルモン製剤と硬膜の違いは、その使用(投与)場所である。成長ホルモン製剤は、筋肉内注射か皮下注射という末梢ルートからの投与であるのに比較して、硬膜は頭蓋内で直接使用されほぼ脳内投与と考えてよい。今年度は、さらに V2 プリオンと M1 プリオンの感染性を末梢ルートによって感染成立の比率を比較した。圧倒的に V2 プリオンの感染が成立しやすいことが明らかとなった。

孤発性プリオン病患者における感染性プリオンは過去の動物実験の結果から感染性異常プリオン蛋白は中枢神経系に限局すると考えられてきたが、脳の 100 分の 1~1000 分の 1 程度の微量のプリオン活性が各種末梢臓器にも認められる。微量な活性を正確に定量的に評価するには、希釈サンプルを最低 N=8 用いて陽性率を求める必要があることがわかった。末梢臓器におけるシード活性を正確かつ定量的に評価し、患者臓器や生体サンプルの取り扱いにおける危険性を正しく評価することが今後可能になる。患者検体数を増やし、またサブタイプごとにデータを収集する必要がある。

2) SSPE

① SSPE のサーベイランスと臨床病態：平成 24 年の本研究班の調査と同様に、全国のサーベイランス調査を神経疾患の成人および小児の専門診療科に対して郵送での調査を行った。65% の回答を得ることができた。把握することができた患者数は 66 名で、前回の調査結果 81 名と比較してやや減少をしていた。過去の調査結果と比較しても、調査方法は異なるが 1990 年の 151 名(二瓶等)、2003 年の 125 名(中村等)、さらに今回と基本的に同じ方法での本研究班での調査である 2007 年の 118 名(細矢等)と比較して漸減傾向にあると

考えられた。調査時の年齢については、調査とともに平均年齢が上昇している傾向が認められた。前回の調査以降の発症者について回答を求めたところ7名の新規発症者の報告が得られた。2012年以降も、新規発症がまだ持続していることがうかがわれた。注目すべき点として、調査時の年齢は15歳から31歳であり、SSPEの発症年齢としては高い傾向にあり、乳幼児期の麻疹罹患後とすると1990年代を中心とした麻疹罹患に引き続くSSPEの発症と想定された。新規発症の7名のうち5名が関東の医療施設からの報告であり、今後二次調査で一次麻疹の罹患時の状況などについて調査する必要がある。本研究班での2012年のサーベイランス調査では、2007年の調査以降の発症例数を質問し、15例が報告されている。6年間で7名の新規発症であり、新規発症は年間1名程度と漸減傾向にあった。

わが国では体系的・網羅的にSSPE新規発生を把握する仕組みがない。SSPEに関する特定疾患治療事業データに関する個人票データは診療や家族支援等の基礎データとして有用であり、事業の継続、及び入力率低下の現状や理由についての分析が重要である。

我が国のSSPE発症率は、最近の海外の報告にほぼ匹敵、あるいはそれよりも高い発生頻度となる結果である。流行ごとに発生頻度が異なっている要因の分析が必要である一方、制限について十分考慮する必要がある。すなわち、分母となる麻疹患者数推計精度について、麻疹患者報告はあくまで臨床診断であること、推計の元となる麻疹患者数報告が保健所ごとであること、幾つかの年次では推定の近似が良くないこと(信頼下限が定点報告数より低く推定されている部分がある)について、さらに検討を行う必要がある。分子となるSSPE患者の発生数に関する情報については、沖縄県内における調査・協力体制の再確認を行い、同県内における積極的症例探査(確認調査)方法に関する協議と実施を、未診断の「亜急性経過を辿った脳炎」を含めた調査として実施したい。その際に含めるべきは、1990年流行(29年経過)、1993年流行(26年経過)、1999年流行(20年経過)の各流行における患者数であるとともに、2000年以降の発症例(未検査症例については検査の実施を含めることが出来るか検討中)の把握が重要である。基本はアンケート調査になるものと考え

られるが、追加調査の体制整備には大きな負荷がかかる可能性があるため、この負荷を少なくどのように実施すべきかが次年度の課題である。

② SSPEの診断基準についての研究: CSF麻疹抗体価は、EIA法ではSSPE群の多くが測定上限を超える高値であったが、陰性～境界域が少数おり、臨床経過により再検査が必要と考えられる。また今回は急性散在性脳脊髄炎で境界域を示す症例が含まれていたが、MSでCSF麻疹抗体価が軽度の上昇を示すという報告があり、CSF IgGが上昇する疾患の偽陽性に注意してカットオフ値を決定する必要があると考えた。

サーベイランス例と福島県立医科大学小児科加療中のSSPE患者の診断時、経過中CSF IgG(EIA 価)はすべて10以上であった。検査会社に依頼された検体の患者背景は不明であるが、陽性例のうちCSF IgG(EIA 価)10以上の検体はSSPE患者由来と推察される。

③ SSPEの重症度についての研究: 必要書類や登録サイトのデザインなどの準備は問題なく行えると考えられるが、運営方法が課題となる。毎年更新していくためには、個人情報漏洩しないシステム作りが必要であり、経費も課題となる。

④ SSPEの診療ガイドライン改訂のための研究: 家系ごとのエキソーム解析で見出されたこれらの遺伝子(コードする蛋白の機能が不明のものも含む)と昨年度に報告したCCDC150について変異/多型の関連解析を行うことにより、SSPEの新たな疾患感受性遺伝子を明らかにすることができるものと思われる。

3) PML

① PMLのサーベイランスと臨床病態: 新PMLサーベイランスシステムでは多数の症例情報の収集が可能となり、解析が可能となった。また、SLEを基礎疾患としたPMLではヒドロキシクロロキン併用療法が有用である可能性があり、今後の症例蓄積が期待される。

当研究班のPMLサーベイランスはPML患者数の規模に限られる反面、詳細な臨床情報をリアルタイムで収集することができるという利点を有する。また、PML患者だけでなく被検者全体の情報が集積されるため、基礎疾患や性別といった様々な角度からPML発生の背景を解析するこ

とが可能である。平成 30 年度の実験室サーベイランスにおいては、平成 28 年度に導入した超高感度 PCR 検査を継続した。本法は下限値 10 コピー/mL までの JCV-DNA を検出することが可能である。これまで用いられてきた同検査の検出下限値は 200 コピー/mL 程度であり、PCR において微量のシグナルが検出されたにも関わらず、陽性判定に至らないケースが散見された。超高感度 PCR 検査系を用いることで CSF 中の極微量の JCV-DNA を確実に検出することが可能となり、より多くの CSF-JCV 陽性者の確認に繋がっている。また、近年では、コマーシャルベースの CSF 中 JCV 検査において陰性と判断された検体が、当研究室における超高感度検査によって陽性を呈するケースが珍しくない。併せて、民間検査会社において CSF 中 JCV 検査が実施された後、当研究室に超高感度検査が依頼されるケースが増えている。CSF 中 JCV の超高感度検査は、その工程において熟達した作業者が手作業で検査を行う必要があるため、検査の自動化が困難である。一方、民間企業の CSF 中 JCV 検査はハイスループレット化がなされており、迅速性や簡便性において利点を有する。近年では、PML が疑われた場合にコマーシャルベースで迅速検査が実施された後、当研究室に確認検査もしくはフォローアップ検査が依頼されるケースが目立っている。つまり、より多くの PML 疑い患者について民間検査会社でスクリーニングが実施された後、超高感度検査を目的として当研究室に症例情報が集積されるフローが考えられる。この現状は、本研究班における PML サーベイランスの効率化において有用であると考えられる。本年度の実験室サーベイランスにおいては、血液疾患や HIV 感染症、自己免疫疾患を有する患者を中心として CSF-JCV 陽性者が認められた。これらの傾向は日本国内における PML に特徴的なパターンであることが推察された。しかし、本年度においては CSF-JCV 陽性者 44 名のうち 7 名において明らかな基礎疾患が認められず、例年とは異なった特徴が観察された。これらの患者について、主治医から提供された臨床情報を解析したところ、7 名中 6 名が 68 歳以上の高齢者であり、5 名が脳生検もしくは民間検査会社における CSF 検査において JCV 陽性を呈していた。免疫抑制を伴う明確な基礎疾患が認められない高齢者における PML について、そ

のリスクの分析ならびに臨床へのアナウンスが重要である。

国立感染症研究所感染病理部で病理学的に検索された PML 症例のレビューは本邦における PML の疫学的背景を反映するもので、臨床調査において重要な情報になると考えられた。また組織学的に診断確定された PML 症例の中には、脳組織採取前の CSF 検索において JCV ゲノムが検出感度以下であった症例も認められたが、CSF 検査で陰性とされたため脳生検に至った症例が多く含まれたこと、また、CSF の採取時期や病変部位との関係等の要素が関与する可能性が考えられた。

② PML の診療ガイドライン改定のための研究 : PML の診断には MRI が多く用いられ、中でも FLAIR と SE 法 T2 強調像が有用とされている。PML の典型的な画像は、大脳を主体とした皮質下白質を含む白質の大小不同・癒合した不整形高信号、通常、浮腫や mass effect を示さず、白質方向の辺縁は不鮮明、造影で、通常増強されないことが多いが、一部は淡く増強効果を伴う、微小嚢胞病変 (milky way appearance) や空洞化を伴う病変もある、小脳や脳幹のテント下病変や灰白質病変を認めることがあるが、必ず白質病変を伴う。また、DWI での高信号は急性や活動性の脱髄を反映する所見と考えられ、慢性的な MS の病変と新規 PML 病変の鑑別に役立つ。FDG やメチオニンの代謝は病変では低下している。一方で PML の治療に伴う免疫再構築 (IRIS) が生じた場合には、造影による増強効果や mass effect を伴うことが多く、深部灰白質病変や脳幹部の病変が増加する傾向が認められる。

フィンゴリモドを長期投与してもリンパ球数の変動はあまりなく、投与初期同様の値を推移している。しかし、フィンゴリモド投与を 2 年以上継続した場合、フィンゴリモド減量後のリンパ球数回復が抑制されている患者が海外文献と比較しても日本人のほうが多いと考えられる。これはフィンゴリモドの蓄積効果による可能性がある。

CSF 中の JCV 量、CD4・CD8 陽性細胞によりコントロールされた炎症反応、形質細胞数が PML の予後に関連していた。さらに、CD138 陽性の制御性形質細胞が PD-1/PD-L1 免疫チェックポイント系を介して過度の炎症反応の拡大を抑制している可能性が考えられた。

ナタリズマブ、フィンゴリモド、フマル酸といった病態修飾療法関連 PML は世界的に増加の傾向であり、本邦においても、MSをはじめ、それらの薬剤を使用する医師は十分な注意が必要である。フマル酸関連 PML は本邦では発生していないが、2018 年は海外において 1 例の追加報告があった。本邦でもフィンゴリモドからの切り替えが多く留意が必要である。Punctate lesion はナタリズマブやフマル酸といった病態修飾療法関連 PML のみでなく、他の非 HIV-PML でも認められる可能性がある。マラビロク (CCR5 阻害剤) の効果はまだ評価が定まっていないと考える。

4) 診療ガイドラインの整備等

3 対象疾患それぞれの「診療ガイドライン 2020」の原案を作成し、研究班班員の意見により改訂を行い、暫定版を作成した。暫定版を研究班 HP にて公開しパブリックコメントを求めた。

E. 結論

1) プリオン病

プリオン病サーベイランス調査と自然歴調査の連携により、サーベイランス事業の質が改善するとともに、自然歴調査の登録症例数が著増した。二次感染予防リスクのある 17 事例をフォローアップしているが、これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。sCJD または分類不能の CJD と診断されている症例の中には、硬膜移植を伴わない脳外科手術歴があり、CJD-MMiK と同様の非典型的な臨床症候、病理所見、プロテアーゼ抵抗性 PrP を呈する症例が存在する。プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で頭部 MRI DWI で両側視床に高信号を認めることが CJD-MMiK の診断マーカーとなる可能性がある。プリオン病の DWI 早期病変の自動検出に関する種々の独自解析手法を一つの実行ファイルとしたソフトウェアを開発することで、プリオン病早期病変を平易に定量評価することが可能となった。本手法は、早期プリオン病の診断指標の一つとして有望と思われた。九州発症の GSS 者の臨床特徴と臨床マーカーの特徴を明らかにした。MM2 視床型 sCJD はそれ以外の sCJD と比較して、男性が多く、発症年齢が若く、罹病期間が長く、脳波上の PSD の出現頻度や頭部 MRI での高信号の頻度、CSF 14-3-3 蛋白の陽性頻度、CSF タウ蛋白の

陽性頻度が低かった。両側視床の脳血流または糖代謝の低下が臨床診断マーカーとなる可能性がある。プリオン病の病理解剖と、リソース構築が継続できた。リソース構築には、多職種や多くの施設との共同体制が不可欠であり、同時にプリオン病に関して様々な医療関連職種や家族へも啓発をすることが重要である。リソース構築による研究成果も得られると同時に、新規遺伝子変異症例も確認できた。Type 1 PrP と Type 2 PrP の混在例における最終的なタイピングは、臨床所見、病理所見、PrP 遺伝子解析結果、ウエスタンブロット所見を総合的に検討して判定する必要があると思われた。dCJD と比較して、成長ホルモン製剤投与後 CJD では圧倒的に V2 プリオン感染の比率が多い。また、末梢ルートでの感染性を直接チェックすると V2 プリオンの感染成立が M1 プリオンと比較して高いことが明らかとなった。各種末梢臓器にも認められる微量なプリオンシード活性を正確に定量的に評価するには、希釈サンプルを N=8 以上用いて RT-QUIC を行い、陽性率を求める必要がある。

2) SSPE

SSPE 患者について全国調査を実施した。把握された患者総数は 66 名で、過去の調査結果と比較して漸減傾向にあることが示された。患者の平均年齢は 29 歳であり、罹病期間の長期化と、平均年齢の上昇が認められた。2012 年以降の新規発症は 7 名と報告され、依然として SSPE の発症が持続している状況であった。SSPE に関して、2018 年末現在で、2016 年 5 月 19 日以後のデータは得られず、2014 年までの特定疾患治療事業データが現時点で最新のものである (2014 年入力率 17%前後)。個人票のデータは有用であり、今後も情報の把握を行う方針であり、診療や家族支援等の基礎データとして、入力率の更なる向上に向けたポイントの明確化と分析の継続が重要である。沖縄県の SSPE 発症割合は本研究における暫定情報として麻疹 1,833 人に SSPE 1 人の発症と推定されており (1990 年における沖縄県内流行)、数値を確定するための確認調査を準備中である。CSF 麻疹抗体価は、EIA 法では SSPE 群のほとんどは測定上限を超える高値だが、陰性～境界域が少数おり、臨床経過により再検査が必要と考えられる。SSPE 診療ガイドラインの診断基準に CSF 麻

疹 IgG (EIA 価) 10 以上を加えることを提唱する。SSPE の患者登録サイトを設置することにより、SSPE の全体像や病態の把握が可能となると考えられる。SSPE 患者とその両親の家系ごとのエキソーム解析を行い、新たに 20 個の SSPE 疾患感受性候補遺伝子を見出した。

3) PML

PML サーベイランス委員会による症例登録システムを確立し、より有効な症例情報収集が可能となった。CSF 中の JCV-DNA の超高感度 PCR 検査を継続し、より早い段階での PML の診断に貢献した。形態学的検索と遺伝子検索を併用した、脳組織検体の病理学的解析により、68 例の PML を診断した。PML の画像所見と特徴をまとめ、代謝や血流の変化も明らかにした。フィンゴリモドを長期投与している場合、一部患者では過量投与になっている可能性がある。PML の予後には CSF 中の JCV 量、CD4・CD8 陽性細胞によりコントロールされた炎症反応、形質細胞数が関与している。疾患修飾療法関連 PML (ナタリズマブ、フィンゴリモド、フマル酸) の最新情報を収集した。

4) 診療ガイドラインの整備等

3 対象疾患それぞれの「診療ガイドライン 2020」の原案を作成し、研究班班員の意見により改訂を行い、暫定版を作成した。暫定版を研究班 HP にて公開しパブリックコメントを求めた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(主要論文のみを下に示す。発表の詳細は分担研究報告を参照のこと)

- 1) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schoenberger LB. Update. dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease-Japan, 1975-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 67:274-278, 2018.
- 2) Minikel EV, Vallabh S, Orseth M, Brandel JP, Haïk S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong J, Takada L, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T,

- Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins S, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind M, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age of onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology*, in press.
- 3) Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S, Kitamoto T. A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein. *Brain Pathol* 29:155-163, 2019.
- 4) Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B. PrP^{res} deposition in the retina is a common finding of sporadic, familial and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob diseases (CJD). *Acta Neuropathol Commun* 6:78, 2018.
- 5) Ishiki A, Harada R, Kai H, Sato N, Totsune T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Furumoto S, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Kudo Y, Yanai K, Furukawa K, Okamura N, Arai H. Neuroimaging-pathological correlations of [¹⁸F]THK5351 PET in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol Commun* 6:53, 2018.
- 6) Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N. Prion-like seeding of misfolded α -synuclein in the brains of dementia with Lewy body patients in RT-QUIC. *Mol Neurobiol* 55:3916-3930, 2018.
- 7) Miyazaki Y, Ishikawa T, Kamatari YO, Nakagaki T, Takatsuki H, Ishibashi D, Kuwata K, Nishida N, Atarashi R. Identification of alprenolol hydrochloride as an anti-prion compound using surface plasmon resonance imaging. *Mol Neurobiol* 56:367-377, 2019.
- 8) Wang Z, Yuan J, Shen P, Abskharon R, Lang Y, Dang J, Adornato A, Xu L, Chen J, Feng J, Moudjou M, Kitamoto T, Langeveld J, Appleby B, Ma J, Kong Q, Petersen RB, Zou WQ, Cui L. In vitro seeding activity of glycoform-deficient prions from variably protease-sensitive prionopathy and familial CJD associated with PrP^{V180I} mutation. *Mol Neurobiol* 35: 55-58, 2019.
- 9) Kobayashi A, Qi Z, Shimazaki T, Munesue Y, Miyamoto T, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Yamashita T, Miyoshi I.

Ganglioside synthase knock-out reduces prion disease incubation time in mouse models. *Am J Pathol* 189:677-686, 2019.

10) Taguchi Y, Lu L, Marrero-Winkens C, Otaki H, Nishida N, Schatzl HM. Disulfide-crosslink scanning reveals prion-induced conformational changes and prion-strain-specific structures of the pathological prion protein PrP^{Sc}. *J Biol Chem* 293:12730-12740, 2018.

11) Taguchi Y, Lu L, Marrero-Winkens C, Otaki H, Nishida N, Schatzl HM. Correction: Disulfide-crosslink scanning reveals prion-induced conformational changes and prion strain-specific structures of the pathological prion protein PrP^{Sc}. *J Biol Chem* 293:14925, 2018.

12) Sanjo N, Nose Y, Shishido-Hara Y, Mizutani S, Sekijima Y, Aizawa H, Tanizawa T, Yokota T. A controlled inflammation and a regulatory immune system are associated with favorable prognosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol* 266:369-377, 2018.

13) Kinoshita H, Nakamichi K, Lim CK, Takayama-Ito M, Wang L, Iizuka I, Kurane I, Saijo M. A loop-mediated isothermal amplification assay for the detection and quantification of JC polyomavirus in cerebrospinal fluid: a diagnostic and clinical management tool and technique for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Virology* 15:136, 2018.

14) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *J Neurol Sci*, in press.

15) Miyazaki K, Hashimoto K, Suyama K, Sato M, Abe Y, Watanabe M, Kanno S, Maeda H, Kawasaki Y, Hosoya M. Maintaining concentration of ribavirin in cerebrospinal fluid by a new dosage method; three cases of subacute sclerosing panencephalitis treated using a subcutaneous continuous infusion pump. *Pediatr Infect Dis J*, in press.

16) Ishizawa K, Mitsufuji T, Shioda K, Kobayashi A, Komori T, Nakazato Y, Kitamoto T, Araki N, Yamamoto T, Sasaki A. An autopsy report of three kindred in a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease

P105L family with a special reference to prion protein, tau, and β -amyloid. *Brain Behav* 8:e01117, 2018.

17) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid- β 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion* 12:315-319, 2018.

18) Iwasaki Y, Hashimoto R, Saito Y, Aiba I, Inukai A, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with pathology of Wernicke encephalopathy. *Prion* 13:13-20, 2019.

19) Iwasaki Y, Imamura K, Iwai K, Kobayashi Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of non-plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease presenting with extensive amyloid- β deposition. *Neuropathology* 38:549-556, 2018.

20) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsy case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with early disease pathology. *Neuropathology* 38:638-645, 2018.

21) Amano E, Ozaki K, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T. Remarkable improvement in progressive multifocal leukoencephalopathy following acute pyelonephritis with bacteremia. *J Clin Neurosci*, in press.

22) Takahashi K. Effect of dosage reduction on peripheral blood lymphocyte count in patients with multiple sclerosis receiving long-term fingolimod therapy. *J Clin Neurosci*, in press.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

1) 発明の名称：プリオン病治療薬
出願人：国立大学法人長崎大学
発明者：石橋大輔，西田教行
出願番号(出願年月日)：特願 2018-177224
(2018.9.21)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[II] 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

プリオン病のサーベイランス・感染予防に関する調査・研究の報告、 JACOP の推進

研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科学)
研究協力者：佐々木秀直	北海道大学大学院医学系研究科神経内科学
研究協力者：青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学
研究協力者：小野寺 理	新潟大学脳研究所神経内科学分野
研究協力者：田中章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科
研究協力者：道勇 学	愛知医科大学医学部神経内科
研究協力者：望月秀樹	大阪大学大学院医学研究科神経内科学
研究協力者：阿部康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
研究協力者：村井弘之	国際医療福祉大学医学部神経内科
研究協力者：松下拓也	九州大学大学院医学研究院神経内科
研究協力者：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション分野
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分野
研究協力者：中村好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究協力者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター神経内科
研究協力者：黒岩義之	財務省診療所
研究協力者：原田雅史	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野
研究分担者：齊藤延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学
研究協力者：太組一朗	日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科
研究協力者：金谷泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理部
研究協力者：田村智英子	FMC 東京クリニック
研究代表者：山田正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究協力者：桑田一夫	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

研究要旨 1999年4月より実施しているクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)サーベイランス調査は、2019年1月現在6950件の登録を得、同年2月8日までに3503人をプリオン病と診断し、各病型の発生数や分布を調査分析するなど、わが国のプリオン病の発生の実態解明に大きく寄与している。このサーベイランスに加え、2013年よりプリオン病の治験・臨床研究を実施することをめざしたオールジャパン体制でのコンソーシアムである JACOP(Japanese Consortium of Prion Disease)を設立・運営しており、プリオン病と診断された患者の自然歴を調査している。2017年4月からサーベイランス登録と自然歴調査を一体化して行い、複数の調査票も共通化・電子化(エクセル®)した。2018年度は膨大となった紙資料のデータをクラウド上に保管し、サーベイランス委員会をペーパーレスで行うことに成功した。

A. 研究目的

サーベイランス調査研究と自然歴調査との一体的運営を継続して行う。サーベイランス、自

然歴調査で用いられる書類(同意書を含む)のさらなる電子化を進め、データをネットワークに接続したデータベースに蓄積するシステム

を構築し、ペーパーレスでのサーベイランス委員会を実施する。

B. 研究方法

①サーベイランス、自然歴調査の調査票・同意書を電子化したものを作成し、ネット上のデータベースにアップロード可能とする。

②調査書が事務局に報告される 4 つのルート (i) 指定難病の申請時の都道府県ルート、(ii) 感染症法の届け出による厚生労働省ルート、(iii) 髄液検査依頼時および (iv) 遺伝子検査 (もしくは病理検査) ルート) の中でも、特に多数を占める検査依頼時の調査書を整理したものを電子化し使用可能とする。

③自然歴調査の同意を取得した症例で自然歴調査を開始・継続し、その成果を検討する。

④画像については主治医から提出された CD-R による DICOM ファイルによる画像情報を国立精神・神経医療研究センター統合脳画像センター内の IBISS システム上に構築されたストレージにアップロードする。

(倫理面への配慮)

プリオン病サーベイランス調査に関しては、患者もしくは患者家族の同意・主治医の同意を得ており、事務局での調査票の記録に際してはイニシャル・生年月日、性別のみであり、個人の同定が出来ないようにしてある。サーベイランス調査の倫理申請は国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得ている。

自然歴調査に関しても、国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会の承認も得ている。

C. 研究結果

①電子化したサーベイランスの調査書および自然歴研究の調査書(エクセル®による)をクラウド上のデータベースにそのままアップロードできるようにし、人的入力ミスを減少する工夫を行った。ただし、古い調査票を使用した症例については事務局で人手による入力を行った。

②電子化した検査依頼時調査票の使用についても、手書きの調査依頼用紙とデータが相違するなどの問題が少数存在した。

③自然歴調査参加の同意数が著増した。2017 年 3 月末までの 3 年間での登録数が 65 件であったものが、2019 年 2 月までで計 600 例を超える数の登録を得ることができた。

D. 考察

サーベイランスと自然歴調査の連携によって、自然歴調査の登録症例数が増加した。しかし、このサーベイランス事業では悉皆調査をめぐしているが、主治医からの調査書の返書率、剖検率が低い。患者が転院を繰り返して追跡が困難となる事を防ぐよう工夫する。また、過去の調査票の電子化も進める。

E. 結論

プリオン病サーベイランス調査と自然歴調査の一体化が順調で自然歴調査の登録症例数も順調に増加している。電子化した調査票をクラウド上データベースへの取込む事により、サーベイランス委員会の運営をペーパーレスで行う事に成功し、データの安全かつ効率的な活用が可能となった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schoenberger LB. Update. dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease-Japan, 1975-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 67:274-278, 2018.

2) 塚本 忠, 水澤英洋. プリオン病. 水澤英洋(編) 神経変性疾患ハンドブック- 神経難病へのエキスパート・アプローチ, 南江堂, 東京, pp143-156, 2018.

3) Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab Df, Pocchiari M, Mamsom J. chapter12 Series. *Handb Clin Neurol* 153(3rd Series), ELSEVIER, Netherlands, pp207-218, 2018.

2. 学会発表

- 1) Furukawa F, Ishizawa K, Hatano T, Yanagisawa C, Suzuki M, Goto Y, Mano K, Iwasaki Y, Satoh K, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation from prospective 19-year surveillance in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.
- 2) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Iwasaki Y, Ae R, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease Surveillance Committee. Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.
- 3) Mizusawa H. Prion and prion disease: An overview and challenges. 19th International Congress of Neuropathology/ 4th Asian Congress of Neuropathology/ 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology/ 36th Annual Meeting of the Japan Society of Brain Tumor Pathology (ICN2018), Tokyo, September 23-27, 2018.
- 4) Furusawa Y, Miyazaki M, Takahashi Y, Mizusawa H. Japan's initiative on rare and undiagnosed diseases (IRUD): challenge for diagnostic odyssey. 16th Asian Oceanian Congress of Neurology (AOCN2018), Seoul, November 8-11, 2018.

- 5) 水澤英洋. 認知症のトピックス:アルツハイマー病もプリオン病か? 公開講座 認知症を伴うパーキンソン症候群早期診断と対処法, 立川, 7.8, 2018.
- 6) 水澤英洋. プリオン病の現状と展望. 第23回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

プリオン病の二次感染予防に関する研究

研究分担者：齊藤延人 東京大学医学部附属病院
研究協力者：高柳俊作 東京大学医学部附属病院

研究要旨 脳神経外科手術機器を介したプリオン病の発症に関して調査を行う。該当する施設の現地調査を行い、リスクに関連する手術機器や課題を検討する。また、リスク保有者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討する。

A. 研究目的

本研究は「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」に該当する。

脳神経外科手術機器を介したプリオン病の発症に関して、リスク保有者のフォローアップデータを用いて調査を行う。該当する分野の日本国内における唯一の研究である。脳神経外科手術機器を介したプリオン病の二次感染に関して、その実態が明らかとなり、脳神経外科医の間での啓蒙がなされ、感染拡大の予防効果が期待される。

B. 研究方法

プリオン病のサーベイランス調査研究に参加し、その内容を分析・検討することにより、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討する。該当する施設の現地調査を行い、リスクに関連する手術機器を検討する。また、リスク保有者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討する。

（倫理面への配慮）

国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会承認を得ている。

C. 研究結果

1) 新規インシデント事例

平成30年度は新規インシデント可能性事例が5件あった。このうち、4件は、当該症例の調査などを行った後、委員会協議を行い、インシデント症例ではないと判断した。残り1例は、インシデント事案と判断し、今後、当該病院の訪

問調査を予定している。

【新規インシデント事例概要】

CJD 症例に対して、発症後に、慢性硬膜下血腫の手術を行った事例が報告された。当該病院に関して、手術器具の滅菌条件の確認が行われたが、感染予防ガイドラインに準拠していない箇所を認めた。従って、本事例は、インシデント事例と判断し、今後、当該病院において、更なる調査を行う予定である。

2) これまでに 17 事例がフォローアップの対象となっている。このうち今年度末までに 10 事例の 10 年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、二次感染の発生はない。

D. 考察

1) 孤発性 CJD 症例に対して、発症後に、慢性硬膜下血腫の手術を行った事例が報告された。当該病院に関して、手術器具の滅菌条件の確認が行われた。ウォッシャーディスインフクターとして、サクラ精機の WUS-3100 が使用されていたが、サクラ精機に問い合わせ、熱水処理が 93 度 10 分行われており、感染予防ガイドラインに準拠している事が確認された。

2) CJD 症例のルンバールに関しての問い合わせがあった。ルンバールで使用した圧棒がガラス棒であり、当該症例後も、別の症例で使用していたとの事であった。同様のケースに関しては、過去にもインシデント委員会で協議された事があり、髄液が逆流する事は考えにくいため、このようなケースは、インシデントには該当しないという結論であった。従って、本症例も、

インシデント事例ではない事が確認された。

E. 結論

これまでのところ、17 事例をフォローアップしているが、プリオン病の二次感染事例はない。

引き続き、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例について、現地調査を含めてフォローを行い、日本脳神経外科学会などで啓発活動を行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病の集積地域である 九州の臨床疫学調査

研究分担者：坪井義夫 福岡大学医学部神経内科学

研究要旨 全国で報告された GSS 患者のうち在住者として約半数、出身地として約 7 割の患者が九州地区で発症し、特に福岡－佐賀地区・鹿児島に集積している。

この研究の目的は九州発症の GSS 者の臨床特徴と Japanese Consortium of Prion disease (JACOP) との連携による縦断的調査により、日本人 GSS 患者の自然歴、診断マーカーの確立を行うことで、今回、九州出身の GSS の臨床特徴とバイオマーカーの検討を行った。今後は結果をもとに「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」の基礎とする。

A. 研究目的

これまでの疫学的検討から、全国で報告された GSS 患者のうち在住者として約半数、出身地として約 7 割の患者が九州地区で発症し、特に福岡－佐賀地区・鹿児島に集積している。九州発症の GSS 者の臨床特徴と Japanese Consortium of Prion disease (JACOP) との連携による縦断的調査により、日本人 GSS 患者の自然歴、診断マーカーの確立を行う。

B. 研究方法

サーベイランスデータおよび髄液マーカーにより GSS の地理的特異性、臨床特徴を明確にする。GSS 病家系の中で発症素因 (at risk) 家族実態調査および遺伝子検査の倫理的妥当性を検討する。

（倫理面への配慮）

研究実施時には、対象患者および患者家族に対して十分に説明を行い、理解を得た上で同意された患者にのみ本研究を実施する。本研究に対して同意を得る場合は人権保護の立場から慎重に検討する。

C. 研究結果

九州と他の地域で発症した GSS の臨床症状及び髄液マーカーとして髄液総タウ濃度を検討したところ、九州 GSS においてより典型的な運動失調での発症が多く、髄液総タウ濃度は低

値を示すことが判明した。これらの臨床と特徴をまとめ、JACOP からの自然歴データから臨床経過の推移も含めて重症度分類、診療ガイドラインの策定を目指す。

D. 考察

GSS の疫学的特徴を検討し、日本における GSS 患者の九州偏在が示された。また九州発症の GSS 患者の臨床特徴は典型例が多く、他の地域発症 GSS では非典型例を示す頻度が高く、髄液タウ濃度も高値を示した。両者の遺伝的背景や環境因子の違いと関連する可能性がある。

E. 結論

九州発症の GSS 者の臨床特徴と臨床マーカーの特徴を明らかにした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

MM2 視床型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床像

研究分担者：濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究協力者：坂井健二	金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)
研究分担者：阿江竜介	自治医科大学公衆衛生
研究協力者：中村好一	自治医科大学公衆衛生
研究分担者：北本哲之	東北大学大学院病態神経学分野
研究協力者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム
研究分担者：高尾昌樹	埼玉医科大学国際医療センター脳卒中内科
研究協力者：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究感染分子
研究分担者：原田雅史	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野
研究協力者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究代表者：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)

研究要旨 【目的】臨床診断が困難な MM2 視床型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の診断基準作成のために、その臨床像を明らかにする。

【方法】2018 年 9 月までに CJD サーベイランス委員会に登録された、プリオン蛋白遺伝子や脳の異常プリオン蛋白のタイプ、脳病理所見によって病型まで確定され、臨床症候と頭部画像所見が得られた孤発性 CJD 症例を対象とした。MM2 視床型孤発性 CJD 9 例、MM2 視床型以外の孤発性 CJD 188 例を検討した。

【結果】MM2 視床型孤発性 CJD は 9 例中 8 例 (88.9%) が男性で、MM2 視床型以外の孤発性 CJD の 188 例中 83 例 (44.1%) が男性であることと比較して有意に男性が多かった ($p=0.013$)。発症年齢では、MM2 視床型 (56.4 ± 10.1 歳) はそれ以外 (69.3 ± 9.6 歳) と比較して有意に若かった。罹病期間 (発症から無動性無言までの期間、または経過中無動性無言にならなかった症例は発症から死亡までの期間) は、MM2 視床型 (18.6 ± 6.4 ヶ月) はそれ以外 (8.6 ± 10.8 ヶ月) と比較して有意に長かった ($p=0.001$)。MM2 視床型の初発症状は、9 例中 3 例で睡眠障害、3 例で歩行障害、3 例で認知機能障害であった。MM2 視床型は脳波上の周期性同期性放電 (PSD) を全例で認めず (0%)、それ以外 (84.2%) と比較して有意に頻度が少なかった ($p<0.001$)。頭部 MRI で拡散強調画像または FLAIR 画像での高信号の頻度も MM2 視床型で 12.5% と、それ以外の 97.3% と比較して有意に少なかった ($p<0.001$)。脳脊髄液 14-3-3 蛋白が陽性となる頻度は MM2 視床型で 16.7%、それ以外で 85.7% と MM2 視床型で有意に頻度が低かった ($p<0.001$)。脳脊髄液タウ蛋白が CJD のカットオフで陽性 (>1200 pg/dl) となる頻度も、MM2 視床型で 0%、それ以外で 91.5% と MM2 視床型で有意に頻度が低かった ($p=0.001$)。

【結論】MM2 視床型孤発性 CJD はそれ以外の孤発性 CJD と比較して、男性が多く、発症年齢が若く、罹病期間が長く、脳波上の PSD の出現頻度や頭部 MRI での高信号の頻度、脳脊髄液 14-3-3 蛋白の陽性頻度、脳脊髄液タウ蛋白の陽性頻度が低かった。

A. 研究目的

MM2 視床型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) は、典型的な sCJD と比較して臨床経過が長く、脳波や脳脊髄液検査、頭部 MRI でも異常を認め

ないことが多く、しばしば WHO の sCJD 診断基準(1998)では診断出来ない¹⁾。MM2 視床型 sCJD の臨床診断基準案を作成することを目的に、その臨床像を明らかにする。

B. 研究方法

2018 年 9 月までに CJD サーベイランス委員会に登録された、プリオン蛋白遺伝子や脳の異常プリオン蛋白のタイプ、脳病理所見によって病型まで確定され、臨床症候と頭部画像所見が得られた孤発性 CJD 症例を対象とした。MM2 視床型孤発性 CJD 9 例、MM2 視床型以外の孤発性 CJD 188 例を検討した。

(倫理面への配慮)

CJD サーベイランスと匿名化した収集データの研究利用については金沢大学および東京医科歯科大学、国立精神・神経医療研究センターの医学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

MM2 視床型孤発性 CJD は 9 例中 8 例(88.9%)が男性で、MM2 視床型以外の孤発性 CJD の 188 例中 83 例(44.1%)が男性であることと比較して有意に男性が多かった($p=0.013$)。発症年齢では、MM2 視床型(56.4 ± 10.1 歳)はそれ以外(69.3 ± 9.6 歳)と比較して有意に若かった。罹病期間(発症から無動性無言までの期間、または経過中無動性無言にならなかった症例は発症から死亡までの期間)は、MM2 視床型(18.6 ± 6.4 ヶ月)はそれ以外(8.6 ± 10.8 ヶ月)と比較して有意に長かった($p=0.001$)。MM2 視床型の初発症状は、9 例中 3 例で睡眠障害、3 例で歩行障害、3 例で認知機能障害であった。MM2 視床型は脳波上の周期性同期性放電(PSD)を全例で認めず(0%)、それ以外(84.2%)と比較して有意に頻度が少なかった($p<0.001$)。頭部 MRI で拡散強調画像または FLAIR 画像での高信号の頻度も MM2 視床型で 12.5%と、それ以外の 97.3%と比較して有意に少なかった($p<0.001$)。脳脊髄液 14-3-3 蛋白が陽性となる頻度は MM2 視床型で 16.7%、それ以外で 85.7%と MM2 視床型で有意に頻度が低かった($p<0.001$)。脳脊髄液タウ蛋白が CJD のカットオフで陽性(>1200 pg/dl)となる頻度も、MM2 視床型で 0%、それ以外で 91.5%

と MM2 視床型で有意に頻度が低かった($p=0.001$)。脳血流または脳の糖代謝の検討では、検討した 5 例中 4 例(80%)で両側視床の脳血流低下または糖代謝低下を認めた。

D. 考察

ヨーロッパより報告された MM2 視床型孤発性 CJD 13 症例の臨床症候および検査所見の報告²⁾と比較したところ、ヨーロッパの MM2 視床型症例は女性が 53.8%と女性の方が多く、1 例の女性以外の 8 例が男性であった我が国の症例と異なっていた。また、発症から死亡までの期間も我が国の 19 ヶ月(13-30 ヶ月)に比べて 30 ヶ月(7-96 ヶ月)とヨーロッパの方が長かった。脳波上の PSD、頭部 MRI の異常信号、脳脊髄液の 14-3-3 蛋白やタウ蛋白の異常の頻度が低いことは我が国およびヨーロッパの共通した特徴であった。また、我が国の症例の 80%で両側視床の脳血流または糖代謝の低下を認めたが、ヨーロッパの症例でも 71.4%で両側視床の低下を認めていた。

E. 結論

MM2 視床型孤発性 CJD はそれ以外の孤発性 CJD と比較して、男性が多く、発症年齢が若く、罹病期間が長く、脳波上の PSD の出現頻度や頭部 MRI での高信号の頻度、脳脊髄液 14-3-3 蛋白の陽性頻度、脳脊髄液タウ蛋白の陽性頻度が低かった。両側視床の脳血流または糖代謝の低下が臨床診断マーカーとなる可能性がある。

[参考文献]

- 1) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 64:643-648, 2005.
- 2) Abu-Rumeileh S, Redaelli V, Mackenzie G, et al. Sporadic fatal insomnia in Europe: phenotypic features and diagnostic challenges. *Ann Neurol* 84:347-360, 2018.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Minikel EV, Vallabh S, Orseth M, Brandel JP, Haïk S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong J, Takada L, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins S, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind M, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age of onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology*, in press.
- 2) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schoenberger LB. Update. dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease-Japan, 1975-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 67:274-278, 2018.
- 3) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *J Neurol Sci*, in press.
- 4) Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S, Kitamoto T. A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein. *Brain Pathol* 29:155-163, 2019.
- 5) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid- β 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion* 12:315-319, 2018.
- 6) 山田正仁. プリオン病及び遅発性ウイルス感染症(プリオン病/SSPE/PML)診療ガイドライン 2017. *Neuroinfection* 23:12-20, 2018.
- 7) 坂井健二, 山田正仁. プリオン病の神経病理. *神経内科* 88:468-476, 2018.
- 8) 濱口 毅, 山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局(増刊号:病気とくすり)*69:770-774, 2018.
- 9) Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of "sporadic CJD" with history of neurosurgery to indentify iatrogenic case. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.
- 10) Nakamura Y, Ae R, Kosami K, Kitamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Epidemiological features of prion diseases in Japan: Current situation. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.
- 11) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. 19th International Congress of Neuropathology/ 4th Asian Congress of Neuropathology/ 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology/ 36th Annual Meeting of the Japan Society of Brain Tumor Pathology (ICN2018), Tokyo, September 23-27, 2018.
- 12) Furukawa F, Ishizawa K, Hatano T, Yanagisawa C, Suzuki M, Goto Y, Mano K, Iwasaki Y, Satoh K, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation from prospective 19-year surveillance in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.
- 13) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Clinicopathological study of cerebral amyloid angiopathy-related cerebrovascular diseases in young adults about 3 decades after neurosurgeries in the early childhood. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.
- 14) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の分類・診断基準の問題点と今後の課題. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
- 15) 濱口 毅, 坂井健二, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. Proposing diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.

2. 学会発表

- 1) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K,

8) 赤木明生, 岩崎 靖, 三室マヤ, 山田正仁, 吉田眞理. V180I 変異クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的進行過程について. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.

9) 黒岩義之, 太組一朗, 村井弘之, 春日健作, 中村好一, 平井利明, 藤野公裕, 川端雄一, 黒川隆史, 馬場泰尚, 佐藤克也, 原田雅史, 北本哲也, 塚本 忠, 山田正仁, 水澤英洋. Clinical significance of PSDs learned from nationwide Creutzfeldt Jakob disease surveillance. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.

10) 三浦義治, 阿江竜介, 高橋和也, 濱口 毅, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 宍戸-原由紀子, 松村 謙, 石橋賢士, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 中村好一, 野村恭一, 水澤英洋, 山田正仁. 本邦における進行性多巣性白質脳症(PML)サーベイランスの現状と報告. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.

11) 黒岩義之, 太組一朗, 村井弘之, 春日健作, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 北本哲也, 塚本 忠, 山田正仁, 水澤英洋. 本邦プリオン病サーベイランスにおける周期性脳波異常の臨床的意義. 第 21 回日本薬物脳波学会, 南房総, 9.14-15, 2018.

12) 濱口 毅, 坂井健二, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 高尾昌樹, 村山繁雄, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の提案. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-14, 2018.

13) 赤木明生, 岩崎 靖, 宮原弘明, 三室マヤ, 山田正仁, 吉田眞理. V180I 変異クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的進行について. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-14, 2018.

14) 三條伸夫, 日詰正樹, 伊藤陽子, 小林篤史, 佐藤克也, 大上哲也, 濱口 毅, 山田正仁, 北本哲之, 水澤英洋, 横田隆徳. 遺伝性 CJD-V180I の脳に蓄積するプリオン蛋白の解明. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-14, 2018.

15) 山田正仁. プリオン病診療ガイドライン 2017 と今後の課題. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 東京, 10.19-20, 2018.

16) 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁, 桑田一夫, 北本哲之, 中村好一, 佐藤克也, プリオン病サーベイランス委員会, JACOP 運営委員会. プリオン病のサーベイランス研究と自然歴研究の一体化による自然歴研究登録数の増加. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 東京, 10.19-20, 2018.

17) 村井弘之, 中村好一, 坪井義夫, 松下拓也, 三條伸夫, 北本哲之, 山田正仁, 水澤英洋. P102L 変異を有する GSS の臨床疫学的検討: V180I 変異を有する遺伝性 CJD および孤発性 CJD との比較検討. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 東京, 10.19-20, 2018.

18) 黒岩義之, 太組一朗, 村井弘之, 春日健作, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 北本哲之, 塚本 忠, 山田正仁, 水澤英洋. 本邦の厚労省プリオン病サーベイランス活動から学んだ周期性脳波異常の臨床的意義. Clinical significance of periodic EEGs learned from MHLW prion surveillance activity in Japan. 第 48 回日本臨床神経生理学会, 東京, 11.8-10, 2018.

