

別添 1

厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙

目 次

I. 総括研究報告

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 高尾昌樹 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

II. 分担研究報告

1. V180I 変異遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病におけるプリオン蛋白遺伝子多型と性差の影響についての検討-----20

山田正仁 九段坂病院内科

2. 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----- 25

水澤英洋 国立精神・神経医療研究センター

3. 解剖検体のプリオンスクリーニング ----- 29

中垣岳大 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

4. 早期プリオン病における拡散強調画像と灌流画像の重ね合わせ手法の確立 ----- 32

佐々木真理 岩手医科大学医歯薬総合研究所

5. プリオン病の二次感染予防に関する研究 -----35

齊藤延人 東京大学医学部附属病院

6. V180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床所見と自然経過に関する検討 -----37

岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所

7. Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病の集積地域である九州の臨床疫学調査 -----40

坪井義夫 福岡大学医学部

8. 新しい M2C(sv)プリオンの解析と V180I 症例感染実験 ----- 42

北本哲之 東北大学大学院医学系研究科

9. 多発性骨髄腫の治療中に進行性多巣性白質脳症を呈した症例の特徴 ----- 46

濱口 毅 金沢大学医薬保健研究域医学系

10. プリオン病 (MM1 患者と MM2 患者) の髄液中のバイオマーカーの比較検討 -----51

佐藤克也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 (保健学科)

11. プリオン病の社会的・法的問題の検討、データベース構築における法的問題 -----	56
大平雅之 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター	
12. 亜急性硬化性全脳炎診断のための EIA 法による髄液麻疹抗体価と髄液血清比の検討 -----	58
細矢光亮 福島県立医科大学医学部	
13. 診療ガイドライン改定におけた文献レビュー及び早期診断法の検討-----	63
長谷川俊史 山口大学大学院医学系研究科	
14. 亜急性硬化性全脳炎におけるミクログリアの特徴-----	68
酒井康成 九州大学大学院医学研究院	
15. 亜急性硬化性全脳炎の患者登録システムに関する研究 -----	71
野村恵子 熊本大学病院	
16. SSPE に関する疫学調査-----	73
柴田敬 岡山大学病院	
17. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 患者に関する疫学的研究 -----	74
鈴木保宏 大阪府立病院機構大阪母子医療センター	
18. 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 発生率等の推定-----	76
砂川富正 国立感染症研究所実地疫学研究センター	
19. 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-----	78
中道一生 国立感染症研究所ウイルス第一部	
20. 本邦発症 PML 患者に対するサーベイランス調査 (令和 3 年度) -----	83
三浦義治, 船田信顕 東京都立駒込病院	
21. 進行性多巣性白質脳症 (PML) 診療, 1 年間の進歩 -----	86
雪竹基弘 国際医療福祉大学福岡保険医療学部	
22. 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疫学 -----	92
阿江竜介 自治医科大学地域医療学センター	
23. 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 -----	98
鈴木忠樹 国立感染症研究所感染病理部	

24. 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 -----	101
原田雅史 徳島大学大学院医歯薬学研究部（医学域）	
25. 進行性多巣性白質脳症回復患者の長期画像変化-----	103
三條伸夫 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科	
26. 薬剤関連進行性多巣性白質脳症の発症頻度、病態、治療の実態 -----	107
野村恭一 埼玉医科大学総合医療センター神経内科	
27. 多発性硬化症疾患修飾薬関連 PML の詳細データ収集 -----	109
高橋和也 国立病院機構医王病院	
28. 多発性硬化症治療合併症としての進行性多巣性白質脳症に関する臨床研究 -----	111
中原 仁 慶應義塾大学医学部	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 113

IV. 研究成果 ----- 121

ガイドライン

「プリオン病診療ガイドライン 2023」暫定案

「SSPE 診療ガイドライン 2023」暫定案

「PML 診療ガイドライン 2023」暫定案

各分担研究者成果

SSPE 診療の質の向上のための全国調査依頼と調査表

美原記念病院 プリオン病（クロイツフェルト・ヤコブ病）患者の看護マニュアル

V. 活動状況 ----- 163

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 分科会（コア）会議

PMLサーベイランスデータベースの抜粋

令和3年度合同研究報告会（令和4年1月17-18日）プログラム 抜粋（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・プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班）

学会シンポジウム開催（第62回日本神経学会学術大会 シンポジウム06（令和3年5月19日））

ホームページ（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・プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 合同）

PML サーベイランス委員会 プログラム等

市民講演会 プログラム

VI. 研究班班員名簿 ----- 188

厚生労働科学研究費補助金（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 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班

研究代表者：高尾昌樹 国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部

研究要旨 指定難病のプリオン病、亜急性硬化性全脳炎（SSPE）、進行性多巣性白質脳症（PML）の研究班（H31-R1）を継続し、各関連学会に所属する専門家から構成される研究班とし、新知見による早期診断等の指針改定、重症度・バイオマーカー・治療実態・感染予防・自然歴の検討、サーベイランスによるデータベース構築、診療ガイドライン（GL）改定等により医療水準向上を目的に調査研究を実施した。3疾患の分科会に分科会長を設定され、これにより強固な体制により分化会間の連携も推進し研究を遂行することができた。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と感染予防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」（AMED）で構築された研究成果と連携し、臨床病態、疫学的、感染予防の観点からの解析を行い、新規プリオン病の覚知、画像変化の背景病理、無症候例の感染率、確定例の臨床症候、生体試料による診断法評価などを行った。病理解剖リソース構築が継続され多くの症例が追加された。AMED 班とも連携が継続された。また、リソース構築に関して法的観点から整理をした。大幅な改訂を伴う、国際基準の新しい診断基準作成のための準備・審議を2022年1月の合同班会議で行った。来年度に得られた知見を反映させた診断基準の修正とガイドライン（GL）の改定が予定されている。関連学会シンポジウム、ワークショップ、臨床病理カンファレンス、各病院でのカンファレンスなどで、臨床医、検査技師へ診断、感染性、トピックスに関する啓発活動を継続した。ホームページの修正、up date を継続し、市民公開講座、プリオンケアマニュアル等情報公開も継続した。②亜急性硬化性全脳炎（SSPE）：新規発症者数も少ないことから、前年度に検討・選定された調査項目により、調査が遂行された。適切な診断のための、脳脊髄液麻疹抗体価の基準指針の評価など、今後継続的に検討を行いガイドラインに反映させる知見の集積が達成された。また、データベース構築へむけた全国調査も施行された。「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」と連携し、例年通り合同班会議で報告された。SSPE 分科会を中心に、SSPE に馴染みの少ない医師へも含めた啓発活動やホームページの修正などが継続された。本年は1例SSPEの病理解剖による検討も行われた。③進行性多巣性白質脳症（PML）：診断のための髄液によるウイルス解析を約200例に行うことができ、本年度も診断支援を順調に継続した。PMLサーベイランス委員会に定期開催により、登録されたPMLを考慮される症例の診断、確定等をWeb会議による体制を安定して維持することができた。病理診断支援も適切に施行した。治療薬に関連が考慮されるPMLの検討を行い、薬剤関連PMLに対するフォローの提案がなされた。

A. 研究目的

本研究班には、対象となる3疾患があり、それぞれの研究目的は以下の通りである。

1) プリオン病

診療ガイドラインを作成（改訂）する他、サーベイランス体制と連携し、臨床病態、疫学的な観点からの解析、診断基準・重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動を併せて行う。各

分担者・分科会の研究目的として、プリオン病における MRI の拡散強調画像 (DWI) 高信号と病理所見の関連について解明、プリオン病診断のための拡散強調画像を用いた拡散異常域の自動定量化法を確立、解剖検体である頭皮を用いたプリオン病の早期診断方法の検討、サーベイランスデータの集約と問題点の洗い出し、プリオン病の脳神経外科手術器具を介した二次感染予防、本邦に多い遺伝性プリオン病 V180I の検討、同様に遺伝性プリオン病 Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) P102L の検討、ヒトに感染する孤発性の新規プリオンの検討、学生実習における解剖検体のプリオン病の検出、プリオン病のリソース構築による基礎研究への支援と法的体制の検討が目指された。

2) 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)

診療ガイドラインの作成 (改定) の他、サーベイランス体制確立と発症状況、発症リスク、長期例、トランジション等の疫学的解明、診断基準・重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動を併せて行う。各分担者および分科会の研究目的として、分科会を中心に診療ガイドラインのクリニカルクエスチョン (CQ) 案の準備および執筆に加え、麻疹特異抗体の検討、髄液診断法の検討、長期生存例の検討、データベース作成のための準備と疫学調査のための準備、発症例の監視等が目指された。

3) 進行性多巣性白質脳症(PML)

診療ガイドラインを作成 (改訂) の他、サーベイランス体制確立と臨床病態、疫学的解明、診断基準・重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動を併せて行う。各分担者・分科会の研究目的として、国内の医療機関におけるサーベイランスと脳脊髄液中 JCV 検査を担当することで PML の実験室サーベイランスを実施、データの集積と主治医への報告、病理診断の検討、薬剤使用に関連する PML の検討と監視、文献的な検討による最新情報の集積が目指された。

4) 研究班全体

各分担研究者へは、必要事項あるいは津会えるべき情報は、メールを用いて適時報告をすることで情報共有を行った。また、3 疾患の分科

会体制を確立することができ、プリオン病 (高尾)、SSPE (細矢)、PML (三浦) が中心となり、3 疾患をまとめるとともに、3 分科会長を含むコア会議を開催し、研究の進捗状況の共有を目指した。令和 4 年 1 月の全体班会議では、「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班」と合同開催を継続した。

B. 研究方法

1) プリオン病

① ガイドラインのための準備

「プリオン病診療ガイドライン 2023」作成のためのロードマップの計画に沿って、作業を継続した (高尾ら)。2021 年 9 月に開催された、令和 3 年度クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) サーベイランス委員会に参加して、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 (齋藤、高尾、水澤、山田、濱口)。診療ガイドラインの作成および改訂のために、自験例および関連病院で CJD 患者について臨床症状、検査所見の検討を継続した。

本邦で最も頻度の高い遺伝性 CJD である V180I 変異遺伝性 CJD の発症や症状に対するプリオン蛋白 (PrP) 遺伝子多型と性差の影響を解析した (山田)。

孤発性プリオン病における新しいプリオンとして発見された M2C(sv)プリオンが FFI や視床型 CJD 以外に認められるのかを検討した。また、V180I プリオンの感染性につき、感染実験を行い、確認した (北本)。

昨年までに行ったプリオン病およびブレインバンク制度、データベース構築における法的問題の更なる検討のため、諸外国の法制度の比較を開始した。本年度はアメリカにおける法制度に関して、法律家を含めた専門家への聞き取りなどの調査を行った (大平)。

ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (Gerstman-Sträussler-Scheinker : GSS) に関連した診断指針を診療ガイドラインにむけて策定するため、サーベイランスデータおよび JCOP からの自然歴データから症例と臨床症状の解析を行った (坪井ら)。

② サーベイランス体制との連携及び臨床病態、疫学的、感染予防の観点からの解析

これまでのサーベイランス・自然歴調査、イ

ンシデント調査・対策を継続し、年2回のサーベイランス委員会とインシデント委員会を開催した。CJDサーベイランス委員会は、平成11年4月1日から令和4年2月までに合計4321例のプリオン病を同定した。サーベイランスに関しては、昨年に引き続き、電子化したサーベイランスの調査書および自然歴調査の調査書（エクセル®による）をクラウド上のデータベースに自動アップロードするシステムを用いてサーベイランス委員会を行い、問題点・改良点に関する意見集約を行った。2回開催されたサーベイランス委員会をペーパーレスかつWeb開催で運営した。自然歴調査参加者は2017年3月末までの65件から、2022年3月末までで1621例の登録を得ることができ、順調な症例数の増加が認められ、この点での連携が継続された（水澤、班員ら）。

「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」と連携し、プリオン病サーベイランス調査で得られたデータを解析して臨床病態・疫学的解明を行った（水澤、班員ら）。

インシデント事例における、該当施設の現地調査、リスクに関連する手術機器を検討した（齊藤、水澤、高尾）。

V180I症例の臨床病態を明らかにした。臨床症状の検討項目、検査項目の検討項目を作成し、経過観察中のCJD症例の前方視的観察を開始するため、臨床症状については初発症状、ミオクローヌス、無動性無言状態、検査項目ではMRI・拡散強調像での高信号、脳波での周期性同期性放電を後方視的に検討し、全経過や死亡原因も合わせて検討した（岩崎）。GSS P102Lの臨床病態に関しても継続して検討された（坪井）。

本疾患の治験を始めるためには、RT-QuIC法を応用した方法で髄液検査より安全でかつ確定診断に近い新規診断法の開発が求められているところ、プリオン病（MM1、MM2）の髄液中のバイオマーカーを比較検討し、MRI以外でMM2患者の診断方法を確立する方法を検討した（佐藤）。

各大学における各種解剖検体のプリオン汚染を評価するため、神経解剖実習に使用する検体や司法解剖の検体に関して検査を継続した（中垣）。

③ 診断基準、重症度分類の確立、治療実態評

価、啓発活動

「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」と連携し、プリオン病サーベイランス調査で得られたデータを解析して新たな診断基準作成を行うための検討を継続して行った（山田、高尾、水澤、北本、佐藤、岩崎、三條、阿江）。

早期プリオン病患者における拡散強調画像と無侵襲灌流強調画像の主観的・客観的診断能を後方視的に比較検討するため、拡散強調画像（DWI）と無侵襲灌流強調画像の解析法の開発を継続した。本年度は拡散異常域における脳血流変化を評価するため、拡散強調画像と無侵襲灌流画像との重ね合わせ手法の検討を行った（佐々木）。

昨年度に引き続き、プリオン病の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ため、各症例のフォローアップを継続した（齋藤、水澤、山田、高尾）。

病理解剖の増加とリソース構築、病理解剖拠点の構築のため、昨年に引き続き、COVID-19の感染拡大が継続するという社会的に困難な環境が続いていたものの、各分担者の協力の下、病理解剖を継続して行った。以前に剖検が施行されたCJD確定診断例についての後方視的検討も継続の上、発症から死亡までの臨床経過の検討を継続した（岩崎、高尾）。

欧米を中心に大幅な改訂が行われたプリオン病の臨床診断基準に関して継続して合同班会議において検討が行われ、サーベイランス班とも連携して、これらを診療ガイドラインへ反映させることとなり、ガイドラインの訂正作業を開始し、各班員への作成を依頼し、原稿が作成された（班員）。

プリオン病に関する様々な啓発活動のため、日本神経病理学会、日本神経学会、日本認知症学会において、班員によるプリオン病に関するシンポジウム、ワークショップ、臨床病理カンファレンス、各病院でのカンファレンスを施行した。臨床医、検査技師へ診断、感染性、トピックスに関しての啓発活動を継続した（班員）。

2) 亜急性硬化性全脳炎（SSPE）

① 診療ガイドラインの準備

「亜急性硬化性全脳炎（SSPE）診療ガイドラ

イン 2023」作成のためのロードマップに基づき、ガイドラインの準備を開始、進行した（細矢、高尾）。

② サーベイランス体制確立と疫学的解明

「SSPE 診療ガイドライン 2023」の改訂作業のための「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」に基づき「SSPE サーベイランス・データベース」の構築を進めた（細矢、長谷川、酒井、野村、柴田、鈴木、砂川、高尾）。

ガイドラインの改定に向けて、SSPE 診断における髄液麻疹抗体価のカットオフ値について検討する前提として、偽陽性判定を避けるため測定法およびカットオフ値が重要であり、髄液麻疹 EIA 価 10 以上では SSPE の可能性が高く、それに加え髄液血清抗体比 0.05 以上の場合、SSPE と診断できる可能性を前提に、今年度の検討を継続し、診療ガイドライン改訂作業へ繋げた（細矢、長谷川）。麻疹ウイルス抗体価の EIA 法において偽陽性が存在することから、欧州で使用されている CSQrel の有用性について検討を追加した（長谷川）。

SSPE の発症要因には、変異麻疹ウイルスの他、宿主側の免疫学的要因が関与すると考えられている。そこで SSPE 患児由来・ヒト誘導ミクログリア(induced microglia-like cell, iMG)を樹立し、自然免疫リガンド刺激に対する反応性を検討した（酒井）。

サーベイランスの体制・患者登録制度の確立へ向けた基本情報の構築のため、具体的な内容に関して、2022 年 1 月の分科会にて引き続き協議を行った（細矢、柴田、SSPE 分科会）。

国内における SSPE の疫学を流行株による病原性などの違いも含めて明らかにするため、新規発生のデータの取得に、COVID-19 の影響もあって時間を要した。潜在 SSPE の発掘についても情報が乏しかった。引き続きサーベイランス制度の構築を踏まえながら、情報収集に努力し国内 SSPE の疫学情報の分析、好発遺伝子型等の有無・性状、未発症症例に関する探査や解析を継続する（砂川）。

サーベイランス体制確立と発症状況、発症リスク、長期例、トランジション等の疫学的解明の前提として、患者登録サイト設立のため、登録項目を作成し、登録に必要な書類を作成して、SSPE 分科会にて継続して検討した（細矢

ら）。

③ 診断基準、重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動

2023 年予定のガイドラインの改定に向け、改訂前に記載のなかった内容について文献的な検索を継続した。また、SSPE の診断に重要な麻疹ウイルス抗体価を EIA 法で測定しているが、非 SSPE 患者で偽陽性の患者が存在するため、早期診断法の確立に向けて髄液中グリア活性化マーカーとともに欧州で使用されている SSPE の診断法、CSQrel の有用性について検討した（長谷川）。

SSPE に対するリバビリン治療の効果や治療に伴う有害事象について調査を行い、当班で作成した診療ガイドラインの改訂への情報収集を行った。（野村）。

SSPE の啓発のため、SSPE 分科会を中心に、SSPE に馴染みの少ない医師へも含めた啓発活動が施行された（細矢、野村）。

3) 進行性多巣性白質脳症(PML)

① 診療ガイドラインのための準備

「進行性多巣性白質脳症(PML)診療ガイドライン 2023」作成のためのロードマップに沿って順調に作成を継続した。特に、PML 診療ガイドライン 2020 の改訂点などを抽出した。クリニカルクエスチョン (CQ) を作成し、各班員に訂正作業を依頼した（三浦、高尾ら）。

全国の医療機関から 200 件程度の脳脊髄液中 JCV の PCR 検査の依頼を受け付け、結果を依頼者(主治医)に報告した。

診療ガイドライン作成のための、PML に関する最新の論文等の情報を継続して収集した。これらの最新の情報を合同研究報告会などで公表し、広く意見を集めた（雪竹）。

② サーベイランス体制確立と臨床病態、疫学的解明

検査時に提供された調査票を元に患者情報をデータベース化して解析する一環として、脳脊髄液中 JC ウイルス(JCV)検査の実施時において匿名化された調査票を収集し、患者情報を分析した。その結果、多発性骨髄腫を背景とした PML が散見されたため、症例報告として論文を発表した（西條）。

検査依頼者の情報を研究班に転送し、PML サ

ーベイランスを支援するため、新規の PML 疑い症例の脳脊髄液中 JCV 検査について依頼のあった医師の連絡先(約 150 件)を研究班に転送し、同意の上で患者のサーベイランス登録を遂行した。

現在のサーベイランス体制を強化、改善し、登録項目を検討し、登録を継続中であるが、駒込病院事務局には、本年度、国立感染症研究所からの主治医情報転送は 109 件であり、主治医からの相談は 8 件、患者家族からの相談は 3 件、製薬会社からの発症疑い情報は 2 件であった。また、主治医を経由した患者同意取得は 48 件であった。令和 2 年 11 月と令和 3 年 1 月に計 2 回の PML サーベイランス委員会を開催して、43 例の症例検討を行い、症例登録を行った(班員)。疾病登録事業を継続し、患者情報を蓄積しているが、COVID-19 のパンデミックの影響で、PML サーベイランス委員会の実施が遅延した。しかし WEB による委員会を構築し、令和 3 年 6 月に本年度第 1 回目の開催を含め、同年度内に合計 4 回のサーベイランス委員会を実施し、症例登録数が増加した。今後も引き続き、各年度内に 2～3 回の PML サーベイランス委員会を予定することとしている。

免疫組織化学や遺伝子検査による病原体診断を組み合わせた確度の高い病理組織検査を行い、サーベイランスに症例を登録、患者背景情報と病理組織診断を照合し診断支援を行うため、国立感染症研究所感染病理部に解析依頼のあった症例につき、免疫組織化学や遺伝子検査による病原体診断を組み合わせた病理組織検査を、令和 3 年度は 13 例に行い、サーベイランスに症例登録、各依頼機関に結果を報告した(鈴木)。

PML につき、我が国における疫学的研究を継続し、倫理面に配慮しながら、必要に応じて現地調査等を行った。本年度は、回復患者の長期画像変化を解析し、PML における病変の治癒過程を明らかにした(三條)。

③ 診断基準、重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動

現在の診断基準項目を検討し、診断基準項目改善案の作成を目指す。

国内で発症した PML 患者の情報を的確に収集

できる体制の維持を試みているところ、COVID-19 のパンデミックのため、本年度初めは患者情報の収集が低下したが、ウイルス検査や病理検査の担当部門(国立感染症研究所)との連携により、PML が疑われた患者の情報が多く寄せられた。

診断基準と照合して各症例の検討と評価を行うため、国立感染症研究所感染病理部で解析を行った症例の病理につき、令和 3 年度第 1 回 PML サーベイランス委員会(同年 6 月)で発表、症例検討と評価を行った。続いて 7 月に第 2 回 PML サーベイランス委員会、11 月に第 3 回 PML サーベイランス委員会を開催し、これらの結果をまとめ、令和 4 年 1 月に開催される令和 2 年度プリオン班合同研究報告会にて発表し(三浦、船田)、同日に第 4 回サーベイランス委員会も開催した。

PML サーベイランスで収集された MRI 画像を評価し、その特徴をまとめた上で画像所見についてスコア化を行い、定量的な検討を試みた。(原田)。

多発性硬化症治療合併症としての PML 新規発症事例の検討を継続しており、現地調査を含め、新たな症例に対する精査を継続した。令和 3 年に新たに発生した多発性硬化症治療合併症としての進行性多巣性白質脳症の事案を覚知した(高橋、中原)。

多発性骨髄腫(multiple myeloma: MM)の治療中に PML を呈した症例の報告が増加してきているため、MM 治療中に PML を発症した症例の情報を収集し、特徴を明らかにした(濱口)。薬剤に関連すると考慮される PML の検討のため、情報を収集すると同時に、報告も行った(西條、山田、分科会)。

PML に関する啓発のため、本年度も継続して一般医師および脳神経内科医への情報提供を行った(雪竹、西田)。

(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 診療ガイドラインのための準備

「プリオン病診療ガイドライン 2023」作成のためのロードマップを作成し、研究班に配布した。さらに、2021年9月に開催された、令和3年度第1回 CJD サーベイランス委員会に参加し、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を引き続き抽出・検討した。

詳細は次項に記載したが、電子化したサーベイランスの調査書および自然歴調査の調査書（エクセル®による）をクラウド上のデータベースに自動アップロードするシステムを用いてサーベイランス委員会を行い、改良を継続した。WHO・EU・CDC 基準及び新しい国際診断基準(2021年)に合わせた調査表の改訂と自動診断機能実装の準備を進めた。エクセル®ファイルとした調査票・各種書類は、2019年度にはクラウド(Kintone®)上のデータベースにエクセルファイルのデータを入力するシステムを構築・運営している。2019年9月以来の年2回の委員会で、タブレットのみのペーパーレス審議を継続しており、2021年度の委員会も完全 Web 開催で行った。MRI 画像は岩手医科大学内の VERIDICOM システム上に画像データに保存され、ネット上で MRI などの画像を確認・判読可能となっており、Web 開催時に画像提示された。

診療ガイドラインの作成・改訂のために、CJD 患者の臨床症状、検査所見を経時的に観察、検討する必要があるところ、典型例では特徴的な臨床症状、検査所見が観察されるが、これらの所見を呈さない非典型例が存在することが明らかとなった。診療ガイドラインの作成および改訂のために、さらなる症例の蓄積、検討が必要であることが明らかとなった。

2019年に初めて報告された MM2C(sv)プリオンがどの程度存在するのか、最近の2年間で行われた病理解剖例を用いて検討され、sporadic CJD で広く認められるプリオンであることが明らかになった。また、2症例の V180I 変異をもつ剖検脳を6種類のモデルマウスを用いて頭蓋内投与による感染実験を行った。その結果、全てのマウスで感染性は確認されなかった。

また、データベース構築、ブレインバンクが必須のシステムの法的妥当性につき、前年度に本邦内における法的争点につき情報を収集し

整理を行ったが、これらの法的争点の比較、検討のため、諸外国における状況の調査を開始した。本年度はアメリカにおける状況を確認するため、慶應義塾大学法科大学院教授を含む数名の法律専門家に対するインタビューを含む調査を行った。その結果を合同研究会で報告した。

プリオン病のうち、GSS に関連した診断指針を診療ガイドラインにむけて策定するため、昨年度に引き続きサーベイランスデータと検査所見から GSS の地域別臨床症状、検査所見の特徴を検討した。今回、新たに解析した GSS の遺伝子変異はすべて P102L であった。再度北部九州と南部九州における集積が確認された。引き続き日本人 GSS 患者における各種髄液マーカーの感度特異度を検討し、臨床症状との関連を検討した。これに加えて長期経過の非典型 GSS の剖検脳の病理を解析した。

②サーベイランス体制と連携、臨床病態・疫学的・感染予防の観点からの解析

プリオン病の臨床病態、疫学的な観点からの解析として、これまでのサーベイランス・自然歴調査、インシデント調査・対策を継続し、年2回のサーベイランス委員会とインシデント委員会を開催した。CJD サーベイランス委員会は、平成11年4月1日から令和4年2月までに合計4321例のプリオン病を同定した。サーベイランスに関しては、電子化したサーベイランスの調査書および自然歴調査の調査書（エクセル®による）をクラウド上のデータベースに自動アップロードするシステムを用いてサーベイランス委員会を行い、問題点・改良点に関する意見集約を行った。2回開催されたサーベイランス委員会をペーパーレスかつ Web 開催で運営した。自然歴調査参加の同意数は増加傾向であり、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、2022年3月末までで計1621例の登録を得ることで連携が継続された。

さらに、インシデント事例における、該当施設の現地調査、リスクに関連する手術機器を検討しているところ、令和3年度は新規インシデント事案が2例あり、web による施設調査を行った。インシデント事案1例目は、脳生検術症例であった。術後すぐにはプリオン病とは診断がつかず、剖検を行い、剖検脳の western blot に

よりプリオン病と診断された。2021年9月、当該施設とweb会議が行われ、当該手術にてバイポーラーが、ガイドライン通りに滅菌されていない事を確認した。リスク保有可能性者を今後同定し、フォローアップする方針となった。2例目は、脳生検術症例であった。術後すぐにはプリオン病とは診断がつかず、手術検体のwestern blotによりプリオン病と診断されていた。2022年1月に当該施設とのweb会議が開催され、当該手術にてバイポーラーがガイドライン通りに滅菌されていない事が確認された。この症例についても、リスク保有可能性者を今後同定し、フォローアップする方針となった。今年度までに合計20事例がフォローアップの対象となったが、今年度末までに11事例の10年間のフォローアップ期間が終了した。これまでのところ、二次感染の発生はない。今後とも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うことに加え、日本脳神経外科学会などにおける啓発活動を行う予定となった。

診療ガイドラインの策定・改訂のため、本邦で極めて頻度が高いV180I遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)症例の発症から死亡までの臨床症状、画像・検査所見の経時的な変化が検討された。自然経過および生存期間に影響する因子を明らかにしつつ、さらなる新規症例の蓄積を行った。プリオン蛋白(PrP)遺伝子多型の解析結果および、剖検例においてはプロテアーゼ抵抗性PrPのウェスタンブロット解析によるPrP型解析も行い、これらの結果との関連についても網羅的に検討し、孤発性CJDのデータをとの比較も含めて解析、検討した。また、これらのプリオン病サーベイランス調査で得られたデータを解析して臨床病態・疫学的解明を行う一環として、2021年9月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録されたV180I変異遺伝性CJD、男性158例、女性303例につき、孤発性CJDと比較し検討し、検討した。その結果、V180I変異遺伝性CJDでは女性が有意に多く、罹病期間も女性が有意に長かった。剖検例については、臨床症状、画像・検査所見の推移を後方視的に検討し、全経過や死亡原因も合わせて検討し、経管栄養を含めた対症療法の延命効果、プリオン病治療の可能性を示した。プリ

オン病治療薬の臨床治験における評価項目についての必要事項を明らかにした。

プリオン病のうち、MM2患者の診断方法を確立するための診断方法の確立を目的として、MM1症例49症例、MM2-皮質型27症例、MM2-視床型2症例の髄液中のバイオマーカーを比較、検討した。14-3-3蛋白(WB,ELISA) タウ蛋白、RT-QuIC法の感度は85%、95%、93%、84%であったが、MM2-皮質型患者における感度は71.4%、85.7%、71.4%、28.6%であり、MM2-視床型患者ではすべて陰性であった。9名中9名は頭皮からプリオン活性を検出できた。MM1は5例中5例、MM2視床型では2例中2例すべて検出することができた。

プリオン病の未発症キャリア探索と解剖時の安全性確保の観点から、大学の解剖において、御遺体の脳組織におけるプリオン検出法と検査体制の確立が必要であるところ、本年度は長崎大学医学部および歯学部の神経解剖実習に使用される予定であった39体の解剖検体に対してRT-QuIC法を施行した。このうち1体でRT-QuIC陽性であった。再検のため、前頭葉の異なる4か所と後頭葉、側頭葉、頭頂葉を2か所ずつRT-QuICを施行したが、いずれも陽性であった。そこで愛知医科大学にて病理学的解析が行われ、遺伝性プリオン病であるCJD V180Iに特徴的な空胞変性が認められた。本症例は死亡から8年が経過しており、病歴や家族歴を得ることができず、血液や凍結組織も保存されていないため遺伝子検査ができず、病型を確定することはできなかった。本症例および同じ槽に保存されていた脳組織はプリオン感染予防のため実習への使用を取りやめた。

③ 診断基準、重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動

「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」と連携し、プリオン病サーベイランス調査で得られたデータを解析して新たな診断基準作成を行うため、本年度は現在使用されている診断基準では臨床診断が困難なMM2型孤発性CJDの新たな臨床診断基準案を提案した。

プリオン病の早期画像診断基準の確立に向け、拡散強調画像(DWI)と無侵襲灌流強調画

像の解析法の開発を継続した。本年度は拡散異常域における脳血流変化を評価するため、拡散強調画像と無侵襲灌流画像との重ね合わせ手法の検討を行い、磁化率アーチファクトを主な原因とした DWI の歪みにより、同一被験者の画像間の重ね合わせで一般的に用いられる平行移動+回転のみのパラメータによる剛体変換では、Arterial Spin Labeling 法により得られた脳血流画像との重ね合わせ精度が不十分である事が明らかとなった。検討の結果、線形変換に高次非線形変換を組み合わせる事で、高精度の重ね合わせを実現した。

診断基準および重症度確率のためには、その前提となる病理解剖の増加とリソース構築、病理解剖拠点の構築が必須であるところ、本年度も COVID-19 のパンデミック下でも、病理解剖の拒否を行うことなく、プリオン病の病理リソースは順調に増加した(例えば、代表者で14例が追加されている)。特殊な病型、遺伝性疾患、あるいはサーベイランスの問題症例も出張病理解剖等により適切に施行された。病理解剖可能な拠点を、6施設追加することができ、最適な診断体制構築へ貢献した。

以前に剖検が施行され、CJD の診断が確定された症例についても、各検討項目を後方視的に検討し、発症から死亡までの臨床経過を明らかにする検討を行っているところ、データの収集は順調に進行しており、発症から死亡までの臨床経過の解明に寄与する資料が蓄積しつつある。

プリオン病に関する啓発活動として、日本神経病理学会、日本神経学会、日本認知症学会において、班員によるプリオン病に関するシンポジウム、ワークショップ、臨床病理カンファレンス、各病院でのカンファレンスが施行され、臨床医、検査技師へ診断、感染性、トピックスに関する啓発活動が施行された。ホームページの修正、up date を継続し、市民公開講座など情報公開を進めた。

2) SSPE

① 診療ガイドラインのための準備

「亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 診療ガイドライン 2023」作成のためのロードマップに基づき、作業が継続された。

SSPE 分科会の委員とともに、「SSPE 診療ガ

イドライン 2023」のクリニカルクエスション (CQ) の分担執筆を行った。また「SSPE サーベイランス・データベース」の構築のため全国の小児神経専門医、神経内科専門医を合わせた7624人へ1次調査を実施した。回答率は31.9%であり、うち41施設へ2次調査を実施した。さらに、SSPE患者と非SSPE患者の髄液、および血清を用い、麻疹抗体EIA価の検討を行った。髄液EIA価10以上かつ髄液血清抗体比0.05以上の場合にSSPE、髄液EIA価2未満かつ髄液血清抗体比0.03以下の場合に非SSPEと判断できる可能性が考えられた。YKL-40などのグリア活性化マーカーに加えてCSQrelの併用による早期診断法についても併せて検討した。

SSPE患者のサーベイランスの調査を行い、新規の発症状況を把握し、全症例の現在の状況(ADL、治療)を調査しつつ、長期生存症例の実態と問題点を検討しているところであるが、今回の疫学調査では調査対象を医療機関に限定せずに、全国の重症心身障害者施設を含めて行った。また、得られた新規発症患者を登録するシステムの構築にも着手した。

診療ガイドラインの改定に向けて、SSPE診断における髄液麻疹抗体価のカットオフ値について検討していたところであるが、株式会社エスアールエルの協力のもと、髄液、および血清中の麻疹抗体EIA価の検討を行い、ROC解析により、髄液麻疹IgG(EIA価)10以上、かつ髄液血清比0.05以上がSSPE診断の基準として妥当であると判断した。

診療ガイドラインがSSPEの疫学的特徴を正確に反映したものとするためには、今後も疫学調査により新規発症や長期罹患に伴う病像変化などを明らかにする必要があるところ、今後も漏れなく調査するため、これまでの調査対象施設であった脳神経内科および小児神経科の医療機関に加え、今年度からは重症心身障害者の入所施設も調査の対象に加えた。そのため、調査対象施設が大幅に変更されるため、まず患者の有無を確認し、患者が確認できた施設に対して二次調査を行っていくこととした。

そこで、今年度は一次調査として往復葉書によるアンケートを各施設に2021年11月に送付した。日本小児神経専門医、神経内科専門医を対象にはがき(7674枚)を郵送し、2435枚の回

答（回収率 31.9%）が得られた。その結果、51名の SSPE 患者の存在が判明した。これに基づき、来年度以降に一次調査で患者を実際に診ていると回答した施設に対して二次調査を行い、さらなる詳細な患者把握を進めることとなった。現在、2次調査への協力の得られた45名の専門医に2次調査を継続中である。

ガイドライン改定のため、SSPEの合併症・SSPEの治療の合併症・患者本人への心理社会的支援・介護者への心理社会的支援・きょうだいへの心理社会的支援・家族会等による支援について最新情報の確認、更新が行われた。

② サーベイランス体制確立と発症状況、発症リスク、長期例、トランジション等の疫学的解明

患者登録サイト設立のため、登録項目を作成し、登録に必要な同意書などの書類を準備した。SSPE分科会において内容の協議を継続した。

SSPE 患児由来・ヒト誘導ミクログリア (induced microglia-like cell, iMG)による検討では、形態学的な観察において iMG は単球と比較して細胞体は拡大し、一部の細胞において突起が見られた。また、Poly(I:C)の刺激に反応して細胞体や突起の伸長が見られた。遺伝子発現、サイトカインの解析では刺激に伴い、IFNA1、IFNB1 といった1型インターフェロン遺伝子の mRNA 発現上昇を認めた。IL-17RA の発現レベルは測定感度以下であった。刺激上清においても TNF- α と IL-6 の濃度上昇を認めた。いずれの反応も健常成人コントロールと同程度の反応であった。

サーベイランス、疫学調査として、悉皆的調査とするため、これまでの調査対象施設であった脳神経内科および小児神経科の医療機関に加え、今年度からは重症心身障害者の入所施設も調査の対象に加える方針とした。そのため、調査対象施設が大幅に変更されるため、改めて全国の該当施設に調査を行うこととし、調査票の基本型が構築された。SSPE は 2001 年度からの特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票（以下、個人票）について、2003 年度以降分に絞って SSPE の疫学・臨床情報等を把握し、特に新規発生を監視してきた。2019 年度より申請方式の変更以降、十分な情報が得られて

いない。沖縄県内で把握出来ている SSPE 患者 (1994~2005 年発症)15 名について、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 SSPE 1 人の発症)と分析され国内の従来 の推定より多いため、今後、未診断症例に関する積極的症例探査を行う予定である。

③ 診断基準、重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動

SSPE に対する治療の実態把握を進めているところ、令和 3 年度に、SSPE に対して新たにリハビリ治療を行った新規の施設はないことの確認がされた。

SSPE に関する啓発活動として、SSPE 分科会を中心に、SSPE に馴染みの少ない医師へも含めた啓発活動が施行された。ホームページの修正、up-date も継続、患者会 SSPE 青空の会へのリンクも併せて行った。

SSPE は症例が少ないこともあり、病理解剖が行われる機会は極めて稀である。本年度は、1 例の病理解剖が行われ、AMED 研究班とも連携して(高尾)、ブレインバンク登録が行われた。

3) PML

① 診療ガイドラインのための準備

前年度に「進行性多巣性白質脳症(PML)診療ガイドライン 2023」作成のためのロードマップを作成したところ、これに沿って準備を進めた。さらに診療ガイドライン作成のための既存診療ガイドラインの改訂点などを評価、抽出し、クリニカルクエスチョン (CQ) を作成した上で各担当者に執筆を依頼した。

全国の医療機関から PML の診療のための脳脊髄液中 JC ウイルス(JCV)検査依頼を受け、診断支援が行われているが、本年度は 215 件程度の脳脊髄液中 JCV の PCR 検査の依頼を受け付け、結果が依頼者(主治医)に報告された。

診療ガイドライン作成の前提として、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/新規治療法への現時点での可能性を検討するため、本年度に発表された PML の論文がレビューされた。その結果、ナタリズマブ関連 PML は 2021 年 7 月 31 日現在、全世界で 873 名の PML 発生が認められていた(年度

末で本邦 4 例)。フィンゴリモド関連では 2021 年 5 月 31 日現在、全世界で 47 名の PML が発生していた(年度末で本邦 7 例、うち 1 例死亡)。フマル酸は 2021 年 6 月 30 日現在、全世界で MS 患者の 12 名に発症を認めるが本邦での報告はない。PML を発症させた薬剤としてオクレリズマブ、トシリズマブ、ポマリドミド、イデラリシブの報告があり、治療薬の可能性として免疫チェックポイント阻害薬、JCV 特異的 T 細胞による治療や Interleukin-15 superagonist を使用した報告があった。

② サーベイランス体制確立と臨床病態、疫学的解明

国内の医療機関における脳脊髄液中 JCV 検査施行時に提供された調査票を元に患者情報をデータベース化して解析がなされた。このような日本における本疾患の発生状況およびその背景の把握を平成 19 年度より継続して実施しているが、本年度においても検査を介した PML の実験室サーベイランスを継続した。本年度は医療機関の主治医より約 180 件の脳脊髄液中 JCV 検査を受け付け、31 名の新規陽性者を確認し、PML が疑われた患者の情報を元にデータベースを構築・解析した。

平成 27 年度に発足した PML サーベイランス事業において、2016 年 12 月から 2022 年 1 月までの期間に 305 例の患者情報を収集し、そのうち 152 例を PML と判定した。登録された 152 例のうち男は 77 例(51%)で、発病年齢の平均(中央値、最小-最大)は 61(64、19-87)歳だった。2021 年の罹患率は 2.35(人口 1000 万人対年間)と、昨年を報告を上回った。基礎疾患では血液疾患が 54 例(36%)と最も多く、膠原病 35 例(23%)、固形がん 20 例(13%)、HIV 感染症 17 例(11%)がこれに次いだ。9 例(6%)は特異的基礎疾患が特定されなかった。多発性硬化症治療薬の副作用により PML を発病した者は 11 例(7%)であった(8 例が Fingolimod 投与例)。症例数の増加とともに、今後、より正確な疫学像の把握が期待される。

なお、このような新規の PML 疑い症例の脳脊髄液中 JCV 検査について、依頼のあった医師の連絡先(約 150 件)を研究班に転送し、同意の上で患者のサーベイランス登録を行った。

全国規模で日本国内発症 PML 患者の発症状況、診断、治療経過の調査を行い、情報を集積し検証、解析するため、本年度は令和 3 年 2 月に PML 病理小委員会を開催して 9 例の症例検討を行った。

PML の全国サーベイランス事業(疾病登録事業)で蓄積したデータベースを解析するため、引き続き、担当医が事務局に直接情報提供する、あるいは国立感染症研究所に依頼される PML の特異的検査(JCV 検査)を経由して PML の発症情報の収集を継続した。具体的には、事務局から担当医に患者調査票を送付し、郵送で回収した。収集された患者情報を「PML サーベイランス委員会」で検討し、PML と認定された段階でデータベースに登録した。

国立感染症研究所感染病理部にて、免疫組織化学や遺伝子検査による病原体診断を組み合わせた確度の高い病理組織検査を行い、患者背景情報と病理組織検査の照合を継続した。令和 2 年、令和 3 年は 13 例の検索依頼があり、3 例で PML と確定された。PML 症例の基礎疾患は SLE、慢性関節リウマチ、深在性肺真菌症および前立腺癌の各 1 例であった。また、脳の組織学的検索で PML と確定された症例には、脳組織採取前の脳脊髄液からの PCR 検索で JCV ゲノムが検出限界以下であったものも含まれた。

特に多発性骨髄腫(MM)の治療中に PML を呈した症例の検討が行われた。本邦の PML 症例では背景疾患として血液疾患が 53 例(36.8%)と最も多く、その中の 9 例は MM 治療中に PML を発症していた。MM 治療中に PML を発症した 9 例には、IgG- λ 型、IgG- κ 型、IgD- λ 型、BJP- λ 型、BJP- κ 型など様々な病型の MM が含まれ、ある MM 病型が PML を発症しやすいといった偏りは認めなかった。また、MM 治療中に発症した PML 症例は MM 以外を背景疾患とした PML 症例と比較して血液中 CD4 陽性リンパ球、血清 IgG 濃度が有意に低く、MM および MM に対する様々な治療によって免疫能が低下していることが PML 発症に影響している可能性が示唆された。

また、PML からの回復した患者の長期画像変化を解析し、PML 病変の治療過程を明らかにするために、経時的に MRI 画像を解析した。その結果、PML の治療過程早期において T2 高信号

病変の辺縁部における DWI 高信号の改善、造影効果の消失が観察された。白質の T2 延長病変が縮小し始めるまで治療開始から平均 10.8 ヶ月かかることが判明した。

③ 診断基準、重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動

現在の診断基準項目を検討し、診断基準項目改善案を作成した。今後、重症度分類についても現在の分類の見直し、治療については頻度の高い治療法からその効果を検討する前提とした。

国内で発症した PML 患者の情報を的確に収集できる体制を維持することを目的とし、本年度は COVID-19 のパンデミックにより年度初めは患者情報の収集が低下したものの、ウイルス検査や病理検査の担当部門（国立感染症研究所）との連携により、PML が疑われた患者の情報を収集した。

併せて、国立感染症研究所感染病理部で解析を行った症例の病理につき、令和 3 年 6 月に第 1 回 PML サーベイランス委員会および病理小委員会を開催した。続いて 7 月に第 2 回 PML サーベイランス委員会、11 月に第 3 回 PML サーベイランス委員会、令和 3 年 1 月に第 4 回 PML サーベイランス委員会をオンライン形式にて開催した。

前年度に PML サーベイランス会議での画像供覧システムを構築し、データベース化する作業を開始し、サーベイランス症例の画像をスコア化する方法を考案して定量的評価を行い、診断能向上を図ることを試みた。本年度もこれらの方法を使用し、サーベイランスで収集された MRI 画像を評価し、その特徴をまとめた上で画像所見についてスコア化を行い、定量的な検討を継続したところ、PML 症例については画像的にも古典的症例と IRIS を含めた非古典的症例に区別されることから、両者についてその相違についても検討を行った。

2021 年にサーベイランス委員会で確定された本邦 7 例目のフィンゴリモド関連 PML 症例の現地調査が行われた。その結果、当該症例は多発性硬化症（MS）の罹病期間は 20 年以上で二次進行型であったことが判明した。フィンゴリモド投与期間 2 年以上で、発症前リンパ球数

は $>400/\mu\text{L}$ 程度を維持していたが、発症前後のリンパ球数は $300\sim 400/\mu\text{L}$ であった。髄液検査は正常であった。MRI では典型的な PML 像を呈していた。さらに本邦 6 例目のフィンゴリモド関連 PML 症例についてもメールでデータを収集した。

これらの情報収集と並行して、PML に関する啓発活動を継続し、本年度は一般医師および脳神経内科医への情報提供を行った。

D. 考察

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）の研究班を継続し、各関連学会に所属する専門家らの協力を得て、新知見による早期診断等の指針改定、重症度・バイオマーカー・治療実態・感染予防・自然歴の検討、サーベイランスによるデータベース構築、診療ガイドライン（GL）改定等により医療水準向上を目的に調査研究を実施・推進しているところであるが、以下、各疾患に分けて本年度の研究成果につき具体的な考察を加える。研究班全体で取り組んでいる、3 疾患のガイドライン改定に関しては、ロードマップ通りに進捗しており、令和 4 年度（最終年度）開始時に、関連学会への承認依頼が行えるよう準備が整った。特に、冒頭で述べた 3 疾患の分科会体制と定期的コア会議は、研究の進捗状況の共有と相互支援を強固なものとし、また計画に沿った研究推進に繋げることができた。研究班の規模も大きいことから、有効な方法が確立できた。

1) プリオン病

まず、プリオン病のサーベイランスに関わる資料のデジタル化としては、2017 年度にエクセル®ファイルとした調査票・各種書類は、2019 年度には問題点の検討を経て、クラウド（Kintone®）上のデータベースにエクセルファイルのデータを入力するシステムを構築・運営し、2019 年 9 月以来の年 2 回の委員会で、タブレットのみのペーパーレス審議を完遂した。さらに 2020 年 9 月と 2021 年 2 月には Web 開催を成功させ、MRI 画像のストレージ化についても、岩手医科大学内の VERIDICOM システム上に画像データをアップロードし、これによりネット上

で MRI などの画像を確認・判読可能とし Web 開催時に画像提示できた。このように、プリオン病のサーベイランスに関わる資料のデジタル化が成功し、本年度もこれに基づいた効率的なデータの管理運営がなされたといえる。今後同様の手法を用いることにより、より安全かつ効率的にデータベースの管理、構築が行われることが期待される。これに加えて、データ活用が容易となり、これによって多くの研究成果が得られることも、今後期待される。将来的には、画像データベース構築も推進すると共に、より良いシステムの開発に努めることを検討する。例えば、脳波ストレージの構築も検討されている。

新たなプリオンとして、MM2C(sv)プリオンが、最近の2年間で行った病理解剖例の検討により sporadic CJD で広く認められるプリオンであることが判明した。今後も新たなプリオンの同定の可能性が期待される。さらに、従来から存在する皮質型である M2C(lv)プリオンとの差異についても検討が予定されている。また、V180I 変異は、わが国の遺伝性プリオン病の中では最も多く、緩徐な臨床経過の為に診断前に脳外科の手術を受けている症例などインシデント症例として取り扱われることもあったが、今回のモデルマウスを用いた感染実験を通じて、全てのマウスで感染性は確認されなかったことが判明した。これらの知見は、実際の臨床に直結するばかりでなく、来年度に予定されているガイドラインの改定にも反映される可能性がある重要な知見といえる。

わが国では年間2万件以上の通常の解剖が行われている。解剖検体はプリオンの不活化に有効な滅菌消毒法は行われておらず、術者や学生はプリオン感染の危険にさらされている可能性があるところ、本年度の39体の解剖検体の検討では、1体で RT-QuIC 陽性で、再検のため、前頭葉の異なる4か所と後頭葉、側頭葉、頭頂葉を2か所ずつ RT-QuIC を施行後も陽性であった症例が確認された。本症例は V180I に特徴的な病理所見があったものの、死亡から8年が経過していたため、詳細な病歴や家族歴を得ることができず、遺伝子検査も施行ができなかったため、病型を確定することはできなかった。しかし、解剖御遺体の検査を開始して2年目(計

75体)で初めてプリオン陽性例が発見されたことになり、これは、他大学でもプリオン病未診断例が解剖実習に使用されている可能性が否定できないといえる。今後も本研究を継続し、医学実習の安全性確保に努める必要性が明らかとなった。また、陽性例の病型確定のため、今後は凍結組織や血液を保存することや、家族への告知など検査体制を整える必要があると思われる。

愛知医科大学・加齢医科学研究所およびその関連施設において V180I 遺伝性 CJD 症例の臨床所見および画像所見、検査所見の経時的観察が行われ、自然経過および生存期間に影響する因子を明らかにしつつ、さらなる新規症例の蓄積を行っている。本年度は自然経過および生存期間に影響する因子を明らかにしつつ、さらなる新規症例の蓄積を行った。プリオン蛋白(PrP)遺伝子多型の解析結果および、剖検例においてはプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析による PrP 型解析も行い、これらの結果との関連についても網羅的に検討し、孤発性 CJD のデータをとの比較も含めて解析、検討した。これらのデータは診断基準や診療ガイドライン改訂への活用が期待され、さらには生前診断の向上につながることを期待される。また、有効性が期待される抗プリオン病薬投与時には、治療効果判定の際に利用する基礎データとなることを期待される。

コドン 102 変異を有する Gerstmann - Sträussler-Scheinker(GSS)は、日本では九州に偏在しており、特に北部九州(佐賀・福岡)および南部九州(鹿児島・宮崎)に2大集積地があることが判明しているところ、本年度に新たに解析した GSS の遺伝子変異はすべて P102L であり、再度北部九州と南部九州における集積が確認された。診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定するにあたりこれらの基本データの集積を行い、ガイドラインの作成にも寄与することが期待される。今後は生物学的バイオマーカーの診断有用性と限界を明らかにし、発症要因家族調査と早期診断の倫理的体制構築が期待されている。

プリオン病の早期画像診断基準の確立に向け、拡散強調画像の任意の断面に、自動抽出した拡散異常域の信号増加部位を暖色系、低下部

位を寒色系で重ね合わせ表示した画像をレポートとして出力するプログラムが開発された。本年度は拡散異常域における脳血流変化を評価するため、拡散強調画像と無侵襲灌流画像との重ね合わせ手法の検討が行われた。検討の結果、線形変換に高次非線形変換を組み合わせる方法により高精度の重ね合わせを実現した。これによって今後ガイドライン改定に向けた知見の蓄積が促進されると期待される。

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、令和3年度は新規インシデント事案が2例あった。これまでに合計20事例がフォローアップの対象となっているが、同様にプリオン病の二次感染事例は確認されていない。今後も引き続き、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予定とされた。

プリオン病のケアは、その感染性が危惧されるために、適切に行われていない可能性がある。ケアマニュアルを準備して、ホームページへリンクをすることができた。また、ケアビデオも準備がされ、令和4年度に掲載予定であり、本研究班の目的に沿った対応が継続された。

2) SSPE

SSPE患者のサーベイランスの調査を行い、SSPEの新規の発症状況を把握し、全SSPE症例の現在の状況(ADL、治療)を調査し、SSPE長期生存症例の実態と問題点の検討を行った。改訂版診療ガイドライン「SSPE診療ガイドライン2023」へ向けて「SSPEサーベイランス・データベース」の構築および麻疹抗体価の検討が行われ、昨年度のCQの確定、調査票の確定を踏まえて、ガイドライン改正の素案をまとめ、患者サーベイランス・データベースの構築を進めた。

すわなち、SSPE分科会の委員の協力のもと、「SSPE診療ガイドライン2022」のクリニカルクエストション(CQ)、「SSPEサーベイランス・データベース」の構築のための調査票をそれぞれ確定したところであり、髄液、および血清中の麻疹抗体EIA価の基準が検討されたため、これらの知見を「SSPE診療ガイドライン2023」の改訂に反映させた。今後の麻疹特異抗体の基