19) 濱口 毅, 山田正仁. プリオンとプリオン様タンパク質の伝播. 第 22 回中部老年期認知症研究会, 名古屋, 12.1, 2018.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

‘孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病’と診断されている症例の中に医原性 Creutzfeldt-Jakob 病症例が含まれている可能性についての検討

研究代表者：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究分担者：濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究協力者：坂井健二	金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究協力者：小林篤史	北海道大学大学院獣医学研究科比較病理学教室
研究分担者：北本哲之	東北大学大学院病態神経学分野
研究分担者：阿江竜介	自治医科大学公衆衛生
研究協力者：中村好一	自治医科大学公衆衛生
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
研究協力者：新井公人	国立病院機構千葉東病院神経内科
研究協力者：小出瑞穂	国立病院機構千葉東病院神経内科
研究協力者：片多史明	亀田総合病院神経内科
研究分担者：原田雅史	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野
研究協力者：村井弘之	国際医療福祉大学神経内科
研究協力者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム
研究協力者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター

研究要旨 【目的】硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) プラーク型は、プリオンタンパク質 (PrP) 遺伝子コドン 129 がメチオニン (M) ホモ接合体、プロテアーゼ抵抗性 PrP が intermediate タイプ (タイプ i)、脳の Kuru 斑を特徴とするが (MMiK)、従来、“孤発性”CJD と診断されていた例の中に同様の所見 (MMiK) を有する例が、硬膜移植を伴わない脳外科手術例や医療従事者 (脳神経外科医) に見出され、医療行為に伴う V2 プリオンの感染の可能性が示唆された。そこで、これまで我が国の CJD サーベイランス委員会が孤発性 CJD または分類不能の CJD と診断されている症例の臨床像を脳外科手術歴の有無によって分けて比較を行い、脳外科手術歴を有する症例の中の非典型例について解析し、MMiK 型と同様の臨床症候を持つ医原性 CJD 症例が含まれている可能性について検討する。

【方法】2016 年 2 月までに CJD サーベイランス委員会に孤発性 CJD (確実例、ほぼ確実例) として登録された 1162 例と脳外科手術歴があり硬膜移植の有無が不明なため分類不能の CJD と診断された 3 例を対象とした。脳外科手術歴の有無によって CJD の臨床病理像に差があるかを比較検討し、MMiK 症例と類似した症例の有無を検討した。

【結果】1165 例中 36 例に脳外科手術歴を認めたが、36 例中 9 例は CJD 発症前 1 年以内または発症後の脳外科手術例で、今回の検討からは除外した。脳外科手術歴のある症例とない症例の 2 群の比較では、性別、CJD 発症年齢、コドン 129 多型、CJD の罹病期間 (CJD 発症から無動無言または死亡までの期間)、脳脊髄液 14-3-3 蛋白陽性率、脳脊髄液タウ蛋白陽性率 (cut off 1200 pg/ml) に有意差を認めなかったが、脳波上の周期性同期性放電 (PSD) は脳外科手術歴のある症例の 81.5% (22 例/27 例) にみられ、脳外科手術歴のない症例の 94.2% (1057 例/1122 例) と比較して有意に低かった ($p=0.021$)。脳外科手術歴があり PSD を認めない 5 例中全例のコドン 129 多型は Met/Met であった。脳外科手術歴のある非典型例 5 例中病理解剖をされている症例は 3 例あり、

1 例は MM2 視床型、1 例は MM2 皮質型であったが、1 例はプラークを伴う MMiK 症例であった。MMiK 型の症例は頭部 MRI 拡散強調画像 (DWI) にて両側視床に高信号を認めた。病理解剖されていない 2 例中 1 例にも頭部 MRI DWI にて両側視床に高信号を認める症例が存在した。脳外科手術歴のない症例では、1122 例中 4 例にコドン 129MM で両側視床に高信号病変を認めた。

【結論】孤発性 CJD または分類不能の CJD と診断されている症例の中には、硬膜移植を伴わない脳外科手術歴があり、CJD-MMiK と同様の非典型的な臨床症候、病理所見、プロテアーゼ抵抗性 PrP を呈する症例が存在する。プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で頭部 MRI DWI で両側視床に高信号を認めることが CJD-MMiK の診断マーカーとなる可能性がある。

A. 研究目的

硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) プラーク型は、プリオンタンパク質 (PrP) 遺伝子コドン 129 がメチオニン (M) ホモ接合体、プロテアーゼ抵抗性 PrP が intermediate タイプ (タイプ i)、脳の Kuru 斑を特徴とするが (MMiK)¹⁾、従来、“孤発性”CJD と診断されていた例の中に同様の所見 (MMiK) を有する例が、硬膜移植を伴わない脳外科手術例や医療従事者 (脳神経外科医) に見出され、医療行為に伴う V2 プリオンの感染の可能性が示唆された²⁾。そこで、これまで我が国の CJD サーベイランス委員会で孤発性 CJD または分類不能の CJD と診断されている症例の臨床像を脳外科手術歴の有無によって分けて比較を行い、脳外科手術歴を有する症例の中の非典型例について解析し、MMiK 型と同様の臨床症候を持つ医原性 CJD 症例が含まれている可能性について検討する。

B. 研究方法

2016 年 2 月までに CJD サーベイランス委員会に孤発性 CJD (確実例、ほぼ確実例) として登録された 1162 例と脳外科手術歴があり硬膜移植の有無が不明なため分類不能の CJD と診断された 3 例を対象とした。脳外科手術歴の有無によって CJD の臨床病理像に差があるかを比較検討し、MMiK 症例と類似した症例の有無を検討した。

(倫理面への配慮)

CJD サーベイランスと匿名化した収集データの研究利用については金沢大学および東京医科歯科大学、国立精神・神経医療研究センターの医学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1165 例中 36 例に脳外科手術歴を認めたが、36 例中 9 例は CJD 発症前 1 年以内または発症後の脳外科手術例で、今回の検討からは除外した。脳外科手術歴のある症例とない症例の 2 群の比較では、性別、CJD 発症年齢、コドン 129 多型、CJD の罹病期間 (CJD 発症から無動無言または死亡までの期間)、脳脊髄液 14-3-3 蛋白陽性率、脳脊髄液 タウ蛋白陽性率 (cut off 1200 pg/ml) に有意差を認めなかったが、脳波上の周期性同期性放電 (PSD) は脳外科手術歴のある症例の 81.5% (22 例/27 例) にみられ、脳外科手術歴のない症例の 94.2% (1057 例/1122 例) と比較して有意に低かった ($p=0.021$)。脳外科手術歴があり PSD を認めない 5 例中全例のコドン 129 多型は Met/Met であった。脳外科手術歴のある非典型例 5 例中病理解剖をされている症例は 3 例あり、1 例は MM2 視床型、1 例は MM2 皮質型であったが、1 例はプラークを伴う MMiK 症例であった。MMiK 型の症例は頭部 MRI 拡散強調画像 (DWI) にて両側視床に高信号を認めた。病理解剖されていない 2 例中 1 例にも頭部 MRI DWI にて両側視床に高信号を認める症例が存在した。脳外科手術歴のない症例では、1122 例中 4 例にコドン 129MM で両側視床に高信号病変を認めた。

D. 考察

今回の検討では、脳外科手術歴のある症例では、無い症例と比較して脳波上の PSD の頻度が少なかった。以前の我々の研究では、MMiK 型 CJD を呈するプラーク型硬膜移植後 CJD 症例では脳波上の PSD の頻度が少なく³⁾、本研究の脳外科手術歴のある症例の特徴と類似していた。27 例の脳外科手術歴のある症例中の 5 例で脳波上の PSD を認めず、それらは全例プリオン蛋白遺伝子コドン 129MM であった。その 5 例中 3 例で剖検が行われ、2 例は MM2 型孤発性

CJD で、1 例は以前に報告した MMiK 型 CJD²⁾であった。MMiK 型 CJD 症例の頭部 MRI では、両側視床に DWI で高信号を認めた。剖検が行われていない 2 例中 1 例でも両側視床に DWI で高信号を認めた。

E. 結論

孤発性 CJD または分類不能の CJD と診断されている症例の中には、硬膜移植を伴わない脳外科手術歴があり、CJD-MMiK と同様の非典型的な臨床症候、病理所見、プロテアーゼ抵抗性 PrP を呈する症例が存在する。プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で頭部 MRI DWI で両側視床に高信号を認めることが CJD-MMiK の診断マーカーとなる可能性がある。

[参考文献]

- 1) Kobayashi A, Asano M, Mohri S, et al. Cross-sequence transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease creates a new prion strain. *J Biol Chem* 282:30022-30028, 2007.
- 2) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, et al. Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology? *J Virol* 89:3939-3946, 2015.
- 3) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, et al. Clinical features and diagnosis of dura mater graft associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 69:360-367, 2007.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Minikel EV, Vallabh S, Orseth M, Brandel JP, Haïk S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong J, Takada L, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins S, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind M, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age of onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology*, in press.

- 2) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schoenberger LB. Update. dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease-Japan, 1975-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 67:274-278, 2018.

- 3) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *J Neurol Sci*, in press.

- 4) Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S, Kitamoto T. A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein. *Brain Pathol* 29:155-163, 2019.

- 5) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid- β 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion* 12:315-319, 2018.

- 6) 山田正仁. プリオン病及び遅発性ウイルス感染症(プリオン病/SSPE/PML)診療ガイドライン 2017. *Neuroinfection* 23:12-20, 2018.

- 7) 坂井健二, 山田正仁. プリオン病の神経病理. *神経内科* 88:468-476, 2018.

- 8) 浜口 毅, 山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局(増刊号:病気とくすり)*69:770-774, 2018.

2. 学会発表

- 1) 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 CJD" with history of neurosurgery to identify iatrogenic case. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.

- 2) Nakamura Y, Ae R, Kosami K, Kitamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Epidemiological features of prion diseases in Japan: Current situation. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.

- 3) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. 19th International Congress of Neuropathology/ 4th Asian Congress of Neuropathology/ 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology/ 36th Annual Meeting of the Japan Society of Brain Tumor Pathology (ICN2018), Tokyo, September 23-27, 2018.
- 4) Furukawa F, Ishizawa K, Hatano T, Yanagisawa C, Suzuki M, Goto Y, Mano K, Iwasaki Y, Satoh K, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation from prospective 19-year surveillance in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.
- 5) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Clinicopathological study of cerebral amyloid angiopathy-related cerebrovascular diseases in young adults about 3 decades after neurosurgeries in the early childhood. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.
- 6) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の分類・診断基準の問題点と今後の課題. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
- 7) 濱口 毅, 坂井健二, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. Proposing diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
- 8) 赤木明生, 岩崎 靖, 三室マヤ, 山田正仁, 吉田眞理. V180I 変異クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的進行過程について. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
- 9) 黒岩義之, 太組一朗, 村井弘之, 春日健作, 中村好一, 平井利明, 藤野公裕, 川端雄一, 黒川隆史, 馬場泰尚, 佐藤克也, 原田雅史, 北本哲也, 塚本 忠, 山田正仁, 水澤英洋. Clinical significance of PSDs learned from nationwide Creutzfeldt Jakob disease surveillance. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
- 10) 三浦義治, 阿江竜介, 高橋和也, 濱口 毅, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 宍戸-原由紀子, 松村 謙, 石橋賢士, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 中村好一, 野村恭一, 水澤英洋, 山田正仁. 本邦における進行性多巣性白質脳症(PML)サーベイランスの現状と報告. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
- 11) 黒岩義之, 太組一朗, 村井弘之, 春日健作, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 北本哲也, 塚本 忠, 山田正仁, 水澤英洋. 本邦プリオン病サーベイランスにおける周期性脳波異常の臨床的意義. 第 21 回日本薬物脳波学会, 南房総, 9.14-15, 2018.
- 12) 濱口 毅, 坂井健二, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 高尾昌樹, 村山繁雄, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の提案. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-14, 2018.
- 13) 赤木明生, 岩崎 靖, 宮原弘明, 三室マヤ, 山田正仁, 吉田眞理. V180I 変異クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的進行について. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-14, 2018.
- 14) 三條伸夫, 日詰正樹, 伊藤陽子, 小林篤史, 佐藤克也, 大上哲也, 濱口 毅, 山田正仁, 北本哲之, 水澤英洋, 横田隆徳. 遺伝性 CJD-V180I の脳に蓄積するプリオン蛋白の解明. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-14, 2018.
- 15) 山田正仁. プリオン病診療ガイドライン 2017 と今後の課題. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 東京, 10.19-20, 2018.
- 16) 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁, 桑田一夫, 北本哲之, 中村好一, 佐藤克也, プリオン病サーベイランス委員会, JACOP 運営委員会. プリオン病のサーベイランス研究と自然歴研究の一体化による自然歴研究登録数の増加. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 東京, 10.19-20, 2018.
- 17) 村井弘之, 中村好一, 坪井義夫, 松下拓也, 三條伸夫, 北本哲之, 山田正仁, 水澤英洋. P102L 変異を有する GSS の臨床疫学的検討: V180I 変異を有する遺伝性 CJD および孤発性

CJD との比較検討. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 東京, 10.19-20, 2018.

18) 黒岩義之, 太組一朗, 村井弘之, 春日健作, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 北本哲之, 塚本 忠, 山田正仁, 水澤英洋. 本邦の厚労省プリオン病サーベイランス活動から学んだ周期性脳波異常の臨床的意義. *Clinical significance of periodic EEGs learned from MHLW prion surveillance activity in Japan.* 第 48 回日本臨床神経生理学学会, 東京, 11.8-10, 2018.

19) 濱口 毅, 山田正仁. プリオンとプリオン様タンパク質の伝播. 第 22 回中部老年期認知症研究会, 名古屋, 12.1, 2018.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

プリオン病自験 100 剖検例の網羅的検討

研究分担者：岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門
研究協力者：赤木明生	愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門
研究協力者：三室マヤ	愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門
研究協力者：宮原弘明	愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門
研究協力者：吉田真理	愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門

研究要旨 プリオン病の自験連続 100 剖検例において、遺伝子解析、ウエスタンブロット解析を含めた各解析結果を網羅的に検討した。最も若い発症は 32 歳の MM2-視床型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) 例、最も高齢発症は 89 歳の MM1 型孤発性 CJD 例で、平均発症年齢は 68.1 歳だった。全経過は平均 18.2 ヶ月で、最も短期経過は 1 ヶ月の MM1 型孤発性 CJD 例、最も長期経過は 120 ヶ月の Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) 例だった。平均脳重は 1021.3g で、最も重かったのは 1770 g のプラーク型硬膜移植後 CJD 例、最も軽かったのは 590 g の MM1 型孤発性 CJD 例だった。孤発性 CJD は 83 例、遺伝性 CJD は 10 例、硬膜移植後 CJD は 5 例、GSS 例は 2 例で、平均発症年齢はそれぞれ 68.5 歳、74.2 歳、56.2 歳、50 歳だった。コドン 129 多型は Met/Met 96 例、Met/Val 4 例、コドン 219 多型は Glu/Glu 99 例、Glu/Lys 1 例だった。孤発性 CJD は大部分が MM 型で、病理学的に type 1+ type 2 の混在例が存在し、混在程度は症例によって様々だった。ウエスタンブロット解析で type 1 PrP^{Sc} と判定されても、病理学的に type 1 PrP と type 2 PrP が混在している症例が存在していた。

A. 研究目的

プリオン病の確定診断には病理学的検索が必須であり、詳細な分類にはプリオン蛋白 (prion protein; PrP) 遺伝子解析、凍結脳を用いたプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析も必要である。診療ガイドラインの策定・改訂のために、自験剖検例の臨床所見および病理所見を後方視的に検討し、遺伝子解析結果、ウエスタンブロット解析結果も含めて網羅的な解析検討を行った。

B. 研究方法

当施設で病理学的検索を施行し、プリオン病と確定診断した症例で、PrP 遺伝子解析およびプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析も施行した連続 100 例において、患者背景、臨床所見、各解析結果を後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

本検討は介入研究、前方視的検討ではなく、

剖検例の臨床データ、病理所見を用いた後方視的検討である。遺伝子解析、病理解剖の施行にあたっては、家族より文書同意を得てある。症例のデータは剖検番号で管理し、患者の特定はできないよう配慮した。

C. 研究結果

100例の内訳は、男性が52例、女性が48例だった。剖検施行年は1997年から2017年だった。

最も若い発症例は32歳発症のMM2-視床型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease; CJD) 例、最も高齢の発症例は89歳発症のMM1型孤発性CJD例で、発症年齢の平均は68.1歳だった。全経過は平均18.2ヶ月で、最も経過が短かったのは1ヶ月のMM1型孤発性CJD例、最も経過が長かったのは120ヶ月のGerstmann-Sträussler-Scheinker病 (GSS) 例だった。平均脳重は1021.3gで、最も重かったのは1770gのプラーク型硬膜移植後CJD例、最も軽かったのは590gのMM1型孤発性CJD例だった。孤発性

CJDは83例で、発症年齢は平均68.5歳だった。遺伝性CJDは10例(V180I変異 7例、M232R変異 3例)で、発症年齢は59歳から86歳、平均74.2歳だった。硬膜移植後CJDは5例で、プラーク型が1例、非プラーク型が4例で、発症年齢は38歳から75歳、平均56.2歳だった。GSS例は2例ともP102L変異で、発症年齢は46歳と54歳だった。

コドン129多型はMet/Metが96例、Met/Valが4例(孤発性CJD 2例、V180I変異CJD 2例)だった。Met/Val多型を有するV180I変異遺伝性CJD例では、2例ともV180I変異とVal多型は異なるアリル上に存在していた。コドン219多型は99例がGlu/Gluで、GSSの1例がGlu/Lysだった。Glu/Lys多型を有するGSS例では、P102L変異とLys多型は異なるアリル上に存在していた。

プロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析は、基本的に前頭葉または側頭葉の1カ所のみから施行していた。孤発性 CJD 83例においては、Type 1 PrP^{Sc}のみ検出された例が59例、Type 1 PrP^{Sc} と Type 2 PrP^{Sc} の両方が検出された例が18例(Type 1 PrP^{Sc} > Type 2 PrP^{Sc} が12例、Type 1 PrP^{Sc} = Type 2 PrP^{Sc} が2例、Type 1 PrP^{Sc} < Type 2 PrP^{Sc} が4例)、Type 2 PrP^{Sc}のみ検出された例が5例、Intermediate (19-20kDa)-type PrP^{Sc}が検出された例が1例だった。

孤発性 CJD は MM 型が大部分を占め、病理学的にも1型 PrP と2型 PrP の混在例(MM1+2型)が多数存在した。ウエスタンブロット解析でtype 1 PrP^{Sc}と判定されても、病理学的にtype 1 PrP とtype 2 PrP が混在している症例がしばしば存在していた。MV1型とMV2型は各1例で、MV2型例はMV2C+K型に分類された。

ApoE遺伝子多型はE2/E3が7例、E2/E4が3例、E3/E3が71例、E3/E4が18例、E4/E4が1例で、E4アリルを保有している症例は22例だった。

D. 考察

MM1+2型の症例では、1型 PrP と2型 PrP の混在程度は症例によって様々だった。少量の凍結サンプルを解析するウエスタンブロット解析よりも、広範に病変を観察可能な病理学的検索の方が混在例の診断に有用と思われる。また、孤発性 CJD の MM 型症例においては、ウエスタンブロット解析で Type 2 PrP^{Sc} と判定されても、視床型か皮質型か皮質+視床型かは神経病

理所見を見ないと判定できなかった。

E. 結論

Type 1 PrP と Type 2 PrP の混在例における最終的なタイピングは、臨床所見、病理所見、PrP 遺伝子解析結果、ウエスタンブロット所見を総合的に検討して判定する必要があると思われる。

プリオン病の詳細な臨床経過の対比検討、病態解析のためには、臨床病理学的検索だけでなく、PrP 遺伝子解析、プロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析も加えた網羅的な検討が重要である。

[参考文献]

- 1) Parchi P, Strammiello R, Notari S, et al. Creutzfeldt-Jakob disease variants with mixed phenotype and co-occurrence of PrP^{Sc} types: an updated classification. *Acta Neuropathol* 118:659-671, 2009.
- 2) Parchi P, de Boni L, Saverioni D, et al. Consensus classification of human prion disease histotypes allows reliable identification of molecular subtypes: an interrater study among surveillance centres in Europe and USA. *Acta Neuropathol* 124:517-529, 2012.
- 3) Iwasaki Y. Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 37:174-188, 2017.

F. 健康危険情報

本研究はプリオン病の自験症例の臨床データ、病理解析データを用いた後方視的検討であり、健康危険に関する情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwasaki Y, Imamura K, Iwai K, Kobayashi Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of non-plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease presenting with extensive amyloid-β deposition. *Neuropathology* 38:549-556, 2018.
- 2) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsy case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease

presenting with early disease pathology. *Neuropathology* 38:638-645, 2018.

3) Iwasaki Y, Hashimoto R, Saito Y, Aiba I, Inukai A, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with pathology of Wernicke encephalopathy. *Prion* 13:13-20, 2019.

4) 岩崎 靖. Creutzfeldt-Jakob 病(プリオン病). 澁谷和俊, 蛇澤 晶, 伊藤 誠, 宮崎義継, 長谷川秀樹(編) 感染性疾患の病理, 文光堂, 東京, pp110-115, 2018.

2. 学会発表

1) 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理. Clinical progression of Creutzfeldt-Jakob disease and its relation to cerebral cortical pathology. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.

2) 岩崎 靖. クロイツフェルト・ヤコブ病の多様性. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.

3) 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理. Creutzfeldt-Jakob 病の臨床症状と大脳皮質病変の進展との関連についての検討. 第 107 回日本病理学会総会, 6.21-23, 札幌, 2018.

4) Iwasaki Y. Neuropathology of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease. 19th International Congress of Neuropathology/ 4th Asian Congress of Neuropathology/ 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology/ 36th Annual Meeting of the Japan Society of Brain Tumor Pathology (ICN2018), Tokyo, September 23-27, 2018.

5) Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Yoshida M. Progression of neuropathology of Creutzfeldt-Jakob disease and its relation to clinical findings. 19th International Congress of Neuropathology/ 4th Asian Congress of Neuropathology/ 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology/ 36th Annual Meeting of the Japan Society of Brain Tumor Pathology (ICN2018), Tokyo, September 23-27, 2018.

6) Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. A study of 100 cases of prion diseases at our facility. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.

7) 岩崎 靖, 赤木明生, 三室マヤ, 宮原弘明, 吉田眞理. 当施設におけるプリオン病 100 剖検例の検討. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-14, 2018.

8) 岩崎 靖, 赤木明生, 三室マヤ, 宮原弘明, 吉田眞理. 当施設におけるプリオン病 100 剖検例の検討. 第 23 回日本神経感染症学総会・学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.

9) 岩崎 靖, 赤木明生, 三室マヤ, 宮原弘明, 大上哲也, 小林篤史, 北本哲之, 吉田眞理. 発症前の MRI 拡散強調像で高信号域を認めた, MM1+2 皮質+視床型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の 1 剖検例. 第 25 回東北病理研究会, 秋田, 11.10, 2018.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

プリオン病の剖検率向上を目指した体制構築と プリオン病剖検リソースの確立

研究分担者：高尾昌樹	埼玉医科大学国際医療センター
	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：田野光敏	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：青柳真一	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：諏訪部桂	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：相澤勝健	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：白吉孝匡	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：木村浩晃	埼玉医科大学国際医療センター
研究協力者：古井 啓	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：美原 樹	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：美原 盤	公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究分担者：北本哲之	東北大学大学院医学研究科

研究要旨 感染性への危惧などから剖検率が極めて低いプリオン病の剖検を、他施設からの剖検依頼も引き受けること、正確な神経病理診断を提供し、プリオン病剖検リソースを構築することを、平成 30 年度以降も継続した。それにより、全身剖検を含めプリオン病試料のリソース構築を継続し、安定した剖検・診断体制とプリオン病の剖検重要性の啓発をすすめ、「プリオン病の診断基準の策定・改訂」、「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」への貢献を目指した。凍結脳組織を含めたプリオン病のリソースは 58 例であり、そのうち平成 30 年度に、5 例の剖検が追加された。2 例は美原記念病院、3 例は外部施設からの依頼によるものであった。外部施設に関しては、療養病棟からの搬送もあった。3 例は、遺伝子異常を伴うプリオン病であった（V180I, 96bp insertion 本邦で未報告の変異パターン）。生前に、剖検の意思を確認できていた症例も含まれる。病理診断の技術的な面は、抗プリオン抗体 3F4(109-112)と 12F10 抗体(144-152)をルーチンの導入を継続している。療養型施設等からも病理解剖同意を取得できるようになった。介護者への啓発活動としての講演も 2 回おこなった。孤発性、遺伝性のプリオン病剖検症例の網膜における、PrPres の沈着を病理学的に報告するなど、リソース構築による効果も得られている。以上、本年度も順調にリソース構築を継続できており、プリオン病の研究に貢献できているものである。

A. 研究目的

本邦において、感染性への危惧などから剖検率が極めて低いプリオン病の剖検を他施設からの剖検依頼も引き受け、同時に正確な神経病理診断を提供することである。それにより、全身剖検を含めプリオン病試料のリソース構築を継続し、安定した剖検・診断体制とプリオン病の剖検重要性の啓発をすすめることを目的とする。

B. 研究方法

プリオン病の剖検はできないが、剖検希望がある場合、ご遺体を搬送して病理解剖を施行する体制を継続すること。

病理診断の精度を向上するために、通常よく使用されている抗プリオン抗体以外の抗体による組織診断精度を確立すること。

（倫理面への配慮）

本研究はブレインバンクを基盤としている。平

成 29 年に改訂された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に沿って、倫理再審査、承認を受けたので(公益財団法人脳血管研究所 085-01)、今後も本研究を継続できるものである。

C. 研究結果

凍結脳組織を含めたプリオン病のリソースは 58 例であり、そのうち平成 30 年度に、5 例の剖検が追加された。2 例は美原記念病院、3 例は外部施設からの依頼によるものであった。

外部施設に関しては、療養病棟から、ご遺体を搬送して剖検を行ったケースもあった。

3 例は、遺伝子異常を伴うプリオン病であった (V180I, 96bp insertion R1-R2-R2-R2-R3g-R2-R2-R3-R4 ; 本邦で未報告の変異であった)。

生前に、あらかじめ病理解剖の承諾を確認していたことで、死亡時にすみやかに病理解剖の同意が取得されたケースもあった(1 例は療養型病棟からの症例で、生前にご家族から病理解剖の同意を得ていた。施設の MSW と美原記念病院の MSW が連絡を頻回に行い、患者さんの状態を把握していた)。

病理診断の技術的な面は、抗プリオン抗体 3F4(109-112)と 12F10 抗体(144-152)をルーチンの導入を継続している。

系統的に、ホルマリン固定、パラフィンブロック、凍結資料の恒久的保管ができています。ホルマリン固定試料の長期保管がされているリソースは少ないことから、今後の研究資料としての活用が期待される。

介護者への啓発活動としての講演も 2 回行う機会を得た

「プリオン病について」

第 14 回 埼玉県難病医療連絡協議会

対象：看護師、介護支援専門員、医師

「プリオン病に関して」

群馬県 内田病院

対象：医師、看護師、介護職、事務、介護支援専門員、患者家族

孤発性、遺伝性のプリオン病剖検症例の網膜における、PrPres の沈着を病理学的に報告した(論文発表 1、図 1)。

D. 考察

プリオン病の病理解剖が困難である理由と

して、多くの患者は急性期病院でなく、長期入院が可能な療養型施設や在宅で死亡することがあげられる。そういった施設での病理解剖は不可能であるが、実際は病理解剖を希望されている場合もある。一方、感染性の理由から、病理解剖自体を医療サイドが拒否することも多い。そういった中で、病理解剖を施行し、リソースを構築するためには、主治医、ご家族との関連を構築することが重要である。今後も、定期的に連絡をとりながら、患者さんが亡くなられた際に、すみやかにご遺体を搬送して病理解剖を施行する体制を構築し、病理解剖例の極めて少ない本邦において、剖検症例数の向上を目指すことが重要である。

また、リソースを試料として、研究者へ提供をすることも重要で、症例も蓄積されたことから、徐々に提供が始まっている。

プリオン病のリソース構築の過程で、網膜を蓄積していることも特徴であり、多数例の検討において、孤発性、遺伝性ともに網膜にプリオンが沈着していることも報告するなど、本研究班によるリソース構築の効果がみられている。

E. 結論

本年度も、プリオン病の病理解剖と、リソース構築が継続できた。リソース構築には、多職種や多くの施設との共同体制が不可欠であり、同時にプリオン病に関して様々な医療関連職種や家族へも啓発をすることが重要である。リソース構築による研究成果も得られると同時に、新規遺伝子変異症例も確認できた。

以上より、当初の目的はおおむね達成でき、「プリオン病の診断基準の策定・改訂」、「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」への貢献を継続できており、次年度も引き続き貢献できるものと考慮された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B. PrP^{res} deposition in the retina is a common finding of sporadic, familial and iatrogenic Creutzfeldt-

Jakob diseases (CJD). *Acta Neuropathol Commun* 6:78, 2018.

2. 学会発表

1) Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B. PrP^{res} deposition in the retina of sporadic, familial and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob diseases (CJD). 19th International Congress of Neuropathology/ 4th Asian Congress of Neuropathology/ 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology/ 36th Annual Meeting of the Japan Society of Brain Tumor Pathology (ICN2018), Tokyo, September 23-27, 2018.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

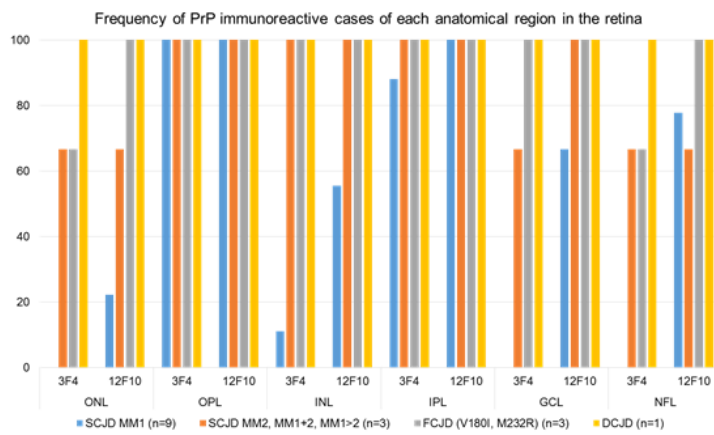
2. 実用新案登録

なし

3. その他

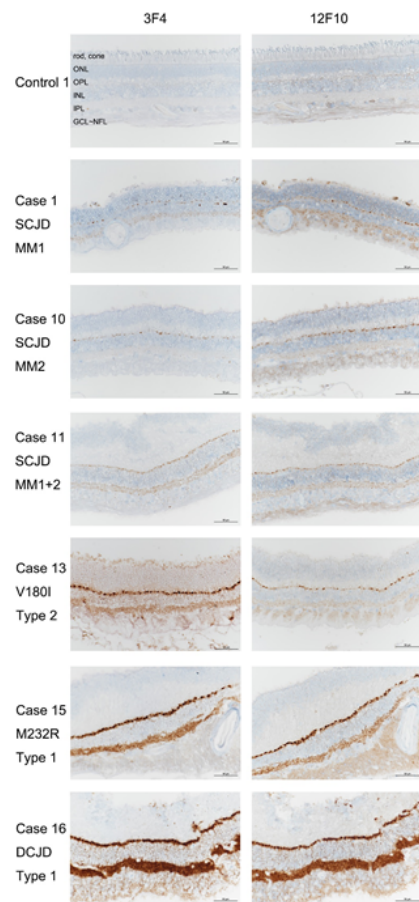
なし

図 1：孤発性、遺伝性のプリオン病において、網膜での PrP^{res} 沈着を認める（論文発表 1）



ONL: outer nuclear layer
 OPL: outer plexiform layer
 INL: inner nuclear layer
 IPL: inner plexiform layer
 GCL: ganglion cell layer
 NFL: nerve fiber layer

Takao M et al. *Acta Neuropathol Commun*. 2018 ;6(1):78.



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

拡散強調画像によるプリオン病早期病変の診断能向上に関する研究

研究分担者：佐々木真理 岩手医科大学医歯薬総合研究所
 研究協力者：山下典生 岩手医科大学医歯薬総合研究所

研究要旨 早期プリオン病の精度の高い客観的判定法は十分確立されていない。そこで我々は、MRI 拡散強調画像 (DWI) を用いた定量評価法を検討してきた。本年度は、これまで開発してきた拡散異常域自動定量化手法の各モジュールを連携させ、一つのソフトウェアパッケージ化することを試みた。解剖学的標準化、領域分割/抽出、信号ムラ補正、信号値規格化、非線形変換による重ね合わせ、プレートマスクング、差分抽出などの処理をコンパイルして単一実行ファイルとした。本プログラムによって、プリオン病の早期病変を正確かつ簡便に検出することが可能となった。本手法はプリオン病の早期診断基準の一つとして有望であることが示唆された。

A. 研究目的

MRI 拡散強調画像 (diffusion-weighted image, DWI) は Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) などのプリオン病の早期病変の描出に広く用いられており、DWI における皮質や線条体の異常高信号は早期プリオン病の重要な診断基準の一つと考えられている。

我々は、脳実質の正常部位で表示条件を正規化する独自の標準化法[1]を本症に適用し、DWI による早期診断能が向上することを多施設研究によって明らかにした[2]。また、磁場強度やスライス厚による診断能の差異を明らかにするため、プリオン病班・サーベイランス班合同画像委員会による多施設研究を実施してきた。

さらに、プリオン病早期病変の客観的判定法の確立を目的に、独自の領域抽出法、信号正規化法、重ね合わせ法、領域マスクング法などを開発してきた。しかしながら、上記の処理を個別に実施する必要があり、煩雑であった。

そこで、上記処理パイプラインをコンパイルして単一実行ファイルとすることで、複雑な画像処理を平易に実行可能なソフトウェアの開発を試み、精度向上のみならず汎用性の向上を試みた。

B. 研究方法

DWI を初診時に撮像した早期の孤発性 CJD 患者 4 例 (55-76 才、男性 2 例、女性 2 例) と健

常ボランティアを対象とした。MRI は 1.5 Tesla 装置 (Signa HDxt, GE Healthcare) を用い、DWI は $b=1000\text{s/mm}^2$, matrix 128x128, FOV 22cm, スライス厚は 3mm 厚と 5mm 厚で撮像した。

今まで我々が開発・最適化してきた、解剖学的標準化法、領域分割/抽出法、信号ムラ補正法、信号値規格化法、非線形変換による重ね合わせ法、解析対象領域プレートマスク法、差分抽出法、可視化法などの独自の一連の処理を、コンパイルして単一実行ファイルを生成しソフトウェアパッケージ化した (図 1)。

上記ソフトウェアで孤発性 CJD 患者、健常者の DICOM データを解析し、良好な定量解析結果およびカラー表示が出力可能であることを確認した。また、DICOM データ取り回しをさらに簡便化する独自のソフトウェアを開発し、利便性の向上を図った。

(倫理面への配慮)

画像データは匿名化を行った後に画像処理に供した。

C. 研究結果

独自の種々の画像処理法のパイプラインを単一実行ファイルにコンパイルしたソフトウェアを開発することで、プリオン病早期病変およびその経時変化の高度な定量解析と可視化を平易に実施することが可能となった。

D. 考察

今回開発したソフトウェアによって、複雑な高度画像処理を意識せずに、プリオン病早期病変の自動検出と定量評価を極めて平易に実施することが可能となった。DWIは、元来基本画質が不良でアーティファクトや歪みも大きいため、通常的手法ではプリオン病早期病変の客観的評価が極めて困難である。今回開発したソフトウェアの普及を図ることで、正確で平易な自動定量解析を多くの施設で実施し、早期診断精度の向上を達成することが期待される。

E. 結論

プリオン病の DWI 早期病変の自動検出に関する種々の独自解析手法を一つの実行ファイルとしたソフトウェアを開発することで、プリオン病早期病変を平易に定量評価することが可能となった。本手法は、早期プリオン病の診断指標の一つとして有望と思われた。

[参考文献]

- 1) Sasaki M, Ida M, Yamada K, Watanabe Y, Matsui M. Standardizing display conditions of diffusion-weighted images using concurrent b0 images. *Magn Reson Med Sci* 6:133-137, 2007.
- 2) Fujita K, Harada M, Sasaki M, Yuasa T, Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Shiga Y, Satoh K, Atarashi R, Shirabe S, Nagata K, Maeda T,

Murayama S, Izumi Y, Kaji R, Yamada M, Mizusawa H. Multicentre multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *BMJ Open* 2:e000649, 2012.

F. 健康危険情報

体内・体外金属の有無を確認の上通常操作モードで撮像しており、安全性に問題はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

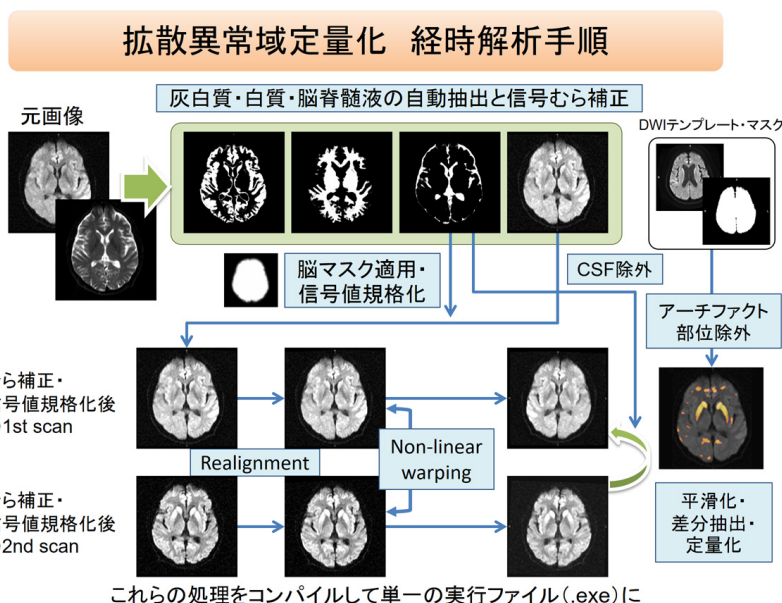


図 1. 種々の独自画像処理を組み合わせたプリオン病早期病変定量化ソフトウェアの開発

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

医原性プリオン病である、硬膜移植後 CJD と 成長ホルモン製剤投与後 CJD について

研究分担者：北本哲之 東北大学大学院医学系研究科
 研究協力者：毛利資郎 東北大学大学院医学系研究科

研究要旨 我々は、硬膜移植後 CJD の 30%を占める V2 プリオン感染に関して従来からの消毒法が有効か否かを検討中である。今年度は、硬膜移植後 CJD と比較して V2 プリオンの感染が多いと報告されている英国例ではなく、フランス症例と同様に V2 プリオンの比率が多いかを実際のフランス例を用いて解析を行った。現時点での感染実験結果からは、接種したプリオンはすべて V2 プリオンと判断して良い。フランスの成長ホルモン製剤投与後 CJD は、MV2 症例が 2 例、MMiK 症例が 3 例であった。また、腹腔内投与による MM1 プリオンと VV2 プリオンの感染成立の効率を検討したところ、圧倒的に VV2 プリオンの感染の成立する確率が高いことが明らかとなった。

A. 研究目的

わが国で数多く報告されている医原性プリオン病である硬膜移植例と比較するために、英国とフランスでの成長ホルモン製剤 (hGH) による医原性プリオン病を検索してきた。成長ホルモン製剤は、製薬会社が作製したものではなく、英国、フランスの研究機関がそれぞれ独自に作成したものであり、剖検例の下垂体から精製したものである。ちなみに、英国の成長ホルモン製剤では、1 ロット作製するために 40 万例以上の下垂体を使用されており、この中にプリオン病の剖検例が含まれていたと考えられている。硬膜も下垂体もヨーロッパの剖検症例から得たものであるが、わが国の硬膜移植後 CJD がヨーロッパの s CJD の M1 (70%) と V2 プリオン (30%) の頻度どおり、M1 プリオンが 70%、V2 プリオンが 30%であるのに比較して、英国の hGH-CJD では M1 プリオンが 5%、V2 プリオンが 95%と全く s CJD の頻度と異なっている (参考文献)。本当にフランスの hGH 由来の CJD でも同様の頻度なのかを、サルペトリエール病院からサンプルを取り寄せ検討した。

B. 研究方法

{材料}

サルペトリエール病院から、hGH-CJD と診断

された 5 症例の凍結脳を手に入れた。J-43~47 と各症例に番号化した。遺伝子検査では、コドン 129Met/Met が 3 例、コドン 129Met/Val が 2 例であった。

{方法}

感染実験。10%脳乳剤を作製し、Ki-129Met/Met と Ki-129Val/Val マウスを用いて頭蓋内投与により感染実験を行っている。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析に関しては、所属施設の倫理審査の許可を得て行っている。また動物実験に関しても、感染実験の許可を受けて行っている。

C. 研究結果

J-43 MM genotype Ki-129V/V 311.6±25.4 days(6/6)
 Ki-129M/M 674.6±50.9 days(6/6)
 J-44 MV genotype Ki-129V/V 433.4±81.7 days(5/5)
 Ki-129M/M 758.5±26.6 days(4/4)
 J-45 MV genotype Ki-129V/V 374.6±22.7 days(5/5)
 Ki-129M/M 613, 715 days(2/2)on going
 J-46 MM genotype Ki-129V/V 352.7±43 days(4/4)
 Ki-129M/M 360, 528 days (2/2) on going
 J-47 MM genotype Ki-129V/V 325.8±8.6 days(5/5)
 Ki-129M/M 689.6±15.5days(5/5)
 結果は、すべての Ki-129V/V マウスへの感染

が成立しており、300 日～400 日の潜伏期間であった。Ki-129M/M マウスも Ki-129V/V より常に遅れた潜伏期間を示している。ウエスタンブロットの図 1 を示す。

末梢ルートからの感染実験

MM1 と VV2 を頭蓋内に投与すると感染が成立する頻度は、Ki-129M/M でも Ki-129V/V でも 100%であった。しかしながら、腹腔内投与による MM1 と VV2 の感染成立の頻度は表 1 の通りであった。

つまり、末梢ルートでは圧倒的に VV2 プリオンの感染が成立しやすいことを示すデータであった。

D. 考察

現時点での感染実験の結果は、フランスの成長ホルモン製剤投与後 CJD はすべて V2 プリオンとして矛盾しないという結果である。途中経過ながら、今年度の感染実験の結果と、2017 年報告された英国での成長ホルモン製剤による CJD の報告から M1 プリオンに相当する症例はごく少なく、ほとんどの症例が V2 プリオン感染であることが明らかとなった。成長ホルモン製剤も硬膜もヨーロッパの CJD がその感染源である。我が国の硬膜移植症例は 70%が M1 プリオン、30%が V2 プリオンとヨーロッパの孤発性 CJD の頻度とほぼ同じ頻度である。しかし、成長ホルモン製剤による医原性 CJD では、この頻度を反映せず圧倒的に V2 プリオンが多いことが明らかになりつつある。成長ホルモン製剤と硬膜の違いは、その使用(投与)場所である。成長ホルモン製剤は、筋肉内注射か皮下注射という末梢ルートからの投与であるのに比較して、硬膜は頭蓋内で直接使用されほぼ脳内投与と考えてよい。今年度は、さらに V2 プリオンと M1 プリオンの感染性を末梢ルートによって感染成立の比率を比較した。圧倒的に V2 プリオンの感染が成立しやすいことが明らかとなった。

E. 結論

硬膜移植後 CJD と比較して、成長ホルモン製剤投与後 CJD では圧倒的に V2 プリオン感染の比率が多い。また、末梢ルートでの感染性を直

接チェックすると V2 プリオンの感染成立が M1 プリオンと比較して高いことが明らかとなった。

[参考文献]

1) Ritchie DL, Barria MA, Peden AH, Yull HM, Kirkpatrick J, Adlard P, Ironside JW, Head MW. UK Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: investigating human prion transmission across genotypic barriers using human tissue-based and molecular approaches. *Acta Neuropathol* 133:579-595, 2017.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ishizawa K, Mitsufuji T, Shioda K, Kobayashi A, Komori T, Nakazato Y, Kitamoto T, Araki N, Yamamoto T, Sasaki A. An autopsy report of three kindred in a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease P105L family with a special reference to prion protein, tau, and β -amyloid. *Brain Behav* 8:e01117, 2018.

2) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsy case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with early disease pathology. *Neuropathology* 38:638-645, 2018.

3) Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B. PrP^{res} deposition in the retina is a common finding of sporadic, familial and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob diseases(CJD). *Acta Neuropathol Commun* 6:78, 2018.

4) Iwasaki Y, Imamura K, Iwai K, Kobayashi Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of non-plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease presenting with extensive amyloid- β deposition. *Neuropathology* 38:549-556, 2018.

5) Miyake K, Hara T, Oshima E, Kawada K, Ishizu H, Yamauchi Y, Satoh K, Kitamoto T, Takenoshita S, Terada S, Yamada N. Creutzfeldt-Jakob disease with Alzheimer pathology, presenting with status epilepticus following repeated partial

seizures: a case report and literature review. *BMC Neurol* 18:54, 2018.

6) Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol* 153:207-218, 2018.

7) Ishiki A, Harada R, Kai H, Sato N, Totsune T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Furumoto S, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Kudo Y, Yanai K, Furukawa K, Okamura N, Arai H. Neuroimaging-pathological correlations of [¹⁸F]THK5351 PET in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol Commun* 6:53, 2018.

8) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid-β42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion* 12:315-319, 2018.

9) Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S, Kitamoto T. A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein. *Brain Pathol* 29:155-163, 2019.

10) Iwasaki Y, Hashimoto R, Saito Y, Aiba I, Inukai A, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with pathology of Wernicke encephalopathy. *Prion* 13:13-20, 2019.

11) Teruya K, Nishizawa K, Oguma A, Sakasegawa Y, Kitamoto T, Doh-Ura K. Intermolecular crosslinking of abnormal

prion protein is efficiently induced by a primuline-sensitized photoreaction. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 1863:384-394, 2019.

12) Kobayashi A, Qi Z, Shimazaki T, Munesue Y, Miyamoto T, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Yamashita T, Miyoshi I. Ganglioside synthase knock-out reduces prion disease incubation time in mouse models. *Am J Pathol* 189:677-686, 2019.

13) Wang Z, Yuan J, Shen P, Abskharon R, Lang Y, Dang J, Adornato A, Xu L, Chen J, Feng J, Moudjou M, Kitamoto T, Langeveld J, Appleby B, Ma J, Kong Q, Petersen RB, Zou WQ, Cui L. In vitro seeding activity of glycoform-deficient prions from variably protease-sensitive prionopathy and familial CJD associated with PrP^{V180I} mutation. *Mol Neurobiol* 35: 55-58, 2019.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

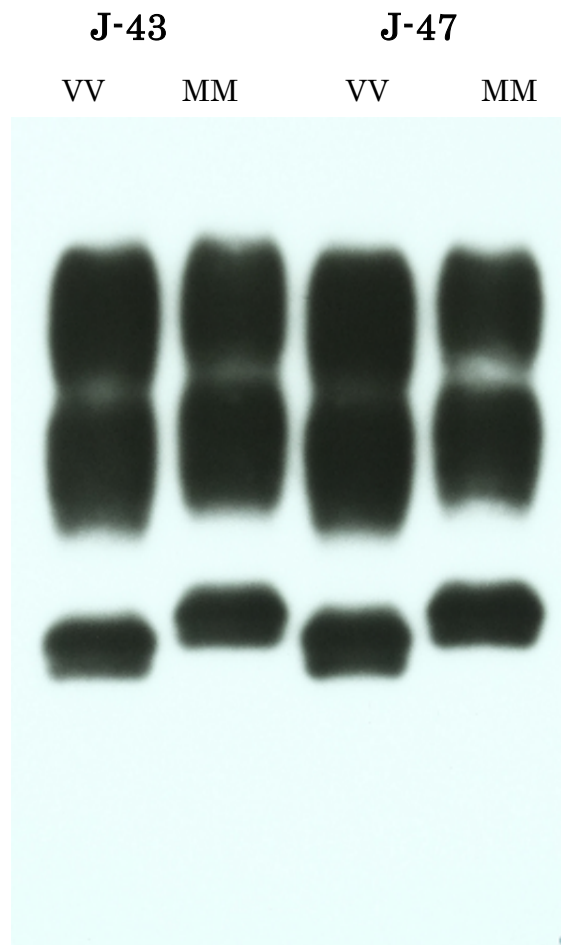
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

【図 1】



上の図は、MM 遺伝子型をもつ成長ホルモン症例の感染実験結果である。J-43、J-47 とも Ki-129V/V マウスではタイプ 2 を Ki-129M/M マウスではタイプ i の異常プリオン蛋白の分子量を呈する。

【表 1】

	Ki-129M/M	Ki-129V/V
MM1	0%	37.50%
VV2	57%	94%

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

エンドポイント QUIC による prion seeding activity 定量法の 妥当性検討

研究分担者：西田教行	長崎大学生命医科学域
研究協力者：石橋大輔	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学分野
研究協力者：布施隆行	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学分野
研究協力者：佐藤克也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 運動リハビリテーション学分野
研究分担者：岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所
研究分担者：高尾昌樹	脳血管研究所附属美原記念病院 埼玉医科大学国際医療センター
研究協力者：美原 盤	脳血管研究所附属美原記念病院
研究協力者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター研究所

研究要旨 プリオンの全身分布と微量な活性の定量的な評価を可能にすることで、医療の安全性、患者検体の取扱上の留意点に関する科学的根拠を示し、ガイドライン等に反映させることを目的に基礎的検討を行った。

A. 研究目的

Real-time Quaking-induced conversion (RT-QUIC)法は、プリオンのシード活性を高い感度で評価できる方法である。エンドポイント法を用いることで 50% seeding dose (SD₅₀)を算出し、活性を定量することが可能で、プリオン病患者の脳組織では、およそ 10¹⁰/g SD₅₀で、スクレイピー感染動物モデルの感染価に近似している。今年度はエンドポイント法の妥当性を再検討したので報告する。

B. 研究方法

sCJD 患者の各種臓器を採取し、冷凍保存後、ビーズショッカーを用いて 10%乳剤を作成した。粗遠心後の上清の 10 倍希釈系列を作成し、RT-QUIC を行い、およそのエンドポイントを求めたのち、小腸組織乳剤の 10⁻⁴および 10⁻⁵希釈サンプルを 96-well plate に分注し、種々の条件で陽性率を求めた。RT-QUIC はヒトリコンピナント PrP 23-230 129M を基質として用い、TECAN Infinite 2000 にて行い、結果はポワソン分布モデルとの比較検討を行った。

(倫理面への配慮)

患者臓器の摘出と使用は倫理委員会承認のプロトコールに従い家族の同意を得て、病理解剖時に採取した。

C. 研究結果

陽性well数を母数32、16、8、6、4のそれぞれでカウントし、SD50を求めた。各臓器のSD50を求めるにはN=8以上にてconfidential level 95%であることがわかった。

D. 考察

孤発性プリオン病患者における感染性プリオンは過去の動物実験の結果から感染性異常プリオン蛋白は中枢神経系に限局すると考えられてきたが、脳の 100 分の 1~1000 分の 1 程度の微量のプリオン活性が各種末梢臓器にも認められる。微量な活性を正確に定量的に評価するには、希釈サンプルを最低 N=8 用いて陽性率を求める必要があることがわかった。末梢臓器におけるシード活性を正確かつ定量的に評価し、患者臓器や生体サンプルの取り扱いにおける危険性を正しく評価することが今後可能

になる。患者検体数を増やし、またサブタイプごとにデータを収集する必要がある。

E. 結論

各種末梢臓器にも認められる微量なプリオンシード活性を正確に定量的に評価するには、希釈サンプルを N=8 以上用いて RT-QUIC を行い、陽性率を求める必要がある。

[参考文献]

1) Takatsuki H, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Atarashi R, Nishida N, Satoh K. Prion-seeding activity is widely distributed in tissues of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. *EBio Medicine* 12:150-155, 2016.