準値の確定がガイドラインに盛り込まれることにより、今後、SSPE診療において医療の質を向上させることが期待される。

SSPE発症・治療予後に関連する遺伝的因子および免疫学的プロファイルに関する情報蓄積が必要であるが、そのためにSSPE患児由来iMGの誘導を今回検討した。今後様々なSSPE患児からのiMGを樹立し、さらにIL-17や麻疹抗原などを用いた病態解析を検討することによりさらなるSSPEに関するこれらの点に関する情報が得られることが期待される。

SSPEの新規発症や長期罹患に伴う病像変化などを明らかにし、漏れなく各症例を調査する必要があるところ、これまでの調査対象施設であった脳神経内科および小児神経科の医療機関に加え、今年度からは重症心身障害者の入所施設も調査の対象に加えることとなった。調査は一次調査と二次調査と二段階で行うことを決定し、本年度については新規発症や患者数を把握する一次調査が行われたことも大きな進展である。重症心身障害者の入所施設も含めて調査用紙が配布され、来年度以降、一次調査の時点で二次調査への同意が得られた場合に詳細な調査票で情報収集、調査を行う予定であり、来年度以降、詳細な病態把握の集積が期待される。

SSPEは、特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の2019年度からの申請方式の変更以降、十分な情報が得られていないという問題が存在する。特に、沖縄県内で把握出来ているSSPE患者(1994~2005年発症)15名が国内の従来の推定より多いことから、沖縄県内におけるSSPE患者掘り起こし調査を予定したが、本年度においても新型コロナウイルス感染症への対応のために予定通り行えなかったが、先にあげて1次調査によりその点を補うことができたものと考慮される。特定疾患治療研究事業における個人票データ入手困難に関しては、今後解決が必要であるが、上記のとおり的一次調査等で補完もすすめることも重要である。

本年度、SSPEの病理解剖によるブレインバンク登録をAMED研究班と連携して行うことができたことは、本研究班における臨床疫学的な研究方向性と同時に、基礎的研究班との連携を進めることにも繋がり、重要な成果である。

3) PML

かつては極めて稀な疾患で、かつ一旦発症すれば死亡率の極めて高いものであった。しかし、近年の、抗がん剤、免疫関連の治療薬等の開発や進歩により、PMLの発症者が徐々に増加していること、また、適切に診断を行えば治療も可能であることから、本研究班におけるサーベイランスによる支援体制や時代に沿った最新のガイドラインの提供は重要な責務である。

国内の医療機関における脳脊髄液中 JCV 検査を国立感染症研究所が担当する際、同時に PML の実験室サーベイランスを実施し、平成 19 年度より継続されている。今まで 2770 件の脳脊髄液 JCV 検査を実施することで 371 名の脳脊髄液 JCV 陽性者を確認しているが、本年度には約 215 件の脳脊髄液中 JCV 検査を受け付け、43 名の新規陽性者を確認した。これまでの調査研究に引き続き、日本国内では PML が幅広い年齢層および様々な基礎疾患を有する患者において発生していたが、近年では血液疾患もしくは自己免疫疾患を有する JCV 陽性者が全体の約 80%を占めていることを明らかにした。今後も実験室サーベイランスによって PML の臨床的および疫学的な特徴を明らかにするとともに、得られたデータを臨床の場に還元し、同時に検査依頼者の連絡先を本研究班のサーベイランス委員会に転送することで臨床面での分析を支援した。

PML サーベイランス事業は、全国の医療機関で PML の発症が疑われた患者を対象とする調査である（全数調査）。PML の発症が疑われる患者が発生した場合、担当医が事務局に直接情報提供する、あるいは国立感染症研究所に依頼される PML の特異的検査（JCV 検査）を経由して PML の発症情報が収集された。事務局から担当医に患者調査票を送付し、郵送で回収した。収集された患者情報を「PML サーベイランス委員会」で検討し、PML と認定された段階でデータベースに登録した。登録された症例は、死亡例を除いて定期的に担当医に調査票を送付し、本年度以降、現在に至るまで継続的に追跡調査が行われている。

このように、全国規模で日本国内発症 PML 患者の発症状況、診断、治療経過の調査が行われ

ているが、令和元年度から疫学解析部門を自治医科大学公衆衛生学に移行し、施設連携を強化した新 PML サーベイランス委員会登録システムが成立している。駒込病院 PML サーベイランス委員会事務局で、今年度新たに覚知した症例数は 163 件であり、計 735 件となった。本年度は令和 3 年 6 月に第 1 回 PML サーベイランス委員会および病理小委員会を開催した。続いて 7 月に第 2 回 PML サーベイランス委員会、11 月に第 3 回 PML サーベイランス委員会、令和 3 年 1 月に第 4 回 PML サーベイランス委員会が開催された。これらの手続により登録された症例は引き続き自治医科大学公衆衛生部門にて解析された。また、疫学調査により得られた治療経過情報、発症関連因子等も解析され、診断基準、重症度分類を鑑みながら調査票、臨床個人調査票の改訂へと今後寄与することが重要である。

MM 治療中に PML を発症した症例の特徴としては、MM 治療中に PML を発症した例と背景疾患が MM 以外の PML 症例の比較がなされ、CD4 陽性リンパ球、血清 IgG 濃度は MM 治療中に PML を発症した症例が有意に低く、疾患特性を反映している可能性があると同時に、MM 治療における PML 発症に関しても十分な社会的啓発をすすめる。

平成 28 年度以降、本邦でもナタリズマブ関連 PML およびフィンゴリモド関連 PML が発生しているところ、特に後者は本邦での発生が有意に高頻度である。このような最新の PML の傾向を把握し、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、PML 関連の論文収集が本年度も継続的に行われ、2020 年 11 月から 2021 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、その検討結果が班会議で報告された。「PML 診療ガイドライン 2023」における関連項目につき、これらの検討結果が内容に反映される予定である。

本邦 7 例目のフィンゴリモド関連 PML 症例の現地調査が行われ、多発性硬化症 (MS) が 20 年以上の経過の二次進行型であったこと、フィンゴリモド投与期間 2 年以上で、発症前リンパ球数は $>400/\mu\text{L}$ 程度を維持していたが、発症前後のリンパ球数は $300\sim 400/\mu\text{L}$ であったことな

どの特徴が明らかとなった。これに併せて本邦 6 例目のフィンゴリモド関連 PML 症例についてもメールでデータが収集された。これらの本年度のデータと、本邦の既報 5 例と詳細に比較検討を行い、フィンゴリモド関連 PML のリスク要因の解明を行なっていく予定である。このような新規症例について詳細な臨床データを集積解析することで、来年度公表予定の PML 診療ガイドラインの薬剤関連 PML の項目改訂に大きく寄与することが期待される。

また、フィンゴリモド関連 PML 増加に関係する臨床因子の解析が行われ、フィンゴリモドを 2 年以上継続投与する場合は、MRI を 3~4 ヶ月毎に撮影することが妥当であると提言をまとめ、PML ガイドラインの今回の改正作業に反映することが提案されている。

国立感染症研究所感染病理部で、臨床的に PML が疑われ解析依頼のあった脳組織のホルマリン固定パラフィン包埋検体あるいは凍結検体が検索された。令和 3 年は 13 例の検索依頼があり、3 例で PML と確定された。PML 症例の基礎疾患は SLE、慢性関節リウマチ、深在性肺真菌症および前立腺癌の各 1 例であった。また、脳の組織学的検索で PML と確定された症例には、脳組織採取前の脳脊髄液からの PCR 検索で JCV ゲノムが検出限界以下であったものも含まれた。なお本年の検索依頼症例中 12 例で PML サーベイランスシステムへの登録協力が得られた。従前より国立感染症研究所感染病理部では、全国の医療機関から PML の病理組織検索についてコンサルテーションを受けており、これまでに組織形態学だけでなく、免疫組織化学と遺伝子検査を組み合わせた病理検査系を確立している。この検査系による PML 症例のレビューは本年度も継続され、これらのデータは本邦における PML の疫学的背景を反映しているものといえ、臨床調査において重要な情報になると考えられる。今後も確度の高い病理学的解析を継続し、本疾患の診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査の基礎を担うものであり、今後とも重要である。

PML で認められる古典的な画像所見以外の免疫再構築炎症反応症候群(IRIS)等による新たな非典型的画像所見を利用し、サーベイランス症例の画像をスコア化する方法を考案して定

量的評価を行い、診断能向上を図ることは有用であると思われる。この前提として PML の古典的画像所見と非典型的画像所見についてのスコアシステムが作成されている。このように画像所見をスコア化することで、定量的に診断に有用な所見を抽出でき、その精度についても検討できると考えられた。診断の感度や特異度も含めた精度について今後検討を行う予定である。PML サーベイランス症例についてこのスコアシステムにて評価を行い、今後のサーベイランス症例において診断精度を検討することが期待する。これらにより得られた結果は来年度公表予定の PML ガイドラインにも反映される予定である。

E. 結論

1) プリオン病

データベース構築への協力などの観点から、サーベイランス体制との連携により、プリオン病のサーベイランスに関わる資料のデジタル化が成功し、今後、膨大な紙資料から解放され貴重なデータの管理運営がより安全かつ効率的に行われた。またデータが活用し易くなり多くの研究成果が期待される。画像データベース構築も推進すると共により良いシステムの開発に努める。脳波ストレージの構築にも取り掛かっている。さらにインシデント例に関しても、定期観察が継続されているものの、幸いにもプリオン病の二次感染事例は現時点ではない。しかし、今後も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と同時に、各病院からの手術器具の消毒方法の問い合わせにも、サーベイランスと連携して対応する。

感染防御の観点からは、献体例の検討によりプリオンキャリアの動態を明らかにするだけでなく術者や学生の安全を守ることができる。

診療ガイドラインの作成のために重要な適切な診断方法の観点からも、本年度も様々な知見が得られたことにより、来年度公表予定のプリオン病診療ガイドライン改訂への準備ができた。さらに、拡散異常域自動定量化手法の更なる進展があり、これにより今後ガイドライン改定を含めた診断方法の最適化へ向けた知見

の蓄積が促進できる。

本邦に多い、V180I 遺伝性 CJD の特徴が本年度もさらに検討され、GSS の臨床疫学的解析も継続された。前者は高齢者認知症の原因疾患としても重要で広く啓発する必要がある。AMED 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）との連携により得られた知見もガイドラインを含め反映された。

プリオン病の確定診断に必須である病理解剖に関しては、その組織の保管の観点から、ブレインバンクとの連携が重要であるところ、本年度から、AMED 研究班（日本ブレインバンク ネット(JBBN)による精神・神経疾患死後脳リソース基盤の強化に関する研究開発）とも連携しプリオンのリソースを充実しつつある。そのため整備に関して、医事法専門家も含めて患者および家族の信頼を得るためのブレインバンクの後ろ盾となりうる法的環境の調査も行うことができた。

2) SSPE

特に、これまでの研究班の調査により、SSPE 成人期発症が確認されており、SSPE が小児期特有ではないことが明らかとなったため、重症心身障害者の入所施設も調査対象に加えて、SSPE の実態調査として全国一次調査が行われ、順調に症例把握のためのステップが踏まれたことは重要な成果で、次年度の二次調査に繋げる。合わせて、各症例の詳細な検討により、SSPE 発症・治療予後に関連する遺伝的因子および免疫学的プロファイルに関する情報蓄積が期待される。

今後、これらのデータを基盤に SSPE サーベイランス・データベースの構築が可能となり本邦における SSPE の実態が明らかになる。

「SSPE 診療ガイドライン 2023」の改訂において、SSPE における麻疹特異抗体の基準値を確定させ、SSPE 診療において質の向上をさせた。

SSPE の診断において髄液麻疹抗体価を含む各検査の有効性について、引き続き本年度も検討が進められた。治療効果判定などの実際の臨床現場に反映するために更なるデータ蓄積が

必要である。

3) PML

本研究において日本国内の医療機関における脳脊髄液中 JCV 検査を実施した。また、実験室サーベイランスによって PML の臨床的および疫学的な特徴を明らかにすし、得られたデータを臨床へ還元することができた。加えて、検査依頼者の連絡先を本研究班のサーベイランス委員会と共有し、依頼した医師もサーベイランス委員会に参加することなどにより、臨床面での診療支援を継続できた。登録された症例は、本年度も引き続き自治医科大学公衆衛生部門にて解析された。

疫学調査により得られた治療経過情報、発症関連因子等も解析され、診断基準、重症度分類を鑑みながら調査票、臨床個人調査票の改訂へと役立てることとなった。

特に、PML サーベイランス事業では、収集した患者情報について PML サーベイランス委員会で議論し、委員会での判定結果を該当患者の担当医に郵送で送付している。特に、コロナ禍により、サーベイランス委員会を WEB で開催することは、かえって依頼医師の参加を容易にすることになり、効率のよい診療支援となった。

本事業で得られたデータを解析することにより、本邦の PML の疫学像をより明確にすることが継続した課題である。

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、今後も確度の高い病理学的解析を継続・提供し、「PML の診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」として情報を共有していくことが可能である。

PML サーベイランス症例についてスコアシステムにて評価を行い、今後のサーベイランス症例において診断精度を検討するだけでなく、得られた結果が PML 診断ガイドラインにも反映されるものである。

近年増加している、薬剤関連 PML について文献レビューを行いながら症例を蓄積し頻度・病態・治療の実態について検討し、ガイドライン等に反映した。本邦の新規症例を既知の症例

と詳細に比較検討を行い、フィンゴリモド関連 PML のリスク要因の検討を継続した。フィンゴリモド投与による PML 発症を予測するリスク因子は明らかになったとは言えないが、少なくとも原因となる JC ウイルス既感染で一定期間以上フィンゴリモドを投与している患者については、ナタリズマブに準じた定期的な MRI モニタリングを検討すべきと考えられ、来年度公表予定の PML 診療ガイドラインにおいて、新たに記載されることが決まった。

以上、プリオン病、SSPE、PML の 3 疾患に関する成果は、一部ではすでに成果として臨床医、基礎研究者による活用がはじまっている。さらに、今後の研究班の最終的成果が適切に活用されるよう、最終年度も研究を継続すると同時に、令和 3 年度までの治験は、新ガイドラインの改正作業において、追加記載されており、次年度における学会承認、出版の準備が予定どおり進捗している。

[参考文献]

- 1) プリオン病診療ガイドライン 2020
- 2) 亜急性硬化性全脳炎診療ガイドライン 2020
- 3) 進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン 2020
- 4) プリオン病感染予防ガイドライン(2020 年版)

F. 健康危険情報

高齢者に多く、インシデント症例として取り扱われることの多い V180I プリオンが、ほぼ感染しないことが明らかになった。今後、インシデント症例への対応に応用すべき結果である。

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やナタリズマブ使用患者での新規 PML 発症が報告された。

G. 研究発表（主要論文のみを示す。学会発表を含めた詳細は各分担研究者報告および研究成果の一覧表を参照）

1. Dong TT, Akagi A, Nonaka T, Nakagaki T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Nishida N, Satoh K. Formalin RT-QuIC assay detects

prion-seeding activity in formalin-fixed brain samples from sporadic Creutzfeldt–Jakob disease patients *Neurobiol Dis.* 2021 Nov;159:105504. doi: 10.1016/j.nbd.2021.105504.

2. Hamaguchi T, Kim JH, Hasegawa A, Goto R, Sakai K, Ono K, Itoh Y, Yamada M. Exogenous A β seeds induce A β depositions in the blood vessels rather than the brain parenchyma, independently of A β strain-specific information. *Acta Neuropathol Commun*, 9:151, 2021.
3. Nakano H, Hamaguchi T, Ikeda T, Watanabe-Nakayama T, Ono K, Yamada M. Inactivation of seeding activity of amyloid β -protein aggregates in vitro. *J Neurochem*, 160:499-516, 2022.
4. Mari Nakaie, Fumihiko Katayama, Takehiro Nakagaki, Masao Kawasaki, Sakura Yoshida, Akira Toriba, Kazuma Ogawa, Noriyuki Nishida, Morio Nakayama, Takeshi Fuchigami. Synthesis and Characterization of Hydroxyethylamino- and Pyridyl-Substituted 2-Vinyl Chromone Derivatives for Detection of Cerebral Abnormal Prion Protein Deposits. *Mari Chemical & pharmaceutical bulletin* 70(3) 211-219. 2022.
5. Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y, Akagi A, Riku Y, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. System degeneration in an MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease case with an unusually prolonged akinetic mutism state. *Prion* 15:12-20, 2021.
6. Zhang W, Xiao X, Ding M, Yuan J, Foutz A, Moudjou M, Kitamoto T, Langeveld J PM, Cui L, Zou WQ. Further Characterization of Glycoform-Selective Prions of Variably Protease-Sensitive Prionopathy. *Pathogens*. 10(5):513. 2021. doi:10.3390/pathogens10050513. PMID:33922765. Free PMC article.
7. Kobayashi A, Munesue Y, Shimazaki T, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T. Potential for transmission of sporadic Cre

- utzfeldt-Jakob disease through peripheral routes. *Lab Invest.* 101(10):1327-1330. 2021. doi: 10.1038/s41374-021-00641-2. Epub 2021 Jul 12. PMID:34253850
8. Matsuzono K, Kim Y, Honda H, Anan Y, Hashimoto Y, Sano I, Iwaki T, Kitamoto T, Fujimoto S. Optic nerve atrophy and visual disturbance following PRNP Y162X truncation mutation. *J Neurol Sci.* 15;428:17614. 2021. doi: 10.1016/j.jns.2021.117614. Epub 2021 Aug 12. PMID:34403953 No abstract available.
 9. Cali I, Espinosa JC, Nemani SK, Marin-Moreno A, Camacho MV, Aslam R, Kitamoto T, Appleby BS, Torres JM, Gambetti P. Two distinct conformers of PrPD type 1 of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129VV genotype faithfully propagate in vivo. *Acta Neuropathol Commun.* 25;9(1):55. 2021 Mar doi: 10.1186/s40478-021-01132-7. PMID:33766126. Free PMC article.
 10. Hamada Y, Deguchi K, Tachi K, Kita M, Nonaka W, Takata T, Kobara H, Touge T, Satoh K, Masaki T. Significance of Cortical Ribboning as a Biomarker in the Prodromal Phase of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Intern Med.* doi: 10.2169/internalmedicine.8354-21, 2022
 11. Satoh K. CSF biomarkers for prion diseases. *Neurochem Int.* 155:105306, 2022
 12. Sano K, Iwasaki Y, Yamashita Y, Irie K, Hosokawa M, Satoh K, Mishima K. Tyrosine 136 phosphorylation of α -synuclein aggregates in the Lewy body dementia brain: involvement of serine 129 phosphorylation by casein kinase 2. *Acta Neuropathol Commun.* 9(1):182, 2021
 - 1) Sonoda Y, Sonoda M, Yonemoto K, Sanefuji M, Taira R, Motomura Y, Ishimura M, Torisu H, Kira R, Kusuhara K, Sakai Y, Ohga S. Favorable outcomes of interferon-alpha and ribavirin treatment for a male with subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol.* 2021;358:577656.
 13. Nakamichi K, Shimokawa T. Database and statistical analyses of transcription factor binding sites in the non-coding control region of JC virus. *Viruses* 13: 2314 (online), 2021.
 14. Iwami K, Nakamichi K, Matsushima M, Nagai A, Shirai S, Nakakubo S, Takahashi-Iwata I, Yamada M, Yabe I. Progressive multifocal leukoencephalopathy with mild clinical conditions and detection of archetype-like JC virus in cerebrospinal fluid. *J Neurovirol* 27: 917-922, 2021.
 15. Hashimoto Y, Tashiro T, Ogawa R, Nakamichi K, Saijo M, Tateishi T. Therapeutic experience of progressive multifocal leukoencephalopathy development during ofatumumab therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Intern Med* 60: 3991-3993, 2021.
 16. Fukumoto T, Sakashita Y, Katada F, Takeuchi R, Miyamoto R, Izumi Y, Sato S, Shibayama H, Takahashi K, Suzuki T, Nakamichi K, Murayama S, Fukutake T. "Burnt-out" progressive multifocal leukoencephalopathy in idiopathic CD4 + lymphocytopenia. *Neuropathology* 41: 484-488, 2021.
 17. Doi M, Ishizawa K, Ikeda K, Nakamichi K, Nakazato Y, Yamamoto T, Sasaki A. Cytology of progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: A case report with a special reference to JC polyomavirus-infected oligodendrocytes and astrocytes. *Cytopathology* 32: 831-835, 2021.
 18. Sakuraba M, Watanabe S, Nishiyama Y, Takahashi K, Nakamichi K, Suzuki M, Nawata T, Komai K, Gono T, Takeno M, Suzuki T, Kimura K, Kuwana M. Infratentorial onset of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systematic lupus erythematosus complicated with lymphoma: a case report. *Mod Rheumatol Case Rep* 5: 272-277, 2021.
 19. Nobuo Sanjo, Yurie Nose, Shouhei Miyamoto, Yukiko Shishido-Hara, Tatsuya Saito, Tetsuya Fukuda, Kurara Yamamoto, Daisuke Kobayashi, Takanori Yokota. Early pathological JC virus lesions in a patient

without MRI-based indication. Internal
Medicine 60, 1279-1282, 2021.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
なし

V180I 変異遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病における

プリオン蛋白遺伝子多型と性差の影響についての検討

研究分担者：山田正仁	九段坂病院内科（脳神経内科）
研究協力者：村松大輝	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
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（脳神経内科）
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
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
研究分担者：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学
研究分担者：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究科保健科学分野
研究分担者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター
研究代表者：高尾昌樹	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：小野賢二郎	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター

研究要旨 [目的]プリオン蛋白（PrP）遺伝子 V180I 変異を持つ遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）（V180I 変異遺伝性 CJD）におけるプリオン蛋白（PrP）遺伝子多型と性差の影響を明らかにする。

[方法]1999年4月から2021年9月までにプリオン病サーベイランス委員会で確実例あるいはほぼ確実例と判定された V180I 変異遺伝性 CJD を対象に、発症時年齢、無動性無言あるいは無動性無言を認めず死亡するまでの期間（罹病期間）、臨床症状、検査所見について解析し、PrP 遺伝子変異を認めなかった孤発性 CJD（sCJD）確実例あるいはほぼ確実例を対照として比較した。

[結果]2021年9月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録された V180I 変異遺伝性 CJD は 461 例であった。男性は 158 例、女性は 303 例であった。sCJD と比較し、V180I 変異遺伝性 CJD では女性が有意に多かった ($p<0.0001$)。無動性無言あるいは無動性無言を認めず死亡するまでの罹病期間は、女性が有意に長かった ($p<0.0001$)。PrP 遺伝子コドン 129 多型で Met/Met は 349 例、Met/Val は 108 例であった。sCJD と比較し、V180I 変異遺伝性 CJD では PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Val である頻度が有意に高かった ($p<0.0001$)。PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Met の女性の発症時年齢が最も高く、錐体路徴候を呈する症例が多かった。PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Val の女性の罹病期間が最も長かった。

[結論]V180I 変異遺伝性 CJD では性別や PrP 遺伝子コドン 129 多型により発症時年齢や罹病期間に違いがみられた。V180I 変異遺伝性 CJD では、女性であり、PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Val であることが発症のリスクである可能性がある。

A. 研究目的

プリオン蛋白（PrP）遺伝子 V180I 変異を持つ遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）（V180I 変異遺伝性 CJD）はわが国で最も頻度の高い遺伝性

CJD である¹⁾。V180I 変異遺伝性 CJD は女性に多く、孤発性 CJD と比較して高齢発症で、緩徐に進行する²⁾。また、V180I 変異遺伝性 CJD では PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Val である

頻度が高い³⁾。V180I 変異遺伝性 CJD の発症や症状に対する PrP 遺伝子多型と性差の影響について明らかにすることを目的とした。

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」に関する研究である。

B. 研究方法

1999 年 4 月から 2021 年 9 月までにプリオン病サーベイランス委員会で確実例あるいはほぼ確実例と判定された V180I 変異遺伝性 CJD 461 例を対象とした。性別、発症時年齢、無動性無言あるいは無動性無言を認めず死亡するまでの期間（罹病期間）、臨床症状、検査所見について解析を行った。また、プリオン蛋白遺伝子に変異を認めず確実例あるいはほぼ確実例と判定された孤発性 CJD (sCJD) 1807 例との比較を行った。

(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

2021 年 9 月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録された V180I 変異遺伝性 CJD は、男性 158 例、女性 303 例であった。sCJD 例と比較し、V180I 変異遺伝性 CJD では女性が有意に多かった ($p<0.0001$)。発症時年齢（平均±標準偏差）は、男性が 77.9 ± 7.7 歳、女性が 79.3 ± 6.5 歳で、男女間で有意な差を認めなかった。無動性無言あるいは無動性無言を認めず死亡するまでの罹病期間（平均±標準偏差）は、男性が 14.5 ± 14.3 ヶ月、女性が 21.2 ± 21.5 ヶ月であり、女性が有意に長かった ($p<0.0001$)。

PrP 遺伝子コドン 129 多型で Met/Met (MM) は 349 例、Met/Val (MV) は 108 例であった。PrP 遺伝子コドン 219 多型は全例が Glu/Glu であった。sCJD と比較し、V180I 変異遺伝性 CJD では PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Val である頻度が有意に高かった ($p<0.0001$)。発症時年齢（平均±標準偏差）は、MM 群が 79.2 ± 6.9 歳、MV 群が 77.7 ± 7.1 歳で、両群間で有意な差を認めなかった。罹病期間（平均±標準偏差）は、

MM 群が 17.4 ± 17.5 ヶ月、MV 群が 23.3 ± 24.3 ヶ月であり、両群間で有意な差を認めなかった。PrP 遺伝子コドン 129 多型が MV の症例のうち、変異がコドン 129M のアレルにあることが判明している症例は 79 例、V のアレルにあることが判明している症例は 4 例であった。2 群間に発症年齢や罹病期間、症状の差はみられなかった。

PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Met の男性 (MM-M) は 112 例、女性 (MM-F) は 236 例、Met/Val の男性 (MV-M) は 44 例、女性 (MV-F) は 63 例であった。各群の発症時年齢（平均±標準偏差）は、MM-M 77.6 ± 8.0 歳、MM-F 80.0 ± 6.2 歳、MV-M 78.6 ± 7.3 歳、MV-F 77.1 ± 7.0 歳であり、4 群間で有意な差を認めた ($p=0.003$)。罹病期間（平均±標準偏差）は MM-M 14.3 ± 14.3 ヶ月、MM-F 19.1 ± 18.8 ヶ月、MV-M 15.2 ± 14.4 ヶ月、MV-F 30.4 ± 28.7 ヶ月であり、4 群間で有意な差を認めた ($p<0.0001$)。臨床症状では、錐体路徴候は MM-M 37.4%、MM-F 52.7%、MV-M 42.9%、MV-F 33.9% の症例で認め、4 群間で有意な差を認めた ($p=0.012$) が、ミオクロースス、認知症、小脳症状、錐体外路徴候、視覚症状、精神症状、無動性無言では有意な差を認めなかった。検査所見では、periodic sharp wave complexes の出現率、脳脊髄液の 14-3-3 蛋白や総タウ、RT-QUIC の陽性率、頭部 MRI の異常信号の出現率に有意な差を認めなかった。

D. 考察

V180I 変異遺伝性 CJD は女性に多く、sCJD と比較しても女性が有意に多かった。わが国では、sCJD や硬膜移植後 CJD、遺伝性プリオン病の患者は男性よりも女性が多いと報告されている¹⁾。マウスを用いたプリオン感染実験では、エストロゲンやアンドロゲンといった性ホルモンがプリオン感染に影響を与えたと報告⁴⁾もあるが、プリオン病の発症に性差がみられる明確な理由は不明である。

V180I 変異遺伝性 CJD では PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Val である頻度が sCJD と比較して有意に高かった。sCJD では PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Val であることは発症を抑制する因子と考えられているが⁵⁾、V180I 変異遺伝性 CJD では PrP コドン 129 多型が Met/Val であ

ることは発症のリスクである可能性がある。

E. 結論

V180I 変異遺伝性 CJD では性別や PrP 遺伝子コドン 129 多型により発症時年齢や罹病期間に違いがみられた。V180I 変異遺伝性 CJD では「女性」および「PrP 遺伝子コドン 129 多型 Met/Val」が発症リスクである可能性がある。

[参考文献]

- 1) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Kuzuhara S, Inuzuka T, Takeda M, Kuroda S, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M, Sadakane A, Yamada M. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 133:3043-3057, 2010.
- 2) Qina T, Sanjo N, Hizume M, Higuma M, Tomita M, Atarashi R, Satoh K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kobayashi A, Kitamoto T, Murayama S, Murai H, Yamada M, Mizusawa H. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. *BMJ Open* 4:e004968, 2014.
- 3) Kobayashi A, Teruya K, Matsuura Y, Shirai T, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Mohri S, Kitamoto T. The influence of PRNP polymorphisms on human prion disease susceptibility: an update. *Acta Neuropathol* 130:159-170, 2015.
- 4) Molloy B, McMahon HE. A cell-biased effect of estrogen in prion infection. *J Virol* 88:1342-1353 2014.
- 5) Palmer MS, Dryden AJ, Hughes JT, Collinge J. Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature* 352:340-342, 1991.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2021/4/1~2022/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) Hamaguchi T, Kim JH, Hasegawa A, Goto R, Sakai K, Ono K, Itoh Y, Yamada M. Exogenous A β seeds induce A β depositions in the blood vessels rather than the brain parenchyma, independently of A β strain-specific information. *Acta Neuropathol Commun*, 9:151, 2021.
- 2) Nakano H, Hamaguchi T, Ikeda T, Watanabe-Nakayama T, Ono K, Yamada M. Inactivation of seeding activity of amyloid β -protein aggregates in vitro. *J Neurochem*, 160:499-516, 2022.
- 3) Kosami K, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo S, Tsukamoto T, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Nakamura Y. Methionine homozygosity for PRNP polymorphism at codon 129 and susceptibility to human prion diseases: a case-control study using a nationwide database in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, in press.
- 4) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Satoh K, Kosami K, Ae R, Kitamoto T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N. Specific electroencephalogram features in the very early phases of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*, in press.
- 5) Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Transmission of cerebral β -amyloidosis among individuals. *Neurochem Res*, in press.
- 6) 村松大輝、濱口 毅、山田正仁. Creutzfeldt-Jakob病. *精神科* 38:536-542, 2021.
- 7) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. *医学のあゆみ* 277:135-140, 2021.
- 8) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病の伝播予防と治療法開発の展望. *神経治療* 38:1-6, 2021.
- 9) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病による認知症. *精神科治療学* 36:234-235, 2021.
- 10) 濱口 毅、山田正仁: クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局*72(4) (増刊号 病気とくす

り2021): 199-203, 2021.

- 11) 浜口 毅、山田正仁: プリオン病。日本医
事新報No.5010:44, 2021.

[書籍]

- 1) 浜口 毅、山田正仁: プリオン病、遅発性
ウイルス感染症。園生雅弘、北川一夫、青
木正志(編) 脳神経疾患 最新の治療
2021-2023。南江堂、東京、pp131-135,
2021.
- 2) 浜口 毅、山田正仁: プリオン病。山田正
仁(編著): 認知症診療実践ハンドブッ
ク。改訂2版。中外医学社、東京、pp
384-393, 2021.
- 3) 浜口 毅、山田正仁: プリオン病。鈴木則
宏(編著): 最新ガイドラインに基づく神
経疾患診療指針 2021-2022。総合医学社、
東京、pp442-445, 2021.
- 4) 浜口 毅、山田正仁: プリオン病。技術情
報協会(編) 創薬研究者・アカデミア研究
者が知っておくべき最新の免疫学とその応
用技術。技術情報協会、東京、pp184-188,
2021.
- 5) 浜口 毅、山田正仁: プリオン病。山田正
仁(編) 脳神経系の感染症—診断と治療の
最前線。医歯薬出版、東京、pp134-139,
2022.
- 6) 山田正仁: プリオン病。鈴木則宏(総監
修) 脳神経内科学レビュー 2022-' 23、総
合医学社、東京、335-340, 2022.

2. 学会発表

- 1) Yamada M. Legend Lecture. Human-to-human
transmission of prion and prion-like proteins: A β
is preferentially transmitted as cerebral amyloid
angiopathy. Asian Pacific Prion Symposium
(APPS) 2021, Sapporo(WEB) November 7, 2021.
- 2) 山田正仁: 副大会長講演・Transmission of
prion and prion-like proteins in humans: an
emerging concept of “acquired CAA”. 第62回
日本神経学会学術大会、京都(現地・WEB)、
2021. 5. 19-22
- 3) 濱口 毅、山田正仁: プリオン病非典型例
の診断とバイオマーカー。第62回日本神

経学会学術大会、京都(現地・WEB)、
5. 19-22. 2021.

- 4) 濱口 毅、山田正仁: プリオン病と類縁疾
患: アルツハイマー病も伝播するか? 第
62回日本神経学会学術大会、京都(現地・
WEB)、5. 19-22. 2021.
- 5) 濱口 毅、村松大輝、三條伸夫、阿江竜
介、中村好一、塚本 忠、水澤英洋、山田
正仁: プリオン病の発症における年齢と性
別の影響についての検討。第62回日本神
経学会学術大会、京都(現地・WEB)、
5. 19-22. 2021.
- 6) 坂井健二、濱口 毅、山田正仁: アルツハ
イマー病やパーキンソン病の感染予防。第
62回日本神経学会学術大会、京都(現地・
WEB)、5. 19-22. 2021.
- 7) 村松大輝、濱口 毅、篠原もえ子、三條伸
夫、阿江竜介、中村好一、佐藤克也、原田
雅史、塚本 忠、水澤英洋、山田正仁: 硬
膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴
の検討。第62回日本神経学会学術大会、
京都(現地・WEB)、5. 19-22. 2021.
- 8) 濱口 毅、山田正仁: Acquired CAA (病
態、概念)。第30回日本脳ドック学会総
会、伊勢(現地・WEB)、6. 25-26. 2021.
- 9) 濱口 毅、山田正仁: プリオン病の up to
date。第25回日本神経感染症学会総会・
学術大会、愛知(WEB)、10. 1-2. 2021.
- 10) 濱口 毅、村松大輝、三條伸夫、阿江竜
介、中村好一、塚本 忠、水澤英洋、山田
正仁: プリオン病の性別と発症年齢につい
ての検討。第25回日本神経感染症学会学
術大会、愛知(現地・WEB)、10. 1-2.
- 11) 濱口 毅、村松大輝、三條伸夫、阿江竜
介、中村好一、塚本 忠、水澤英洋、小野
賢二郎、山田正仁: プリオン病罹患率の性
差についての検討。第40回日本認知症学
会、東京(現地・WEB)、11. 26-28. 2021.
- 12) 濱口毅、山田正仁: シンポジウム S3 脳ア
ミロイド血管症(CAA)up to date・Acquired
CAA (病態、概念)。第30回日本脳ドック
学会総会、伊勢(現地・WEB)、2021. 6. 25-
26

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

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・理事長特任補佐・名誉理事長
研究協力者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科
研究協力者：三條伸夫	東京医科歯科大学医歯学総合研究科脳神経病態学分野
研究協力者：矢部一郎	北海道大学大学院医学研究院神経病態学
研究協力者：青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野
研究協力者：小野寺 理	新潟大学脳研究所脳神経内科学分野
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学・脳卒中医学
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：濱口 毅	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究協力者：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：山下 徹	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
研究協力者：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	九州大学病院脳神経内科
研究協力者：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野（脳神経内科学）
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学
研究協力者：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
研究協力者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター老年病理学研究チーム神経病理学
研究協力者：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：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	聖マリアンナ医科大学脳神経外科
研究協力者：金谷泰宏	東海大学医学部臨床薬理学
研究協力者：黒岩義之	帝京大学医学部附属溝口病院脳神経内科・脳卒中センター
研究協力者：高橋良輔	京都大学大学院医学研究科臨床神経学
研究協力者：田村智英子	FMC 東京クリニック
研究協力者：山田正仁	国家公務員共済組合連合会九段坂病院
研究代表者：高尾昌樹	国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部

研究要旨

1999年4月より実施しているプリオン病サーベイランス調査は、2022年2月4日現在6312件（重複例を含む）を検討し、4321例をプリオン病と診断し、各病型の発生数や分布を明らかにするなど、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（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。JACOPへの登録症例数はなかなか増加しなかったが、2016年度1年間の準備期間を経て、2017年4月から患者登録研究であるサーベイランス時に自然歴研究の同意取得もしてもらう方式に変更した。自然歴調査では、定期的な事務局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。主治医の労力軽減の

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、2022年3月21日現在で1621名である。一方、転院などに際して調査が中断する例もあり対応が必要と思われる。また、2021年度は前年度に引き続きサーベイランス委員会での資料をすべてクラウド上に保存し、委員会をペーパーレスで完全 Web 会議で行うことに成功した。画像ストレージに保存した MRI などの画像所見もオンラインで閲覧可能である。また、従前の診断基準に代わって、RT-QUIC・MRI 画像所見を取り入れた新しい複数の診断基準に対応するように調査表の改良と自動診断機能の開発を開始した。

A. 研究目的

サーベイランス調査研究と自然歴調査との連携を継続する。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、クラウドデータベースを活用し、ペーパーレスでのサーベイランス委員会を実施する。PML の実態解明に貢献する。

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、クラウドデータベースに保存する。
- ②調査書が事務局に報告される4つのルート
[(i) 臨床調査個人票の都道府県ルート、
(ii) 感染症法の届け出による厚生労働省ルート、(iii) 髄液・遺伝子検査ルート、(iv) 直接入手]の調査書を共通化、電子化する。
- ③自然歴調査の同意を取得した症例では、事務局で自然歴調査を開始・継続し、その成果をサーベイランス委員会・JACOP 運営委員会合同会議で報告する。
- ④MRI 等の画像をオンラインで判読できるように、岩手医科大学に設置された MICCS システム上の VERIDICOM にアップロードする。
- ⑤PML のサーベイランス委員会にて検討を行う。

（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・自然歴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。

C. 研究結果

- ①電子化したサーベイランス調査書および自然歴調査調査書をクラウド（Kintone[®]）上のデータベースに自動的にアップロードすることで、確実に人的入力ミスを減少することができた。
- ②年2回開催された定期委員会は、その準備過程からペーパーレスで行った。
- ③自然歴調査参加の同意数は、2017年3月末までの3年間での登録数が65件であったが、2022年3月末までで計1621例と着実に増加した。
- ④現在の WHO 基準に加え、MRI・RT-QUiC 所見を含めた EU 基準、CDC 基準、新しい国際診断基準にも対応可能で自動診断も可能な調査システムをめざして、調査票の修正を行い、各種診断基準の診断フローチャートを作成した。
- ⑤プリオン病サーベイランスの経験を活かして PML のサーベイランス体制の構築に貢献した。

D. 考察

本プリオン病サーベイランス事業ではわが国で発症するプリオン病の悉皆調査を理想としているが、調査書の記載を事務局から依頼して主治医から返送される返書率が低いことが近年問題となっている。また剖検率も低く、その原因の一つに、転院を繰り返さざるを得ず、追跡が困難となっている現状が考えられる。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が、さらに転院などによる研究の中断を防ぐ工夫が必要である。新しい情報の電子化とデータベースの構築は達成できたが、今

までの紙ベースの調査票の電子化も重要な課題となっている。すでに紙ベースの調査票のPDF化も2020年度には開始している。今後、自動診断機能が付いた調査票を完成し、使用する予定である。

E. 結論

プリオン病サーベイランス調査と自然歴調査の連携、および調査票の電子化、そのデータのクラウド上データベースへの取り込み、さらにMRI画像などのストレージ化により、サーベイランス委員会の開催をSARS-COV2感染の渦中にもかかわらず、Web会議、ペーパーレスで完遂することができた。悉皆性の向上が重要な課題であるが、データの活用が容易になり、自然歴調査の登録症例数も順調に増加している。診断基準の改良に向けた各種診断基準自動診断機能付き調査票の準備を進めている。

[参考文献]

なし

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2021/4/1~2022/3/31 発表)

1. 論文発表

[書籍]

- 1) 水澤英洋: 18-7-2 プリオン病. In: 矢崎義雄, 小室一成 総編集. 内科学第12版 V 血液・造血器/神経系. 朝倉書店 東京, p310-312, 2022

2. 学会発表

- 1) Mizusawa H: Environment and neurodegenerative diseases. 2021 ASIAN OCEANIAN CONGRESS OF NEUROLOGY. WFN&AOAN&TNS. To Approach the Goal of Constructing a Worldwide Team. Theme1 Environmental Neurology. Hybrid/Taipei, Taiwan 2021.4.3
- 2) 村松大輝, 濱口 毅, 篠原もえ子, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁:

硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討. 第62回日本神経学会学術大会. Hybrid/京都 2021.5.19-22 (ポスター)

- 3) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討. 第62回日本神経学会学術大会. Hybrid/京都 2021.5.19-22 (ポスター)
- 4) 水澤英洋: 神経難病の克服. 神経疾患学術ウェブセミナー2021. Web/東京 2021.6.3
- 5) Mizusawa H: Prion diseases, Always a Threat? 25th World Congress of Neurology. Scientific Session (Topics B): Environmental neurology; Past, present and future. Web/Rome, Italy 2021.10.6
- 6) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討. 日本神経感染症学会. Web/名古屋 2021.10.2 (口頭)
- 7) 塚本 忠, 高尾昌樹, 水澤英洋, JACOP 委員会, プリオン病サーベイランス委員会: プリオン病自然歴調査の進捗. 日本神経感染症学会. Web/名古屋 2021.10.2 (口頭)
- 8) 雑賀玲子, 塚本忠, 高尾昌樹, 水澤英洋, JACOP 委員会, プリオン病サーベイランス委員会: プリオン病自然歴調査: 治療法開発をめざして. 第39回日本神経治療学会学術集会. Web/三重 2021.10.29 (口頭)
- 9) 水澤英洋: 講義「精神疾患・神経疾患の特徴とその克服」. 東京医科歯科大学データ関連人材育成プログラム 医療・創薬データサイエンスコンソーシアム. Web/東京 2021.11.15
- 10) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病罹患率の性差についての検討. 第40回日本認知症学会学術集会. Hybrid/東京 2021.11.26-28 (ポスター・オンデマンド配信)

- 11) 水澤英洋: ここまでわかった認知症 —
狂牛病からの教え—. 第 34 回新潟県人
会文化講演会. 東京 2022.2.10

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
なし

解剖検体のプリオンスクリーニング

研究分担者：中垣岳大 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学
研究協力者：岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所

研究要旨 プリオン病は 100 万人に 1-2 名の発症率であるが、器具の汚染を介して伝播しうる。発症すると有効な治療法がないため、伝播を予防することが重要である。プリオン病未発症キャリアがどの程度存在するか不明であるにもかかわらず、解剖される御遺体はプリオン不活化処理が行われていないため、術者や学生がプリオン感染の危険にさらされる可能性がある。そこで御遺体の脳組織の一部を採取し、プリオンのスクリーニングを行った。

A. 研究目的

系統解剖は医学、歯学への学生教育に不可欠のものである。御遺体はホルマリンで固定され、ほとんどの病原体は不活化されている。しかし、クロイツフェルトヤコブ病(CJD)をはじめとするプリオン病の病原体、プリオンはホルマリンでは不活化できない。プリオンは発症のかなり前の段階から蓄積が始まっていることが知られている。さらに近年、孤発性 CJD 患者の末梢組織からもプリオンが検出されることが分かってきた^{1,2}。今のところ、プリオン病の未発症キャリアの頻度は不明であるが、術者や学生は一定の割合でプリオン感染の危険にさらされている可能性がある。我々はプリオン病の未発症キャリア探索と解剖時の安全性確保の観点から、昨年度に引き続き御遺体の脳組織を採取して、プリオンの検出を行った。

B. 研究方法

長崎大学医学部および歯学部神経解剖実習に使用される 39 体の御遺体（ホルマリン固定組織）からそれぞれ前頭葉、延髄を切り出した。切り出した検体の一部はホモジナイズし、RT-QuIC 法³を用いてプリオンの検出を試みた。残りの組織はそのまま凍結保存した。

（倫理面への配慮）

本研究は解剖の安全確保を目的としたものであり、研究対象者への不利益は生じないと考え

られる。

C. 研究結果

スクリーニングにおいて前頭葉 1 検体から陽性反応が確認された。そこでこの御遺体の前頭葉、計 6 部位から検体を採取し RT-QuIC を行ったところ、SD₅₀ は平均 10^{6.5}/g brain であった(図 1)。さらに側頭葉、頭頂葉、後頭葉からも RT-QuIC で陽性反応が確認された。一方で延髄、視床、基底核は陰性であった。

本症例は 2013 年に 92 歳で死亡した男性で、死因は誤嚥性肺炎であった。死亡から長時間が経過していることと、親族が亡くなっているため、詳しい病歴や家族歴を得ることができなかった。

さらに、病理学的解析を愛知医科大の岩崎教授に依頼した。ヘマトキシリン-エオジン染色では、大脳新皮質に広範に海綿状変化が認められた(図 2A)。これらは大小不同で癒合傾向を持たない空胞であった。PrP^{Sc} の免疫染色では側頭葉皮質でわずかに染色されたが、他の部位では染色されなかった(図 2B)。空胞の特徴と PrP^{Sc} がほとんど染色されないことから、本症例は遺伝性 CJD_V180I と推測された。本症例は未診断例として長崎大学の佐藤教授を介してサーベイランス委員会に報告した。また、本症例と同じ槽で保存していた脳組織はプリオン汚染の可能性を考えて実習には使用しなかった。

D. 考察

プリオン病の年間発症率は100万人に1-2名であるが、60歳以上に限ると有病率はもっと高くなる。我々が解剖検体のプリオンスクリーニングを開始して、わずか90検体を調査したところでプリオン病未診断例を発見した。今後もプリオン病未診断例や未発症キャリアが献体に含まれる可能性はあると考えられ、学生と解剖に関わる教職員の安全を高めるためにプリオンスクリーニングを全国的に行うことが求められる。

E. 結論

長崎大学の令和3年度神経解剖実習の御遺体からプリオン病未診断例が発見された。実習の安全性の確保のために、本調査を継続する必要がある。また、プリオン病未診断例が発見された場合に備え、血液等の保存や家族への告知などの体制を整えることが必要である。

[参考文献]

[雑誌]

1. Satoh K et al., Postmortem Quantitative Analysis of Prion Seeding Activity in the Digestive System. *Molecules*. 2019 Dec 16;24(24):4601.
2. Takatsuki H et al., Prion-Seeding Activity Is widely Distributed in Tissues of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Patients. *EBioMedicine* 2016; 12:150-155.
3. Atarashi R et al., Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nat Med*. 2011 Feb;17(2):175-8.

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表 (2021/4/1~2022/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) Mari Nakaie, Fumihiro Katayama, **Takehiro Nakagaki**, Masao Kawasaki, Sakura Yoshida,

Akira Toriba, Kazuma Ogawa, Noriyuki Nishida, Morio Nakayama, Takeshi Fuchigami. Synthesis and Characterization of Hydroxyethylamino- and Pyridyl-Substituted 2-Vinyl Chromone Derivatives for Detection of Cerebral Abnormal Prion Protein Deposits. *Mari Chemical & pharmaceutical bulletin* 70(3) 211-219. 2022.

- 2) Thi-Thu-Trang Dong, Akio Akagi, Toshiaki Nonaka, **Takehiro Nakagaki**, Ban Mihara, Masaki Takao, Yasushi Iwasaki, Noriyuki Nishida, Katsuya Satoh. Formalin RT-QuIC assay detects prion-seeding activity in formalin-fixed brain samples from sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Neurobiology of disease* 159 105504-105504 2021.
- 3) Takehiro Nakagaki, Noriyuki Nishida, Katsuya Satoh. Development of α -Synuclein Real-Time Quaking-Induced Conversion as a Diagnostic Method for α -Synucleinopathies. *Frontiers in Aging Neuroscience* 13 703984-703984. 2021.

[書籍]

- 1) 著者名. 題名. In: 編集者名・編 書籍名. 発行地, 発行所名, pp 頁-頁, 発行年.

2. 学会発表

(発表者名は省略せずに全員記載してください。)

- 1) 発表者名. 題名. 学会名, 発表地, 発表月日, 発表年.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

図1 RT-QuIC陽性例のシード活性の評価

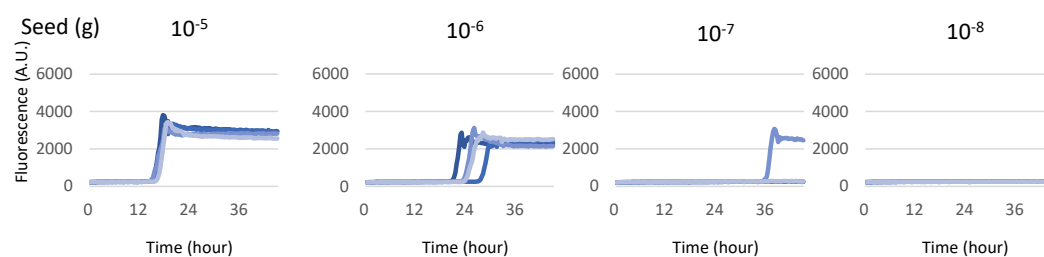
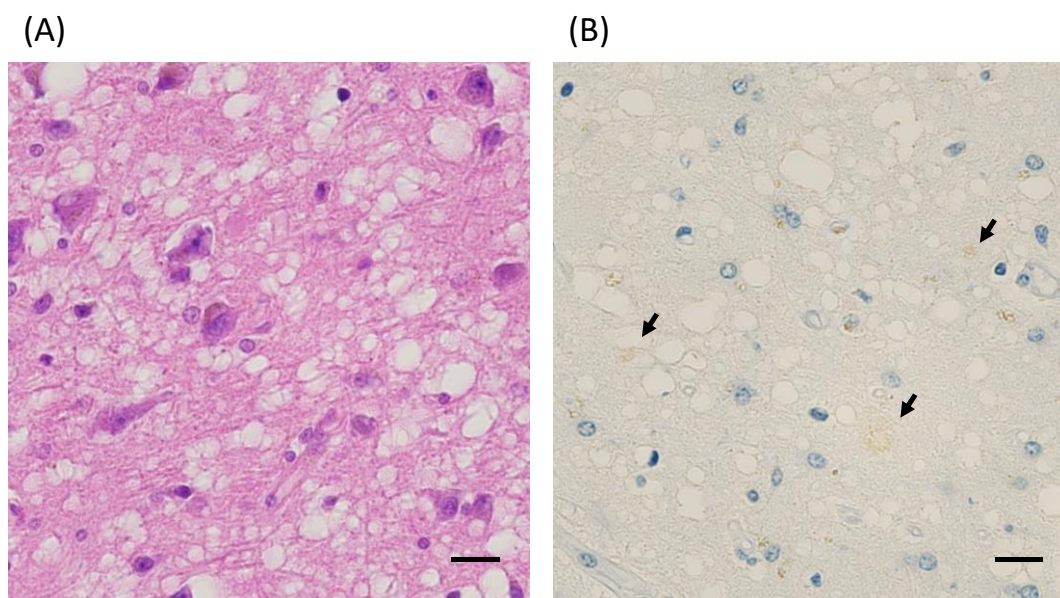


図2 RT-QuIC陽性例の病理学的解析



(A) ヘマトキシリン-エオジン染色では大小不同で癒合傾向のない空胞が多数認められた。

(B) PrP^{Sc}は側頭葉でわずかに染色された (矢印)

Scale bar:20 μ m

早期プリオン病における拡散強調画像と灌流画像の

重ね合わせ手法の確立

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 プリオン病診療ガイドライン改訂に向けた早期プリオン病 MRI 画像診断に関する知見のさらなる集積のため、拡散強調画像と灌流強調画像の解析法の検討を継続して行っている。本年度は拡散異常域のより詳細な評価のため、拡散強調画像と無侵襲灌流画像との重ね合わせ手法の検討を行った。

A.研究目的

我々はこれまで、プリオン病の早期画像診断法の確立を目的に、MRI 拡散強調画像(diffusion-weighted image, DWI)の標準化法の提唱と読影実験による制度検証[1]、装置・撮像法・撮像条件による診断能の差異の検証[2]、早期病変の定量的評価法の確立などを行ってきた。早期病変の定量的評価では各種の画像処理・信号処理手法と公開ツールを組み合わせることで自動解析プログラムを開発し、さらに各施設で利用しやすいようにユーザインターフェースを追加してソフトウェアパッケージ化した。現在これを研究班内の協力施設に配布し、各施設での解析環境の構築を容易にして解析を促進する事でプリオン病早期画像診断に関するさらなる知見の集積を図っている。本年度は、拡散異常域のより詳細な評価を行うため、無侵襲灌流画像との組み合わせ解析をこのソフトウェアに追加実装する事を最終的な目的とし、その一環として DWI と無侵襲灌流画像の重ね合わせ処理に関する検討を行った。

B.研究方法

早期プリオン病患者の DWI と Arterial Spin Labeling(ASL)法によって得られた脳血流画像を用い、画像変形の公開ツールである Advanced Normalization Tools を用いて画像間の重ね合わせを行った。重ね合わせ手法は同一患者の2画像の重ね合わせに一般的に用いられる剛体変

換（平行移動+回転）を基本としたが、磁化率アーチファクトなどによる DWI 画像の歪みを考慮し、剛体変換に拡大・縮小とせん断を追加した線形変換、また近年注目されている対称的微分同相写像を持つ高次非線形変換を導入して、目視による精度検証を行った。さらに、これらの手法を組み合わせることで重ね合わせの高精度化を図った。

（倫理面への配慮）

検証には過去に倫理審査済みの匿名化データを用いた。

C.研究結果

DWI の歪みにより、剛体変換のみでは脳血流画像との十分な重ね合わせ精度が得られない事が確認された。線形変換を用いた場合には直線的な画像の伸縮が調整され、多少の精度向上を認めた。しかし、磁化率アーチファクトによる局所的な歪みには対応できず、精度は不十分なままであった。高次非線形変換を用いた場合は局所的な歪みを吸収できたが、全体的な伸縮を調整する前にこの手法を用いると不自然な変形が起きてしまうため、最終的に線形変換に高次非線形変換を組み合わせる事により、重ね合わせの高精度化に成功した（図1）。

D.考察

ASL 法により MRI で比較的簡便に取得可能となった無侵襲灌流画像は DWI と併せてプリ

オン病の早期画像診断に利用できる可能性が高いが、拡散異常域との関係性を正しく理解するためには画像間の正確な重ね合わせが必要である。本検討で単純な剛体変換や線形変換による重ね合わせでは精度が不十分な事が確認され、線形変換に高次非線形変換を加える事で局所歪みが克服されて高精度の重ね合わせが実現できる事が確認された。今後計算速度と精度のバランスをとるためのパラメータの最適化を行い、解析ソフトウェアに組み込んで各施設での解析を促進して、早期プリオン病のMRI画像診断の知見を集積する。

E. 結論

拡散異常域の詳細な評価のため DWI と無侵襲灌流画像との重ね合わせについて検討し、線形変換と高次非線形変換の組み合わせにより高精度化を実現した。今後パラメータを最適化し、開発済みのソフトウェアに本機能を追加して研究協力施設への配布、また多施設データでの検証等を行う予定である。

[参考文献]

[雑誌]

- 1) Sasaki M, Ida M, Yamada K, et al. 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, et al. Multicentre multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a reliability and agreement study. *BMJ Open* 2:e000694, 2012.

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表 (2021/4/1～2022/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]該当無し

[書籍]該当無し

2. 学会発表

該当無し

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

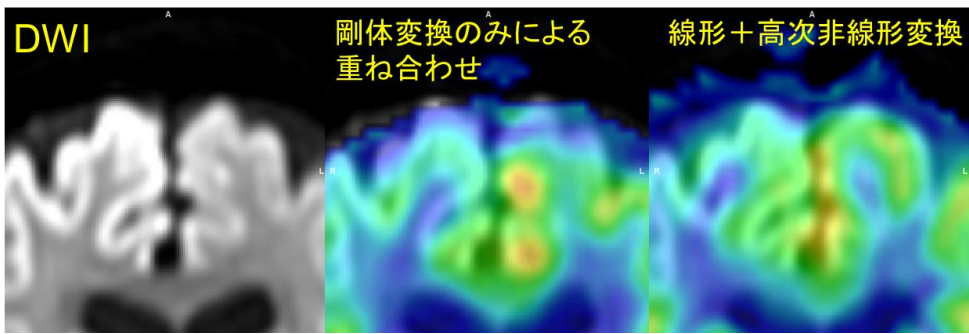


図 1. DWI と脳血流画像の重ね合わせ結果

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と検討事項

令和2年～3年は新規インシデント事例が2例あり、webによる施設調査を行った。

1例目は、原因不明の言語障害を呈し頭部MRI画像上DWIhighの病変を認めた患者に対する生検術症例であった。術後すぐにはプリオン病と

は診断がつかず、剖検を行い、剖検脳のwestern blotによりプリオン病と診断。2021年9月、当該施設とweb会議を行い、当該手術にてバイポーラーが、ガイドライン通りに滅菌されていない事を確認。リスク保有可能性者を今後同定し、フォローアップする方針となった。2例目は、原因不明の意識障害を呈し頭部MRI画像上DWIhighの病変を認めた患者に対する生検術症例であった。術後すぐにはプリオン病とは診断がつかず、手術検体のwestern blotによりプリオン病と診断。2022年1月、当該施設とweb会議を行い、当該手術にてバイポーラーが、ガイドライン通りに滅菌されていない事を確認。リスク保有可能性者を今後同定し、フォローアップする方針となった。

2) 上記以外にこれまでに 20 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 11 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

今年度の新規インシデント事例は、いずれも脳生検術を介した事例であった。特に、DWI high病変でプリオン病が否定できない場合の脳生検術の適応に関しては、慎重に考慮する必要があると思われた。

E.結論

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。

[参考文献]

[雑誌]

特になし

[書籍]

特になし

F.健康危険情報

総括研究報告書参照。

G.研究発表（2021/4/1～2022/3/31 発表）

1.論文発表

[雑誌]特になし

[書籍] 特になし

2.学会発表

特になし

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1.特許取得

特になし

2.実用新案登録

特になし

3.その他

特になし

V180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の

臨床所見と自然経過に関する検討

研究分担者：	岩崎 靖	愛知医科大学 加齢医科学研究所
研究協力者：	赤木 明生	愛知医科大学 加齢医科学研究所
	陸 雄一	愛知医科大学 加齢医科学研究所
	曾根 淳	愛知医科大学 加齢医科学研究所
	宮原 弘明	愛知医科大学 加齢医科学研究所
	吉田 眞理	愛知医科大学 加齢医科学研究所

研究要旨 V180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)の自然経過を明らかにするために、自験 18 剖検例(男性 3 例、女性 15 例。平均発症年齢 78.6 歳、全経過平均 47.2 ヶ月)の臨床所見を検討した。全例でプリオン病の家族歴はなく、MM1 型孤発性 CJD と比べて、有意に女性に多く、高齢発症で、長期経過を呈していた。ミオクローヌスは軽度である一方、驚愕反応が目立つ症例が多く、特徴的な症状として、病的笑いや顔面模倣が認められた。10 例で経管栄養が施行され、経管栄養を施行した症例の方が、施行しなかった症例に比べて有意に長期生存していた。

A.研究目的

プリオン蛋白(prion protein; PrP)遺伝子コドン 180 にバリンからイソロイシンへの点変異を伴う V180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease; CJD)は本邦の遺伝性 CJD としては最も多いタイプであるが、欧米ではほとんど認められない。高齢発症、進行が緩徐である、など特徴的な臨床所見を呈することが指摘されており¹⁾、プリオン病診療ガイドラインの策定・改訂、自然歴の検討のために、V180I 遺伝性 CJD の臨床所見、臨床経過を検討して報告する。

B.研究方法

昨年度の検討では病理学的検索のない probable 例も加えて検討したが、今年度は剖検および病理学的検索、プロテアーゼ抵抗性 PrP のウェスタンブロット解析をすべて行った definite 例のみに限って検討した。

剖検時の臨床記録を後方視的に解析し、我々の MM1 型孤発性 CJD の definite 例に関する以

前の報告²⁾³⁾との統計学的な比較検討も加えて考察した。また生存期間に関わる因子についても検討を試みた。

(倫理面への配慮)

本検討は介入研究ではなく、剖検症例の臨床データを用いた後方視的検討である。遺伝子解析、病理解剖にあたっては、家族より文書同意を得てある。各データは症例番号で管理し、患者の特定はできないよう配慮した。

C.研究結果

[患者背景]

当研究所で病理学的検索を行ったV180I遺伝性CJDのdefinite例は18例あった。性別は男性3例、女性15例で、発症年齢は69歳から90歳(平均78.6±5.6歳)だった。全経過は6ヵ月から122ヵ月(平均47.2±39.5ヵ月)だった。全例でプリオン病の家族歴はなかった。コドン129多型はメチオニンのホモ(Met/Met)が14例、バリンとのヘテロ(Met/Val)が4例だった(4例ともV180I変異とバリ

ン多型は異なるアリル上に存在していた)。

[臨床診断]

全例が剖検時には CJD と診断されていたが、生前に PrP 遺伝子解析が施行されず、孤発性 CJD と診断されていた症例が 4 例あった。これら 4 例は凍結脳から施行した PrP 遺伝子解析で、V180I 変異が判明した。

[初発症状]

記銘力低下(物忘れ)で始まった症例が最も多く(6 例)、大脳皮質症状で初発した症例も比較的多かった(言語障害・失語: 4 例、片麻痺: 1 例)。精神症状で始まる症例も比較的多かった(自発性低下: 3 例、異常行動: 1 例、不安・不眠: 1 例)。視覚症状、小脳失調で始まった症例はなかった。発症時期がはっきりしない例も多かった。

[画像所見]

頭部 CT では、初期には大脳皮質の腫脹像を認める傾向があった。頭部 MRI は全例で施行されており、全例で T2 強調像/FLAIR 像で大脳皮質の高信号と腫脹像を認めた。拡散強調像は施行した全例で大脳皮質の広範な高信号を認めた(未施行 1 例)。病初期の拡散強調像では後頭葉内側面に高信号を認めない傾向があった。通常の古典型 CJD と比べて、拡散強調像の高信号はより輝度が高く、より長期間観察される傾向があった。

[脳波所見]

脳波は全例で施行されており、周期性同期性放電を認めた症例はなかった。

[臨床所見]

ミオクローヌスは軽度である一方、驚愕反応が目立つ症例が多かった。無動性無言状態に至ってからもしばらく経口摂取可能である例が多かった。また、無動性無言に至った時期を判定することが困難な例が多かった。病的笑いを認めた例が 7 例、顔面模倣を認めた例が 4 例あった。

[治療経過]

経管栄養を施行された症例は 10 例あり(施行率 55.6%)、うち 3 例では胃瘻造設術が施行されていた。

D. 考察

V180I 遺伝性 CJD 18 例の男女比は、我々が以前に報告した MM1 型孤発性 CJD 51 例(男性 26

例、女性 25 例)と比べ、有意に女性に多かった($p=0.011$ 、Fisher's exact test)。発症年齢は、MM1 型孤発性 CJD の発症年齢(69.5 ± 7.6 歳)と比べ、有意に高齢だった($p < 0.001$ 、Student t-test)。全経過は、MM1 型孤発性 CJD の全経過(12.3 ± 9.6 カ月)と比べ、有意に長かった($p < 0.001$ 、Student t-test)。経管栄養の施行率は、V180I 遺伝性 CJD と MM1 型孤発性 CJD (68.6%)を比べて、有意差はなかった($p = 0.32$ 、Chi-squared test)。

生存期間に関わる因子を検討してみると、男性の全経過は平均 31.0 ± 9.2 カ月(21 カ月～39 カ月)、女性は平均 50.4 ± 42.6 カ月(6 カ月～122 カ月)で、有意差はなかった($p = 0.45$ 、Student t-test)。Codon129 多型について検討すると、Met/Met 例の全経過は平均 44.1 ± 39.8 カ月(6 カ月～122 カ月)、Met/Val 例は平均 58.0 ± 42.2 カ月(21 カ月～118 カ月)で、有意差はなかった($p = 0.55$ 、Student t-test)。経管栄養を施行した群の全経過は平均 71.9 ± 36.7 カ月(20 カ月～122 カ月)、施行しなかった群は平均 16.3 ± 9.5 カ月(6 カ月～33 カ月)で、施行した群の方が有意に長期延命していた($p < 0.001$ 、Student t-test)。

E. 結論

V180I 遺伝性 CJD は MM1 型孤発性 CJD と比べて、有意に女性に多く、高齢発症で、長期経過を呈していた。また、経管栄養を施行した例の方が有意に長期延命していた。

[参考文献]

[雑誌]

- 1) Iwasaki Y. Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 37: 174–188, 2017.
- 2) Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, et al. Factors influencing the survival period in Japanese patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 357: 63–68, 2015.
- 3) Iwasaki Y. The Braak hypothesis in prion disease with a focus on Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 40: 436–449, 2020.

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G.研究発表（2021/4/1～2022/3/31 発表）

1.論文発表

[雑誌]

- 1)Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y, Akagi A, Riku Y, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. System degeneration in an MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease case with an unusually prolonged akinetic mutism state. *Prion* 15:12-20, 2021.

2.学会発表

- 1)岩崎 靖. Prion 病：臨床像の多様性. 日本神経学会東海北陸地区生涯教育講演会, 名古屋, 3 月 14 日, 2021.

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

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

研究要旨 Gerstmann-Sträuss-Scheinker 病（GSS）は遺伝子性のプリオン病であり疫学的特徴として日本の GSS 患者は過半数が九州起源であり、特に福岡・佐賀地区・鹿児島・宮崎に集積している。本研究では日本の GSS 患者の臨床特徴、生物学的マーカー解析を行い、剖検脳があれば臨床と病理の関連を検討しつつ GSS の診断、サロゲートマーカーの確立を目指し、新たな診断基準、「診断基準・重症度分類策定・診療ガイドライン改訂のための疫学調査」の基礎とする。

A. 研究目的

プリオン病は、急速に進行する神経変性疾患で、孤発性、遺伝性、感染性に分類される。病型によりその臨床症候、罹病期間、脳病変は異なる。プリオン病の主要な病型にはクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病（GSS）、致死性不眠症が含まれ、いまだ治療法が開発されていないが、今後、治療薬開発において、早期診断や治療効果を評価する生物学的マーカーは必須である。髄液中の 14-3-3 蛋白あるいは t-tau は診断的有用性が報告されているが、偽陽性による特異性の問題があり、より感度特異度の高いマーカーの開発が希求されている。その背景の中で RT-QuIC アッセイは、ヒトプリオン病の高い感度と特異性を示し、早期診断において強力なツールとなることが期待されている。また GSS 患者の中には初期から急速進行性認知症や MRI の高信号を呈するいわゆる CJD 表現型を呈するものやその他にも非典型的な臨床経過をたどる症例がありその表現型の違いに関する背景病理等も未解決の課題である

GSS の疫学的特徴として患者の過半数が九州起源であり、特に福岡・佐賀地区・鹿児島・宮崎に集積している。本研究では日本の GSS 患者の臨床特徴、生物学的マーカー解析を行い、GSS の診断、サロゲートマーカーの確立を目指し、新たな診断基準、「診断基準・重症度分類策定・診療ガイドライン改訂のための疫学調査」の基礎とする

B. 研究方法

これまでに引き続き髄液マーカーの検討を行い、サーベイランスデータとの比較において総タウ、RT-QuIC 法などの GSS 患者における感受性、特異性と臨床症状との関連を検討する。今回はさらに非典型的な臨床経過を呈した GSS の剖検例から病理学的検討を行う。

（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

患者は死亡時 79 歳の女性で 53 歳に買い物の帰り道に迷う、料理の手順を誤るなどの症状で気が付いた、近医で原因不明の緩徐進行性認知症と考えられていた。当院受診時は MMSE の評価には乗らず単語のみの発語、立位、歩行は不可能で、両側の錐体路症状、咬筋ジストニア、Myerson 徴候が見られた。79 歳時に肺炎で死亡。病理解剖が実施された。遺伝子検査で P102L 変異アレルの codon 129 は Met、正常アレルは codon 129 が Val であった。患者の姉は 69 歳時に歩行時のふらつき、構音障害で発症、5 カ月後の診察では四肢体幹の運動失調、失調性構音障害を認めた。6 カ月後に遂行機能障害がみられ、71 歳（罹病期間 14 カ月）で死亡した。

病理学的検討では全脳・脊髄に広範にプリオン蛋白 (PrP)沈着を認めた。大脳皮質に綿花様斑状の PrP 沈着がみられ、海綿状変化は乏しかった。小脳に Kuru 斑もみられた。

D.考察

非典型的経過を認めた GSS 患者の病理では大脳に広範に認められた綿花様 PrP 沈着が特徴的であった。これは同胞の剖検とは違いが見られ codon129 多型の影響が疑われた。このような非典型例の症例は診断に難渋するが家族歴や積極的な遺伝子診断を行うことで見落としを最小限にする必要がある。

E.結論

九州発症の GSS 者の臨床特徴、臨床マーカー、非典型例の病理特徴を明らかにした。

F.健康危険情報

総括研究報告書参照。

G.研究発表 (2021/4/1～2022/3/31 発表)

1.論文発表

[雑誌]

なし

[書籍]

なし

2.学会発表

坪井義夫、佐藤克也、村井弘之. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease における RT-QuIC の診断的意義. 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 2021 年 1 月 18 日

坪井義夫、高橋信敬、村井弘之、佐藤克也. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease における新しい表現型. 緩徐進行型長期生存例の臨床経過. 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会議 2022 年 1 月 17 日

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

3.その他

新しい M2C(sv) プリオンの解析と V180I 症例感染実験

研究分担者：北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科

研究要旨

V180I 変異は、わが国の遺伝性プリオン病の中では最も多く、緩徐な臨床経過の為に診断前に脳外科の手術を受けている症例などインシデント症例として取り扱われることもあった。以前より感染実験の報告が少なく、網羅的にモデルマウスを用いた感染実験を行う必要があると考え、今回 2 症例の V180I 変異をもつ剖検脳を 6 種類のモデルマウスを用いて頭蓋内投与による感染実験を行った。

その結果、用いた全てのマウスで感染性は確認されなかった。このように、多種類のモデルマウスを用いても感染性の確認されないプリオンに対しては、インシデント症例から除外可能であることを提案したい。

新しい M2C(sv)プリオンは、剖検症例を用いると広く一般的に存在するプリオンであることが明らかになりつつある。

A. 研究目的

本研究は「ガイドラインの策定・改訂」に該当する。

我が国のサーベイランス調査で、gCJD として最多であることが明らかとなったのは V180I 変異の症例である。発病は、高齢者に多く臨床症状に乏しいのが特徴であると共に、臨床診断が困難な点が問題である。よって、インシデント事例として、V180I が含まれることもあり、果たして V180I プリオンが孤発性 CJD のような感染性を有するのかを検討することは重要であると考え、網羅的にモデルマウスを利用して感染実験を行った。

また、もう 1 つの研究目的として我々が 2019 年に初めて報告した MM2C(sv)プリオンがどの程度存在するのか、最近の 2 年間で行った病理解剖例を用いて検討した。

B. 研究方法

V180I 症例の感染実験

V180I 変異を有する剖検脳 2 症例を用いて感染実験を行った。

モデルマウスとして、ヒト型プリオン蛋白などのノックインマウスとして、ヒト PrP 129Met, 129Val, 219Lys の遺伝子型、およびヒト・マウスのキメラ型 PrP、bank vole 型 PrP のノックインマウス、加えて 180Ile/Ile の変異を有するノックインマウスを用いて感染実験を行った。

MM2C(sv)の解析

MM2C(sv)は、病的には MM1 の spongiform changes と区別することは困難で、異常プリオン蛋白を検出する免疫染色でもシナプス型の異常プリオン蛋白のみを呈し、従来の MM2C(lv)とは区別できるものの、MM1 との区別は困難である。唯一の検出手段はウエスタンブロットでタイプ 2 の PrPres を検出することである。よって現実的には MM1+2 の症例で十分量のタイプ 2 があるにも関わらず、Perivacuolar deposit が認められない場合、MM2C(sv)と考えて良いことになる。

(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

でも、感染実験の許可を得ている。

C. 研究結果

V180I 症例の感染実験

V180I 症例の 2 例として、ak180, my180 の 2 例を用いて感染実験を行った。

感染実験の結果は、いずれも以下のように陰性であった。

Ki-129 Met/Met (ak180, 0/5 匹: my180, 0/5 匹)

Ki-129Val/Val (ak180, 0/7 匹: my180, 0/4 匹)

Ki-219Lys/Lys (ak180, 0/5 匹: my180, 0/4 匹)

Ki-ChM/ChM (ak180, 0/6 匹: my180, 0/4 匹)

Ki-bank/bank (ak180,0/9 匹: my180, 0/11 匹)

Ki-180Ile/Ile (ak180, 0/6 匹, my180, 0/6 匹)

このなかで ak180, my180 は使用した症例を示し、0/5 匹は 5 匹のマウスに投与し 0 匹が陽性所見を呈したことを示している。用いたマウスは上から順にヒト型プリオン蛋白コドン 129Met 多型、コドン 129Val 多型、コドン 219Lys 多型、ヒト・マウスのキメラ型、バンクボール型、ヒトコドン 180Ile の変異型を表している。

MM2C(sv)の解析

この 2 年間で病理解析を行った症例で、視床型 CJD である MM2T プリオンの存在する 2 症例では必ずと言っていいほど MM2C(sv)病変が見られた。これは、MM2C(sv)プリオンの発見の経緯である FFI 症例や MM2T 症例から考えると当然の結果と考えられる。しかしながら、典型的な MM1+2 の sporadic CJD で M2T プリオンがない症例でも MM 1 + 2C(sv+lv)の症例が存在し、この症例では非常に多くのタイプ 2 が存在する後頭葉で、病的にはシナプス型の沈着のみを示す症例があることが明らかとなった。たまたま、この症例では凍結脳を採取した部位を病的にも調べることが出来た症例で、確定診断をすることが可能であったが、実際には MM1 病変として矛盾しないとして見逃されている MM2C(sv)が多いのではないかと。

D. 考察

今回、V180I プリオンを有する 2 症例からの感染実験では、使用した 6 種類のマウスすべて

で感染は成立しなかった。この結果を孤発性 CJD のプリオンと比較するために (表 1) にまとめた。

表 1 の結果から、少なくとも V180I 症例の脳を用いても、現時点で我々が所有する全てのノックインマウスへの感染実験では、感染性が見られなかった。また、V180I の異常型プリオン蛋白 (PrPres) の量が少ないという点が、1 月の班会議の席で質問された。確かに M1 プリオンや V2 プリオンに比べて V180I 症例の脳 PrPres は量的に 10%以下であることが多い。また、V180I プリオンの感染実験に使用した脳乳剤は 10%濃度である。M1 プリオンや V2 プリオンは感染実験の報告としては 10%脳乳剤での潜伏期間しか報告していないが、我々は V2 プリオンを 10⁻⁷希釈しても感染性が存在することを確認している (Kitamoto et al, unpublished data)。

よって PrPres の量が少ないということでは V180I プリオンの感染性が証明できないという理由にはならない。

E. 結論

新しいプリオンである M2C(sv)プリオンは幅広く孤発性 CJD で存在しているという結果に加えて、もう 1 つの成果として V180I の感染性を調べた結果、我々の所有するノックインマウス全てで感染の成立は認められなかった。

[参考文献]

[雑誌]

なし

[書籍]

なし

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表 (2021/4/1~2022/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) Zhang W, Xiao X, Ding M, Yuan J, Foutz A, Moudjou M, **Kitamoto T**, Langeveld JPM, Cui L, Zou WQ.

Further Characterization of Glycoform-Selective Prions of Variably Protease-Sensitive Prionopathy. *Pathogens*. 10(5):513. 2021. doi:10.3390/pathogens10050513. PMID:33922765. Free PMC article.

- 2) Kobayashi A, Munesue Y, Shimazaki T, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, **Kitamoto T.**

Potential for transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease through peripheral routes. *Lab Invest*. 101(10):1327-1330. 2021. doi: 10.1038/s41374-021-00641-2. Epub 2021 Jul 12. PMID:34253850

- 3) Matsuzono K, Kim Y, Honda H, Anan Y, Hashimoto Y, Sano I, Iwaki T, **Kitamoto T.** Fujimoto S. Optic nerve atrophy and visual disturbance following PRNP Y162X truncation mutation. *J Neurol Sci*. 15;428:117614. 2021. doi: 10.1016/j.jns.2021.117614. Epub 2021 Aug 12. PMID:34403953 No abstract available.

- 4) Cali I, Espinosa JC, Nemani SK, Marin-Moreno A, Camacho MV, Aslam R, **Kitamoto T.** Appleby BS, Torres JM, Gambetti P.

Two distinct conformers of PrP^D type 1 of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129VV genotype faithfully propagate in vivo. *Acta Neuropathol Commun*. 25;9(1):55. 2021 Mar doi: 10.1186/s40478-021-01132-7. PMID:33766126. Free PMC article.

[書籍]

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

M1 プリオン	129Met, 129Val, 219Lys, ChM (キメラ) , bank に感染が成立
V2 プリオン	129Met, 129Val, 180Ile に感染が成立
M2C プリオン	bank にのみ感染が成立
M2T プリオン	ChM にのみ感染が成立
V180I プリオン	用いた全てのマウスで感染しない

多発性骨髄腫の治療中に進行性多巣性白質脳症を呈した症例の特徴

研究分担者：濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：阿江竜介	自治医科大学公衆衛生
研究分担者：三浦義治	都立駒込病院脳神経内科
研究協力者：村松大輝	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究協力者：小佐見光樹	自治医科大学公衆衛生
研究協力者：穂苅万李子	新潟市民病院脳神経内科
研究協力者：佐藤 晶	新潟市民病院脳神経内科
研究協力者：周藤 豊	松江赤十字病院脳神経内科
研究協力者：竹林佳子	広島大学病院脳神経内科
研究協力者：板垣充弘	広島赤十字原爆病院血液内科
研究協力者：平井理泉	東京北医療センター血液内科
研究協力者：加藤隼康	安城更生病院脳神経内科
研究協力者：西村寿貴	松戸市立総合医療センター脳神経内科
研究協力者：三橋 泉	筑波大学医学医療系(臨床医学系神経内科)
研究協力者：石井一弘	筑波大学医学医療系(臨床医学系神経内科)
研究協力者：黒田章博	日立総合病院血液・腫瘍内科
研究分担者：中道一生	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究分担者：鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部
研究分担者：高橋健太	国立感染症研究所感染病理部
研究分担者：船田信顕	都立駒込病院病理部
研究分担者：原田雅史	徳島大学医歯薬学研究部放射線医学分野
研究協力者：森紘一朗	都立駒込病院放射線科
研究分担者：雪竹基弘	高木病院脳神経内科
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（脳神経内科）
研究分担者：高橋和也	医王病院脳神経内科
研究分担者：岸田修二	成田富里徳洲会病院脳神経内科
研究分担者：伊崎祥子	埼玉医科大学総合医療センター神経内科
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：中原 仁	慶應大学脳神経内科
研究分担者：澤 洋文	北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所分子病態・診断部門
研究分担者：中村好一	自治医科大学公衆衛生
研究分担者：高尾昌樹	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
研究協力者：小野賢二郎	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：山田正仁	九段坂病院内科・脳神経内科部門 金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）

研究要旨 【目的】近年、多発性骨髄腫（multiple myeloma: MM）の治療中に進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy: PML）を呈した症例の報告が増加してきている。我が国の PML サーベイランス委員会に登録された症例で MM 治療中に発症したものを検討しその特徴を明らかにすることを目的とする。

【方法】2016 年から現在までに我が国の PML サーベイランス委員会に definite または probable PML と登録されている症例で、MM 治療中に PML を発症した症例とそれら以外の症例に分けて比較検討した。

【結果】2021 年 11 月までに PML サーベイランス委員会で 280 例が検討され、その中の 144 例が PML と診断された。144 例の PML 症例の中で 53 例（36.8%）が血液疾患を背景疾患として有しており、背景疾患として最も多かった。そのうち 9 例（6.3%）が MM 治療中に PML を発症していた。MM 治療中に PML を発症した 9 例と背景疾患が MM 以外の PML 症例（135 例）を比較したが、性別、年齢で統計学的な有意差は認めなかった。PML 発症時の血液中リンパ球数は、両者で有意差を認めなかった（MM 660/mL、MM 以外 740/mL）が、CD4 陽性リンパ球（MM 50/mL、MM 以外 173/mL）、CD8 陽性リンパ球（MM 143/mL、MM 以外 275/mL）、血清 IgG 濃度（MM 433 mg/dL、MM 以外 1085 mg/dL）は MM 治療中に PML を発症した症例が有意に低かった。9 例とも複数の薬剤によって加療を受けており、9 例中 4 例で自家末梢血幹細胞移植を受けていた。

【考察】我が国の PML 症例では背景疾患として血液疾患が 53 例（36.8%）と最も多く、その中の 9 例は MM 治療中に PML を発症していた。MM 治療中に発症した PML 症例は MM 以外を背景疾患とした PML 症例と比較して血液中 CD4 陽性リンパ球、CD8 陽性リンパ球、血清 IgG 濃度が有意に低く、MM および MM に対する様々な治療によって免疫能が低下していることが PML 発症に影響している可能性を考えた。

【結論】MM 治療中に PML を発症した症例は、我が国の全 PML 症例の 6.3%を占め、MM 及び MM に対する様々な治療による免疫能低下が PML 発症に影響している。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy: PML）は、JC ウイルスによって中枢神経に脱髄性変化が引き起こされる進行性の中枢神経感染症である¹⁾。PML はヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）感染症や血液疾患が背景となって発症するほか、ナタリズマブといった薬剤が原因で発症する場合もある¹⁾。最近、多発性骨髄腫（multiple myeloma: MM）治療中に発症した PML 症例が多く報告されている²⁾。今回、我々は我が国の PML サーベイランス委員会に登録された MM 治療中に発症した PML 症例を検討し、それらの症例の特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2016 年から現在までに我が国の PML サーベイランス委員会に definite または probable PML と登録されている症例で、MM 治療中に PML を発症した症例とそれら以外の症例に分けて比較検討した。

（倫理面への配慮）

PML 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自治医科大学の医学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

2016 年から 2021 年 11 月までに PML サーベイランス委員会にて 144 例が PML と診断された。その 144 例の背景疾患（複数の背景疾患を

有する症例を含む) を表 1 に示す。血液疾患が 53 症例と最も多かった。背景疾患が血液疾患であった 53 症例中 30 症例がリンパ腫で、9 例が MM で、血液疾患中 MM は 2 番目の頻度であった。

背景疾患が MM であった 9 症例のまとめを表 2 に示す。MM の発症年齢は 42-73 歳で、MM の病型も様々であった。全例 2 年以上の PML 治療歴を有していた。

背景疾患が MM であった症例とそれ以外の症例の比較を表 3 に示す。両者に性別や PML 発症年齢、PML 発症時の血液中のリンパ球総数や CD8 陽性リンパ球数に有意差を認めなかった。一方で、CD4 陽性リンパ球数や血清 IgG 濃度は MM 例で有意に低かった。

表 1. PML と診断された 144 症例の背景疾患(複数の背景疾患を有する症例を含む)

血液疾患	53
膠原病	33
固形癌	20
人工透析	16
臓器移植	16
HIV-AIDS	15
多発性硬化症	9
免疫不全を来す他の疾患	20
基礎疾患なし	8

表 2. 背景疾患が MM であった 9 症例のまとめ

症例	性	MM 発症年齢	MM の病型	PML の発症年齢
1	男	70	IgG-λ	75
2	女	42	IgD-λ+BJP-λ	50
3	男	54		57
4	男	71	BJP-κ	73
5	女	65	IgG-κ	69
6	女	73		76
7	男	54	IgG-λ	64
8	男	49	IgG-κ+BJP	56
9	男	53	IgG-κ	59

表 3. 背景疾患が MM であった症例とそれ以外の症例の比較

	MM n=9	MM 以外 n=135	p values
Sex, n (%)			
Male	6 (67%)	67 (50%)	0.322
Female	3 (33%)	68 (50%)	
Age at the onset of MM*	64 (57-74)	64 (51-72)	0.591
Lymphocyte*	660 (302-1116)	740 (488-1241)	0.280
CD4*	50 (40-69)	173 (57-371)	0.021
CD8*	143 (76-735)	275 (173-535)	0.426
Serum IgG*	433 (298-919)	1085 (756-1447)	0.005

*Median (interquartile range: 25%-75% tile)

D. 考察

我が国の PML 症例では背景疾患として血液疾患が 53 例 (36.8%) と最も多く、その中の 9 例は MM 治療中に PML を発症していた。MM 治療中に PML を発症した 9 例には、IgG-λ 型、IgG-κ 型、IgD-λ 型、BJP-λ 型、BJP-κ 型など様々な病型の MM が含まれ、ある MM 病型が PML を発症しやすいといった偏りは認めなかった。また、MM 治療中に発症した PML 症例は MM 以外を背景疾患とした PML 症例と比較して血液中 CD4 陽性リンパ球、血清 IgG 濃度が有意に低く、MM および MM に対する様々な治療によって免疫能が低下していることが PML 発症に影響している可能性を考えた。

E. 結論

MM 治療中に PML を発症した症例は、我が国の全 PML 症例の 6.3% を占め、MM 及び MM に対する様々な治療による免疫能低下が PML 発症に影響している。

[参考文献]

[雑誌]

- Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and treatment of progressive multifocal

- leukoencephalopathy associated with multiple sclerosis therapies. *Neurotherapeutics* 14:961-973, 2017.
- 2) Koutsavlis I. Progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple myeloma. A literature review and lessons to learn. *Ann Hematol* 100:1-10, 2021.

F. 健康危険情報
総括研究報告書参照。

G. 研究発表 (2021/4/1~2022/3/31 発表)

1. 論文発表
[雑誌]
- 1) Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Ikeda T, Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Cerebrospinal fluid cytokines and metalloproteinases in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Acta Neurol Scand* 143:450-457, 2021.
- 2) Hamaguchi T, Kim JH, Hasegawa A, Goto R, Sakai K, Ono K, Itoh Y, Yamada M. Exogenous A β seeds induce A β depositions in the blood vessels rather than the brain parenchyma, independently of A β strain-specific information. *Acta Neuropathol Commun* 9:151, 2021.
- 3) Yamamoto S, Kayama T, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Yamada M, Abe K, Kobayashi S. Rosmarinic acid suppresses tau phosphorylation and cognitive decline by downregulating the JNK signaling pathway. *NPJ Sci Food* 5:1, 2021.
- 4) Nakano H, Hamaguchi T, Ikeda T, Watanabe-Nakayama T, Ono K, Yamada M. Inactivation of seeding activity of amyloid β -protein aggregates in vitro. *J Neurochem* 160:499-516, 2022.
- 5) Hikishima S, Sakai K, Akagi A, Yamaguchi H, Shibata S, Hayashi K, Nakano H, Kanemoto M, Usui Y, Taniguchi Y, Komatsu J, Nakamura-Shindo K, Nozaki I, Hamaguchi T, Ono K, Iwasa K, Yamada M. Deterioration after liver transplantation and transthyretin stabilizer administration in patient with ATTRv

amyloidosis with a Leu58Arg (p.Leu78Arg) TTR variant. *Intern Med*, in press.

- 6) Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Transmission of cerebral β -amyloidosis among individuals. *Neurochem Res*, in press.
- 7) 村松大輝、濱口 毅、山田正仁. Creutzfeldt-Jakob 病. *精神科* 38:536-542, 2021.
- 8) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. *医学のあゆみ* 277:135-140, 2021;.
- 9) 坂井健二、濱口 毅、山田正仁. 脳アミロイドアンギオパチー. *Clinical Neuroscience* 39:132-134, 2021.
- 10) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病の伝播予防と治療法開発の展望. *神経治療* 38:312-317, 2021.
- 11) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病による認知症. *精神科治療学* 36:234-235, 2021.

[書籍]

なし

2. 学会発表

- 1) 濱口 毅、山田正仁：プリオン病非典型例の診断とバイオマーカー。第 62 回日本神経学会学術大会、京都（現地・WEB）、5.19-22. 2021.
- 2) 濱口 毅、山田正仁：プリオン病と類縁疾患：アルツハイマー病も伝播するか？ 第 62 回日本神経学会学術大会、京都（現地・WEB）、5.19-22. 2021.
- 3) 濱口 毅、村松大輝、三條伸夫、阿江竜介、中村好一、塚本 忠、水澤英洋、山田正仁：プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討。第 62 回日本神経学会学術大会、京都（現地・WEB）、5.19-22. 2021.
- 4) 坂井健二、濱口 毅、山田正仁：アルツハイマー病やパーキンソン病の感染予防。第 62 回日本神経学会学術大会、京都（現地・WEB）、5.19-22. 2021.
- 5) 村松大輝、濱口 毅、篠原もえ子、三條伸夫、阿江竜介、中村好一、佐藤克也、原田雅史、塚本 忠、水澤英洋、山田正仁：硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴

の検討。第 62 回日本神経学会学術大会、
京都（現地・WEB）、5.19-22. 2021.

- 6) 濱口 毅、山田正仁：Acquired CAA（病態、概念）。第 30 回日本脳ドック学会総会、伊勢（現地・WEB）、6.25-26. 2021.
- 7) 濱口 毅、山田正仁：プリオン病の up to date。第 25 回日本神経感染症学会総会・学術大会、愛知（WEB）、10.1-2. 2021.
- 8) 濱口 毅、村松大輝、三條伸夫、阿江竜介、中村好一、塚本 忠、水澤英洋、山田正仁：プリオン病の性別と発症年齢についての検討。第 25 回日本神経感染症学会学術大会、愛知（現地・WEB）、10.1-2.
- 9) 濱口 毅、村松大輝、三條伸夫、阿江竜介、中村好一、塚本 忠、水澤英洋、小野賢二郎、山田正仁：プリオン病罹患率の性差についての検討。第 40 回日本認知症学会、東京（現地・WEB）、11.26-28.2021.

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

プリオン病（MM1 患者と MM2 患者）の髄液中のバイオマーカーの比較検討

研究分担者：佐藤 克也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 保健科学分野

研究要旨 プリオン病（MM1患者とMM2患者）の髄液中のバイオマーカーを比較検討し、髄液検査を含めた検査（MRI以外）にてMM2患者の診断方法を確立することを本研究の目的とした。依頼された検体数は4153症例で、その中で剖検症例であり、definite casesは158症例あった。158症例ではMM1症例は49症例、MM2-皮質型27症例、MM2-視床型は2症例であった。MM1患者における髄液中のバイオマーカーである14-3-3蛋白（WB,ELISA）タウ蛋白、RT-QUIC法の感度は85%、95%、93%、84%であったが、MM2-皮質型患者における感度は71.4%、85.7%、71.4%、28.6%であり、MM2-視床型患者ではすべて陰性でした。9名中9名は頭皮からprion seeding activityを検出できた。MM1は5例中5例、MM2Cは2例中2例すべて検出することができた。

A.研究目的

1996年Hsichらはプリオン病患者の髄液のバイオマーカーとして世界で初めて14-3-3蛋白が報告して以来、14-3-3蛋白は診断基準の1つとして利用されてきた。その後プリオン病患者の髄液を利用して多彩なバイオマーカーが報告されてきたが、我々は2011年微量の異常プリオン蛋白を検出する方法（RT-QUIC法）を開発し、プリオン病の髄液診断法の1つとして報告した。

R2～R4年度の3年以内に治験を始めるためにはRT-QUIC法を応用した方法で髄液検査より安全でかつ確定診断に近い新規診断法の開発が求められている。

プリオン病（MM1患者とMM2患者）の髄液中のバイオマーカーを比較検討し、髄液検査を含めた検査（MRI以外）にてMM2患者の診断方法を確立することを本研究の目的とした。

B.研究方法

1) 2011年4月1日から2020年8月31日までの長崎大学感染分子解析学教室・運動障害リハビリテーション学講座に依頼された検体数は4153症例であった。髄液検査に依頼された中で平成18-令和2年度プリオン病サーベイランス委員会にて検討された症例数の中で、

4153症例中でプリオン病は2030症例、孤発性プリオン病は1592症例、遺伝性プリオン病は427症例、獲得性プリオン病は11症例であった。その中で剖検症例であるdefinite casesは158症例あった（表1）。158症例ではMM1症例は49症例、MM2-皮質型27症例、MM2-視床型は2症例であった。MM1症例は49症例、MM2-皮質型27症例、MM2-視床型は2症例について髄液中のバイオマーカーである14-3-3蛋白（WB,ELISA）タウ蛋白、RT-QUIC法の感度について検討を行った。

2) Second generation QuIC法を確立し、Second generation QuIC法にてMM1症例は49症例、MM2-皮質型27症例、MM2-視床型は2症例の感度を検討した。

3) 孤発性CJD患者から採取した頭皮組織を、RT-QUIC法を利用し検出感度について検討した。

（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

1) MM1患者における髄液中のバイオマーカー

一である14-3-3蛋白 (WB,ELISA) タウ蛋白、RT-QUIC法の感度は85%、95%、93%、84%であったが、MM2-皮質型患者における髄液中のバイオマーカーである14-3-3蛋白 (WB,ELISA) タウ蛋白、RT-QUIC法の感度は71.4%、85.7%、71.4%、28.6%であった。MM2-視床型患者における髄液中のバイオマーカーはすべて陰性でした (表2・3)。

2) Second generation QuICでは髄液中の検出感度はあげることができたが、特異度は低くなり、再検討が必要である。

3) 9名中9名は頭皮からprion seeding activityを検出できた。MM1は5例中5例、MM2Cは2例中2例すべて検出することができた (表2)。

D. 考察

孤発性プリオン病患者の頭皮は極めて重要な検査の1つになる可能性が示唆され、髄液より感度が良い可能性が示唆された。

E. 結論

孤発性プリオン病患者の頭皮は極めて重要な検査の1つになる可能性が示唆された。

[参考文献]

[雑誌]

該当無

[書籍]

該当無

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表 (2021/4/1~2022/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) Hamada Y, Deguchi K, Tachi K, Kita M, Nonaka W, Takata T, Kobara H, Touge T, Satoh K, Masaki T. Significance of Cortical Ribboning as a Biomarker in the Prodromal Phase of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Intern Med.* doi: 10.2169/internalmedicine.8354-21, 2022
- 2) Satoh K. CSF biomarkers for prion diseases. *Neurochem Int.* 155:105306, 2022
- 3) Sano K, Iwasaki Y, Yamashita Y, Irie K,

Hosokawa M, Satoh K, Mishima K. Tyrosine 136 phosphorylation of α -synuclein aggregates in the Lewy body dementia brain: involvement of serine 129 phosphorylation by casein kinase 2. *Acta Neuropathol Commun.* 9(1):182, 2021

- 4) Nakagaki T, Nishida N, Satoh K. Development of α -Synuclein Real-Time Quaking-Induced Conversion as a Diagnostic Method for α -Synucleinopathies. *Front Aging Neurosci.* 13:703984, 2021.
- 5) Dong TT, Akagi A, Nonaka T, Nakagaki T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Nishida N, Satoh K. Formalin RT-QuIC assay detects prion-seeding activity in formalin-fixed brain samples from sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Neurobiol Dis.* 159:105504, 2021
- 6) Dong TT, Satoh K. The Latest Research on RT-QuIC Assays-A Literature Review. *Pathogens.* 10(3):30, 2021
- 7) Honda H, Mori S, Watanabe A, Sasagasako N, Sadashima S, Đông T, Satoh K, Nishida N, Iwaki T. Abnormal prion protein deposits with high seeding activities in the skeletal muscle, femoral nerve, and scalp of an autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology.* 41(2):152-158, 2021
- 8) Fujita H, Ogaki K, Shiina T, Onuma H, Skuramoto H, Satoh K, Suzuki K. V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease with cardiac sympathetic nerve denervation masquerading as Parkinson's disease: A case report. *Medicine (Baltimore).* 100(2):e24294, 2021

[書籍]

該当なし

2. 学会発表

- 1) 赤羽寅彦, 佐藤克也. ヒトプリオン病の患者の髄液中のバイオマーカー解析. 第40回日本認知症学会学術集会, 東京・WEB, 11月26日~28日, 2021年(ポスター)
- 2) 佐藤克也. プリオン病の腰椎穿刺と脳脊髄液マーカー. 第36回日本老年精神医学会, WEB, 9月16日, 2021年.(口頭)
- 3) 佐藤克也. ヒトプリオン病の患者の髄液中

のバイオマーカーの解析. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 5 月 21 日, 2021 年.(口頭)

- 4) 佐藤克也. バイオマーカーを利用したプリオン病の早期診断と病態評価. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 5 月 19 日 2021 年.(口頭)

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1.特許取得

該当無

2.実用新案登録

該当無

3.その他

該当無


表1. プリオン病（MM1患者とMM2患者）の髄液中のバイオマーカー
2011-2020年までの前向き試験の検討の結果

Subtypes	Total number of cases	14-3-3 protein in WB (%)	14-3-3 protein in ELISA (%)	Total tau protein ELISA (%)	RT-QuIC (%)
MM1	100	88	95	93	84
MV1	2	100	100	100	100
MM1+2	26	88.5	92.3	88.5	88.5
MM2-cortical form	7	71.4	85.7	71.4	28.6
MM2-thalamic form	3	0	0	0	0
MV2	4	75	100	100	100
MV1+2C	1	100	100	100	100
WB 未施行	6	83.3	83.3	50	50

表2. プリオン病の患者の剖検時に採取された頭皮からのprion seeding activityの検討
(患者のプロファイルを含めて)

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9
性別	女性	男性	女性	女性	女性	男性	男性	女性	男性
死亡年齢	80歳	70歳	71歳	72歳	77歳	79歳	72歳	81歳	73歳
罹病期間	5ヶ月	8ヶ月	10ヶ月	11ヶ月	24ヶ月	33ヶ月	3ヶ月	2ヶ月	4ヶ月
WB type	1	1+2	1	2	2	2	1	1	2
遺伝子異常	-	-	-	-	V180I	V180I	-	-	-
Codon 129 多型	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM
髄液検査 (RT-QuIC 法)	陽性	陽性	陰性	陽性	陰性	陰性	陽性	陽性	陰性
頭皮 (RT-QuIC 法)	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
mean ±SD	7.88 ± 0.17	8.00 ± 0.00	7.63 ± 0.53	7.88±0.53	6.38± 0.18	6.88± 0.18	7	8 ± 0.35	7.75±0.25

表3. Second RT-QuIC法 を利用したプリオン病（MM1患者とMM2患者）の髄液中のバイオマーカー

Subtypes	Total number of cases	First generation		Second generation
		RT-QuIC (%)		RT-QuIC (%)
MM1	100	84		87
MM2-cortical form	7	28.6		57.1
MM2-thalamic form	3	0		0

プリオン病の社会的・法的問題の検討、データベース構築 における法的問題

研究分担者：大平雅之 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院

研究要旨 欧米では多くのブレインバンクが運営されているが、現時点ではブレインバンクを明確に対象とする法制度は本邦に存在しない。そこで、現状ブレインバンクの法的根拠として引用されることの多い死体解剖保存法を含む諸法規に関連する過去の判例を検討し、文献的検討後、必要に応じて法律実務の状況を弁護士等に聞き取りを行った。その結果、ブレインバンクは現在においてもその合法性に異論はないが、将来的な安定した運営のために、可能ならば法的基盤の整備が好ましいといえる。そこで、ブレインバンクを含む遺体を利用した研究に関する法的環境につき、アメリカを中心とした状況を確認した。

A. 研究目的

欧米では多くのブレインバンクが運営されているが、現時点ではブレインバンクを明確に対象とする法制度は本邦には存在しない。ブレインバンクの法的安定は、ブレインバンクに依存するデータベース構築の前提として必須であるが、本邦ではガイドラインなどの設定、運用によってこれが達成されている。この点、諸外国でも類似の制度が存在しているため、比較のためこれらの法的環境について調査し、本邦と比較する。

B. 研究方法

前年度は、死体解剖保存法を含む既存法規での本邦におけるブレインバンクの解釈の状況を検索、検討し、現行の医事法規下におけるブレインバンクの法的問題点の整理を行った。それに基づき、ブレインバンクを含む、遺体を利用した研究、教育を根拠つける法的環境につき、アメリカを含む諸外国の状況を確認するため、過去の海外の法律や裁判例を検討し、文献的検討後、必要に応じて法律実務の状況を弁護士等に聞き取りを行った。

（倫理面への配慮）

すでに公開されている裁判例および法学者、弁護士に対する法的争点に対するインタビューによる研究のため、本年度は特段の倫理面へ

の配慮は必要なかった。

C. 研究結果

アメリカにおける移植・研究目的での死体提供は、1970年代～1990年代に注目が集まり、法的側面に関しても多数の論文が出された。しかし the Uniform Anatomical Gift Act (UAGA) 4条、9条に基づいて、本人や遺族が死体提供をする際、利用目的に限定が付されることはほとんどなく、死体は research を含め広く利用可能となっている。さらにドナーの死後、11条に基づき死体に対する権利は被提供者に移転する。その結果死体提供を受けた procurement organization はほぼ制約なく、当該死体を研究、教育を含めた種々の目的に用いることが可能となっている。すなわち、UAGA は死体提供の目的に沿っている限りその利用を広く認めようという方向で規定されていた。

D. 考察

昨年度までの検討により死体解剖保存法が現在のブレインバンクを前提にした法律ではないものの、その合法性、妥当性については本邦でも議論の余地はないと思われる。ただ、将来的な安定的な運営などを目的とした場合の参考とするため、米国における the Uniform Anatomical Gift Act (UAGA) の制定による研究目的での brain donation 後の保存・利用の状況を

調査した。これらと比較すると、安定した長期間の運用のためには、同様の法律環境の整備を検討する余地がありうる。当然、現状の立法によらない法的安定性は、ガイドラインや倫理規範などで確保されている事実もあるため、今後も法的整備については慎重な検討が必要である。

E. 結論

現状の立法によらない法的安定性は、ガイドラインや倫理規範などで確保されている事実もある。今後も継続的な諸外国における法律の状況や運用状況の調査を行い、本邦における法的整備の要否の判断についての慎重な検討が必要である。

[参考文献]

- 1) 黒瀬直樹：病理解剖と脳バンクについての法倫理的検討。昭和学会雑誌 2013；73：103-112.
- 2) 辰井聡子：脳バンクの実現に向けた法的・倫理的課題。日本生物学的精神医学会誌 2010；21：121-125.