F. 健康危険情報

患者の非神経系臓器においてもプリオン活性が認められるため、臓器に取扱にはガイドラインに従ったプリオン不活化が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N. Prion-like seeding of misfolded α -synuclein in the brains of dementia with Lewy body patients in RT-QUIC. *Mol Neurobiol* 55:3916-3930, 2018.

2) Taguchi Y, Lu L, Marrero-Winkens C, Otaki H, Nishida N, Schatzl HM. Disulfide-crosslink scanning reveals prion-induced conformational changes and prion-strain-specific structures of the pathological prion protein PrP^{Sc}. *J Biol Chem* 293:12730-12740, 2018.

3) Taguchi Y, Lu L, Marrero-Winkens C, Otaki H, Nishida N, Schatzl HM. Correction: Disulfide-crosslink scanning reveals prion-induced conformational changes and prion strain-specific structures of the pathological prion protein PrP^{Sc}. *J Biol Chem* 293:14925, 2018.

4) Miyazaki Y, Ishikawa T, Kamatari YO, Nakagaki T, Takatsuki H, Ishibashi D, Kuwata K, Nishida N, Atarashi R. Identification of alprenolol

hydrochloride as an anti-prion compound using surface plasmon resonance imaging. *Mol Neurobiol* 56:367-377, 2019.

2. 学会発表

1) 石橋大輔, 中垣岳大, 石川岳志, 水田賢志, 濱田 剛, 西田教行. *in silico* プリオン病創薬における薬効特異性の評価. 生体機能と創薬シンポジウム 2018, 福岡, 8.23-24, 2018.

2) 中垣岳大, 西田教行. FK506 の孤発性クロイツフェルトヤコブ病感染モデルにおける治療効果. 第 6 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 松本, 8.25, 2018.

3) 渡邊 健, Juliann Nzambi Makau, 石川岳志, 大滝大樹, 水田賢志, 中垣岳大, 石橋大輔, 浦田秀造, 安田二郎, 西田教行. インフルエンザウイルス複製を標的とした蛋白質-蛋白質相互作用阻害剤の開発. 第 71 回日本細菌学九州支部総会/第 55 回日本ウイルス学会九州支部総会, 北九州, 9.7-8, 2018.

4) Makau JN, Watanabe K, Ishikawa T, Mizuta S, Kobayashi N, Nishida N. Identification of influenza A Virus inhibitors targeting viral nucleoprotein. 第 71 回日本細菌学九州支部総会/第 55 回日本ウイルス学会九州支部総会, 北九州, 9.7-8, 2018.

5) 中垣岳大, 的場苑子, 石橋大輔, 西田教行. 炭酸水素カルシウムメゾ構造体によるプリオン不活化能の検討. 第 71 回日本細菌学九州支部総会/第 55 回日本ウイルス学会九州支部総会, 北九州, 9.7-8, 2018.

6) Nakagaki T, Nishida N. Administration of FK506 prolongs survival of mice expressing humanized prion protein infected with Creutzfeldt-Jakob disease agent. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

1) 発明の名称: プリオン病治療薬

出願人: 国立大学法人長崎大学

発明者: 石橋大輔, 西田教行

出願番号(出願年月日): 特願 2018-177224 (2018.9.21)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

亜急性硬化性全脳炎患者に関する疫学調査サーベイランス 2018

研究分担者：岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学
研究分担者：鈴木保宏 大阪母子医療センター小児神経科
研究分担者：遠藤文香 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科発達神経病態学
研究協力者：竹中 暁 東京大学大学院医学系研究科小児科学

研究要旨 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)患者に関する疫学調査として、全国の神経内科および小児神経の医療機関を対象に、郵送によるサーベイランス調査を実施した。一次調査では患者数と新規発症患者の調査を行ったが、把握することができた全国の患者総数は66名で、本研究班による過去の調査結果と比較して漸減傾向にあることが示された。一方で患者の平均年齢は29歳であり、罹病期間の長期化と、平均年齢の上昇が認められた。新規発症については、2012年以降の新規発症は7名であり、依然としてSSPEの発症が持続している状況であった。今後二次調査にて、さらに詳細な調査を依頼中であり次年度に解析予定である。

A. 研究目的

我が国は平成19年に国は麻疹排除計画を策定し、予防接種対策などの予防事業を進めてきており、平成21年以降は麻疹の総数は激減し、国内での水平感染による新規発症はほぼ抑制された状況となっている。現在の発生例は海外からの持ち込みによる麻疹であり、海外での麻疹の増加が報告されており、それに対する警戒が引き続き必要な状況となっている。

麻疹は急性期の麻疹症状の後に持続感染をきたし、重篤な神経後遺症として慢性期に亜急性硬化性全脳炎(SSPE)を発症する。SSPEの発症は、約10年間の潜伏期間の後であり、麻疹がほぼ撲滅された我が国では、新規発生例は減少しているものの、今後も当分の間はSSPEの発症は続くものと想定される。

現在、我が国の麻疹撲滅対策の一環として麻疹については全数調査対象となり、発症数が把握されている。一方で、重症後遺症であるSSPEについては報告制度はない。小児慢性特定疾病事業や特定疾患治療研究事業の対象となっている。小児慢性特定疾病事業では、医療費の公費負担されている年齢では制度の利用がされていない場合もあり、必ずしも現状では実態を把握するには最適であるとは言えず、全国的なデータを得られる環境にはない。

本研究班では平成19年と平成24年に全国の神経内科および小児神経の医療機関を対象に、郵送によるSSPE患者の実態調査を実施した。これは厚生労働行政などに役立てる基礎資料として、SSPE患者数の把握と、特に麻疹自体が減少している現状での新規発生数の把握と、患者の生活実態の調査を目的とした。

今回そのフォローアップとして平成29年度に全国調査を実施した。

B. 研究方法

平成29年度に郵送にて質問紙を送付し、はがきに記入の上回答を求めるサーベイランス調査を実施した。回答率を上げるために、患者数と新規発症患者を把握に質問内容を限定し、一次調査を行った。

【調査概要】一次調査では、診療中の患者数、性別、年齢、前回調査を行った平成24年以降の発症者数を調査した。また、診療中の患者がいた場合については、二次調査の可否の回答を依頼した。

【調査対象】全国の小児科小児神経科医療機関および神経内科医療機関の合計1595施設に一次調査票を送付した。

(倫理面への配慮)

東京大学医学系研究科研究倫理委員会で承認を得て実施した。

C. 研究結果

【回答状況】平成 31 年 3 月現在、1036 施設 (65%) より回答があった。前回調査の回答率が 60.9% であり、ほぼ前回と同様の回答を得ることができた。

【患者数】現時点で診療中の患者総数は 66 名の患者の報告が得られた。

地域別では、下記の通りであった。

表 1 地域別患者数

地域	回答患者数
北海道	9
東北	6
関東	13
中部	10
近畿	6
中国	3
四国	4
九州	15
全国 合計	66

【患者平均年齢】患者の調査時年齢は 15 歳から 48 歳で、平均年齢 29 歳であった。(図 1)

【新規発症例】2012 年以降の発症者数として報告されたのは 7 名であった。調査時年齢は 15 歳から 31 歳であった。仮に 2013 年発症としても発症年齢は少なくとも 2 名は成人期発症と考えられる。

【新規発症例地域分布】新規発症者の報告は特に関東が 5 名と多かった。

地域	新規発症者
北海道	0
東北	1
関東	5
中部	0
近畿	0
中国	0
四国	0
九州	1
全国 合計	7

D. 考察

平成 24 年の本研究班の調査と同様に、全国

のサーベイランス調査を神経疾患の成人および小児の専門診療科に対して郵送での調査を行った。65% の回答を得ることができた。

把握することができた患者数は 66 名で、前回の調査結果 81 名と比較してやや減少をしていた。過去の調査結果と比較しても、調査方法は異なるが 1990 年の 151 名 (二瓶等)、2003 年の 125 名 (中村等)、さらに今回と基本的に同じ方法での本研究班での調査である 2007 年の 118 名 (細矢等) と比較して漸減傾向にあると考えられた。

調査時の年齢については、調査とともに平均年齢が上昇している傾向が認められた。

本研究班調査	平均年齢 (分布)
サーベイランス 2007	21 歳 (4~39 歳)
サーベイランス 2012	24 歳 (10~48 歳)
今回	29 歳 (15~48 歳)

前回の調査以降の発症者について回答を求めたところ 7 名の新規発症者の報告が得られた。2012 年以降も、新規発症がまだ持続していることがうかがわれた。注目すべき点として、調査時の年齢は 15 歳から 31 歳であり、SSPE の発症年齢としては高い傾向にあり、乳幼児期の麻疹罹患後とすると 1990 年代を中心とした麻疹罹患に引き続く SSPE の発症と想定された。新規発症の 7 名のうち 5 名が関東の医療施設からの報告であり、今後二次調査で一次麻疹の罹患時の状況などについて調査する必要がある。

本研究班での 2012 年のサーベイランス調査では、2007 年の調査以降の発症例数を質問し、15 例が報告されている。6 年間で 7 名の新規発症であり、新規発症は年間 1 名程度と漸減傾向にあった。

E. 結論

SSPE 患者について全国調査を実施した。

把握された患者総数は 66 名で、過去の調査結果と比較して漸減傾向にあることが示された。

患者の平均年齢は 29 歳であり、罹病期間の長期化と、平均年齢の上昇が認められた。

2012 年以降の新規発症は 7 名と報告され、依然として SSPE の発症が持続している状況であった。今後二次調査にて、現在の状況などにつ

いてさらに詳細な調査を依頼中で次年度に解析予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

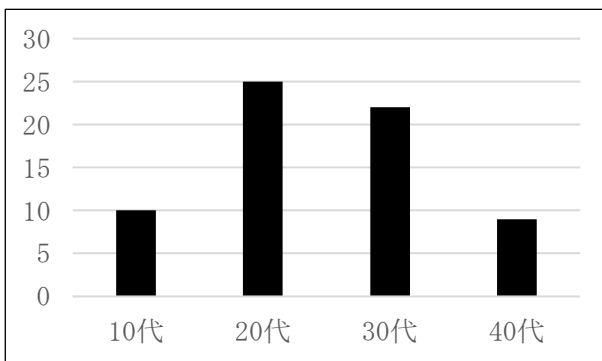
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 1 調査時の患者年齢



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

亜急性硬化性全脳炎の患者登録サイト設置に関する研究

研究分担者：野村恵子 熊本大学医学部附属病院小児科

研究要旨 これまで、亜急性硬化性全脳炎の診療ガイドラインを改訂するために、亜急性硬化性全脳炎に対しリバビリン治療を実施した施設に対してアンケート調査を行って来たが、近年、亜急性硬化性全脳炎患者の新規発症が見られない状況が続いている。亜急性硬化性全脳炎の診療ガイドラインを改訂するには、全体像や病態の把握が必要であり、そのための手段としては、患者登録サイトの設置が有効であると考ええる。

A. 研究目的

これまで、亜急性硬化性全脳炎の診療ガイドラインを改訂するために、亜急性硬化性全脳炎に対しリバビリン治療を実施した施設に対してアンケート調査を行って来たが、近年、亜急性硬化性全脳炎患者の新規発症が見られない状況が続いている。そこで、亜急性硬化性全脳炎の全体像や病態を把握するためには、患者登録サイトの設置が必要と考えた。患者登録サイトを設置することにより、登録患者への情報提供も可能となる。

B. 研究方法

今年度は、他の疾患の患者登録サイトを検索して情報収集を行い、必要書類として、主治医同意書・同意撤回書、患者(家族)同意書・同意撤回書、患者登録票、調査票の原案を作成した。毎年情報を更新する形をとることで、亜急性硬化性全脳炎の経過や病態の把握が行えるものと考ええる。

(倫理面への配慮)

患者登録に当たっては、主治医と患者(家族)の両方から同意書を取得する。また同意の撤回がいつでもできる様にし、同意撤回後も主治医と患者(家族)に不利益が生じない様にする。

C. 研究結果

主治医と患者(家族)の両方から同意を得ることにより、調査票は内容によって、検査結果などは主治医に記載して頂き、情報提供に関する

希望の有無等については患者(家族)に記載して頂く形をとる。

D. 考察

必要書類や登録サイトのデザインなどの準備は問題なく行えると考えられるが、運営方法が課題となる。毎年更新していくためには、個人情報漏洩しないシステム作りが必要であり、経費も課題となって来る。

E. 結論

亜急性硬化性全脳炎の患者登録サイトを設置することにより、亜急性硬化性全脳炎の全体像や病態の把握が可能となると考えられる。また、登録患者への情報提供も可能となる。しかし運営方法については、個人情報の保護や経費等の検討が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の発生状況（続報） ー特定疾患治療研究事業データの解析及び SSPE 発生率の推定ー

研究分担者：砂川富正	国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者：高橋琢理	国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者：小林祐介	国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者：神谷 元	国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者：橋本修二	藤田医科大学

研究要旨 SSPE に関して、2018 年末現在で、2016 年 5 月 19 日タイムスタンプ以後のデータは得られておらず、2014 年までの特定疾患治療事業データが現時点で最新のものである（2014 年入力率 17%前後）。個人票のデータは診療や家族支援等の基礎データとして有用であり、今後も情報の把握を行う方針である。入力率の更なる向上に向けたポイントの明確化と分析の継続が重要である。沖縄県の SSPE 発症割合は本研究グループにおける暫定情報として麻疹 1,833 人に SSPE 1 人の発症と推定されており（1990 年における沖縄県内流行）、数値を確定するための確認調査を準備中である。

A. 研究目的

わが国は「麻しんに関する特定感染症予防指針」のもと、麻疹排除の維持対策に取り組んでいる。麻しんは感染症法（感染症発生動向調査）の対象疾患としては報告されるが、SSPE は対象疾患とはなっていない。当研究グループでは 2 つの活動を継続しており、それぞれ、1) 特定疾患治療研究事業のもとでの医療受給者証を所持している亜急性硬化性全脳炎（SSPE）症例を対象とした SSPE の疫学的分析、及び 2) 麻疹受診者数を推計可能な地域において、麻疹受診者数あたりの SSPE 発症率の推定を行っている。1) については、SSPE は 1998 年度から特定疾患治療研究事業による医療費受給の対象となった。なお、特定疾患治療研究事業は 1972（昭和 47）年に発足した難病患者の医療費の助成制度であり、自己負担分の一部を国と都道府県が負担している。SSPE を含む難病 56 疾患が対象である。2001 年度から当該事業において臨床調査個人票（以下、個人票）の内容を各都道府県が入力し、このデータが厚生労働省に送られるシステムが開始されており、本研究では個人票データにより、SSPE の疫学および療養状況、臨床情報等を把握し、主に、様式が現在の方式と同

じ方式である 2003 年度以降分に絞って解析を行っている。なお、個人票の電子入力データの内容は、生年月日、発病年月、症状、検査所見、治療、生活状況などである。

本分担グループは、厚生労働省よりデータ入手し、集計・分析を行ってきた。本データの経時的な更新により、麻しん排除後の SSPE 発生動向監視に直接資するほか、SSPE の病態の理解が促進される。2) については、沖縄県での 1986 年～2005 年（20 年間）の麻疹患者受診者数を推計し、その期間に麻疹に罹患した患者からの SSPE 発症割合を算出してきた。

B. 研究方法

1) 特定疾患治療研究事業データについて、厚生労働省に毎年申請し、得られたデータを更新情報として追加する。
 2) 1986 年～2005 年に発症した麻疹患者、1990 年～2005 年に発症した SSPE 患者* [*SSPE は麻疹罹患後一般的に 7-10 年で発症（米 CDC）：潜伏期間を 10 年までと考えて 1995 年までの SSPE を主に数える]。

・SSPE 患者データ収集：〔1〕の〕特定疾患治療研究事業個人票入力データ、小児慢性特定疾病

登録管理データ、先行研究データ（1977-2005年に22例のSSPE患者：名護療育園小児科 平安京美先生協力）。

・麻疹患者受診数推計〔感染症発生動向調査データ（小児定点患者報告数）、医療施設静態調査データ（小児標榜医療機関情報）を使用〕：医療施設ごとの特性により層別化（病院の小児科、小児科を主とする診療所、小児科以外を主とする小児科標榜診療所）。層内の定点あたりの報告数×医療施設数＝層内の推計患者数。沖縄県全体を1層、保健所単位をサンプルとする。補助変量として外来患者数を利用する（比推定）。

（倫理面への配慮）

本研究に関して、特定疾患治療研究事業については元より個人情報を含むものではないが、情報の扱いについては倫理面について厳重に注意する。沖縄県内のSSPE情報に関する一次収集については前年度までに終了しており、その際には国立感染症研究所倫理委員会に本研究に関して倫理申請を行い承認された（国立感染症研究所倫理審査第650号）。

C. 研究結果

1) に関して、2018年末に厚生労働省に情報提供の申請を行った。2016年5月19日タイムスタンプ時点データを用いて、2014年までの臨床調査個人票データの更新・新規症例分の確認が行われていた（2014年は14例、2013年は36例。2014年入力率17%前後）。しかしながら、厚生労働省担当課によると以降のデータ集計は行われておらず、2019年度中に2015年以降データ更新を実施予定であるとのことで更新情報を得ることが出来なかった。非公式な情報としては、2016年に1名の新規発症者（成人？）の情報があり、さらに別の男性の新規発症者の伝聞情報も散見されたが、これらの情報はいずれも公式に確認出来ていない。

2) については、1) の情報も含めて沖縄県内で把握出来ているSSPE患者（1994～2005年発症）15名のうち、麻疹罹患年が分かっている14名について、1986～2005年10年間全体の推計麻疹患者数63,108名（95%信頼区間18,754～111,915名）のうち、流行時（年）である1990年の流行では16,500人の推計麻疹患者数に対して

SSPEの発症が9人（麻疹1,833人にSSPE1人の発症）、1993年の流行では同様に麻疹12,000人にSSPE1人の発症と分析された。この結果は、近年のドイツ（麻疹1,700～2,200人にSSPE1人、Schönberger K et al. 2013）や米国（5歳以下の児で麻疹1,367人にSSPE1人の発症、乳児では麻疹609人にSSPE1人の発症、Kristen et al. 2017）からの報告に近いものであり注目されたものである。各論文で述べられたような積極的疫学調査による潜在的な症例掘り出しについて、方法論を含め、関係機関との調整を2018年度中の活動として検討したもののまだ道半ばであり確認調査を行うには至っていない。

D. 考察

1) わが国では体系的・網羅的にSSPE新規発生を把握する仕組みがない。SSPEに関する特定疾患治療事業データに関する個人票データは診療や家族支援等の基礎データとして有用であり、事業の継続、及び入力率低下の現状や理由についての分析が重要である。また、1) は2) の、特に方法論は、成人を含めた亜急性脳炎におけるSSPEの検出（診断）と発生頻度の情報に直結することから、「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学臨床調査」に今後加えていくべき情報としても整理を図りたい。さらにSSPE新規症例の把握は、真の麻疹排除の達成、排除維持状態の確認にも関連することから、さらなる強化として、今後の感染症発生動向調査（感染症法）におけるSSPEの位置付けについても、研究グループとして提案していきたいと考えるものである。

2) に関しては、最近の海外の報告にほぼ匹敵、あるいはそれよりも高い発生頻度となる結果である。流行ごとに発生頻度が異なっている要因の分析が必要である一方、制限について十分考慮する必要がある。すなわち、分母となる麻疹患者数推計精度について、麻疹患者報告はあくまで臨床診断であること、推計の元となる麻疹患者数報告が保健所ごとであること、幾つかの年次では推定の近似が良くないこと（信頼下限が定点報告数より低く推定されている部分がある）について、さらに検討を行う必要がある。分子となるSSPE患者の発生数に関する情報については、沖縄県内における調査・協力体

制の再確認を行い、同県内における積極的症例探査(確認調査)方法に関する協議と実施を、未診断の「亜急性経過を辿った脳炎」を含めた調査として実施したい。その際に含めるべきは、1990年流行(29年経過)、1993年流行(26年経過)、1999年流行(20年経過)の各流行における患者数であるとともに、2000年以降の発症例(未検査症例については検査の実施を含めることが出来るか検討中)の把握が重要である。基本はアンケート調査になるものと考えられるが、追加調査の体制整備には大きな負荷がかかる可能性があるため、この負荷を少なくどのように実施すべきかが次年度の課題である。

E. 結論

SSPEに関して、2018年末現在で、2016年5月19日タイムスタンプ以後のデータは得られず、2014年までの特定疾患治療事業データが現時点で最新のものである(2014年入力率17%前後)。個人票のデータは有用であり、今後も情報の把握を行う方針であり、診療や家族支援等の基礎データとして、入力率の更なる向上に向けたポイントの明確化と分析の継続が重要である。

沖縄県のSSPE発症割合は本研究における暫定情報として麻疹1,833人にSSPE1人の発症と推定されており(1990年における沖縄県内流行)、数値を確定するための確認調査を準備中である。

[参考文献]

1) Schönberger K, Ludwig MS, Wildner M, Weissbrich B. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Germany from 2003 to 2009: a risk estimation. *PLoS One* 8:e68909, 2013.

2) Wendorf KA, Winter K, Zipprich J, Schechter R, Hacker JK, Preas C, Cherry JD, Glaser C, Harriman K. Subacute sclerosing panencephalitis: the devastating measles complication that might be more common than previously estimated. *Clin Infect Dis* 65:226-232, 2017.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

亜急性硬化性全脳炎における髄液麻疹抗体価陽性基準の検討

研究分担者：長谷川俊史 山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座
研究協力者：松重武志 山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座
研究協力者：井上裕文 山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座
研究協力者：市山高志 鼓ヶ浦こども医療福祉センター小児科
研究協力者：Banu Anlar Department of Pediatric Neurology, Hacettepe University Faculty of Medicine

研究要旨【背景】 亜急性硬化性全脳炎 (Subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) の診断において髄液麻疹抗体価の上昇は最も重要な位置を占めるが、現在のガイドラインでは陽性基準値は設定されていない。また本邦の酵素抗体法 (Enzyme immunoassay: EIA) による麻疹抗体価は国際単位ではない。**【対象および方法】** SSPE 群 30 名、および疾患対照群 30 名を対象とした。髄液麻疹抗体価は EIA 法、赤血球凝集抑制法 (Hemagglutination inhibition: HI)、中和反応法 (Neutralization test: NT) を測定し、相関、感度および特異度について求め、カットオフ値について検討した。**【結果】** 髄液麻疹抗体価は EIA 法において SSPE 群では検出感度未満 1 名、境界域 1 名、上限以上 24 名、疾患対照群では検出感度未満 28 名、境界域 2 名、HI 法において SSPE 群では検出感度未満 2 名、疾患対照群では検出感度未満 30 名、NT 法において SSPE 群では検出感度未満 1 名、疾患対照群では検出感度未満 30 名であった。いずれの検査法間でも強い正の相関を示した。**【考察】** EIA 法では SSPE 群のほとんどは測定上限を超える高値だが、陰性～境界域が少数おり、臨床経過により再検査が必要と考えられる。また SSPE で境界域を示す症例が含まれていたため、髄液 IgG が上昇する疾患の偽陽性に注意してカットオフ値を決定する必要があると考えた。

A. 研究目的

髄液麻疹抗体価は亜急性硬化性全脳炎 (Subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) の診断で最も重要な位置づけにあるが、現行のガイドラインでは検査法ごとに SSPE と診断するための陽性基準値は設定されていない。また近年の検査件数は酵素抗体法 (Enzyme immunoassay: EIA) が最多となっているが、本邦の EIA 法による麻疹抗体価は国際単位ではない。SSPE 患者と疾患対照で髄液麻疹抗体価を測定し、本邦での陽性基準値について検討した。

B. 研究方法

トルコ Hacettepe 大学の協力で得られた SSPE 群 30 名 (Jabbour I 期 1 名、II 期 26 名、III 期 3 名)、および疾患対照群 30 名 (てんかん 10 名、熱性けいれん 5 名、脳炎・脳症 6 名、進行性神経疾患 3 名、非進行性神経疾患 6 名) を対象と

した。髄液麻疹抗体価は EIA 法、赤血球凝集抑制法 (Hemagglutination inhibition: HI)、中和反応法 (Neutralization test: NT) を測定し、相関、感度および特異度について求め、カットオフ値について検討した。統計学的解析は Mann Whitney U 検定、 χ^2 検定、Spearman 順位相関検定を使用し、 $p < 0.05$ を有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究では研究協力者の Hacettepe 大学 Banu Anlar 教授から個人が特定できないような状態で、匿名化した検体の提供を受けている。

本研究はヒト由来の検体を使用するため山口大学医学部附属病院治験および人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会の承認を得て本研究を遂行している。

C. 研究結果

髄液麻疹抗体価は EIA 法、SSPE 群: <0.20～453.1(検出感度未満 1 名、境界域 1 名、上限以上(>12.8)24 名)、疾患対照群: <0.20～0.30(検出感度未満 28 名、境界域 2 名)、HI 法、SSPE 群: <1～128 倍(検出感度未満 2 名)、疾患対照群: <1(検出感度未満 30 名)、NT 法、SSPE 群: <1～32 倍(検出感度未満 1 名)、疾患対照群: <1(検出感度未満 30 名)であった(図 1)。相関係数は EIA 法と HI 法で 0.95($p<0.001$)、HI 法と NT 法で 0.99($p<0.001$)、EIA 法と NT 法で 0.94($p<0.001$) だった(図 2)。ROC 曲線では各検査法の AUC は、EIA 法: 0.98、HI 法: 0.97、NT 法: 0.98 であった(図 3)。EIA 法においては、カットオフ 0.4 以上で感度 0.93/特異度 1.0、0.3 以上で感度 0.97/特異度 0.97、0.2 以上で感度 0.97/特異度 0.93 であった。疾患対照群で境界域を示した 2 名の臨床診断は急性散在性脳脊髄炎であった。

D. 考察

EIA 法では SSPE 群の多くが測定上限を超える高値であったが、陰性～境界域が少数おり、臨床経過により再検査が必要と考えられる。また今回は急性散在性脳脊髄炎で境界域を示す症例が含まれていたが、多発性硬化症で髄液麻疹抗体価が軽度の上昇を示すという報告があり¹⁾、髄液 IgG が上昇する疾患の偽陽性に注意してカットオフ値を決定する必要があると考えた。

E. 結論

EIA 法では SSPE 群のほとんどは測定上限を超える高値だが、陰性～境界域が少数おり、臨床経過により再検査が必要と考えられる。また今回は急性散在性脳脊髄炎で境界域を示す症例が含まれていたが、多発性硬化症で髄液麻疹抗体価が軽度の上昇を示すという報告があり¹⁾、髄液 IgG が上昇する疾患の偽陽性に注意してカットオフ値を決定する必要があると考えた。

[参考文献]

1) Vandvik B, Degré M. Measles virus antibodies in serum and cerebrospinal fluid in patients with multiple sclerosis and other neurological disorders, with special reference to measles antibody synthesis within the central nervous system. *J Neurol Sci* 24:201-219, 1975.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

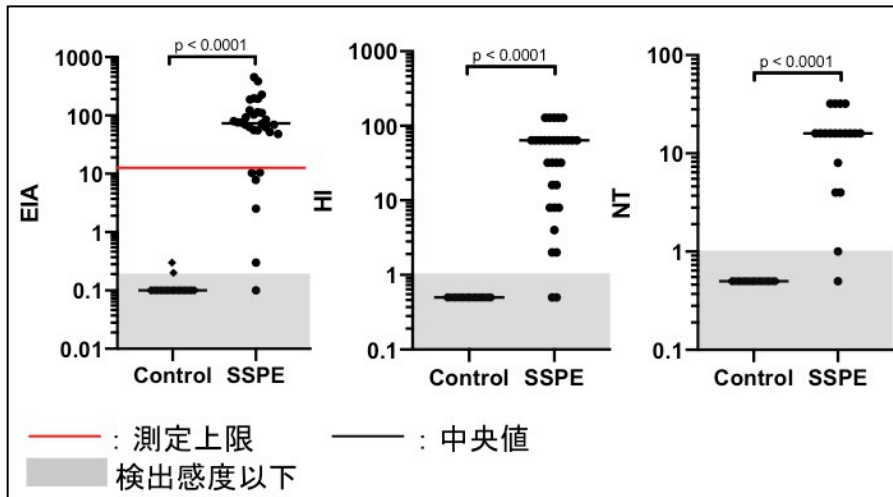


図 1 各検査法における SSPE 群と対照群の比較

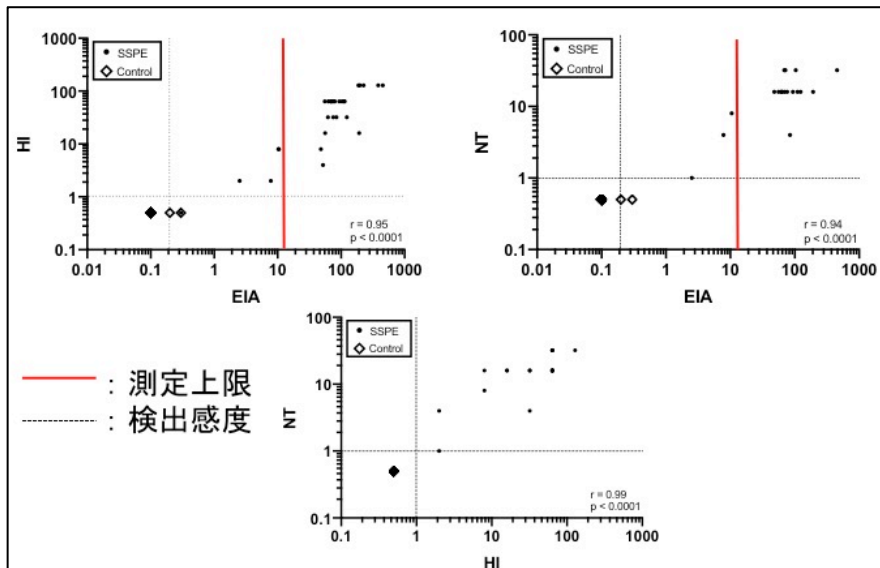


図 2 各検査法間の相関

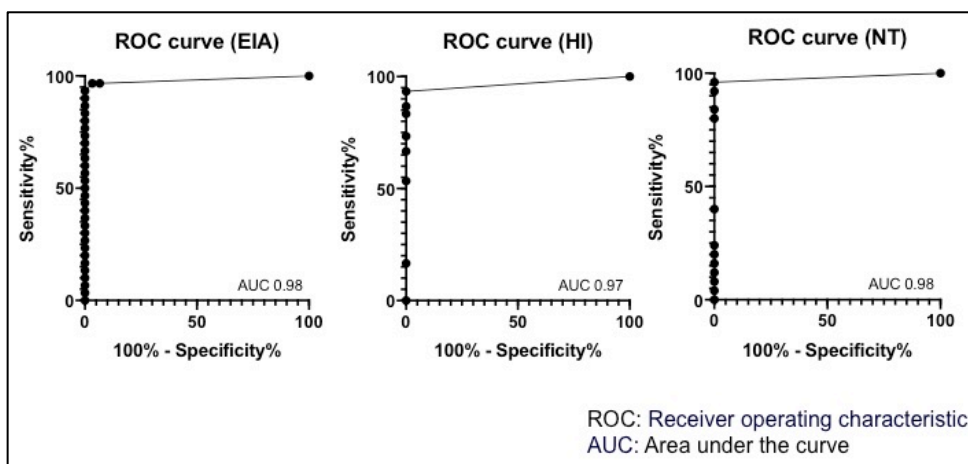


図 3 各検査法の ROC 曲線

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

亜急性硬化性全脳炎における髄液麻疹抗体 EIA 価の検討

研究分担者：細矢光亮 公立大学法人福島県立医科大学医学部小児科学講座
 研究協力者：橋本浩一 公立大学法人福島県立医科大学医学部小児科学講座
 研究協力者：前田 創 公立大学法人福島県立医科大学医学部小児科学講座
 研究協力者：前田 亮 公立大学法人福島県立医科大学医学部小児科学講座
 研究協力者：久米庸平 公立大学法人福島県立医科大学医学部小児科学講座

研究要旨【背景】 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 患者の髄液中麻疹特異抗体価の高値は、診断的意義が高いとされているが、明確な基準はない。近年、麻疹特異抗体価は酵素免疫法 (EIA 法) を用いて測定される傾向にあり、EIA 法による診断基準を作成する必要がある。今回、「SSPE 診断基準の策定・改訂」を目的に SSPE 患者における髄液中麻疹 IgG (EIA 価) について検討した。**【対象と方法】** 「SSPE サーベイランス 2007」の個人調査票による 1979 年から 2006 年に発症した SSPE 患者情報 118 例の内、SSPE 診断時に髄液中 IgG を測定していた 10 例、当科でリバビリン・インターフェロン α 脳室内持続輸注療法中の SSPE 患者 3 例 (診断時 3 検体、経過中 58 検体)、2000 年から 2017 年に株式会社エスアールエル (以下、S 社) に髄液中 IgG 測定を依頼された検体の集計結果を比較検討した。**【結果】** サーベイランスおよび当科加療の SSPE 患者の診断時の髄液 IgG (EIA 価) は全て 12 以上であった。当科加療 SSPE 患者の経過中の髄液 IgG はすべて 10 以上であった。S 社に依頼の髄液中麻疹ウイルス抗体 IgG は、S 社基準により 54.3% が陰性、13.4% が判定保留、32.3% が陽性であった。さらに陽性例のうち 10.8% が 12 以上であった。**【結論】** サーベイランス例と当科加療中の SSPE 患者の診断時、経過中髄液 IgG はすべて 10 以上であり、SSPE 診療ガイドラインの診断基準に髄液麻疹 IgG (EIA 価) 10 以上を加えることを提唱する。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) は、麻疹ウイルス変異株の持続感染により生じる遅発性中枢神経合併症である¹⁾。SSPE の診断には、特徴的な臨床症状、脳波、頭部画像検査とともに血清・髄液中麻疹特異抗体価が用いられている²⁾。髄液中麻疹特異抗体価の高値は、診断的意義が高いとされているが³⁾、髄液中麻疹抗体価の明確な基準はない。近年、麻疹特異抗体価は酵素免疫法 (EIA 法) を用いて測定される傾向にあり、EIA 法による診断基準を作成する必要がある。今回、われわれは、「SSPE 診断基準の策定・改訂」を目的に SSPE 患者における髄液中麻疹 IgG (EIA 価) について検討した。

B. 研究方法

「SSPE サーベイランス 2007」の個人調査票による 1979 年から 2006 年に発症した SSPE 患

者情報 118 例の内、SSPE 診断時に髄液中 IgG を測定していた 10 例、当科でリバビリン・インターフェロン α 脳室内持続輸注療法中の SSPE 患者 3 例 (診断時 3 検体、経過中 58 検体)、2000 年から 2017 年に株式会社エスアールエル (以下、S 社) に髄液中 IgG 測定を依頼された検体の集計結果を検討対象とした。S 社に依頼された EIA 価は、ウイルス抗体 EIA「生研」麻疹 IgG (デンカ生研株式会社) により測定された。

(倫理面への配慮)

本調査は福島県立医科大学倫理委員会より承認を受けて実施された。協力医療機関の担当医が患者あるいは保護者へ本調査の概要を説明し、本研究への協力の承諾を確認した。また、個人を特定できるような解析結果は掲載していない。

C. 研究結果

サーベイランス、および当科加療の SSPE 患者の診断時の髄液 IgG (EIA 価) は全て 12 以上であった (図 1)。当科加療中の SSPE 患者の経過中の髄液 IgG はすべて 10 以上であった (図 2)。S 社では髄液中 IgG (EIA 価) の基準値を、 <0.2 を陰性、 $0.2-0.4$ を判定保留、 ≥ 0.4 を陽性と定めている。S 社に依頼された検体の髄液中麻疹ウイルス抗体 IgG は、54.3% が陰性、13.4% が判定保留、32.3% が陽性であった (図 3)。特に陽性例のうち 10.8% が 12 以上であった (測定範囲上限 12.8) (図 3)。

D. 考察

サーベイランス例と当科加療中の SSPE 患者の診断時、経過中髄液 IgG (EIA 価) はすべて 10 以上であった。S 社に依頼された検体の患者背景は不明であるが、陽性例のうち髄液 IgG (EIA 価) 10 以上の検体は SSPE 患者由来と推察される。

E. 結論

サーベイランス、および当科治療中の SSPE 患者、S 社に依頼された髄液検体の検討より、SSPE 診療ガイドランの診断基準に髄液麻疹 IgG (EIA 価) 10 以上を加えることを提唱する。今後、国内の SSPE 患者情報を集積し、SSPE 診断時の髄液 IgG (EIA 価) の参考基準値を確定したい。

[参考文献]

- 1) Rota PA, Rota JS, Goodson JL. Subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Infect Dis* 65:233-234, 2017.
- 2) Häusler M, Aksoy A, Alber M, Altunbasak S, Angay A, Arsene OT, et al. A multinational survey on actual diagnostics and treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Neuropediatrics* 46:377-384, 2015.
- 3) Kapil A, Broor S, Seth P. Prevalence of SSPE: a serological study. *Indian Pediatr* 29:731-734, 1992.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyazaki K, Hashimoto K, Suyama K, Sato M, Abe Y, Watanabe M, Kanno S, Maeda H, Kawasaki Y, Hosoya M. Maintaining concentration of ribavirin in cerebrospinal fluid by a new dosage method; three cases of subacute sclerosing panencephalitis treated using a subcutaneous continuous infusion pump. *Pediatr Infect Dis J*, in press.