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表（2021/4/1～2022/3/31 発表）

1. 論文発表

1) なし

2. 学会発表

1) 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

亜急性硬化性全脳炎診断のための EIA 法による髄液麻疹抗体価と髄液血清比の検討

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
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
知識美奈 公立大学法人福島県立医科大学 医学部 小児科学講座
小野貴志 公立大学法人福島県立医科大学 医学部 小児科学講座
岡部永生 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。「SSPE 診断基準の策定・改訂」を目的に SSPE 患者における髄液麻疹 IgG 抗体（EIA 価）について検討した。

【対象と方法】当科で診断された SSPE 患者 3 例の髄液および血清検体、診断時 3 組、経過中 56 組（SSPE 群）と、脳炎/脳症やてんかんなどの非 SSPE 患者 37 症例 38 組（年齢，中央値 5 歳 2 ヶ月）（非 SSPE 群）、及び 1990 年から 2019 年 8 月まで株式会社エスアールエルで同一日に血清と髄液の麻疹 IgG（EIA 法）が測定されたのべ 2618 組、5236 検体（背景不明群）の集計結果を解析した。検体の麻疹抗体価は、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。

【結果】SSPE 3 症例 59 組の髄液麻疹 IgG は全例で 10 以上であった。麻疹 IgG の髄液血清比は 0.05 以上が 57/59 組（96.6%）、0.04 以上が 59/59 組（100%）であった。一方、非 SSPE 群では 38 検体中 5 検体（13%）で髄液麻疹 IgG が測定感度以上であり、いずれも髄液 EIA 価 2 未満かつ髄液血清比は 0.03 未満であった。背景不明群のうち髄液と血清麻疹 IgG が感度以下の 1667 組（63.7%）を除外した 951 組（36.3%）のうち、非 SSPE 群で見られた髄液 EIA 価 2 未満かつ髄液血清比 0.03 未満の症例は 733 症例（733/951, 77.1%）であり、SSPE と考えられる髄液 EIA 価 10 以上かつ髄液血清比 0.05 以上を満たした症例は 21 例（21/951, 2.2%）であった。一方、どちらの基準も満たさない症例は 197 例（20.7%）であった。

【結論】当科 SSPE 患者では髄液 EIA 価 10 以上かつ髄液血清比 0.05 以上をほとんどが満たし、非 SSPE 患者では髄液 EIA 価 2 未満かつ髄液血清比 0.03 未満であった。一方、背景不明群には髄液 EIA 価 2-10、髄液血清比 0.03-0.05 が相当数含まれ、麻疹 IgG 抗体価だけではこれらが SSPE もしくは非 SSPE かどうか判断がつかないため、さらなる SSPE と非 SSPE 患者のデータの蓄積が必要と考えられた。

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・髄液麻疹特異抗体価が用いられている²⁾。髄液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。しかし、以前より測定されていた HI 法で陽性とされていた 4 倍において EIA 法で測定すると中央値が EIA 価 12、

その範囲が EIA 価 2-32 と幅があり、EIA 価の基準値を設定できないのが現状である⁴⁾。

一方、ヘルペス脳炎では髄液血清抗体比 >0.05 が髄腔内での抗体産生を示唆し、診断に有用とされている⁵⁾。「SSPE 診断基準の策定・改訂」を目的に SSPE 患者と非 SSPE 患者における髄液麻疹 IgG 抗体 (EIA 価) について検討した。

B. 研究方法

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を施行された SSPE 患者 3 例 (初診時 3 検体、経過中 56 検体)、非 SSPE 患者 37 例 (38 検体、1 症例のみ重複あり)、背景不明群として、1990 年から 2019 年に株式会社エスアールエル (以下、S 社) に髄液麻疹 IgG (EIA 価) 測定を依頼された患者背景不明な 2618 組、5236 検体の髄液血清抗体比を解析した。なお非 SSPE 患者の内訳は脳炎/脳症 16 例、ギランバレー症候群 5 例、てんかん 5 例、その他 11 例であった。当科および 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

髄液の麻疹 IgG (EIA 価) は SSPE 3 症例いずれも治療前のサンプルで EIA 価 40 以上であり、経過中 56 検体全てで EIA 価 10 以上であった。一方で、非 SSPE 症例では 38 検体中 5 検体 (13%) で髄液麻疹 IgG は測定感度以上の EIA 価 >0.2 であったが、いずれも EIA 価は 2 未満であった。背景不明の S 社の検体では髄液麻疹 IgG が EIA 価 0.2 以下にピークのある 8 未満の検体 (2573 検体、98.2%) がほとんどであり、EIA 価 10 以上の検体 (45 検体、1.8%) はわずかであった (図 1)。血清の麻疹 IgG のヒストグラムは背景不明群において幅広い分布を示しており、EIA 価 10 以上 20 未満に

ピークを認めた。SSPE 症例では全て EIA 価 80 以上、非 SSPE 群では全て EIA 価 80 以下であった (図 2)。

麻疹 IgG の髄液血清比については治療前の 3 検体はいずれも髄液血清比 0.07 以上、治療中も合わせると 0.05 以上が 57/59 組 (96.6%)、0.04 以上が 59/59 組 (100%) であり、中央値は 0.116 (四分位範囲 [IQR] 0.075-0.143) であった。一方、非 SSPE 群では髄液麻疹 IgG が測定感度以上であった 5 検体はいずれも髄液血清比 0.03 未満であり中央値は 0.011 (IQR 0.010-0.020) であった。S 社から提供された背景不明群で髄液と血清麻疹 IgG が感度以下 (EIA 価 ≤ 0.2) の 1667 組 (63.7%) を除外した 951 組 (36.3%) の髄液血清比のヒストグラムは 0.01 以上、0.02 未満にピークを認め、髄液血清比の中央値は 0.012 (IQR 0.007-0.025) であった (図 3)。

図 4 は髄液血清比を縦軸、髄液麻疹 IgG を横軸にとった散布図を示す。SSPE 群ではほとんどが髄液 EIA 価 10 以上かつ髄液血清比 0.05 以上に分布し、一方、非 SSPE 群では全ての検体で髄液 EIA 価 2 未満かつ髄液血清比 0.03 未満に分布した。背景不明群のうち髄液と血清麻疹 IgG が感度以下の 1667 組 (63.7%) を除外した 951 組検体のうち、非 SSPE 群で見られた髄液 EIA 価 2 未満かつ髄液血清比 0.03 未満の症例は 733 症例 (733/951, 77.1%) であり、SSPE と考えられる髄液 EIA 価 10 以上かつ髄液血清比 0.05 以上を満たした症例は 21 例 (21/951, 2.2%) のみであった。どちらの基準も満たさない症例は 197 例 (20.7%) あった。

D. 考察

当科で診断した SSPE 患者 3 症例の治療前 3 組の検体において、いずれも髄液麻疹 IgG の EIA 価は 10 以上であり、髄液血清抗体比 0.05 以上であった。リバビリン治療で抗体産生が抑制されたと考えられる経過中においても全ての髄液 EIA 価は 10 以上であり、96.6% で髄液血清比 0.05 以上であった。一方、非 SSPE 患者では髄液 EIA 価 2 未満かつ髄液血清比 0.03 未満であった。背景不明群の多くは髄液 EIA 価 2 未満かつ髄液血清比 0.03 未満に含まれたが、髄液 EIA 価 2-10、髄液血清比 0.03-0.05 の検体も相当数含まれ、麻疹 IgG 抗体価だけではこれらが SSPE もしくは非

SSPE と判断がつかなかった。

E. 結論

髄液 EIA 価 10 以上かつ髄液血清抗体比 0.05 以上の場合に SSPE、髄液 EIA 価 2 未満かつ髄液血清抗体比 0.03 以下の場合に非 SSPE と判断できる可能性が考えられた。しかし、今回提供されたデータの患者背景が不明であり、SSPE 患者と非 SSPE 患者のデータが少ないため、さらにデータを集積し、今回提示した SSPE 診断のための基準値が適切であることを今後検証していく予定である。

[参考文献]

[雑誌]

- 1) Rota PA, Rota JS, Goodson JL. Subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 233-4
- 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* 2015; 46: 377-84.
- 3) Kapil A, Broor S, Seth P. Prevalence of SSPE: a serological study. *Indian Pediatr* 1992; 29: 731-4.
- 4) Maeda H, Hashimoto K, Miyazaki K, Kanno S, Go H, Suyama K, Sato M, Kawasaki Y, Hosoya M. Utility of enzyme immunoassays to diagnose subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Int.* 2020; 62: 920-925
- 5) Nahmias AJ, Whitely RJ, Visintine AN, Takei Y, Alford CA Jr. Herpes simplex virus encephalitis: laboratory evaluations and their diagnostic significance. *J Infect Dis* 1982; 145: 829-36.

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表 (2021/4/1～2022/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]

橋本浩一. 亜急性硬化性全脳炎に対する治療.
病原微生物検出情報 42 : 180-181, 2021.

[書籍] なし。

2. 学会発表

久米庸平, 橋本浩一, 宮崎恭平. 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎診断(SSPE)のための髄液血清麻疹抗体比の評価. 第 25 回日本神経感染症学会総会, オンライン発表, 10 月 1-2 日, 2021 年.

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 髄液の麻疹 IgG 抗体 (EIA 価) のヒストグラム

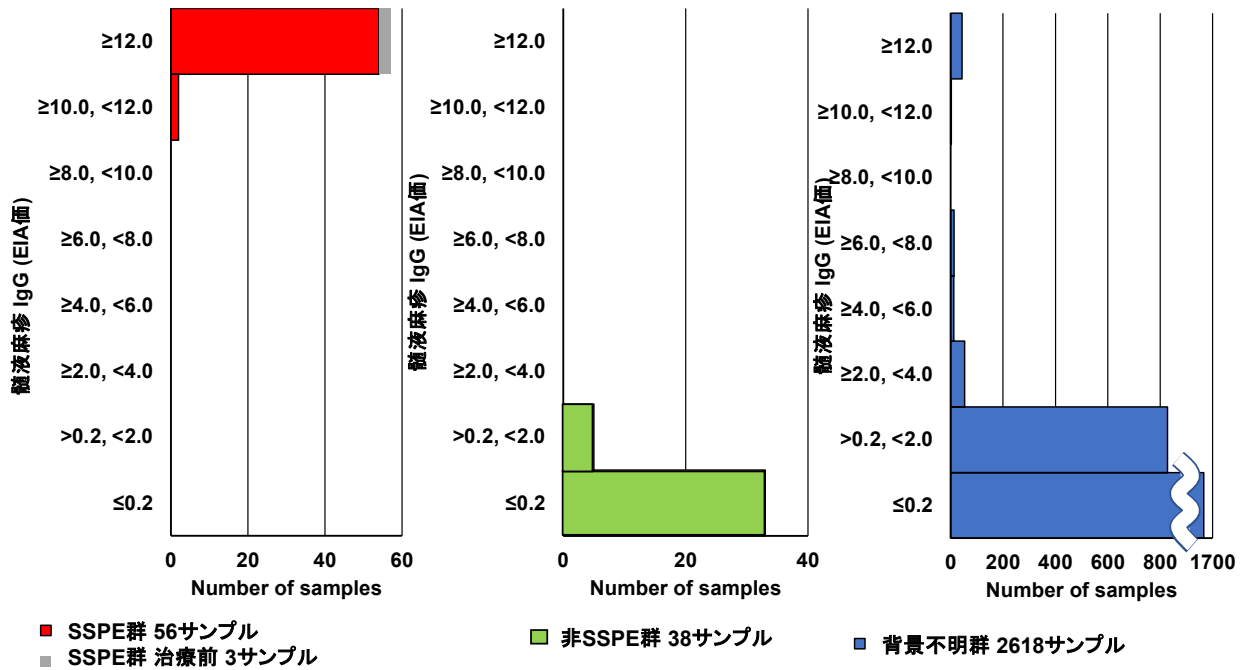


図2 血清の麻疹 IgG 抗体 (EIA 価) のヒストグラム

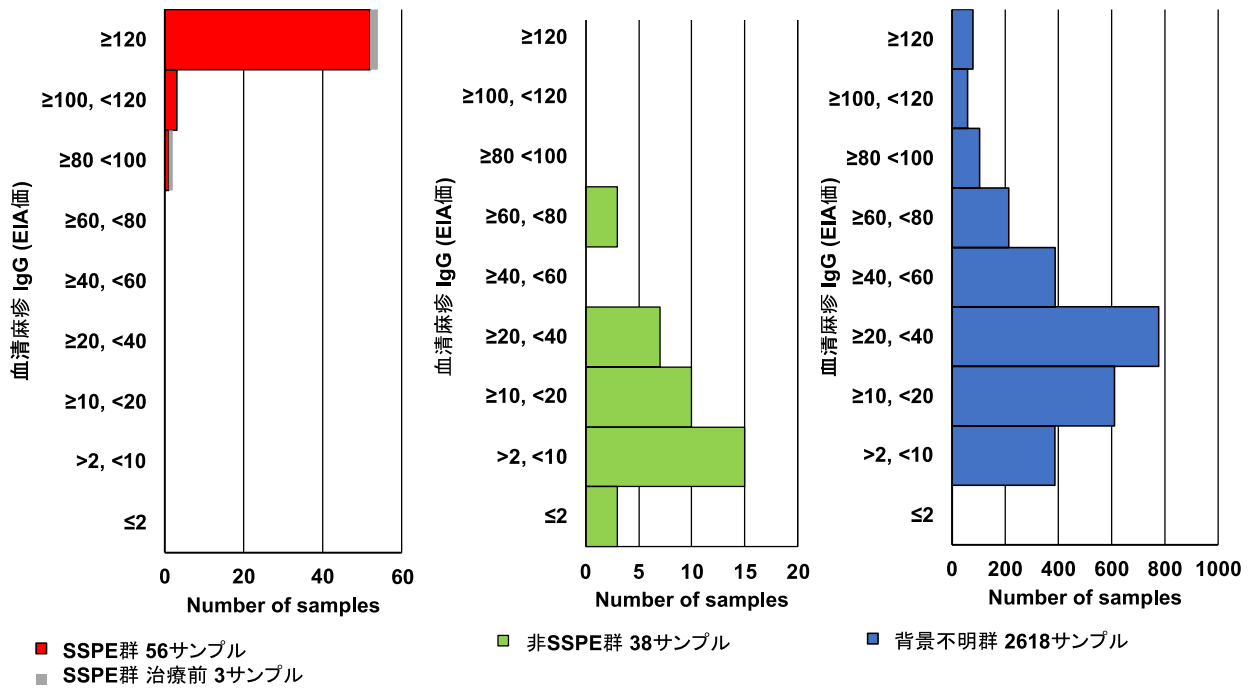


図3 麻疹 IgG 抗体(EIA 価)髄液血清比のヒストグラム

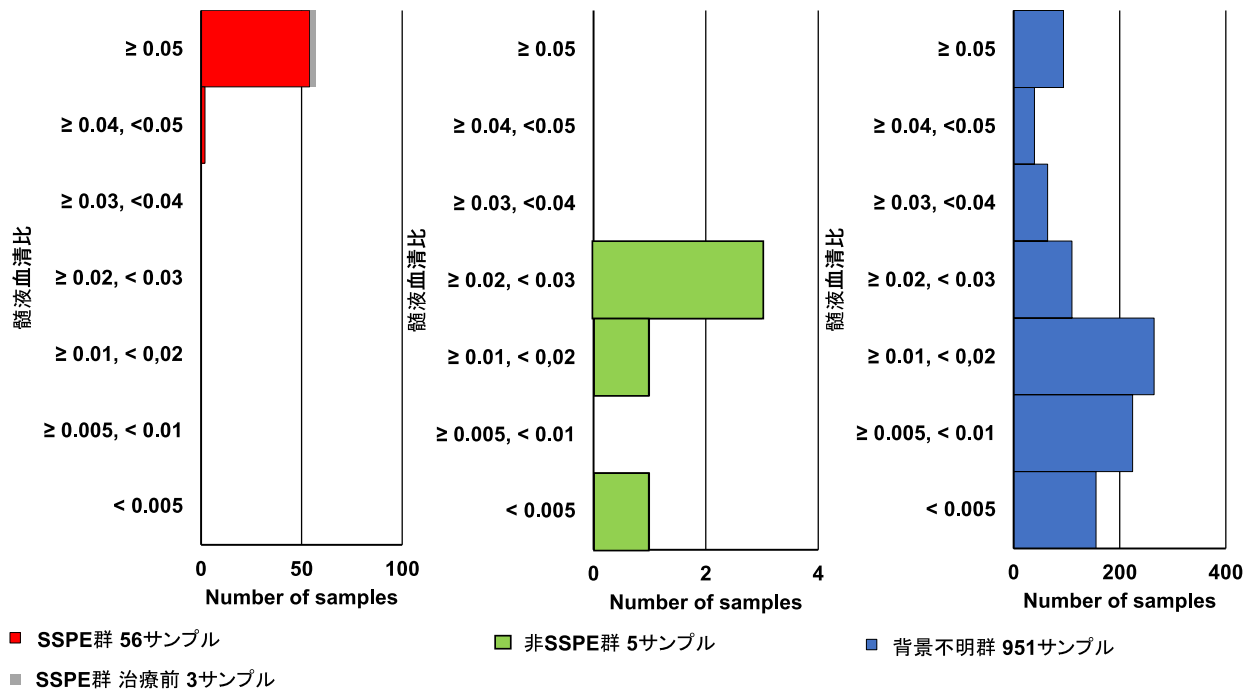
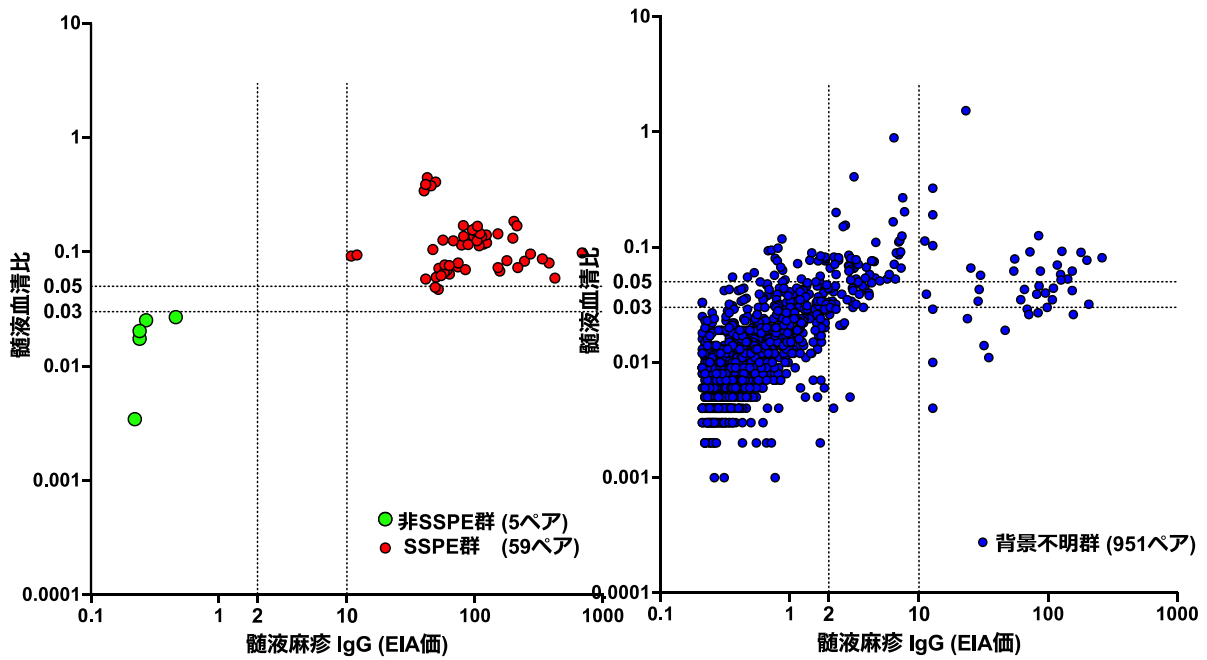


図4 縦軸に髄液血清比、横軸に髄液麻疹 IgG を示した散布図



診療ガイドライン改定にむけた文献レビュー及び早期診断法の検討

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
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
市山 高志 鼓ヶ浦こども医療福祉センター小児科
Banu Anlar Department of Pediatric Neurology, Hacettepe University
Faculty of Medicine

研究要旨 亜急性硬化性全脳炎診療ガイドライン 2020 の改訂にあたり、新しいエビデンスは少ない。変更の可能性のあるエビデンスについてレビューする。改訂前に記載のなかった（現在一部改訂検討中）内容について検索した。

症状: 運動退行は最終的には 100%に認め、認知退行は 86%, ミオクローヌスは 74%, 全般性発作は 16%, 焦点性発作は 10%に認めた。眼合併症は 10-50%の症例に見られる。

ミオクローヌス: 興奮で増悪する。歩行困難となり、転倒を繰り返す。

経過: 劇症型は約 10%に認める。一方で約 5%は自然寛解すると報告されている。

抗体価: EIA は感度 100%, 特異度 93.3%, 陽性的中率 100%と報告されている。EIA 法以外では血清で 256 倍以上、髄液で 4 倍以上の上昇で診断的と考えられている。

脳脊髄液: 髄液細胞数は正常で、蛋白は軽度の上昇を認めることが多い。麻疹ウイルス PCR は典型的には陰性である。オリゴクローナルバンドは通常陽性となるが、非特異的である。

脳波: PSD は 65-83%に認める。

重症度分類: SSPE のでは Jabbour stage, Neurological Disability Index (NDI), Brief Assessment Examination (BAE) が使用されている。NDI が世界的に広く用いられており、BAE は精神状態の定量化に優れている。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎診療ガイドライン 2020 の今回の改訂にあたり、新しいエビデンスは少ない。変更の可能性のあるエビデンスについてレビューする。改訂前に記載のなかった（現在一部改訂検討中）内容について検索した。また SSPE の早期診断のため、抗体価測定法の検討を行う。

B. 研究方法

1. 文献レビュー

PubMed で subacute sclerosing panencephalitis を検索し、過去に文献が存在したが、2020 年版に記載のなかったもの、2019-2020 年以降に新しく報告されたものについてレビューした。

2. 早期診断法の検討

共同研究先のあるトルコ、欧州、カナダなどでは Euroimmune 社の ELISA キットを用いて CSQ_{rel} を測定し、診断に用いられている。その有用性について検討し、SSPE の早期診断法の確立を目指す。本研究班で 2019 年に SSPE 群 15 名および非 SSPE 群 34 名（麻疹罹患歴なし）で CSQ_{rel} を測定した。CSQ_{rel} = (CSF measles IgG/serum measles IgG)/(CSF total IgG/serum total IgG) ※ただし、この計算式は髄液/血清 total IgG 比が CSQ_{lim} (albumin を用いた IgG の拡散係数を考慮した複雑な計算式) を越えている場合、分母に CSQ_{lim} が使用される。麻疹以外の病原体特異的 IgG での検討を元に、CSQ_{rel} の判定基準は、0.6-1.3: 正常域, 1.3-1.5: 境界域, >1.5: 髄液

内産生となっている。

昨年度検討した髄液グリア活性化マーカーとともに CSQ_{rel}により SSPE の早期診断法の確立を目指す。

(倫理面への配慮)

本研究では当院及び研究協力者の Hacettepe 大学 Banu Anlar 教授が患者及び家族から同意を得た上で、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

1. 文献レビュー

PubMed で“subacute sclerosing panencephalitis”を検索した結果、92 件がヒットし、内訳は Clinical Trial: 1, Meta-Analysis: 1, Review: 12, Case reports: 33 であった。

①症状

運動退行は最終的には 100%に認め、認知退行は 86%、ミオクローヌスは 74%、全般性発作は 16%、焦点性発作は 10%に認めた¹。眼合併症は 10-50%の症例に見られる^{2,3}。眼合併症の頻度は 42%と高く、眼底異常は 72%に認める⁴。

②ミオクローヌス

興奮で増悪する⁵。歩行困難となり、転倒を繰り返す^{6,7}。病期によりミオクローヌスのサブタイプが異なり、2 期は皮質-皮質下 (視床など) 起源だが、3-4 期は脳幹起源になり、より尾側起源のミオクローヌスになる⁸。

③経過

劇症型は約 10%に認める^{9,10}。劇症型は最初の 3 か月に 66%の神経学的欠損、もしくは 6 か月以内に死亡と定義されている¹¹。一方で約 5%は自然寛解する¹²。

④抗体価

EIA の感度 100%、特異度 93.3%、陽性的中率 100%と報告されている¹³。血清で 256 倍以上、髄液で 4 倍以上の上昇で診断的と考えられている^{6,14}。髄液血清比は 1:4 から 1:128 (200 未満) となり、正常の 1:200-1:500 に比して低値で³、血清髄液比は 5:1 から 40:1 に 94%が入る¹⁵。本

邦からも髄液麻疹 IgG (EIA) ≥ 0.49 IU/mL が診断に有用と報告されている¹⁶。比をアルブミン、総 IgG で補正した式による基準値 (CSQ_{rel}) も用いられている^{4,17}。

⑤脳脊髄液

髄液細胞数は正常で、蛋白は軽度の上昇を認めることが多い³。麻疹ウイルス PCR は典型的には陰性である⁷。オリゴクローナルバンドは通常陽性となるが、非特異的である¹⁸。

⑥脳波

PSD は 65-83%に認める^{19,20,21}。症状持続期間においても 18.2%が正常脳波を示し、発症後 4 か月未満の患者では 23.5%が正常であった²²。異常脳波では典型的な対称性周期性徐波: 84.1%、非対称性周期性徐波: 60%、棘徐波: 30%、周期性複合の間に突発性律動性 δ 活動: 10%であった²²。

⑦重症度分類

SSPE で使用される Clinical outcome measurements として以下の 3 つが記載されている²³。1) Jabbour stage, 2) Neurological Disability Index (NDI)²⁴, 3) Brief Assessment Examination (BAE)²⁵。NDI が世界的に広く用いられており、BAE は精神状態の定量化に優れている²⁶。

⑧治療

Aprepitant (neurokinin-1 受容体拮抗薬) の randomized controlled trial では脳波スコアの改善を認めたが、臨床効果は認めなかった²⁷。

2. 早期診断法の検討

非 SSPE 群は麻疹風疹 (MR) ワクチン未接種 11 名, MR ワクチン接種後 1 年未満 10 名, MR ワクチン接種後 1 年以上 12 名, MR ワクチン接種歴不明 1 名であった (図 1)。SSPE 群は 15 名全例 CSQ_{rel} は >1.5 であった。非 SSPE 群で髄液麻疹抗体価が検出されたのは 4 名で、うち 2 名 (急性脳症 1 名, 急性散在性脳脊髄炎 1 名) が CSQ_{rel} が >1.5 であった (図 2)。

昨年度から検討している髄液グリア活性化マーカー (図 3) とともに早期診断の有用性について検討する。

D. 考察

2020 年に本研究班から診療ガイドラインを刊行したが、本邦の患者数は極めて稀であるた

め²⁸, 新たな情報を入手するのは困難であるため, これまでの文献を今一度レビューし, ガイドラインをブラッシュアップしていくことも重要な作業と考えた.

SSPE の早期診断については EIA 法による麻疹抗体価の偽陽性の紛れ込み症例があるため, 髄液グリア活性化マーカーや CSQ_{rel} など複数の項目による鑑別を検討していく必要がある.

E. 結論

診療ガイドラインの次回の改訂にあたり, 変更の可能性のあるエビデンスについてレビューした. 改訂前に記載のなかった (現在一部改訂検討中) の内容について検索し, 必要に応じて改訂していく. また SSPE の早期診断法の確立のため, 抗体価測定法, 髄液グリア活性化マーカーなど複数の項目での検討を行っていく.

Euroimmune 社が ELISA キットと CSQ_{rel} 計算ツールを提供している. 共同研究先である Hacettepe University のあるトルコ, 欧州, カナダなどで主に使用されおり, 数年前に日本支社ができたが ELISA 測定に保険適応がない. 研究班として疑い例の検査を行う体制の構築も検討したい.

[参考文献]

[雑誌]

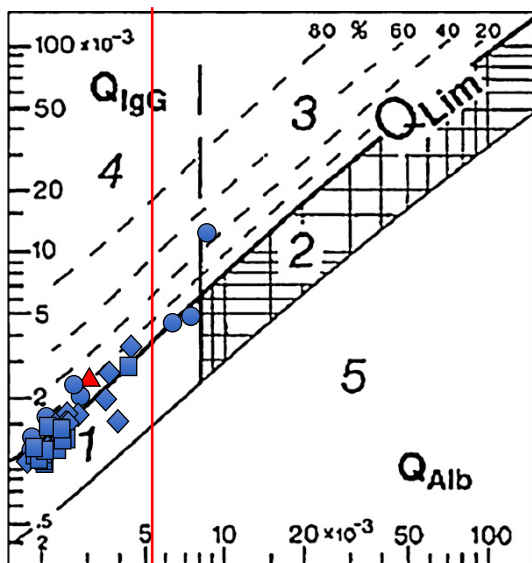
- 1) Akram M, Naz F, Malik A, Hamid H. Clinical profile of subacute sclerosing panencephalitis. J Coll Physicians Surg Pak. 2008;18(8):485-8.
- 2) Zagami AS, Lethlean AK, Chorioretinitis as a possible very early manifestation of subacute sclerosing panencephalitis. Aust N Z J M1991;21(3):350-2.
- 3) Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. Postgrad Med J. 2002;78(916):63-70.
- 4) Garg RK, Mahadevan A, Malhotra HS, Rizvi I, Kumar N, Uniyal R. Subacute sclerosing panencephalitis. Rev Med Virol. 2019;29(5):e2058. doi: 10.1002/rmv.2058.
- 5) Erturk O, Karsligil B, Cokar O, Yapici Z, Demirbilek V, Gurses C, Yalcinkaya C, Gokyigit A, Direskeneli GS, Yentur S, Onal E, Yilmaz G, Derwent A. Challenges in

diagnosing SSPE. Childs Nerv Syst. 2011;27(12):2041-4.

- 6) Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol. 2008;255(12):1861-71.
- 7) Mekki M, Eley B, Hardie D, Wilmshurst JM. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical phenotype, epidemiology, and preventive interventions. Dev Med Child Neurol. 2019;61(10):1139-1144.
- 8) Ser MH, Gündüz A, Demirbilek V, Yalcinkaya C, Nalbantoğlu M, Coşkun T, Kızıltan M. Progression of myoclonus subtypes in subacute sclerosing panencephalitis. Neurophysiol Clin. 2021;51(6):533-540.
- 9) Risk WS, Haddad FS. The variable natural history of subacute sclerosing panencephalitis: a study of 118 cases from the Middle East. Arch Neurol. 1979;36(10):610-4.
- 10) PeBenito R, Naqvi SH, Arca MM, Schubert R. Fulminating subacute sclerosing panencephalitis: case report and literature review. Clin Pediatr (Phila). 1997;36(3):149-54.
- 11) Gutierrez J, Issacson RS, Koppel BS. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. Dev Med Child Neurol. 2010;52(10):901-7.
- 12) Prashanth LK, Taly AB, Ravi V, Sinha S, Rao S. Long term survival in subacute sclerosing panencephalitis: an enigma. Brain Dev. 2006;28(7):447-52.
- 13) Lakshmi V, Malathy Y, Rao RR. Serodiagnosis of subacute sclerosing panencephalitis by enzyme linked immunosorbent assay. Indian J Pediatr. 1993;60(1):37-41.
- 14) Khare S, Kumari S, Sehgal S. Sero-epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in Delhi. Indian J Med Res. 1990;91:94-7.
- 15) Manayani DJ, Abraham M, Gnanamuthu C, Solomon T, Alexander M, Sridharan G. SSPE - the continuing challenge: a study based on serological evidence from a tertiary care centre in India. Indian J Med Microbiol. 2002;20(1):16-8.

- 16) Maeda H, Hashimoto K, Miyazaki K, Kanno S, Go H, Suyama K, Sato M, Kawasaki Y, Hosoya M. Utility of enzyme immunoassays for diagnosis of subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Int.* 2020;62(8):920-925.
- 17) Cosgun Y, Ozelci P, Altinsoy O, Korukluoglu G. Importance of measles-specific intrathecal antibody synthesis index results in the diagnosis of subacute sclerosing panencephalitis. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2019; 76(3): 335-340
- 18) Owens GP, Gilden D, Burgoon MP, Yu X, Bennett JL. Viruses and multiple sclerosis. *Neuroscientist.* 2011;17(6):659-76.
- 19) Dyken PR. Subacute sclerosing panencephalitis. *Neurol Clin.* 1985;3(1):179-96.
- 20) Praveen-kumar S, Sinha S, Taly AB, Jayasree S, Ravi V, Vijayan J, Ravishankar S. Electroencephalographic and imaging profile in a subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) cohort: a correlative study. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(9):1947-54.
- 21) Demir N, Cokar O, Bolukbasi F, Demirbilek V, Yapici Z, Yalcinkaya C, Direskeneli GS, Yentur S, Onal E, Yilmaz G, Dervent A. A close look at EEG in subacute sclerosing panencephalitis. *J Clin Neurophysiol.* 2013;30(4):348-56.
- 22) Ali S, Kumar H, Ullah S, Mian Ayaz U Haq MAU, Gul NG, Kumar J. Electroencephalography Patterns of Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Cureus.* 2021 Jun 17;13(6):e15728. doi: 10.7759/cureus.15728. eCollection 2021 Jun.
- 23) Campbell C, Levin S, Humphreys P, Walop W, Brannan R. Subacute sclerosing panencephalitis: results of the Canadian Paediatric Surveillance Program and review of the literature. *BMC Pediatr.* 2005 Dec 15;5:47. doi: 10.1186/1471-2431-5-47.
- 24) Dyken PR, Swift A, DuRant RH. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with inosiplex. *Ann Neurol.* 1982;11(4):359-64.
- 25) Nester MJ. Use of a brief assessment examination in a study of subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol.* 1996;11(3):173-80.
- 26) Gascon GG. Subacute sclerosing panencephalitis. *Semin Pediatr Neurol.* 1996;3(4):260-9.
- 27) Oncel I, Sancar M, Konuskan B, Arioiz F, Tezcan S, Arman-Kandirmaz E, Parlak S, Gumeler E, Anlar B. Aprepitant in the Treatment of Subacute Sclerosing Panencephalitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pediatr Neurol.* 2020;110:59-63.
- 28) プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査班. 亜急性硬化性全脳炎診療ガイドライン 2020
- F. 健康危険情報
総括研究報告書参照。
- G. 研究発表 (2021/4/1～2022/3/31 発表)
1. 論文発表
[雑誌]
なし
- [書籍]
- 1) 松重武志, 長谷川俊史: 亜急性硬化性全脳炎の病態, 診断と治療. In: 山田正仁. 脳・神経系の感染症 -診断と治療の最前線. 医学のあゆみ. 医歯薬出版, 東京, 2021: 83-87.
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
2. 実用新案登録
3. その他

図1 非SSPE群のCSQ_{rel}値



- 1: 正常域
- 2: BBB 機能障害あり, 中枢 IgG 産生なし
- 3: BBB 機能障害あり, 中枢 IgG 産生あり
- 4: BBB 機能正常, 中枢 IgG 産生あり
- 5: 誤り

図2 SSPE群と非SSPE群におけるCSQ_{rel}の比較

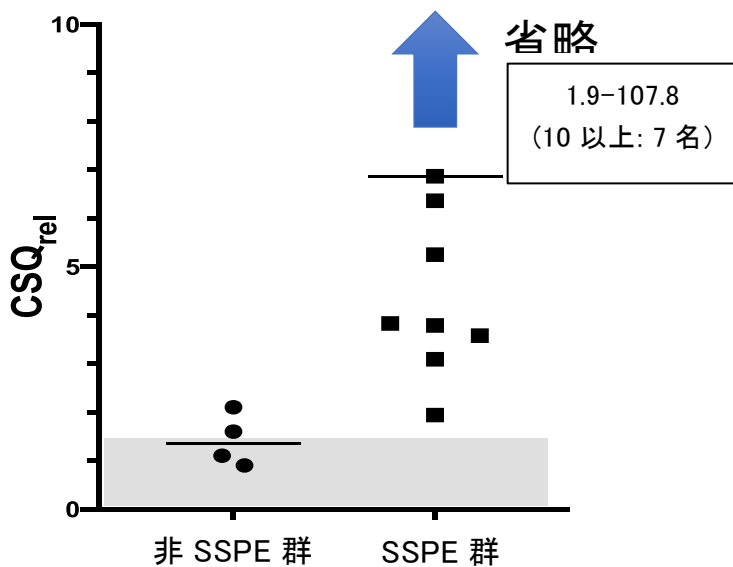
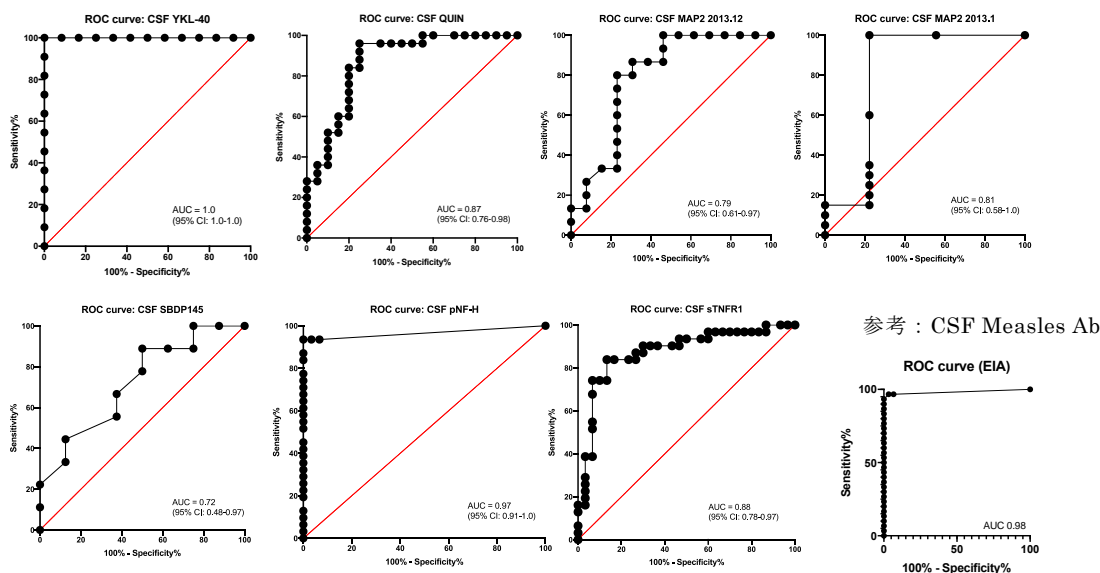


図3 SSPE患者における髄液グリア活性化マーカーのROC曲線



亜急性硬化性全脳炎におけるミクログリアの特徴

研究分担者：酒井 康成 九州大学大学院医学研究院成長発達医学（小児科学）

研究協力者：藤井 史彦¹⁾, 米元 耕輔¹⁾, 平良 遼志¹⁾, 扇谷 昌宏^{2),3)},
加藤 隆弘²⁾, 大賀 正一¹⁾

所属機関 1) 九州大学大学院医学研究院成長発達医学（小児科学）

2) 九州大学大学院医学研究院精神病態医学

3) 旭川医科大学解剖学講座機能形態学

研究要旨

亜急性硬化性全脳炎(Subacute Sclerosing Panencephalitis, SSPE)の発症要因には、変異麻疹ウイルスの他、宿主側の免疫学的要因が関与すると考えられている^{1,2)}。我々は最近、SSPE 患児の末梢血で17型ヘルパーT細胞(Th17)の割合が増加していることを見出した³⁾。SSPE 患児由来・ヒト誘導ミクログリア(induced microglia-like cell, iMG)を樹立し、自然免疫リガンド刺激に対する反応性を検討した。研究室で確立した方法に従いiMGを誘導した。iMG誘導後、Poly-I:Cで刺激し、mRNA発現、細胞内・上清中タンパク質およびiMG上のIL17RA表出を分析した。SSPE 患児由来iMGをPoly-I:Cで刺激し1型インターフェロンや炎症性サイトカインの上昇を確認したが、上昇レベルは健常成人と同程度であった。今後、IL-17や麻疹抗原などに対するSSPE 患児由来iMGの反応と特性を検討する必要がある。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎(Subacute Sclerosing Panencephalitis, SSPE)の発症要因には、変異麻疹ウイルスの他、宿主側の免疫学的要因が関与すると考えられている^{1,2)}。我々は最近、SSPE 患児の末梢血で17型ヘルパーT細胞(Th17)の割合が増加していることを見出した³⁾。SSPE 患児由来・ヒト誘導ミクログリア(induced microglia-like cell, iMG)を樹立し、自然免疫リガンド刺激に対する反応性を検討した。

B. 研究方法

今回解析したSSPE症例は1歳1か月で麻疹ウイルスに感染し、10歳でSSPEを発症した。発症後にオンマイヤーリザーバーを留置し、インターフェロン α およびリバビリンの定期脳室内投与を開始した。ミオクロヌス、全身性強直間代けいれんは改善し、病期の進行はなかった。23歳時に採血を行い、単核球表面抗原に対する磁気ビーズを用いて、末梢血からCD11陽性・単球分画を分離し、研究室で確立した方法

に従いiMGを誘導した。iMG誘導後、Poly-I:Cで刺激した。mRNA発現、細胞内・上清中タンパク質およびiMG上のIL17RA表出を分析し、それぞれ健常者との差異を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究および治療を行うにあたり、九州大学臨床研究倫理委員会ガイドラインに従い、施設による承認を受けたプロトコル(461-04)に従った。本人と両親に、文書を用いて説明し、同意をいただいた上で遺伝的解析を実施した。

C. 研究結果

形態学的にはiMGは単球と比較して細胞体は拡大し、一部の細胞において突起が見られた。また、Poly(I:C)の刺激に反応して細胞体や突起の伸長が見られた。

遺伝子発現、上清サイトカインの解析では刺激に伴い、IFNA1、IFNB1といった1型インターフェロン遺伝子のmRNA発現上昇を認めた。IL-17RAの発現レベルは測定感度以下であった。刺

激上清においてもTNF- α とIL-6の濃度上昇を認めた。いずれの反応も健常成人コントロールと同程度の反応であった (図)。

D. 考察

SSPE 患児由来の iMG では、一般的な自然免疫リガンドに対して健常者と同程度の反応を示した。SSPE における傷害性または防御性シグナルの特徴を解析するために、麻疹ウイルスに対する特異的な反応を分析する必要がある。

E. 結論

SSPE 患者由来 iMG では、健常者と同程度の自然免疫シグナルの活性化が引き起こされる。変異麻疹ウイルスに対する宿主要因について、iMG を用いた病態解析を継続する

[参考文献]

- 1) Garg RK, Mahadevan A, Malhotra HS, Rizvi I, Kumar N, Uniyal R. Subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Med Virol.* 2019; 29(5):e2058
- 2) Hashimoto K, Hosoya M. Advances in Antiviral Therapy for Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Molecules.* 2021;26(2):427.
- 3) Sonoda Y, Sonoda M, Yonemoto K, Sanefuji M, Taira R, Motomura Y, Ishimura M, Torisu H, Kira R, Kusuhara K, Sakai Y, Ohga S. Favorable outcomes of interferon-alpha and ribavirin treatment for a male with subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol.* 2021;358:577656.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2021/4/1~2022/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) Sonoda Y, Sonoda M, Yonemoto K, Sanefuji M, Taira R, Motomura Y, Ishimura M, Torisu H, Kira R, Kusuhara K, Sakai Y, Ohga S. Favorable outcomes of interferon-alpha and ribavirin treatment for a male with subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol.* 2021;358:577656.

[書籍] なし

2. 学会発表

- 1) 園田有里、一宮優子、鳥尾倫子、園田素史、米元耕輔、平良遼志、奥園清香、本村良知、實藤雅文、酒井康成、大賀正一：良好な長期経過を示した亜急性硬化性全脳炎の成人男性。第 512 回日本小児科学会福岡地方会 2021.4.10 福岡
- 2) 米元耕輔、平良遼志、一宮優子、園田有里、鳥尾倫子、實藤雅文、扇谷昌宏、加藤隆弘、酒井康成、大賀正一：ヒト誘導ミクログリアを用いた亜急性硬化性全脳炎の病態解析。第 63 回日本小児神経学会学術集会 2021.5.27-29 福岡 (web)

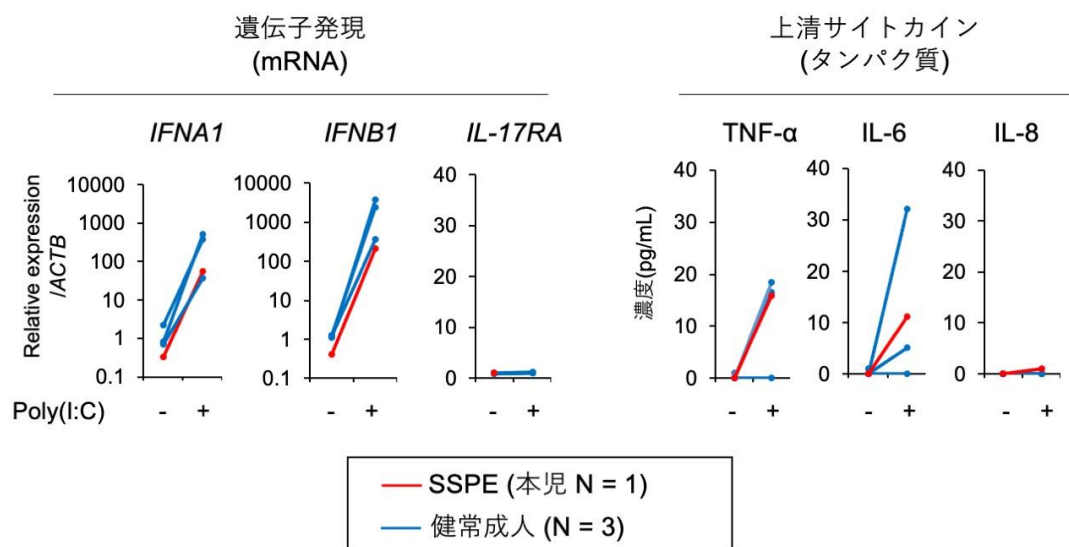
H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

結果



亜急性硬化性全脳炎の患者登録システムに関する研究

研究分担者 野村 恵子 熊本大学病院助教

研究要旨 R3年度中にSSPEに対してリバビリン治療を行った新たな施設はなかった。SSPEの患者登録サイトを立ち上げるために必要な書類を更新し、患者登録サイトへ登録する情報について検討し、個人情報保護の方法について検討した。

A.研究目的

確立された治療法がなく予後不良の亜急性硬化性全脳炎（Subacute Sclerosing Panencephalitis; SSPE）について、リバビリン治療の効果や治療に伴う有害事象について調査を行い、当班で作成した診療ガイドラインの改訂を行う。また、患者登録システムを確立することで、SSPEの診療体制の構築を図る。

B.研究方法

SSPEに対しリバビリン治療を行う施設について研究班として指導を行うと共に観察を行い、該当者がいればアンケート調査を実施する。

患者登録システムについては、前年度までに作成した書類を再検討し、小児慢性特定疾病の医師意見書も参考にして登録に必要な情報を検討した。また筋ジストロフィーや結節性硬化症、ワーナー症候群、脊髄小脳変性症などの他疾患の患者登録サイトについて確認し、個人情報保護について検討した。

（倫理面への配慮）

患者登録サイトについては、登録情報は個人情報に当たるため、登録に当たっては同意書の取得が必要であり、また登録情報のやり取りについても個人情報保護の意味で書留で行うのが安全と考えられる。

C.研究結果

R3年度中に新規にSSPEを発症してリバビリン治療を受けた患者はいなかった。患者登録サイトについては、登録項目として氏名、生年月日、性別、住所、連絡先、発病時期、初診日、診断日、生活状況（在宅・入院・入退院の繰り返し・入所・その他）、就学就労状況、手帳取得状況（身体障害者手帳・療育手帳・精神障害保健福祉手帳）、社会福祉利用状況（小児慢性特定疾病特・特定疾患・特別児童扶養手当・特別障害児福祉手当・障害者年金・特別障害者福祉手当・その他）、現状評価（治癒・寛解・改善・改善・不変・再発・悪化・死亡・判定不能）、運動制限の有無、麻疹・MRワクチン接種状況、麻疹罹患歴、同胞の有無、同胞の麻疹・M

Rワクチン接種状況、同胞の麻疹罹患歴、臨床所見（発症時・診断時・現在）、病期（診断時・現在）、検査結果（発症時、診断時、現在）、治療、経過（ミオクローヌスの出現時期・消失時期、歩行不能となった時期、気管切開の時期、人工呼吸器管理の開始時期、胃瘻造設の時期）などが挙げられる。

これらの登録情報は全て個人情報に当たり、個人情報保護法に従って管理する必要がある。そのため、同意書の取得が必要となる。

D.考察

E.結論

患者登録サイトの設立により、希少疾患であるSSPEの病態や治療効果について情報収集しやすくなると考えられ、患者の居住地によらず、患者や患者家族が平等に情報を得る機会を作り、より良い診療を受けられることにつながると考える。

F.健康危険情報

該当なし

G.研究発表（2021/4/1～2022/3/31 発表）

1.論文発表

該当なし

2.学会発表

該当なし

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他
該当なし

SSPE に関する疫学調査

研究分担者：柴田 敬 岡山大学病院小児神経科

研究要旨 SSPE の新規発症や長期罹患に伴う病像変化を明らかにすることは重要であり、これまでも疫学調査という形で行われてきた。今回からは新たな調査票を用い、対象施設に重症心身障害者施設を加えるなど改定を加えた。これらの改定によりこれまで以上に患者や病像が明らかになることが期待できる。

A.研究目的

国外から持ち込まれた麻疹が国内で流行するケースが後を絶たず、今後も亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の新規発症には注意が必要である。一方、罹病期間の長期化に伴う症状の変化やそれに伴う問題を把握することも重要である。疫学調査により SSPE の新規発症や長期罹患に伴う病像変化などを明らかにする。

B.研究方法

SSPE 患者が通院または入院・入所しうる病院や施設に対して患者の有無についての調査票を郵送する（一次調査）。患者が確認された施設に対しては詳細な調査票を郵送し、詳細な状態把握に努める（二次調査）。

（倫理面への配慮）

疫学調査は患者もしくは患者家族の同意を前提に進めていく。個人情報については、匿名化にするなど細心の注意を払って取り扱う。また、調査内容を取り扱う研究施設においては、施設内の倫理委員会の承認を得た上で行っていく予定である。

C.研究結果

調査を行う施設の選定を行い、一次調査として患者の有無を確認するための往復葉書を送付した。現在は一次調査の返答を待っているところであり、症例数や病状など具体的な情報収集には至っていない。

D.考察

これまでと同様の手法で調査を進めていくが、調査票の未回収への対応には課題が残る。指定難病や小児慢性特定疾患の申請状況などからも情報収集を行うことが望ましいと考える。一方、今回からは重症心身障害者施設を調査対象に加えるため、これまで把握していなかった症例が新たに加わる可能性がある。

E.結論

現時点では SSPE に関しての調査結果は出ていないが、現在行っている調査によって具体的な結果が出ることを期待できる。

[参考文献] なし

F.健康危険情報

総括研究報告書参照。

G.研究発表（2021/4/1～2022/3/31 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

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）患者に関する疫学的研究

研究分担者：鈴木保宏 大阪母子医療センター小児神経科

研究要旨 SSPE 患者のサーベイランスの調査を行い、SSPE の新規の発症状況を把握する。また、全 SSPE 症例の現在の状況（ADL、治療）を調査し、①SSPE 長期生存症例の実態と②治療法（イソプリノシン、インターフェロン、リバビリン等）の効果を明らかにする。さらに SSPE 患者全国データベースの構築を目指す。

A.研究目的

SSPE 患者の全国疫学調査を行い、新規発症患者数と現在生存している患者の実態と治療効果を把握する。さらに SSPE 患者の全国データベースを構築し、前方的観察研究を計画する。

B.研究方法

全国の小児神経専門医、神経内科専門医を対象に郵送によるアンケート調査（1次と2次）を行う。

（倫理面への配慮）

氏名、生年月日などの個人情報には含まれないように配慮した。福島県立医科大学での倫理委員会の承認を得た。

C.研究結果

一次調査は令和3年11月初旬に小児神経専門医 約1200名、神経内科専門医 約6000名に往復ハガキにて一次調査を実施した。回収率31.9%（2435/7624）で、51名のSSPE患者の存在が明らかになった。現在、協力可能の返事を得られた41施設（45名）を対象に2次調査を行っている。

D.考察

本研究班で今までに行った疫学調査で示された結果と同様に SSPE 発症は減少している。2次調査を進めて実態を明らかにし、SSPE 患者が抱える問題を明らかにしていく予定である。

E.結論

当研究班で今までに行った疫学調査で示されたように SSPE 患者数は減少している可能性が示唆された。

F.健康危険情報

総括研究報告書参照。

G.研究発表

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

予定なし

2.実用新案登録

予定なし

3.その他

なし

まとめ

1. SSPEの全国疫学調査として、前向き観察研究の分担研究「SSPE患者全国データベースの構築」を計画し、本学倫理委員会承認のもと、「SSPE診療の質の向上のための全国調査」として実施している。
2. 一次調査として、令和3年11月初旬に小児神経専門医、神経内科専門医へ計7624名に往復ハガキにて一次調査を実施した。2435名（31.9%）から回答があった。うちSSPE症例は51名、2次調査可が45名であった。
3. 2次調査実施のための変更申請し、審査中である。

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の発生状況（続報）

一 特定疾患治療研究事業データの解析及び SSPE 発生率等の推定一

研究分担者：砂川富正 国立感染症研究所実地疫学研究センター長
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：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：駒瀬勝啓 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 国立感染症研究所実地疫学研究センター

研究要旨 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。令和3年度は、特定疾患治療研究事業における個人票データの入手困難、物理的な SSPE 患者掘り起こしの作業困難が、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）によるパンデミックの影響も引き続き大きく、能動・受動両方の情報収集を十分に行えなかった。

A. 研究目的

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。当研究グループでは、SSPE に関して2つの活動を継続している。1) 特定疾患治療研究事業のもとの医療受給者証所持症例（2015年の難病法及び改正児童福祉法の施行以後は難病等患者データにおける臨床調査個人票（以下、個人票）に情報がある症例）を対象とした SSPE の疫学的分析、若干のタイムラグはあるが新規症例発生のモニタリングすること、及び2) 麻疹の流行が過去にあった地域で受診者数を推計し、麻疹受診者数あたりの SSPE 発症率の推定することである。2) は成人発症例を含めた積極的症例探査が中心になる。

B. 研究方法

特定疾患治療研究事業のもとの医療受給者証を所持している SSPE 症例を対象とした疫学的分析では、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り、2001 年度から当該事業において個人票の内容を自治体が入力し、このデータが厚生労働省に送られるシステムが開始（2003 年度から本格的に実施）されており、本研究では、この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である 2003 年度以降分に絞って解析を行ってきた。また、大規模な麻疹流行を幾度となく経験し、他の自治体に比べても SSPE 発症が非常に多いことが示唆されている沖縄において SSPE 発症割合の検討を人口ベースで行ってきた。

（倫理面への配慮）

麻疹患者受診者推計及び SSPE 発症に関する調査としては国立感染症研究所内における倫理審査委員会にて承認されて分析を行ってきた（受付番号 650）。今後の研究内容の更新に伴う倫理審査を予定している。現時点までに得られている情報には個人情報に含まれず、倫理面での問題はないが、情報の取り扱いには厳重に注意する。

C.研究結果

1) については、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SSPEについて、本グループは、自治体が入力し、厚生労働省に送られた個人票の内容について、本格的にシステムが稼働した2003年度以降分を対象に解析を行ってきた。2018末時点で2015年までの更新例（2014年は14例、2013年は36例）を認めたが、以後の新規症例に関する情報の集計作業が行われていなかったことを確認した。2019年度からデータの取得について従前とは大幅に変わり（https://www.mhlw.go.jp/stf/nanbyou_teikyo.html）、2021年11月現在、事前審査に向けた申請は受理されていない。事前審査の中でワクチン接種歴、検査所見などの情報が取得出来ないことになっており、その説明と許可に時間を要する事態にもなっているが、新型コロナウイルス感染症による業務多忙の影響も大きい。

2) については、1) の情報も含めて、麻疹の大規模な流行が過去に頻発した沖縄県内の麻疹流行年の罹患患者におけるSSPEの発症者として1990年（推計16,500人）では麻疹1,833人に1人の発症と推定されるなどの結果となったことは報告してきた。2020年は、沖縄県内で検査診断に至っていないものの、SSPEの可能性が完全には否定出来ない成人発症2例の情報を確認したが（臨床的に否定）、網羅的・包括的な積極的症例探査とは言えなかった。今後の地域の医療従事者ネットワークとの連携を深め、地域で埋もれている可能性のある（成人発症例を含む）SSPE症例の探査及び疫学的・病理学的分析を行っていく必要がある。新型コロナウイルス感染症の状況にもよるが、来年度中に情報収集・分析を完了させたい。また、近年の国内における麻疹発生の状況について、麻疹が全数届出になった2008年届出数は11,013例であったが、それ以後2019年までは35-744例で推移し、特に2019年は2009年以降で最多の744例が届出されたが、2020年は最少の12例と大きく減少した（<https://www.niid.go.jp/niid/ja/measles-m/measles-iasrtpc/10654-499t.html>）。現在、未診

断症例に関する積極的症例探査の働きかけ中である。

D.考察

1) については、わが国は2015年に麻疹排除を達成したが、SSPEについての情報は不十分であり、感染症法のもとでのSSPEに関する情報収集等の対応が必要ではないかと考えるものである。2) については、大きな麻疹流行を幾度となく経験してきた沖縄県内におけるSSPE患者掘り起こし調査について、新型コロナウイルス感染症への対応のために予定通り行えていない。一部疑い患者について臨床情報の確認を行ったが亜急性の経過ではなかったことから、検査の実施を見送った。特定疾患治療研究事業における個人票データ入手困難も相まって、能動・受動両方の情報収集が困難となっており、文献的な情報収集を行うに留まった。これらの近年の麻疹患者のうち、特に2歳未満で罹患した症例のSSPE発症に関するモニタリング体制の構築について検討したい。これらは真の麻疹排除の上からも重要である。今後、診断基準・重症度分類を含む診療ガイドラインに寄与する新規発生や発症割合情報を積極的に確立し、本疾患に対する医療水準の向上が寄与したい。

E.結論

特定疾患治療研究事業における個人票データの入手困難、物理的なSSPE患者掘り起こしの作業困難も相まって、能動・受動両方の情報収集を十分に行えなかった。

F.健康危険情報

総括研究報告書参照。

G.研究発表

- 1.論文発表 該当なし
- 2.学会発表 該当なし

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

- 1.特許取得 該当なし
- 2.実用新案登録 該当なし
- 3.その他 該当なし

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：中道一生 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
研究協力者：鈴木忠樹 国立感染症研究所感染病理部
研究協力者：三浦義治 がん・感染症センター都立駒込病院脳神経内科

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。研究分担者らは、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 年度から令和 3 年度（12 月現在）までに合計 2770 件の検査を実施し、371 名の CSF-JCV 陽性者を確認した。また、令和 2 年度に引き続いて JCV を標的とした高感度 PCR 検査と変異解析、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 疑い症例登録の橋渡しを実施した。令和 3 年 1 月から 12 月までの 1 年間に於いて医療機関から依頼された CSF-JCV 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新規被検者 150 名のうち、43 名が CSF-JCV 陽性を呈した。また、同検査における陽性者の約 80% が血液腫瘍系疾患もしくは自己免疫疾患を有した。陽性者の基礎疾患のうち、血液腫瘍系疾患のカテゴリーは悪性リンパ腫が多くを占めており、近年になって増加傾向にある多発性骨髄腫を有する陽性者も確認された。自己免疫疾患のカテゴリーにおいては全身性エリテマトーデスを主体として陽性者が認められたが、多発性硬化症を有する陽性者が例年よりも多く確認された。加えて、多発性硬化症を有した PML 疑い症例のデータを全研究期間（約 15 年間）にわたって照合し、陽性者の概要および診断時の CSF-JCV のコピー数等について解析した。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、末梢組織において無症候性に持続感染あるいは潜伏感染している JC ウイルス（JCV）が T 細胞性免疫の低下等に伴って再活性化し、脳内のオリゴデンドロサイトにおいて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を背景と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。しかしながら、PML は希な疾患である上に、治療薬の副作用等を除いてその発生を行政に報告する義務がない。また、アンケート等に基づいて全国規模の発生動向を継続的に把握することは困難である。

特異性および侵襲性の点から、PML の診断には脳脊髄液（CSF）を用いた JCV ゲノム DNA の PCR 検査が一般的な検査手法となっている。この点に着目し、本研究は「医療機関における CSF-JCV の検査支援を介して、日本国内におけ

る PML の動向およびその背景を把握すること」を目的としている。また、研究分担者らは平成 28 年度より、当検査の受付時に承諾を得た上で検査依頼者（主治医）の情報を PML サーベイランス委員会に転送することで、研究班における PML 疑い症例の登録の橋渡しを担っている。

令和 3 年度における本研究では、前年度までの PML の実験室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) CSF-JCV を標的とした高感度 PCR 検査

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、LightCycler 480 Probes Master (共に Roche 社製)、および 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。通常の検査においては検出下限値 20 コピー/mL 検体の定量検査を実施し、JCV 陽性の場合にはそのコピー数を算出した。また、極微量の JCV が含まれていることが想定される検体、あるいは微弱なシグナルが観察された検体については超高感度検出 (検出下限値 10 コピー/mL 検体) を追加した。加えて、CSF 中に JCV が検出された場合には、マルチプレックス PCR による調節領域のタイピング、あるいはウイルスゲノム (調節領域もしくは全長) のクローニングやシーケンシングを実施し、検出されたウイルスが PML に特徴的な変異を有するプロトタイプであることを確認した。

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 (本研究班および国立感染症研究所の公式サイト) にて公開している。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。輸送キットに梱包されて当研究所に到着した CSF 検体を対象として上記の JCV 検査および変異タイピングを実施し、検査依頼者に解析結果を報告した。

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。その際、印刷体への手書きではなくデジタル入力可能な様式を用意した。主治医から提供を受けた情報をデータベースに入力した後、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には、本研究班における PML サーベイランス (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事務局に転送した。

(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 月から令和 3 年 12 月までに、2770 件の CSF-JCV の PCR 検査を実施した。被検者 2076 名のうち 371 名の CSF において JCV-DNA を検出した。また、平成 28 年 4 月より、あらかじめ承諾を得た上で検査依頼者の連絡先を PML サーベイランス委員会に転送している。登録開始から令和 3 年 12 月現在までに約 560 件 (令和 3 年は 145 件) の検査依頼者の情報を同委員会に転送し、研究班における PML サーベイランスの前線を担当した。令和 3 年 1 月から 12 月までの 1 年間ににおいては 215 件の検査を実施し、74 検体 (初回検査後のフォローアップを含む) において JCV-DNA を検出した。同期間において検査を実施した被検者 150 名 (前年度以前から引き続きフォローアップ検査の対象者を除く) のうち、43 名が CSF-JCV 陽性を呈し、新規陽性者として確認された。また、15 名の新規陽性者においては民間検査会社での CSF 中 JCV 検査が実施されており、10 名 (66.7%) の患者については CSF-JCV 陽性と判定されていた。しかし、残り 5 名 (33.3%) の患者は民間検査会社において JCV の検出に至らず、CSF-JCV 陰性と判定されていた。

2) CSF-JCV 陽性者の基礎疾患

令和3年1月から12月における1年間の実験室サーベイランスにおいて確認された CSF-JCV 陽性者 43 名の臨床情報を解析した。当検査において男性 20 名（中央値 65.5 歳）および女性 23 名（中央値 60.0 歳）が陽性を呈した。陽性者 43 名の基礎疾患のカテゴリーの割合は、①血液腫瘍系疾患 19 名（44.2%）、②自己免疫疾患 15 名（34.9%）、③HIV 感染症 2 名（4.7%）、④その他 7 名（16.3%）であった。また、それぞれのカテゴリーの内訳は、①血液腫瘍系疾患 19 名（悪性リンパ腫 11 名、多発性骨髄腫 3 名、白血病 3 名、その他 2 名）、②自己免疫疾患 15 名（全身性エリテマトーデス 6 名、多発性硬化症 6 名、関節リウマチ 1 名、その他 2 名）、③HIV 感染症 2 名（抗レトロウイルス療法未施行）、④その他 7 名（腎移植 1 名、腎疾患 1 名、肝疾患 1 名、固形癌 1 名、その他 3 名）であった。

3) 特記事項

令和3年（1～12月）においては、多発性硬化症を基礎疾患とする患者 6 名が CSF-JCV 陽性を呈し、この疾患カテゴリーにおける新規陽性者数が例年よりも多いという特徴が認められた。そこで、検査開始から現在までの全研究期間（約 15 年間）の患者データベースを対象として、多発性硬化症を有した PML 疑い症例の情報を照合した。全研究期間において多発性硬化症を有した被検者は 91 名であり、CSF-JCV 陽性者は 12 名（13.2%）であった。CSF-JCV 陽性者の年齢の中央値は 53.5 歳であり、女性が 83.3%（10 名）を占めた。初回検査時に検出された CSF-JCV のウイルス量の中央値は 137.5 コピー/mL であり、12 名中 7 名（58.3%）の CSF においては一般的な PCR 検査（検出下限値約 200 コピー/mL）による JCV の検出が困難であることが分かった。

D. 考察

CSF-JCV 検査の支援を介した PML 疑い患者の実験室サーベイランスは、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。加えて、当検査は PML 疑い症例の発生を早い段階で研究班に伝達するための前線として機能している。

前年度と比較した場合、令和3年度の本実験室サーベイランスにおいては、新型コロナウイルス感染症の拡大および医療機関の負荷の増大に伴う検査依頼数の減少は認められておらず、令和元年度以前のペースにて CSF 中 JCV 検査が当研究所に依頼された。

日本における PML の特徴としては、様々な基礎疾患を背景として同疾患が生じるという点が挙げられる。しかしながら、令和3年においては、新規 CSF-JCV 陽性者の基礎疾患のカテゴリーのうち、血液腫瘍系疾患および自己免疫疾患が全体の約 80%を占めた。また、HIV 感染症を有した陽性者は約 5%であった。陽性者の性別においては男性の約 65%が血液疾患を、女性の約 57%が自己免疫疾患を有した。血液腫瘍系疾患および自己免疫疾患を合算した割合が全体の過半数を超過し始めたのは令和2年であり、令和元年においては様々な基礎疾患カテゴリーにおいてほぼ偏りなく陽性者が認められていた。つまり、最近では多様な基礎疾患を背景として PML が生じるという日本の特徴が変化しつつあり、血液腫瘍系疾患および自己免疫疾患が PML の主たる背景になっていることが示唆された。ただし、HIV 関連の PML についてはコマーシャルベースの JCV 検査を用いた診断が一般化し、結果として実験室サーベイランスにおける同カテゴリーの割合が減ったという可能性も否定できない。そのため、これらの動向を今後も注視する必要がある。

血液腫瘍系疾患を有した CSF-JCV 陽性者においては、19 名中 11 名（57.9%）が悪性リンパ腫を有した。その内訳としては、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 3 名、濾胞性リンパ腫 3 名、その他 5 名であった。これらの症例のうち、造血幹細胞の移植を受けていたのは 4 名であり、移植を受けていない患者においては化学療法等を背景として PML が生じたことが推察された。また、近年においては多発性骨髄腫を有する CSF-JCV 陽性者が増加しているが、令和3年においても 3 名の陽性者を認めた。これらの陽性者はレナリドミドやポマリドミド、エロツツマブといった新しい世代の免疫調節薬が投与

されていた。また、陽性者らは多発性骨髄腫の治療において複数の薬剤が用いられており、特定の薬剤と PML との関連性を明らかにすることは困難であった。

自己免疫疾患を有した CSF-JCV 陽性者の内訳としては、全身性エリテマトーデスを有した患者が多くを占めており、例年通りの特徴を呈した。加えて、令和3年においては多発性硬化症を有する6名の陽性者が認められた。令和3年において多発性硬化症を有した被検者（陰性者を含む）は19名であり、同疾患を有する陽性者が認められなかった令和元年の被検者数と同数であった。つまり、令和3年において多発性硬化症を有する被検者の数が大幅に増えたことによって陽性者の数が相対的に増えたわけではないことが示唆された。検査時に提供を受けた調査票の情報を分析したところ、多発性硬化症を有した陽性者6名のうち4名がフィンゴリモド、3名がナタリズマブによる治療を受けていた。うち1名はフィンゴリモドおよびナタリズマブの両方の治療歴を有した。これらの薬剤に限らず、多発性硬化症の治療において疾患修飾薬等の変更がなされた陽性者も散見されたことから、特定の薬剤と PML との直接的な関連性について臨床面からのより詳細な解析の必要性が示唆された。

多発性硬化症を有する CSF-JCV 陽性者12名のデータを全研究期間にわたって照合したところ、初回検査時の CSF-JCV 量の中央値は約138コピー/mLであり、約60%の患者においては JCV 量が200コピー/mLを下回っていた。民間検査会社によって実施される一般的な PCR 検査の検出下限値は200コピー/mL程度である。したがって、多発性硬化症を背景として PML を生じた場合、その半数以上においては一般的なコマーシャルベースの JCV 検査による CSF 中の JCV の検出が難しく、より鋭敏な高感度検査が必要であることが分かった。これらのウイルス量の特徴については、欧米における多発性硬化症関連の PML 症例と同様の傾向を示していた。

日本国内において認められた多発性硬化症を有する CSF-JCV 陽性者の特筆すべき特徴としては、12名中5名の陽性者の初回検査において、一般的な PCR 検査を用いた場合においても

陽性判定が可能なレベル（約400～1700コピー/mL）の JCV が検出されたことが挙げられる。これらの陽性者は主にフィンゴリモドによる治療がなされていた。1000コピー/mL付近のレベルの CSF-JCV が検出される段階の PML では明らかな神経学的兆候を呈していることが推察される。超高感度検査はより少ないレベルの CSF-JCV を検出することができるため、より早い段階で採取された検体の使用が可能である。したがって、PML を疑う臨床症状が認められた時点ではなく、定期的な MRI 検査によって病変が認められた時点で超高感度 JCV 検査を実施することで、PML の早期診断に繋がる可能性が示唆された。

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。直近の2年間においては、血液腫瘍系疾患および自己免疫疾患を有する CSF-JCV 陽性者が増加傾向を示しており、令和3年においてはこれらのカテゴリーが全体の約80%を占めた。加えて、多発性硬化症を背景とした CSF-JCV 陽性者が例年よりも多く確認された。これらの結果から、幅広い基礎疾患を背景として PML が生じるという日本の特徴が変化しつつあり、PML のリスクとなる基礎疾患の動向をより強く反映している可能性が考えられた。今後も CSF-JCV 検査を介した PML 疑い患者の把握、および症例の登録による詳細な分析を継続する必要性が示された。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表（2021/4/1～2022/3/31 発表）

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) Nakamichi K, Shimokawa T. Database and statistical analyses of transcription factor binding sites in the non-coding control region of JC virus. *Viruses* 13: 2314 (online), 2021.
- 2) Iwami K, Nakamichi K, Matsushima M, Nagai A, Shirai S, Nakakubo S, Takahashi-Iwata I, Yamada M, Yabe I. Progressive

- multifocal leukoencephalopathy with mild clinical conditions and detection of archetype-like JC virus in cerebrospinal fluid. *J Neurovirol* 27: 917-922, 2021.
- 3) Hashimoto Y, Tashiro T, Ogawa R, Nakamichi K, Saijo M, Tateishi T. Therapeutic experience of progressive multifocal leukoencephalopathy development during ofatumumab therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Intern Med* 60: 3991-3993, 2021.
 - 4) Fukumoto T, Sakashita Y, Katada F, Takeuchi R, Miyamoto R, Izumi Y, Sato S, Shibayama H, Takahashi K, Suzuki T, Nakamichi K, Murayama S, Fukutake T. "Burnt-out" progressive multifocal leukoencephalopathy in idiopathic CD4 + lymphocytopenia. *Neuropathology* 41: 484-488, 2021.
 - 5) Doi M, Ishizawa K, Ikeda K, Nakamichi K, Nakazato Y, Yamamoto T, Sasaki A. Cytology of progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: A case report with a special reference to JC polyomavirus-infected oligodendrocytes and astrocytes. *Cytopathology* 32: 831-835, 2021.
 - 6) Sakuraba M, Watanabe S, Nishiyama Y, Takahashi K, Nakamichi K, Suzuki M, Nawata T, Komai K, Gono T, Takeno M, Suzuki T, Kimura K, Kuwana M. Infratentorial onset of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systematic lupus erythematosus complicated with lymphoma: a case report. *Mod Rheumatol Case Rep* 5: 272-277, 2021.
2. 学会発表
- 1) 北原愛弓, 藤田久美子, 青山尚史, 金成元, 青木淳, 鈴木基弘, 銭谷怜史, 中道一生, 三浦義治. びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対するリツキササン治療、臍帯血移植後に進行性多巣性白質脳症を発症し、進行した一例. 第 25 回日本神経感染症学会学術大会, 愛知県, 10 月 2 日, 2021 年.
 - 2) 藤田久美子, 澤木俊興, 青山尚史, 鈴木基弘, 銭谷怜史, 船田信頭, 高橋健太, 鈴木忠樹, 中道一生, 三浦義治. 無筋症性皮膚筋炎治療中に失語と脳腫瘍性病変が出現し、脳生検にて definite PML と診断し、ミルタザピン単剤療法が有用であった 1 例. 第 25 回日本神経感染症学会学術大会, 愛知県, 10 月 2 日, 2021 年.
 - 3) 加納裕也, 山田健太郎, 吉田眞理, 中道一生, 西條政幸, 松川則之. 塩酸メフロキン・ミルタザピン併用療法に効果を示さず進行した高齢発症の進行性多巣性白質脳症の 1 例. 第 39 回日本神経治療学会学術集会, 三重県, 10 月 28 日, 2021 年.
 - 4) 松田麻未, 李天成, 中西章, 中道一生, 村松正道, 三浦義治, 鈴木哲朗, 鈴木亮介. 神経疾患患者血清の ELISA と中和試験による JC ポリオーマウイルス抗体測定. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, 兵庫県, 11 月 16 日, 2021 年.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
該当なし

本邦発症PML患者に対するサーベイランス調査（令和3年度）

研究分担者：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
研究協力者：中道一生・国立感染症研究所ウイルス第一部 高橋健太・国立感染症研究所感染病理部 鈴木忠樹・国立感染症研究所感染病理部 濱口毅・金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学） 原田雅史・徳島大学放射線医学分野 阿江竜介・自治医科大学公衆衛生学 雪竹基弘・佐賀中部病院神経内科 伊崎祥子・埼玉医科大学総合医療センター神経内科 高橋和也・医王病院神経内科 村松大輝・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） 森紘一郎・東京都立駒込病院放射線科 小佐見光樹・自治医科大学公衆衛生学 中原仁・慶應義塾大学神経内科 野村恭一・埼玉医科大学総合医療センター神経内科 奴久妻聡一・東京工業大学生命理工学院生命理工学系田川陽一研究室 岸田修二・成田富里徳洲会病院神経内科 中村好一・自治医科大学公衆衛生学 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 長嶋和郎・北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野 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） 水澤英洋・国立精神・神経医療研究センター 山田正仁・九段坂病院 高尾昌樹・国立精神・神経医療研究センター病院

研究要旨 本年度も PML サーベイランス委員会システムにて疫学調査を継続した。令和3年6月に第一回 PML サーベイランス委員会および病理小委員会 web(Zoom)を開催し、病理症例6例とその他20例の症例検討を行った。令和3年7月に第2回 PML サーベイランス委員会、11月に第3回 PML サーベイランス委員会、令和4年1月に第4回 PML サーベイランス委員会を web(Zoom)開催し、それぞれ30症例、28症例、20例の症例検討を行った。主治医から駒込病院事務局への相談件数は、事務局症例相談が19件、病理相談が18件であった。また相談症例のうち4例は駒込病院脳神経内科に転院し、加療を行った。本年のサーベイランスの検討から、システムの改善を図ってゆく。また PML 診療ガイドラインの改訂に向けて意見を集約し、すすめてゆく。国立感染症研究所ウイルス二部との共同研究である血清抗 JCV 抗体測定 (ELISA 法) 測定値と、Stratify JCV による Antibody Index 値には強い正の相関関係があることが明らかになり、今後のサーベイランスでの応用が期待される。

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

本年度も国立感染症研究所、金沢大学、自治医科大学公衆衛生部門との4施設連携に加えて、国立精神神経センター病院とさらに連携して、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。令和3年6月に第一回 PML サーベイランス委員会および病理小委員会を開催した。続いて7月に第二回 PML サーベイランス委員会、11月に第三回 PML サーベイランス委員会、令和3年

1月に第四回 PML サーベイランス委員会を web(Zoom)にて開催した。また PML 診療ガイドラインの改訂に向けて意見を収集した。国立感染症研究所ウイルス二部との共同研究である血清抗 JCV 抗体測定 (ELISA 法) を神経疾患 (MS14 例、HIV7 例) 21 症例 (男性 9、女性 12) にて測定して解析した。

(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. 令和3年度の駒込病院事務局覚知件数は163件 (2019年4月以降496件、総数735件)、駒込病院事務局登録症例数は81症例 (2019年4月以降229症例、総数395症例) の事務局症例登録が完了した。事務局覚知 (PCR検査) 数および症例登録数は北海道大学、東京大学、駒込病院が多かった。主治医から駒込病院事務局への相談件数は、事務局症例相談が19件、病理相談が18件であった。このうち症例相談の3件は web(Zoom)にて相談を行った。相談症例のうち4例 (S-304, S-337, S-344, S-352) は駒込病院脳神経内科に転院し、加療を行った。

結果 2. 令和3年度第 1 回 PML サーベイランス委員会 (6月) では20例、第 2 回 PML サーベイランス委員会 (7月) では30例の症例検討を行った。第三回 PML サーベイランス委員会 (11月) では28例、第四回 PML サーベイランス委員会 (令和4年1月) には20例を検討した。令和3年度 PML 病理小委員会 (6月) では6症例の検討を行った。

結果 3. PML 診療ガイドラインの改訂に向けて意見を集約した結果、CQ項目担当方法、文献の調べ方などの意見が収集された。

結果 4. 国立感染症研究所ウイルス二部との共同研究である血清抗 JCV 抗体測定 (ELISA 法) にて21症例28検体にて測定した結果、本 ELISA 法による測定値と、Stratify JCV による Antibody Index 値には強い正の相関関係があることが明らかになった。

D. 考察

近年 web 会議が発展した影響で、症例相談を従来のメール、セカンドオピニオン外来 (対面診療) のみならず、web (Zoom) でも行うことが可能となり、またサーベイランス委員会会議でも web 会議が中心となった。本年のサーベイランスの検討から、年間サーベイランス委員会の開催回数は4か月程度が妥当であり、また病理小委員会については、サーベイランス委員会病理症例検討へと移行してゆく方向となった。調査票の改訂、DVD による脳 MRI 画像の事前配布、薬剤性 PML の表記・診断と内容検討、BOX クラウドの活用、資料ファイル送付のセキュリティ問題、PML 画像のスコア化についても話し合われた。本 PML サーベイランスシステムを継続し、意見を収集してさらなる改善へと取り組んでゆく。また PML 診療ガイドラインの改訂に向けてさらに取り組んでゆく。国立感染症研究所での血清抗 JCV 抗体測定法は従来報告されている Stratify JCV による Antibody Index 値と強い相関があり、は今後のサーベイランスへの応用が期待される。

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てきている。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システムを改善してゆく。

[参考文献]

[雑誌]

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.

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

総括研究報告書参照

G.研究発表 (2021/4/1～2022/3/31 発表)

1.論文発表

[雑誌] なし

[書籍] なし

2.学会発表

- 1) 三浦義治.免疫抑制状態でみられる神経感染症.第62回日本神経学会総会学術大会,京都,2021年5月10日
- 2) 北原愛弓、藤田久美子、青山尚史、曾我一將、金成元、青木淳、鈴木基弘、 銭谷怜史、中道一生、三浦義治。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対するリツキサソ治療、臍帯血移植後に進行性多巣性白質脳症を発症し、進行した一例.第25回日本神経感染症学会総会・学術大会,名古屋,2021年10月1日
- 3) 藤田久美子,澤木俊興,青山尚史,鈴木基弘,銭谷怜史,船田信顕,中道一生,三浦義治。無筋症性皮膚筋炎治療中に失語と脳腫瘍性病変が出現し、脳生検にて definite PML と診断し、ミルタザピン単剤療法が有用であった1例.第25回日本神経感染症学会総会・学術大会,名古屋,2021年10月1日
- 4) 松田麻未、李天成、中西章、中道一生、齋藤誠、松浦知和、村松正道、三浦義治、鈴木哲朗、鈴木亮介.神経疾患患者血清の ELISA と中和試験による JC ポリオーマウイルス抗体測定. 第68回日本ウイルス学会学術集会,神戸,2021年11月16日

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

進行性多巣性白質脳症（PML）診療，1年間の進歩

研究分担者：雪竹基弘 国際医療福祉大学・福岡保険医療学部

研究要旨 2020年11月から2021年10月までに報告されたPMLの診断・治療に関する論文を中心に検索した。PMLの背景疾患は海外においてもHIV感染症が50%程度と減少し、本邦と同様に背景疾患が多彩になってきている。

薬剤関連PMLに関しては、ナタリズマブやフィンゴリモドのほか、本年度も新規病態修飾療法の薬剤でPMLが発生している。治療に関しては、昨年引き続き免疫チェックポイント阻害薬（PD-1阻害薬）の報告の他、JCV特異的T細胞による報告などがあった。

本研究の結果の多くが「進行性多巣性白質脳症（Progressive multifocal leukoencephalopathy :PML）診療ガイドライン2023」の内容に反映される。（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、Human Immunodeficiency Virus (HIV)感染者の増加や免疫抑制剤などの汎用、生物由来製品などの病態修飾療法によるPML発生など注目すべき疾患となっている¹⁾。本邦においてもナタリズマブ関連PMLは4名発生しており、フィンゴリモド関連PMLも本年度2名の新規発症があり、計7例の発生を認める。治療では画期的な治療法は確立していない。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。

B.研究方法

2020年11月から2021年10月に報告されたPMLに関する論文を、主にPubMedで検索した。

（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

PMLの背景疾患に関して海外はHIV感染症が85%程度を占めていたが、近年は50%程度と減少し、本邦と同様に背景疾患が多彩になってきている（図1）^{2,3)}。

多発性硬化症（multiple sclerosis: MS）にPMLを発症させる可能性がある病態修飾療法の薬剤の推移では、現在フマル酸が最多で使用されている（図2）。

ナタリズマブ関連PMLに関しては2021年7月31日現在、全世界で約233,126名に投与されており、873名（昨年度までで839名）のPML発生（MS:870, クローン病:3）が認められる。本邦でも3例の発症を認める。

（なお、2022年1月現在では4例となった）有病率は3.75/1000患者であり、死亡率は約24.0%である。

フィンゴリモドは2021年5月31日現在、全世界で約315,900名に投与されており、47名（昨年度までで38名）のPMLが発生している。有病率は0.149/1000患者である。死亡率は15.8%

（6/38）である。フィンゴリモド関連PMLに関しては国内で本年度3名の新規発生（合計8名、死亡1名）であり、日本人に多く発生していることが重要である。

フマル酸は2021年6月30日現在、全世界で約357,000名に投与されている。PMLは海外においてMS患者の12名に発症を認める（昨年度までMS:11名）。国内では現在までMS患者におけるフマル酸関連PMLの報告はない。

その他の薬剤として、オクレリズマブ、トシリズマブ、ポマリドミド、およびイデラリシブの報告があった。

オクレリズマブは海外においてMSの再発予防に承認されているヒト化抗CD20モノクローナル抗体製剤である。これまではナタリズマブもしくはフィンゴリモドからの切り替え後に9例のPML発症は認められていた（オクレリズマブ投与は1-2回）⁴⁾。2021年に先行した他の病態修飾薬投与がないオクレリズマブ投与MS患者におけるPMLの報告が出た。症例は78歳男性MS患者、オクレリズマブ投与2年後に意識障害と右同名半盲で発症。PML診断後、約1ヵ月で死亡している（図3）⁵⁾。

トシリズマブは抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体である。61歳の関節リウマチ患者でPML発症を認めている（発症時、メトトレキサート併用あり）。薬剤中止とメフロキン投与で回復している⁶⁾。

ポマリドミドはサリドマイドの誘導体であり、血管新生阻害作用と免疫調節作用を有する。多発性骨髄腫の患者でのPML発症がある⁷⁾。

イデラリシブは選択的phosphatidylinositol 3-kinase delta (PI3K δ) 阻害薬であり、慢性リンパ性白血病の2nd line 薬剤である。てんかん重積で発症したPMLの報告がある⁸⁾。

治療薬の可能性として昨年に引き続き免疫チェックポイント阻害薬の報告の他、JCV特異的T細胞による治療やInterleukin-15 superagonistを使用した報告があった。

ペムブロリズマブは免疫チェックポイント阻害薬（PD-1阻害薬）であり、悪性黒色腫、進行・再発の小細胞肺癌などに使用される。本年度は単回投与で効果を認めた2例報告があった（図4）⁹⁾。

JCV特異的T細胞を使用した報告では、非HIV-PML9例にAutologousもしくはallogenic JCV特異的T細胞ラインを使用し、5名が生存・良好な経過を認めた¹⁰⁾。また、非HIV-PML2例にallogenic BKウイルス特異的T細胞を使用し、

2名とも良好な経過を認めた報告もあった¹¹⁾。

Interleukin-15はnatural killer細胞とCD8+ memory T細胞の増殖と活性化に重要である。27歳男性、同種造血幹細胞移植後の白血病患者に発生したPML。Interleukin-15 superagonist投与で画像は一旦増悪するが、臨床は改善した¹²⁾。

D. 考察

1. 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。
2. 本年度は本邦で新たに2名のナタリズマブ関連PMLと2名のフィンゴリモド関連PMLの発生を認めた。フマル酸関連PMLは本邦では発生していないが、本年度も海外で1例の発症を認めている（MSで計12名）。フマル酸は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。
3. PML治療に関しては症例報告レベルだが新しい知見が出てきており、ガイドラインの改定において反映していく必要がある。

E. 結論

1. MSにおけるPMLは本邦で上梓されている新規病態修飾薬のどれもが引き起こす可能性があり、その使用頻度の増加から今後も注目していく必要がある。
2. 薬剤関連PMLの可能性として、オクレリズマブ、トシリズマブ、ポマリドミド、およびイデラリシブの報告があった。
3. 治療薬に関してはPD-1阻害薬のほか、JCV特異的T細胞やinterleukin-15 superagonistによる報告などがあった。

これらの知見は「診療ガイドラインの改訂」に有用である

[参考文献]

1. Yukitake M. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A comprehensive review. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 9:37-47,2018.
2. Cortese I, Reich DS, Nath A: Progressive multifocal leukoencephalopathy and the

- spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol.* 17:37-51, 2021.
3. 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) 診療ガイドライン 2020.厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「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」(編)
http://prion.umin.jp/guideline/pdf/guideline_PML_2020.pdf
 4. ECTRIMS Online Library. Clifford D. 09/12/19; 279330; P970.
<https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/279330/>
 5. Patel A, Sul J, Gordon ML, Steinklein J, Sanguinetti S, Pramanik B, Purohit D, Haroutunian V, Williamson A, Korálnik I, Harel A. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient With Progressive Multiple Sclerosis Treated With Ocrelizumab Monotherapy. *JAMA Neurol.* 78:736-740,2021.
 6. Anada M, Tohyama M, Oda Y, Kamoshima Y, Amino I, Nakano F, Miyazaki Y, Akimoto S, Minami N, Kikuchi S, Terae S, Niino M. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy during Tocilizumab Treatment for Rheumatoid Arthritis. *Intern Med.* 59:2053-2059,2020.
 7. Ueno H, Kikumoto M, Takebayashi Y, Ishibashi H, Takahashi T, Yasutomi H, Umemoto K, Nakamichi K, Saijo M, Ichinohe T, Maruyama H. Pomalidomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple myeloma: cortical susceptibility-weighted imaging hypointense findings prior to clinical deterioration. *J Neurovirol.* 26:452-455,2020.
 8. Vogrig A, Gigli GL, Nilo A, Pessa ME, Volpetti S, Pegolo E, Valente M. Epilepsia partialis continua revealing idelalisib-associated PML-IRIS: clinical and pathological features. *J Neurovirol.* 26:437-441,2020.
 9. Beudel M, Rövekamp F, van de Beek D, Brouwer M. Single-Dose Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 8:e1021,2021.
 10. Berzero G, Basso S, Stoppini L, Palermo A, Pichiecchio A, Paoletti M, Lucev F, Gerevini S, Rossi A, Vegezzi E, Diamanti L, Bini P, Gastaldi M, Delbue S, Perotti C, Seminari E, Faraci M, Luppi M, Baldanti F, Zecca M, Marchioni E, Comoli P. Adoptive Transfer of JC Virus-Specific T Lymphocytes for the Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 89:769-779,2021.
 11. Hopfner F, Möhn N, Eiz-Vesper B, Maecker-Kolhoff B, Gottlieb J, Blasczyk R, Mahmoudi N, Pars K, Adams O, Stangel M, Wattjes MP, Höglinger G, Skripuletz T. Allogeneic BK Virus-Specific T-Cell Treatment in 2 Patients With Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 8:e1020,2021.
 12. Oza A, Rettig MP, Powell P, O'Brien K, Clifford DB, Ritchey J, Gehrs L, Hollaway J, Major E, Fehniger TA, Miller CA, Soon-Shiong P, Rock A, DiPersio JF. Interleukin-15 superagonist (N-803) treatment of PML and JCV in a post-allogeneic hematopoietic stem cell transplant patient. *Blood Adv.* 4:2387-2391,2020.
- F.健康危険情報
総括研究報告書参照。

G.研究発表（2021/4/1～2022/3/31 発表）

1.論文発表

[雑誌]

なし.

[書籍]

- 1) 雪竹基弘. 進行性多巣性白質脳症 (PML) .
In.鈴木則宏. 脳神経内科学レビュー2022-'23.
東京：総合医学社, pp 341-346, 2022.

2.学会発表

- 1) 雪竹基弘. MS における薬剤関連 PML. 第
25 回日本神経感染症学会総会・学術大会.
名古屋市, 10 月 1 日, 2021 年.

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 (4枚)

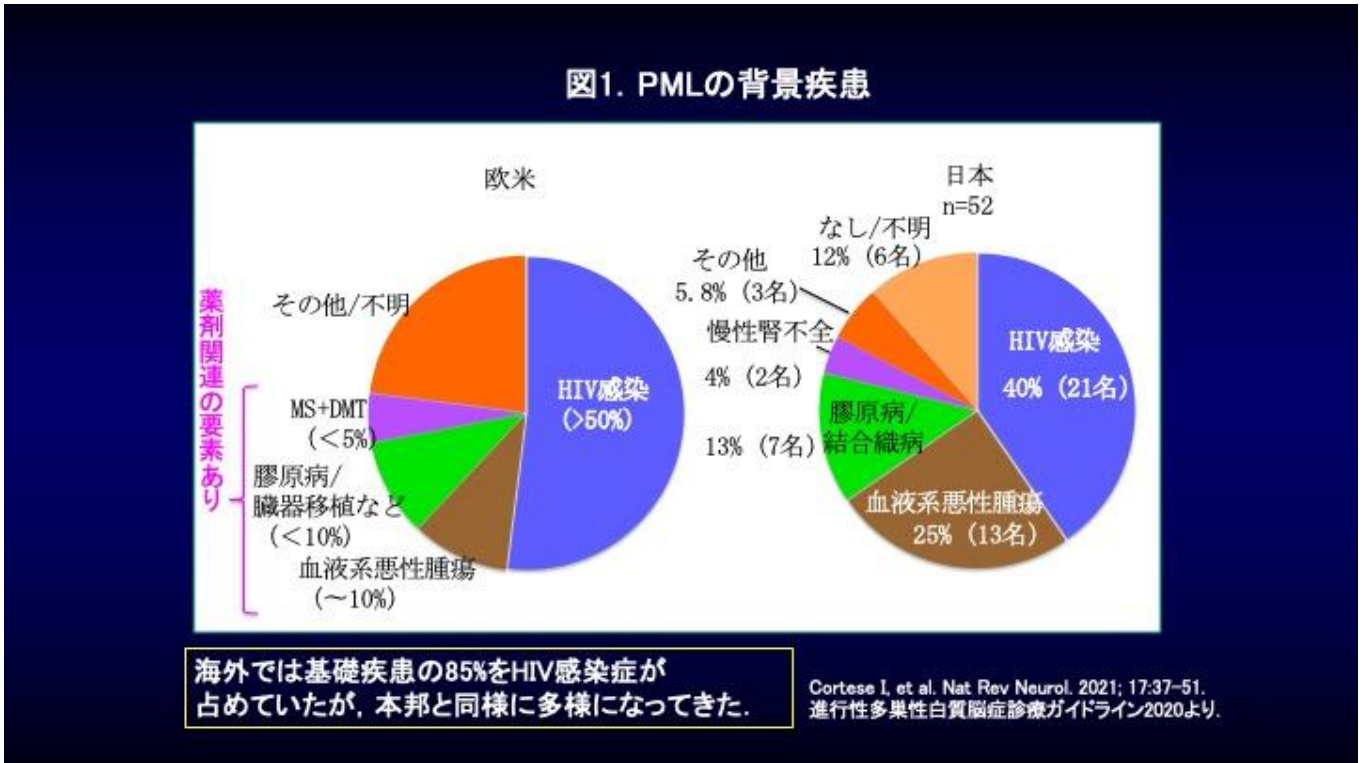


図3. PML with ocrelizumab monotherapy.

JAMA Neurology | Brief Report

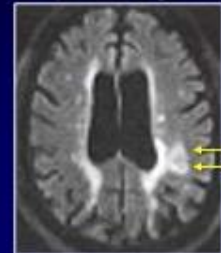
Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient With Progressive Multiple Sclerosis Treated With Ocrelizumab Monotherapy

Arpan Patel, MD; James Sul, MD; Marc L. Gordon, MD; Jared Steirlein, MD; Shayna Sanguinetti, MD; Bidyut Pramanik, MD; Dushyant Purohit, MD; Vahram Haroutanian, PhD; Alex Williamson, MD; Igor Koralnik, MD; Asaff Harel, MD, MSc

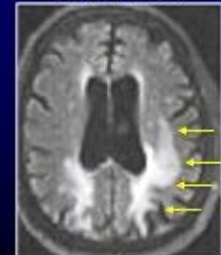
JAMA Neurology. Published online March 16, 2021.

78歳 男性MS患者, 他のDMT歴なし。
 オクレリズマブ投与2年後に意識障害と右同名半盲。
 末梢血リンパ球: 710 μ L, CD19+細胞: 1 μ L。
 CSF: 細胞数正常, 蛋白 207 mg/dL, OCB陽性。
 JCV DNA 1000 copies/mL。
 MRI: 左頭頂葉病変, mass effectなし(右図)。
 PML診断後, 約1ヵ月で死亡。
 剖検でPML病理所見あり。

MRI FLAIR画像
発症2週後



MRI FLAIR画像
発症8週後



3

図4. ペムブロリズマブとPML

Single-Dose Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Martijn Deutel, MD, PhD, Fleur Rozekamp, MD, Diederik van de Beek, MD, PhD, and Matthijs Struwer, MD, PhD

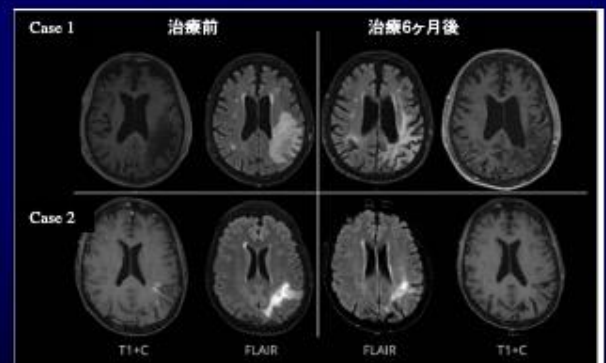
Correspondence
Dr. Struwer
m.j.deutel@amc.uva.nl

Neural Neuroimmunol Neuroinflamm 2021;8:e1021. doi:10.1212/NNI.0000000000001021

ペムブロリズマブ(キイトルーダ®)は免疫チェックポイント阻害薬(PD-1阻害薬)であり, 悪性黒色腫, 進行・再発の非小細胞肺癌などに使用される。2016年9月に日本でも承認された。

Case 1. 73歳 男性. 原疾患は原発性T細胞減少症. 症候性PML. CSF JCV DNAで診断. ペムブロリズマブによる治療を開始. 症状の増悪があり投与は1回のみ. その後, PMLは改善.

Case 2. 58歳 女性. 原疾患は多発筋炎と全身性強皮症でリツキシマブとアザチオプリンの治療歴あり. 症候性PML. CSF JCV DNAで診断. ペムブロリズマブによる治療を開始. 元疾患の軽度増悪があり投与は1回のみ. その後, PMLは改善.



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疫学

研究代表者：高尾昌樹	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
研究分担者：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：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
研究協力者：森紘一朗	東京都立駒込病院放射線診療科
研究分担者：中道一生	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究分担者：鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部第四室
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
研究分担者：山田正仁	九段坂病院内科
研究分担者：濱口 毅	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）
研究協力者：村松大輝	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脳神経内科
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
研究協力者：伊崎祥子	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：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：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	札幌東徳洲会病院病理診断科
研究協力者：奴久妻聡一	神戸市環境保健研究所感染症部

研究要旨 2016年12月から2022年1月までの期間にPMLが疑われた患者305例の情報を収集し、そのうち152例をPMLと判定した。男が77例（51%）、女が75例（49%）で、発病年齢の平均（中央値、最小-最大）は61（64、19-87）歳だった。2018年と2021年の発病者が29例（19%）と最も多く、2021年の罹患率は2.35（人口1000万人対年間）と昨年の報告を上回った。基礎疾患では血液疾患が54例（36%）と最も多く、膠原病が35例（23%）、固形がんが20例（13%）、HIV感染症が17例（11%）、人工透析が16例（11%）、臓器移植が16例（11%）であった。9例（6%）は、特異的基礎疾患が特定されなかった。多発性硬化症治療薬の副作用によりPMLを発病した者が11例（7%）登録されており、8例にFingolimod、3例にNatalizumabが投与されていた。症例数の増加とともに、今後はより正確な疫学像が把握できる。一方で、診断（判定）が非常に困難な症例も存在しており、診断精度の向上を含めた主治医への支援体制の構築が今後の課題である。

A.研究目的

進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy; PML）は、国内外で 1000 万人に 1 人が発病するきわめて稀な脱髄性疾患である。¹⁾²⁾ 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 は免疫不全患者に併発する疾患として知られていた。しかし近年では、多発性硬化症治療薬の Natalizumab や Fingolimod を始めとする分子標的薬、抗がん薬、免疫抑制薬の副作用として発病する例が国内外から報告されており、³⁾⁶⁾ 注目されるようになってきた。これらの薬剤の使用頻度の増加に伴い、今後は PML の国内発症例が増加すると予想されている。このような背景より、PML の発症動向の把握は重要な課題と認識されている。

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にある。

B.研究方法

（PML サーベイランス体制）

平成 27 年度に、PML 研究班〔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」が設立され、独自の疾病登録事業が発足した（PML サーベイランス事業）。本事業の目的は次の 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（全数把握）。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依頼される PML の特異的検査（JCV 検査）の情報が事務局に提供されるルート

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している。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が送付される。担当医には、患者調査票に加え、可能であれば個人情報除外した患者の病歴サマリーや検査結果（血液検査、髄液検査、MRI 検査など）の提供を依頼している。

収集された患者情報は、年 4 回開催される「PML サーベイランス委員会」において、現行の診断基準¹⁾²⁾に基づき詳細に検討される。PML と認定されればデータベースに登録される。委員会メンバーは、神経内科学をはじめ、放射線医学、神経病理学、疫学などの専門家構成されている。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、追跡調査（予後調査）を行っている。

（解析対象・解析方法）

2016 年 12 月から 2022 年 1 月までの期間に PML の発病が疑われた 305 例の患者がサーベイランス委員会で検討され、そのうち 152 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 152 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（承認 ID: 臨大 17-162 号）。

C.研究結果

PMLとして登録された152例のうち、男が77例（51%）、女が75例（49%）と同等であった。発病年齢の平均（中央値）は61歳（64歳）であり、最年少は19歳、最年長は87歳での発病だった。

発病者の年次推移では、2018年と2021年が29例（19%）で最も多く、2019年と2020年の26例（17%）がこれに続いた（図1）。PML発病者が最も多かった2021年の患者数（29例）を2020年の本邦の人口（2020年国勢調査：1億2339万8962人）で除して求めた罹患率は2.35（人口1000万人対年間）であり、昨年の報告（1.96）を上回った。

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19例（13%）で、北海道14例（9%）、大阪府12例（8%）、神奈川県、千葉県10例（7%）がこれに続いた（表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の診断基準¹⁾に基づく診断の確実度は、確実例が137例（90%）、ほぼ確実例が10例（7%）、疑い例が5例（3%）だった。確実例とほぼ確実例が97%を占めていた。脳生検が51例（34%）、剖検が10例（7%）に施行されており、全体の41%が病理学的にPMLと診断されていた。

PML発病者の基礎疾患は、血液疾患が54例（36%）と最も多かった（表2）。血液疾患のうち、悪性リンパ腫が30例（血液疾患全体の56%）と半数以上を占め、次いで多発性骨髄腫が10例（19%）であった。膠原病が35例（23%）、固形がんが20例（13%）、HIV感染症が17例（11%）、人工透析が16例（11%）、臓器移植が16例（11%）と、基礎疾患は多岐にわたっていた。免疫不全を来すその他の疾患は21例（14%）に上り、特発性CD4陽性リンパ球減少症が6例（その他の疾患全体の29%）を占めた。9例（6%）は免疫不全を来す特異的基礎疾患が特定されなかった。発性硬化症を基礎疾患に持つ者が11例（7%）登録されており、8例にFingolimod、3例にNatalizumabを投与されていた。BG-12（フマル酸ジメチル）が投与されていた症例は現段階では登録されていない。

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、2022年1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、罹患率は約0.9（人口1000万人対年間）だった。⁷⁾一方で、本研究においてPML発病者が最も多かった2021年の罹患率は2.35（人口1000万人対年間）であり、以前の調査の値を大きく上回った。ただし、本サーベイランス委員会は発足して間もないため、全国からの報告例が過小評価されている可能性はある。今後も患者情報の収集を継続することによって（全国の患者主治医への認知向上に伴って）、患者数および罹患率も本研究で報告した値よりも増加する可能性がある。画像検査技術の向上やJCV検査の精度向上に伴って、近年PMLが適切に診断されるようになったことも症例数増加に影響していると推察できる。

過去に行われた疫学調査⁷⁾では、基礎疾患はHIV感染症が21例と40%を占めており、血液系悪性腫瘍が13例（25%）、膠原病が7例（13%）であった。現在ではこの調査から20年近く経過しているが、基礎疾患の分布は当時と比較して大きく変化している。本研究における基礎疾患の分布は、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。このことは、HIV感染症以外の基礎疾患を持つ者がPMLを発病していることを示唆している。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がある。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にくく、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、さらなる症例の蓄積が期待される。

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、診断を判定している。患者情報が不足している場合は判定を保留し、追加情報を収集して再検討を行っている。この方法により、診断について高い妥当性が保証されている。第二の強みは、本研究は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（全数調査）。このため本サーベイランスは、医療機関特性によるバイアスが少ないデータを収集できている。

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あるという点である。この点については、今後もサーベイランスを継続し、症例を蓄積していくことで解決できよう。ただ、本研究は現段階で過去の疫学調査⁷⁾で把握した患者数を上回っており、以前と比較すると本邦の PML の疫学像の概ね把握できていると推察できる。第二の研究限界は、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とり、患者情報を収集していく必要がある。

E. 結論

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) 三浦義治. 進行性多巣性白質脳症(JC ウィルス) *Clinical Neuroscience*. 38: 1251-1254. 2020.
- 3) 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.

- 4) Calic Z, Cappelen-Smith C, Hodgkinson SJ, et al. treatment 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.
- 5) 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.
- 6) Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord*. 3: 419-430. 2014.
- 7) 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.227-232,2004

F.健康危険情報

総括研究報告書参照。

G.研究発表（2021/4/1～2022/3/31 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

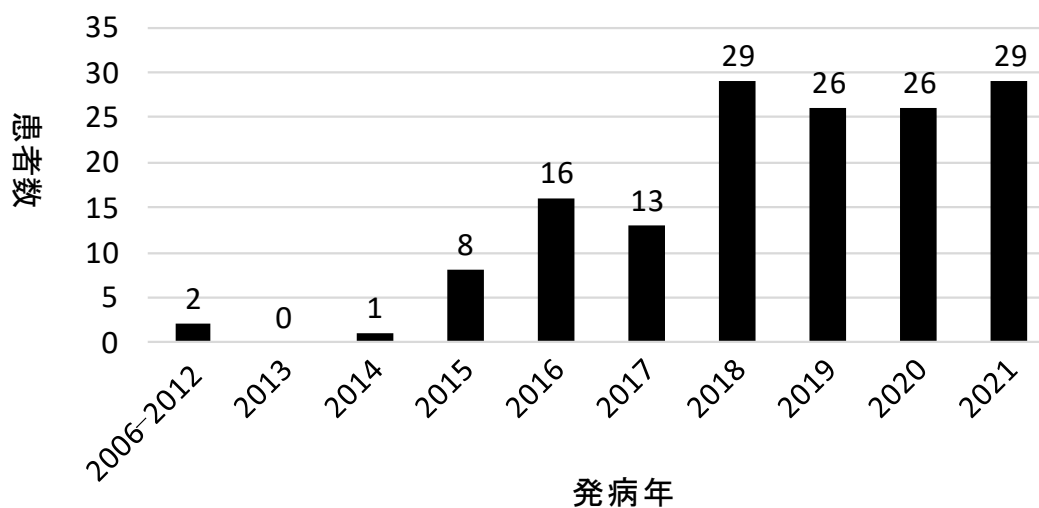
2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

【図1】 PML 発病者数の推移 (N=152)



NOTE: 発病年不明が2症例あり, それらは分析から除外した.