2. 学会発表

- 1) 前田 創, 橋本浩一, 宮崎恭平, 菅野修人, 佐藤晶論, 川崎幸彦, 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) における髄液/血清麻疹抗体価比の臨床的な意義についての検討. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 1. サーベイランス 2007、および当科加療の SSPE 患者の診断時の髄液麻疹 IgG (EIA 価) 測定結果

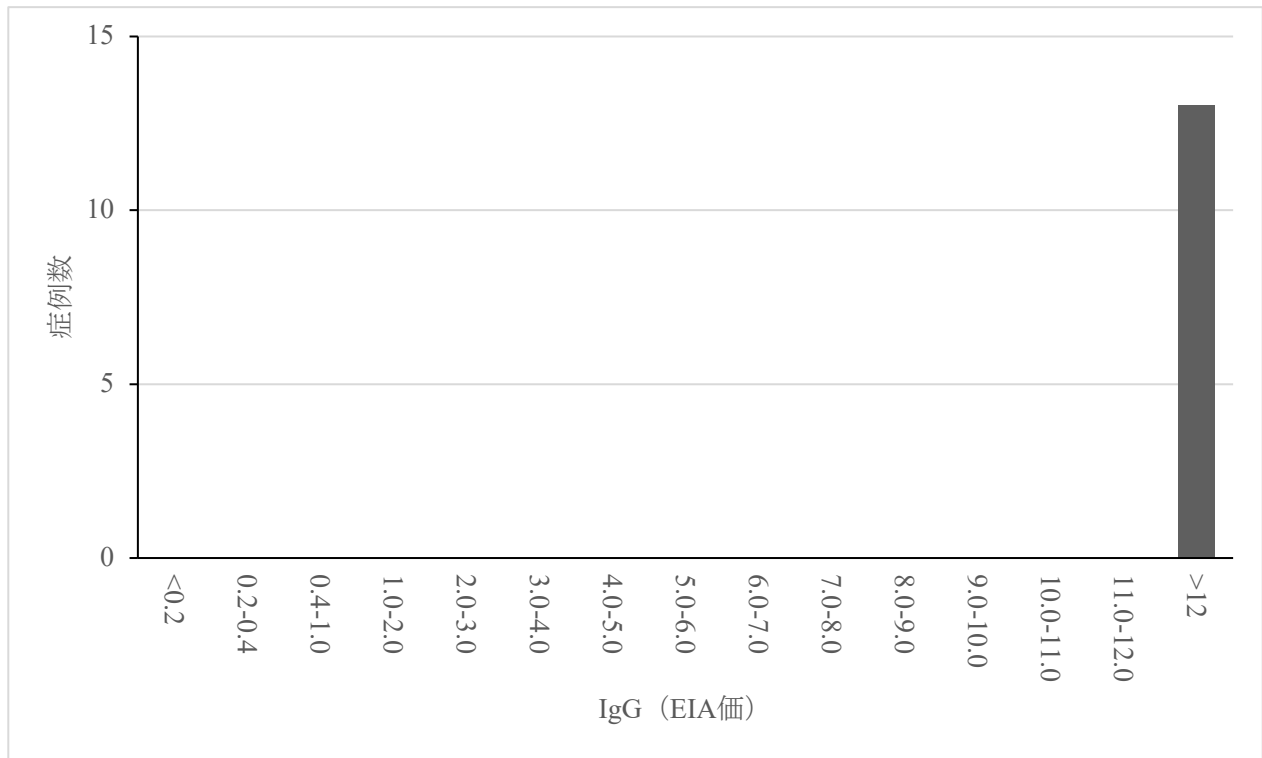


図 2. 当科加療中の SSPE 患者の経過中の麻疹髄液 IgG (EIA 価) 測定結果

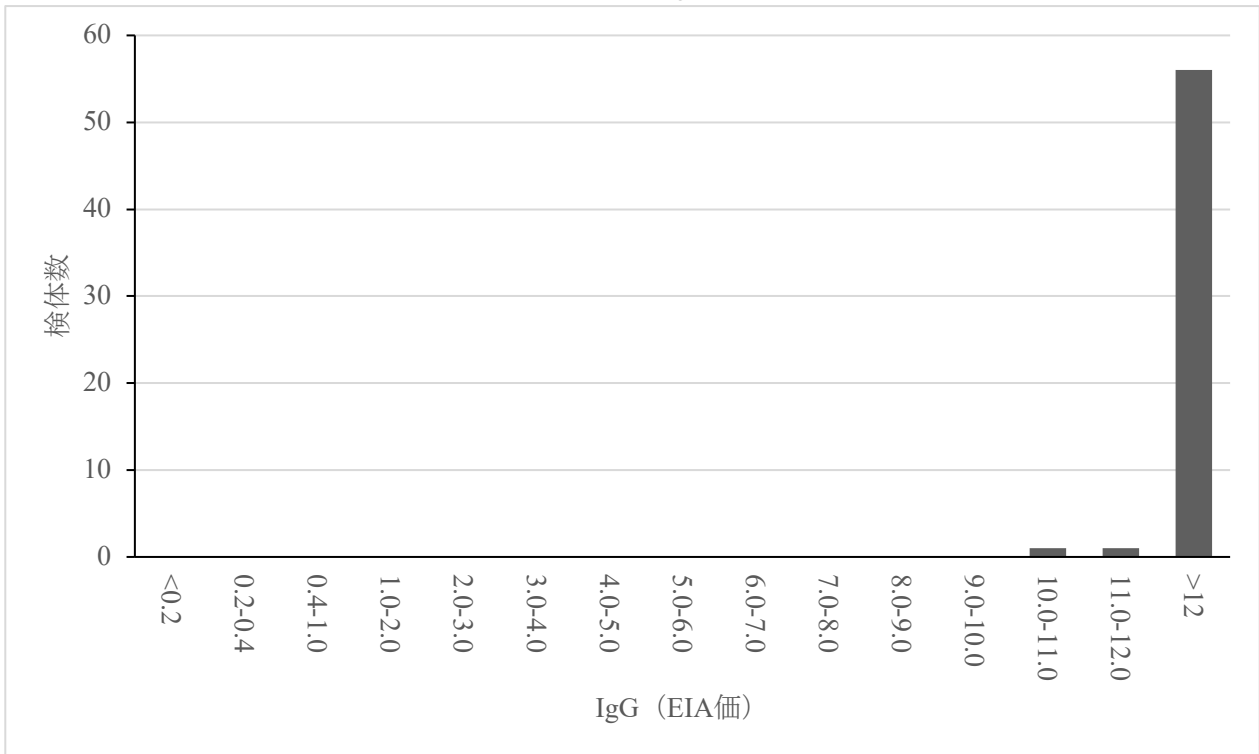
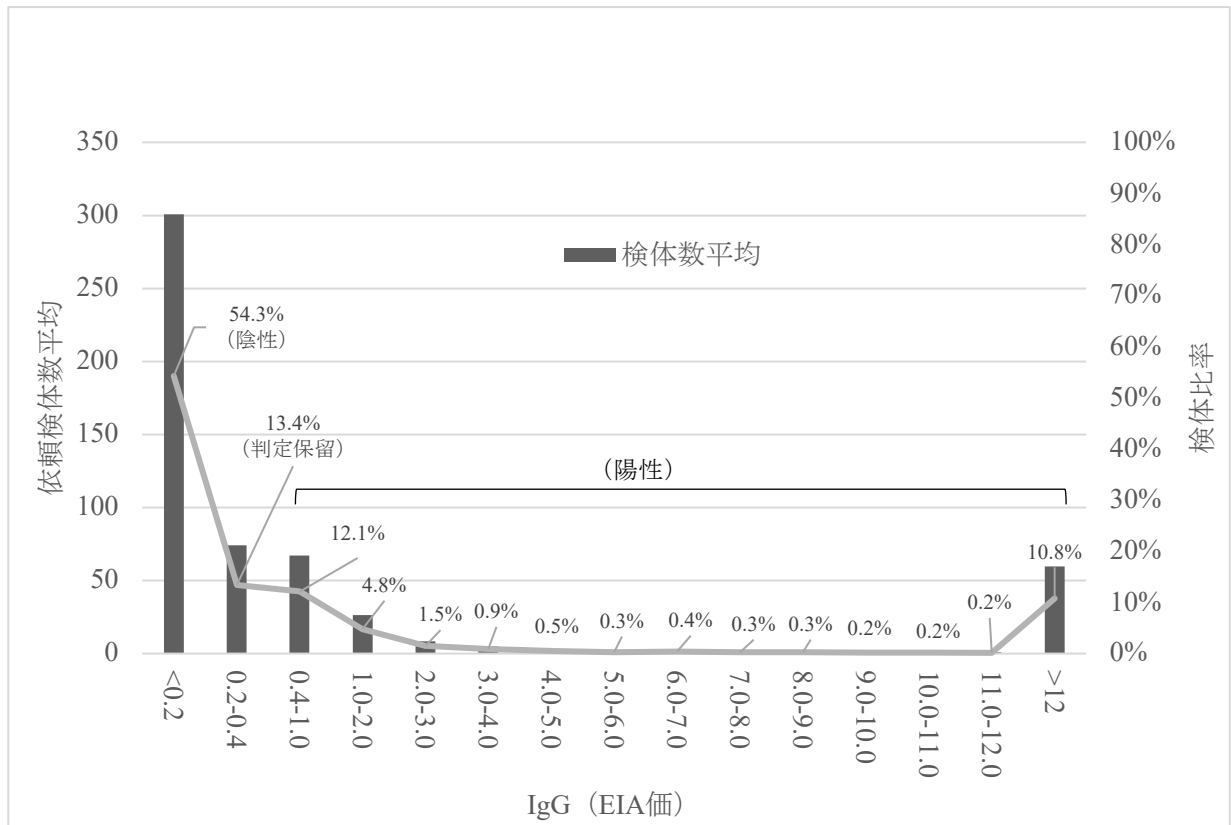


図 3. 2000 年から 2017 年に S 社へ依頼された髄液麻疹 IgG (EIA 価) 測定結果



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

SSPE 患者と両親のエキソーム解析による疾患感受性候補遺伝子の検索 （第 2 報）

研究分担者：楠原浩一 産業医科大学小児科
 研究協力者：石崎義人 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野

研究要旨 SSPE 患者とその両親の家系ごとのエキソーム解析を行い、患者にホモ変異もしくは複合ヘテロ変異があり、かつ両親またはいずれかの親にヘテロ変異がある遺伝子を検索した結果、昨年度に報告した *CCDC150* 遺伝子に加えて新たに 20 の SSPE 疾患感受性候補遺伝子を見出した。

A. 研究目的

SSPE の宿主遺伝要因は正確には解明されていない。私たちは、これまで、遺伝子多型を用いた関連解析により、自然免疫に関わる遺伝子の中で *MxA* と *TLR3*、獲得免疫に関わる遺伝子の中で *IL4* と *PDI* のバリエーションが SSPE の発症に関与していることを報告してきた。

近年、次世代シーケンサー技術とバイオインフォマティクスの著しい進歩に伴い、ヒト遺伝子の全エクソムのシーケンス解析を容易に行うことが可能になり、種々の遺伝性疾患におけるゲノム変異データが蓄積されてきている。我々は、SSPE 患者と両親の家系ごとのエキソーム解析を行い、SSPE の疾患感受性に関与している候補遺伝子の検索を行った。本研究は、「SSPE の診療ガイドラインの策定・改訂」に関連した研究である

B. 研究方法

SSPE 患者とその母親の血液が得られた 1 家系 (Family 1) 2 検体、および SSPE 患者とその両親の血液が得られた 2 家系 (Family 2, Family 3) 6 検体の合計 3 家系 8 検体とした。

HiSeq™ シーケンスシステム (HiSeq2000, Illumina 社) を用いてエキソーム解析を行った。遺伝子解析の第 1 段階では、Coding Sequence 領域におけるミスセンス変異と挿入/欠失によるフレームシフト変異を検索した。エキソーム解析データの質を示す Quality が 100 以上であり、Minor Allele Frequency (MAF) 5% 未満という条

件を満たす病的変異を OMIM の Short Genetic Variations database (dbSNP) を用いて絞り込んだ。次に、家系ごとに、患者にホモ変異もしくは複合ヘテロ変異があり、かつ両親またはいずれかの親にヘテロ変異がある *CCDC150* (昨年度に報告) 以外の遺伝子を検索した。

(倫理面への配慮)

本研究は所属施設の倫理委員会の承認を受けており、被検者あるいは保護者の文書による同意を得て行った。

C. 研究結果

Family 1 では、ホモ変異 2 遺伝子 (*AQP12A*, *GSPT1*)、複合ヘテロ変異 7 遺伝子 (*AHNAK2*, *C17orf97*, *CELSR1*, *FER1L6*, *FRAS1*, *NEB*, *OBSCN*) を見出した。Family 2 では、ホモ変異 2 遺伝子 (*ADARB2*, *FAM171A1*)、複合ヘテロ変異 9 遺伝子 (*DDX51*, *DSPP*, *EP400*, *GOLGA5*, *MYOM2*, *MRO*, *TBCID3*, *SPEN*, *VPS13A*) を見出した。Family 3 では、ホモ変異 2 遺伝子 (*LOR*, *RAX*)、複合ヘテロ変異 4 遺伝子 (*CACNAIS*, *CYLC2*, *EXOGL*, *LRIG1*) を見出した。

D. 考察

昨年度は、Family 1 と Family 2 に共通する複合ヘテロ変異が見出された遺伝子として *CCDC150* を報告したが、今回行った家系ごとのエキソーム解析の結果、新たに 20 の SSPE 疾患感受性候補遺伝子を見出した。National Center

for Biotechnology Information (NCBI) の遺伝子データベース¹⁾によれば、これらのうち以下の遺伝子については、コードする蛋白の機能が明らかにされている。

AHNAK2 : Ca チャネル蛋白を介して Ca シグナリングに作用。

CELSRI : 細胞間シグナル伝達に関与する細胞膜上の受容体。

FRAS1 : 器官形成に関与する細胞外マトリクス蛋白。Fraser 症候群 1 の原因遺伝子。

NEB : 細胞骨格マトリクスの構成成分である巨大蛋白 (nebulin)。nemaline myopathy の原因遺伝子。

OBSCN : 筋原線維の形成や筋原線維と筋小胞体の相互作用に関わる蛋白 (obscurin)。

ADARB2 : RNA-editing を制御する二本鎖 RNA アデノシンデアミナーゼ。

DSPP : 象牙質の石灰化に関わる蛋白。象牙質形成不全症の原因遺伝子。

GOLGA5 : ゴルジ体局在蛋白である golgin ファミリーの 1 つ。

MYOM2 : サルコメアに連結する巨大蛋白である titin の関連蛋白 (myomesin 2)

MRO : 性分化に関与する蛋白 (maestro)。

SPEN : ホルモンで誘導される転写抑制因子。

VPS13A : エンドソーム、ライソゾーム、細胞膜に向かう trans-Golgi network を介して蛋白のサイクリンを制御。

LOR : 終末分化した表皮細胞の角化細胞エンベロープの主成分 (loricrin)。Vohwinkel 症候群の原因遺伝子。

RAX : 眼の形成に関わる転写因子。

CACNA1S : 骨格筋細胞の L 型電位依存性抑制性 Ca チャネルの構成成分。

CYLC2 : 精子頭部の形態形成に関わる蛋白 (cylicin 2)。

EXO1 : 5'-3' エクソヌクレアーゼ活性を持つ エンドヌクレアーゼ/エクソヌクレアーゼ。

家系ごとのエキソーム解析で見出されたこれらの遺伝子(コードする蛋白の機能が不明のものも含む)と昨年度に報告した *CCDC150* について変異/多型の関連解析を行うことにより、SSPE の新たな疾患感受性遺伝子を明らかにすることができるものと思われる。

E. 結論

SSPE 患者とその両親の家系ごとのエキソーム解析を行い、新たに 20 個の SSPE 疾患感受性候補遺伝子を見出した。

[参考文献]

1) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

本邦発症 PML 患者に対するサーベイランス調査（平成 30 年度）

研究分担者：三浦義治	東京都立駒込病院脳神経内科
研究協力者：阿江竜介	自治医科大学公衆衛生学
研究分担者：濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究協力者：中道一生	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究分担者：西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究協力者：高橋健太	国立感染症研究所感染病理部
研究分担者：鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部
研究分担者：高橋和也	医王病院神経内科
研究協力者：岸田修二	成田富里徳洲会病院神経内科
研究分担者：船田信顕	東京都立駒込病院病理科
研究協力者：中村好一	自治医科大学公衆衛生学
研究分担者：原田雅史	徳島大学放射線医学分野
研究協力者：澤 洋文	北海道大学人畜共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門
研究協力者：長嶋和郎	北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野
研究協力者：奴久妻聡一	神戸市環境保健研究所感染症部
研究分担者：雪竹基弘	国際医療福祉大学
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科学)
研究分担者：野村恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究代表者：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)

研究要旨 本年度は登録データ解析部門を自治医科大学公衆衛生部門に移行した新規サーベイランスシステムにて疫学調査を継続し、146 件の症例登録を完了した。平成 30 年 8 月と 12 月に平成 30 年度第 1 回および第 2 回 PML サーベイランス委員会を駒込病院にて開催し、また平成 30 年 6 月に平成 30 年度 PML 病理小委員会を行った。本年のサーベイランスの検討から、調査票の改訂、システムの改善を図ってゆく。また SLE を基礎疾患とした PML に対し、新規治療候補薬としてヒドロキシクロロキンの有用性が報告された。

A. 研究目的

本研究の目的は、PML 調査システムに改善を加え、より有効な PML サーベイランスシステムを構築して PML の診断基準、重症度分類策定、改訂のための疫学調査を行うことである。

B. 研究方法

本年度は登録データ解析部門を自治医科大学公衆衛生部門に移行して、PML サーベイランス登録システム（PML サーベイランス委員会）を継続し、疫学調査を行った。このシステムは

複数施設にサーベイランス委員を配置し、PML 症例発症施設からの臨床調査票を使用して事務局を中心に症例登録して情報収集を行い、自治医科大学公衆衛生学部門登録データ解析部門にて解析を行う登録システムである。

平成 30 年 8 月と 12 月に平成 29 年度第 1 回および第 2 回 PML サーベイランス委員会を駒込病院にて開催し、また平成 30 年 6 月に平成 30 年度第 3 回 PML 病理小委員会を駒込病院にて行った。さらにまた SLE を基礎疾患とした PML に対し、新規治療候補薬としてヒドロキシ

クロロキンの有用性を学会報告した。

(倫理面への配慮)

PML サーベイランス委員会事務局から登録専用の同意承諾書を診療担当医に送付し、患者とその家族に対して説明頂いて同意を得たのち、担当医が同意書へ記入して事務局に提出頂くシステムを継続した。患者情報は性別と年齢を記載頂き、診療施設のカルテ番号は含まず、倫理面での配慮がなされている。また、都立駒込病院(サーベイランス事務局)、自治医科大学(登録データ解析部門)、金沢大学(プリオン遅発班事務局)、国立感染症研究所(検査受付部門)の多施設共同研究とし、他施設のサーベイランス委員が協力する形とした。以上を駒込病院倫理委員会および協同研究施設にて審査し、承認を得た。

C. 研究結果

結果 1. 平成 31 年 1 月までに 146 件の PML 疑い症例(疑いや最終診断否定症例を含む。)の症例登録が完了した。

結果 2. 平成 30 年度第 1 回 PML サーベイランス委員会(8 月)では 29 例、第 2 回 PML サーベイランス委員会(12 月)では 25 例の症例検討を行った。平成 30 年度 PML 病理小委員会では 8 症例の検討を行った。

結果 3. サーベイランスについては新調査票の改訂となった。また、相談業務と登録業務を分離し、自治医科大学公衆衛生学を登録データ管理部門とした。各地域ブロック別に担当委員を配置し、事務局からの依頼および転送にて追加調査を行うシステムが検討された。

結果 4. SLE を基礎疾患とした PML で、SLE の治療薬の一つであるヒドロキシクロロキン併用療法の有用性が報告された。

D. 考察

新サーベイランスシステムでは多数の症例情報の収集が可能となり、解析が可能となった。また、SLE を基礎疾患とした PML ではヒドロキシクロロキン併用療法が有用である可能性があり、今後の症例蓄積が期待される。

E. 結論

PML サーベイランス委員会による症例登録システムを確立し、より有効な症例情報収集が可能となった。本年の検討から、引き続き本サーベイランスシステムの問題点を検討ながら改善し、調査票の改訂も検討してゆく。また SLE を基礎疾患とした新規治療薬候補としてヒドロキシクロロキンの併用療法も有用な可能性があると考えられた。

[参考文献]

- 1) Nakamichi K, Mizusawa H, Yamada M, Kishida S, Miura Y, Shimokawa T, Takasaki T, Lim CK, Kurane I, Saijo M. Characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy clarified through internet-assisted laboratory surveillance in Japan. *BMC Neurol* 12:121, 2012.
- 2) 三浦義治, 岸田修二. 進行性多巣性白質脳症に伴う dementia. *神経内科* 80:73-76, 2014.

F. 健康危険情報

これまで日本国内で多発性硬化症の疾患修飾薬であるフィンゴリモド使用患者において 4 例、ナタリズマブ使用患者で 2 例の PML 発症があった。(2019 年 1 月以降)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 三浦義治. JC ウイルス-PML の疫学と治療法. *感染 炎症 免疫* 48:49-51, 2018.
- 2) 三浦義治. 日本国内発症進行性多巣性白質脳症(PML)のサーベイランスの現状と DMD 治療に伴う PML. *神経治療学* 35:508-512, 2018.
- 3) 三浦義治. 進行性多巣性白質脳症. 堀 進悟, 今村 聡, 中西洋一, 下川宏明, 三浦総一郎, 下瀬川 徹, 鈴木洋通, 水澤英洋, 直江知樹, 片山茂裕, 宮坂信之, 舘田一博, 竹内 勤, 清水 宏, 越智光夫, 村井 勝, 木下 茂, 森山 寛, 柴原孝彦, 青木大輔, 吉村泰典, 五十嵐 隆, 樋口輝彦(編) 私の治療 2019-2020 年度版, 日本医事新報社, pp658-661, 2018.
- 4) 三浦義治. 進行性多巣性白質脳症の診断と治療. 鈴木則宏, 荒木信夫, 宇川儀一, 桑原 聡, 塩川芳昭(編) *Annual Review 神経* 2018, 中外医学社, 東京, pp126-135, 2018.

2. 学会発表

- 1) 三浦義治, 阿江竜介, 高橋和也, 濱口 毅, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 宍戸-原由紀子, 松村 謙, 石橋賢士, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 野村恭一, 水澤英洋, 山田正仁. 本邦における進行性多巣性白質脳症 (PML)サーベイランスの現状と報告. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
- 2) 松村 謙, 渡邊稔之, 板谷早希子, 一條真彦, 鎌田智幸, 三浦 義治. 全身性エリテマトーデスを背景に進行性多巣性白質脳症を発症し、メフロキン、オランザピン、リスペリドン、ヒドロキシクロロキンによる治療で進行抑制を認めた 55 歳女性例. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.
- 3) 三浦 義治, 岸田修二. HIV 感染に伴う神経合併症. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

日本における進行性多巣性白質脳症の実験室サーベイランス およびその臨床的・疫学的特徴

研究分担者：西條政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部
研究協力者：中道一生 国立感染症研究所ウイルス第一部

研究要旨 進行性多巣性白質脳症(PML)は JC ウイルス(JCV)に起因する致死的な脱髄疾患であり、様々な種類の免疫抑制が関与する。また、その診断においては脳脊髄液(CSF)を用いた JCV ゲノム DNA の PCR 検査が有効である。平成 19 年度(2007 年 4 月)より定量的リアルタイム PCR 検査による医療機関への診療支援を介して、PML の実験室サーベイランスを行っている。平成 19 年度から同 30 年度(12 月現在)までに合計 1,932 件の検査を実施し、252 名の PML 患者を確認した。また、平成 29 年度に引き続いて、従来の検査よりも鋭敏な超高感度 PCR 検査、ならびに本研究班の PML サーベイランス委員会における PML 疑い症例登録の支援を継続した。平成 30 年 1 月から 12 月までに医療機関から依頼された 220 件の検査の実績および患者データを集計し、国内における PML の動向を解析した。同期間において当検査を実施した被検者 136 名のうち、44 名が CSF-JCV 陽性を呈した。同検査における陽性者のうち、血液疾患、HIV 感染症、自己免疫疾患、その他の基礎疾患を有した患者が、それぞれ 14 名、8 名、5 名、10 名であった。また、70 代以上の高齢者を中心として、明らかな基礎疾患が認められない患者 7 名に JCV 陽性反応が認められた。本研究成績は、日本における PML の疫学的特徴を反映しており、その発症の背景についての有用な情報基盤となる。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML)は、免疫不全患者等の中枢神経組織において JC ウイルス(JCV)が増殖することで引き起こされる。PML は免疫抑制に関連した多様な疾患と合併して発生することから、その動向や背景を把握することは、医療行政を適切に実施する上で重要である。

日本では、米国のような PML を含む大規模なパブリックデータベースが整備されていない。PML 診断には特異性および侵襲性の点から、脳脊髄液(CSF)を用いた JCV ゲノム DNA の PCR が一般的な検査手法となっている。国内の医療機関から依頼された CSF 中 JCV の PCR 検査を支援することで実験室サーベイランスを実施し、PML の動向およびその背景を明らかにすることを本研究の目的とした。平成 30 年度における本研究では、前年度までと同様のサーベイランスを継続するとともに、CSF-JCV 陽性者の臨床情報から国内の PML に関する最新の

動向およびその背景を解析した。

B. 研究方法

1) 材料および検査系

CSF からの DNA の抽出には QIAamp MinElute Virus Spin Kit(Qiagen 社製)を用いた。リアルタイム PCR による JCV-DNA の増幅および検出には、LightCycler および LightCycler 480 Probes Master(共に Roche 社製)、JCV の T 遺伝子領域を標的とした合成 DNA(プライマー、加水分解プローブ)を用いた。

2) 医療機関への JCV 検査支援

検査の周知と効率化を図るため、JCV 検査の受付に関する情報をインターネットサイトに公開している。医療機関の主治医等から電子メールにて検査の依頼を受け付けた後、検体輸送用のキットを依頼者に送付した。輸送キットを用いて当研究所に到着した CSF 検体から DNA を抽出し、リアルタイム PCR を用いた定量検査によって JCV ゲノムのコピー数を測定

した。解析結果を依頼者に報告した。

3) 臨床情報の収集と分析

前年度に引き続き 66 項目からなる質問票を主治医に送付し、患者の年齢や性別、検体採取時期、臨床所見、基礎疾患、治療歴等の情報を収集した。得られた情報をデータベース化した後、解析に用いた。

4) PML 疑い症例登録の支援

主治医からの検査依頼を受け付けた際、本研究班における PML 疑い症例の登録について説明し、承諾を得た後で主治医の連絡先を PML サーベイランス委員会に転送した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の承認のもとに実施された。

C. 研究結果

1) 検査実績

平成19年4月から同30年12月現在までに、1,932件のCSF中JCVのPCR検査を実施した。被検者1,627名のうち252名のCSFにおいてJCV-DNAを検出した。また、平成28年4月より、検査受付時に主治医に対して本研究班のPML疑い症例登録について説明し、PMLサーベイランス委員会に主治医の連絡先を転送している。登録開始から平成30年12月現在までに、約330名の主治医の情報を同委員会に転送し、本研究班におけるPMLサーベイランスを支援した。平成30年1月から12月までの1年間においては、220件の検査を実施し、105検体(陽性後のフォローアップ検査を含む)においてJCV-DNAを検出した。同期間において当検査を実施した被検者136名のうち、44名がCSF-JCV陽性を呈し、新規陽性者として確認された。また、14名の陽性者においては、民間検査会社でのCSF中JCV検査が実施されていたが、9例が陽性と判定されておらず、当研究室での超高感度検査を実施することでJCV陽性であることが判明した。

2) CSF-JCV陽性者の分析

平成29年1月から12月における実験室サーベイランスにおいて確認されたCSF-JCV陽性者44名の臨床情報を解析した。陽性者の年齢の中央値は60.0歳であり、男性が59.0%であった。陽性

者44名の基礎疾患の内訳は、①血液腫瘍系疾患14名(悪性リンパ腫、白血病等)、②HIV感染症8名、③自己免疫疾患5名(SLE、多発性硬化症等)、④その他10名であった。加えて、70代以上の高齢者を中心として、明らかな基礎疾患が認められない患者7名にJCV陽性反応が認められた。

D. 考察

本サーベイランスは PML 患者数の規模が限られる反面、詳細な臨床情報をリアルタイムで収集することができるという利点を有する。また、PML 患者だけでなく被検者全体の情報が集積されるため、基礎疾患や性別といった様々な角度から PML 発生の背景を解析することが可能である。平成 30 年度の本実験室サーベイランスにおいては、平成 28 年度に導入した超高感度 PCR 検査を継続した。本法は下限値 10 コピー/mL までの JCV-DNA を検出することが可能である。これまで用いられてきた同検査の検出下限値は 200 コピー/mL 程度であり、PCR において微量のシグナルが検出されたにも関わらず、陽性判定に至らないケースが散見された。超高感度 PCR 検査系を用いることで CSF 中の極微量の JCV-DNA を確実に検出することが可能となり、より多くの CSF-JCV 陽性者の確認に繋がっている。

また、近年では、コマーシャルベースの CSF 中 JCV 検査において陰性と判断された検体が、当研究室における超高感度検査によって陽性を呈するケースが珍しくない。併せて、民間検査会社において CSF 中 JCV 検査が実施された後、当研究室に超高感度検査が依頼されるケースが増えている。CSF 中 JCV の超高感度検査は、その工程において熟達した作業者が手作業で検査を行う必要があるため、検査の自動化が困難である。一方、民間企業の CSF 中 JCV 検査はハイスループット化がなされており、迅速性や簡便性において利点を有する。近年では、PML が疑われた場合にコマーシャルベースで迅速検査が実施された後、当研究室に確認検査もしくはフォローアップ検査が依頼されるケースが目立っている。つまり、より多くの PML 疑い患者について民間検査会社でスクリーニングが実施された後、超高感度検査を目的として当研究室に症例情報が集積されるフローが

考えられる。この現状は、本研究班における PML サーベイランスの効率化において有用であると考えられる。

本年度の実験室サーベイランスにおいては、血液疾患や HIV 感染症、自己免疫疾患を有する患者を中心として CSF-JCV 陽性者が認められた。これらの傾向は日本国内における PML に特徴的なパターンであることが推察された。しかし、本年度においては CSF-JCV 陽性者 44 名のうち 7 名において明らかな基礎疾患が認められず、例年とは異なった特徴が観察された。これらの患者について、主治医から提供された臨床情報を解析したところ、7 名中 6 名が 68 歳以上の高齢者であり、5 名が脳生検もしくは民間検査会社における CSF 検査において JCV 陽性を呈していた。免疫抑制を伴う明確な基礎疾患が認められない高齢者における PML について、そのリスクの分析ならびに臨床へのアナウンスが重要である。

E. 結論

CSF-JCV の PCR 検査によって国内の PML 診療を支援し、実験室サーベイランスを継続した。本年度における CSF-JCV 陽性者のパターンは近年と比較して概ね同様であったが、明らかな基礎疾患が認められない高齢者における陽性例が複数認められた。また、一昨年度から引き続いて超高感度 PCR 検査を継続し、より多くの PML の診断に貢献した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kinoshita H, Nakamichi K, Lim CK, Takayama-Ito M, Wang L, Iizuka I, Kurane I, Saijo M. A loop-mediated isothermal amplification assay for the detection and quantification of JC polyomavirus in cerebrospinal fluid: a diagnostic and clinical management tool and technique for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Virology* 15:136, 2018.

2) Ueno T, Sato N, Kon T, Haga R, Nunomura JI, Nakamichi K, Saijo M, Tomiyama M. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with thymoma with immunodeficiency: a case report and literature review. *BMC Neurol* 18:37, 2018.

2. 学会発表

1) 中道一生, 西條政幸. 進行性多巣性白質脳症が疑われた自己免疫疾患患者の脳脊髄液における JC ウイルスゲノム DNA の検出. 第 23 回日本神経感染症学会学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.

2) 徳井啓介, 丹羽淳一, 林 未久, 比嘉智子, 中道一生, 西條政幸, 道勇 学. 成人 T 細胞白血病を背景に当初非典型的な頭部 MRI 所見を呈し、脳生検にて診断確定に至った進行性多巣性白質脳症の 1 例. 第 23 回日本神経感染症学会学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.

3) 竹腰 顕, 吉倉延亮, 小澤憲司, 大槻美佳, 中道一生, 西條政幸, 下畑享良. 経過中にバリエーション症候群を呈し、塩酸メフロキシンとミルタザピンの併用療法により改善した進行性多巣性白質脳症の 1 例. 第 23 回日本神経感染症学会学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.

4) 中道一生, 西條政幸. 進行性多巣性白質脳症の原因と診断. 第 36 回日本神経治療学会学術集会, 東京, 11.23-25, 2018.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

サーベイランス結果に基づく本邦の進行性多巣性白質脳症の記述疫学

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
研究代表者：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究分担者：西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究分担者：三浦義治	東京都立駒込病院脳神経内科
研究分担者：船田信顕	東京都立駒込病院病理科
研究分担者：雪竹基弘	国際医療福祉大学臨床医学研修センター
研究分担者：鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部第四室
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経病態学（神経内科学）
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：野村恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科
研究分担者：高橋和也	国立病院機構医王病院統括診療部
研究協力者：小佐見光樹	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究協力者：高橋健太	国立感染症研究所感染病理部第四室
研究協力者：岸田修二	成田富里徳州会病院神経内科
研究協力者：澤 洋文	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門
研究協力者：長嶋和郎	北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野
研究協力者：奴久妻聡一	神戸市環境保健研究所感染症部
研究協力者：中道一生	国立感染症研究所ウイルス第一部

研究要旨 2015年に新たに発足したPMLサーベイランス事業においてPMLサーベイランス委員会を組織した。2016年12月から2018年8月までの期間に75例の患者情報を収集し、その内36例をPMLとして登録した。PMLとして登録された36例のうち、男が16例(44%)、女が20例(56%)で、発病年齢の平均(標準偏差)は62.5(15.3)歳だった。PML発病者の基礎疾患は、HIV感染症が3例(8%)、血液疾患が9例(25%)、多発性硬化症が3例(8%)、膠原病が9例(25%)、人工透析が3例(8%)、固形がんが7例(19%)だった。近年注目されている多発性硬化症治療薬の副作用によるPMLの発症について、多発性硬化症を基礎疾患に持つ3例すべてにFingolimodが投与されていたが、Natalizumabを投与されていた症例はなかった。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy; PML)は、本邦では1000万人に1人が発病する稀な脱髄性疾患である。¹⁾ PMLの本態は免疫能の低下に伴う脳内のJCウイルスの再活性化である。従来、PMLはAIDS診断の指標疾患として知られていたが、近年では多発性硬化症治療薬のNatalizumabやFingolimodを始めとした分子標的薬や免疫抑制

薬の副作用として注目されている。²⁾⁻⁵⁾

抗がん剤や分子標的薬の使用頻度の増加に伴い、今後はPMLの国内発症例は増加すると予想され、PMLの発症動向の把握は重要である。

本研究の目的は、平成27年度に構築されたPMLサーベイランス事業から得られたデータベースを解析し、本邦のPMLの疫学像を概観することである。

B. 研究方法

(サーベイランス体制)

平成 27 年度に、厚生労働科学研究費補助金：難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班において「PML サーベイランス委員会」が設置され、独自の疾病登録事業が発足した(PML サーベイランス事業)。本事業の目的は以下の 3 点である。

- (1) 全国の医療機関から収集された PML の発病が疑われる患者情報を研究班内で議論し、PML の診断支援を行う。
- (2) PML の疾病登録事業を行う。
- (3) 疾病登録データベースを解析し、本邦の PML の疫学像を明らかにする。

本サーベイランスでは、全国すべての医療機関で PML の発症が疑われた患者を対象としている。PML の発症が疑われる患者が発生した場合、東京都立駒込病院に設置されたサーベイランス事務局は以下の 2 つのルートを経て患者情報を収集している。

- (1) 担当医から直接サーベイランス事務局に情報が提供されるルート
- (2) 国立感染症研究所に寄せられる PML の特異的検査(JCV 検査)の依頼を経由して事務局に情報が提供されるルート

PML の発症が疑われる患者の情報を得た場合、サーベイランス事務局から該当患者の担当医に連絡し、担当医を介して該当患者にサーベイランスへの参加を提案する。書面によるインフォームド・コンセントが取得できた場合は、事務局から担当医に患者調査票を送付する。担当医には患者情報が記載された患者調査票に加え、可能であれば個人情報除外した患者サマリーや検査結果(血液検査、髄液検査、MRI 検査など)の提供を依頼する。

収集された患者情報は、年 2 回開催される「PML サーベイランス委員会」で現行の診断基準¹⁾に基づいて症例を詳細に検討し、PML と認定されればデータベースに登録する。委員会は神経内科学、放射線医学、神経病理学、疫学などの専門家で構成されている。PML と認定された症例に関しては、死亡例を除いて定期的に担当医に調査票を送付して追跡調査を行う。

(解析対象・解析方法)

2016 年 12 月から 2018 年 8 月までの期間に収集された 75 例の患者情報が PML サーベイランス委員会で検討され、36 例が PML としてデータベースに登録された。

本研究では、PML として登録された 36 例を解析対象とし、性、発病年齢、発病者の年次推移、地域分布、診断の確実度、基礎疾患、脳生検と剖検の有無について解析した。

(倫理面への配慮)

本研究への参加に際して、患者の主治医が該当患者個人から書面によるインフォームド・コンセントを取得した。主治医から当研究班に患者情報が提供される際、全ての情報から患者の個人情報を削除した。

本研究の実施については自治医科大学の倫理審査委員会で承認を受けている。

C. 研究結果

PML として登録された 36 例の内、男が 16 例(44%)、女が 20 例(56%)だった。発病年齢の平均(標準偏差)は 62.5 歳(15.3 歳)で、中央値は 66.5 歳だった。

発病者の年次推移を観察すると、発病者は 2016 年が 15 例(42%)で最も多く、2017 年の 12 例(33%)、2015 年の 7 例(19%)が続いた。(図 1)

発病者の居住地を都道府県別に集計すると、最も発病者が多かったのは東京都の 6 例(17%)だった。岡山県の 4 例(11%)、千葉県 3 例(8%)が続いた。(表 1)

診断の確実度は、プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班の診断基準¹⁾に基づく診断の確実度は、確実例が 32 例(89%)、ほぼ確実例が 3 例(8%)、疑い例が 1 例(3%)だった。確実例とほぼ確実例で 90%以上を占めていた。脳生検は 18 例(50%)で、剖検は 3 例(8%)で施行されていた。

PML 発病者の基礎疾患は、HIV 感染症が 3 例(8%)、血液疾患が 9 例(25%)、多発性硬化症が 3 例(8%)、膠原病が 9 例(25%)、人工透析が 3 例(8%)、固形がんが 7 例(19%)だった。血液疾患の内、4 例に Rituximab 投与歴があった。また多発性硬化症を基礎疾患に持つ 3 例全てに Fingolimod が投与されていたが、Natalizumab を

投与されていた症例はなかった。(表 2)

D. 考察

新たに構築された PML サーベイランス事業から得られたデータベースを解析し、2018 年 8 月時点での本邦の PML の疫学像を明らかにした。

本邦で 1999 年から 2003 年に行われた疫学調査では、52 例の PML 発病者が確認され、PML の罹患率は約 0.9(人口 1000 万人対年間)だった。基礎疾患は HIV 感染症が 21 例と 40%を占めており、血液系悪性腫瘍の 13 例、膠原病の 7 例が続いた。⁶⁾

本研究において最も PML 発病者が多かった 2016 年の患者数を 2015 年の本邦の人口(平成 27 年国勢調査)で除して求めた罹患率は 1.2(人口 1000 万人対年間)と以前の調査に近い値であった。ただし本サーベイランスは発足して間もないため、患者情報の収集を継続することによって、2015 年から 2018 年の患者数についても本研究で報告した値よりも増加すると予想される。本邦での PML の罹患率は 0.9(人口 1000 万人対年間)と報告されているが⁶⁾、2018 年 8 月時点の罹患率がすでに 1.2(人口 1000 万人対年間)であるため、PML の発病者は増加している可能性がある。

基礎疾患の分布も以前の調査と概ね類似しているが、過去の調査と比較すると HIV 感染症の占める割合が減少していた。これは PML 発病者が増加しているという予想と併せて考えると、分子標的薬や免疫抑制薬の使用の増加を反映して、薬剤の副作用としての PML が相対的に増加している可能性を示唆する結果とも考えられる。しかし、前述のように現時点で本サーベイランスが本邦の PML の発症を十分に補足できているとは考えがたく、PML の基礎疾患の変遷を評価するためにはさらなる症例の蓄積が必要である。近年注目されている多発性硬化症治療薬の副作用としての PML に関しても、現時点の症例数では薬剤の影響を評価するには不十分であるため、症例の蓄積が待たれる。

本研究の強みは第一に診断の妥当性が高い点にある。PML サーベイランス委員会では収集された患者情報を複数の分野の専門家が同一の診断基準に基づいて議論し、診断を確定して

いる。患者情報が不足している場合は診断を保留し、追加情報を収集している。この方法により、診断については高い妥当性が保証されている。第二に特定の医療機関を対象とせず、全国の医療機関から患者情報を収集している点である。このため、本サーベイランスは対象とした医療機関の特性による選択バイアスの少ないデータを収集できていると考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。第一にサーベイランス事業が発足して間もないため、登録症例数が少なく、本邦の疫学像を正確に反映していない可能性が高いという点である。この点については今後もサーベイランスを継続することで、症例を蓄積していくことで解決できる。ただ以前の疫学調査と比較して、登録された患者数は概ね同じであり、本研究でも本邦の PML の疫学像の概観は可能と考えている。第二に経過や予後について十分な解析が出来ていない点である。PML サーベイランス事業は実質的には疾病登録事業であり、PML の発症以外にも経過や予後を含めた追跡調査を行う体制を整えている。しかし現時点では登録された症例について、経過や予後を解析できる程には追跡データが収集できていない。この点に関しては、今後も該当患者の担当医に継続的に連絡を取り、患者情報を収集していく必要がある。

E. 結論

新たに構築された PML サーベイランス事業のデータベースを用いて、本邦の PML の疫学像を明らかにした。

[参考文献]

- 1) 進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン.
http://prion.umin.jp/guideline/guideline_PML_2017.pdf
- 2) Maillart E, Louapre C, Lubetzki C, Papeix C. Fingolimod to treat severe multiple sclerosis after natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a valid option? *Mult Scler* 20:505-509, 2014.
- 3) Calic Z, Cappelen-Smith C, Hodgkinson SJ, et al. reatment of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with intravenous

immunoglobulin in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod after discontinuation of natalizumab. *J Clin Neurosci* 22:598-600, 2015.

4) Peaureaux D, Pignolet B, Biotti D, et al. Fingolimod treatment after natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy: three new cases. *Mult Scler* 21:671-672, 2015.

5) Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord* 3:419-430, 2014.

6) 岸田修二, 黒田康夫, 余郷嘉明, 保井孝太郎, 長嶋和郎, 水澤英洋. 進行性多巣性白質脳症の診断基準に基づいた全国疫学調査結果. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 プリオン及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班 平成 15 年度研究報告書. pp227-232, 2004.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

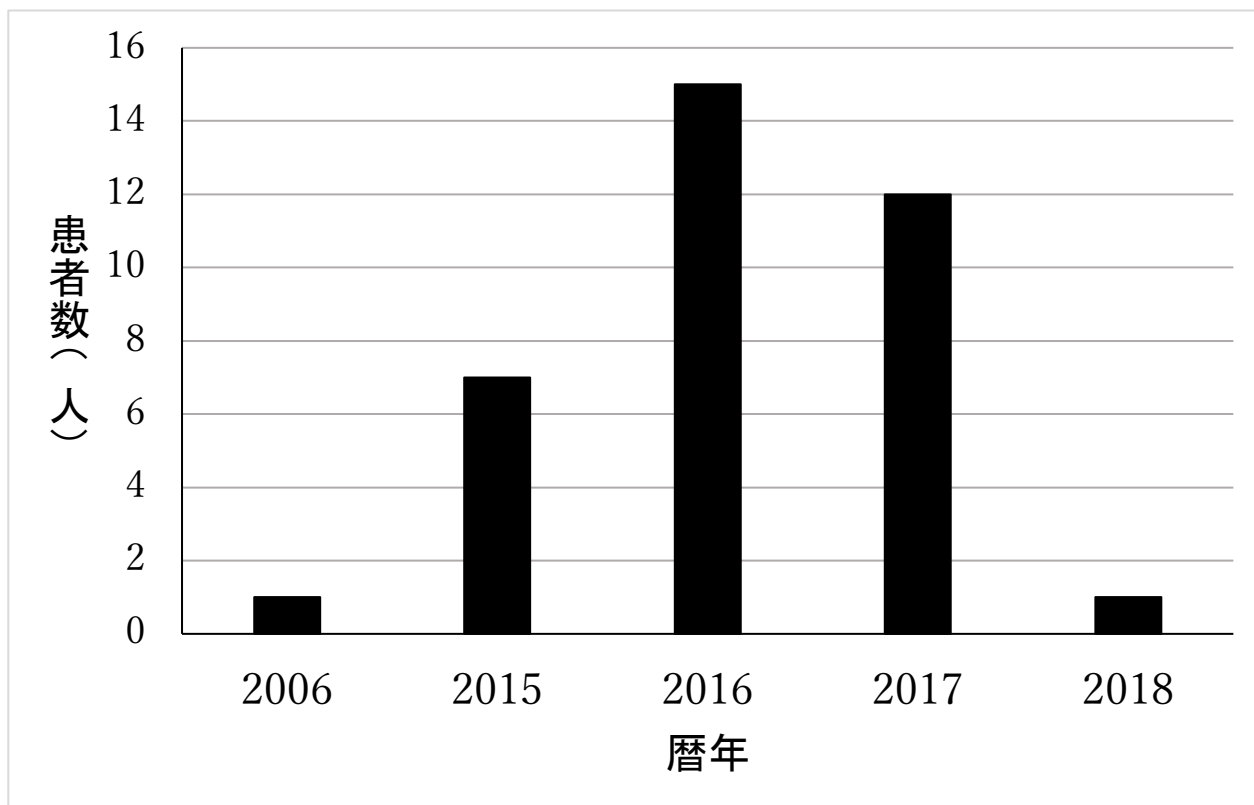
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

【図 1】 PML と診断された患者数の推移 (n = 36)



PML : 進行性多巣性白質脳症.

【表 1】PML 発病者の居住地の都道府県別集計 (n = 36)

居住地	患者数 (%)	居住地	患者数 (%)
東京	6 (16.7)	愛知	1 (2.8)
岡山	4 (11.1)	宮城	1 (2.8)
千葉	3 (8.3)	佐賀	1 (2.8)
群馬	2 (5.6)	青森	1 (2.8)
香川	2 (5.6)	大分	1 (2.8)
神奈川	2 (5.6)	長崎	1 (2.8)
大阪	2 (5.6)	島根	1 (2.8)
福岡	2 (5.6)	徳島	1 (2.8)
兵庫	2 (5.6)	和歌山	1 (2.8)
北海道	2 (5.6)		

PML：進行性多巣性白質脳症.

【表 2】PML 発病者の基礎疾患¹⁾

	患者数 (%)
HIV感染症	3 (8.3)
血液疾患 ²⁾	9 (25.0)
多発性硬化症 ³⁾	3 (8.3)
膠原病	9 (25.0)
人工透析	3 (8.3)
固形がん	7 (19.4)
免疫不全を来すその他の疾患	5 (13.9)

PML：進行性多巣性白質脳症.

1)合併症の重複を含む.

2)4 例に Rituximab が投与歴あり.

3)3 例全てに Fingolimod 投与歴あり. Natalizumab 投与例はなし.

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

長期フィンゴリモド服用している多発性硬化症患者の免疫学的検討

研究分担者：高橋和也 国立病院機構医王病院

研究要旨 フィンゴリモド (FTY) の 2 年以上の長期投与例では、リンパ球数、CD4 陽性 T 細胞数、CD4/CD8 細胞比は欧米からの論文や九州大学からの報告と差はなかったが、CD8 細胞数に関しては九州大学からの報告と異なり FTY 開始前と有意な差は認めなかった。FTY 開始後早期に減量された場合比較的速やかにリンパ球数が回復するが、投与開始後 24 ヶ月以上経過後に減量された場合一部の患者ではリンパ球数の回復が抑制されていた。

A. 研究目的

一般にフィンゴリモド関連 PML は 2 年以上の長期処方例に生じやすいとされているが、フィンゴリモドによるリンパ球サブセットの変動は主に投与初期について検討されているため今回長期処方例でのリンパ球サブセットの変動を文献と比較検討する。

B. 研究方法

24 ヶ月以上フィンゴリモドの投与を継続されている 8 例からの血液検体 22 サンプルを解析した。さらにフィンゴリモド投与中に様々な理由で投与量を減量した患者について、フィンゴリモド開始後早期に減量された場合と 2 年以上の投与後に減量された場合のリンパ球数の影響も検討した。

（倫理面への配慮）

カルテからの情報収集であり、身体的精神的な負担は伴わない。また、取得データは解析発表時点で連結不可能な符号化が行われ個人情報守られる。

C. 研究結果

リンパ球数、CD4 陽性 T 細胞数、CD4/CD8 細胞比は欧米からの論文や九州大学からの報告と差はなかったが、CD8 細胞数に関しては九州大学からの報告と異なりフィンゴリモド開始前と有意な差は認めなかった(1-4)。フィンゴリモド開始後早期に減量された場合比較的速やかにリンパ球数が回復するが、投与開始後 24 ヶ

月以上経過後に減量された場合一部の患者ではリンパ球数の回復が抑制されていた。

D. 考察

フィンゴリモドを長期投与してもリンパ球数の変動はあまりなく、投与初期同様の値を推移している。しかし、フィンゴリモド投与を 2 年以上継続した場合、フィンゴリモド減量後のリンパ球数回復が抑制されている患者が海外文献と比較しても日本人のほうが多いと考えられる。これはフィンゴリモドの蓄積効果による可能性がある。

E. 結論

フィンゴリモドを長期投与している場合、一部患者では過量投与になっている可能性がある。

[参考文献]

- 1) Henault D, Galleguillos L, Moore C, Johnson T, Bar-Or A, Antel J. Basis for fluctuations in lymphocyte counts in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology* 81:1768-1772, 2013.
- 2) Rudnicka J, Czerwiec M, Grywalska E, Siwicka-Gieroba D, Walankiewicz M, Grafka A, Zgurski M, Surdacka A, Bartosik-Psujek H, Roliński J. Influence of fingolimod on basic lymphocyte subsets frequencies in the peripheral blood of multiple sclerosis patients - preliminary study. *Cent Eur J Immunol* 40:354-359, 2015.

3) Song ZY, Yamasaki R, Kawano Y, Sato S, Masaki K, Yoshimura S, Matsuse D, Murai H, Matsushita T, Kira J. Peripheral blood T cell dynamics predict relapse in multiple sclerosis patients on fingolimod. *PLoS One* 10:e0124923, 2015.

4) Saida T, Itoyama Y, Kikuchi S, Hao Q, Kurosawa T, Ueda K, Auberson LZ, Tsumiyama I, Nagato K, Kira JI. Long-term efficacy and safety of fingolimod in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis: 3-year results of the phase 2 extension study. *BMC Neurol* 17:17, 2017.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takahashi K. Effect of dosage reduction on peripheral blood lymphocyte count in patients with multiple sclerosis receiving long-term fingolimod therapy. *J Clin Neurosci*, in press.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 1

Figure 1

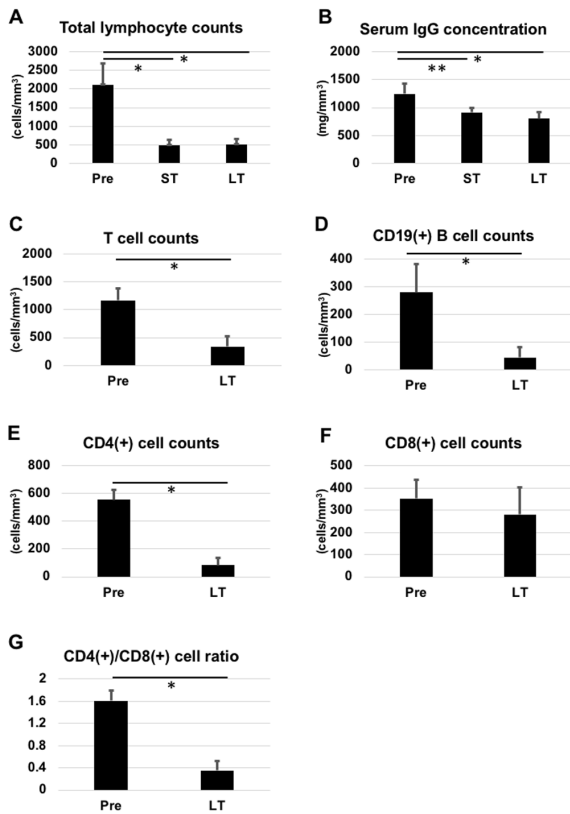


Figure 1. Changes in lymphocyte counts in the peripheral blood after long-term fingolimod treatment.

Absolute lymphocyte counts (a), serum IgG concentration (b), CD3(+) T cell counts (c), CD19(+) B cell counts (d), CD4(+) lymphocyte counts (e), CD8(+) lymphocyte counts (f), and CD4(+) / CD8(+) lymphocyte ratio (g) in the peripheral blood of MS patients before fingolimod treatment (Pre), within 2 years after the initiation of fingolimod treatment (ST), and more than 2 years after the initiation of the fingolimod treatment (LT). Data are presented as mean \pm standard deviation.