【表1】 PML 発病者の居住地の都道府県別集計：上位10都道府県

	居住地	患者数	(%)
1	東京	19	(13)
2	北海道	14	(9)
3	大阪	12	(8)
4	神奈川	10	(7)
5	千葉	10	(7)
6	愛知	9	(6)
7	新潟	6	(5)
8	岡山	5	(4)
9	香川	5	(3)
10	兵庫	5	(3)

【表2】 PML 発病者の基礎疾患* (N=152)

基礎疾患	患者数	(%)
血液疾患 ¹⁾	54	(36)
膠原病	35	(23)
固形がん	20	(13)
HIV感染症	17	(11)
人工透析	16	(11)
臓器移植	16	(11)
多発性硬化症 ²⁾	11	(7)
免疫不全を来す その他の疾患	21	(14)
基礎疾患 なし	9	(6)

* 基礎疾患は重複する場合があります, 合計は N=152 (および100%) を超える.

1) 悪性リンパ腫が最多の 30例 (血液疾患全体の56%) .

2) 8例にFingolimod投与歴, 3例にNatalizumab投与例歴あり.

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
佐藤由子 国立感染症研究所感染病理部
片野晴隆 国立感染症研究所感染病理部
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) 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、1988 年から 2021 年 12 月末までに 91 例が PML と確定された。2021 年は 13 例の検索依頼があり、3 例で PML と確定された。3 例の基礎疾患は全身性エリテマトーデス (SLE)、慢性関節リウマチ、肺深在性真菌症および前立腺癌の各 1 例であった。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、1988 年から 2021 年 12 月末までの全 159 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

こと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159症例中、91例でPML確定に至った。2021年は13例の検索依頼があり、3例でPML確定となった。2021年の13例については、脳生検検体からの解析が12例、剖検検体からの解析が1例で、PML確定時の年齢は平均68.0歳であり、基礎疾患ではSLE、慢性関節リウマチ、肺深在性真菌症および前立腺癌が各1例であったが、多発性硬化症でのナタリズマブあるいはフィンゴリモー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2021年は、検索依頼13例中の12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背景疾患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 91 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。

[参考文献]

[雑誌]

なし

[書籍]

なし

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表 (2021/4/1~2022/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) Tatsuya Fukumoto, Yasuhiro Sakashita, Fumiaki Katada, Ryoko Takeuchi, Ryosuke Miyamoto, Yuishin Izumi, Susumu Sato, Hidehiro Shibayama, Kenta Takahashi, Tadaki Suzuki, Kazuo Nakamichi, Shigeo Murayama, and Toshio Fukutake. “Burnt-out” progressive multifocal leukoencephalopathy in idiopathic CD4+ lymphocytopenia. *Neuropathology*. 41(6):484-488, 2021.
- 2) Mita Sakuraba, Shinji Watanabe, Yasuhiro Nishiyama, Kenta Takahashi, Kazuo Nakamichi, Mikito Suzuki, Takashi Nawata, Kota Komai, Takahisa Gono, Mitsuhiro Takeno, Tadaki Suzuki, Kazumi Kimura, Masataka Kuwana. Infratentorial onset of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systematic lupus erythematosus complicated with lymphoma: a case report. *Mod Rheumatol Case Rep*. 5(2):272-277, 2021.

[書籍]

- 1) 高橋健太, 鈴木忠樹. 神経感染症の病理. 医学のあゆみ 第 277 巻 1 号 脳・神経系の感染症 診断と治療の最前線. 山田正仁 企画. 東京, 医歯薬出版株式会社, pp 4-9, 2021 年.
2. 学会発表
 - 1) Kenta Takahashi, Yuko Sato, Tsuyoshi Sekizuka, Makoto Kuroda, Tadaki Suzuki, Hideki

Hasegawa, Harutaka Katano. JC polyomavirus-encoded microRNAs in progressive multifocal leukoencephalopathy tissues. 第 62 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 5/27-29, 2021 年.

- 2) 高橋健太, 佐藤由子, 関塚剛史, 黒田誠, 鈴木忠樹, 長谷川秀樹, 片野晴隆. 進行性多巣性白質脳症組織における JC ポリオーマウイルスが産生するマイクロ RNA の解析. 第 110 回日本病理学会総会, 東京, 4/22-24, 2021 年.

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。

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 ハラダマサフミ 徳島大学医歯薬学研究部放射線医学分野

Masafumi Harada, Department of Radiology, Tokushima University

研究協力者：森 紘一朗 モリコウイチロウ 都立駒込病院診療放射線科

Kouitirou Mori Department of Radiology, Komagome Metropolitan Hospital

藤田浩司 フジタコウジ 徳島大学病院神経内科

Kouji Fujita, Department of Neurology, Tokushima University Hospital

研究要旨 PML サーベイランス症例の画像をデータベース化し、その特徴を抽出して、診断基準やガイドラインの向上をはかることを目的とする。PML の特徴と考えられた所見をスコア化し、定量的に評価をおこなう。これにより診断精度の向上を図り、治療選択への有用性も検討する。

A. 研究目的

多巣性白質脳症(PML)の画像の特徴について、これまでに古典的症例と生物由来製品や IRIS における非典型的 PML の違いを含めて評価を行った。MRI による形態的評価について項目を抽出し、その有用性について検討した。これにより、定量的評価を行い、診断能向上をはかることが目的である。

B. 研究方法

これまでの検討から、PML について古典的症例と IRIS を伴う症例に区別し、画像の特徴をまとめてスコア化するための項目を抽出した。これらの所見から、PML に特徴的な陽性所見と陰性所見について区別し、項目化してスコアシートを作成し、その診断能について評価した。

(倫理面への配慮)

サーベイランス症例の画像は、個人が特定できないように匿名化を行って、供覧する。その他の個人情報も匿名化を行って利用する。これらのデータはアクセス制限を設定して許可された研究者のみが閲覧できるように設定されたサーバーに保存して、共同の閲覧ソフトを利用して評価した。

C. 研究結果

これまでのサーベイランス症例の検討から古典的PML所見と非典型的PML所見の特徴を区別してまとめた。両者に共通する所見は、T2強調像あるいはFLAIR像において皮質下を含む単発あるいは多発の白質高信号である。古典的PML所見の特徴は、1)造影効果無し、2)mass効果無し、3)深部白質病変に乏しい、4)punctate patternに乏しいことである。一方非典型的PML所見の特徴は、1)造影効果あり、2)mass効果あり、3)深部白質病変あり、4)punctate patternあり、である。

以上より、画像のスコア項目としては、下記を抽出した。

1)FLAIR高信号の有無、2)T2WI高信号(すりガラス状/微小嚢胞)の有無、3)T2WI病変内 graduationの有無、4)T1WI低信号(虫食い状/空胞化)の有無、5)T1WI病変内 graduationの有無、6)DWI辺縁高信号の有無、7)ADC低下の有無、8)mass effectの有無、9)Gd増強効果の有無、10)浮腫の有無、11)大脳皮質下白質病変の有無、12)深部白質側の辺縁不明瞭化の有無、13)病変の不整形、14)多発病変、15)左右非対称性の有無、16)経時的病変の拡大の有無、17)経時的病変融合の有無の17項目である。

これまでの検討では、古典的所見については、6)DWI辺縁高信号と12)深部白質側の辺縁不明瞭化の特異性が高い傾向を認めた。また、3)T2WI病変の**graduation**も有用と考えられた。IRIS症例においては、4)**punctate pattern**の特異度が高い傾向が見られた。

D. 考察

古典的な PML 病変と IRIS を伴う病変とで、画像所見の特徴が異なり、両者について項目における異なる重み付けを行うことで、定量的に鑑別が可能と考えられた。

E. 結論

PML における病変の MRI 所見について定量的なスコア化によって、より客観的に評価が可能と考えられた。

[参考文献]

[雑誌]

- 1) Shah R, Bag AK, Chpman PR, Cure JK. Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clinical Radiology* 65: 431-439, 2010
- 2) Sahraian MA, Radue E-W, Eshaghi A, Besliu S, Minagar A. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a review of the neuroimaging features and differential diagnosis. *Eur J Neurology*19: 1060-1069, 2012
- 3) Fournier A, Martin-Blondel G, Lechapt-Zalchman E, Dina J, Kazemi A, Verdon R et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome unmasking or worsening AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy: A literature review. *Front Immunol* 8: 577, 2017
- 4) Hodel J, Darchis C, Outteryck O, Verclytte S, Deramecourt V, Lacour A, et al. Punctate pattern: A promising imaging marker for the diagnosis of natalizumab-associated PML. *Neurology* 86: 1516-1523, 2017

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表 (2021/4/1～2022/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]

なし。

[書籍]

なし。

2. 学会発表

- 1) 原田雅史、多発性硬化症の診断と治療経過における画像の注意点：PML の早期診断を目指して、愛知、10月1日、2021年

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。

進行性多巣性白質脳症回復患者の長期画像変化

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：小野大介 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野

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 進行性多巣性白質脳症(PML)に対する認識が高まるにつれて早期発見、治療介入により予後良好の症例が増えている。PML 病変の治癒過程の画像的、病理学的メカニズムの解明は、病態、治療反応性、予後を考える上で重要であるが、治癒過程に関する報告は乏しい。本研究では背景に脳疾患がない PML 回復患者の長期画像変化を解析することで、PML 病変の治癒過程を明らかにすることを目的とした。本学における PML 例のうち、背景に脳疾患がなく治療により治癒し長期フォローしている 2 症例の MRI 画像を解析した。病巣と大脳半球の面積の変化から、PML の長期画像変化を病変拡大期、病変縮小期、治療後萎縮期の 3 つに分類し、脳 MRI 画像を横断面の面積で経時的に比較解析した。病変拡大期では治療後平均 42 日まで、平均 6.2%/月の変化率で病変は拡大し、その間、神経症状、造影効果、DWI 高信号が改善し始めた。病変縮小期では T2 延長病変は平均 3.3%/月縮小した。治療後萎縮期では平均 6.5 年の無再発観察中も白質主体の脳萎縮は平均 0.08%/月のペースで緩やかに進行した。PML 病変の治癒過程では、治療開始後早期に造影効果消失が起こり、その後病変が縮小する。治療後は神経所見の増悪を伴わず、病巣部位において緩徐に白質主体の萎縮が進行する。

A.研究目的

進行性多巣性白質脳症(PML)に対する認識が高まるにつれて早期発見、治療介入により予後良好の PML 症例が増えている。PML 病変の治癒過程の画像的、病理学的メカニズムの解明は、病態、治療反応性、予後を考える上で重要であるが、治癒過程に関する報告は乏しい。また、多くの PML 回復例が多発性硬化症を背景にしたものであるため、他の疾患における PML 脳の長期画像変化はその病態を考える上で重要である。

本研究では背景に脳疾患がない PML 回復患者の長期画像変化を解析することで、PML 病変の治癒過程を明らかにすることを目的とした。

B.研究方法

本学における PML 例のうち、背景に脳疾患がなく治療により治癒し長期フォローしている 2 症例の MRI 画像の横断面の病巣面積を比

較解析した。病巣の変化と脳萎縮の程度を調べるため、各患者における最大病変について、同一断面の軸位 FLAIR 像での病巣と大脳半球の面積を測定し、頭蓋内面積で標準化し経時的な変化を病変・大脳白質の増大する割合と縮小する割合を算出して解析した。

(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。

C.研究結果

[症例 1] 43 歳女性。遅発性複合免疫不全症を背景に自己免疫性溶血性貧血に対してプレドニゾロン内服中に右片麻痺を呈し、左大脳白質を主体とした PML を発症した。ステロイドパルス療法、メフロキン、ミルタザピンで加療したところ、治療開始第 43 日まで左前頭葉白質

主体の T2 延長病変は拡大した。第 55 日、左前頭葉白質の造影効果が消失した。第 80 日頃より右片麻痺症状が改善した。第 284 日より T2 延長病変は縮小し始め、白質の萎縮が観察された。第 1070 日まで緩徐に白質主体の萎縮が進行した。

[症例 2] 60 歳男性。8 年前に濾胞リンパ腫に対して化学療法後、再発したが長期間増大なくフォロー中に亜急性進行性の認知機能障害を呈し、両側頭頂葉白質主体の PML を発症した。リスペリドン、シタラビン、メフロキン、ミルタザピンで加療したところ、治療開始第 16 日まで両側頭頂葉白質主体の T2 延長病変は拡大した。第 20 日頃より認知機能は改善した。第 37 日には左頭頂葉白質辺縁の造影効果は改善し、同皮質に沿って認めた DWI 高信号は消失した。第 41 日より T2 延長病変は縮小し始め、第 895 日まで病変部の萎縮は進行した。両症例とも T1 短縮を伴う白質を主体としたな広範な脳萎縮を認めたが、軽度の後遺症を残すのみで再発なく経過した。

病巣と大脳半球の面積の変化から、PML の長期画像変化を病変拡大期、病変縮小期、治療後萎縮期の 3 つに分類した。病変拡大期では治療後平均 42 日まで、平均 6.2%/月の変化率で病変は拡大し、その間、神経症状、造影効果、DWI 高信号が改善し始めた。病変縮小期では T2 延長病変は平均 3.3%/月縮小した。治療後萎縮期では平均 6.5 年の無再発観察中も白質主体の脳萎縮は平均 0.08%/月のペースで緩やかに進行した。

D. 考察

本研究では PML の治療後、神経機能が良好に回復しているにもかかわらず、白質主体の脳萎縮が進行していた。多発性硬化症 (MS) では、平均年 0.5% 脳容積が減少し、機能低下の程度と相関すると報告されている (文献 1、2)。PML における脳萎縮と機能予後を論じた文献は検索の限りなく、本研究で萎縮が進行しているにもかかわらず機能予後が保たれていた機序は不明であるが、感染部位のオリゴデンドロサイトやアストロサイトの変性と同時に、脳の予備能が賦活化されている可能性を推測する。

また、MS に PML を合併し治療後に脳萎縮

をきたした場合、MS による脳萎縮か PML の治療後の変化なのか鑑別が臨床的に重要になる。本研究から機能低下の有無と、病変部に限定した萎縮か、が鑑別に有用である可能性がある。

PML 病変の治療過程において、造影効果及び DWI 高信号の改善は、T2 延長病変縮小に先行して観察された。T2 高信号病変辺縁部の DWI 高信号および造影効果は予後良好例における JCV に対する正常な免疫反応と考えられる (文献 3)。それらの消失は免疫反応が終息しつつあることが示唆され、治療反応性のメルクマールとなる可能性がある。

E. 結論

PML 病変の治療過程では、治療開始後早期に造影効果消失が起こり、その後病変が縮小する。治療後は神経所見の増悪を伴わず緩徐に白質主体の萎縮が進行する。

[参考文献]

- 1) De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, Rovaris M, Sormani MP, Barkhof F, Korteweg T, Enzinger C, Fazekas F, Calabrese M, Dinacci D, Tedeschi G, Gass A, Montalban X, Rovira A, Thompson A, Comi G, Miller DH, Filippi M. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology*. 2010; 8;74:1868-76.
- 2) De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, Bartolozzi ML, Battaglini M, Baldini M, Portaccio E, Amato MP, Sormani MP. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:93-9.
- 3) Sanjo N, Kina S, Shishido-Hara Y, Nose Y, Ishibashi S, Fukuda T, Maehara T, Eishi Y, Mizusawa H, Yokota T. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Balanced CD4/CD8 T-Cell Infiltration and Good Response to Mefloquine Treatment. *Intern Med* 2016;55:1631-1635.

F. 健康危険情報

なし

G.研究発表 (2021/4/1~2022/3/31 発表)

1.論文発表

[雑誌]

- 1) 能勢裕里江、三條伸夫. 脳表へモジデリン沈着症の治療. 神経治療学会誌, 38(2), 107-111, 2021.
- 2) 三條伸夫. 多発性硬化症の疾患修飾薬と進行性多巣性白質脳症. シンポジウム 13 : MS 治療と神経保護. 神経治療学会誌. In press.
- 3) Nobuo Sanjo, Yurie Nose, Shouhei Miyamoto, Yukiko Shishido-Hara, Tatsuya Saito, Tetsuya Fukuda, Kurara Yamamoto, Daisuke Kobayashi, Takanori Yokota. Early pathological JC virus lesions in a patient without MRI-based indication. Internal Medicine 60, 1279-1282, 2021.
- 4) Takayuki Kuroda, Miho Akaza, Kazunori Miki, Shoko Fujii, Yousuke Yagi, Tadashi Kanouchi, Nobuo Sanjo, Kazutaka Sumita, Takanori Yokota. Sacral dural arteriovenous fistula mimicking multiple mononeuropathy. Clinical Neurology and Neurosurgery 2021; in press
- 5) Kana Tamaki, Yoichiro Nishida, Nobuo Sanjo, Takanori Yokota. A patient with generalized myasthenia gravis facing an impending crisis triggered by early fast-acting treatment. Clinical and Experimental Neuroimmunology 2021; in press
- 6) Sunao Takahashi, Nobuo Sanjo, Shohei Miyamoto, Takaaki Hattori, Jun Oyama, Ukihide Tateishi, Takanori Yokota. Width of the third ventricle as a highly-sensitive biomarker in chronic progressive neuro-Behçet's disease. Journal of the Neurological Sciences 421, 117284, 2021.
- 7) Yurie Nose, Ikuko Uwano, Ukihide Tateishi, Makoto Sasaki, Takanori Yokota, Nobuo Sanjo. Quantitative clinical and radiological recovery in post-operative patients with superficial siderosis by an iron chelator. Journal of Neurology 2021, in press
- 8) Masaaki Niino, Shoko Fukumoto, Tatsusada Okuno, Nobuo Sanjo, Hikoaki Fukaura, Masahiro Mori, Takashi Ohashi, Hideyuki Takeuchi, Yuko Shimizu, Juichi Fujimori, Izumi

Kawachi, Jun-ichi Kira, Eri Takahashi, Yusei Miyazaki, Nobuhiro Mifune. Correlation of the Symbol Digit Modalities Test with the Quality of Life and Depression in Japanese Patients with Multiple Sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders 57, 103427, 2022

- 9) Kaori Taniguchi, Fumiko Yamamoto, Akiko Amamo, Akira Tamaoka, Nobuo Sanjo, Takanori Yokota, Fuyuki Kametani, Wataru Araki. Amyloid- β oligomers interact with NMDA receptors containing GluN2B subunits and metabotropic glutamate receptor 1 in primary cortical neurons: Relevance to the synapse pathology of Alzheimer's disease. Neuroscience Research 2022, in press

[書籍]

- 1) 松林泰毅、三條伸夫. 7 節 プリオン病・クロイツフェルト・ヤコブ病. 第 4 章 神経変性疾患、精神疾患の発症原因となる変異遺伝子・タンパク質とその診断・治療への活用 In: 疾患の原因遺伝子・タンパク質の解析と診断/治療技術の開発. 技術情報協会, 2021, pp
- 2) 平田浩聖、三條伸夫. 脳脊髄液検査における腰椎穿刺の手技とポイント. Part3: アルツハイマー病の症候と診断. アルツハイマー病治療の新たなストラテジー. 先端医学社. In press
- 3) 小野大介、三條伸夫. 進行性多巣性白質脳症. 脳科学事典, under construction
- 4) 三條伸夫 (監修). 亜急性硬化性全脳炎. BIG DOC 家庭医学大全科 (七訂版). 研友企画. In press.

2.学会発表

- 1) 横手裕明, 宮崎雄生, 融衆太, 西田陽一郎, 服部高明, 新野正明, 三條伸夫, 横田隆徳. 多発性硬化症の治療戦略は重症度及び視床容積と関連している. 第 62 回日本神経学会学術大会(口演). 京都, 5 月 20 日, 2021 年
- 2) 村松大輝, 濱口 毅, 篠原もえ子, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 佐藤

- 克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討. 第 62 回日本神経学会学術大会(ポスター). 京都, 5 月 20 日, 2021 年
- 3) 小野大輔, 三條伸夫, 横田隆徳. PML 治癒症例におけるメフロキン中止基準およびフォロー方針. 第 62 回日本神経学会学術大会(口演). 京都, 5 月 21 日, 2021 年.
- 4) Yurie Nose, Ikuko Uwano, Ukihide Tateishi, Makoto Sasaki, Takanori Yokota, Nobuo Sanjo. Clinical and radiological efficacy of deferiprone in post-operative superficial siderosis. 第 62 回日本神経学会学術大会(ポスター). 京都, 5 月 20 日, 2021 年.
- 5) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討. 第 62 回日本神経学会学術大会(ポスター). 京都, 5 月 20 日, 2021 年.
- 6) 藤野真樹, 石黒太郎, 八木洋輔, 西田陽一郎, 三條伸夫, 横田隆徳. 典型的 CIDP で発症し IVIg では効果不十分となり長期 PE 維持療法を要した治療難渋例 4 例の臨床的検討. 第 33 回日本神経免疫学会学術集会. 佐賀. 2021 年 10 月 21-22 日
- 7) 三條伸夫, 能勢裕里江, 上野育子, 立石宇貴秀, 佐々木真理, 横田隆徳. 硬膜瘻孔閉鎖術後の脳表ヘモジデリン沈着症に対する鉄キレート剤の有効性評価. 第 39 回日本神経治療学会学術集会. 津. 10 月 29 日.
- 8) 天野晶子, 三條伸夫, 安楽泰孝, 中木戸誠, 松原悦朗, 永田哲也, 西田陽一郎, 荒木亘, 津本浩平, 片岡一則, 横田隆徳. ナノミセル内包型抗 A β オリゴマー抗体におけるピログルタミル化 A β 減少効果. 第 8 回日本アミロイドーシス学会学術集会. 東京. 2021 年 11 月 19 日
- 9) 天野晶子, 三條伸夫, 安楽泰孝, 中木戸誠, 松原悦朗, 永田哲也, 西田陽一郎, 荒木亘, 津本浩平, 片岡一則, 横田隆徳. ナノミセル内包型抗 A β オリゴマー抗体投与によるアルツハイマー病態改善効果. 第 40 回日本認知症学会学術集会. 東京. 2021 年 11 月 26-28 日.

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

薬剤関連進行性多巣性白質脳症の発症頻度、病態、治療の実態

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

研究要旨：

多発性硬化症に対する Disease modifying drugs (DMD) 治療をはじめとする薬剤関連進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の発生頻度について明らかとすることを目的とし、DMD を含む薬剤関連 PML について症例報告、文献レビューを行いながら症例を蓄積し、頻度・病態・治療の実態についての検討を続けた。

A.研究目的

薬剤関連進行性多巣性白質脳症の発症頻度、病態、治療の実態について新たな知見を報告することを目的とする。

B.研究方法

DMD を含む薬剤関連 PML について症例報告、文献レビューを行い、DMD による再発予防治療を行っている多発性硬化症の症例における薬剤関連 PML の発生頻度、それにかかわる臨床的特徴について検討する。

(倫理面への配慮) 該当なし

C.研究結果

DMD を含む薬剤関連 PML について症例報告、文献レビューを行い、PML 診療ガイドライン 2020 において CQ4-3. 薬剤関連 PML の治療は「どうするのか?」をまとめた。以下が示された。

1) Natalizumab 関連 PML の治療：薬剤中止と血液浄化療法 (PP) が有効、2) Fingolimod 関連 PML の治療：治療は薬剤投与の中止、塩酸メフロキン、ミルタザピンによる有効性の報告がある、3) 無症候性 PML の段階で治療を開始することが望まれる、4) PP は免疫再構築症候群を来し、機能障害が増悪する可能性がある。今後も DMD を含む薬剤関連 PML について症例蓄積・報告、文献レビューを続ける。

D.考察 E.結論

今後も DMD を含む薬剤関連 PML について症例報告、文献レビューを行いながら症例を蓄積し頻度・病態・治療の実態について検討し、ガイドライン等にまとめる。

[参考文献]

[雑誌]

1) Berger JR. Classifying PML Risk With Disease Modifying Therapies. *Mult Scler Relat Disord* 12: 59-63, 2017

F.健康危険情報

該当なし

G.研究発表 (2017/4/1～2021/3/31 発表)

1.論文発表

1) 野村 恭一. 進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン 2020 暫定版 CQ4-3. 薬剤関連 PML の治療は「どうするのか?」. 38-41, 2019

2.学会発表

1) 池田 桂, 中里 良彦, 横山 立, 大田 一路, 高橋 一司, 石澤 圭介, 野村 恭一, 山元 敏正. 自己免疫性溶血性貧血に対して低用量ステロイド内服中に発症した進行性多巣性白質脳症の 78 歳女性. 第 230 回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, 9 月 7 日, 2019

2) 三浦 義治, 小佐見 光樹, 阿江 竜介, 中村 好一, 濱口 毅, 中道 一生, 高橋 健太, 鈴木 忠樹, 高橋 和也, 雪竹 基弘, 野村 恭一, 原田 雅史, 三條 伸夫, 船田 信顕, 岸田 修二, 西條 政幸, 水澤 英洋, 山田 正仁. 日本国内発症進行性多巣性白質脳症患者の疫学調査と解析. 第60回日本神経学会学術大会, 大阪, 5月23日, 2018

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
該当なし

多発性硬化症疾患修飾薬関連 PML の詳細データ収集

研究分担者：高橋 和也（国立病院機構 医王病院）

研究要旨 2021年にサーベランス委員会で確定された国内発症フィンゴリモド関連 PML2 症例の詳細な情報を収集するため現地訪問調査およびメールでのデータ収集を行った。全例 40 歳以上 2 年以上の長期フィンゴリモド服用例であり二次進行型であった。既報の特徴と同様であった。

A. 研究目的

薬剤誘発性進行性多巣性白質脳症（PML）の詳細情報を検討し、サーベランス質問用紙の改定、および次期ガイドラインで薬剤誘発性 PML の項目を改定する。

B. 研究方法

PML サーベランス登録用臨床調査票を元に現地訪問を行い、電子カルテから臨床調査票にはない多発性硬化症の詳細な臨床情報やリンパ球数の変動などを調べた。コロナ禍で方言が難しい場合はメールで情報を収集した。

（倫理面への配慮）

サーベランス情報の収集について文書同意を得、個人名、生活地域などの情報を削除したのち登録番号でのみ情報を管理し、サーベランス委員会事務局でデータを一括管理される。

C. 研究結果

2021年にサーベランス委員会で確定された本邦 7 例目のフィンゴリモド関連 PML 症例の現地調査が終了した。本邦 6 例目はメールでデータを収集した。多発性硬化症（MS）の罹病期間は 2 症例とも 15 年以上で二次進行型であった。フィンゴリモド投与期間は 100 ヶ月以上であった。髄液検査は正常であった。7 例目は発症から確定診断までに時間がかかったために PML の進行が進んでいた。

D. 考察

本邦のフィンゴリモド関連 PML 症例は 2022 年 3 月時点で 8 例となっており他国と比べ明らかに発生率が高い。本邦 6,7 例目は、MS のタイプ、年齢、フィンゴリモド投与期間など既報のリスク因子を有していた。PML 症状は本邦発症例に特徴的なものではなく他国からの報告と同様であり、本邦において発症率が高いのは宿主側に大きな要因があると考えられる。さらに 7 例目では確定診断までに相当期間経過し症状が著明に悪化していた。発症リスク要因の検索と共に早期確定診断のための指標が必要と考えられる。

E. 結論

報告例の PML 臨床像は海外で報告されているものとほぼ同様であった。発症リスク要因の検索と共に早期確定診断のための指標が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表（2021/4/1～2022/3/31 発表）

1. 論文発表

[雑誌] なし

[書籍] 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

多発性硬化症治療合併症としての進行性多巣性白質脳症 に関する臨床研究

研究分担者：中原仁 慶應義塾大学 医学部

研究要旨 多発性硬化症（MS）の疾患修飾薬使用によって惹起される、進行性多巣性白質脳症（PML）の実態のうち、フィンゴリモドが関連した事例を調査したところ、これまで本邦において 5 例の PML 発症が確認された。リスク因子は明らかではないが、フィンゴリモドの平均投与期間は 4 年 4 ヶ月であり、長い投与期間が PML 発症に関与している可能性が考えられ、JC ウイルス既感染例において、一定期間以上フィンゴリモド使用時には、定期的な MRI モニタリングなどを検討しても良いと考えられる。

A. 研究目的

本邦において多発性硬化症（multiple sclerosis; MS）の疾患修飾薬使用によって惹起される、進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy; PML）の実態を調査し、本邦における同症予防において必要な追加対策を検討し提示する。

B. 研究方法

本邦では MS に対するフィンゴリモドやナタリズマブ治療に合併する PML 確定症例が少なくともそれぞれ 8 例、5 例が確認されている。本研究においては、本邦において MS の治療合併症として今後発症する PML 症例につき、サーベイランス情報を追跡する（主治医の協力を得て、診療情報を確認し分析することによりその臨床実態を確認し、既報と照らし合わせ、本邦における PML 発症予防に講ずべき対策案を検討提示する。

（倫理面への配慮）

慶應義塾大学医学部の倫理審査を受審した上で、該当者の文書による同意を得て、法律その他関連法規を遵守した上で実施する。

C. 研究結果

フィンゴリモド関連 PML の 7 例目までの症例解析では、30 歳代 1 例を含む幅広い年齢層でそ

の発症が認められ、MS の平均罹患期間は 22.3 年であった。被疑薬であるフィンゴリモドの平均投与期間は 6 年 1 ヶ月で、最短は 2 年 5 ヶ月であった。グローバルデータにおいても発症者の 95.6% が 2 年以上の治療歴があることが確認された。日本ではグローバルに比してフィンゴリモド関連 PML の発生率が高い可能性が示唆された。

D. 考察

国内の全例が、グローバルの 95.6% が、フィンゴリモドを 2 年以上投与した後に PML 発症が確認されている。投与期間以外に現時点で明らかになりリスク因子は同定されていない。ナタリズマブ関連 PML においては高リスク群は 3~4 ヶ月毎に PML のアクティブサーベイランスを行うことが推奨されている。フィンゴリモド関連 PML とナタリズマブ関連 PML に臨床上的差異は明確ではない。

E. 結論

フィンゴリモドを 2 年以上使用している場合、ナタリズマブに準じて、定期的な（3~4 ヶ月毎の）MRI モニタリングを行うことが推奨される。

[参考文献]

[雑誌]

- 1) Jin Nakahara. Three cases of non-carryover fingolimod-PML: Is the risk in Japan increased. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 6:e559, 2019.

[書籍]

該当なし。

F.健康危険情報

総括研究報告書参照。

G.研究発表（2021/4/1～2022/3/31 発表）

1.論文発表

[雑誌] 該当なし。

[書籍]

該当なし。

2.学会発表

- 1) 中原仁. リスク&ベネフィットを考慮した多発性硬化症治療の方向性. 日本神経感染症学会, オンライン, 10月1日, 2021年.

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

該当なし。

III. 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
水澤英洋	18-7-2 プリオン病	矢崎義雄, 小室一成	内科学第12版 V 血液・造血器／神経系	朝倉書店	東京	2022	310-312
松重武志, 長谷川俊史	亜急性硬化性全脳炎の病態、診断と治療.	山田正仁	医学のあゆみ 脳・神経系の感染症—診断と治療の最前線.	医歯薬出版	東京	2021	83-87
雪竹基弘	進行性多巣性白質脳症 (PML)	鈴木則宏	脳神経内科学レビュー2022-'23.	総合医学社	東京	2022	341-346
高橋健太, 鈴木忠樹	神経感染症の病理	山田正仁	医学のあゆみ 第277巻1号 脳・神経系の感染症 診断と治療の最前線.	医歯薬出版株式会社	東京	2021	4-9
浜口 毅, 山田正仁	プリオン病、遅発性ウイルス感染症	園生雅弘, 北川一夫, 青木正志	脳神経疾患 最新の治療	南江堂	東京	2021	131-135
浜口 毅, 山田正仁	プリオン病	山田正仁	認知症診療実践ハンドブック。改訂2版	中外医学社	東京	2021	384-393
浜口 毅, 山田正仁	プリオン病	鈴木則宏	最新ガイドラインに基づく神経疾患診療指針 2021-2022	総合医学社	東京	2021	442-445
浜口 毅, 山田正仁	プリオン病	技術情報協会	創薬研究者・アカデミア研究者が知っておくべき最新の免疫学とその応用技術	技術情報協会	東京	2021	184-188
浜口 毅, 山田正仁	プリオン病	山田正仁	脳神経系の感染症—診断と治療の最前線	医歯薬出版	東京	2022	135-139
山田正仁	プリオン病	鈴木則宏	脳神経内科学レビュー 2022-'23	総合医学社	東京	2022	335-340
高尾昌樹	認知症の基礎と病理	日本認知症学会	第40回日本認知症学会学術集会. 専門医試験対策講座テキスト	日本認知症学会	東京	2021	3-18

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
Nakaie M, Katayama F, Nakagaki T, Kawasaki M, Yoshida S, Toriba A, Ogawa K, Nishida N, Nakayama M, Fuchigami T	Synthesis and Characterization of Hydroxyethylamino- and Pyridyl-Substituted 2-Vinyl Chromone Derivatives for Detection of Cerebral Abnormal Prion Protein Deposits.	<i>Chemical & pharmaceutical bulletin</i>	70(3)	211-219.	2022
Dong TT, Akagi A, Nonaka T, Nakagaki T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Nishida N, Satoh K.	Formalin RT-QuIC assay detects prion-seeding activity in formalin-fixed brain samples from sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients.	<i>Neurobiology of disease</i>	159	105504-105504	2021
Nakagaki T, Nishida N, Satoh K.	Development of α -Synuclein Real-Time Quaking-Induced Conversion as a Diagnostic Method for α -Synucleinopathies.	<i>Frontiers in Aging Neuroscience</i>	13	703984-703984	2021
Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y, Akagi A, Riku Y, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M.	System degeneration in an MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease case with an unusually prolonged akinetic mutism state.	Prion	15	12-20	2021
Zhang W, Xiao X, Ding M, Yuan J, Foutz A, Moudjou M, Kitamoto T, Langeveld JPM, Cui L, Zou WQ.	Further Characterization of Glycoform-Selective Prions of Variably Protease-Sensitive Prionopathy.	Pathogens	10(5)	513	2021
Kobayashi A, Muneshige Y, Shimazaki T, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T.	Potential for transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease through peripheral routes.	Lab Invest	101(10)	1327-1330	2021
Matsuzono K, Kim Y, Honda H, Anan Y, Hashimoto Y, Sano I, Iwaki T, Kitamoto T, Fujimoto S.	Optic nerve atrophy and visual disturbance following PRNP Y162X truncation mutation.	J Neurol Sci	428	117614	2021

Cali I, Espinosa JC, Nemani SK, Marin-Moreno A, Camacho MV, Aslam R, Kitamoto T, Appleby BS, Torres JM, Gambetti P.	Two distinct conformers of PrP ^D type 1 of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129VV genotype faithfully propagate in vivo.	Acta Neuropathol Commun	9(1)	55	2021
Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Ikeda T, Hamaguchi T, Ono K, Yamada M.	Cerebrospinal fluid cytokines and metalloproteinases in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation.	Acta Neurol Scand	143	450-457	2021
Hamaguchi T, Kim JH, Hasegawa A, Goto R, Sakai K, Ono K, Itoh Y, Yamada M.	Exogenous A β seeds induce A β depositions in the blood vessels rather than the brain parenchyma, independently of A β strain-specific information.	Acta Neuropathol Commun	9	151	2021
Yamamoto S, Kayama T, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Yamada M, Abe K, Kobayashi S.	Rosmarinic acid suppresses tau phosphorylation and cognitive decline by downregulating the JNK signaling pathway.	NPJ Sci Food	5	1	2021
Nakano H, Hamaguchi T, Ikeda T, Watanabe-Nakayama T, Ono K, Yamada M.	Inactivation of seeding activity of amyloid β -protein aggregates in vitro.	J Neurochem	160	499-516	2022
Hikishima S, Sakai K, Akagi A, Yamaguchi H, Shibata S, Hayashi K, Nakano H, Kanemoto M, Usui Y, Taniguchi Y, Komatsu J, Nakamura-Shindo K, Nozaki I, Hamaguchi T, Ono K, Iwasa K, Yamada M.	Deterioration after liver transplantation and transthyretin stabilizer administration in patient with ATTRv amyloidosis with a Leu58Arg (p.Leu78Arg) TTR variant.	Intern Med,			in press
Hamaguchi T, Ono K, Yamada M.	Transmission of cerebral b-amyloidosis among individuals.	Neurochem Res			in press
Hamada Y, Deguchi K, Tachi K, Kita M, Nonaka W, Takata T, Kobara H, Touge T, Satoh K, Masaki T	Significance of Cortical Ribboning as a Biomarker in the Prodromal Phase of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease.	Intern Med		DOI: 10.2169/internalmedicine.8354-21	2022

Satoh K	CSF biomarkers for prion diseases	Neurochem Int	155	105306	2022
Sano K, Iwasaki Y, Yamashita Y, Irie K, Hosokawa M, Satoh K, Mishima K	Tyrosine 136 phosphorylation of α -synuclein aggregates in the Lewy body dementia brain: involvement of serine 129 phosphorylation by casein kinase 2	Acta Neuropathol Commun	9(1)	182	2021
Nakagaki T, Nishida N, Satoh K	Development of α -Synuclein Real-Time Quaking-Induced Conversion as a Diagnostic Method for α -Synucleinopathies	Front Aging Neurosci	13	703984	2021
Dong TT, Akagi A, Nonaka T, Nakagaki T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Nishida N, Satoh K	Formalin RT-QuIC assay detects prion-seeding activity in formalin-fixed brain samples from sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients	Neurobiol Dis	159	105504	2021
Dong TT, Satoh K	The Latest Research on RT-QuIC Assays-A Literature Review	Pathogens	10(3)	305	2021
Honda H, Mori S, Watanabe A, Sasagasako N, Sadashima S, Đông T, Satoh K, Nishida N, Iwaki T	Abnormal prion protein deposits with high seeding activities in the skeletal muscle, femoral nerve, and scalp of an autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease	Neuropathology	41(2)	152-158	2021
Fujita H, Ogaki K, Shiina T, Onuma H, Sakuramoto H, Satoh K, Suzuki K	V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease with cardiac sympathetic nerve denervation masquerading as Parkinson's disease: A case report	Medicine (Baltimore)	100(2)	e24294	2021

Yuri Sonoda, Motoshi Sonoda, Kousuke Yonemoto, Masafumi Sanefuji, Ryoji Taira, Yoshitomo Motomura, Masataka Ishimura, Hiroyuki Torisu, Ryutaro Kira, Koichi Kusuhara, Yasunari Sakai, Shouichi Ohga	Favorable outcomes of interferon- α and ribavirin treatment for a male with subacute sclerosing panencephalitis	Journal of Neuroimmunology	358	577656	2021
Sakuraba M, Watanabe S, Nishiyama Y, Takahashi K, Nakamichi K, Suzuki M, Nawata T, Komai K, Gono T, Takeno M, Suzuki T, Kimura K, Kuwana M.	Infratentorial onset of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systematic lupus erythematosus complicated with lymphoma: a case report.	Mod Rheumatol Case Rep	5 (2)	272-277	2021
Hashimoto Y, Tashiro T, Ogawa R, Nakamichi K, Saijo M, Tateishi T.	Therapeutic experience of progressive multifocal leukoencephalopathy development during ofatumumab therapy for chronic lymphocytic leukemia.	Intern Med	60 (24)	3991-3993	2021
Doi M, Ishizawa K, Ikeda K, Nakamichi K, Nakazato Y, Yamamoto T, Sasaki A.	Cytology of progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: A case report with a special reference to JC polyomavirus-infected oligodendrocytes and astrocytes.	Cytopathology	32 (6)	831-835	2021
Iwami K, Nakamichi K, Matsushima M, Nagai A, Shirai S, Nakakubo S, Takahashi-Iwata I, Yamada M, Yabe I.	Progressive multifocal leukoencephalopathy with mild clinical conditions and detection of archetype-like JC virus in cerebrospinal fluid.	J Neurovirol	27 (6)	917-922	2021
Fukumoto T, Sakashita Y, Katada F, Takeuchi R, Miyamoto R, Izumi Y, Sato S, Shibayama H, Takahashi K, Suzuki T, Nakamichi K, Murayama S, Fukutake T.	"Burnt-out" progressive multifocal leukoencephalopathy in idiopathic CD4+ lymphocytopenia.	Neuropathology	41 (6)	484-488	2021

Nakamichi K, Shimokawa T.	Database and statistical analyses of transcription factor binding sites in the non-coding control region of JC virus.	Viruses	13 (11)	2314 (online)	2021
Fukumoto T, Sakashita Y, Katada F, Takeuchi R, Miyamoto R, Izumi Y, Sato S, Shibayama H, Takahashi K, Suzuki T, Nakamichi K, Murayama S, Fukutake T	“Burnt-out” progressive multifocal leukoencephalopathy in idiopathic CD4+ lymphocytopenia.	Neuropathology	41(6)	484-488	2021
Sakuraba M, Watanabe S, Nishiyama Y, Takahashi K, Nakamichi K, Suzuki M, Nawata T, Komai K, Gono T, Takeno M, Suzuki T, Kimura K, Kuwana M.	Infratentorial onset of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systematic lupus erythematosus complicated with lymphoma: a case report.	Mod Rheumatol Case Rep	5(2)	272-277	2021
Nobuo Sanjo, Yurie Nose, Shouhei Miyamoto, Yukiko Shishido-Hara, Tatsuya Saito, Tetsuya Fukuda, Kurara Yamamoto, Daisuke Kobayashi, Takanori Yokota	Early pathological JC virus lesions in a patient without MRI-based indication	Internal Medicine	60	1279-1282	2021
Takayuki Kuroda, Miho Akaza, Kazunori Miki, Shoko Fujii, Yousuke Yagi, Tadashi Kanouchi, Nobuo Sanjo, Kazutaka Sumita, Takanori Yokota	Sacral dural arteriovenous fistula mimicking multiple mononeuropathy	Clinical Neurology and Neurosurgery	In press		2021
Kana Tamaki, Yoichiro Nishida, Nobuo Sanjo, Takanori Yokota	A patient with generalized myasthenia gravis facing an impending crisis triggered by early fast-acting treatment	Clinical and Experimental Neuroimmunology	In press		2021
Sunao Takahashi, Nobuo Sanjo, Shohei Miyamoto, Takaaki Hattori, Jun Oyama, Ukihide Tateishi, Takanori Yokota	Width of the third ventricle as a highly-sensitive biomarker in chronic progressive neuro-Behçet's disease	Journal of the Neurological Sciences	421	117284	2021

Yurie Nose, Ikuko Uwano, Ukihide Tateishi, Makoto Sasaki, Takanori Yokota, Nobuo Sanjo	Quantitative clinical and radiological recovery in post-operative patients with superficial siderosis by an iron chelator	Journal of Neurology	In press		2021
Masaaki Niino, Shoko Fukumoto, Tatsusada Okuno, Nobuo Sanjo, Hikoaki Fukaura, Masahiro Mori, Takashi Ohashi, Hideyuki Takeuchi, Yuko Shimizu, Juichi Fujimori, Izumi Kawachi, Jun-ichi Kira, Eri Takahashi, Yusei Miyazaki, Nobuhiro Mifune	Correlation of the Symbol Digit Modalities Test with the Quality of Life and Depression in Japanese Patients with Multiple Sclerosis	Multiple Sclerosis and Related Disorders	57	103427	2021
Kaori Taniguchi, Fumiko Yamamoto, Akiko Amamo, Akira Tamaoka, Nobuo Sanjo, Takanori Yokota, Fuyuki Kametani, Wataru Araki	Amyloid- β oligomers interact with NMDA receptors containing GluN2B subunits and metabotropic glutamate receptor 1 in primary cortical neurons: Relevance to the synapse pathology of Alzheimer's disease	Neuroscience Research	In press		2022
村松大輝、濱口 毅、山田正仁.	Creutzfeldt-Jakob 病.	精神科	38	536-542	2021
濱口 毅、山田正仁.	プリオン病.	医学のあゆみ	277	135-140	2021
坂井健二、濱口 毅、山田正仁.	脳アミロイドアンギオパチー.	Clinical Neuroscience	39	132-134	2021
濱口 毅、山田正仁	プリオン病の伝播予防と治療法開発の展望.	神経治療	38	312-317	2021
濱口 毅、山田正仁	プリオン病による認知症.	精神科治療学	36	234-235	2021
橋本浩一	亜急性硬化性全脳炎に対する治療	病原微生物検出情報 (IASR)	42	180-181	2021
能勢裕里江、三條伸夫	脳表へモジデリン沈着症の治療	神経治療学会誌	38	107-111	2021

三條伸夫	多発性硬化症の疾患修飾薬 と進行性多巣性白質脳症. シンポジウム 13 : MS 治療 と神経保護	神経治療学会誌	In press		2021
高尾昌樹	エイジング・サイエンスと 脳 加齢脳の神経病理学	老年精神医学雑 誌	32	1319-1323	2021
佐野輝典、高尾昌樹	超高齢者の脳病理	老年内科	3	766-775	2021
高尾昌樹	神経病理・ブレインバンク	CLINICAL NEUROSCIENCE	39	1243-1246	2021

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 中込和幸

次の職員の令和3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班

3. 研究者名 (所属部署・職名) 病院臨床検査部・部長

(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)
人を対象とする生命科学・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・公益財団法人脳血管研究所附属美原記念病院・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"/>
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"/>	国立精神・神経医療研究センター・公益財団法人脳血管研究所附属美原記念病院	<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病理解剖を施行された症例を、国立精神・神経医療研究センターあるいは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、蓄積し症例として検討しているもので、新たな倫理申請の必要はない。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するが、本年度は該当しない。プリオン病の遺伝子解析は、東北大学の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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国家公務員共済組合連合会 九段坂病院

所属研究機関長 職 名 病院長

氏 名 山田 正仁

次の職員の令和3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班

3. 研究者名 (所属部署・職名) 副院長

(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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: 対象製薬会社との利益相反事項)

(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。

令和4年3月29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 中込 和幸

次の職員の令和3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班

3. 研究者名 (所属部署・職名) 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター・理事長特任補佐・
名誉理事長

(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 河野 茂

次の職員の令和3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班
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬学総合研究科(医学系)・助教
(氏名・フリガナ) 中垣 岳大・ナカガキ タケヒロ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 岩手医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 祖父江 憲治

次の職員の令和3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班

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医歯薬総合研究所・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

令和4年4月27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 藤井 輝夫

次の職員の令和3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班

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 愛知医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 祖父江 元

次の職員の令和3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班
3. 研究者名 (所属部署・職名) 加齢医科学研究所・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

令和 4年 4月 11日

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 朔 啓二郎

次の職員の令和3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班
3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 東北大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 大野 英男

次の職員の令和3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班

3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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:研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針(文部科学省告示第七十一号))	<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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

令和4年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 和田 隆志

次の職員の令和3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班

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医薬保健研究域医学系・准教授

(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)
人を対象とする生命科学・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、自治医科大学	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 河野 茂

次の職員の令和3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班

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬学総合研究科(保健学科)・教授

(氏名・フリガナ) 佐藤 克也・サトウ カツヤ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

令和 4年 5月 13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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 中込 和幸

次の職員の令和3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班

3. 研究者名 (所属部署・職名) 病院臨床検査部・医長

(氏名・フリガナ) 大平 雅之 ・ オオヒラ 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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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: 対象製薬会社との利益相反事項)

(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 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

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費補助金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班
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・主任教授
(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)
人を対象とする生命科学・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"/>	公立大学法人福島県立医科大学	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

令和 4 年 4 月 5 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 谷澤 幸生

次の職員の令和3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班
3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立大学法人九州大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 石橋 達朗

次の職員の令和3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班

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究院・准教授

(氏名・フリガナ) 酒井 康成・サカイ ヤスナリ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>	九州大学	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

令和 4年 4月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人熊本大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 小川 久雄

次の職員の令和3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班
3. 研究者名 (所属部署・職名) 熊本大学病院・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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

次の職員の令和3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班

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学病院・助教

(氏名・フリガナ) 柴田 敬・シバタ タカシ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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

地方独立行政法人大阪府立病院機構
機関名 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

次の職員の令和3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班

3. 研究者名 (所属部署・職名) 病院 ・ 主任部長 副院長

(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)
人を対象とする生命科学・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"/>	福島県立医大	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字

次の職員の令和3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班

3. 研究者名 (所属部署・職名) 実地疫学研究センター・センター長

(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

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 隆字

次の職員の令和3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班
3. 研究者名 (所属部署・職名) ウイルス第一部・主任研究官
(氏名・フリガナ) 中道一生・ナカミチカズオ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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

次の職員の令和3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班
3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 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

次の職員の令和3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班

3. 研究者名 (所属部署・職名) 病理科・非常勤医師

(氏名・フリガナ) 船田 信顕・フナタ 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)
人を対象とする生命科学・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	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

令和4年3月31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

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 福岡保健医療学部医学検査学科・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井 良三

次の職員の令和3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班

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・講師

(氏名・フリガナ) 阿江 竜介・アエ リュウスケ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>	自治医科大学	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 国立感染症研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 脇田 隆字

次の職員の令和3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班

3. 研究者名 (所属部署・職名) 感染病理部・部長

(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 徳島大学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 河 村 保 彦

次の職員の令和3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班
3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

令和 4 年 1 月 11 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 田 中 雄 二 郎

次の職員の令和 3 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班
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯学総合研究科 ・ 特任教授
(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 正美

次の職員の令和3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班

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・客員教授

(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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

次の職員の令和3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班
3. 研究者名 (所属部署・職名) 第1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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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) ・該当する口を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 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 伊藤 公平

次の職員の令和3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班3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授(氏名・フリガナ) 中原 仁・カハラ ジン

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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

資料

研究成果

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 高尾 昌樹

プリオン病診療ガイドライン 2023

暫定版

厚生労働科学研究費補助金 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

研究代表者 高尾昌樹

厚生労働行政推進調査事業費補助金 難治性疾患等政策研究事業
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

研究代表者 山田正仁

目 次

発行にあたって	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	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	4
プリオン病診療ガイドライン 2020 執筆担当者一覧	4
ガイドライン作成の目的と方法	9
CQ 1.プリオン病の概説	
CQ 1-1.プリオン病とはどのような疾患ですか？	13
CQ 1-2.プリオン病をどのように診療しますか？	17
CQ 2.プリオン病の病型	
CQ 2-1.孤発性プリオン病とはどのような疾患ですか？	19
CQ 2-2.遺伝性プリオン病とはどのような疾患ですか？	25
CQ 2-3.獲得性プリオン病とはどのような疾患ですか？	27
CQ 3.プリオン病の診断	
CQ 3-1.孤発性プリオン病はどのように診断しますか？	29
CQ 3-2.遺伝性プリオン病はどのように診断しますか？	34
CQ 3-3.獲得性プリオン病はどのように診断しますか？	39
CQ 4.プリオン病の重症度分類	
CQ 4-1.プリオン病の重症度はどのように評価しますか？	43
CQ 5.プリオン病の治療	
CQ 5-1 プリオン病はどのように治療しますか？	46
CQ 5-2 プリオン病の支持療法はどのようなものがありますか？	50
CQ 6.プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援	
CQ 6-1. プリオン病の診断を受けた患者や家族の支援のポイントはなんですか？	51
CQ 7.プリオン病の感染予防	
CQ 7-1.プリオン病の感染予防法にはどのようなものがありますか？	52
CQ 8.プリオン病の診療支援	
CQ 8-1.プリオン病の診療支援にはどのようなものがありますか？	53
略語集	57

亜急性硬化性全脳炎
(subacute sclerosing panencephalitis : SSPE)
診療ガイドライン 2023

暫定版

厚生労働科学研究費補助金 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
研究代表者 高尾昌樹

目 次

発行にあたって	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	2
亜急性硬化性全脳炎(SSPE)診療ガイドライン 2023 執筆担当者一覧	3
ガイドライン作成の目的と方法	7
CQ 1. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) について簡単に教えてください	
CQ 1-1. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) とはどのような疾患ですか?	11
CQ 1-2. SSPE の発症者数はどれくらいですか?	13
CQ 2. SSPE の症状について教えてください	
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?	15
CQ 2-2. SSPE の症状の経過はどうですか?	17
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?	19
CQ 3. SSPE の病因はどのようなものですか?	
CQ 3-1. ウイルス側の要因はなんですか?	20
CQ 3-2. 生体側の要因はなんですか?	22
CQ 4. SSPE の診断に必要な検査はなんですか?	
CQ 4-1. 脳脊髄液・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?	24
CQ 4-2. その他の検査はありますか?	26
CQ 5. SSPE の診断方法を教えてください	
CQ 5-1. どのような時に疑い、どのように検査をすすめると良いですか?	27
CQ 5-2. 診断基準はありますか?	29
CQ 6. SSPE の鑑別診断について教えてください	
CQ 6-1. SSPE と鑑別が必要な疾患はなんですか?	31
CQ 6-2. どのように鑑別診断をすすめたら良いですか?	34
CQ 7. SSPE の治療法について教えてください	
CQ 7-1. 標準的な治療はなんですか?	35
CQ 7-2. その他の治療はありますか?	36

CQ 8. SSPE の合併症について教えてください	
CQ 8-1. SSPE の合併症にはどのようなものがありますか？	40
CQ 8-2. SSPE の治療による合併症にはどのようなものがありますか？	41
CQ 9. SSPE の診療実態について教えてください	43
CQ 10.患者や家族への支援について教えてください	
CQ 10-1. 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？	45
CQ 10-2. 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？	46
CQ 10-3. 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？	47
CQ 11. SSPE の支援体制について教えてください	
CQ 11-1. 家族会等による支援にはどのようなものがありますか？	48
CQ 11-2. 研究班等による支援はどのようなものがありますか？	49

進行性多巣性白質脳症
(progressive multifocal leukoencephalopathy:
PML)
診療ガイドライン 2023

暫定版

厚生労働科学研究費補助金 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
研究代表者 高尾 昌樹

目 次

発行にあたって	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	3
進行性多巣性白質脳症（PML）診療ガイドライン 2023 執筆担当者一覧	4
ガイドライン作成の目的と方法	6
CQ 1. 進行性多巣性白質脳症（PML）の概説	
CQ 1-1. PML はどのような疾患ですか？	10
CQ 1-2. PML の疫学、基礎疾患や誘発因子はなんですか？	12
CQ 1-3. PML はどのようにして発症しますか？	15
CQ 2. PML の診断	
CQ 2-1. PML ではどのような症状や経過がみられますか？	18
CQ 2-2. PML の脳脊髄液検査で重要な項目はなんですか？	20
CQ 2-3. PML の画像所見の特徴はなんですか？	22
CQ 2-4. PML の病理所見の特徴はなんですか？	25
CQ 2-5. 薬剤関連 PML の特徴はなんですか？	27
CQ 3. PML の重症度分類	
CQ 3-1. PML の重症度はどのように評価しますか？	31
CQ 4. PML の治療	
CQ 4-1. PML はどう治療しますか？	37
CQ 4-2. HIV 関連 PML の治療はどうするのですか？	46
CQ 4-3. 薬剤関連 PML の治療はどうするのですか？	51
CQ 4-4. 薬剤関連 PML 以外の非 HIV 関連 PML の治療はどうするのですか？	58
CQ 4-5. 免疫再構築症候群（IRIS）の治療はどうするのですか？	61
CQ 5. PML における社会資源や介護・心理社会的支援	
CQ 5-1. PML 患者・家族のための社会資源や介護・心理社会的支援には どのようなものがありますか？	64
CQ 6. PML の診療支援	
CQ 6-1. PML の診療支援にはどのようなものがありますか？	66
略語集	68

V180I変異遺伝性Creutzfeldt Jakob病におけるプリオン蛋白 遺伝子多型と性差の影響についての検討

研究分担者： 九段坂病院内科(脳神経内科) 山田 正仁

Comparison of clinical features between male and female

	Male	Female	p Value
Total no.patients	158	302	
Age at onset, y, mean \pm SD (range)	77.9 \pm 7.7 (44-93)	79.3 \pm 6.5 (64-96)	NS
Disease duration, m, mean \pm SD (range)	14.5 \pm 14.3 (0-73)	21.2 \pm 21.5 (0-114)	<0.0001

Comparison of clinical features between codon 129 polymorphism

Codon 129 polymorphism	Met/Met	Met/Val	p Value
Total no.patients	349	108	
Male/female	113/236	44/64	NS
Age at onset, y, mean \pm SD (range)	79.2 \pm 6.9 (44-96)	77.7 \pm 7.1 (57-93)	NS
Disease duration, m, mean \pm SD (range)	17.4 \pm 17.5 (0-114)	23.3 \pm 24.3 (0-111)	NS

Effects of sex and codon 129 polymorphism

	Male- Met/Met	Female- Met/Met	Male- Met/Val	Female- Met/Val	p Value
Total no.patients	112	236	44	63	
Age at onset, y, mean \pm SD (range)	77.6 \pm 8.0 (44-93)	80.0 \pm 6.2 (64-96)	78.6 \pm 7.3 (57-93)	77.1 \pm 7.0 (65-92)	0.003
Disease duration, m, mean \pm SD (range)	14.3 \pm 14.3 (2-73)	19.1 \pm 18.8 (0-114)	15.2 \pm 14.4 (0-71)	30.4 \pm 28.7 (2-111)	<0.0001

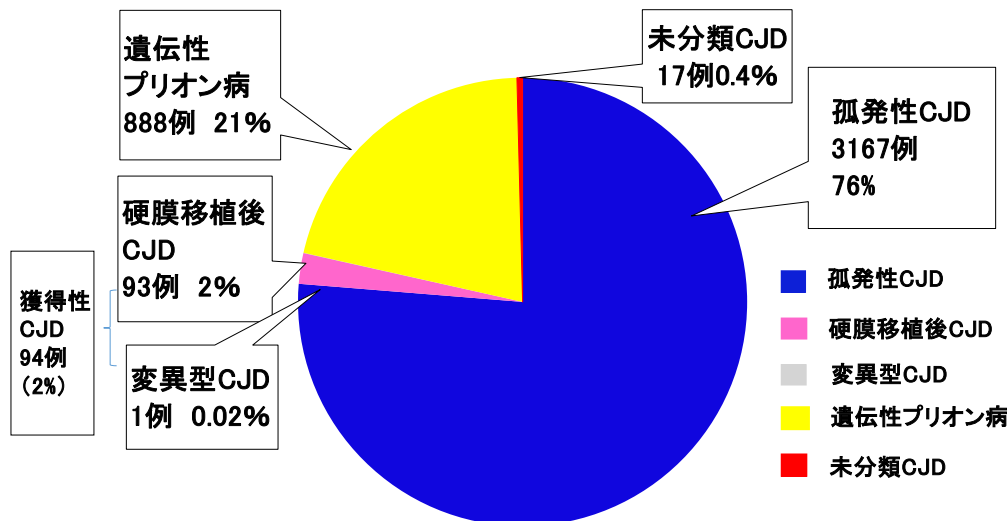
解説

1. V180I変異遺伝性Creutzfeldt Jakob病は女性に多く、女性の罹病期間は男性と比較して有意に長かった。
2. プリオン蛋白遺伝子コドン129多型がMet/Metの女性の発症時年齢が最も高く、Met/Valの女性の罹病期間が最も長かった。

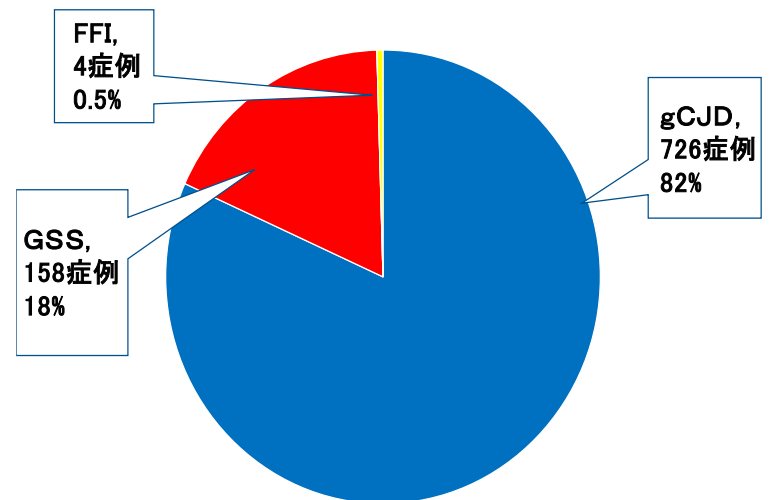
わが国のプリオン病のサーベイランス結果(～2021年9月)

研究分担者： 国立精神・神経医療研究センター 水澤 英洋

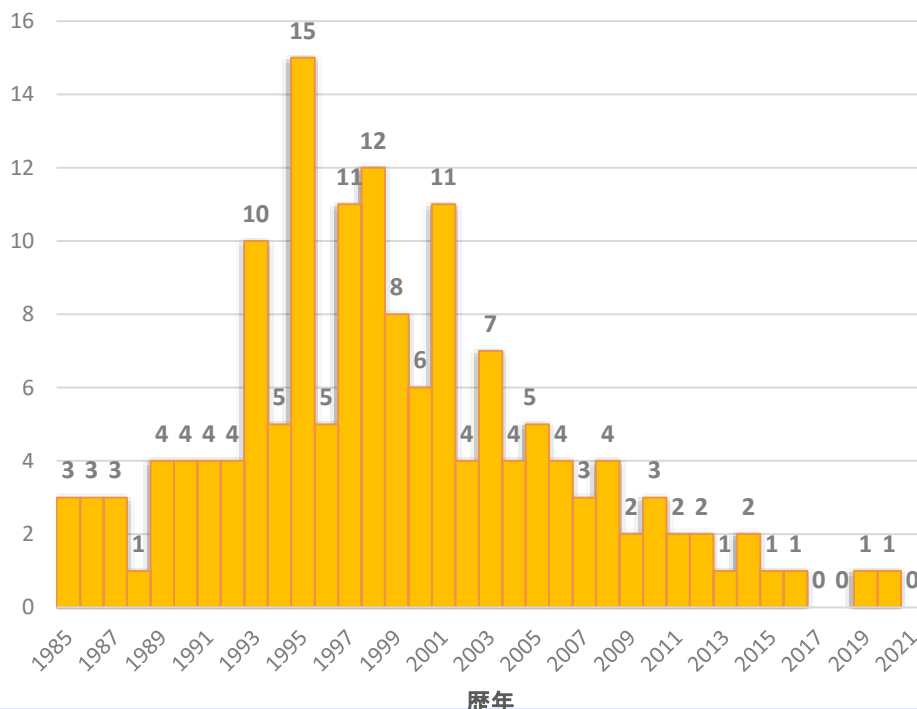
1. わが国における4166例のプリオン病症例の分類



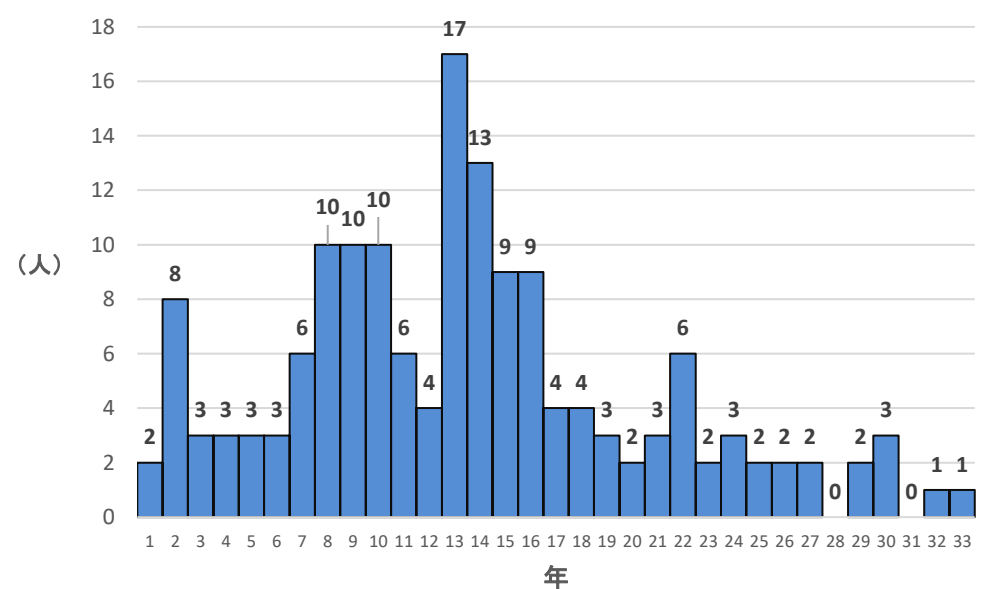
2. 遺伝性プリオン病の分類



3. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者156人の発病年の分布



4. 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者156人の移植から発病までの期間の分布

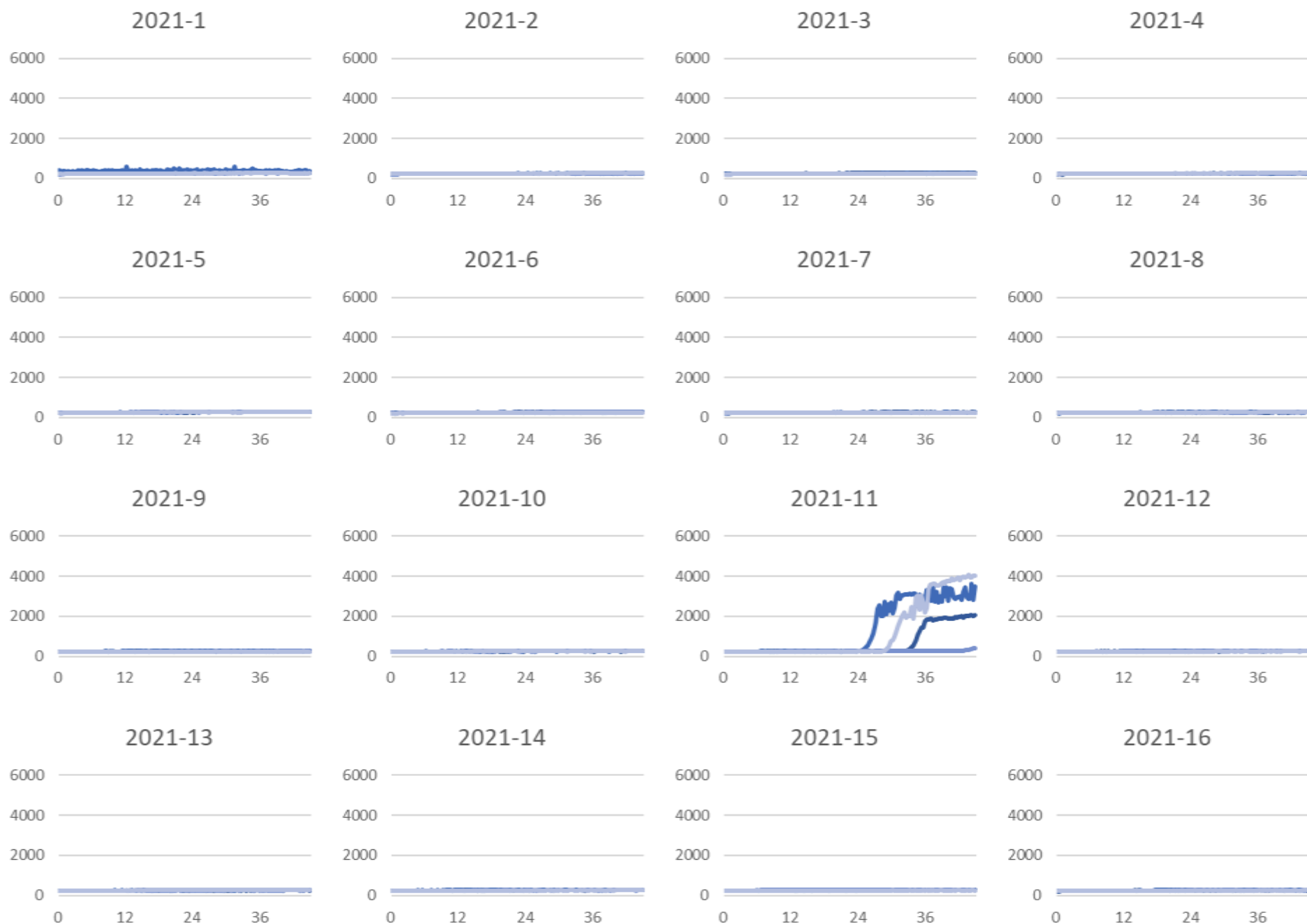


解説

- 1 CJDサーベイランス委員会は、平成11年4月1日から令和3年9月10日までに合計4166例をプリオン病と同定した。病型別にみると孤発性CJDが3167例(76%)、遺伝性プリオン病が888例(21%)、硬膜移植後CJDが93例(2%)、変異型CJDが1例(0.02%)であった。
- 2 遺伝性プリオン病の変異別頻度は、V180I、P102L、M232R、E200K、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33年であった。

解剖検体のプリオンスクリーニング

研究分担者： 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 中垣岳大



解説

1. 長崎大学医学部および歯学部¹の神経解剖実習に使用される39体の御遺体（ホルマリン固定組織）から前頭葉を切り出し、RT-QuIC法によってプリオンの検出を試みた。（上図はその一部を示す）
2. 1症例（2021-11）でRT-QuICの陽性反応が認められた。これはプリオン病未診断例と考えられる。
3. 今後もプリオン病未診断例や未発症キャリアが献体に含まれる可能性はあると考えられ、学生と解剖に関わる教職員の安全を高めるためにプリオンスクリーニングを全国的に行うことが望ましい。

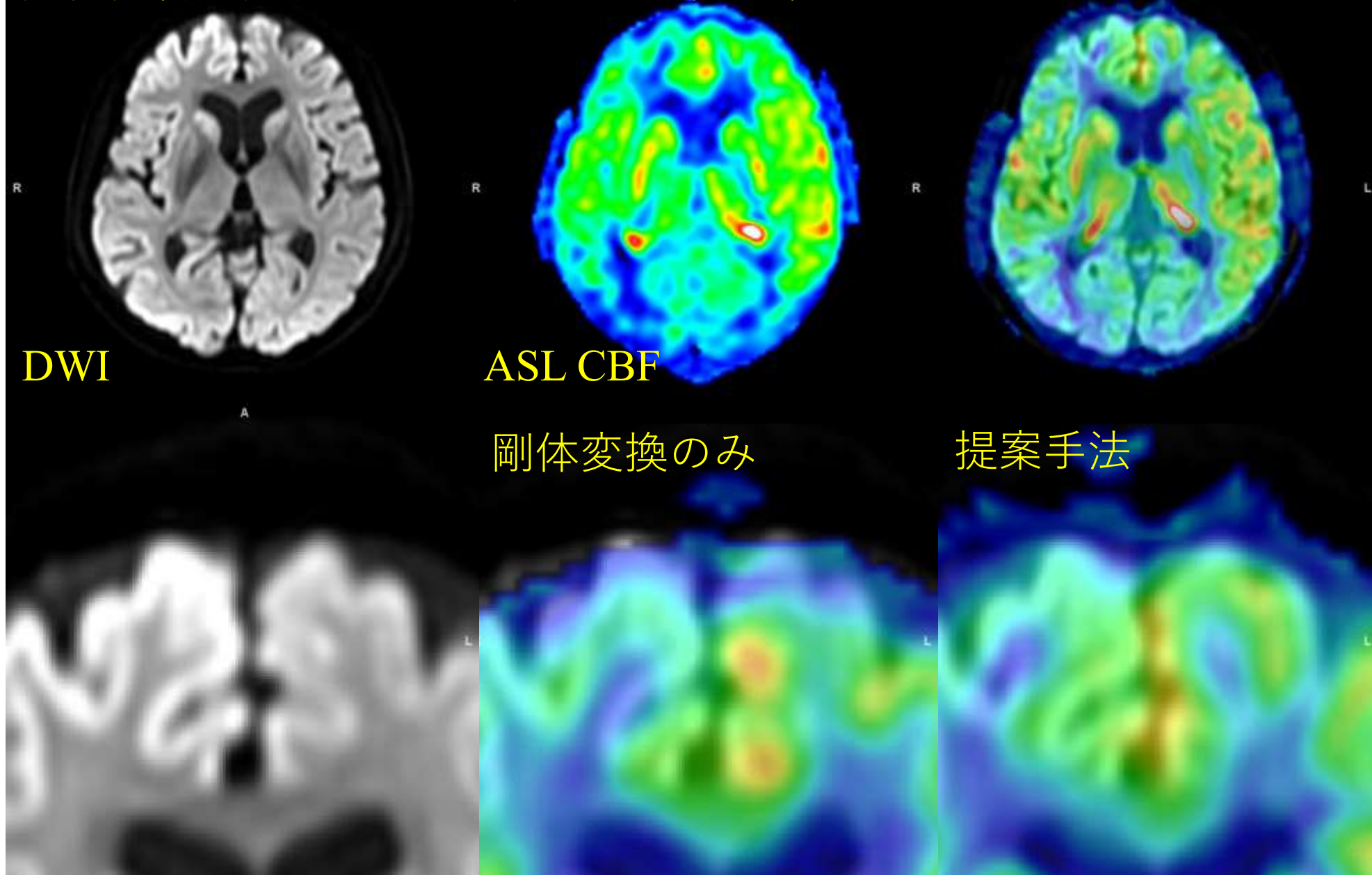
*本研究は「重症度・バイオマーカー・治療実態・感染予防・自然歴の検討」として実施した

早期プリオン病における拡散強調画像と灌流画像の 重ね合わせ手法の確立

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

「診断基準の策定・改訂」、「診療ガイドラインの策定・改訂」

高次非線形変換による拡散強調画像と灌流画



解 説

1. 早期プリオン病において拡散異常域との関連が示唆されている灌流画像の知見の集積を促進するため、脳血流画像と拡散強調画像との重ね合わせ手法の検討を行った。
2. 拡散強調画像に含まれる強い局所的歪みのため単純な線形変換では脳血流画像との重ね合わせ精度が不十分で、高次非線形変換を導入する事で高精度化に成功した。

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	18	平成30年10月	20名
			19	平成30年6月	

解説

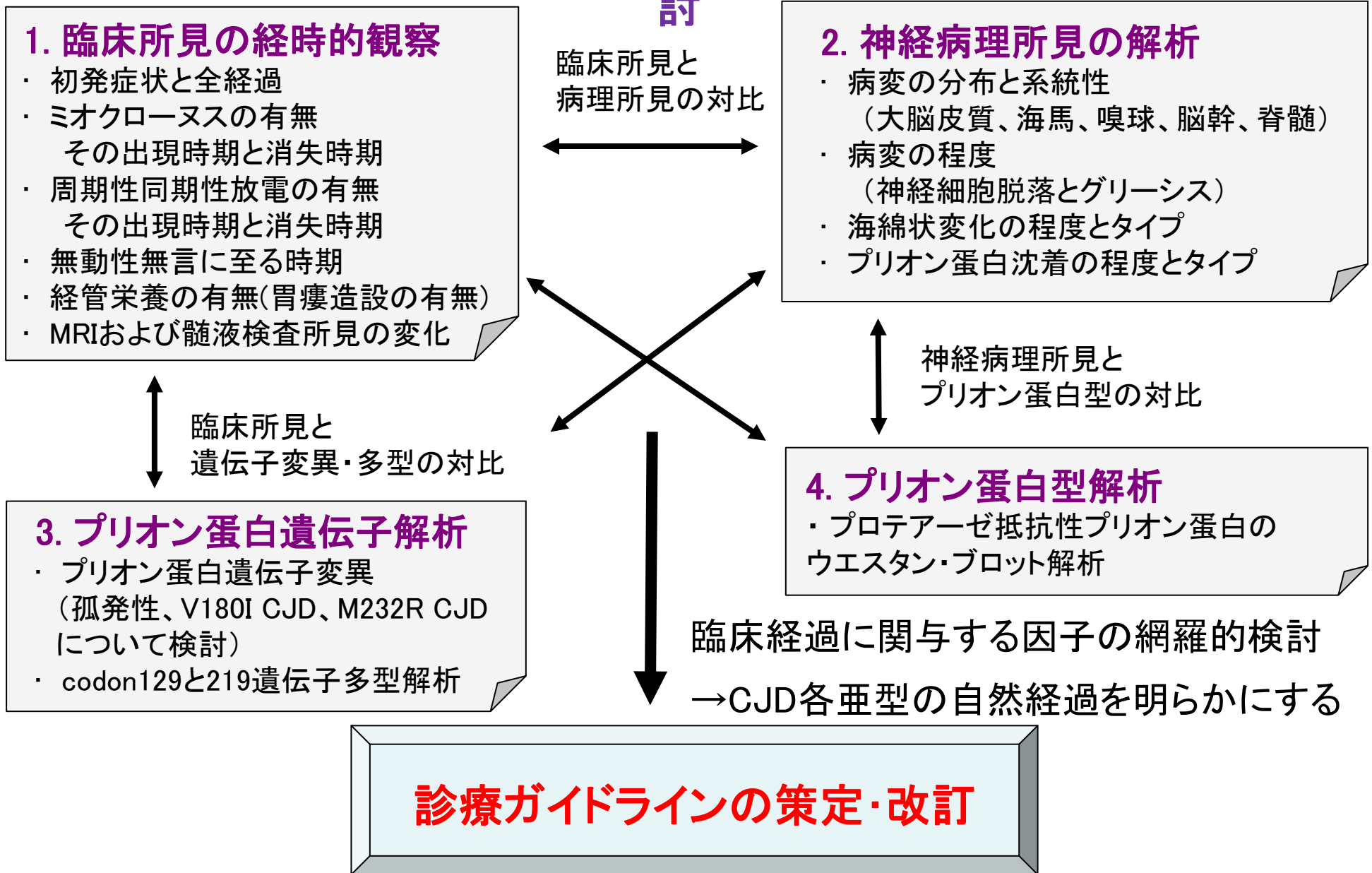
1. 令和2年～3年は新規インシデント事案が3例あり随時調査を行った。また、令和2年に行った健康危険情報通報を受けて、令和3年7月、厚生労働省から各都道府県衛生主管部宛に『手術器具を介するプリオン病二次感染予防策の遵守について』の通知が発出され、手術器具の洗浄滅菌条件に関する製造販売業者の自己点検や添付文書の改訂などが行われる予定である。

2. これまでに19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11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)患者の臨床所見を経時的に観察、検討



解説

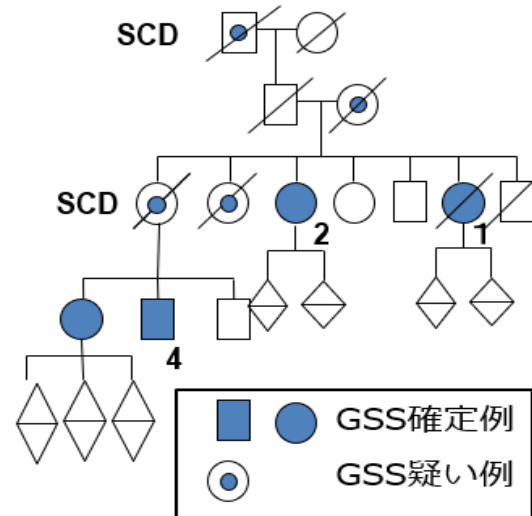
1. CJD患者の臨床症状と画像所見、検査所見を経時的に観察し、発症から死亡までの自然経過を明らかにした。
2. 長期生存例が多い本邦CJD症例の、生存期間に影響する因子を明らかにした。
3. V180I遺伝性CJDの特徴的な臨床所見を明らかにした。

九州地区のゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）の臨床特徴

研究分担者：福岡大学医学部 脳神経内科学 坪井義夫



PRNP mutation: Pro 102 Leu
Codon 129 Met/Met
Codon 219 Glu/Glu



症例の家系図

日本と欧州の遺伝性プリオン病の頻度比較

- ◆ サーベイランスデータでは日本のGSS登録は124例のうち約6～7割は九州地区で発症あるいは出身が九州で福岡－佐賀地区に集積がある。
- ◆ 新規剖検例の報告：経過死亡時79歳の女性で53歳に遂行機能障害で発症、59歳時単語のみの発語、立位、歩行は不可能で、両側の錐体路症状、咬筋ジストニア、Myerson徴候。63歳には無動無言その後は全身管理のみで79歳時に肺炎で死亡。姉は小脳失調型GSSであった。

解 説

- 九州地区（福岡・佐賀、鹿児島）におけるGSSの臨床特徴の検討
- GSSの髄液RT-QUIC法による異常プリオン蛋白の検出率は低く、認知症、精神症状、脳波PSD陽性例にRT-QUIC陽性が多い
- 新規剖検例が上記家系から得られたがこれまでにない臨床症状を呈し、同一家系内でも表現型の違いが生じることが改めて確認された

V180Iプリオンの感染力

研究分担者： 東北大学大学院医学系研究科 北本 哲之

遺伝性プリオン病であるV180Iのプリオンは、
孤発性プリオン病と異なる感染性を示す。

Ki-129 Met/Met (ak180, 0/5: my180, 0/5)

Ki-129Val/Val (ak180, 0/7: my180, 0/4)

Ki-219Lys/Lys (ak180, 0/5: my180, 0/4)

Ki-ChM/ChM (ak180, 0/6: my180, 0/4)

Ki-bank/bank (ak180,0/9: my180, 0/11)

Ki-180Ile/Ile (ak180, 0/6, my180, 0/6)

全てのモデル動物で感染は成立しなかった。

Ki-129 Met/Met ヒト型129Metタイプのモデル動物

(ak180症例を感染実験し、陽性例は0匹/5匹中: my180の症例も同様に陽性例なし 0匹/5匹)

Ki-129Val/Val ヒト型129Valタイプのモデル動物

Ki-219Lys/Lys ヒト型219Lysタイプのモデル動物

Ki-ChM/ChM ヒトとマウスのキメラ型タイプのモデル動物

Ki-bank/bank 西洋ヤチネズミ型のモデル動物

Ki-180Ile/Ile ヒトの180I変異を導入したモデル動物

以上の用いた全てのモデル動物で感染実験は成立しなかった。

・「診断基準の策定・改訂」、「診療ガイドラインの策定・改訂」に該当する研究である。

多発性骨髄腫の治療中に 進行性多巣性白質脳症を呈した症例の特徴

研究分担者： 金沢大学脳神経内科 浜口 毅

我が国のPMLサーベイランス委員会で
PMLと診断された144例の背景疾患の内訳
(複数の背景疾患を持つ症例を含む)

血液疾患	53
膠原病	21
免疫不全を来すその他の疾患	21
固形癌	20
人工透析	16
臓器移植	16
HIV-AIDS	15
多発性硬化症	9
基礎疾患なし	8

背景疾患が多発性骨髄腫の症例は、血液疾患53例中9例で全PML症例144例の6.3%を占める

背景疾患が多発性骨髄腫 (MM) 例とMM以外の進行性多巣性白質脳症症例の比較

		MM例 n=9		MM以外のPML全例 n=135		p values
		n	(%)	n	(%)	
Sex						
	Male	6	(67)	67	(50)	0.322
	Female	3	(33)	68	(50)	
Age		64	(57-74)	64	(51-72)	0.591
Lymphocytes		660	(302-1116)	740	(488-1241)	0.280
	CD4	50	(40-69)	173	(57-371)	0.021
	CD8	143	(76-735)	275	(173-535)	0.426
Serum IgG		433	(298-919)	1085	(756-1447)	0.005

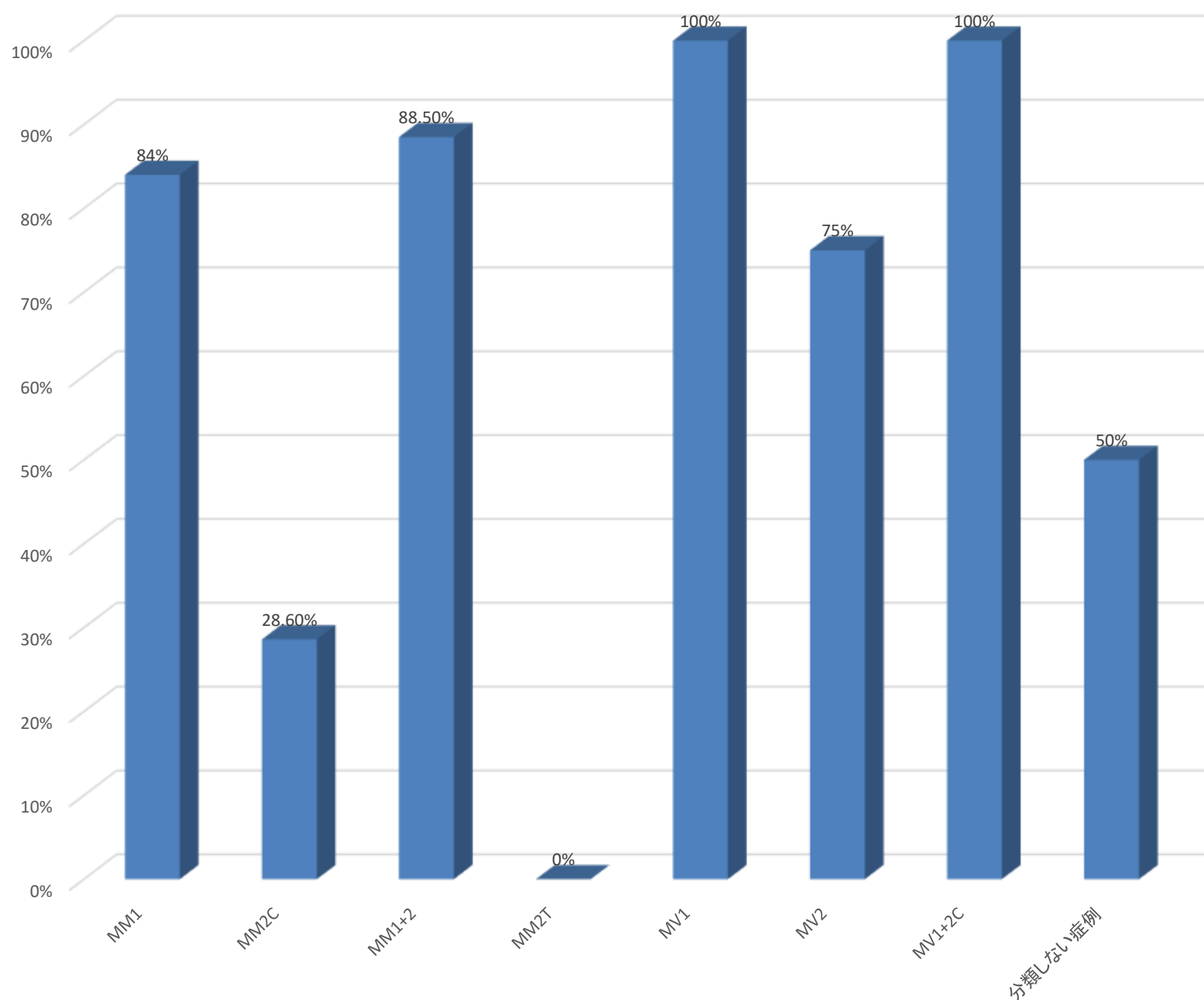
解 説

1. 多発性骨髄腫 (MM) を背景疾患とする進行性多巣性白質脳症 (PML) は、我が国のPML全体の6.3%を占めた。
2. MMを背景疾患とする症例は、MM以外を背景疾患とする症例と比較して血液中のCD4陽性リンパ球数、CD8陽性リンパ球数や血清IgG濃度が有意に低かった。

プリオン病MM1患者とMM2患者における髄液のバイオマーカーの検討

研究分担者：(長崎大学医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野) (佐藤 克也)

孤発性プリオン病のdefinite caseにおける各病型ごとのRT-QUIC法の感度の検討



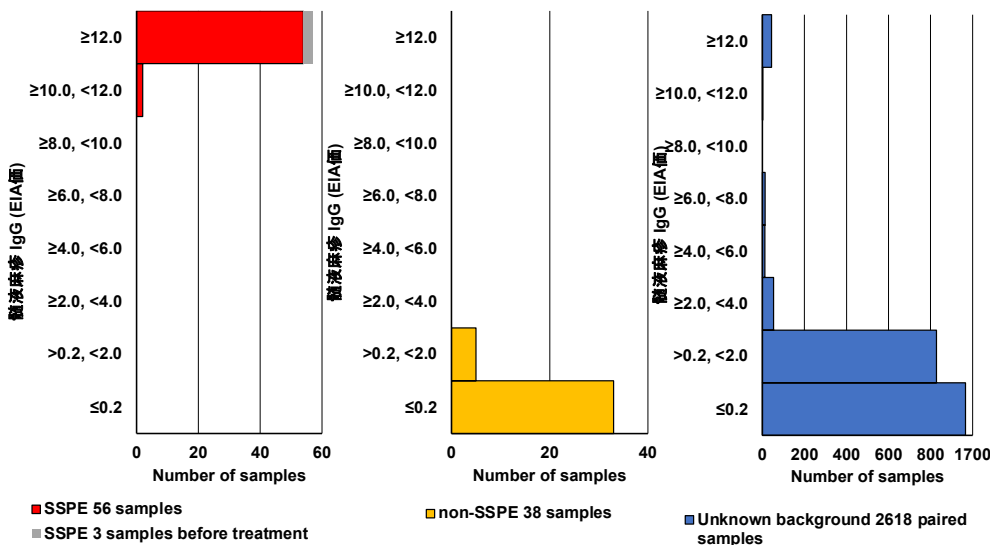
解 説

1. 現状の髄液中のバイオマーカーだけではMM1とMM2を区別することができない。
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。

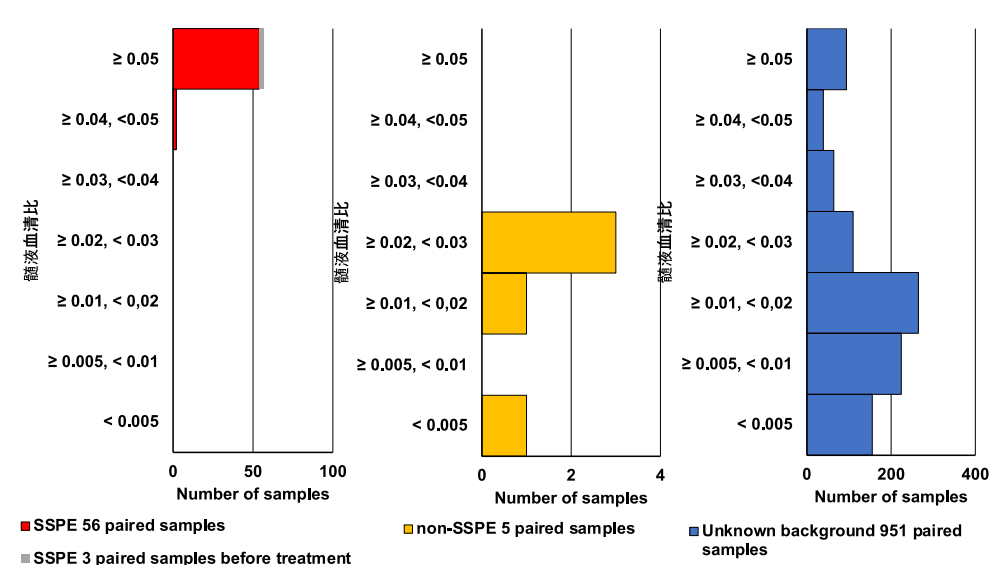
亜急性硬化性全脳炎診断のための麻疹特異抗体価 髄液・髄液血清比のカットオフ値の検討

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

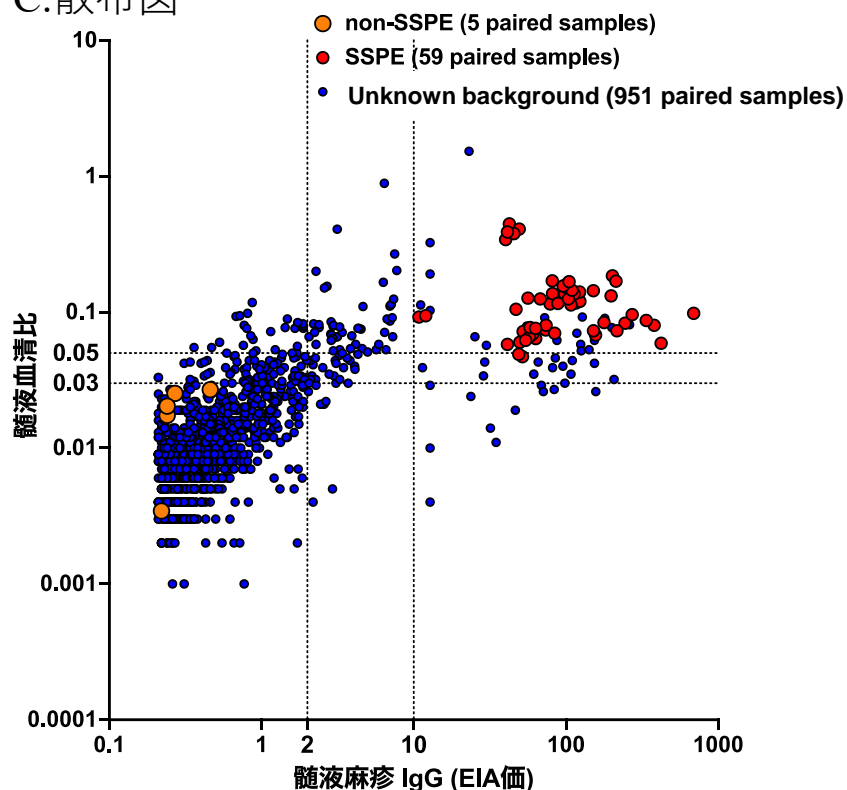
A. 髄液麻疹IgG (EIA価)



B. 髄液血清比



C. 散布図

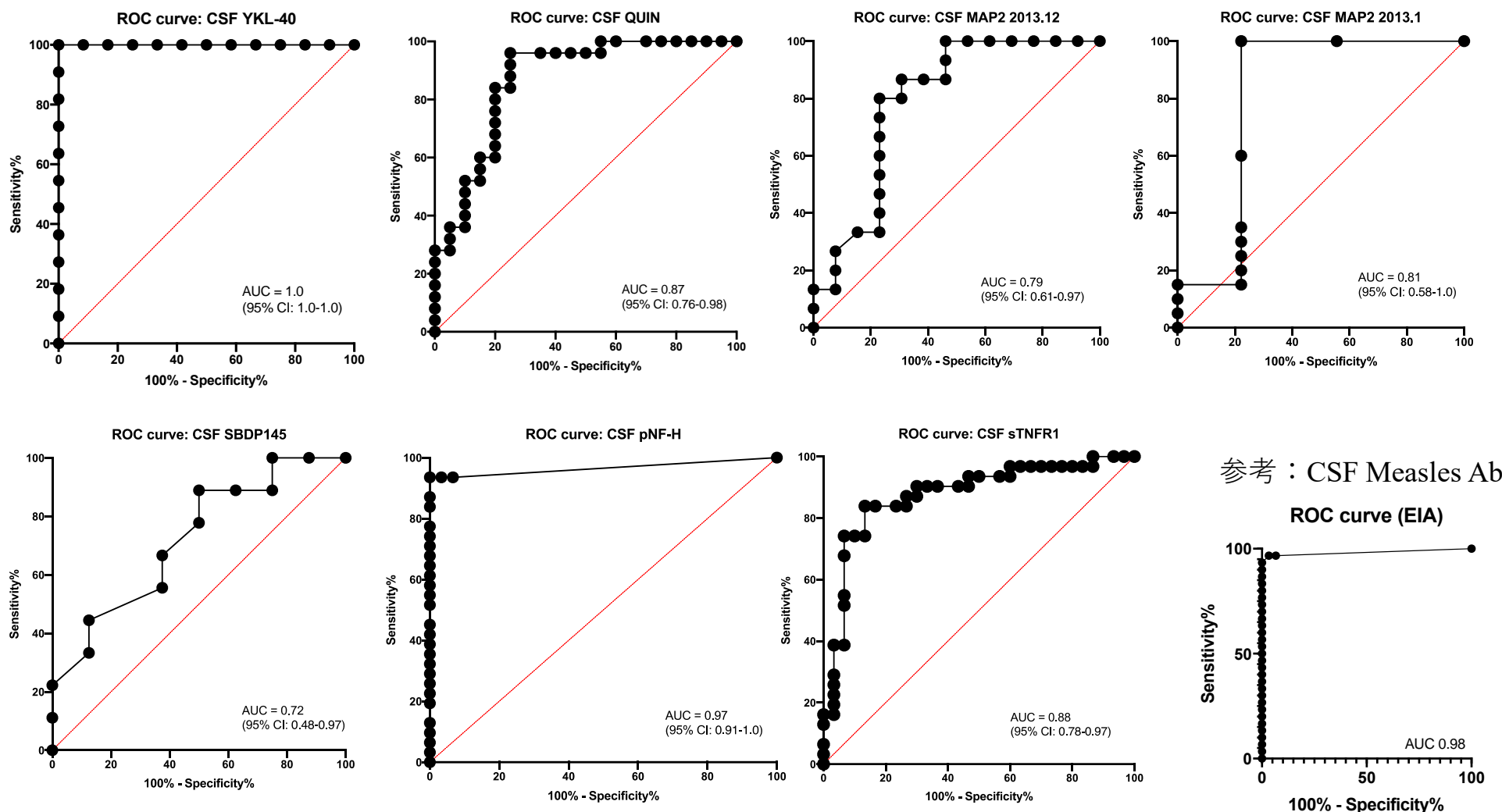


解説

1. SSPEの「診断基準の策定・改訂」を目的として、麻疹特異的抗体 (IgG、EIA価) の髄液血清比を検討した。
2. 髄液麻疹IgGが感度以上であったSSPE患者3例ののべ59検体(SSPE群)、非SSPE患者37症例ののべ38検体中5検体(non-SSPE群)、そして株式会社SRLより提供された2618検体中951検体(Unknown background群)における髄液麻疹IgG EIA価(A)、髄液血清比(B)とその分布(C)について比較検討した。
3. SSPE群では髄液麻疹IgG10以上かつ髄腔内抗体産生の指標となる髄液血清比0.05以上をほとんどが満たし、non-SSPE群では髄液IgG2未満かつ髄液血清比0.03未満であった。一方、Unknown background群には髄液麻疹IgG 2~10、髄液血清比0.03~0.05が相当数含まれ、麻疹IgG抗体価からはこれらがSSPEもしくは非SSPEと判断がつかなかった。

SSPEにおける髄液バイオマーカー

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



解説

1. SSPE群と対照群の鑑別には髄液YKL-40, pNF-H濃度が有用である可能性がある。

亜急性硬化性全脳炎の患者由来マイクログリアの作成

研究分担者：九州大学大学院成長発達医学分野 酒井康成

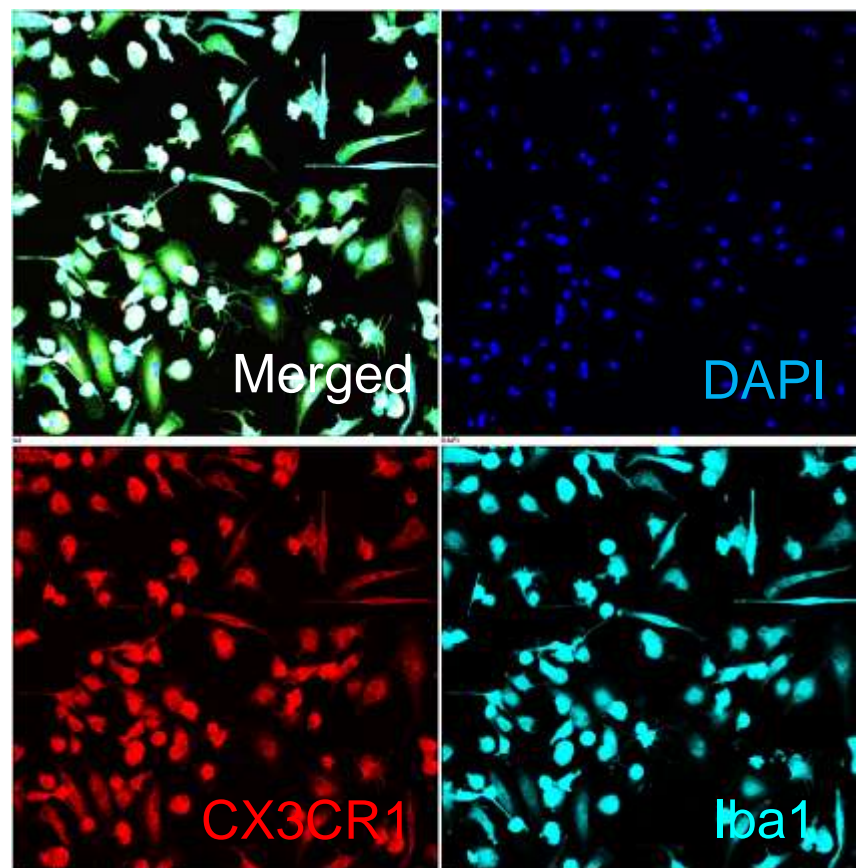
亜急性硬化性全脳炎(SSPE)

診断基準の策定・改訂
診療ガイドラインの策定・改訂

a. SSPE全国調査の分担

b. SSPE診療ガイドライン2021
CQ 3-2. 生体側の要因は何か？
CQ9 SSPEの診療実態について教えてください。

c. 免疫学的プロファイル
Sonoda Y, et al. *J Neuroimmunol* 2021



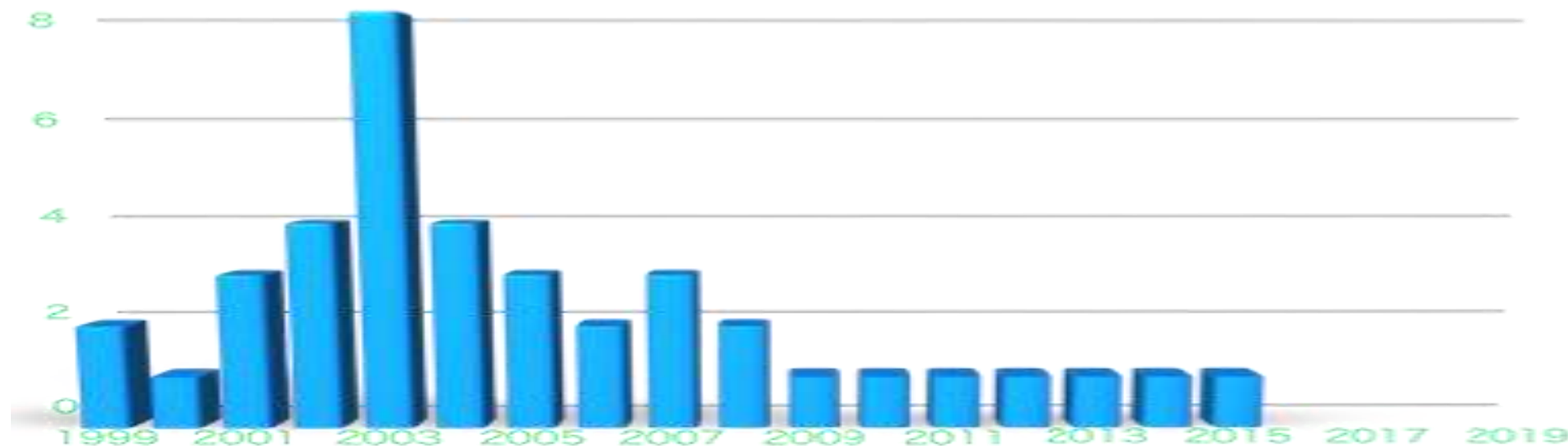
SSPE誘導マイクログリアの作成
AMED研究との連携

解説

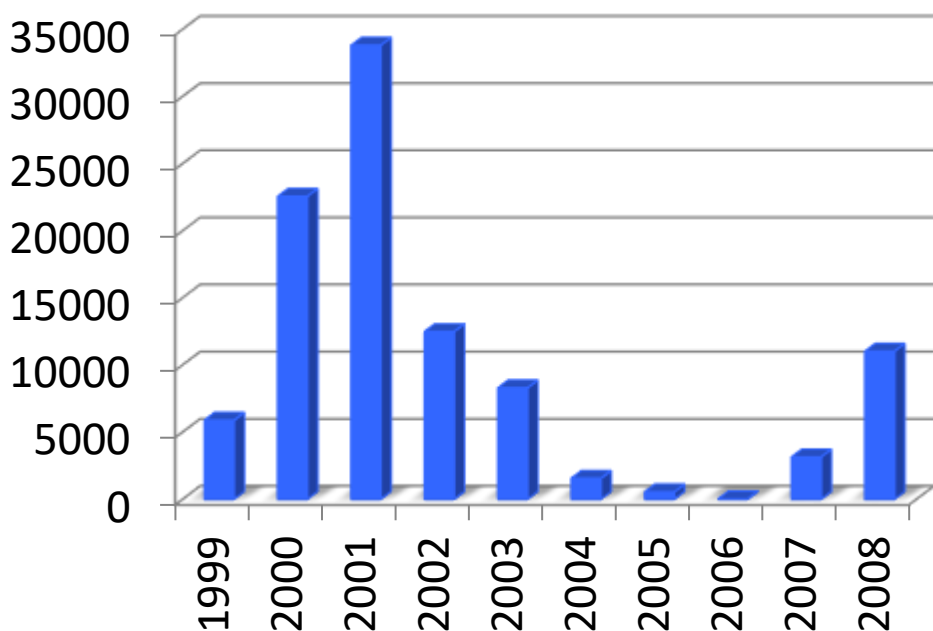
1. 左表：2021年度、本研究班「診断基準の策定・改訂」および「診療ガイドラインの策定・改訂」を進めるために、SSPE全国調査の分担(a)・診療ガイドライン作成(b)し、合わせてSSPE既診断者の免疫学的プロファイルを解析した(c)。
2. 左表cに関して、園田らがSSPE患者末梢血リンパ球の中で、Th17細胞の割合が増加していることを見出し、英文誌に報告した。
3. 上記2とAMED研究と連携し、患者由来誘導マイクログリアを作成した。診療ガイドラインに反映させられる新規炎症マーカーと治療点の同定を進めている。