図 2

Figure 2

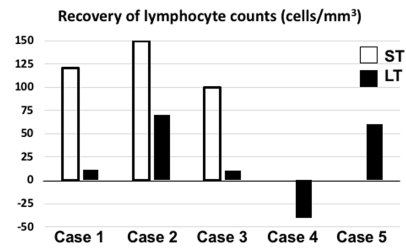


Figure 2. Recovery of lymphocyte counts after the reduction of fingolimod dosage via intermittent drug holidays.

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

国立感染症研究所感染病理部における PML の病理組織検体の解析

研究分担者：鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部
研究協力者：高橋健太	国立感染症研究所感染病理部
研究協力者：佐藤由子	国立感染症研究所感染病理部
研究協力者：片野晴隆	国立感染症研究所感染病理部
研究協力者：中道一生	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究分担者：西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究協力者：長谷川秀樹	国立感染症研究所感染病理部

研究要旨 進行性多巣性白質脳症 (PML) の確定診断 (definite PML) のためには、生検脳あるいは剖検脳からの組織の病理学的検索が重要な役割を有する。国立感染症研究所感染病理部では、全国の大学および医療機関から依頼される PML の病理組織検体の検査を行っている。解析では HE 染色と免疫組織化学による形態学的検索に加え、組織からの JC ウイルス (JCV) ゲノムの遺伝子検索を併用して確度の高い病理組織検査を行い、平成 3 年から平成 30 年 12 月末までに 68 例が PML と確定された。平成 30 年は 13 例の検索依頼があり、7 例で PML と確定された。平成 30 年の 7 例の PML 確定時の年齢は平均 62.3 歳で、基礎疾患として血液系悪性腫瘍が 2 例、後天性免疫不全症候群が 1 例、特発性 CD4 陽性 T リンパ球減少症が 1 例に認められた。なお、脳の組織学的検索にて PML と確定された症例の中には、脳組織採取前の脳脊髄液検索で、JCV ゲノムが検出限界以下であったものも含まれていた。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症 (PML) は脳の乏突起膠細胞に JC ウイルス (JCV) が溶解感染し、その結果、脱髄が起きて発症する疾患である。PML の確定診断 (definite PML) のためには、生検脳あるいは剖検脳からの組織の病理学的検索も重要な役割を有する。

国立感染症研究所感染病理部では、全国の大学および医療機関から依頼される PML の病理組織検体の解析をしており、HE 染色と免疫組織化学による形態学的検索に加え、組織からの JC ウイルス (JCV) ゲノムの遺伝子検索を併用して確度の高い病理組織検索を行っている。本研究では、国立感染症研究所感染病理部において PML 症例の病理学的解析を行うとともに、現在までに診断が確定された PML 症例についてレビューを行い、患者背景情報と病理組織診断を照合することにより、日本における PML の病理の実態を明らかにすることを目的とし、「PML の診断基準・重症度分類策定・改訂のた

めの疫学臨床調査」として情報を共有する。

B. 研究方法

材料は、臨床的に PML が疑われ国立感染症研究所感染病理部に解析依頼のあった生検脳あるいは剖検脳のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 検体あるいは凍結検体で、平成 3 年から平成 30 年 12 月末までの全 113 例。FFPE 検体の未染標本から HE 染色、特殊染色にて形態学的解析を行い、免疫組織化学にて JCV タンパク質の発現を確認した。また FFPE 切片あるいは脳凍結検体より核酸を抽出して、JCV ゲノムについて組織からのリアルタイム PCR にてコピー数の定量を行った。

(倫理面への配慮)

国立感染症研究所感染病理部の病理組織を用いた病原体検査は感染研レファレンス業務として国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の判断に則り実施して

いる。検体受付に際しては、検体を国立感染症研究所に検査のために送付すること、検査の余剰検体は匿名検体として他の研究で使用する可能性があることも含めて、依頼機関において、国立感染症研究所感染病理部の書類もしくは依頼機関における同様の文章による説明と同意を得ている。

C. 研究結果

全113症例中、68例でPMLと確定された。なお平成30年は13例の検索依頼があり、7例でPMLと確定された。平成30年の7例については、脳生検検体からの解析が4例、剖検検体からの解析が3例で、PML確定時の年齢は平均62.3歳であり、基礎疾患として血液系悪性腫瘍が2例、後天性免疫不全症候群が1例、特発性CD4陽性Tリンパ球減少症が1例に認められたが、多発性硬化症でのnatalizumabあるいはfingolimod使用症例は認めなかった。また、脳の組織学的検索でPMLの確定に至った症例の中には、脳組織採取前の脳脊髄液からのリアルタイムPCR検索において、JCVゲノムが検出限界以下であったものも含まれていた。なお平成30年は、検索依頼13例全例でPML症例登録システムへの登録協力が得られた。

D. 考察

国立感染症研究所感染病理部で病理学的に検索された PML 症例のレビューは本邦における PML の疫学的背景を反映するもので、臨床調査において重要な情報になると考えられた。また組織学的に診断確定された PML 症例の中には、脳組織採取前の脳脊髄液検索において JCV ゲノムが検出感度以下であった症例も認められたが、脳脊髄液検査で陰性とされたため脳生検に至った症例も含まれたこと、また、脳脊髄液の採取時期や病変部位との関係等の要素が関与する可能性が考えられた。

E. 結論

国立感染症研究所感染病理部では形態学的検索と遺伝子検索を併用し、PML 確定診断のための脳組織検体からの病理学的解析を継続しており、現在までに 68 例の確定となっている。今後も確度の高い病理学的解析を継続し、「PML の診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学臨床調査」として情報を共有していくことが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 高橋健太, 鈴木忠樹, 片野晴隆, 長谷川秀樹. 進行性多巣性白質脳症. *病理と臨床* 36(臨時増刊号):116-119, 2018.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

コントロールされた炎症反応と制御系免疫反応が PML の予後に関わっている

研究分担者：三條伸夫 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野
 研究協力者：能勢裕里江 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野
 研究協力者：宍戸-原由紀子 東京医科大学病理学
 研究協力者：水谷真之 墨東病院神経内科
 研究協力者：関島良樹 信州大学第3内科
 研究協力者：相澤仁志 東京医科大学脳神経内科
 研究協力者：谷沢 徹 墨東病院病理部
 研究協力者：横田隆徳 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野

研究要旨 PML における炎症のプロファイルを明らかにする目的で、7 例の非 HIV-PML で入院した症例の脳生検、あるいは剖検脳のサンプルを HE 染色、KB 染色、そして抗 VP1 抗体、抗 VP2/3 抗体、リンパ球表面マーカーの免疫染色を行ったところ、CD4 陽性 T 細胞数、CD138 陽性細胞数が GP グループで有意に多く、CD4:CD8 比が維持されていた。回帰分析では、CD138 陽性形質細胞数と PD-1 陽性細胞数に強い相関性がみられた ($R^2=0.80$)。PML の予後には髄液中の JC ウイルス量、CD4・CD8 陽性細胞によりコントロールされた炎症反応、形質細胞数が関与し、免疫チェックポイント系を介して過度の炎症反応の拡大を抑制していると考えられる。

A. 研究目的

PML に関わる免疫反応のプロファイルを明らかにする。

陽性T細胞数、CD138陽性細胞数がGPグループで有意に多く、CD4:CD8比が維持されていた。回帰分析では、CD138陽性形質細胞数とPD-1陽性細胞数に強い相関性がみられた ($R^2=0.80$)。

B. 研究方法

7 例の非 HIV-PML で入院した症例の脳生検、あるいは剖検脳のサンプルを HE 染色、KB 染色、そして抗 VP1 抗体、抗 VP2/3 抗体、リンパ球表面マーカー (CD4、CD8、CD138、PD-1) の免疫染色を行った。

D. 考察

髄液中の JC ウイルス量、CD4・CD8 陽性細胞によりコントロールされた炎症反応、形質細胞数が PML の予後に関連していた。さらに、CD138 陽性の制御性形質細胞が PD-1/PD-L1 免疫チェックポイント系を介して過度の炎症反応の拡大を抑制している可能性が考えられた。

(倫理面への配慮)

東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会の承認を受け、各症例の個人情報情報は削除し、匿名化して解析を行った。

E. 結論

PML の予後には髄液中の JC ウイルス量、CD4・CD8 陽性細胞によりコントロールされた炎症反応、形質細胞数が関与している。

C. 研究結果

発症時の平均年齢は53.4歳、脳サンプル採取までの平均期間は4.7ヶ月であった。4例は改善して退院し(予後良好; GP)、3例は悪化して死亡した(予後不良; PP)。病理学的解析ではCD4

[参考文献]

1) Sanjo N, Kina S, Shishido-Hara Y, Nose Y, Ishibashi S, Fukuda T, Maehara T, Eishi Y,

Mizusawa H, Yokota T. A Case of progressive multifocal leukoencephalopathy with balanced CD4/CD8 T-Cell infiltration and good response to mefloquine treatment. *Intern Med* 55:1631-1635, 2016.

2) 宍戸-原由紀子, 内原俊記, 三條伸夫. 炎症反応を伴った進行性多巣性白質脳症 ~免疫不全の原因の多様性と病理所見~. *BRAIN and NERVE* 68:479-88, 2016.

3) Sanjo N, Nose Y, Shishido-Hara Y, Mizutani S, Sekijima Y, Aizawa H, Tanizawa T, Yokota T. A controlled inflammation and a regulatory immune system are associated with favorable prognosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol* 266:369-377, 2018.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota Y. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun* 496:1055-1061, 2018.

2) Sanjo N, Nose Y, Shishido-Hara Y, Mizutani S, Sekijima Y, Aizawa H, Tanizawa T, Yokota T. A controlled inflammation and a regulatory immune system are associated with favorable prognosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol* 266:369-377, 2018.

3) Minikel EV, Vallabh S, Orseth M, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong J, Takada L, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins S, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind M, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age of onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology*, in press.

4) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A,

Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid- β 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion* 12:315-319, 2018.

5) Amano E, Ozaki K, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T. Remarkable improvement in progressive multifocal leukoencephalopathy following acute pyelonephritis with bacteremia. *J Clin Neurosci*, in press.

6) 天野晶子, 三條伸夫. アルツハイマー病の創薬の展望. 特集: 神経難病と創薬 *医薬ジャーナル* 54:113-118, 2018.

7) 齋藤明日香, 三條伸夫. プリオン病. 生涯教育シリーズ 95 認知症トータルケア. *日本医師会雑誌* 147 特別号(2):S122-S124, 2018.

8) 西田陽一郎, 桑原宏哉, 三條伸夫, 横田隆徳. 血液脳関門通過型 A β オリゴマー抗体の開発. *神経治療学*, in press

2. 学会発表

1) Niino M, Fukazawa T, Kira J, Okuno T, Mori M, Sanjo N, Ohashi T, Fukaura H, Fujimori J, Shimizu Y, Mifune N, Miyazaki Y, Takahashi E, Kikuchi S, Langdon D, Benedict RHB, Matsui M. Brief international cognitive assessment for multiple sclerosis in Japanese population. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.

2) Sanjo N, Shishido-Hara Y, Nose Y, Ono D, Sekijima Y, Yokota T. Protective effect of programmed cell death-1 during inflammatory John Cunningham virus infection of the central nervous system. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.

3) Hamaguchi T, Sakai K, Sanjo N, Ae R, Yosikazu Nakamura, Y Kitamoto T, Murayama S, Satoh K, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Proposing diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.

4) Yokota T, Kuwahara H, Nagata T, Anraku Y, Nakakido M, Sanjo N, Tsumoto K, Kataoka K, Matsubara E. Development of blood-brain barrier-crossing amyloid-beta oligomer antibody. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.

- 5) Nakamura M, Shinohara S, Omiya Y, Member, IEEE, Higuchi M, Hagiwara N, Takano T, Mitsuyoshi S, Sanjo N, Tokuno S. Feasibility Study on screening for dementia using voice analysis. International Engineering in Medicine and Biology Conference 2018, Honolulu, July 17-21, 2018.
- 6) Sanjo N, Kuwahara VH, Nagata T, Nishida Y, Amano A, Furukawa F, Hirata K, Maruoka H, Nakakido M, Tsumoto K, Anraku Y, Kataoka K, Aoki I, Matsubara E, Tomiyama T, Yokota T. Molecular imaging and treatment of Alzheimer's disease by developing amyloid- β oligomer antibodies that cross the blood-brain barrier. Alzheimer's Association International Conference 2018, Chicago, July 22-26, 2018.
- 7) Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Furukawa F, Nagata T, Nishida Y, Kuwahara H, Hirata K, Maruoka H, Yokota T. Dot blot assay for quantitative measurement of amyloid beta oligomer. Alzheimer's Association International Conference 2018, Chicago, IL, USA, July 22-26, 2018.
- 8) Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Yokota T. Quantitative measurement of amyloid beta oligomer using dot blot assay. 第 41 回日本神経科学大会, 神戸, 7.26-29, 2018.
- 9) 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 CJD" with history of neurosurgery to indentify iatrogenic case. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.
- 10) 大原正裕, 三條伸夫, 福島明子, 横田隆徳. 下オリーブ核肥大を呈した 5 症例の原因疾患と病態の検討. 第 30 回日本免疫学会学術集会, 郡山, 9.20-21, 2018.
- 11) 野田浩太郎, 西田陽一郎, 八木洋輔, 尾崎 心, 石橋 哲, 三條伸夫, 高橋利幸, 横田隆徳. 抗 MOG 抗体陽性大脳皮質性脳炎でのステロイド治療に関する検討. 第 30 回日本免疫学会学術集会, 郡山, 9.20-21, 2018.
- 12) 玉木香菜, 阿部圭輔, 西田陽一郎, 三條伸夫, 横田隆徳. 抗アセチルコリンレセプター抗体陽

性全身型重症筋無力症に対して EFT を試み急性増悪した 72 歳女性の一例. 第 30 回日本免疫学会学術集会, 郡山, 9.20-21, 2018.

13) 横手裕明, 天野稜太, 融衆太, 服部高明, 西田陽一郎, 三條伸夫, 横田隆徳. 多発性硬化症における脳萎縮は末梢の血清アミロイド A 値と関連している. 第 30 回日本免疫学会学術集会, 郡山, 9.20-21, 2018.

14) 三條伸夫, 日詰正樹, 伊藤陽子, 小林篤史, 佐藤克也, 大上哲也, 浜口 毅, 山田正仁, 北本哲之, 水澤英洋, 横田隆徳. 遺伝性 CJD-V180I の脳に蓄積するプリオン蛋白の解明. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-15, 2018.

15) 浜口 毅, 坂井健二, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 高尾昌樹, 村山繁雄, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の提案. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-15, 2018.

16) 三條伸夫, 宍戸-原由紀子, 能勢裕里江, 宮本翔平, 齋藤達也, 福田哲也, 山本くらら, 小林大輔, 横田隆徳. 髄液 JC ウイルス陽性の高齢者では中枢神経系細胞への JC ウイルス感染が起こっている. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京. 10.19-20, 2018.

17) 張 由絹, 宮本翔平, 八木洋輔, 尾崎 心, 西田陽一郎, 石橋 哲, 野老翔雲, 横関博雄, 石川欽也, 三條伸夫, 横田隆徳. 不全型パーキンソン病に伴うステロイド反応性不良のミオパチーに対しアダリムマブを使用した一例. 第 36 回日本神経治療学会学術集会, 東京, 11.23-25, 2018.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

進行性多巣性白質脳症（PML）診療、1年間の進歩 -疾患修飾療法関連 PML を中心に-

研究分担者：雪竹基弘 国際医療福祉大学福岡保健医療学部

研究要旨 2017年11月から2018年10月までに報告された進行性多巣性白質脳症の診断・治療に関する論文を中心に検索した。多発性硬化症ではナタリズマブ関連 PML のみではなく、フィンゴリモド関連およびフマル酸関連 PML の発生が問題となってきた。

昨年、本研究科班では PML 診療ガイドラインの2020年改定を見据え、クリニカルクエスチョンタイプでの改訂を決めたが、現在は改訂稿にパブリックコメントを求めている段階である。（本研究は「診療ガイドラインの改訂」に有用である。）

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) は稀な疾患だが、HIV 感染者の増加や免疫抑制剤などの汎用、生物由来製品による PML 発生など注目すべき疾患となっている¹⁾。2016年度は本邦においてもナタリズマブ関連 PML (NAT-PML) が発生した。また、フィンゴリモド関連 PML も本邦で4例の発生があり、本邦での発生率は有意に高い。フマル酸関連 PML は本邦での発生はないが、2018年に海外で新たに1例の発生を認めた。本研究では、PML の現在の診断・治療を把握し、より効率の良い治療法の検討/新規治療法への可能性を模索するため、この1年間に発表された PML の診療に関する論文をレビューした。

また、2020年に PML 診療ガイドラインの改訂をめざしており、クリニカルクエスチョンタイプのガイドラインの作成中である。

B. 研究方法

2017年11月から2018年10月に報告された PML に関する論文を主に PubMed を利用し検索した。

（倫理面への配慮）

文献検索とそのレビューが主体であり、引用論文はすべて執筆者、雑誌名などを提示しており倫理面の問題はないと考える。

C. 研究結果

ナタリズマブ関連 ML に関しては2018年9月5日現在、全世界で約261,000名に投与されており、795名の PML の発生 (MS: 792, クローン病: 3) が認められる。有病率は4.17/1000患者であり、死亡率は24%である²⁾。フィンゴリモドは2018年8月31日現在、全世界で約181,300名に投与されており、23名の PML の発生が認められる。有病率は0.09/1000患者であり、死亡率は13%である。フィンゴリモド関連 PML に関しては国内で4名の発生があることが重要であり、一例の論文報告が出た³⁾。また、15名の PML 発生時のデータを用いたレビューも報告された⁴⁾。フマル酸は2018年7月31日現在、全世界で約340,000名に投与されている。PML は海外において本年、多発性硬化症患者に1名新たに発生し、計20名の PML 発生 (MS: 6名、乾癬: 14名) となった。

ナタリズマブ関連 PML の MRI で特徴と示される punctate lesion は、フマル酸関連 PML の他、本年は SLE を基礎疾患とした PML 画像でも認められることが報告された⁵⁾。

治療に関しては、塩酸メフロキシンやミルタザピンのほか、maraviroc (CCR5 阻害剤) 使用例が複数報告された。結果は PML-IRIS および PML に有効、無効ともに報告されている⁶⁻⁹⁾。

「PML 診療ガイドライン2020」はクリニカルクエスチョン方式での作成を予定しており、現在、改訂版を作成し、パブリックコメントを求

めている段階である。

D. 考察

ナタリズマブ、フィンゴリモド、フマル酸といった病態修飾療法関連 PML は世界的に増加の傾向であり、本邦においても、多発性硬化症をはじめ、それらの薬剤を使用する医師は十分な注意が必要である。

フマル酸関連 PML は本邦では発生していないが、2018 年は海外において 1 例の追加報告があった。本邦でもフィンゴリモドからの切り替えが多く留意が必要である。

Punctate lesion はナタリズマブやフマル酸といった病態修飾療法関連 PML のみでなく、他の非 HIV-PML でも認められる可能性がある。

Maraviroc (CCR5 阻害剤) の効果はまだ評価が定まっていないと考える。

PML の治療は病態修飾療法関連 PML や maraviroc などにおいて新しい知見が出てきており、2020 年までの最新の知見を元に新しいガイドライン作成を目指す。

E. 結論

1. 病態修飾療法関連 PML (ナタリズマブ、フィンゴリモドおよびフマル酸) の最新情報を概説した。
2. PML 診療ガイドライン 2020 は臨床的クエスチョン形式で改定案を作成し、現在はパブリックコメントを求めている。

[参考文献]

- 1) Yukitake M. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A comprehensive review. *Clin Exp Neuroimmunol* 9:37-47, 2018.
- 2) Biogen MedInfo. Available at <https://medinfo.biogen.com>
- 3) Nishiyama S, Misu T, Shishido-Hara Y, et al. Fingolimod-associated PML with mild IRIS in MS: A clinicopathologic study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 5:e415, 2017.
- 4) Berger JR, Cree BA, Greenberg B, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology* 90:e1815-e1821, 2018.

5) Ishii J, Shishido-Hara Y, Kawamoto M, et al. A Punctate magnetic resonance imaging pattern in a patient with systemic lupus erythematosus is an early sign of progressive multifocal leukoencephalopathy: A clinicopathological study. *Intern Med* 57:2727-2734, 2018.

6) Harel A, Horng S, Gustafson T, et al. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with recombinant interleukin-7 and maraviroc in a patient with idiopathic CD4 lymphocytopenia. *J Neurovirol* 24:652-655, 2018.

7) Hodecker SC, Stürner KH, Becker V, et al. Maraviroc as possible treatment for PML-IRIS in natalizumab-treated patients with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 4:e325, 2017.

8) Scarpazza C, Prosperini L, Mancinelli CR, et al. Is maraviroc useful in multiple sclerosis patients with natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy? *Neurol Sci* 378:233-237, 2017.

9) Scabini S, Trunfio M, Pirriatore V, et al. Antiviral activity of maraviroc plus mirtazapine in a low-risk HIV-negative patient with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Infez Med* 26:160-163, 2018.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yukitake M. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A comprehensive review. *Clin Exp Neuroimmunol* 9(S1):37-47, 2018.

2. 学会発表

- 1) 雪竹基弘. 進行性多巣性白質脳症 (Progressive multifocal leukoencephalopathy: PML). 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
- 2) 日高敬介, 末次南月, 森法 道, 雪竹基弘. クロイツフェルト・ヤコブ病様の発症をしたゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病の 1 例～佐賀・福岡に本疾患が多いことについて

て～. 第 14 回九州地区研究発表会, 大川, 12.2, 2018.

3) Yukitake M. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis 2018. The 5th MS Summer College, Tokyo, August 4, 2018.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 1 Fingolimod-associated PML with mild IRIS in MS

Nishiyama S, et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 5:e415, 2018.

Objective: To clarify the clinical, neuropathologic, and virologic characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and its immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in a patient with fingolimod-treated MS.

Methods: A case study.

Results: A 34-year-old patient with MS using fingolimod for 4 years had a gradual progression of right hemiparesis and aphasia with a new subcortical white matter lesion in the precentral gyrus by initial MRI. Blood tests were normal, except for lymphopenia (160 cells/ μ L). One month after the cessation of fingolimod, brain MRI depicted a diffusely exacerbated hyperintensity on fluid-attenuated inversion recovery and diffusion-weighted imaging in the white matter with punctate gadolinium enhancement, suggesting PML-IRIS. A very low level of JC virus (JCV)-DNA (15 copies/mL) was detected in the CSF as judged by quantitative PCR. Brain tissues were biopsied from the left frontal lesion, which showed some small demyelinated foci with predominant loss of myelin-associated glycoprotein with infiltrations of lymphocytes and macrophages, but clear viral inclusion was not observed with hematoxylin-eosin staining. JCV-DNA was uniquely detectable in an active inflammatory demyelinating lesion by in situ hybridization, possibly suggesting an early phase of PML. DNA extracted from the brain sample was positive for JCV-DNA (151 copies/cell). It took 3 months to normalize the blood lymphocyte count. The patient was treated with 1 g of IV methylprednisolone for 3 days and a weekly oral dose (375 mg) of mefloquine, and her symptoms gradually improved.

Conclusion: Low CSF JCV-DNA and unfound viral inclusions initially made her diagnosis difficult. The clinical course of fingolimod-associated PML may be associated with mild immune reconstitution.

フィンゴリモド関連PML : 日本人症例

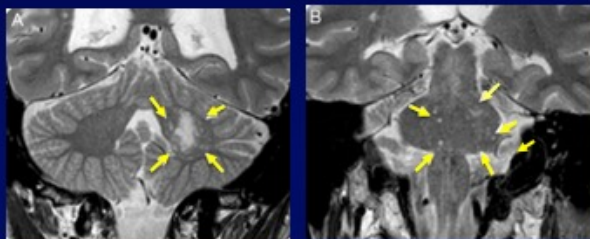
図2 多発性硬化症におけるフマル酸関連PML

	5年以内の他の免疫抑制剤の使用	フマル酸投与から検査でのPML診断までの期間(月)	フマル酸投与から初発症状までの期間(月)	リンパ球減少からPML発症までの期間(月)	リンパ球数 (/mm ³)	PML-IRIS	転帰
54yo (f)	Glatiramer acetate	54	53	42	290-580	No	死亡
61yo (f)	Natalizumab	22	NA	6	600	NA	生存
58yo (m)	NA	24	16	9.5	476-486	No	生存
59yo (m)	NA	17	12	8	414-728 At PML diagnosis: 414	Yes	生存
64yo (m)	Interferon-β	26	23	14	NA At PML diagnosis; CD4: 96, CD8: 14	No	生存
2018年 症例 60yo (f)	未使用		約36		中等度～高度 (17ヶ月以上)	NA	生存

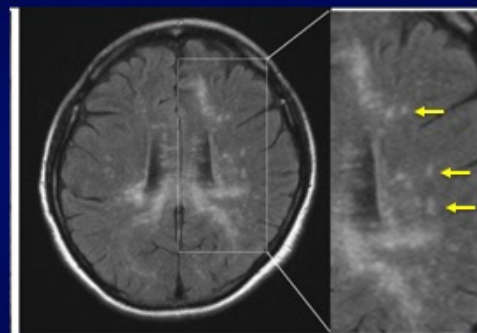
Gieselbach RJ, et al. J Neurol. 264:1155-1164, 2017. 等

図3 Punctate patternはナタリズマブ関連PMLに特異的な所見ではない

無症候性ナタリズマブ関連PML



非HIV PML (SLE)



Ishii J, et al. Intern Med 57: 2727-2734, 2018.

フマル酸関連PML
(乾癬症例)

“At least **five cases** displayed **small punctate lesions**, an imaging sign which has recently been shown to be very specific for PML “.

(Gieselbach RJ, et al. J Neurol. 264:1155-1164, 2017.)

図4 Maraviroc有効例

Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with recombinant interleukin-7 and maraviroc in a patient with idiopathic CD4 lymphocytopenia.

Harel A, et al. J Neurovirol. 24:652-655,2018.

非HIV-PML(原疾患は特発性CD4+リンパ球減少症)
PML発症→メフロキン, ミルタザピン→症状増悪→IL-7追加→症状進行停止, 血清のJCV DNA量低下→画像での病巣拡大→maraviroc追加→2年たっても生存, 血清・脳脊髄液のJCV-DNA検出出来ず。

MARAVIROC AS POSSIBLE TREATMENT FOR PML-IRIS IN NATALIZUMAB-TREATED PATIENTS WITH MS

Hodecker SC, et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 4:e325,2017.

多発性硬化症患者のナタリズマブ関連PML2例(血漿交換は行わず)
Case 1:ナタリズマブ中止(JCV AI高値のため)→無症候性MRI病変, 脳脊髄液JCV DNA 検出出来ず→画像でPML-IRISの所見, 無症候→画像増悪, 症候性→ステロイドパルス→ maraviroc追加→画像, 臨床改善。
Case 2:無症候性MRI病変, 脳脊髄液JCV DNA 検出, PMLの診断→ナタリズマブ中止→ maraviroc投与, いったん中止→症候性PML-IRIS→ステロイドパルス→ maraviroc再投与→画像, 臨床改善。

図5 Maraviroc無効例

Is maraviroc useful in multiple sclerosis patients with natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy?

Scarpazza C, et al. J Neurol Sci. 378:233-237,2017.

多発性硬化症患者のナタリズマブ関連PML3例
MaravirocはPMLからPML-IRISへの進行を予防する効果はなかった。
MaravirocはPML-IRISを安定化させる効果もなく, 効果が期待できるのは糖質コルチコイドのみである。

Antiviral activity of maraviroc plus mirtazapine in a low-risk HIV-negative patient with progressive multifocal leukoencephalopathy

Scabini S, et al. Infez Med. 26:160-163,2018.

非HIV-PML(原疾患は混合性結合組織病)
症候性PML, 脳脊髄液JCV DNA 検出→ maraviroc , ミルタザピン
→2ヶ月後死亡, ただし脳脊髄液JCV DNAは減少していた。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

多巣性白質脳症 (PML) を含む遅発性ウイルス感染症の 画像診断の向上に関する研究

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
 研究協力者：藤田浩司 徳島大学病院神経内科

研究要旨 PML の画像所見の特徴を発症からの経時的変化もふくめて明らかにし、拡散強調像 (DWI) や非造影脳灌流画像 (ASL) に加えて FDG やメチオニンを用いた PET 検査の特徴を検討して、有用性を評価した。皮質下白質の信号変化や造影効果が乏しい点が一般的であるが、DWI や ASL の経時的な変化を明らかにした。また、FDG やメチオニンの集積は病変で低下を認めた。

A. 研究目的

多巣性白質脳症 (PML) の画像の特徴をまとめるとともに、新たな代謝画像や機能画像の有用性について明らかにする。

B. 研究方法

これまで徳島大学病院で経験した 5 症例を中心に、サーベイランスにおける確定症例も追加して解析を行った。当病院での 5 症例では、定量値を含めて計測した。サーベイランス症例では、多施設での症例のため装置や撮像条件が異なることから、MRI を中心に視覚的評価にて行った。当病院での 5 症例では、経時的な変化を含めて評価を行った。

(倫理面への配慮)

徳島大学病院の症例は、院内 PACS サーバー内の画像を利用し、院内のみで解析を行った。得られたデータには個人を特定できる情報は福間無し。サーベイランス症例は、画像の個人情報情報を匿名化して、評価を行った。

C. 研究結果

徳島大学病院の 5 症例については、経時的な変化を含めて検討した。5 症例のうち、4 症例がテント上の白質に異常信号を認め、1 症例では小脳に異常信号を認めた。背景疾患は、多発性骨髄腫、血管内リンパ腫症、サルコイドーシス及び胸腺癌であった。

5 症例の内 2 例に非造影灌流 MRI である ASL 法

が施行され、辺縁に高信号を認めた。

また、2 症例に FDG-PET が施行され、病変の低集積を認め、1 例にメチオニン-PET が行われて低集積が認められた。

経時的な画像所見の変化では、拡散強調像や FLAIR で皮質下白質から深部白質を中心に高信号を認め、次第に拡大や移動しながら、経時的に信号の緩徐な低下を認めた。信号低下に伴って、脳実質の萎縮傾向が増強した。造影では、ほとんど増強効果を認めないか、辺縁の淡い増強を認めた。

D. 考察

今回の検討から、PML の画像所見として下記のようにまとめることができる。

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の診断には MRI が多く用いられ、中でも FLAIR と SE 法 T2 強調像が有用とされており、PML の典型的な画像は下記の通りである。

- ・大脳を主体とした皮質下白質を含む白質の大小不同・癒合した不整形高信号
- ・通常、浮腫や mass effect を示さず、白質方向の辺縁は不鮮明
- ・造影で、通常増強されないことが多いが、一部は淡く増強効果を伴う
- ・微小嚢胞病変 (milky way appearance) や空洞化を伴う病変もある
- ・小脳や脳幹のテント下病変や灰白質病変を認めることがあるが、必ず白質病変を伴う

また、DWI での高信号は急性や活動性の脱髄を反映する所見と考えられ、慢性的な多発性硬化症の病変と新規 PML 病変の鑑別に役立つ。FDG やメチオニンの代謝は病変では低下している。

一方で PML の治療に伴う免疫再構築 (IRIS) が生じた場合には、造影による増強効果や mass effect を伴うことが多く、深部灰白質病変や脳幹部の病変が増加する傾向が認められる。

E. 結論

PML の画像所見と特徴をまとめて、代謝や血流の変化も明らかにして、鑑別も含めた診断の精度向上を図ることができる。

[参考文献]

1) Fournier A, Martin-Blondel G, Lechapt-Zalcman E, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome unmasking or worsening AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy: A literature review. *Front Immunol* 8:577, 2017.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 坂本優子, 阿部考志, 音見暢一, 東航平, 松崎紗弥, 三橋遼太, 大友真姫, 和泉唯信, 原田雅史. 進行性多巣性白質脳症の画像所見. 日本医学放射線学会中四国地方会, 高松, 12.7-8, 2018.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[Ⅲ] 研究成果

‘孤発性Creutzfeldt-Jakob病’と診断されている症例の中に医原性Creutzfeldt-Jakob病症例が含まれている可能性についての検討

研究代表者： 金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学) 山田正仁

「診断基準の策定・改訂」、「診療ガイドラインの策定・改訂」に関する研究

Comparison of the clinical features between CJD patients with and without history of neurosurgery

	CJD with history of neurosurgery	CJD without history of neurosurgery	p
Number of patients	27	1,128	
Sex, female (%)	63.0%	57.4%	n.s.
Age at onset (years), (range)	71.0 ± 8.8, (49 - 88)	68.7 ± 9.6, (30 - 91)	n.s.
Disease duration of CJD* (months), (range)	6.1 ± 7.8, (1 - 28)	6.7 ± 12.0, (0 - 171)	n.s.
Incubation period** (years), (range)	15.0 ± 9.1, (1 - 35)		
Polymorphism at codon 129 of prion protein gene			
Met/Met, % (n)	92.6% (25)	97.6% (1,101)	n.s.
Met/Val, % (n)	7.4% (2)	1.9% (22)	
Val/Val, % (n)	0% (0)	0.4% (5)	
Positive rate of PSWCs on EEG, % (n)	81.5% (22/27)	94.3% (1,057/1,121)	p=0.021
Positive rate of 14-3-3 protein in cerebrospinal fluid, % (n)	90.9% (20/22)	84.1% (675/803)	n.s.
Positive rate of tau in cerebrospinal fluid (cut off 1200 pg/ml), % (n)	92.8% (13/14)	88.7% (503/567)	n.s.

*Disease duration of CJD: duration between the onset of CJD and the appearance of the akinetic mutism or death in the patients who died without akinetic mutism, **Incubation period: duration between neurosurgery and the onset of CJD.

CJD: Creutzfeldt-Jakob disease, PSWCs: periodic sharp-wave complexes, EEG: electroencephalogram, n.s.: not significant

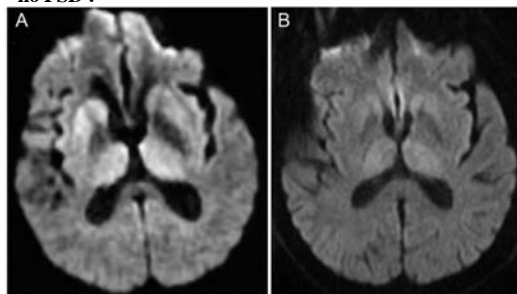
Patients with history of neurosurgery who had no periodic sharp-wave complexes during whole disease duration of Creutzfeldt-Jakob disease.

Pt.	Age at onset	Sex	Initial symptom	Disease duration*, months	Codon 129 of PrP	Hyperintensity lesions on DWI	Pathological findings
1	75	Male	Dementia	11	Met/Met	CC, BG	ND
2	49	Female	Insomnia	28	Met/Met	ND	MM2-thalamic type sCJD
3	63	Female	Gait disturbance	19	Met/Met	BG, Th	ND
4	75	Female	Drowsiness, gait disturbance	6	Met/Met	BG, Th	CJD-MMiK
5	64	Female	Visual impairment	21	Met/Met	CC	MM2-cortical type sCJD

*Disease duration: duration between the onset of CJD and the appearance of the akinetic mutism or death in the patients who died without akinetic mutism.

Pt.: patient, PrP: prion protein gene, DWI: diffusion-weighted images, ND: not done, CC: cerebral cortex, BG: basal ganglia, Th: thalamus

Hyperintensity lesions in bilateral thalamus on DWI of the brain in 2 patients with history of neurosurgery who had no PSD.



A. Patient 4

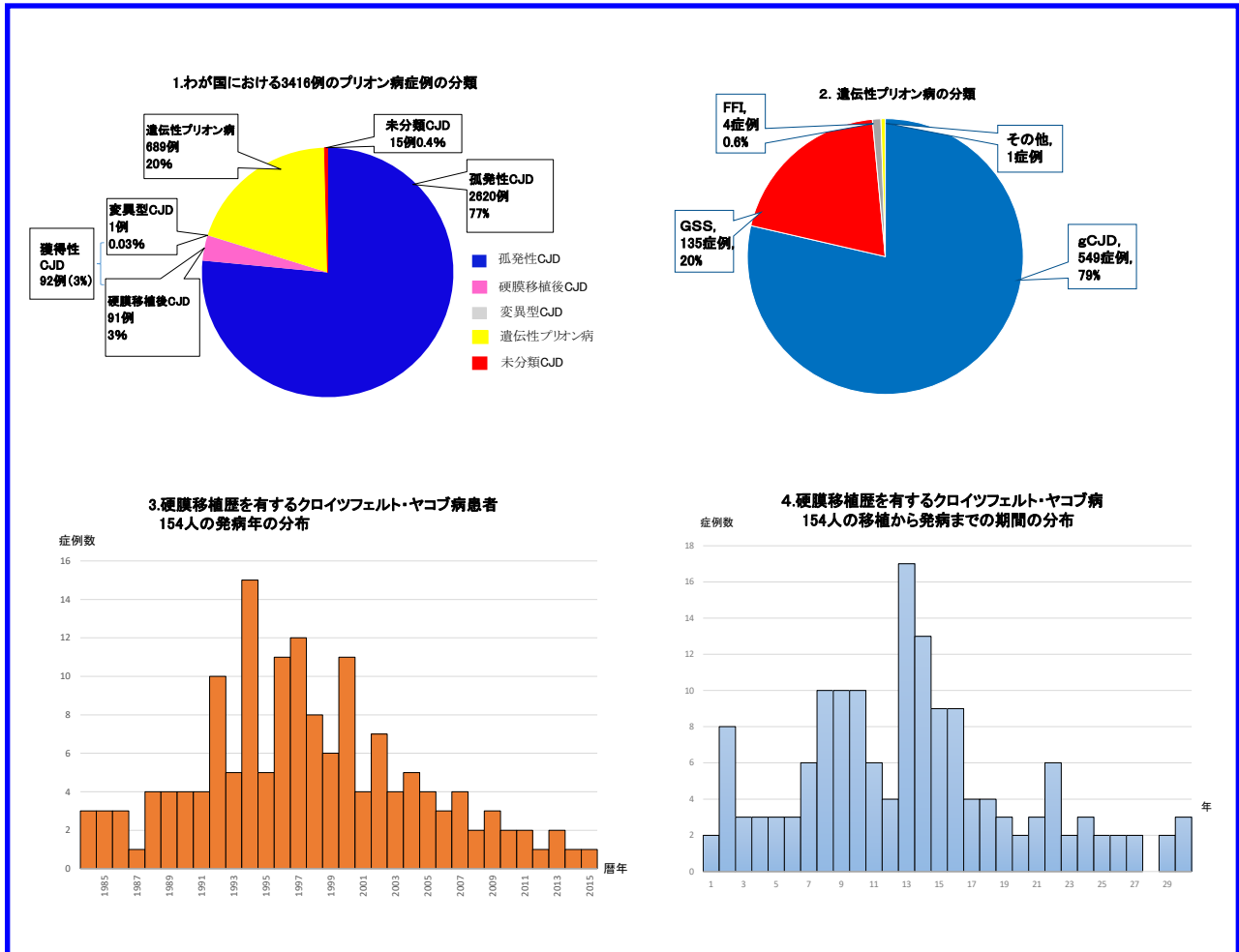
B. Patient 3

解 説

1. 孤発性CJDまたは分類不能のCJDと診断されている症例の中には、硬膜移植を伴わない脳外科手術歴があり、CJD-MMiKと同様の非典型的な臨床症候、病理所見、プロテアーゼ抵抗性PrPを呈する症例が存在する。
2. プリオン蛋白遺伝子コドン129多型がMMで頭部MRI DWIで両側視床に高信号を認めることがCJD-MMiKの診断マーカーとなる可能性がある。

わが国のプリオン病のサーベイランス結果(～2018年9月)

研究分担者：国立精神・神経医療研究センター 水澤 英洋

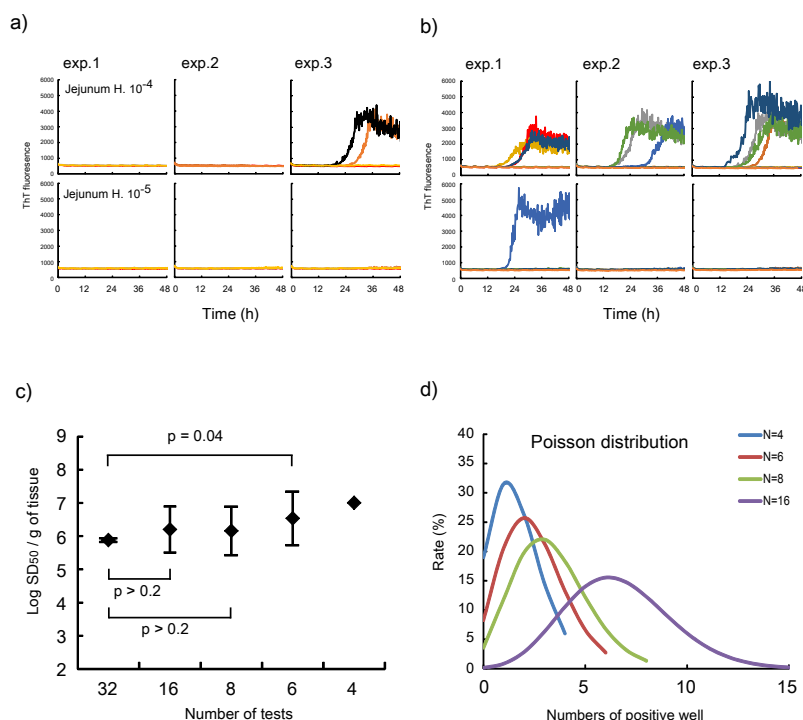


解 説

- 1 CJDサーベイランス委員会は、平成11年4月1日から平成30年9月14日までに合計3416例のプリオン病を同定した。病型別にみると孤発性CJDが2620例(77%)、遺伝性プリオン病が689例(20%)、硬膜移植後CJDが91例(3%)、変異型1例(0.03%)であった。
- 2 遺伝性プリオン病の変異別頻度は、V180I、P102L、E200K、M232R、他の順であった。
- 3 硬膜移植後CJDの発生は減少傾向にある。硬膜移植後から発症までの年数の最長は30年であった。

prion seeding activity定量法の妥当性検討

研究分担者：長崎大学大学院医歯薬総合研究科感染分子解析学 西田教行



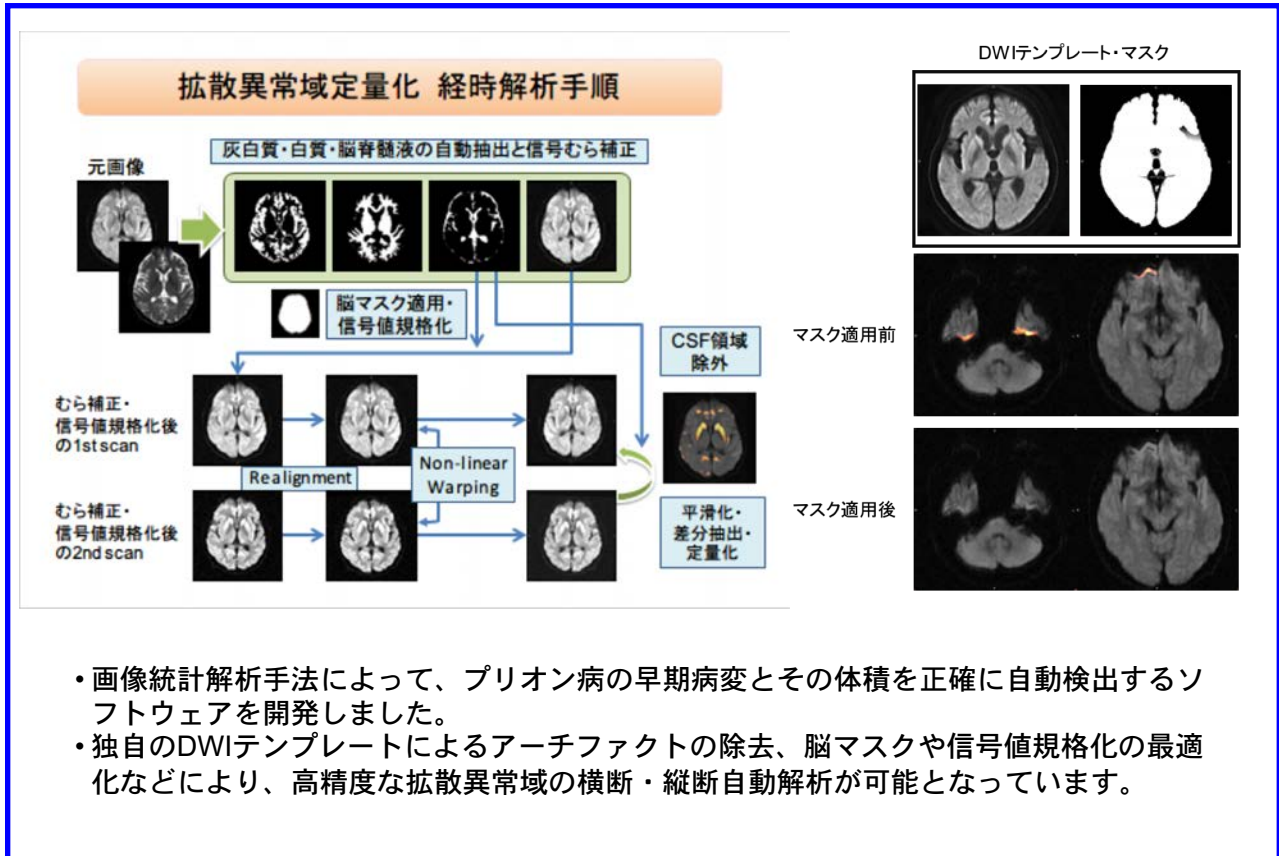
•Statistical reliability of numbers of the test. Diluted jejunum homogenates (upper 10⁻⁴, lower 10⁻⁵) from sCJD patient 2 were analyzed seeding activities in three experiments with a) 4, or b) 8 replications by RT-QuIC, which were monitored ThT fluorescence during 48 hours. c) The positive reaction in numbers of 32, 16, 8, 6 and 4 replications were calculated Log SD50/g of tissue. Data shows mean ± SD of three independent experiments and indicates p-value of the significance t-test. d) The reliability of statistical significance based on poisson distribution was calculated from the number of positive wells in N=32. The confidence level (CL) of 95% was achieved with more than 8 replications.

解 説

- (方法) 各種臓器を冷凍保存後、ビーズショッカーを用いて10%乳剤を作成し、粗遠心後の上清の10倍希釈系列を作成した。限界希釈のサンプルを96-well plateに分注した。RT-QUICはヒトリコンピナントPrP 23-230 129Mを基質として使い、TECAN Infinite 2000にて行い、種々の条件で陽性率を求めポワソン分布モデルとの比較検討を行った。
- (結果) sCJD患者の小腸組織乳剤の10⁻⁴および10⁻⁵希釈サンプルを用いてRT-QUICを行った。陽性well数を母数32、16、8、6、4のそれぞれでカウントし、SD50を求めた。各臓器のSD50を求めるにはN=8以上にてconfidential level95%であることがわかった。
- (考察) 孤発性プリオン病患者の場合、過去の動物実験の結果から感染性異常プリオン蛋白は中枢神経系に限局すると考えられてきたが、脳の100分の1~1000分の1程度の微量のプリオン活性が各種末梢臓器にも認められる。微量な活性を正確に定量的に評価するには、希釈サンプルを最低N=8用いて陽性率を求める必要があることがわかった。

プリオン病早期病変の高精度自動定量化ソフトウェアの開発

研究分担者：岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場MRI診断・病態研究部門 佐々木真理



解 説

1. 本研究班でこれまで個別に検討してきた、プリオン病早期病変の拡散異常域の定量化手法の各モジュールを繋ぎ合わせ、単一のソフトウェアを開発しました。
2. 本手法によって、各施設で簡便に早期プリオン病患者の拡散異常域の定量評価を横断的、縦断的に高精度に行うことが可能になりました。
3. 本手法によって、プリオン病の早期病変を簡便に正確かつ客観的に捉えることができ、本症の診断基準を策定・改訂する上で有効な指標となることが予想されます。

プリオン病の二次感染予防に関する研究

研究分担者： 東京大学医学部附属病院 齊藤延人

手術器具等を介した、プリオン病の二次感染リスクに関して調査するため、CJDインシデント委員会として活動。診療ガイドラインの策定・改訂」を目的としている。

インシデント事例フォロー状況

事例	CJD診断時期	告知対象者	事例	CJD診断時期	告知対象者
1	平成16年6月	11名	10	平成21年7月	50
2	平成16年8月	10名	11	平成23年9月	60名
3	平成17年10月	12名	12	平成24年2月	58名
4	平成18年10月	7名	13	平成24年5月	5名
5	平成18年9月	0名	14	平成26年月	15名
6	平成13年6月	2名	15	平成27年1月	27名
7	平成15年3月	22名	16	平成26年12月	23名
8	平成18年3月	21名	17	平成27年9月	10名
9	平成20年1月	5名			

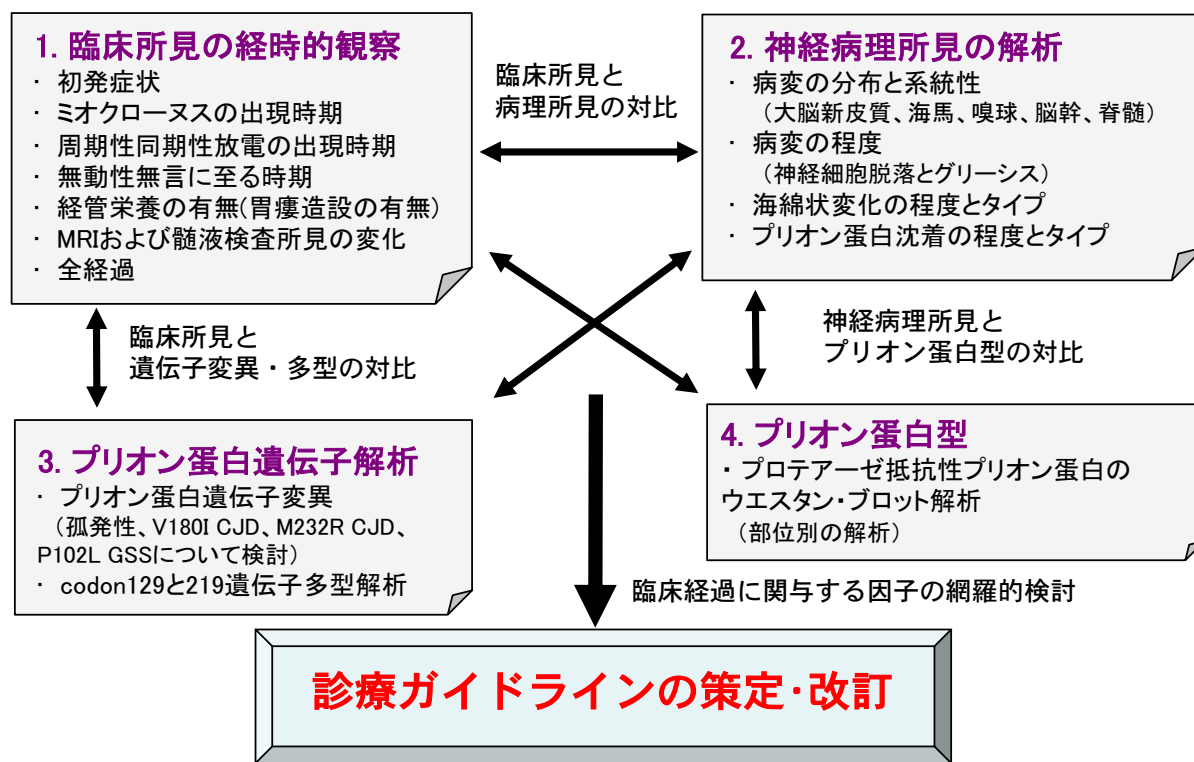
解説

- 平成29～30年は新規のインシデント事案はなかった。インシデント可能性事案が2例あったが、当該病院の手術機器の滅菌方法を詳細に確認し、きちんと、2008年のプリオン病感染予防ガイドラインに準拠しており、インシデント事案ではないと判断した。
- これまでに17事例がフォローアップの対象となっている。このうち今年度末までに7事例の10年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、二次感染の発生はない。

クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床経過に関する検討

研究分担者：愛知医科大学 加齢医科学研究所 岩崎 靖

診療ガイドラインの策定・改訂のために、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)患者の臨床所見、検査所見を経時的に観察し、神経病理所見、プリオン蛋白遺伝子、プリオン蛋白型も含めて網羅的に対比検討する。

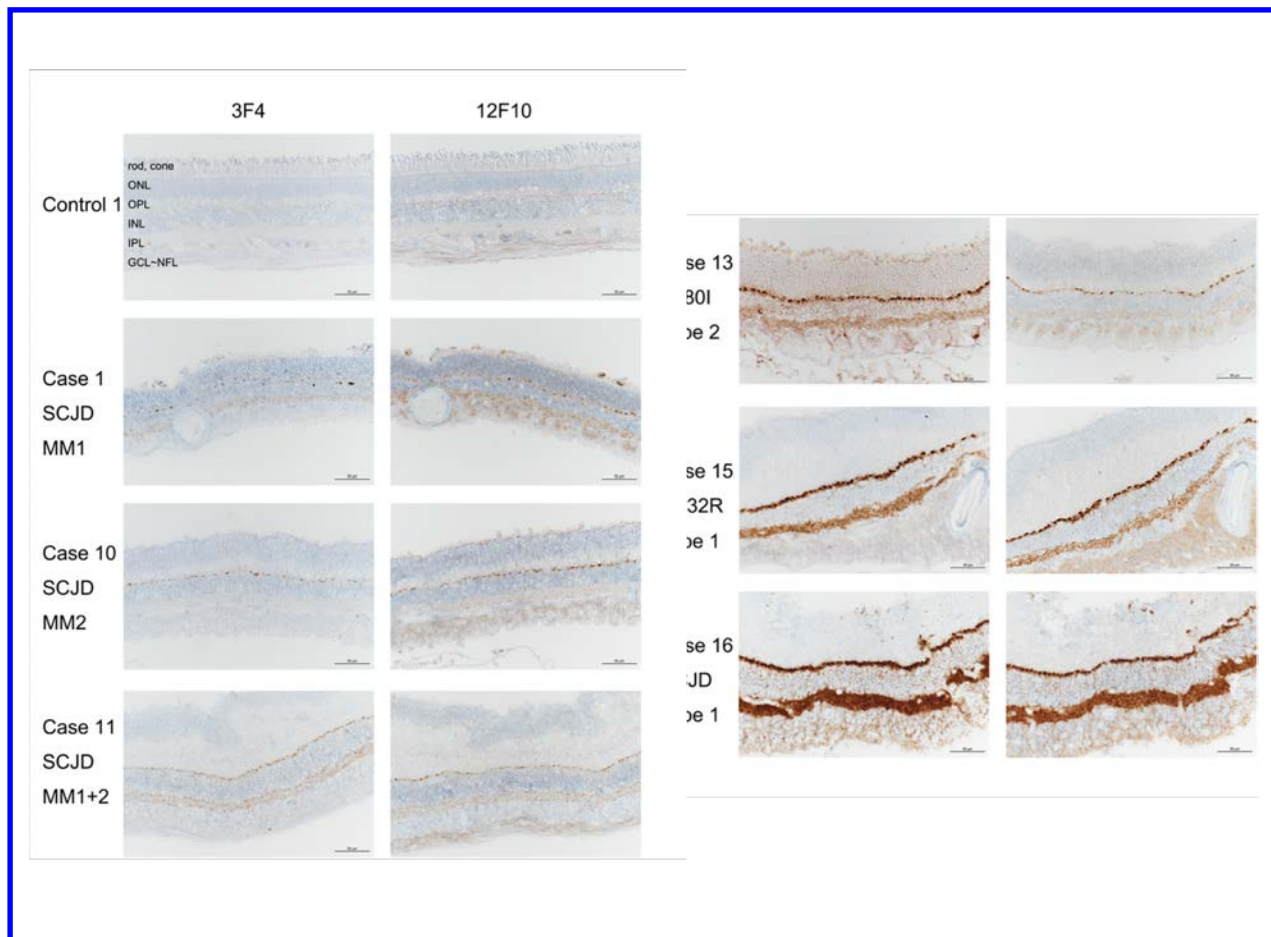


解説

1. CJD患者の臨床症状と画像所見、検査所見を経時的に観察し、発症から死亡までの自然経過を明らかにする。
2. 長期生存例が多い本邦CJD症例の、生存期間に影響する因子を明らかにする。
3. 有効性が期待される薬剤の治療効果検討の際の、基礎データとして利用する。

PrP^{res}は様々な病型のプリオン病に沈着する

研究分担者：埼玉医科大学国際医療センター 高尾昌樹



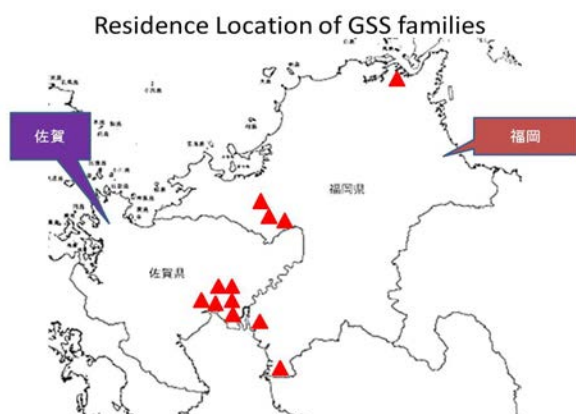
解 説

1. 孤発性、遺伝性のプリオン病の網膜には、プリオンタンパクが沈着する。
2. 感染対策、診療ガイドラインの策定・改訂、症例登録への貢献。

プリオン病の治療薬開発研究に向けた臨床疫学研究

研究分担者：福岡大学医学部神経内科学 坪井義夫

福岡・佐賀地区のGSS家系研究

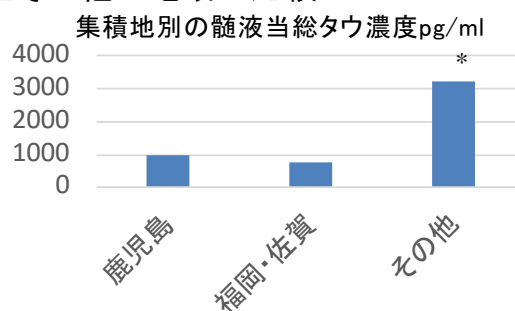


- ◆ 全国で発症した10例を超えるGSSのうち約半数が九州地区で発症しており特に福岡－佐賀地区・鹿児島が多い。
- ◆ 出身地まで含めると約7割が九州関連の発症であり、その登録数は増加している

集積地（福岡・佐賀、鹿児島）とその他の地域の比較

集積地別の発症年齢・罹病期間

	鹿児島 (N=14)	福岡・佐賀 (N=18)	その他 (N=9)
発症時年齢 (年)	55.9±5.9	58.7±7.7	55.4±8.9
罹病期間 (月)	57.5±34.0	56.7±25.0	43.7±24.3



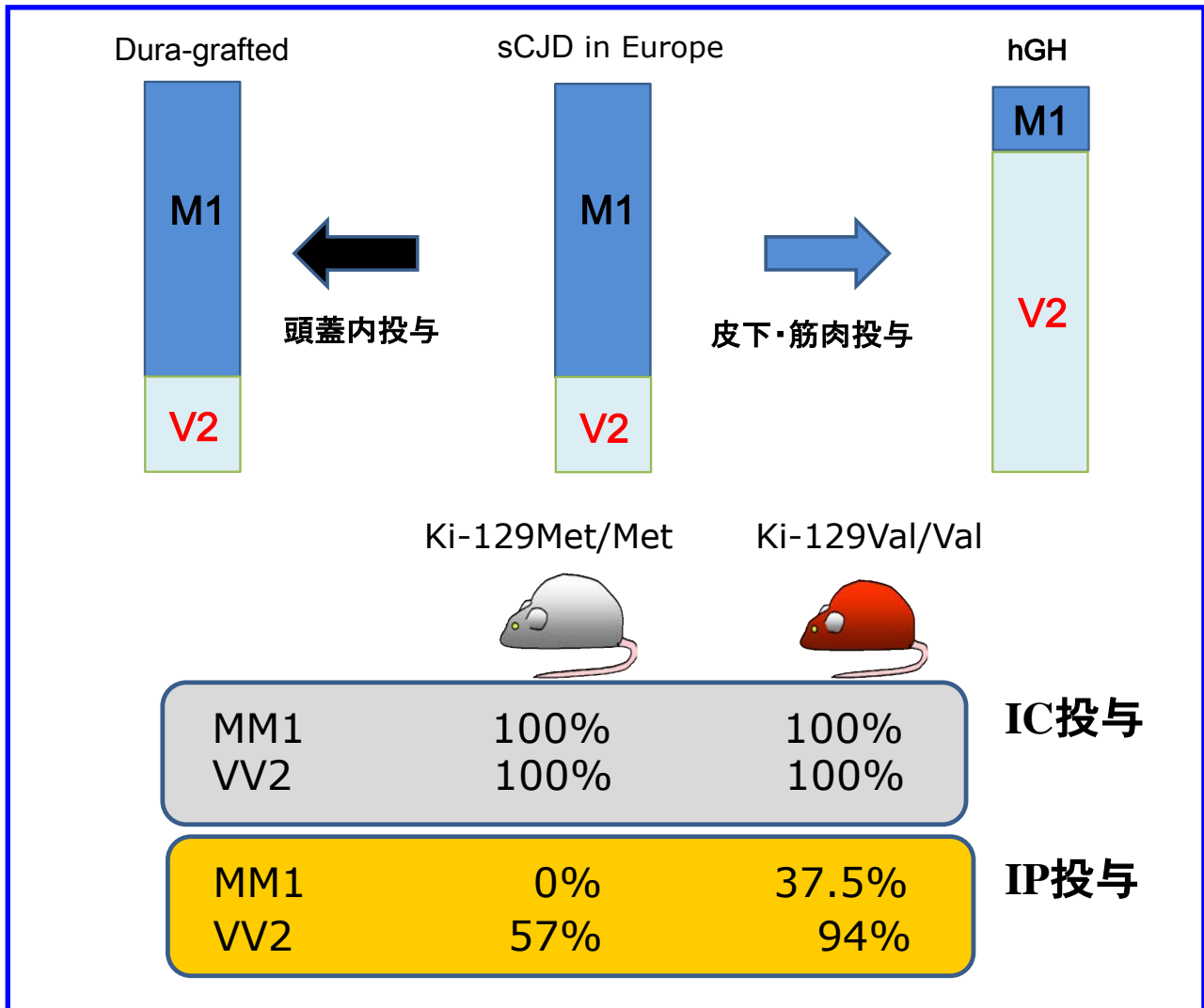
*: p=0.01, vs. 福岡・佐賀

解説

- ・ 九州地区（福岡・佐賀および鹿児島）にGSSの集積地がある
- ・ 地域による臨床症状は九州地区以外のGSS発症者はやや罹病期間が短く髄液中の総タウ濃度が高い傾向にある
- ・ 遺伝的背景が異なる可能性が考えられた

プリオンは、感染ルートによって感染性がことなる

研究分担者：東北大学大学院医学系研究科 北本哲之



解説

1. 同じヨーロッパの孤発性CJD由来だが、硬膜移植と成長ホルモン製剤では感染したプリオン病の種類が全く異なる。
2. 末梢ルート感染と頭蓋内ルート感染で感染性が異なる可能性が出てきた。
3. 感染実験を行うと、頭蓋内(IC)ルートでは全て100%感染したが、腹腔内(IP)ルートでは、MM1の感染成功率が低いことが明らかとなった。

MM2視床型孤発性Creutzfeldt-Jakob病の臨床像

研究分担者：金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学(神経内科) 濱口 毅

「診断基準の策定・改訂」、「診療ガイドラインの策定・改訂」に関する研究

MM2視床型孤発性Creutzfeldt-Jakob病 (sCJD) 症例と他の病型のsCJD症例との比較

	MM2-thalamic type sCJD	Other types of prion diseases	p
Patient (n)	9	188	
Sex, female (%)	11.1%	55.9%	0.013
Age at diseases onset (years)	56.4 ± 10.1	69.3 ± 9.6	0.001
Disease duration (months)	18.6 ± 6.4	8.6 ± 10.8	<0.001
PSWCs on EEG, % (n)	0 (0)	84.2 (154)	<0.001
Hyperintensity signals on MRI, % (n)	11.1 (1)	97.3 (180)	<0.001
Positive CSF 14-3-3 protein, % (n)	16.7% (1)	86.5 (115)	<0.001
Higher concentration of CSF tau than 1300 pg/ml	0 (0)	91.5 (108)	<0.001

*Disease duration: duration between the onset of CJD and the appearance of the akinetic mutism or death in the patients who died without akinetic mutism, PSWCs: periodic sharp-wave complexes, EEG: electroencephalogram, CSF: cerebrospinal fluid

ヨーロッパのMM2視床型孤発性CJDとの比較

	Patients in Japan	Patients in Europe ¹
n	9	13
Sex, female (%)	11.1%	53.80%
Age at diseases onset (years)	56 (40-65)	43 y.o. (24-80)
Disease duration (months)	19 (13-30)	30 (7-96)
PSWCs on EEG, % (n)	0% (0/9)	7.7% (1/13)
Hyperintensity signals on MRI, % (n)	11.1% (1/8)	9.1% (1/11)
Reduction of CBF or hypometabolism in bilateral thalamus	80% (4/5)	71.4% (5/7)
Positive CSF 14-3-3 protein, % (n)	16.7% (1/6)	0% (0/13)
Higher concentration of CSF tau than 1300 pg/ml	0% (0/4)	12.5% (1/8)
RT-QuIC in CSF, % (n)	ND	60% (3/5)

日本及びヨーロッパともに高い頻度で両側視床の脳血流または糖代謝の低下を認めている。

1. Parchi P, et al. Ann Neurol 2019

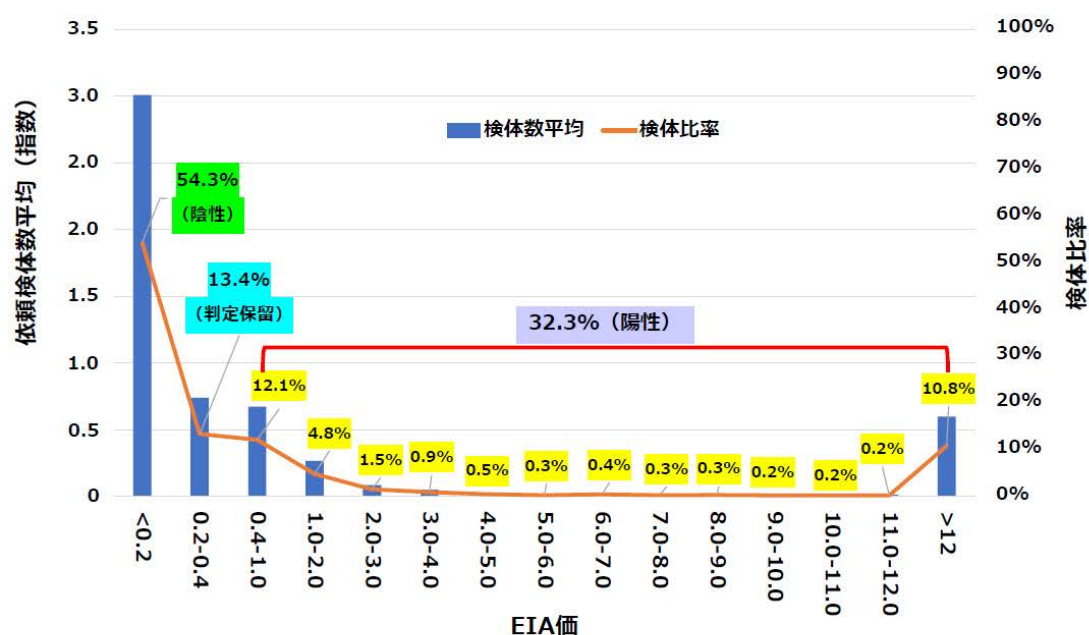
解説

1. MM2視床型孤発性CJDはそれ以外の孤発性CJDと比較して、男性が多く、発症年齢が若く、罹病期間が長く、脳波上のPSDの出現頻度や頭部MRIでの高信号の頻度、脳脊髄液14-3-3蛋白の陽性頻度、脳脊髄液タウ蛋白の陽性頻度が低かった。
2. 両側視床の脳血流または糖代謝の低下が臨床診断マーカーとなる可能性がある。

「診断基準の策定・改訂」を目的とした、SSPE患者における 髄液中麻疹抗体価(EIA価)の検討

研究分担者：福島県立医科大学医学部小児科学講座 細矢光亮

髄液麻疹抗体価(EIA法)測定結果 (2000年-2017年のS社への依頼検体)



SSPE患者13例の診断時の髄液EIA価は全て12以上

解 説

1. SSPE診断において髄液中麻疹特異抗体価の明確な基準がない。
2. 「SSPEサーベイランス2007」の内、SSPE診断時に髄液中EIA価を測定していた10例、当科で治療中のSSPE患者3例について、2000年から2017年に株式会社エスアールエル(S社)に髄液中IgG(EIA価)測定を依頼された検体(背景不明)の集計結果と比較検討した。
3. SSPE患者の診断時の髄液EIA価は全て12以上(EIA価)であった。

亜急性硬化性全脳炎における髄液麻疹抗体価陽性基準の検討

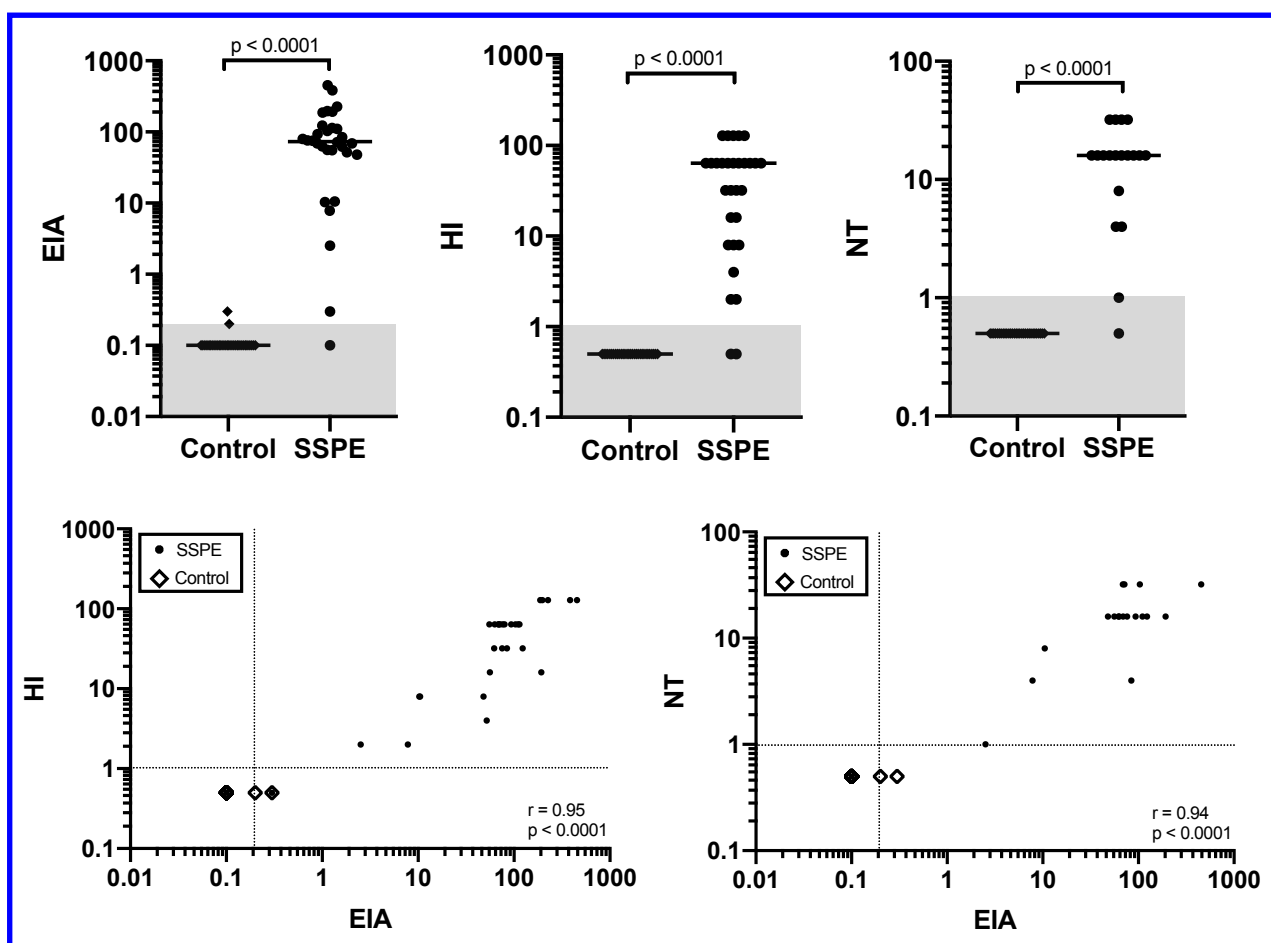
研究分担者：山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座 長谷川俊史

研究協力者：山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座 松重武志

鼓ヶ浦こども医療福祉センター小児科 市山高志

Department of Pediatric Neurology, Hacettepe University Faculty of Medicine

Banu Anlar



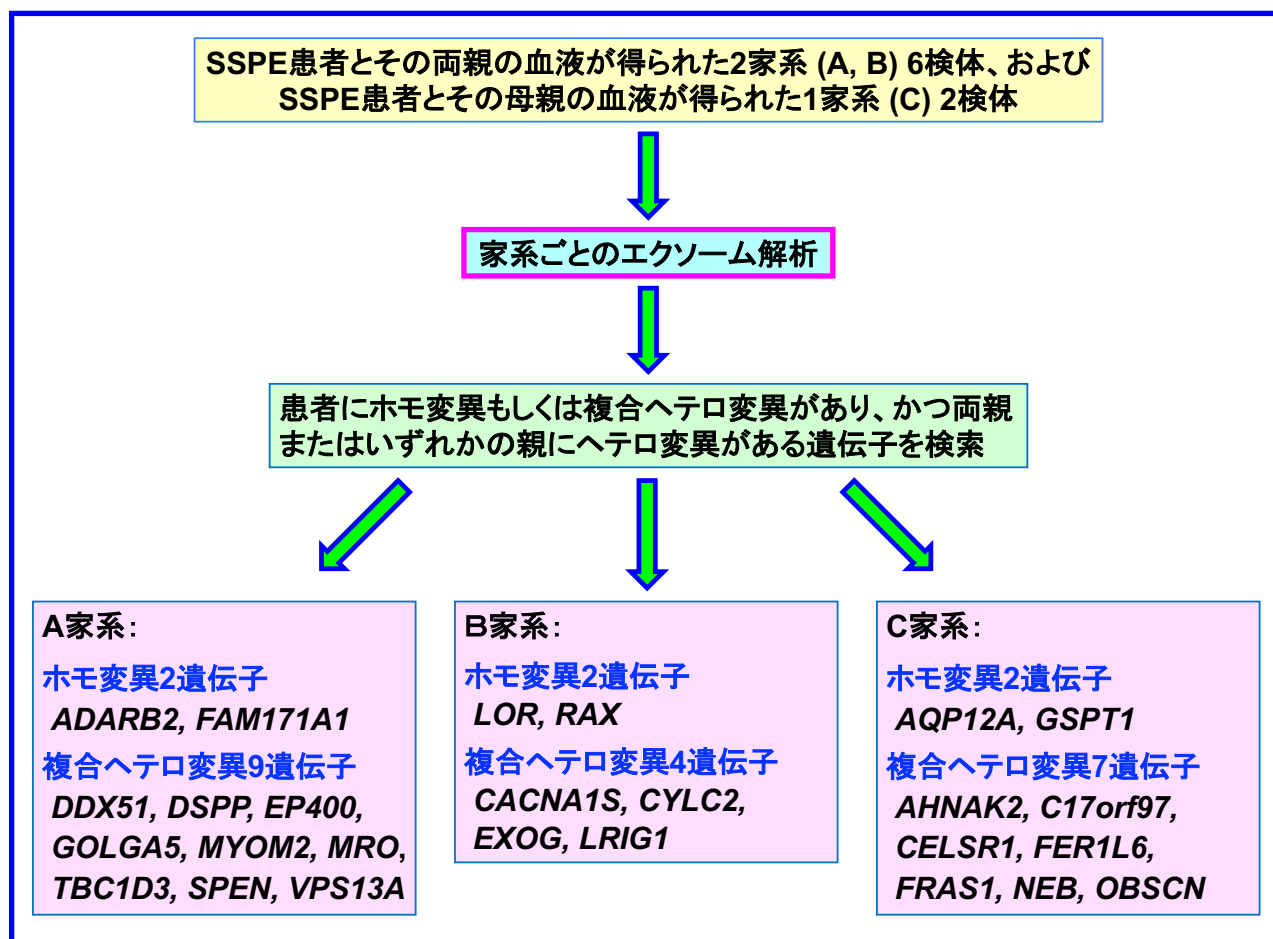
解説

1. EIA法は他の検査法に比して感度が高い。
2. EIA法では, SSPE群のほとんどは測定上限 (12.8) を超える高値だが, 陰性～境界域を少数認め, 疑わしい症例は再検査が必要である。
3. 一方, 対照群でも境界域を示す症例を認め, 偽陽性を避けるためにはEIAのカットオフ値を0.4以上にする必要がある。

SSPE患者と両親のエキソーム解析による疾患感受性候補遺伝子の検索(第2報)

研究分担者: 産業医科大学小児科 楠原浩一

研究協力者: 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 石崎義人



解説

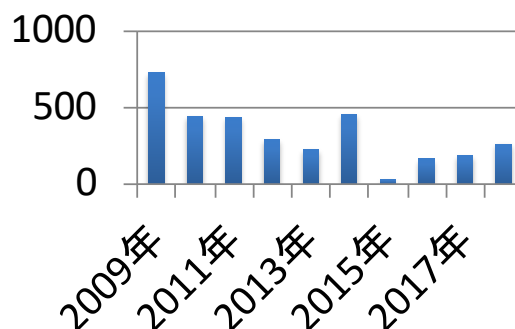
1. SSPE患者3名を含む3家系8検体の家系ごとのエクソーム解析を行った。
2. 患者にホモ変異もしくは複合ヘテロ変異があり、かつ両親またはいずれかの親にヘテロ変異がある遺伝子を検索した。
3. 昨年度に報告した*CCDC150*遺伝子に加えて新たに20のSSPE疾患感受性候補遺伝子を見出した。
4. これらの遺伝子について変異/多型の関連解析を行うことにより、SSPEの新たな疾患感受性遺伝子を明らかにすることができるものと思われる。

本研究は、「SSPEの診療ガイドラインの策定・改訂」に関連した研究である。

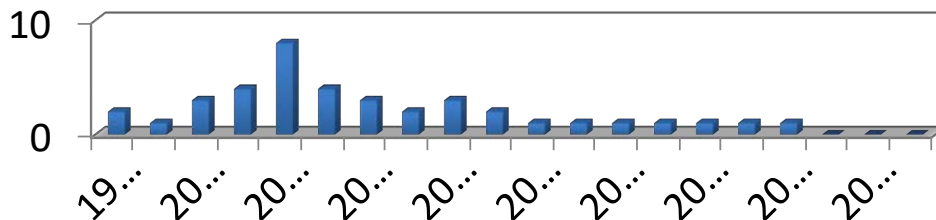
麻疹の後の亜急性硬化性全脳炎に注意

研究分担者：熊本大学医学部附属病院小児科 野村恵子

麻疹累計報告数



リバビリン治療を開始した亜急性硬化性全脳炎類計数



解 説

1. 亜急性硬化性全脳炎のガイドライン改訂に伴う調査で、亜急性硬化性全脳炎の発症数は減少しているが、近年、麻疹の発症数は増加傾向にある。
2. 亜急性硬化性全脳炎の初期症状は発達障害と類似しているため、早期診断には注意が必要。
3. 予防手段として麻疹ワクチンの接種が重要。

亜急性硬化性全脳炎の疫学調査

研究分担者：東京大学医学部小児科 岡 明

亜急性硬化性全脳炎 全国サーベイランス調査

目的:本疾患の新規患者の発生状況の把握
本疾患の現状での臨床経過

サーベイランス2017
(前回2012年に実施 5年後の実態調査)

一次調査

全国小児神経医療機関
全国神経内科医療機関
計1595施設

目的 全国の患者数の把握
新規発症の状況

一次調査
回答率65%

・全国で66名の患者が確認
・2012年以降の発症と報告されたのは8名

我が国では麻疹対策は効果を挙げ、海外からの持ち込みによる麻疹の発生のみになっている。
亜急性硬化性全脳炎は乳幼児期の麻疹の罹患後、時間をおいて発症するために、わが国ではまだ依然として新規患者が発生している。
今後二次調査として新規発症の実態と、長期の罹患期間を経ている患者の健康状態や必要な医療的ケアの状況を調査する。

解 説

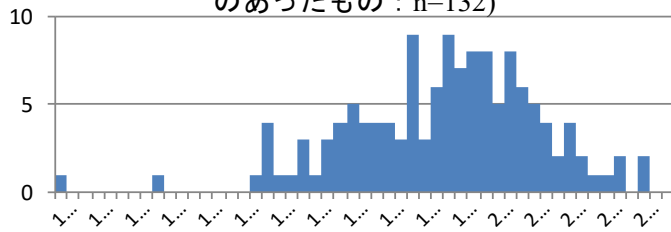
1. 我が国は厚生行政として麻疹の撲滅に取り組んでいるが、麻疹感染後に発症する亜急性硬化性全脳炎の新規発生は継続している。
2. 小児科小児神経科医療機関・神経内科医療機関1595施設に一次調査書を郵送にて送付し、1036通の回答を得た(回答率65%)。全国で66名の患者が確認され、このうち、2012年以降の発症と報告されたのは8名で、引き続き新規発症があることが確認された。現在二次調査を実施中である。

亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の発生状況に関する研究

研究分担者：国立感染症研究所感染症疫学センター 砂川富正

「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」

・ 特定疾患治療研究事業データの分析（全国）
SSPE発症年（2003年度以降にデータ入力
のあったもの：n=132）



同事業臨床調査個人票データベース（2016年5月時点）の管理本体における更新が2018年末まで滞っている

聞き取りによる、複数の新規発症例に関する情報あり

↓
現在確認中

積極的症例探査の実施により下記調査の更新を実施予定（2019年度）

（右図：結果は暫定）

沖縄県で流行時の推計麻疹患者数・SSPE発症者数：

1990年：16,500人・9人

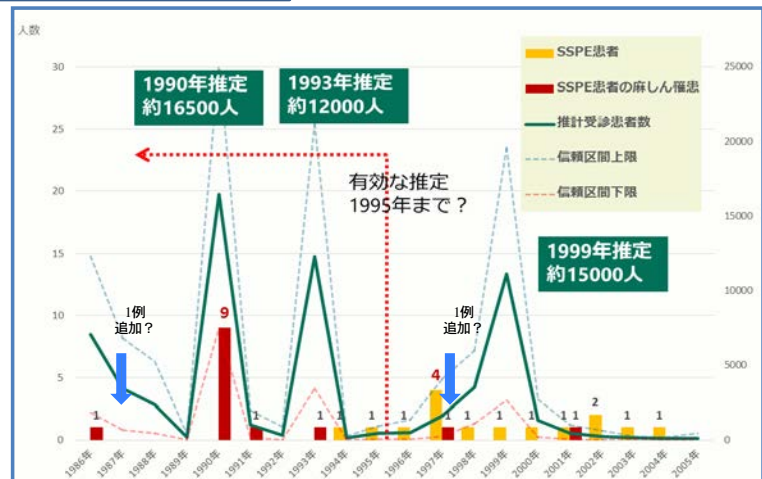
（10万人当たり**54.5**人）

・・・麻疹1,833人にSSPE1人の発症

1993年：12,000人・1人

（10万人当たり**8.33**人）

・・・麻疹12,000人にSSPE1人の発症

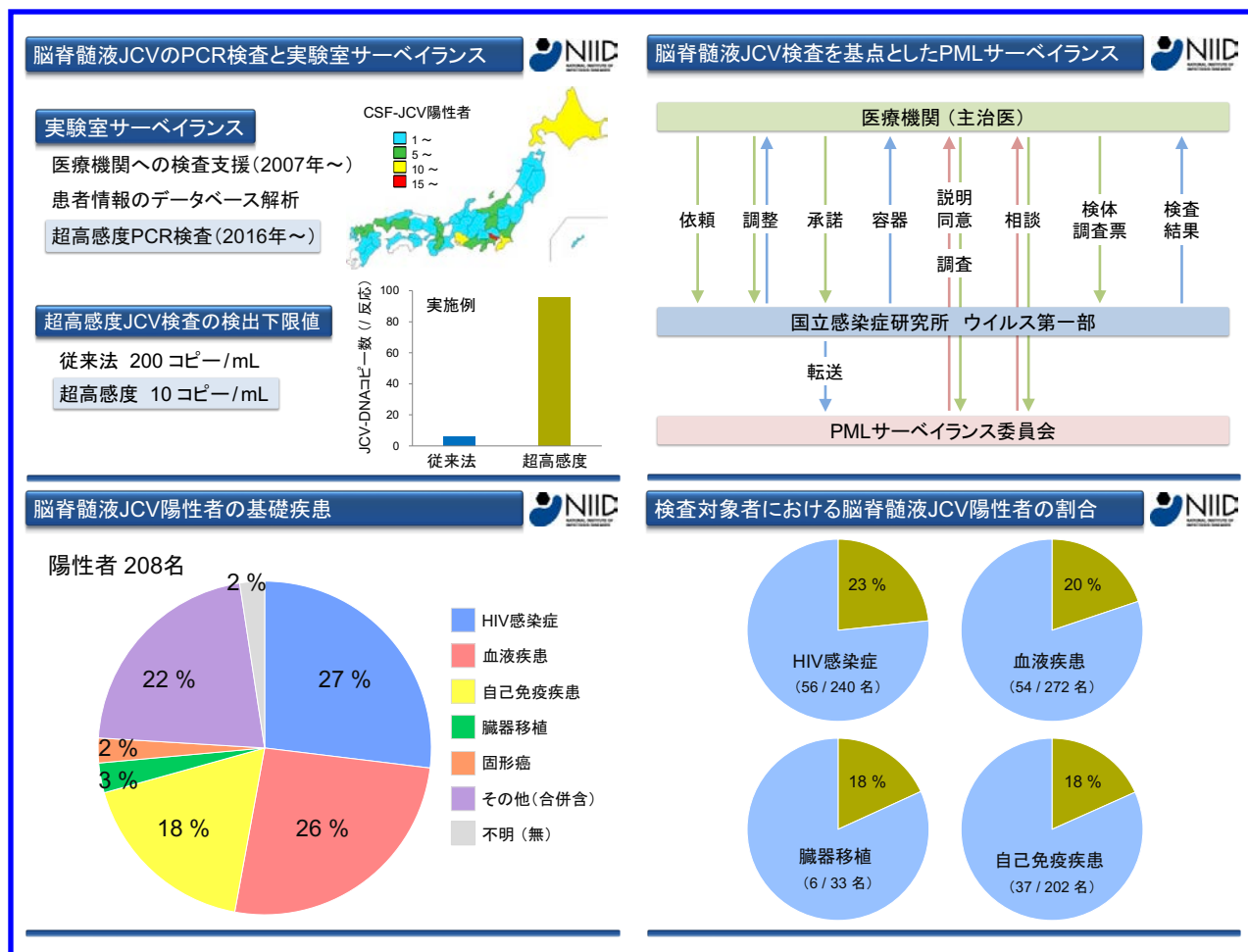


解 説

- ・ SSPE患者発症について、特定疾患治療研究事業データでの監視継続以外に、他の情報源も含めた把握の実施・・・**麻疹排除以降も数十年に渡り継続的に観察する必要**
- ・ 沖縄県における麻疹患者からのSSPE発症割合の分析については、症例に関する情報収集の感度が保たれているかどうか、その検証方法について協議中。精査の上、**流行ごとの分析を実施し、流行ごとに発生頻度が異なる要因の分析も実施予定**

脳脊髄液中のJCウイルス(JCV)の検査支援による 進行性多巣性白質脳症(PML)のサーベイランス

研究分担者：国立感染症研究所ウイルス第一部 西條政幸



解説

1. 医療機関からPMLの診療のための脳脊髄液中JCVのPCR検査を受け付け、PMLの実験室サーベイランスを継続した。平成19～30年度において約1,874件の検査を実施し、208名が陽性を呈した。
2. 近年では、全身性エリテマトーデスや多発性硬化症等の自己免疫疾患を有する患者におけるPMLが増加傾向にあり、今後も注視する必要がある。

「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査

本邦発症PML患者に対する新サーベイランス調査登録システム (平成30年度)

研究分担者：東京都立駒込病院 三浦義治

新規PMLサーベイランス調査登録システム 2018.5-



解 説

- 本研究は「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学臨床調査」に相当し、平成28年より始まったPMLサーベイランス委員会による症例調査登録システムは、平成30年5月より新たな新症例登録システムを開始した。サーベイランス委員会相談登録事務局を駒込病院のままとし、登録データ解析事務局を自治医科大学に移設し、また郵送を中心とする新調査票の利用も始まった。平成30年度は6月に病理小委員会および8月にPMLサーベイランス委員会会議を開催し、29例の症例検討を行い平成30年11月までに144件のPML疑い症例サーベイランス登録が開始され、解析も開始した。

進行性多巣性白質脳症(PML)診療, 1年間の進歩 - 疾患修飾療法関連PMLを中心に -

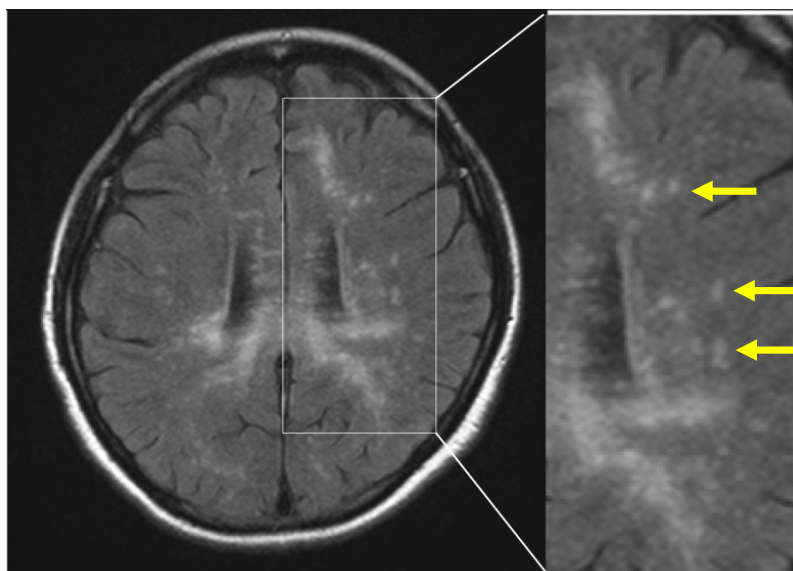
研究分担者：国際医療福祉大学 特任准教授 雪竹基弘

本邦の多発性硬化症(MS)患者における疾患修飾療法関連PMLの発症は

1. ナタリズマブで1名(2016年)
2. フィンゴリモドで4名(2016年2例, 2017年2例)
3. フマル酸での国内発生はないが海外では2018年に1例加わり, 計6例となった.

図. SLEを基礎疾患とするPMLでみられたpunctate lesion.

Ishii J, et al. Intern Med. 2018;57:2727-2734.より改変.



これらの研究は「診療ガイドラインの策定・改訂」に有用である.

解 説

1. 国内でも2016年以降, 複数の疾患修飾療法の薬剤でMS患者にPMLが発生している.
2. ナタリズマブ関連PMLやフマル酸関連PMLのMRIで特徴とされるpunctate lesionは, 本年はSLEを基礎疾患としたPMLの画像でも認められることが報告された.

サーベイランスデータに基づくわが国のPMLの疫学像 (2016年12月 - 2018年9月 データ)

研究分担者：自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 阿江竜介

疾病登録件数：75例 → PML症例：36例

- 【発病年齢】 平均(SD)：62.5(15.3)歳，中央値：66.5歳
- 【性差】 男：16例(44.4%)，女：20例(55.6%)
- 【地域分布】 東京都：6例(16.7%)，岡山県：4例(11.1%)，
千葉県：3例(8.3%)
- 【診断分類】 確実例：32例(88.9%)，ほぼ確実例：3例(8.3%)，
疑い例：1例(2.8%)
- 【基礎疾患】 血液疾患：9例(25.0%)，膠原病：9例(25.0%)，
固形がん：7例(19.4%)，人工透析：3例(8.3%)，
HIV感染症：3例(8.3%)，
- 【死亡までの期間】 死亡者数：10例
死亡時年齢：平均(SD)：67.4(14.6)歳，中央値：68.0歳
発病から死亡までの期間：平均(SD)：22.3(11.3)週
- 【脳生検と剖検】
脳生検：18例(50.0%)，剖検は3例(8.3%)
- 【フィンゴリモド関連PML】
多発性硬化症：3例(8.3%)うち全員にフィンゴリモド投与例
現時点ではナタリズマブを投与されていた症例なし

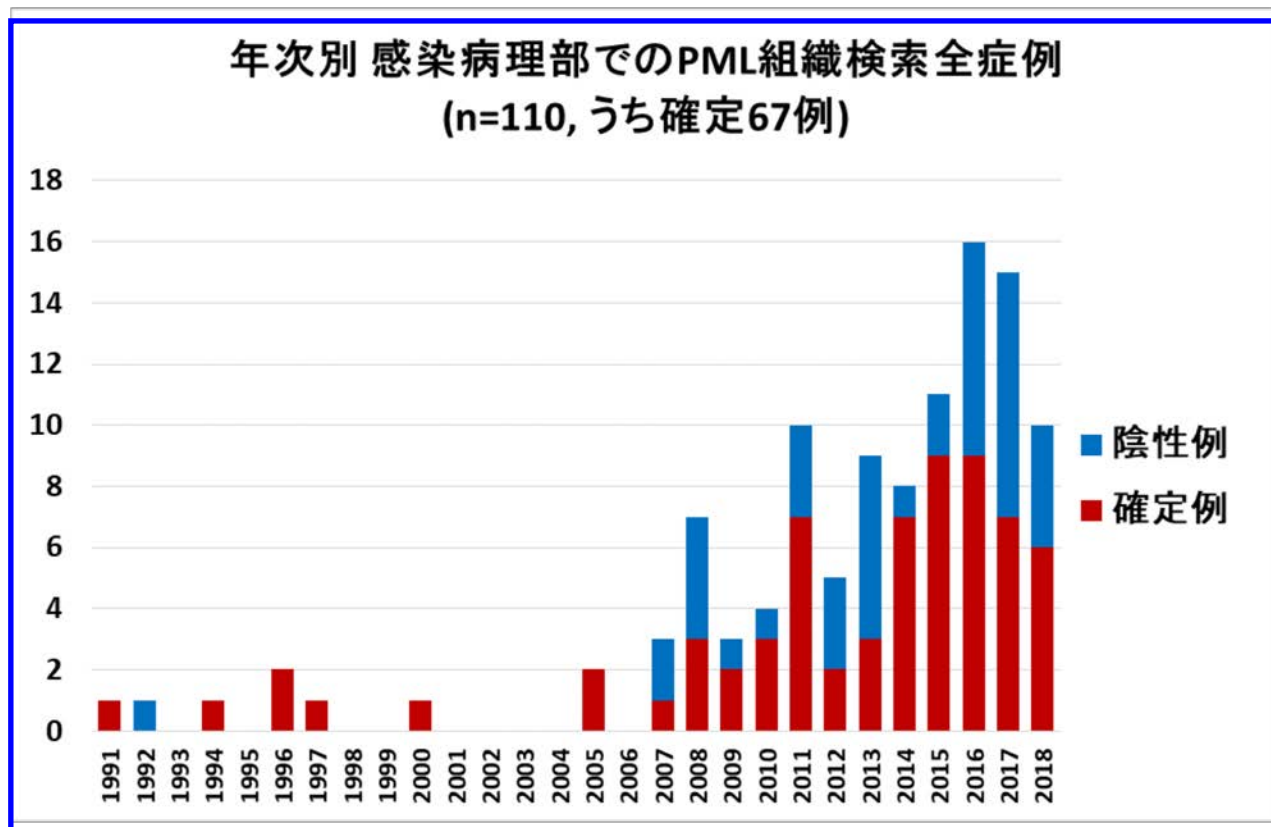
解 説

1. 当該期間中に75例の患者情報の提供があり，そのすべてを研究班内に組織された「PMLサーベイランス委員会」で詳細に検討した結果，36例がPMLと認定されデータベースに登録された。
2. 現在の登録症例数は36例といまだ少ないが，今後は疾病登録システムが整い登録症例が増えれば，より詳細な分析が可能になると推察できる。

国立感染症研究所感染病理部における PMLの病理組織検体の解析

研究分担者：国立感染症研究所感染病理部 鈴木忠樹

研究協力者：国立感染症研究所感染病理部 高橋健太



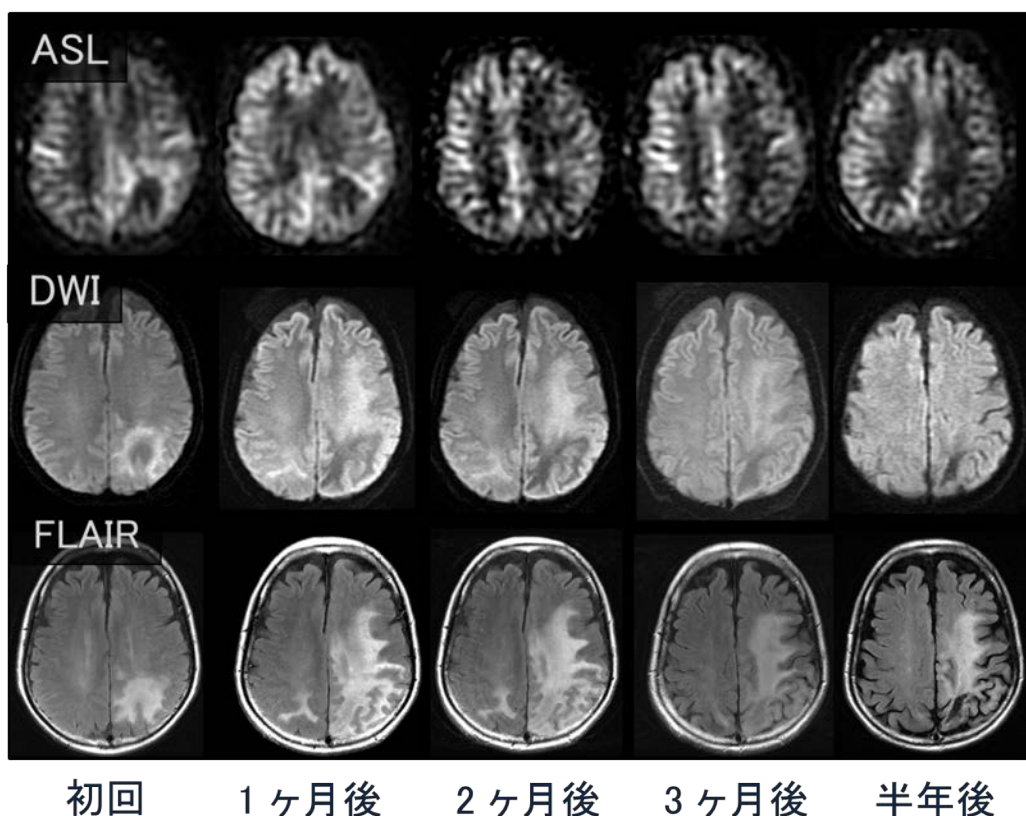
解 説

1. 国立感染症研究所感染病理部では、生検あるいは剖検脳組織を用いて、免疫組織化学を含む形態解析と、組織から抽出したDNAのJCVゲノム検索による遺伝子解析を併用し、検索の精度を高めている。
2. これまでに110例のPMLの検索依頼を受け67例で診断確定されており、平成30年は11月末までに10例の解析を行い、6例で診断が確定され、結果は「PMLの診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学臨床調査」として研究班で情報共有した。
3. 脳脊髄液検索ではJCVが検出限界以下であったが、脳組織からの病理学的解析にてはじめて診断確定された症例も認めた。
4. 「診療ガイドラインの策定・改訂」として、進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン2020作成のために、2017年版ガイドラインの改訂作業を行った。

多巣性白質脳症(PML)を含む遅発性ウイルス感染症の 画像診断の向上に関する研究

研究分担者: 徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野 原田雅史

60歳男性、PML症例

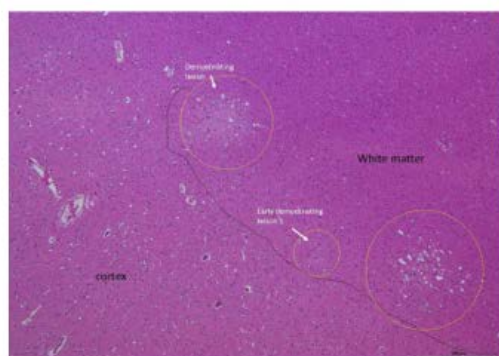


解 説

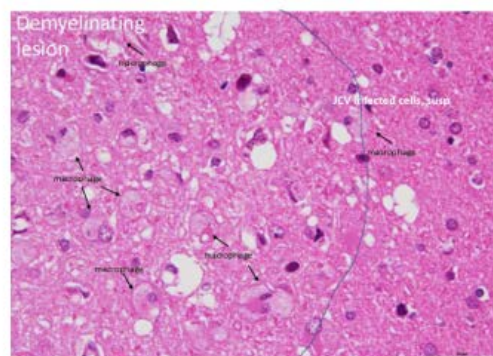
1. PMLの初期には白質病変はDWIで高信号を呈し、ASLでも辺縁の血流の増加が示唆される。
2. 晩期ではDWI及びASLの高信号は低下しており、FLAIRでの高信号が残存する。
3. ASL, DWIの高信号は、PML病変の病勢を反映すると考えられ、予後予測や治療効果の評価に利用できると考えられた。

MRI不応・臨床的無症候性PMLの病理

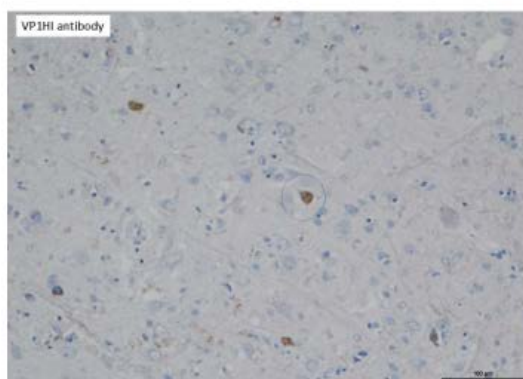
研究分担者：東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 三條 伸夫



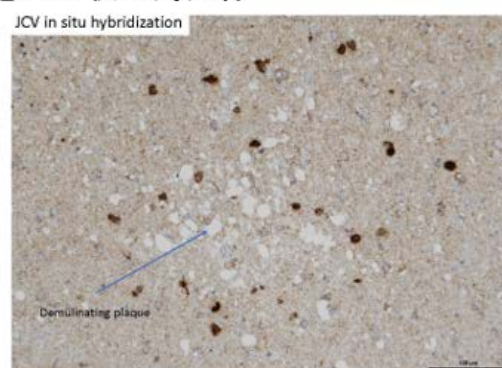
皮髄境界付近の小脱髄巣



脱髄斑周囲の腫大核を有するグリア細胞とdot状の封入体



VP1染色



JCV in situ hybridization

解説

1. 髄液から微量のJCウイルスが検出され、MRI画像ではPML病変がなく、臨床症状も認められない高齢女性の剖検脳を病理学的解析した。
2. 大脳皮髄境界を中心に多数の小脱髄巣を認め(上右図)、脱髄巣周囲には腫大核を有するグリア細胞が散在し、核内にdot状の封入体が見られた。
3. 脱髄巣周囲の細胞はVP1免疫染色、JCV in situ hybridization陽性であった。

髄液14-3-3蛋白陰性のCJD・陽性の免疫介在性脳症の 臨床的比較

研究分担者：埼玉医科大学総合医療センター神経内科 野村 恭一

sCJDにおけるMRI施行までの期間と脳脊髄液検査の関連

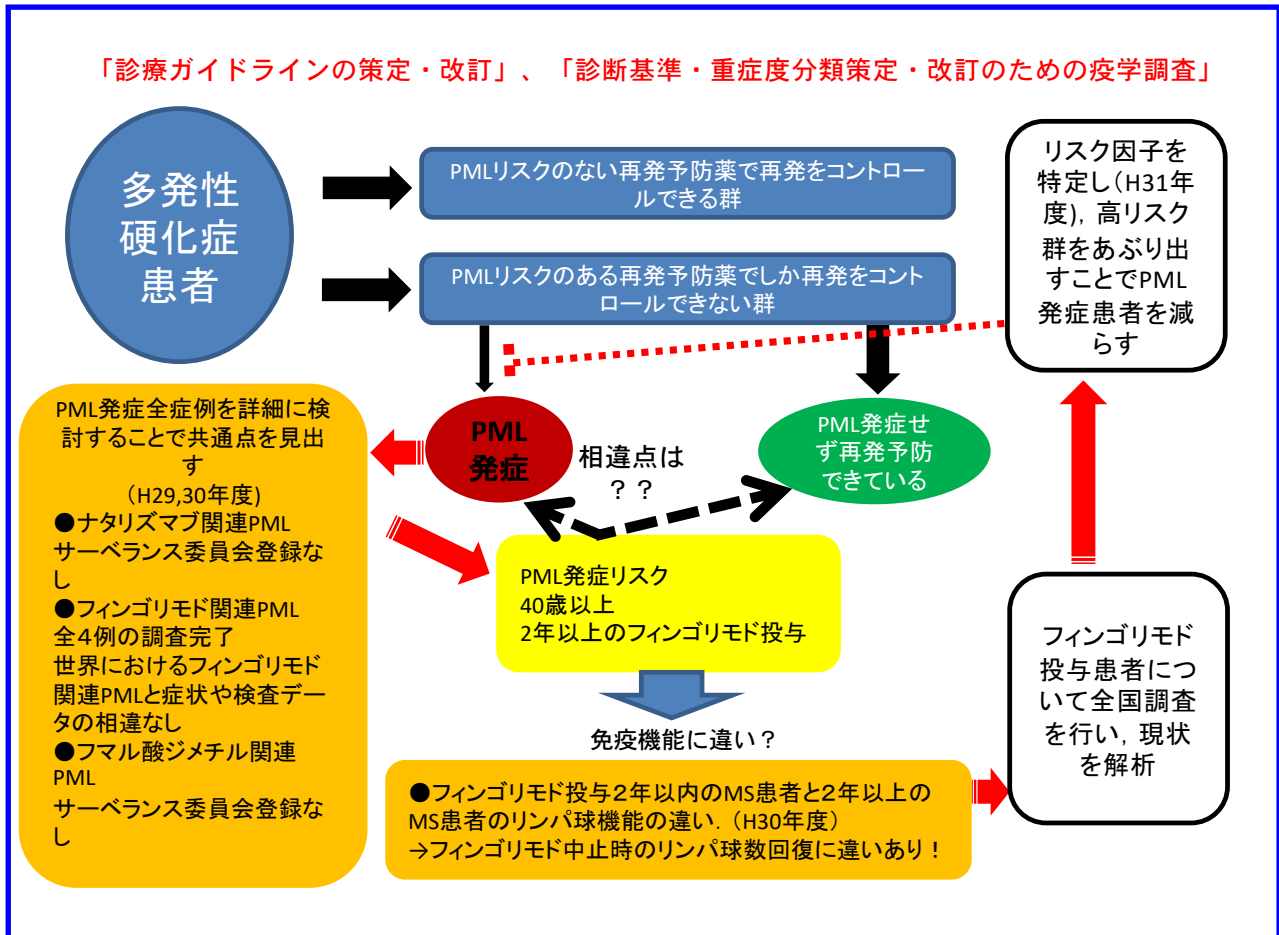
症例(年齢/性)	症状出現からMRIまでの期間(月)	髄液14-3-3蛋白	髄液総tau蛋白	RT-QUIC
1. 69/M	-2	+	+	+
2. 69/M	0.5	ND	ND	-
3. 72/F	0.5	ND	ND	ND
4. 77/F	0.5	-	-	+
5. 72/M	1	ND	ND	ND
6. 63/M	1.5	+	+	+
7. 88/F	1.5	ND	ND	ND
8. 75/M	1.5	ND	ND	ND
9. 56/M	2	+	+	+
10. 67/M	2	+	+	-
11. 70/M	2	+	+	+
12. 70/F	2	+	+	+
13. 74/F	2	+	+	-
14. 84/F	2	+	-	+
15. 85/F	2	-	+	+
16. 49/F	2	+	+	+
17. 67/F (本例Case1)	0.5	-	+	-

解 説

1. 髄液14-3-3蛋白疑陰性のCJDと、疑陽性の免疫介在性脳症を経験した。
2. 症例1は67歳女性、3ヶ月で無動性無言になった。発症から0.5ヶ月時に施行した頭部MRI(DWI)では尾状核と皮質に高信号を認めたが、髄液14-3-3蛋白とRT-QUICは陰性であった。
3. 症例2は78歳男性、幻覚妄想、半側空間無視が出現した0.5ヶ月時に施行した頭部MRI(DWI)で右頭頂後頭部皮質に高信号を認め、髄液14-3-3蛋白・総tau蛋白ともに陽性であったが、ステロイドパルス療法で症状は改善した。
4. 表は本邦の多施設におけるMRIの検討である。MRI施行までの期間が短い場合でもQUIC法は陽性になりうる。
5. CJDの診断は包括的に行われる必要性があることを再認識した。

多発性硬化症再発予防薬関連 進行性多巣性白質脳症サーベイランス

研究分担者：国立病院機構医王病院 高橋和也



解説

1. 多発性硬化症は若年者に発症しやすい中枢神経系の自己免疫疾患であり患者数が増加している。
2. 近年再発予防薬が数種類開発されており有効性を認めているが、致命的な疾患であるPMLを発症する患者が特に日本人で多い傾向にある。
3. サーベイランスに登録された多発性硬化症再発予防薬関連PMLの詳細を検討することでPML発症のリスク因子を特定する(H29,30年度)。
4. 今後の投薬適応基準を適正なものに変更すること(H31年度)でPML発症を抑制することができる。

[IV] 平成 30 年度活動状況

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班

平成 30 年度 第 1 回 進行性多巣性白質脳症（PML）サーベイランス委員会
病理症例検討会

議事録

日時：平成 30 年 6 月 2 日（土）10：00～14：00

場所：都立駒込病院 本館 2 階会議室2

〒113-8677 東京都文京区本駒込 3 丁目 18 番 22 号

出席者：

PMLサーベイランス委員会委員：三浦義治（委員長）、岸田修二、船田信顕、鈴木忠樹、高橋健太、
浜口 毅

陪席者：石橋賢士（都立駒込病院非常勤医師、東京都健康長寿医療センター神経画像研究チーム研究員）

（敬称略、順不同）

議事

[1] 「PML サーベイランス委員会」 委員長挨拶（三浦義治）

「PML サーベイランス委員会」委員長の三浦義治が挨拶を行った。8 月の第一回 PML サーベイランス委員会の準備のために病理標本のある症例について検討を行うことについて説明があった。

[2] 症例検討（座長：三浦義治）

E0209/F0007: SLE 加療中に発症した症例。脳脊髄液 JCV DNA PCR 陰性例。脳生検検体の検索では組織学的に PML に特徴的な組織形態所見（脱髄、腫大核を有するオリゴデンドログリア、異型の強いアストロサイト）を認め、JCV タンパク質の免疫染色陽性。さらに脳組織 PCR において JCV DNA 陽性であり、病理学的に definite PML と診断。

画像所見上は、PML 以外の病変（血管炎、CNS ループスなど）も合併していることが推測される。この場合、診断基準上の「他疾患を除外できる」についてはどのように考えるか。また、合併病変について PML サーベイランス患者調査票やデータベース上にどのように記載するかについて議論があり、次回の PML サーベイランス委員会にて検討することとなった。

新しい PML サーベイランス患者調査票を使用するに当たって、新たにサーベイランス番号が付くことになった。自治医科大学から調査依頼書類が送付されるときにサーベイランス番号が付くことになる。以前に検討した症例についても、新たにサーベイランス番号が付く予定である。移行期間の間は、これまでのサーベイランス番号（E0209）、駒込病院受付番号（F0007）、サーベイランス番号の 3 つの番号が付くことになる。

E0208/F0008: CD4 陽性リンパ球減少症に PML を合併した経過約 10 年の 66 歳男性剖検例。発症当時の脳脊髄液 JCV DNA PCR 陽性例。剖検脳の検索では、組織学的に広範な脱髄を認めたが、腫大核を有するオリゴデンドログリアや奇怪核を有するアストロサイトなどの PML に特徴的な組織所見には乏しく、JCV タンパク質の免疫染色も陰性であった。脳組織 PCR において JCV DNA 陽性であり、いわゆる burned-out PML

としても矛盾しないと考えられたが、診断基準上は possible PML となる。剖検脳組織 PCR での JCV DNA 検出の臨床的意義については明らかではなく、他の臨床データと併せた判断が重要と考えられるが、病理学的には死亡直前には活動性の PML 病変は存在しなかったと考えられた。形態学的には PML の典型像を示さない部位からも JCV DNA が検出されており、亡くなった時には活動性のある PML では無かったが、以前に PML でその時の JCV DNA が残っていたことが推測された。

E0229/F0009: 10 年の経過で緩徐に進行する高次脳機能障害の患者で、画像上白質脳症を呈している症例。脳脊髄液 JCV DNA PCR 陽性例。脳生検検体の検索では、組織学的に PML に特徴的な組織形態所見(脱髄、腫大核を有するオリゴデンドログリア、異型を有するアストロサイト)を認め、JCV タンパク質の免疫染色陽性。さらに脳組織 PCR において JCV DNA 陽性であり、病理学的に definite PML と診断。

PML に関連した症状は 2017 年 11 月頃からの症状で、それ以前の症状は何らかの精神疾患に罹患していたのではないかと推測される。背景疾患としては、乳癌の術後、放射線療法後であるが、細胞性免疫の低下ははっきりしない。

E0205/F0010: 基礎疾患がはっきりしない 81 歳女性。MPO-ANCA 陽性で、CD4 陽性リンパ球 509/ μ L と低値であった。病理学的には definite PML と前回のサーベイランス委員会で診断されている。今回、特に新しい情報はない。

E0194/F0011: 梅毒既感染、HIV 感染症、HBV キャリアの 48 歳男性で意識消失発作を呈した症例。頭部 MRI にて右後頭葉の皮質・皮質下病変を認めた。脳脊髄液 JCV DNA PCR 陰性。頭部 MRI では病変はその後右基底核にも拡大した。右尾状核から生検されている。PML サーベイランス委員会までに永久標本の病理標本の診断書を取り寄せる。

E0185/F0012: ANCA 関連血管炎の PSL 内服にて加療中の症例。脳脊髄液 JCV DNA PCR 陰性。病理学的検索にて、脳血管内リンパ腫(B cell 系)と診断された。病理標本はない。PML 否定。脳血管内リンパ腫(B cell 系)。

E0174/F0013: 子宮頸癌、悪性リンパ腫治療後の 57 歳女性。亜急性に進行する歩行障害、高次脳機能障害を呈し、頭部 MRI にて前頭葉白質に T2WI, FLAIR 高信号病変あり。脳生検検体では、PML に特徴的な組織形態所見は見られず JCV タンパク質免疫染色も陰性であった。また、脳組織 PCR において JCV DNA 陰性であり、診断基準上は Not PML と判断される。脳実質にはびまん性、散在性に大型異型細胞の浸潤を認め、血管周囲に小型リンパ球が散見された。これらの大型異型細胞は免疫染色で CD20(+), CD45(+), CD79a(+), 血管周囲の小型細胞は CD3(+)で CD20(+)は少量で、いずれも IRTA-1(-)であり、B 細胞性リンパ腫、lymphomatosis cerebri に相当する症例であった。

E0244/F0006: 2017 年 12 月に自動車事故を起こし、2018 年 1 月より認知機能低下が急速に進行した 68 歳男性。脳生検検体では、組織学的には PML に特徴的な組織形態所見(脱髄、腫大核を有するオリゴデンドログリア)を認め、反応性のアストロサイトも見られた。JCV タンパク質の免疫染色陽性。さらに脳組織 PCR において JCV DNA 陽性であり、病理学的に definite PML と診断。

急速な経過であり、背景疾患の確認が必要。

[3] その他 (座長: 三浦義治)

1. 診断基準について

病理学的な診断基準では PML 否定と診断され、臨床的な診断基準によって PML と診断出来た場合、どのような診断にすべきか。特に生検検体では提出された検体中に病変部が含まれない等のサンプリングエラーの可能性もあり、「診断不確定 (inconclusive)」や、病理学的に PML と診断できないが PML も否定できない場合は、「どちらとも言えない」、「除外できない」、と言った項目を診断基準の中に作ったほうが良いと思う。

2. 船田先生にコンサルトされた病理標本の管理について

船田先生にコンサルトされた病理標本については、基本的には主治医に返却するが、主治医が返却を希望されない場合は、国立感染症研究所感染病理部にて管理を行うこととする。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班
「SSPE 診療ガイドライン 2020」編集会議 議事録

日時:平成 30 年 7 月 28 日(土)13:00~15:00

場所:東京八重洲ホール 512 会議室

出席者:長谷川俊史、楠原浩一、岡 明、遠藤文香、砂川富正、山田正仁、細矢光亮

欠席者:鈴木保宏、野村恵子、濱口 毅

[1]「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」研究代表者挨拶(山田正仁)、
「SSPE 診療ガイドライン 2020」編集会議世話人挨拶(細矢光亮)(13:00-13:05)

(山田)・原案を資料とし、本日の会議は細矢先生に進めていただく。

・青空の会の方は班会議にも出席されているので、研究班全体については把握されているが、治療法開発研究はどうなっているのか、AMED の研究はどうなっているのかと問い合わせがあった。

SSPE の治療法開発に関して採択された研究課題はなく、今後努力すると回答した。

・SSPE のような希少難治性疾患に関しては AMED のような実用化研究ではない枠組みが必要であることを厚労省に伝えてゆく。

・治療法開発に関して患者会は不安に感じている。

・競争的資金の中で SSPE に関して研究を進めるのは難しいが、研究班の先生方には是非お力添えをお願いしたい。

(細矢)2017 年のガイドラインがすでにある。今回は CQ となったが、折角の改訂であるので使い勝手のいいもの、全体の統一感のあるものに。本日、原案を持ち寄り、討論し持ち帰り、研究班、学会、患者会に意見をいただき最終案にする。本日は大筋で問題のない形にしたい。議事録作成、スライド作成のため教室員を同席させていただく。

[2]「SSPE 診療ガイドライン 2020」作成のロードマップ改訂案について(山田正仁)(13:05-13:15)

(山田)締め切り 2020 年3月、今回の編集会議をもとに改訂依頼。全員で閲覧、意見。9 月中に改定依頼。

10 月に原稿をまとめる。11 月に閲覧、意見集約。12 月に再改定。来年 1 月暫定版パブコメ、患者会などからも、改訂し、承認を各学会に求めるデッドライン 5 月、2020 年 1 月に出す。事務の不安として複数の学会から意見が来た場合、再承認が必要か。時間を要する。

(岡)神経学会ではガイドラインに関して他学会に承認を求めているのか？

(山田)・関連学科の承認を得る流れとなっている。学会が対応できるのか？時間を要する。神経学会では各セクションに投げ、その意見を集約している。

・2017 版に対してマインズがガイドライン評価、CQ 形式へのコメントをいただいた。実際には BQ となるだろう。しかし、形式的には CQ で願います。

[3]「SSPE 診療ガイドライン 2020」原案についての検討(座長:細矢光亮)(13:15-14:55)

(細矢)検索式を入れるべきかどうか。

(山田)CQ では第 3 者的な人が検索した結果を本来は示すべき。BQ とした場合、検索式のような厳密性はないだろう。しかし、いつまでの論文を参考にしたとの記述は必要。

(細矢)エビデンスレベル、推奨グレードは項目によって記載できない。

(山田)項目よっての判断でいいだろう。

(細矢)文体は？「である」調。「ですます」調？

(山田)他のガイドラインと同じに CQ は「ですます」調、答えは「である」調。確認してみる。

(細矢)7 ページ 18 行目の先験的とはどういう意味か？

(山田)先験的は削除しましょう。

(細矢)8 ページ 厳密にはエビデンスがないが、「ガイドライン」と言っているのか？

(山田)ガイドラインでいいだろう。

(細矢)8 ページ「注釈としては」の表現に関して。

(山田)「注釈としては」削除。

CQ 1. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) について教えてください。(砂川富正)

CQ 1-1. SSPE は遅発性ウイルス感染症と聞きましたが、どのような病気ですか？

(砂川)10 頁、14-19 行は CQ1-2 へ移す。

(細矢)700 ではなく 1700 であろう。

(楠原)12 頁 6 行の参考文献タイトル、神経病原性へ。

(岡)9 頁 7 行に関して。持続感染期間は様々、発症年齢を記載しては。成人発症もある。好発年齢の記載も必要か。

(細矢)持続感染期間を数年から数十年としてカッコ書きで発症年齢を記載してはどうか？検討を。

CQ 1-2. SSPE のこれまでの発生状況と今後の発生見込はどうですか？

(砂川)14 頁 3 行目から 7 行目、沖縄に関する記述。論文ではない研究班報告書のみでエビデンスレベルとしては低い記載して良いのか？

(細矢)研究班の報告書であればいいのでは。

(山田)個人意見ではなく、事実であるので記載しても良いのでは(33 分)。

(細矢)13 ページ解説 発生状況に関して日本のデータ(二瓶先生、飯沼先生)を追加してください。

(細矢)14 ページ、9 ページ発症頻度(発症リスク)が異なる。統一してください。

(砂川)確認します。

(細矢)14 ページ:12 行目、WHO は日本での麻しんは排除を達成したとしているので、表現を再考してください。

(砂川)検討します。

CQ 2. SSPE の症状について教えてください。(岡 明)

CQ 2-1. SSPE の初期はどのような症状ですか？何と診断されることが多いですか？

(岡)遠藤先生と重複する部分がある。16 頁 18 行目の非典型例に関して、変性疾患、慢性脳炎など疾患名を入れる。47 頁の遠藤先生の記載内容を補足するような記載もありうるか。

(遠藤)岡先生と重複しているが、鑑別として SSPE が上がってくるのが大切。

(細矢)両方に入っているでもいいだろう。

(細矢)16 ページ 13-14 行目、「典型例では」へ。

CQ 2-2. SSPE の症状の経過はどうですか？

(細矢)19 頁 6 行目 1969 年か。

(岡)21 頁「多様な経過」に関して、診断の部分と齟齬がないようにする。

CQ 2-3. SSPE の重症度分類にはどのようなものがありますか？

(岡)重症度分類に関して NDI スコアが治療判定には使用されている。紹介が必要。使い方をどうするか。

(細矢)文献1にある NDI スコアは実際使用されているのでどこかで参照できるように。

(岡)論文は電子化されているものがない。

(細矢)NDI スコアと臨床症状スコアは若干違う。

(岡)臨床症状スコアは現在のヨーロッパの文献でもほとんど使われていない。あまり一般的ではない。

細矢先生のグループの論文が NDI スコアを用いていたので今回採用した。しかし、掲載するか？

(細矢)NDI スコアは必要な場合に用いることができるようにしたい。HP にでも掲載するか？

(岡)文献の抜粋なら掲載可能。

CQ 3. SSPE の病因を教えてください。(楠原浩一)

CQ 3-1. ウイルス側の要因はなんですか？

(楠原)26 頁 13 行目 文献の部分、21 から 23 へ。

(細矢)全体にも関連するが、回答を箇条書きに？文章にするか？統一が必要。回答が複数あるところは箇条書きにした方が分かりやすい。全体も同じく箇条書きにした方がいいだろう。

(遠藤)24 頁 16 行目 「獲得したものであると考えられている」→「獲得したものであると考えられている」。

(細矢)26 頁 8 行目あたりに当教室の JV の論文も引用してほしい(免疫不全マウスでの研究)

CQ 3-2. 生体側の要因はなんですか？

(岡)30 頁 患者、一般の方も見るので遺伝子多型の意味合いのを説明が必要か。

(楠原)様々にお互いに関係するので、説明をするのは難しいが、検討します。

(岡)29 頁、男児に多い。最近では日本の報告では男女差はない。昔は男児が多かった。

(楠原)海外の文献2では男児が多い。

(岡)二瓶先生の調査の際は男女差がなくなっている」と記載している。飯沼先生の報告の際も男女差がなくなっている。

(楠原)国内での動向として記載が良いのか？検討してみます。

(山田)麻疹の罹患は。

(砂川)男女差はない。

(細矢)海外では？昔の？表現の工夫を。

(楠原)2007 年のレビューを提示。岡先生からデータをいただき、国内ではどのような但し書きにするか。

(砂川)特定疾患データ(登録)では男女が 80:60 である。経年的なデータを探してみる。

(岡)昔は 2:1 くらいだった。

CQ 4. SSPE の検査所見について教えてください。(長谷川俊史)

CQ 4-1. 髄液・血清の麻疹抗体価はどの方法で測定するのが良いですか？

(岡)髄液抗体価は血清よりどのくらい高いのか？経験的に SSPE 患者の髄液麻疹抗体価は非常に高

い。SSPE の否定はどうするか？二瓶先生は髄液陽性なら SSPE の診断として十分と。髄液高値の基準は？

(細矢)EIA にはないだろう。HI であれば、抗体陽性で十分であると思うが、EIA は敏感なので、擬陽性、プラスマイナスなど判定に悩むケースがあるだろう。当講座で依頼して SRL での大規模データでの解析を待っている。カットオフが示せると思う。診断基準の「高値」について EIA の陽性程度については質問があるだろう。

(岡)SSPE の否定が悩ましい。

(遠藤)一次性脳炎でのIgGインデックスはどうか？データがないのでわからないか？マイコプラズマ脳炎での論文を見たことがあるが。

(岡)はたして合理的なのかどうかはわからないだろう。

(遠藤)HI法は測定できなくなる。SRL でも受け付けていない。

(細矢)最近麻疹でも HI の上昇がみられない場合があるので、診断を HI で行うのは適切でないだろう。

(長谷川)もう少し文献などで検討してみます。

CQ 4-2. 特徴的な脳波所見はありますか？

(細矢)推奨度はどこを指すのか。36 頁 9 行目、17 行目。

(山田)6 頁。

(岡)CQとは違う。例えば、熱性けいれんで髄液検査をしますか？の CQ に対して推奨度を示すことは適当であるが、SSPE では脳波検査は当然であり、有用なので CQ としてはなじまない。推奨度は抜いてもいいのでは。救急外来での脳波検査実施の有無とは意味合いが違うだろう。

(山田)エビデンスレベルで論じるものではないだろう。例えば抗体検査でどの検査法がいいですかなら CQ として適当だろう。

(岡)CQを「脳波はSSPE診断に有用ですか」と変えては？

(細矢)CQ を変えるか？38 頁の図に、mV、Hz の記載を。

CQ 4-3. 特徴的な頭部画像検査所見はありますか？

(細矢)CQ を「……は有用ですか」へ変更するか？

(山田)診断に有用ですかと CQ を変更すると診断と重複するのでは。

(細矢)診断のところは診断基準しか示されていない。

(山田)検査所見の知識とするなら推奨度はいらないだろう。

(細矢) 推奨度は血清診断のみ残し、脳波、画像所見には、推奨度は記載しない

(長谷川)CQ はこのままでいいのか。

(細矢)CQ4 は変更なしで。

CQ 4-4. その他に検査すべきものはありますか？

(細矢)参考なので、推奨度はそぐわない。記載なしで。

(山田)なくていいだろう。

(細矢)42 頁、14 行目の記載に関して。SSPE ウイルスと麻疹ウイルスは電顕、免疫染色で区別できないので、麻疹ウイルスとしてください。

(細矢)42 頁、16 行目、「診断に近づく」→「診断が確定する」。

(細矢) 感染研で病理検査はできるのか。剖検は各施設でしていると思うが、診断に書いてあるような生検に関して実施施設はあるのか？ガイドラインの最後に支援施設として記載したい。

(砂川) ウイルス第3部は麻疹ウイルスを扱っているが、病理検査は対応していない。システムとしてはないが感染病理部に相談することはできる。聞いてみる。

(山田) PMLではお世話になっている。

(岡) 分離はどうなっているのか。

(細矢) 当施設で実施しているが分離されない。自信がない。感染研がいいと思う。

(砂川) 病理組織検査とウイルス分離について感染研内で聞いてみる。以前の駒瀬室長は分離に関して協力すると言っていた。

(岡) オンマイヤーリザーバーを移植する際に、生検はするが。ガイドラインにはそぐわないので良いのか。

(細矢) 相談に対して回答できる体制が必要。

CQ 5. SSPE の診断方法を教えてください。(鈴木保宏)

CQ 5-1. どのような時に疑い、どのように検査をすすめたら良いですか？

(細矢) CQ に対する回答の記載形式(内容)がそぐわない。文章の再考をお願いする。

(細矢) 43 頁 17 行目、PSD がなければ、血液、髄液検査をしないような意味合いになってしまう。文章の再考をお願いする。

(細矢) 「である調」へ。

CQ 5-2. 診断基準はありますか？

(細矢) 回答に診断基準を示す。診断基準の確実に1つが抜けている。解説を詳しく。

(岡) 難病の診断基準を入れて、その解説を。CQ5-2 の解説は診断をどのように進めるかを説明していただくとう理解しやすい。

(山田) 診断基準が提案されて、その検証はどの様な感じか？症例数が少ないので難しいと思うが。感度特異度の不都合は？

(岡) 以前に策定されたものを踏襲している。変更は難しい。特に診断基準に関して不都合はない。難病では HI を採用しているので、すり合わせが必要。

CQ 6. SSPE と鑑別が必要な疾患を教えてください。(遠藤文香)

(遠藤) 症状から SSPE を鑑別の1つ入れることの重要性を示した。

(細矢) 表にして欲しい。病期ごとの。初期では、表にある疾患を疑った場合は SSPE を鑑別に加えるなど。

(遠藤) 1 期では……、2 期以降では……など。検討します。

(山田) わかりやすさが大切。

(細矢) 47 頁 8 行目、11 行目に関して回答に記述がない。即して解説が書けるか？

(遠藤) 論文がないので解説しにくい。検討します。

(細矢) 参考文献がなくとも、実際にミオクローヌス、退行現象があった場合 SSPE を疑うなど。

CQ 7. SSPE の治療法を教えてください。(細矢光亮)

CQ 7-1. 標準的な治療はなんですか？

(細矢)推奨度を1Bとした。1Bはなくてもよいか？マイنزの評価法とは違うが。

(山田)確認する。統一します。

(岡)IFNはRCTか？

(細矢)違う。

(岡)時代的なものもある。RCTによるエビデンスはないということを追記しては？

CQ 7-2. 新たな治療はありますか？

(細矢)エビデンスレベルの記載が適切か。

(山田)特に推奨はしていないので、いいのでは。研究段階なので推奨レベルは必要ない。

(細矢)野村先生のデータと併せて追記する。「C」のみの記載とする。

CQ 8. SSPE の合併症について教えてください。(細矢光亮)

CQ 8-1. どのような合併症がありますか？

(細矢)SSPE 特異的な論文はない。一般的な重身の症状を記載した。

(山田)エビデンスレベルの記載には該当しないだろう。

(岡)他の重身と違うのは自律神経症状、筋緊張が強く患者家族からの相談が多い、その辺の記載はどうか。

(細矢)重身のガイドラインを参考に再考する。

CQ 8-2. どのような介護が必要になりますか？

(細矢)エビデンスレベルは削除。重身のガイドラインを参考にする。

CQ 9. SSPE の患者・家族に対する支援について教えてください。(野村恵子)

CQ 9-1. 患者本人への心理社会的支援にはどのようなものがありますか？

(岡)メイク・ア・ウィッシュが唐突か？本人の意向とは違うだろう？回答としてはどうか？

(細矢)解説に残すか？公的なものとは違う？

(遠藤)親が申し込んで実現もある。今回は削除してもいいか。

(岡、山田)支援体制の財団の一覧として残す？家族会と並べる。

(細矢)支援の方に移す。

CQ 9-2. 介護者への心理社会的支援にはどのようなものがありますか？

(岡)この程度だろう。

(細矢)実際の申請では、支援センターに依頼している。

(遠藤)患者家族が支援センターに直接相談している。地域性があるだろう。

(山田)支援の種類などはCQ9で、実際の体制、窓口などはCQ10か。

CQ 9-3. きょうだいへの心理社会的支援にはどのようなものがありますか？

(細矢)記載通り。

CQ 10. SSPE の支援体制について教えてください。

CQ 10-1. 研究班等による支援はどのようなものですか？(山田正仁)

(山田) 診療支援について記載した。

(細矢) CQ10-1 を診療に対する支援は、CQ10-2 患者・家族への支援は……としては。

(細矢) 今後、事務局として HP を作成して登録を進めてゆく予定。

(砂川) もう一段強く、積極的な登録を促すことはできないのか？

(細矢) 現状では相談のみ。

(山田) サーベランスに参加することにより、診療支援が得られるような流れがいいのだろう。

(砂川) 国のサーベランスでは CRS が感染症法でフォローされている。SSPE もそのような道はないのかと考えている。WHO には風疹と CRS がセットで論じられるように、麻疹と SSPE もできないかと提案はしている。しかし CRS にしても把握にとどまり診療支援にはならない。5 類感染症として SSPE も全数報告で把握するような方向性もあり得る。

(山田) PML、プリオンは全例登録制。全例を検討、結果が診療にフィードバック。主治医に参考になる。診療の助けになることをガイドラインに書き込んでいる。

(細矢) すぐには国のサーベランスは始まらない。研究班事務局では始めるか？

(砂川) サーベランスでは新規のみ。すべての患者の登録は難しい。PML、プリオンに準じる方法がいいのでは。

(山田) PML、プリオンに関しては調査研究班として行っているので登録していただければどうにもならない。しかし患者の 9 割は登録されているだろう。登録に関しては倫理審査が必要。どのデータ？重複登録をいかに防ぐか？SSPE 患者数が少ないので重複登録のリスクは少ないだろう。

(細矢) 今後の検討課題。

(細矢) 67 頁、臨床試験の記載は研究的治療へ。いわゆる臨床試験ではない。

(山田) 以前の研究班の開発研究の流れで臨床試験に関する記述がある。相談を受け付けています程度の表現で。

CQ 10-2. 家族会等による支援にはどのようなものがありますか？(野村恵子)

(細矢) 回答にメイク・ア・ウィッシュを追記。

(楠原) 69 頁、青空の会、の URL？

(細矢) 本日の検討結果で修正版をお願いします。修正版を皆様にお送りします。各自での修正お願いし、山田先生のところにお送りください。

(山田) お疲れ様でした。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班

平成 30 年度 第 1 回 進行性多巣性白質脳症（PML）サーベイランス委員会
議事録

日時：平成 30 年 8 月 3 日（金）9:30～16:00

場所：がん・感染症センター都立駒込病院 本館 2 階 特別会議室 2

〒113-0021 東京都文京区本駒込 3 丁目 18 番 22 号

出席者：

PMLサーベイランス委員会委員：山田正仁（「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」研究代表者）、水澤英洋、三浦義治（委員長）、西條政幸、船田信顕、雪竹基弘、阿江竜介、鈴木忠樹、原田雅史、三條伸夫、高橋和也、中道一生、高橋健太、奴久妻聡一、浜口 毅

陪席者：河内 泉（新潟大学神経内科）、伊崎祥子（埼玉医科大学神経内科）、小佐見光樹（自治医科大学公衆衛生）

欠席者：野村恭一、岸田修二、澤 洋文、長嶋和郎

（敬称略、順不同）

議事

[1] 「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」研究代表者挨拶（山田正仁）、
「PML サーベイランス委員会」委員長挨拶（三浦義治）

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」研究代表の山田正仁および「PML サーベイランス委員会」委員長の三浦義治が挨拶を行った。

[2] 症例検討（座長：三浦義治）

以下、左に記す番号は、2016 年 1 月から登録された症例の通し番号として付けられたサーベイランス番号である。

122 新たに「8. 脳脊髄液 JCV-DNA 陽性未発症例疑い」という項目を作成する。本例は、「8. 脳脊髄液 JCV-DNA 陽性未発症例疑い」。血液の JCV-DNA のチェック。

86 「4. 確実に否定」。B 細胞性リンパ腫

90 「4. 確実に否定」。悪性リンパ腫。

94 「7-2. 保留、否定的だが病名不詳」。病理所見を確認する。

98 「1. PML 確実例」。

100 「1. PML 確実例」。

- 101 「1. PML 確実例」。感染研での脳脊髄液 JCV-DNA 陽性。
- 104 「1. PML 確実例」。
- 110 「1. PML 確実例」。
- 77 「7-2. 否定的だが病名不詳」。臨床経過等の追加情報が必要。
- 78 「1. PML 確実例」。
- 79 「4. 確実に否定」。PML 以外の脱髄性疾患(ステロイドで改善)。
- 80 「7-1. 保留、PML の可能性が残る」。脳脊髄液細胞数が増加($11/\text{mm}^3$)しており、他の脳幹脳炎や小脳炎を来す疾患の除外が必要。
- 82 「1. PML 確実例」。
- 83 「7-2. 保留、否定的だが病名不詳」。臨床経過や画像所見等の追加情報が必要。
- 84 「7-2. 保留、否定的だが病名不詳」。臨床経過や画像所見等の追加情報が必要。
- 85 「7-2. 保留、否定的だが病名不詳」。臨床経過や画像所見等の追加情報が必要。
- 87 「7-2. 保留、否定的だが病名不詳」。臨床経過や画像所見等の追加情報が必要。
- 88 「1. PML 確実例」。メフロキンによる治療の効果等の追加情報を集める。
- 89 「1. PML 確実例」。
- 91 「1. PML 確実例」。左上下肢の症状で良いかを確認する(左大脳白質病変)。
- 92 「4. 確実に否定」。CNS ループスの疑い。CNS ループスに関連するような検査結果を確認する。
- 93 「4. 確実に否定」。多発性硬化症。
- 99 「4. 確実に否定」。多発性硬化症。
- 102 「1. PML 確実例」。自然軽快しており、臨床経過を追跡する必要がある。
- 103 「1. PML 確実例」。
- 105 「1. PML 確実例」。
- 107 「7-1. 保留、PML の可能性が残る」。リンパ腫の除外が必要。

108 「7-1. 保留、PML の可能性が残る」。臨床経過や画像所見等の追加情報が必要。

[3] PML サーベイランスについて

1. 疫学

阿江:追加情報の収集については、今回提示されているピンクの調査票とは別のブルーの調査票を使用する予定である。今回の委員会で保留となった症例については、追加情報用の調査票を主治医に送ってその情報について記入して頂く予定である。現在も全ての症例をサーベイランス委員会委員長が調査している形になっており、委員長の仕事量が非常に多くなってしまっている。以前に議論したように、地域の担当サーベイランス委員による調査という形にしたいので、協力して欲しい。

山田(研究代表者):調査票に未記入の情報が多いので、きちんと埋めるように努力して欲しい。

2. 脳脊髄液 JCV PCR 検査

中道:脳脊髄液 JCV PCR 検査の受け入れは年間 100 件程度となっている。脳脊髄液検査の感度を上げたことで、ごく微量の JCV DNA を検出する症例が増えてきている。その様な症例の扱いをどの様にするかを考えていく必要がある。

3. 病理

特になし

4. 研究班事務局

浜口:「PML サーベイランス委員が PML サーベイランス委員会のデータを利用する際の取り決め(案)」(参考資料 1)を作成した。意見があれば 2018 年 8 月末までに研究班事務局まで連絡して欲しい。

「PML 診療ガイドライン 2020」の作成のスケジュールが遅れてきている。今回は関連学会(日本精神神経学会、日本神経感染症学会)から承認を得る必要があり、前回の診療ガイドライン作成より早く作成する必要がある。現在考えている予定では、2018 年 12 月までに研究班内での原稿を完成させて、2019 年 1 月には暫定版を作成してパブリックコメントをお願いする予定としている。今後、原案を研究班の研究分担者に送付して意見を伺い、それに基づいて改訂を行って頂くので、協力をお願いしたい。

「平成 30 年度第 2 回 PML サーベイランス委員会」は、2018.12.7(金曜日) 駒込病院 会議室2 9:00-17:00」である。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班
厚生労働行政推進調査事業費 難治性疾患等政策研究事業（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
国立開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業
プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる
遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集班
Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP)

平成 30 年度プリオン病関係班等連絡会議

議事録

日 時:平成 30 年 10 月 5 日(金)13:30~14:30

場 所:東京イノベーションハブ

(東京都立産業技術研究センター(TIRI):5 階)

出席者:山田正仁、西田教行、岩崎 靖、高尾昌樹、八谷如美、小林篤史、田中元雅、堀内基広、
桶本優子、塚本 忠、佐々木秀直、道勇 学、田村智英子、佐藤克也、三條伸夫、岸田日帯、
浜口 毅(敬称略、順不同)

[1] 当番議長からの挨拶(当番議長:山田正仁)

本年の当番議長である「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」研究代表者山田正仁から挨拶があった。

[2] 各研究班から

① プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班から(担当:山田正仁)

当研究班はプリオン病、SSPE、PML の診療ガイドライン作成を主な任務としており、プリオン病については昨年度より「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」と共同で「プリオン病診療ガイドライン 2017」の改訂を行い、平成 32 年 2 月に「プリオン病診療ガイドライン 2020」を作成する予定である。「プリオン病診療ガイドライン 2020」はクリニカルクエスチョン(CQ)形式で作成することとし、現在、原案執筆者が執筆した原稿について両研究班の研究分担者全員から意見を頂き、その意見にもとづき原案執筆者に原稿を改訂して頂いているところである。

② プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集班から(担当:佐藤克也)

現在のプリオン病の診断基準は、頭部 MRI 所見や脳脊髄液 RT-QUIC や総タウ蛋白の所見が含まれておらず、早期診断が難しい場合がある。今後、プリオン病に対する臨床試験が始まった場合には、急速に進行するというプリオン病の性質から早期診断が非常に重要となってくる。そこで、当研究班はプリ

オン病の早期診断基準を作成することを目的として今年度より採択され、臨床症候、画像所見、血液・脳脊髄液サンプルなどの収集を行う予定である。現在、研究プロトコルを作成中であるが、頭部 MRI の撮像プロトコルが決まっておらず、まだ倫理審査等への申請が行えていない。頭部 MRI 以外のプロトコルは作成が終わっているので、今後研究班の研究分担者の先生方に見て頂き、ご意見を頂く予定としている。また、未発症の遺伝性プリオン病の遺伝子変異キャリアの方の画像所見、血液・脳脊髄液サンプルなどの収集も行う予定で、そのために一部の遺伝性プリオン病の集積地に近い医療機関の医師にも研究分担者に加わって頂くように国立開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) と交渉を行っているところである。

→未発症者で遺伝性プリオン病の原因となるプリオン蛋白遺伝子キャリアの方を複数知っているが、それらの方々は特に症状もなく、どこの医療機関にもかかっていない。このような方々がこの研究に加わって頂く場合は、どのようにすれば良いか。

今後、倫理審査委員会によって研究が承認されたら、承認された説明・同意書を用いてそれらの方々に説明及び同意取得を行って頂き、その方々が通い易い研究分担者の施設で研究に加わって頂くとうまい。

→未発症者については遺伝カウンセリングが必須であるが、医療機関によって遺伝カウンセリングの方法が異なっており、特にプリオン病のようにある程度の年齢に達してから発症し治療法のない遺伝性の神経変性疾患の未発症者に対する遺伝カウンセリングは、非常に慎重に行っているところがあり、そういうところでは 1 年以上カウンセリングを受けても遺伝子検査を行ってもらえないということもある。この点についてはどの様に考えているのか。

遺伝カウンセリングの体制が、医療機関によって異なることは把握しており、その点は今後検討していく予定であるが、基本的にはプリオン蛋白遺伝子 E200K 変異の遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病と P102L 変異の Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) の 2 つの病型のみ絞る予定で、それらの集積地である東海地方や九州地方の研究分担者の限られた施設での遺伝カウンセリングとなるのではと考えている。

③ 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から (担当: 塚本 忠)

プリオン病のサーベイランスは概ね順調に進んでいるが、悉皆性にまだ問題があり、未調査例については繰り返しサーベイランス調査への協力をお願いし続けている。

プリオン病サーベイランス委員会時の冊子がかかなり大きくなってきており、電子化することを考えている。前回の委員会で約 10 例についてデモンストレーションを行ったが、概ね問題なく行えた。今後、電子媒体の操作性をより良く出来るよう、企業と相談しながら改良しているところである。

[4] 共同研究プロジェクト

① JACOP から (担当: 塚本 忠)

平成 29 年度から、プリオン病のサーベイランス調査と自然歴調査を統合したところ、症例数は順調に増加しているが、患者の転院などによって調査中止となっている症例が多くなって来ている点が問題である。

→患者が通っている各医療機関の倫理審査委員会で JACOP の承認を受ける必要はないか。

国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会では、患者は JACOP に対して同意を表明するという形になっており、患者が通院する医療機関は、「患者が JACOP に提供する診療情報を患者に提供する」という形で協力しているという状態で本研究が承認されている。よって、患者が通院している医療機関の倫理審査委員会に承認を得る必要はない。

[5] その他

プリオン病の治療に対する研究班であった「プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発班」は、AMED から研究費が取れず、平成 30 年 3 月で打ち切りとなっている。研究費が取れなかった理由としては、「プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発班」では phase 1 として GSS 患者を用いて安全性を評価する予定であったが、実験レベルでの GSS に対する効果が証明されていない点が最も大きかった。今後も当研究班の研究代表者であった桑田先生を中心に研究費獲得に動く予定であるが、まだ研究再開の目処は立っていない(西田教行)。

プリオン病は非常に難治性の疾患であるので、根本的な治療法開発にはより基礎的な探索的研究も必要である。今後も、AMED からプリオン病関係のプロジェクトが採択されるための努力を続けて欲しい。(山田正仁)。

[6] 今後の予定(現在判明分)

① 日時:平成 31 年 1 月 21 日(月)、22 日(火)

場所:アルカディア市ヶ谷

「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」

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」

「プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集班」

平成 30 年度合同研究報告会(班会議)

② 日時:平成 31 年 2 月 7 日(木)、8 日(金)

場所:シェーンバツハ・サボー

平成 30 年度第 2 回 CJD サーベイランス委員会・JACOP 運営委員会、

インシデント委員会、全国担当者会議

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班
平成30年度 第2回 進行性多巣性白質脳症（PML）サーベイランス委員会
議事録

日時：平成30年12月7日（金）9:30～17:00

場所：がん・感染症センター都立駒込病院 本館2階 会議室2

〒113-0021 東京都文京区本駒込3丁目18番22号

出席者：

PMLサーベイランス委員会委員：山田正仁（「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」研究代表者）、三浦義治（委員長）、船田信顕、雪竹基弘、小佐見光樹（阿江竜介代理、自治医科大学）、鈴木忠樹、藤田浩司（原田雅史代理、徳島大学）、三條伸夫、野村恭一、高橋和也、中道一生、高橋健太、奴久妻聡一、浜口 毅

陪席者：荒木みどり（高松赤十字病院）、伊崎祥子（埼玉医科大学神経内科）、

欠席者：水澤英洋、西條政幸、阿江竜介、原田雅史、岸田修二、澤 洋文、長嶋和郎

（敬称略、順不同）

議事

[1] 「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」研究代表者挨拶（山田正仁）、
「PML サーベイランス委員会」委員長挨拶（三浦義治）

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」研究代表の山田正仁および「PML サーベイランス委員会」委員長の三浦義治が挨拶を行った。

[2] 症例検討（座長：三浦義治）

S-0131 「1. PML 確実例」。病変部位が中脳・延髄。

S-0143 「4. 確実に否定」。多発性硬化症。

S-0113 「7-2. 保留：否定的だが病名不詳」。病理所見の追加情報が必要。患者調査票を追加する（調査票がない）。

S-0125 「1. PML 確実例」。橋病変の病理所見の追加情報が必要。

S-0117 「4. 確実に否定」。DLBCL（悪性リンパ腫）。

S-0123 「1. PML 確実例」。

S-0129 「1. PML 確実例」。

S-0120 「4. 確実に否定」。脳アミロイドアンギオパチー関連炎症。病理標本および治療後の経過の追加情報

報が必要。

S-0124 「1. PML 確実例」。

S-0138 「5. ほぼ否定」。オリゴデンドログリオーマ。画像所見、病理所見の追加情報が必要。

S-0116 「1. PML 確実例」。

S-0118 「1. PML 確実例」。その後の臨床経過について追加情報が必要。

S-0119 「1. PML 確実例」。病理所見の追加情報が必要。

S-0121 「4. 確実に否定」。ステロイド反応性白質脳症。詳細な経過や血液検査結果などの追加情報が必要。

S-0126 「1. PML 確実例」。画像所見(造影の有無)の追加情報が必要。抗 HIV 抗体を未検査。

S-0127 「1. PML 確実例」。

S-0128 「4. 確実に否定」。多発性硬化症。

S-0130 「4. 確実に否定」。ステロイド反応性白質脳症。

S-0132 「1. PML 確実例」。メフロキン治療で改善。

S-0133 「1. PML 確実例」。

S-0134 「4. 確実に否定」。ステロイド反応性白質脳症。病理標本の確認、抗アクアポリン 4 抗体、症状・画像所見の経過等の追加情報が必要。

S-0135 「4. 確実に否定」。自己免疫性脳炎の疑い。自己抗体について追加情報が必要。病理標本の確認が必要。

S-0136 「3. PML 疑い例」。悪性リンパ腫合併症例。病理標本の確認が必要。

S-0137 「4. 確実に否定」。サイトメガロウイルス脳炎および HIV associated neurological deficit。

S-0107 「1. PML 確実例」。悪性リンパ腫合併はない。

[3] PML サーベイランスについて

5. 疫学

特になし。

6. 脳脊髄液 JCV PCR 検査

特になし。

7. 病理

特になし。

8. 研究班事務局

浜口:「PML 診療ガイドライン 2020」はほぼ予定通り作成が進んでいる。

山田:抗 JCV 抗体の測定はどうなっているのか? → 多発性硬化症の症例はナタリズマブの使用を考
えて製薬会社に測定してもらっている。多発性硬化症以外の症例については、現時点では測定は難し
い。

「平成 31 年度第 1 回 PML サーベイランス委員会」は、2019 年夏に予定している。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班

厚生労働行政推進調査事業補助金 難治性疾患等政策研究事業(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

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED) 難治性疾患実用化研究事業

プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集班

平成 30 年度 合同研究報告会 プログラム・抄録集

日時：平成 31 年 1 月 21 日(月) 10:00~17:40
平成 31 年 1 月 22 日(火) 10:30~14:19

場所：アルカディア市ヶ谷 5階 大雪
〒102-0073 東京都千代田区九段北 4-2-25
TEL:03-3261-9921, FAX:03-3261-7760

平成31年1月21日(月) 10:00~17:40

開始時間	演題番号	研究分担者	演題	演者
10:00			研究代表者 挨拶 (プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 山田正仁)	
10:05			研究代表者 挨拶 (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 水澤英洋)	
10:10			研究開発代表者 挨拶 (プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集班 佐藤克也)	
10:15			厚生労働省健康局難病対策課/国立保健医療科学院(FA事務局)/日本医療研究開発機構(AMED) ご挨拶	
I. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 1 (10:25~10:55)				座長: 水澤英洋
【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】				
10:25	1-1	中村好一	サーベイランス結果に基づく本邦のプリオン病の疫学	小佐見光樹
10:35	1-2	金谷泰宏	プリオン病サーベイランスデータの管理・運用の研究	金谷泰宏
10:45	1-3	水澤英洋	サーベイランスの諸問題: 未回収調査表とその対策について	塚本 忠
II. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 2 (10:55~11:25)				座長: 道勇 学
【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】				
10:55	1-4	佐々木秀直	平成30年度北海道地区のサーベイランス状況について	矢部一郎
11:05	1-5	青木正志	平成30年度東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況	青木正志
11:15	1-6	山田正仁	北陸地方におけるプリオン病の検討	坂井健二
III. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 3 (11:25~12:05)				座長: 望月秀樹
【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】				
11:25	1-7	道勇 学	最近の愛知、岐阜、三重の3県におけるプリオン病サーベイランス結果	福岡敬晃
11:35	1-8	田中章景	2018年度神奈川・山梨・静岡県におけるサーベイランス調査報告	岸田日帯
11:45	1-9	阿部康二	中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス	佐藤恒太
11:55	1-10	松下拓也	九州・山口・沖縄地区のプリオン病サーベイランス解析結果	松下拓也
12:05-13:05			昼 食 * プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 研究者会議(プリオン分科会) * 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 研究者会議 * プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる 遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集班 研究者会議	
IV. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 4 (13:05~13:35)				座長: 阿部康二
【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】				
13:05	1-11	望月秀樹	他施設共同によるプリオン病在宅診療システムと今年度の近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況	奥野龍禎
13:15	1-12	齊藤延人	プリオン病の二次感染リスク保有可能性者のフォローアップに関する研究	齊藤延人
13:25	1-13	太組一朗	2008年プリオン病感染予防ガイドラインはなぜ遵守されないのか —独自対応策の策定がガイドライン遵守の妨げになる—	太組一朗
V. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 5 (13:35~14:15)				座長: 太組一朗
【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】				
13:35	1-14	黒岩義之	本邦のプリオン病サーベイランス事業で検討した周期性脳波異常の臨床的意義	黒岩義之
13:45	1-15	村山繁雄	ウェルニッケ脳症を合併したプリオン病 - 終末期治療に関する考察	村山繁雄
13:55	1-16	原田雅史	GSS病における脳血流画像および磁気共鳴スペクトロスコピー	藤田浩司
14:05	1-17	小野寺理	MRI拡散強調画像で両側尾状核に高信号を認めた63歳女性例	春日健作
VI. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 6 (14:15~14:45)				座長: 松下拓也
【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】				
14:15	1-18	佐藤克也	プリオン病サーベイランスにおける、ヒトプリオン病の患者の髄液中のバイオマーカーと異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC法)の解析	佐藤克也
14:25	1-19	村井弘之	GSS-P102Lの臨床疫学的検討: 北部九州と南部九州の差	村井弘之
14:35	1-20	三條伸夫	わが国におけるGSS-P105L変異の臨床・検査所見の特徴	古川迪子
VII. プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part 7 (14:45~15:15)				座長: 田村智英子
【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】				
14:45	1-21	中村好一	コドン129多型がプリオン病の発症に及ぼす影響: サーベイランスデータを用いた症例対照研究	小佐見光樹
14:55	1-22	北本哲之	サーベイランス遺伝子解析	北本哲之
15:05	1-23	田村智英子	プリオン病患者の家族に対する心理支援、遺伝子検査ガイダンスのための資料作成、および、遺伝性プリオン病着床前診断に関する情報収集報告	田村智英子
15:15-15:30			休 憩	

* 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: 発表時間 10分 (発表7分、質疑応答3分)

(敬称略)

開始時間	演題番号	研究分担者	演題	演者
	Ⅷ. プリオン病診療ガイドラインの改訂 Part 1 (15:30~16:09) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班】			座長: 高尾昌樹
15:30	1-24	水澤英洋	プリオン病のサーベイランス・感染予防に関する調査・研究: サーベイランスと自然歴調査一体化後の自然歴研究登録数の推移と委員会資料の電子化	水澤英洋
15:43	1-25	坪井義夫	コドン102変異を有するGSSの出身地別の臨床症状・検査所見の比較研究	坪井義夫
15:56	1-26	浜口 毅	MM2視床型孤発性Creutzfeldt-Jakob病の臨床像	浜口 毅
	Ⅸ. プリオン病診療ガイドラインの改訂 Part 2 (16:09~16:48) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班】			座長: 佐々木真理
16:09	1-27	山田正仁	‘孤発性Creutzfeldt-Jakob病’と診断されている症例の中に医原性Creutzfeldt-Jakob病症例が含まれている可能性についての検討	浜口 毅
16:22	1-28	岩崎 靖	プリオン病自験100剖検例の網羅的検討	岩崎 靖
16:35	1-29	高尾昌樹	プリオン病の剖検率向上を目指した体制構築とプリオン病剖検リソースの確立	高尾昌樹
	Ⅹ. プリオン病診療ガイドラインの改訂 Part 3 (16:48~17:27) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班】			座長: 西田教行
16:48	1-30	佐々木真理	早期プリオン病のMRI拡散異常域自動量化ソフトウェアの開発	山下典生
17:01	1-31	北本哲之	医原性プリオン病である、硬膜移植後CJDと成長ホルモン製剤投与後CJDについて	北本哲之
17:14	1-32	西田教行	エンドポイントQUICによるprion seeding activity定量法の妥当性検討	西田教行
	Ⅺ. プリオン病の早期診断法の開発 (17:27~17:40) 【プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集班】			座長: 佐藤克也
17:27	1-33	佐藤克也	プリオン病における次世代型QUIC法の開発	石橋大輔
17:40	終了			

平成31年1月22日(火) 10:30~14:19

開始時間	演題番号	研究分担者	演題	演者
	Ⅻ. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)のサーベイランスと診療ガイドラインの改訂 Part 1 (10:30~11:09) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班】			座長: 楠原浩一
10:30	2-1	岡 明	亜急性硬化性全脳炎患者に関する疫学調査 サーベイランス2018	岡 明
10:43	2-2	野村恵子	亜急性硬化性全脳炎に対するリハビリ治療に関する全国調査	野村恵子
10:56	2-3	砂川富正	亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の発生状況(続報) - 特定疾患治療研究事業データの解析及びSSPE発生率の推定 -	砂川富正
	Ⅼ. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)のサーベイランスと診療ガイドラインの改訂 Part 2 (11:09~11:48) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班】			座長: 岡 明
11:09	2-4	長谷川俊史	亜急性硬化性全脳炎における髄液麻疹抗体価陽性基準の検討	松重武志
11:22	2-5	細矢光亮	亜急性硬化性全脳炎における髄液麻疹抗体EIA値の検討	前田 創
11:35	2-6	楠原浩一	SSPE患者由来人工多能性幹細胞(iPSC)からのcerebral organoidの作製	楠原浩一
11:48-12:48	<p style="text-align: center;">昼 食</p> <p style="text-align: center;">* プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班 研究者会議(SSPE分科会・PML分科会)</p>			
	Ⅽ. 進行性多巣性白質脳症(PML)のサーベイランスと診療ガイドラインの改訂 Part 1 (12:48~13:40) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班】			座長: 三條伸夫
12:48	2-7	三浦義治	本邦発症PML症例に対する新サーベイランス調査登録システム(平成30年度)	三浦義治
13:01	2-8	西條政幸	日本における進行性多巣性白質脳症の実験室サーベイランスおよびその臨床的・疫学的特徴	中道一生
13:14	2-9	阿江竜介	サーベイランス結果に基づく本邦のPMLの記述疫学	小佐見光樹
13:27	2-10	高橋和也	長期フィンゴリド服用している多発性硬化症患者の免疫学的検討	高橋和也
	Ⅾ. 進行性多巣性白質脳症(PML)のサーベイランスと診療ガイドラインの改訂 Part 2 (13:40~14:19) 【プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班】			座長: 高橋和也
13:40	2-11	鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部におけるPMLの病理組織検体の解析	高橋健太
13:53	2-12	三條伸夫	コントロールされた炎症反応と制御系免疫反応がPMLの予後に関わっている	三條伸夫
14:06	2-13	雪竹基弘	進行性多巣性白質脳症(PML)診療、1年間の進歩 - 疾患修飾療法関連PMLを中心に -	雪竹基弘
14:19	終了			

* プリオン病及び変異性ウイルス感染症に関する調査研究班: 発表時間 13分(発表9分、質疑応答4分)

(敬称略)

プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集班: 発表時間 13分(発表9分、質疑応答4分)

平成 30 年度

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班

プリオン分科会研究分担者会議(平成 31 年 1 月 21 日)

議事録

1. 研究の概要について

研究代表者の山田より、「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」と共同でプリオン病の疫学や発症の病態について調査研究を行い、臨床病態解明・早期診断・診断基準作成、治療法やケアの方法を開発するような研究を行い、2020 年に「プリオン病診療ガイドライン 2020」を発行するという本研究班の研究の概要について説明があった。

2. 平成 30 年度の活動について

研究代表者の山田より、平成 30 年度のプリオン分科会の活動について以下の報告があった。

- 「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」と「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」の両班の研究代表者、研究分担者、研究協力者が共同で「プリオン病診療ガイドライン 2020」(診断基準・重症度分類を含む)の原案を作成した。具体的には、平成 30 年 8 月に原案執筆担当者が原案となる初稿を作成し、研究班事務局で原稿をまとめ、両研究班関係者全員に原案(初稿)を閲覧し意見を求めた。その時に得られた意見を元に原案執筆者は原稿を改訂し(平成 30 年 9 月)、改訂した原稿を研究班事務局でまとめ、平成 30 年 11 月に原案(改訂稿)を完成させた。暫定版作成に向け、平成 30 年 11 月に両研究班関係者全員に原案(改訂稿)を閲覧し再度意見を求めた。その時に得られた意見を原案執筆者に送付し、原稿の検討・改訂を依頼した。診療ガイドライン暫定版を今年度中に完成させ、研究班ホームページに公開しパブリックコメントを求める予定である。
- プリオン病関係班等連絡会議を「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」、「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」、「プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集班」、「Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP)」の合同で開催(平成 30 年 10 月 5 日、東京)
- 「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」、「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」、「プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集班」の平成 30 年度合同研究報告会を開催(平成 31 年 1 月 21 日、22 日、東京)
- プリオン分科会、研究分担者会議を開催(平成 31 年 1 月 21 日、東京)

3. 「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」及び「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」が共同で作成する「プリオン病診療ガイドライン 2020」作成について

研究代表者の山田より「プリオン病診療ガイドライン 2020」作成のロードマップ(表 1)が示され、現時点ではロードマップ通りに作成が進んでいると報告があった。

表 1 「プリオン病診療ガイドライン 2020」のロードマップ

平成 29 年	
8 月	「改訂すべき問題点とその解決法」についての意見を集める
10 月	執筆要項作成、クリニカルクエスチョン(CQ)案を依頼
11 月	CQ 案締切
平成 30 年	
1 月	合同研究報告会で今後の作成ロードマップと CQ 案を討議し、その上で決定
6 月	執筆担当者に、原案執筆依頼
7 月	原案締切、原案を両班の研究分担者、研究協力者全員に送付し、コメントを頂く
8 月	コメント締切、原案執筆者に改訂を依頼
10 月	改訂原稿の締切、改訂原稿を両班の研究分担者、研究協力者全員に送付し、コメントを頂く
11 月	コメント締切・原案執筆者に再改訂を依頼
12 月	再改訂原稿締切
平成 31 年	
1 月	ガイドライン暫定版作成、パブリックコメント募集
3 月	コメント締切、原案執筆者に最終改訂を依頼
4 月	最終改訂締切
5 月	日本神経学会、日本神経感染症学会による承認を依頼する
2020 年	
2 月	「プリオン病診療ガイドライン 2020」発行

平成 30 年度

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班

SSPE/PML 分科会研究分担者会議(平成 31 年 1 月 22 日)

議事録

SSPE 分科会

1. 研究の概要について

研究代表者の山田より、本研究班では亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の疫学や発症の病態について調査研究を行い、臨床病態解明・早期診断・診断基準作成、治療法やケアの方法を開発するような研究を行い、2020年に「SSPE 診療ガイドライン 2020」を発行するという本研究班の研究の概要について説明があった。

2. 平成 30 年度の活動について

研究代表者の山田より、平成 30 年度の SSPE 分科会の活動について以下の報告があった。

- 「亜急性硬化性全脳炎(SSPE)診療ガイドライン2020」(診断基準・重症度分類を含む)の原案を作成した。具体的には、平成30年7月に原案執筆担当者が原案となる初稿を作成し、平成30年7月28日にガイドライン編集会議を開催し、編集会議議事録を元に原案執筆者に原稿の検討・改訂を依頼した(平成30年7月)。改訂した原稿を研究班事務局でまとめ、研究班の研究分担者、研究協力者全員に原案(初稿)を閲覧し意見を求めた。その時に得られた意見を元に原案執筆者は、再度、原稿を改訂し(平成30年9月)、改訂した原稿を研究班事務局でまとめ、平成30年11月に原案(改訂稿)を完成させた。暫定版作成に向け、平成30年11月に研究班の研究分担者、研究協力者全員に原案(改訂稿)を閲覧し再度意見を求めた。その時に得られた意見を原案執筆者に送付し、原稿の検討・改訂を依頼した。診療ガイドライン暫定版を今年度中に完成させ、研究班ホームページに公開しパブリックコメントを求める予定である。
- 「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」、「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」、「プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集班」の平成30年度合同研究報告会を開催(平成31年1月21日、22日、東京)
- SSPE分科会・PML分科会、研究分担者会議を開催(平成31年1月22日、東京)

3. 研究班として取り組むべき課題

研究代表者の山田より、研究班として今後引き続き取り組むべき課題として、「診断基準の作成、重症度分類の作成、診療ガイドラインの作成」と「全国サーベイランス調査等の疫学調査」の 2 つの課題があり、「SSPE 診療ガイドライン 2017」を改訂して、関係学会から承認を受けた上で、平成 31 年度中に「SSPE 診療ガイドライン 2020」を発刊し、サーベイランス調査や臨床個人調査票による疫学調査を継続していくことが示された。

4. 「SSPE 診療ガイドライン 2020」作成について

研究代表者の山田より「SSPE 診療ガイドライン 2020」作成のロードマップ(表 1)が示され、現時点ではロードマップ通りに作成が進んでいると報告があった。

PML 分科会

1. 研究の概要について

研究代表者の山田より、本研究班では進行性多巣性白質脳症(PML)の疫学や発症の病態について調査研究を行い、臨床病態解明・早期診断・診断基準作成、治療法やケアの方法を開発するような研究を行い、2020年に「PML 診療ガイドライン 2020」を発行するという本研究班の研究の概要について説明があった。

2. 平成30年度の活動について

研究代表者の山田より、平成30年度のPML分科会の活動について以下の報告があった。

- 「進行性多巣性白質脳症(PML)診療ガイドライン2020」(診断基準・重症度分類を含む)の原案を作成した。具体的には、平成30年8月に原案執筆担当者が原案となる初稿を作成し、研究班事務局で原稿をまとめ、研究班の研究分担者、研究協力者全員に原案(初稿)を閲覧し意見を求めた。その時に得られた意見を元に原案執筆者は原稿を改訂し、改訂した原稿を研究班事務局でまとめ平成30年11月に原案(改訂稿)を完成させた。暫定版作成に向け、平成30年11月に両研究班関係者全員に原案(改訂稿)を閲覧し再度意見を求めた。その時に得られた意見を原案執筆者に送付し、原稿の検討・改訂を依頼した。診療ガイドライン暫定版を今年度中に完成させ、研究班ホームページに公開しパブリックコメントを求める予定である。
- 「平成30年度第1回PML病理症例検討会」を開催(平成30年6月2日、東京)
- 「平成30年度第1回PMLサーベイランス委員会」を開催(平成30年8月3日、東京)
- 「平成30年度第2回PMLサーベイランス委員会」を開催(平成30年12月7日、東京)
- 「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」、「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」、「プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集班」の平成30年度合同研究報告会を開催(平成31年1月21日、22日、東京)
- SSPE分科会・PML分科会、研究分担者会議を開催(平成31年1月22日、東京)

3. 研究班として取り組むべき課題

研究代表者の山田より、研究班として今後取り組むべき課題として、「診断基準の作成、重症度分類の作成、診療ガイドラインの作成」と「全国サーベイランス調査等の疫学調査」の2つの課題があり、「PML 診療ガイドライン 2017」を改訂して、関係学会から承認を受けた上で、平成31年度中に「PML 診療ガイドライン 2020」を発刊し、PMLサーベイランス委員会による疫学調査を継続していくことが示された。

4. 「PML 診療ガイドライン 2020」作成について

研究代表者の山田より「PML 診療ガイドライン 2020」作成のロードマップ(表2)が示され、現時点ではロードマップ通りに作成が進んでいると報告があった。

表 1 「SSPE 診療ガイドライン 2020」のロードマップ

平成 29 年	
8 月	「改訂すべき問題点とその解決法」についての意見を集める
10 月	執筆要項作成、クリニカルクエスチョン(CQ)案を依頼
11 月	CQ 案締切
平成 30 年	
1 月	合同研究報告会で今後の作成ロードマップと CQ 案を討議し、その上で決定
6 月	執筆担当者に、原案執筆依頼
7 月	原案締切、原案を編集会議出席者に送付、編集会議
8 月	編集会議の意見に基づいて原案を改訂、改訂原稿を研究分担者、研究協力者全員に送付し、コメントを頂く、コメント締切、原案執筆者に改訂を依頼
9 月	改訂原稿の締切
10 月	改訂原稿を研究分担者、研究協力者全員に送付し、コメントを頂く
11 月	コメント締切・原案執筆者に再改訂を依頼
12 月	再改訂原稿締切
平成 31 年	
1 月	ガイドライン暫定版作成、パブリックコメント募集
3 月	コメント締切、原案執筆者に最終改訂を依頼
4 月	最終改訂締切
5 月	日本神経学会、日本小児神経学会、日本神経感染症学会、日本小児神経感染症学会による承認を依頼する
2020 年	
2 月	「SSPE 診療ガイドライン 2020」発行

表 2 「PML 診療ガイドライン 2020」のロードマップ

平成 29 年	
8 月	「改訂すべき問題点とその解決法」についての意見を集める
10 月	執筆要項作成、クリニカルクエスチョン(CQ)案を依頼
11 月	CQ 案締切
平成 30 年	
1 月	合同研究報告会で今後の作成ロードマップと CQ 案を討議し、その上で決定
6 月	執筆担当者に、原案執筆依頼
7 月	原案締切、原案を研究分担者、研究協力者全員に送付し、コメントを頂く コメント締切
8 月	編集会議、原案執筆者に改訂を依頼
10 月	改訂原稿の締切、改訂原稿を研究分担者、研究協力者全員に送付し、コメントを頂く
11 月	コメント締切・原案執筆者に再改訂を依頼
12 月	再改訂原稿締切
平成 31 年	
1 月	ガイドライン暫定版作成、パブリックコメント募集
3 月	コメント締切、原案執筆者に最終改訂を依頼
4 月	最終改訂締切
5 月	日本神経学会、日本神経感染症学会による承認を依頼する
2020 年	
2 月	「PML 診療ガイドライン 2020」発行

[V] 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Minikel EV, Vallabh S, Orseth M, Brandel JP, Haïk S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong J, Takada L, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins S, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind M, Yamada M, Nakamura Y, Mead S	Age of onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials.	Neurology			In press
Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M	Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy.	J Neurol Sci			In press
Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S, Kitamoto T	A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein.	Brain Pathol	29	155-163	2019
Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T	Specific amyloid- β 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene.	Prion	12	315-319	2018
Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schonberger LB	Update. Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease-Japan, 1975-2017.	MMWR Morb Mortal Wkly Rep	67	274-278	2018
Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N	Prion-like seeding of misfolded α -Synuclein in the brains of dementia with Lewy Body patients in RT-QUIC.	Mol Neurobiol	55	3916-3930	2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Taguchi Y, Lu L, Marrero-Winkens C, Otaki H, Nishida N, Schatzl HM	Disulfide-crosslink scanning reveals prion-induced conformational changes and prionstrain-specific structures of the pathological prion protein PrP ^{Sc} .	J Biol Chem	293	12730-12740	2018
Taguchi Y, Lu L, Marrero-Winkens C, Otaki H, Nishida N, Schatzl HM	Correction: Disulfide-crosslink scanning reveals prion-induced conformational changes and prion strain-specific structures of the pathological prion protein PrP ^{Sc} .	J Biol Chem	293	14925	2018
Miyazaki Y, Ishikawa T, Kamatari YO, Nakagaki T, Takatsuki H, Ishibashi D, Kuwata K, Nishida N, Atarashi R	Identification of alprenolol hydrochloride as an anti-prion compound using surface plasmon resonance imaging.	Mol Neurobiol	56	367-377	2019
Iwasaki Y, Imamura K, Iwai K, Kobayashi Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M	Autopsied case of non-plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease presenting with extensive amyloid- β deposition.	Neuropathology	38	549-556	2018
Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M	Autopsy case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with early disease pathology.	Neuropathology	38	638-645	2018
Iwasaki Y, Hashimoto R, Saito Y, Aiba I, Inukai A, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M	An autopsied case of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with pathology of Wernicke encephalopathy.	Prion	13	13-20	2019
Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B	PrP ^{res} deposition in the retina is a common finding of sporadic, familial and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob diseases (CJD).	Acta Neuropathol Commun	6	78	2018
Ishizawa K, Mitsufoji T, Shioda K, Kobayashi A, Komori T, Nakazato Y, Kitamoto T, Araki N, Yamamoto T, Sasaki A	An autopsy report of three kindred in a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease P105L family with a special reference to prion protein, tau, and beta-amyloid.	Brain Behav	8	e01117	2018
Miyake K, Hara T, Oshima E, Kawada K, Ishizu H, Yamauchi Y, Satoh K, Kitamoto T, Takenoshita S, Terada S, Yamada N	Creutzfeldt-Jakob disease with Alzheimer pathology, presenting with status epilepticus following repeated partial seizures: a case report and literature review.	BMC Neurol	18	54	2018
Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H	Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease.	Handb Clin Neurol	153	207-218	2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Teruya K, Nishizawa K, Oguma A, Sakasegawa Y, Kitamoto T, Doh-Ura K	Intermolecular crosslinking of abnormal prion protein is efficiently induced by a primuline-sensitized photoreaction.	Biochim Biophys Acta Gen Subj	1863	384-394	2019
Ishiki A, Harada R, Kai H, Sato N, Totsune T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Furumoto S, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Kudo Y, Yanai K, Furukawa K, Okamura N, Arai H	Neuroimaging-pathological correlations of [¹⁸ F]THK5351 PET in progressive supranuclear palsy.	Acta Neuropathol Commun	6	53	2018
Kobayashi A, Qi Z, Shimazaki T, Munesue Y, Miyamoto T, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Yamashita T, Miyoshi I	Ganglioside synthase knock-out reduces prion disease incubation time in mouse models.	Am J Pathol	189	677-686	2019
Wang Z, Yuan J, Shen P, Abskharon R, Lang Y, Dang J, Adornato A, Xu L, Chen J, Feng J, Moudjou M, Kitamoto T, Langeveld J, Appleby B, Ma J, Kong Q, Petersen RB, Zou WQ, Cui L	In vitro seeding activity of glycoform-deficient prions from variably protease-sensitive prionopathy and familial CJD associated with PrP ^{V180I} mutation.	Mol Neurobiol	35	55-58	2019
Miyazaki K, Hashimoto K, Suyama K, Sato M, Abe Y, Watanabe M, Kanno S, Maeda H, Kawasaki Y, Hosoya M	Maintaining concentration of ribavirin in cerebrospinal fluid by a new dosage method; three cases of subacute sclerosing panencephalitis treated using a subcutaneous continuous infusion pump.	Pediatr Infect Dis J			In press
Kinoshita H, Nakamichi K, Lim CK, Takayama-Ito M, Wang L, Iizuka I, Kurane I, Saijo M	A loop-mediated isothermal amplification assay for the detection and quantification of JC polyomavirus in cerebrospinal fluid: a diagnostic and clinical management tool and technique for progressive multifocal leukoencephalopathy.	Viol J	15	136	2018
Ueno T, Sato N, Kon T, Haga R, Nunomura JI, Nakamichi K, Saijo M, Tomiyama M	Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with thymoma with immunodeficiency: a case report and literature review.	BMC Neurol	18	37	2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yukitake M	Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A comprehensive review.	Clin Exp Neuroimmunol	9(S1)	37-47	2018
Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota Y	Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene.	Biochem Biophys Res Commun	496	1055-1061	2018
Sanjo N, Nose Y, Shishido-Hara Y, Mizutani S, Sekijima Y, Aizawa H, Tanizawa T, Yokota T	A controlled inflammation and a regulatory immune system are associated with favorable prognosis of progressive multifocal leukoencephalopathy.	J Neurol	266	369-377	2018
Amano E, Ozaki K, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T	Remarkable improvement in progressive multifocal leukoencephalopathy following acute pyelonephritis with bacteremia.	J Clin Neurosci			In press
Takahashi K	Effect of dosage reduction on peripheral blood lymphocyte count in patients with multiple sclerosis receiving long-term fingolimod therapy.	J Clin Neurosci			2019
山田正仁	プリオン病及び遅発性ウイルス感染症(プリオン病/SSPE/PML)診療ガイドライン 2017	Neuroinfection	23	12-20	2018
坂井健二, 山田正仁	プリオン病の神経病理	神経内科	88	468-476	2018
浜口 毅, 山田正仁	クロイツフェルト・ヤコブ病	薬局(増刊号: 病気とくすり)	69	770-774	2018
三浦義治	JC ウイルス-PML の疫学と治療法	感染 炎症 免疫	48	49-51	2018
三浦義治	日本国内発症進行性多巣性白質脳症(PML)のサーベイランスの現状とDMD 治療に伴う PML	神経治療学	35	508-512	2018
高橋健太, 鈴木忠樹, 片野晴隆, 長谷川秀樹	進行性多巣性白質脳症	病理と臨床	36	116-119	2018
天野晶子, 三條伸夫	アルツハイマー病の創薬の展望、特集：神経難病と創薬	医薬ジャーナル	54	113-118	2018
齋藤明日香, 三條伸夫	プリオン病	日本医師会雑誌	147	S122-S124	2018
西田陽一郎, 桑原宏哉, 三條伸夫, 横田隆徳	血液脳関門通過型 A β オリゴマー抗体の開発	神経治療学			In press

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H	Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease.	Aminoff MJ, Boller F, Swaab Df, Pocchiari M, Mamsom J	chapter12 Series. Handb Clin Neurol	ELSEVIER	Netherl ands	2018	207-218
塚本 忠, 水澤英洋	プリオン病	水澤英洋	神経変性疾患 ハンドブック - 神経難病へ のエキスパー ト・アプロー チ	南江堂	東京	2018	143-156
岩崎 靖	Creutzfeldt-Jakob 病(プリオン病)	澁谷和俊, 蛇澤 晶, 伊藤 誠, 宮崎義継, 長谷川秀樹	感染性疾患の 病理	文光堂	東京	2018	110-115
三浦義治	進行性多巣性白 質脳症	堀 進悟, 今村 聡, 中西洋一, 下川宏明, 三浦総一郎, 下瀬川 徹, 鈴木洋通, 水澤英洋, 直江知樹, 片山茂裕, 宮坂信之, 舘田一博, 竹内 勤, 清水 宏, 越智光夫, 村井 勝, 木下 茂, 森山 寛, 柴原孝彦, 青木大輔, 吉村泰典, 五十嵐 隆, 樋口輝彦	私の治療 2019-2020 年 度版	日本医事 新報	東京	2018	658-661
三浦義治	進行性多巣性白 質脳症の診断と 治療	鈴木則宏, 荒木信夫, 宇川儀一, 桑原 聡, 塩川芳昭	Annual Review 神経 2018	中外医学 社	東京	2018	126-135

[VI] 研究班名簿

平成 30 年度プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班名簿

区 分	氏 名	所 属	役 職 名
研究代表者	山田 正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学 (神経内科学)	教 授
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
	西田 教行	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染分子解析学分野	教 授
	佐々木真理	岩手医科大学医歯薬総合研究所 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門	教 授
	齊藤 延人	東京大学医学部附属病院脳神経外科	教 授
	岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所	准 教 授
	高尾 昌樹	埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科	教 授
	坪井 義夫	福岡大学医学部神経内科学教室	教 授
	北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野	教 授
	濱口 毅	金沢大学附属病院神経内科	講 師
	細矢 光亮	福島県立医科大学医学部小児科学講座	教 授
	長谷川俊史	山口大学大学院医学系研究科小児科学講座	教 授
	楠原 浩一	産業医科大学医学部小児科学講座	教 授
	野村 恵子	熊本大学医学部附属病院小児科	助 教
	岡 明	東京大学大学院医学系研究科小児科学	教 授
	遠藤 文香	岡山大学病院小児神経科	講 師
	鈴木 保宏	大阪府立母子医療センター小児神経科	主任部長
	砂川 富正	国立感染症研究所感染症疫学センター	室 長
西條 政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部	部 長	
三浦 義治	東京都立駒込病院脳神経内科	医 長	
船田 信顕	東京都立駒込病院病理科	非常勤医師	

区 分	氏 名	所 属	役 職 名
研究分担者	雪竹 基弘	国際医療福祉大学臨床医学研究センター／ 医療法人社団高邦会 高木病院神経内科	特任准教授／ 部 長
	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
	鈴木 忠樹	国立感染症研究所感染病理部第四室	室 長
	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	教 授
	三條 伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経病態学分野（神経内科）	プロジェクト教授
	野村 恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科	教 授
	高橋 和也	国立病院機構医王病院統括診療部	統括診療部長
研究協力者	中道 一生	国立感染症研究所ウイルス第一部	主任研究員
	高橋 健太	国立感染症研究所感染病理部第四室	研 究 員
	岸田 修二	成田富里徳洲会病院神経内科	部 長
	澤 洋文	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター 分子病態・診断部門	教 授
	長嶋 和郎	北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野	名 誉 教 授
	奴久妻聡一	神戸市環境保健研究所感染症部	副 部 長

平成31年 2月 26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 光悦

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
- 研究者名 （所属部局・職名） 医薬保健研究域医学系 ・ 教授
（氏名・フリガナ） 山田 正仁 ・ ヤマダ マサヒト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 2 月 27 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立精神・神経医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 水澤 英洋

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 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
(氏名・フリガナ) 水澤 英洋 (ミズサワ ヒデヒロ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法大長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河野 茂 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
- 研究者名 （所属部局・職名）大学院医歯薬学総合研究科・教授
（氏名・フリガナ）西田 教行・ニシダ ノリユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 3 月 25 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 岩手医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 祖父江 憲治 (印)

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 佐々木 真理・ササキ マコト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岩手医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 経済的な利益関係はないため)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 4 月 18 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 東 

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究

3. 研究者名（所属部局・職名） 医学部附属病院・教授

（氏名・フリガナ） 齊藤 延人・サイトウ ノブヒト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 愛知医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 佐藤啓幸(印)

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 加齢医科学研究所・准教授
(氏名・フリガナ) 岩崎 靖・イワサキ ヤスシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛知医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 別所 正徳 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 高尾 昌樹・タカオマサキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	公益財団法人脳血管研究所 (美原記念病院)	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: 死体解剖保存法)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	美原記念病院	<input checked="" type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項) 本研究は死体解剖保存法に基づき美原記念病院で病理解剖を施行、美原記念病院で承認済みのブレインバンク体制のもとに病理組織を保存、審積している。よって新たな倫理申請の必要はない。また、死体解剖保存法は、法律であるので審査はできない。リソース構築後、試料を外部に提供する際に、上記該当性の有りの項目に該当する場合は、個々の研究内容に応じて、指針に沿って、倫理審査を施行し承認後に、試料を供与している。プリオン病の遺伝子解析は、規定の書式により東北大学で施行していただいている。

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 福岡大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山口 政俊 聖

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 坪井 義夫 ・ ツボイ ヨシオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福岡大学病院臨床研究審査会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 教授
(氏名・フリガナ) 北本 哲之 (キタモト テツユキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: 国立大学法人東北大学における動物実験等に関する規程)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 2月 26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 光悦

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 附属病院 ・ 講師
（氏名・フリガナ） 濱口 毅 ・ ハマグチ ツヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人福島県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 竹之下 誠一

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
- 研究者名 （所属部局・職名） 医学部・教授
（氏名・フリガナ） 細矢 光亮・ホソヤ ミツアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福島県立医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 山口大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 岡 正朗 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 長谷川 俊史・ハセガワ シュンジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山口大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 3 月 14 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 産業医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 東 敏昭 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
- 研究者名 （所属部局・職名）医学部・教授
（氏名・フリガナ） 楠原 浩一（クスハラ ヨウイチ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	産業医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人熊本大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 原田 信志 (印)

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・助教
(氏名・フリガナ) 野村 恵子 ・ ノムラ ケイコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	熊本大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 4 月 5 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真 申

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究

3. 研究者名 （所属部局・職名） 医学部附属病院・教授

（氏名・フリガナ） 岡 明・オカ アキラ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 4月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人岡山大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 榎野 博史

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 岡山大学病院・講師
 （氏名・フリガナ） 遠藤文香・エンドウフミカ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31年 3月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 地方独立行政法人大阪府立病院機構
大阪母子医療センター

所属研究機関長 職名 総長

氏名 倉智 博久 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 小児神経科 ・ 主任部長
(氏名・フリガナ) 鈴木 保宏 ・ スズキ ヤスヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学医学部	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 協田 隆世

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 感染症疫学センター 室長
(氏名・フリガナ) 砂川 富正 (スナガワ トミマサ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆守

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) ウイルス第一部・部長
(氏名・フリガナ) 西條 政幸・サイジョウ マサユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



平成31年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京都立駒込病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 神澤 輝実

印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 脳神経内科 医長
(氏名・フリガナ) 三浦 義治・ミウラ ヨシハル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	駒込病院倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



2019年 4月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京都立駒込病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 神澤 輝美

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 病理科 非常勤医師
 （氏名・フリガナ） 船田 信顕・フナダ ノブアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	駒込病院倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 4月 2日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国際医療福祉大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 大友 邦

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理について以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床医学研究センター・特任准教授
(氏名・フリガナ) 雪竹 基弘・ユキタケ モトヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国際医療福祉大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 協田 隆平

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班
- 研究者名 (所属部局・職名) 感染病理部 室長
(氏名・フリガナ) 鈴木 忠樹 (スズキ タダキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)


(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 徳島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 野地 澄 

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬学研究部・教授
(氏名・フリガナ) 原田 雅史・ハラダ マサフミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	徳島大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 東京医科歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉澤靖彦

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯学総合研究科・プロジェクト教授
(氏名・フリガナ) 三條 伸夫 ・ サンジョウ ノブオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 9日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 別所 正美 前

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 野村 恭一 ・ ノムラ キョウイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立病院機構 医王病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 駒井 清暢

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 統括診療部 統括診療部長
 （氏名・フリガナ） 高橋 和也（タカハシ カズヤ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立病院機構医王病院倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。