麻疹罹患後、SSPEに注意

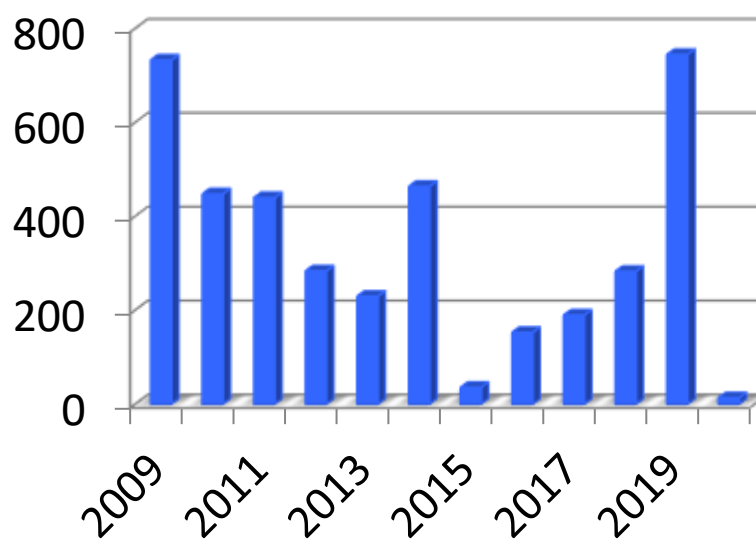
研究分担者：（熊本大学病院）（野村恵子）



SSPEに対する新規のリハビリ治療開始件数



麻疹累計報告数（2007年迄は成人を除く定点把握、2008年以降は全数把握）



解 説

1. 麻疹はワクチンの2回接種で減少したが、近年少数ながら増加傾向にあり、引き続き、SSPEには注意が必要である。
2. SSPEに対して新規にリハビリ治療を実施した症例はここ数年0である。
3. SSPEの診療ガイドラインの策定・改訂、症例登録への貢献。

SSPE患者全国データベース構築のための一次調査開始

研究分担者：岡山大学病院 柴田 敬

SSPE全国調査の流れ

令和2年度
調査票の
確定

令和3年度
患者サーベイ
ランスとデータ
ベースの構築

本年度はここ

令和4年度
新規発症登
録システム
の確立

SSPE患者数の確認のための一次調査を開始。

SSPE診療ガイドライン改訂の流れ

令和2年度
CQ確定

令和3年度
ガイドライ
ン案作成

本年度はここ

令和4年度
各学会の
承認を得て
発刊

CQ 6-1. SSPEと鑑別が必要な疾患は何ですか？

CQ 6-2. どのように鑑別診断をすすめたら良いですか？
の執筆を担当

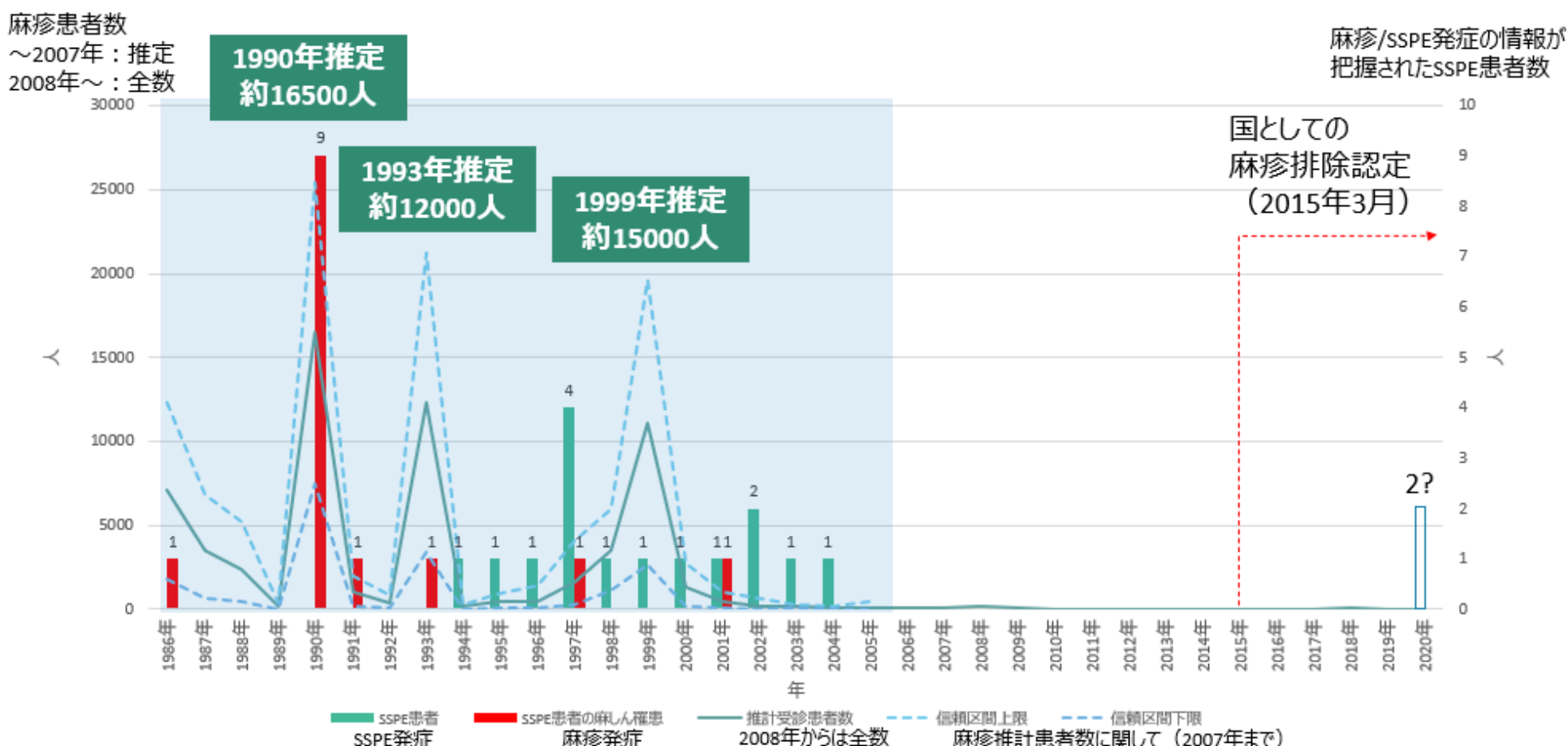
解説

1. SSPE全国データベースの構築のための一次調査(患者数の把握)を開始。
2. SSPE診療ガイドラインの改訂においてCQ6-1,2の執筆を担当。

SSPEの発生は麻疹の流行に大きく依存する

研究分担者： 国立感染症研究所実地疫学研究センター 砂川 富正

沖縄県における推計(～2007年)・全数(2008年～)麻疹患者数と麻疹/SSPE発症年の情報が把握されたSSPE患者数(1986年～2020年)



1986年～2005年 (20年間) 沖縄県における麻疹罹患患者10万人あたりのSSPE発症数 **22.2人**

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 ……麻疹4,504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

- 積極的症例探査により2020年判明の新規疑い2例(精神症状、ミオクローヌス等)の成人症例2例(40代、50代)はより急性発症であり検査は未実施(真のSSPEの可能性低いと評価)
- 全国対象の指定難病データベースからの情報取得は引き続き困難(検査所見、麻疹ワクチン接種歴等の必要性の説明)

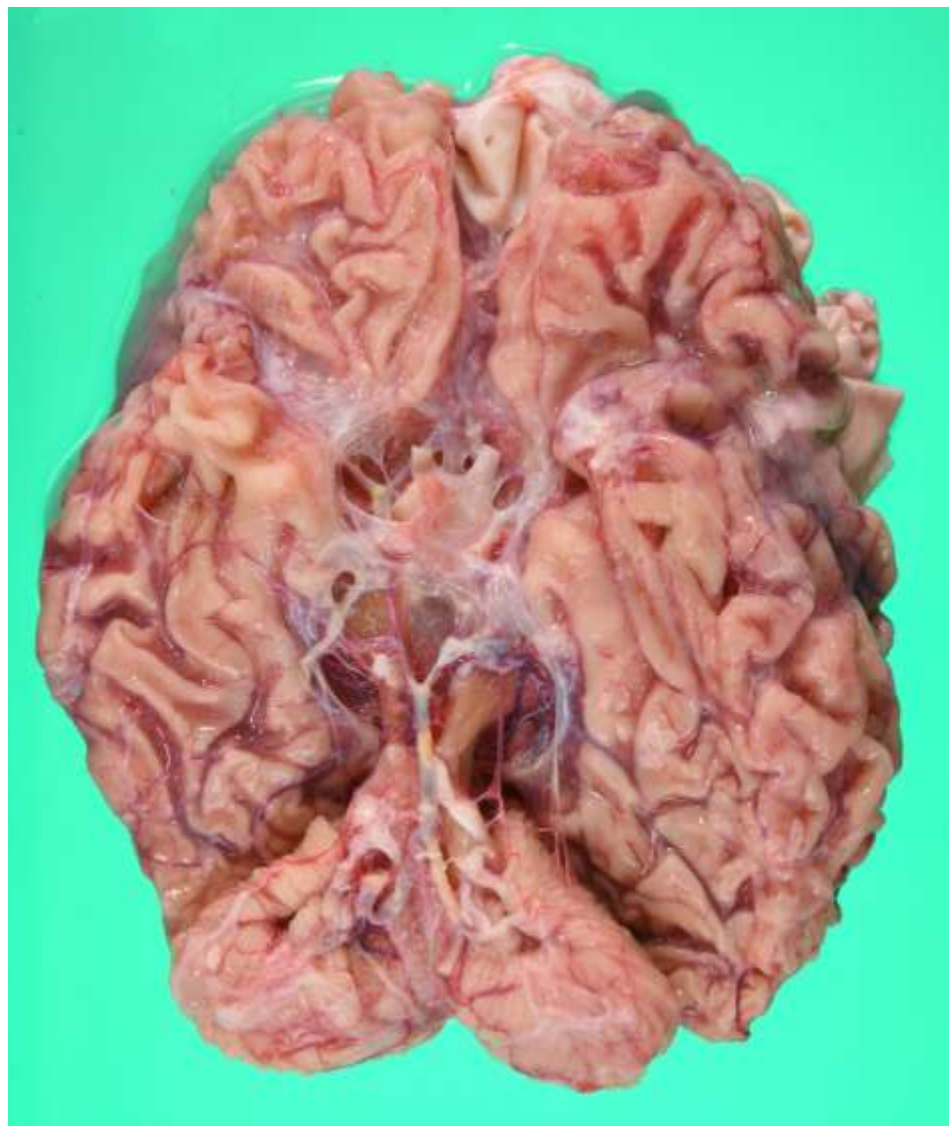
解説

- 過去の流行地域に応じた前向きSSPE発生の追跡、散発的に発生したSSPE症例の後ろ向き調査の組み合わせが発生頻度の研究に重要である
- 成人発症例の把握方法構築がより重要となっており、「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学臨床調査」に直結する

SSPE長期例の病理解剖例

研究代表者：（国立精神神経医療研究センター）（高尾昌樹）

死亡時21歳の男性、全経過14年のSSPE剖検例



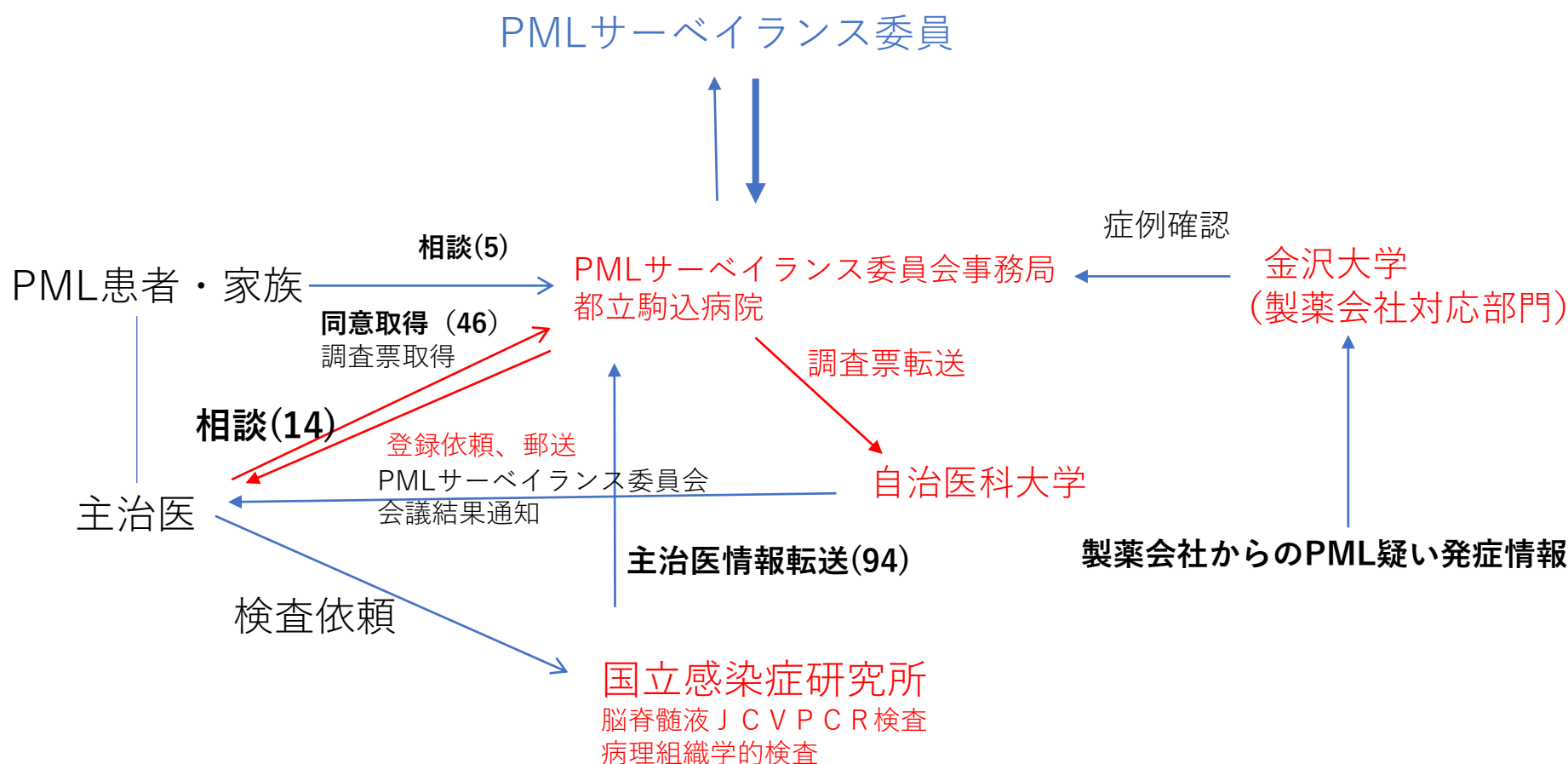
解説

1. 長期生存例として稀少な剖検例である。

日本国内発症PML患者の疫学調査システム PMLサーベイランス委員会

研究分担者: 東京都立駒込病院 三浦義治 船田信顕

PMLサーベイランス調査登録システム



解 説

1. 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」に該当する。
2. 令和3年度も駒込病院事務局を中心にPMLサーベイランス調査登録システムを継続した。
3. 国立感染症研究所などからの主治医情報転送は94件であり、主治医からの診療相談は14件、患者家族からの相談は5件、脳病理相談は10件であった。また、主治医を経由した患者同意取得は46件であった。

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)の実験室サーベイランス

研究分担者： 国立感染症研究所ウイルス第一部 中道一生

脳脊髄液JCVのPCR検査による診断支援と情報収集

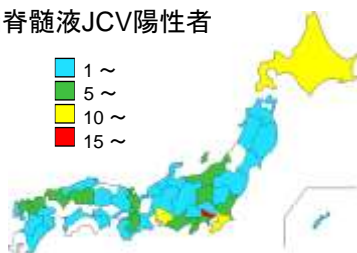
実験室サーベイランス

医療機関への検査支援(2007年～)

検査受付数 2555件 (陽性者 329名)

PML疑い症例の把握のための前線

脳脊髄液JCV陽性者



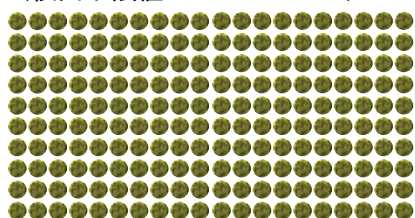
超高感度JCV-PCR検査

(検出下限値 10コピー/mL)

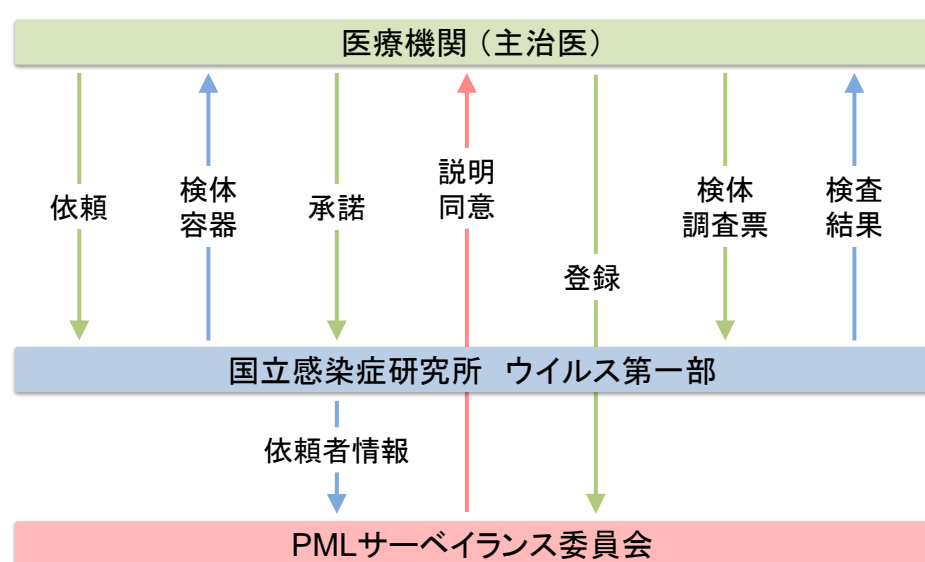


PMLの早期診断への貢献

一般的なリアルタイムPCR検査
(検出下限値 200コピー/mL)

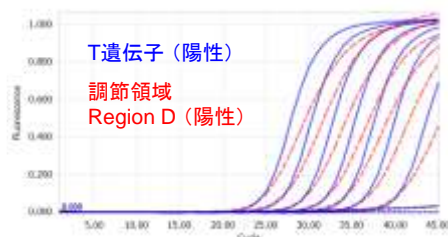
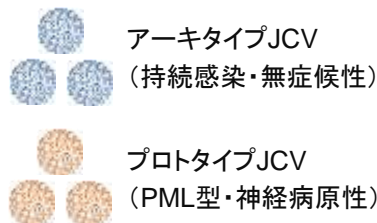


PML疑い症例の把握およびサーベイランスの橋渡し

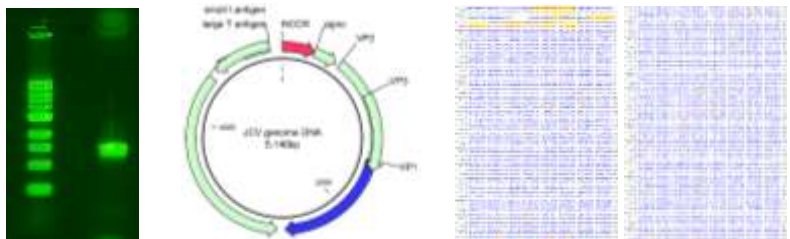


脳脊髄液JCVの変異検査(より確実なPMLの診断)

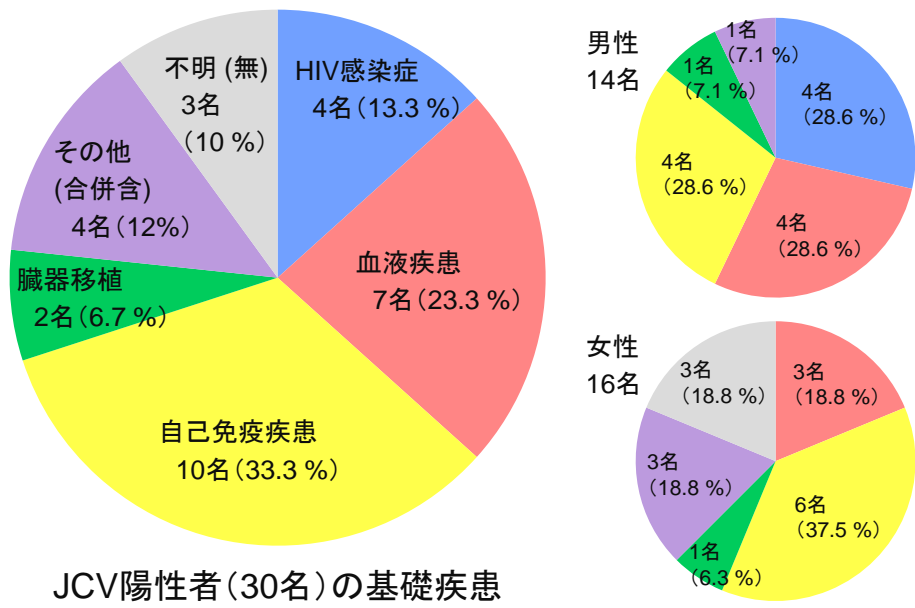
マルチプレックスPCRによる調節領域の変異(欠損)の迅速タイピング



DNAクローニング/次世代シーケンスによるJCVゲノムの塩基配列の確認



脳脊髄液JCV陽性者の基礎疾患(2020年 新規症例)



解説

1. 脳脊髄液JCV検査(定量・変異解析)によってPMLの診療を支援した。平成19年度～令和3年度の検査(2555件)において329名が陽性を呈した。
2. 検査時の調査票を介して患者情報を把握するとともに、依頼者の情報を当研究班に転送することで国内のPMLサーベイランスの前線を担当した。
3. 近年では自己免疫疾患を背景としたPMLが増加傾向にあり、脳脊髄液JCVの超高感度検出および変異検査による早期診断の重要性が示唆された。

進行性多巣性白質脳症 (PML) 診療, 1年間の進歩

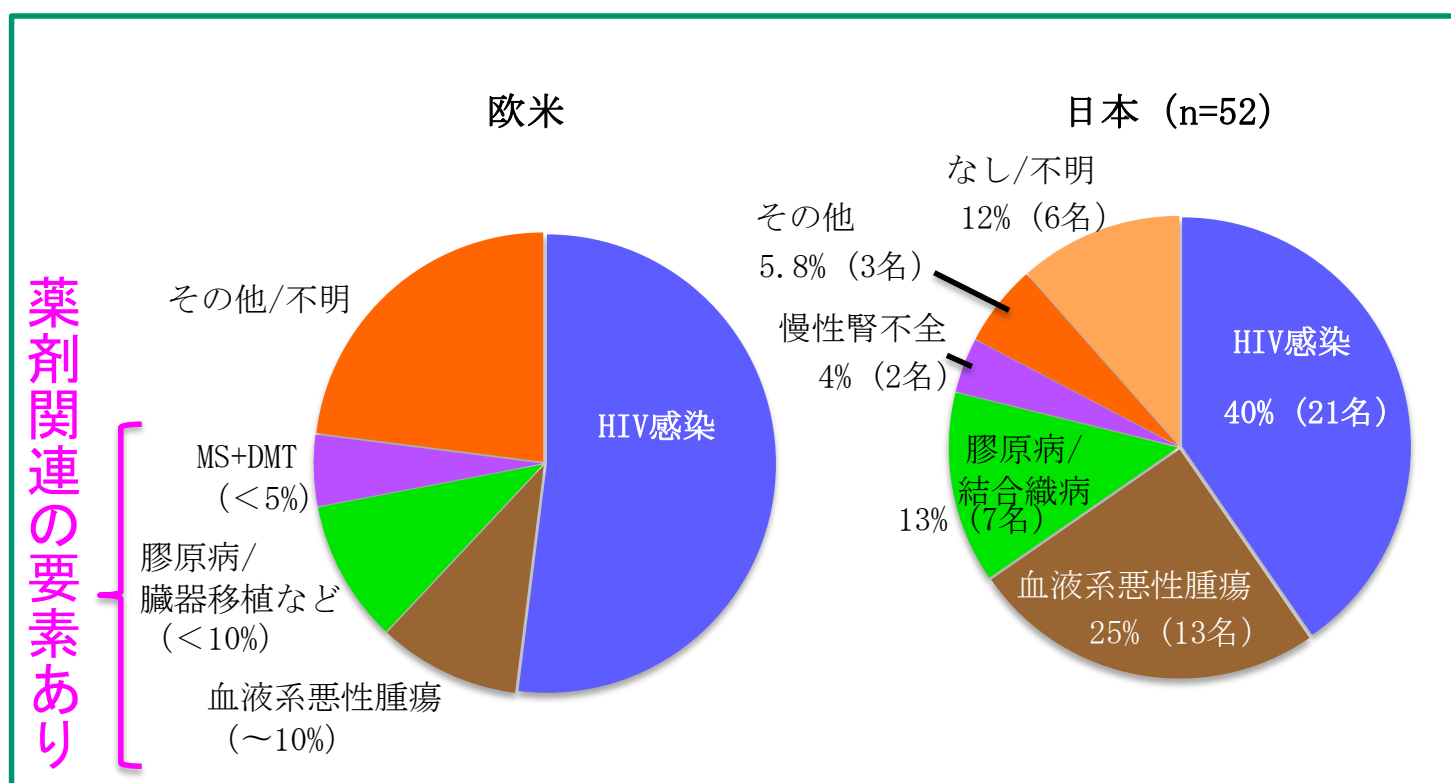
研究分担者: 国際医療福祉大学 福岡保健医療学部 雪竹基弘

本邦の多発性硬化症 (MS) 患者における疾患修飾療法 (DMT) 関連PMLの発症は

1. ナタリズマブで3名 (海外で873名): **本年度日本人で1名の新規発症.**
2. フィンゴリモドで7名 (海外で47名): **本年度日本人で2名の新規発症.**
3. フマル酸ジメチルでの国内発生はない (海外で12名)

(2021年11月現在. 各製薬会社公表分)

PMLの背景疾患



海外では従来, 背景疾患の85%をHIV感染症が占めていたが, 近年は本邦と同様に多様になってきた.

Cortese I, et al. Nat Rev Neurol. 2021; 17:37-51.
進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン2020より.

解説

1. MSに対する新規DMTの薬剤は, それ自体で, しかも単剤でPMLを発症させることが明確な薬剤である.
2. 令和3年度は本邦において新規のナタリズマブ関連PMLが1名, フィンゴリモド関連PMLが2名発生した.
3. 診療ガイドラインの改訂に貢献.

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 - 2021年11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

委員会での検討例 総数 : 280例 → PML症例 : 144例

- 【発病年齢】 平均(標準偏差) : 61.5(13.9)歳, 中央値 : 64.0歳
- 【性差】 男 : 73例 (50.7%), 女 : 71例 (49.3%)
- 【地域分布】 東京都 : 19例 (13.2%), 北海道 : 13例 (9.0%),
大阪府 : 11例 (7.6%), 神奈川県・千葉県 : 10例 (6.9%)
- 【診断分類】 確実例 : 129例 (89.6%), ほぼ確実例 : 10例 (6.9%),
疑い例 : 5例 (3.5%)
- 【基礎疾患】 ※重複あり
血液疾患 : 53例 (36.8%), 膠原病 : 33例 (22.9%),
固形癌 : 20例 (13.9%), 人工透析 : 16例 (11.1%),
臓器移植 : 16例 (11.1%), HIV-AIDS : 15例 (10.4%),
多発性硬化症 : 9例 (6.3%), 基礎疾患なし : 8例 (5.6%)
- 【脳生検と剖検】
脳生検 : 50例 (34.7%), 剖検 : 10例 (6.9%)
- 【フィンゴリモド関連PML】
多発性硬化症 : 9例 (6.3%) のうち7例 (77.8%) がフィンゴリ
モド投与例 (残りの2例はナタリズマブを投与例)
- 【死亡例】 28例 (19.4%)

解 説

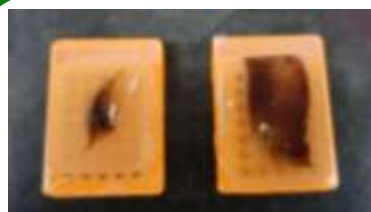
1. PML疑い例を含む280例(2019年以降195例増加)がPMLサーベイランス委員会での検討され, 144例(2019年以降91例増加)がPMLと判定されデータベースに登録された。
2. 現在の登録症例数は144例といまだ少ないが, 今後は疾病登録システムが整い登録症例が増えれば, より詳細な分析が可能になる。

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

ガイドラインに対応した感染病理部におけるPMLの解析



ホルマリン固定パラフィン
包埋 (FFPE) 検体

FFPEブロック

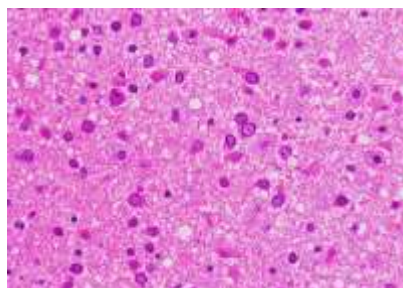


未染標本



パラフィン切片

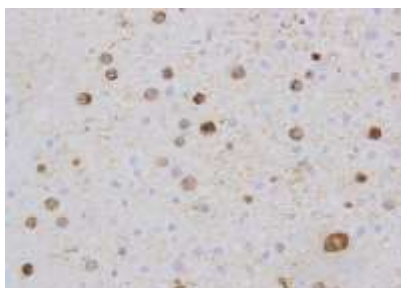
形態学的解析



HE染色



特殊染色



免疫組織化学
(ウイルスタンパク質)



病原体輸送容器

凍結検体



遺伝子解析

凍結 / FFPE検体

↓
DNA抽出

↓
定量的PCR
(ウイルスゲノム)

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155例のPMLの検索依頼を受け91例で確定されており、令和3年は10月末までに9例の検査を行い、3例の確定に至った。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。

進行性多巣性白質脳症の画像の検討

研究分担者： 徳島大学大学院医歯薬学研究部 原田雅史

事業目的：診断基準・重症度分類策定・改定のための疫学臨床調査

生物学的製剤関連PMLの臨床病期とMRI所見のまとめ

Stage	Pathology	Duration	MRI finding
発症前感染期	古典的PML所見	JCVの脳組織浸潤から3-6ヶ月	新規MRI病変(微小かつDWI 高信号)
古典的症候性期(非IRIS期)	脱髄性プラーク、核内封入体を伴う突起神経細胞	症状の発症から3-6ヶ月	典型的脳病変、造影効果や腫瘍効果は稀
IRIS症候性期	炎症性反応(CD8+,CD4+)を伴うPML所見	免疫再構築後1-5ヶ月後	Punctate pattern(打ち抜き像)、T1WIでの線状皮質高信号
回復～慢性期	萎縮、線維化、JCV感染細胞は稀	病態により数年	造影効果なし、病変部位の萎縮

PMLサーベイランス結果及びMajor EO, et al. Lancet Neurol 2018;17: 467を参考に作成

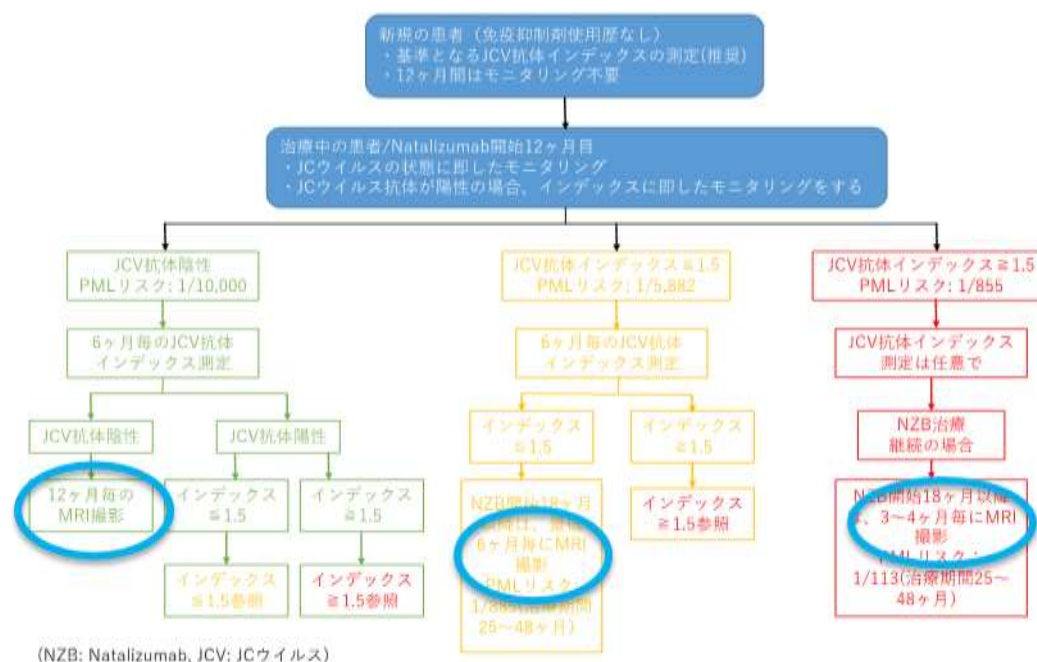
解説

1. 最近生物学的製剤使用後に生じるPMLが多く報告され、免疫再構築との関連が示唆されている。これまでのPMLと治療法が異なるため、早期発見が必要であるが、そのために重要なMRI所見についてまとめた。
2. 発症前からMRIでDWI等で微小な新規病変を認めることから、MRIによる早期スクリーニングが重要である。

PML治癒症例におけるフォロー方針の提言

研究分担者： 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(脳神経内科) 三條伸夫

- PMLに対するメフロキンに対する唯一のRCTであるClifford(2013)らの治験では, JCV増殖抑制効果のPOCは否定されており, 発症予防のエビデンスがないことより, 長期に継続する意義に乏しいと思われる。
- 多発性硬化症に対するナタリズマブ投与時は, PML発症リスクに応じて3ヶ月, 6ヶ月, 1年ごとのMRIフォローが推奨されている(下図)ことより, メフロキン終了後もリスクに応じて3ヶ月, または6ヶ月ごとのMRIの確認が必要と考える。



McGuigan C, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 Feb;87(2):117-25. より改変

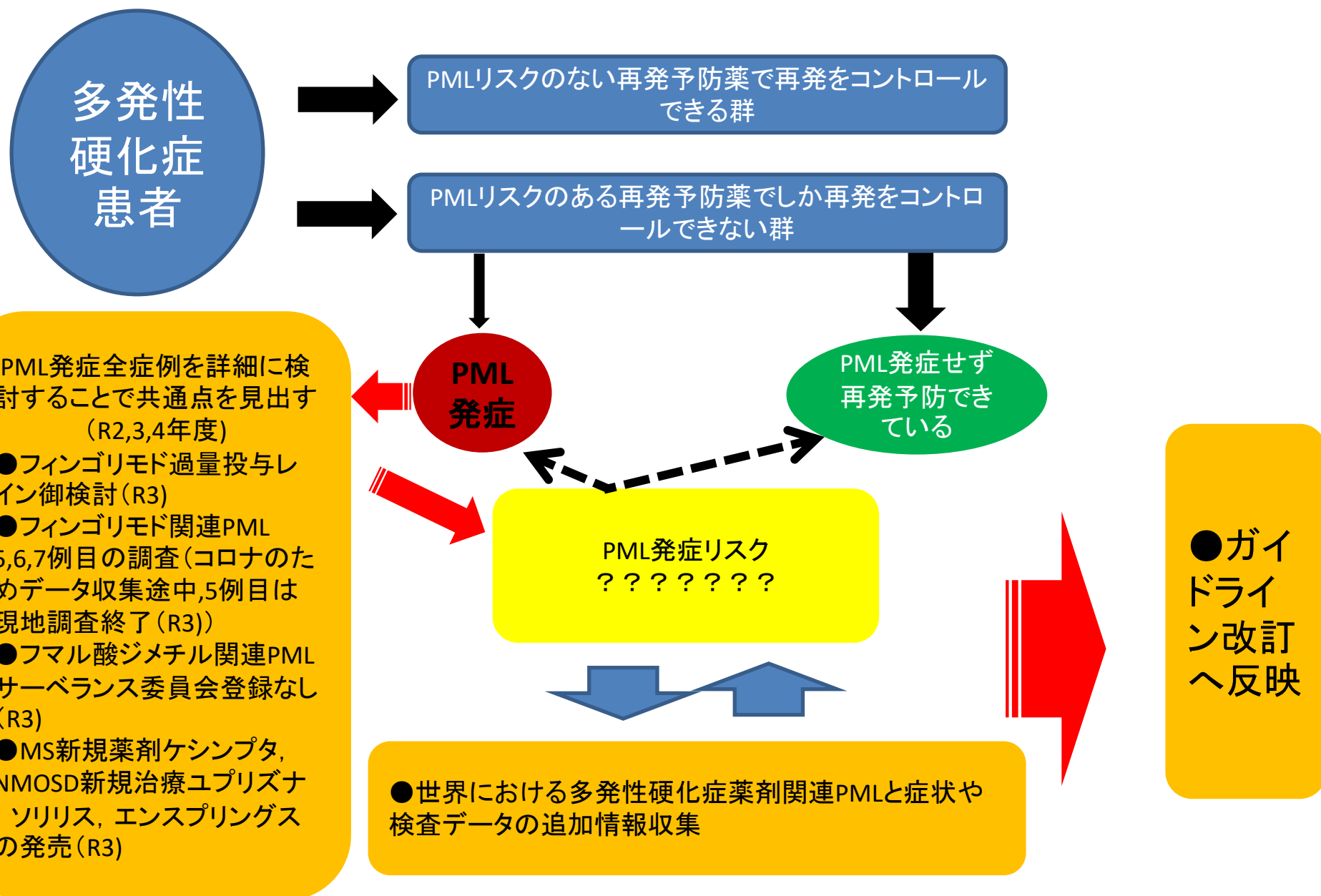
解 説

1. PMLに対するメフロキンの予防や長期継続のbenefitに関するエビデンスがない。
2. メフロキン終了後もリスクに応じて3ヶ月, または6ヶ月ごとのMRIの確認が必要と考える。

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ランス

研究分担者：（国立病院機構医王病院）（高橋和也）

「診療ガイドラインの策定・改訂」、「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」



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(疾患修飾薬)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を発症する患者がいる。
3. サーベ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(R2,3,4年度)。
4. 新規情報をガイドライン改訂時に反映する。

多発性硬化症治療合併症としての進行性多巣性白質脳症

研究分担者： 慶應義塾大学 中原仁

フィンゴリモド関連PMLの発生状況

- ✓ 7例（女性5例、男性2例）
- ✓ 30歳代1例、40歳代2例、50歳代1例、60歳代3例
- ✓ 平均罹病期間は約22.3年（最短4年～最長35年）
- ✓ FTY投与は平均6年1ヶ月（最短2年5ヶ月～最長12年4ヶ月）
- ✓ 無症候性PMLは1例（14.3%）
- ✓ 死亡転帰は1例（未回復1例を除き 16.7%）
- ✓ これまでのところ抗JCVC抗体陰性者からの発生報告はなし

出典：PMLの詳細調査のお願いおよび本邦報告症例（2019年11月 ノバルティス社提供）
フィンゴリモド服用患者のPML情報について（2020年5月、2021年6月、2021年10月 ノバルティス社提供）

	Global（含日本）	日本のみ
(A) PML発生数	45	7
(B) 総投与患者数	315,900	6765
(C) 総投与患者数・年	916,300	-
(D) (A)/(B)	0.014%	0.10%
(E) 発症時年齢（平均）	55	-
(F) 治療歴>2年の数	43	7
(G) (F)/(A)	95.6%	100%
その他	リンパ球数が明らかであった29例においてはALC<200 持続患者はいなかった	

出典：PMLの詳細調査のお願いおよび本邦報告症例（2019年11月 ノバルティス社提供）
フィンゴリモド服用患者のPML情報について（2020年5月、2021年6月、2021年10月 ノバルティス社提供）
Novartis Global (data cut-off as of 28-Feb-2021)

解 説

1. 多発性硬化症治療合併症としての進行性多巣性白質脳症が2020年までに7例（ナタリズマブ2例、フィンゴリモド5例）報告されていた。
2. 2021年になり、フィンゴリモド使用に合併する進行性多巣性白質脳症事例が2例追加報告され（上図）、ナタリズマブ事例も2例追加されている（調査中）。

「SSPE 診療の質の向上のための全国調査」 一次調査への協力をお願い

亜急性硬化性全脳炎（subacute sclerosing panencephalitis：SSPE）は、発症後、徐々に神経症状が増悪し死に至る極めて難治な遅発性ウイルス感染症です。

本調査は厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等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（研究代表者 高尾昌樹）の分担研究「SSPE 患者全国データベースの構築」として実施するもので、現在、治療・療育中の SSPE 患者の実態を把握し、SSPE 診療の質の向上につなげることを目的としています。

一次調査では現在診療されている SSPE 患者数を確認し、二次調査ではご協力いただける施設より患者の診療録情報を収集します。

ご協力のほど、よろしくお願い致します。

厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患等政策研究事業
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「SSPE 患者全国データベースの構築」

代表者 福島県立医科大学医学部小児科学講座
主任教授 細矢光亮

【連絡先】

住所：960-1295 福島県福島市光が丘 1 番地

電話番号：024-547-1295

なお、本研究は福島県立医科大学倫理委員会において承認され、その概要を福島県立医科大学ホームページにて情報公開し、研究への参加を希望されない患者・保護者の方には申し出ていただく（オプトアウト）ことにしています。

また、本調査につきましては、患者家族会である「SSPE 青空の会」より全面的なご支持をいただいております。

「SSPE 診療の質の向上のための全国調査」

2021年5月30日作成、第1版

以下についてご回答をお願いします。

1. 現在、SSPE 患者を診療している。

いる いない

以下は1. で「いる」とした場合に回答をお願いします。

2. 現在診療している SSPE 患者数： 人
3. 二次調査への協力の可否 : 可 不可

医療機関名：

医療機関住所：

記入医師名：

電話・FAX 番号：

メールアドレス：

お手数ですが、現在 SSPE 患者を診療していない場合もご回答の上、令和3年12月10日迄にご投函をお願いします。

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 2次調査票

2021年5月30日作成、第1版

医療機関	(診療科 同上)		
電話		FAX	
医師			
メール	@		
記入日	西暦	年	月 日

患者情報

患者カルテ番号			
生年月	西暦	年 月	性別 <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
出生時	週数	在胎 週 日	<input type="checkbox"/> 不明
	体重	g	<input type="checkbox"/> 不明
乳幼児期の 発達	<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 遅れ <input type="checkbox"/> 不明		
基礎疾患	<input type="checkbox"/> あり (病名:) <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明		
麻疹ワクチン接種歴	<input type="checkbox"/> 2回 <input type="checkbox"/> 1回 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明		
	接種年齢 (1回目)	歳 か月	
	接種年齢 (2回目)	歳 か月	
麻疹既往歴	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明		
	罹患年齢	歳 か月	
	罹患年月	西暦 年 月	
	罹患時の居住地	(都・道・府・県)	
家族の麻疹罹患	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明		
	続柄	父母・兄弟姉妹・他	
	罹患年月	西暦 年 月	
	罹患時の居住地	(都・道・府・県)	
SSPE発症	西暦 年 月 (あるいは 歳 か月) <input type="checkbox"/> 不明		
初発症状 (複数選択可)	<input type="checkbox"/> 知的退行 <input type="checkbox"/> 性格変化 <input type="checkbox"/> 行動異常 <input type="checkbox"/> ミオクローヌス <input type="checkbox"/> 痙攣 <input type="checkbox"/> 運動機能低下 <input type="checkbox"/> その他 ()		

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 2次調査票

発症後の経過

経過	<input type="checkbox"/> 急速進行 <input type="checkbox"/> 緩徐進行 <input type="checkbox"/> 進行停止 <input type="checkbox"/> 軽快
	<input type="checkbox"/> 慢性再発-寛解型 <input type="checkbox"/> その他 ()

診断時の状況

SSPE診断	西暦 年 月 (あるいは 歳 か月) <input type="checkbox"/> 不明
病期分類 Jabbour分類	<input type="checkbox"/> Ⅰ期 <input type="checkbox"/> 性格変化(無関心、反抗的など)、 <input type="checkbox"/> 行動異常、 <input type="checkbox"/> 睡眠障害、 <input type="checkbox"/> 記憶力低下、 <input type="checkbox"/> 学力低下等の比較的軽微な精神神経症状が緩徐に進行する。
	<input type="checkbox"/> Ⅱ期 全身強直発作、失立発作、複雑部分発作などの <input type="checkbox"/> 痙攣発作や <input type="checkbox"/> 運動機能低下、 <input type="checkbox"/> 不随意運動といった運動兆候が出現する。特徴的な不随意運動としては、 <input type="checkbox"/> ミオクローヌスが挙げられる。
	<input type="checkbox"/> Ⅲ期 <input type="checkbox"/> 意識障害が進行し、徐々に反応不良となり <input type="checkbox"/> 昏睡に至る。臥床状態で <input type="checkbox"/> 後弓反張、 <input type="checkbox"/> 除脳硬直などの異常肢位をとるようになる。呼吸、循環、体温など <input type="checkbox"/> 自律神経機能も侵される。
	<input type="checkbox"/> Ⅳ期 <input type="checkbox"/> ミオクローヌスはほとんど消失し、驚愕発作、Moro様反射などの <input type="checkbox"/> 原始反射が出現する。最終的に <input type="checkbox"/> 無動性無言となる。
	<input type="checkbox"/> その他 いずれにも該当しない ()
血清麻疹抗体価	<input type="checkbox"/> 実施 (西暦 年 月) <input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 不明
	<input type="checkbox"/> 価 検査方法: EIA
	<input type="checkbox"/> 倍 検査方法: HI
	<input type="checkbox"/> 倍 検査方法: ()
髄液麻疹抗体価	<input type="checkbox"/> 実施 (西暦 年 月) <input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 不明
	<input type="checkbox"/> 価 検査方法: EIA
	<input type="checkbox"/> 倍 検査方法: HI
	<input type="checkbox"/> 倍 検査方法: ()
髄液 ・ 液	<input type="checkbox"/> 実施 (西暦 年 月) <input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 不明
	髄液細胞数 () /mm ³ 髄液蛋白 () mg/dl
	IgG index () <input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 不明
	髄液 アルブミン () mg/dl IgG () mg/dl
	血清 アルブミン () g/dl IgG () mg/dl
脳波検査	<input type="checkbox"/> 実施 (西暦 年 月) <input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 不明
	周期性同期性放電 (PSD) <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
頭部画像 (CT/MRI)	<input type="checkbox"/> 実施 (西暦 年 月) <input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 不明
	大脳白質病変 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
	大脳萎縮 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
脳生検	<input type="checkbox"/> 実施 (西暦 年 月) <input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 不明
	全脳炎の病理所見 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
	変異麻疹ウイルスゲノム同定 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 2次調査票

診断後の経過

経過	<input type="checkbox"/> 急速進行 <input type="checkbox"/> 緩徐進行 <input type="checkbox"/> 進行停止 <input type="checkbox"/> 軽快
	<input type="checkbox"/> 慢性再発-寛解型 <input type="checkbox"/> 死亡 (歳) <input type="checkbox"/> その他 ()

最終診療時の状態 (西暦 年 月)

療養場所	<input type="checkbox"/> 在宅 <input type="checkbox"/> 病院 <input type="checkbox"/> 重症心身障害児 (者) 施設に入所 <input type="checkbox"/> その他 ()	
転院・移行	貴院はSSPEと診断した施設ですか	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ (下記の質問に)
	紹介を受けた時期	西暦 年 月
	前医療機関	<input type="checkbox"/> SSPEを診断した医療機関の小児科 <input type="checkbox"/> その他 ()
病期分類 Jabbour分類	<input type="checkbox"/> Ⅰ期 <input type="checkbox"/> 性格変化 (無関心、反抗的など)、 <input type="checkbox"/> 行動異常、 <input type="checkbox"/> 睡眠障害、 <input type="checkbox"/> 記憶力低下、 <input type="checkbox"/> 学力低下等の比較的軽微な精神神経症状が緩徐に進行する。	
	<input type="checkbox"/> Ⅱ期 全身強直発作、失立発作、複雑部分発作などの <input type="checkbox"/> 痙攣発作や <input type="checkbox"/> 運動機能低下、 <input type="checkbox"/> 不随意運動といった運動兆候が出現する。特徴的な不随意運動としては、 <input type="checkbox"/> ミオクローヌスが挙げられる。	
	<input type="checkbox"/> Ⅲ期 <input type="checkbox"/> 意識障害が進行し、徐々に反応不良となり <input type="checkbox"/> 昏睡に至る。臥床状態で <input type="checkbox"/> 後弓反張、 <input type="checkbox"/> 除脳硬直などの異常肢位をとるようになる。呼吸、循環、体温など <input type="checkbox"/> 自律神経機能も侵される。	
	<input type="checkbox"/> Ⅳ期 <input type="checkbox"/> ミオクローヌスはほとんど消失し、驚愕発作、Moro様反射などの <input type="checkbox"/> 原始反射が出現する。最終的に <input type="checkbox"/> 無動性無言となる。	
	<input type="checkbox"/> その他 いずれにも該当しない ()	
神経障害	言語	<input type="checkbox"/> ふつうに会話 <input type="checkbox"/> 簡単な内容なら会話可能 <input type="checkbox"/> 単語レベル <input type="checkbox"/> 発語・理解なし
	運動	<input type="checkbox"/> 走れる <input type="checkbox"/> 歩ける <input type="checkbox"/> 歩行障害 <input type="checkbox"/> すわれる <input type="checkbox"/> 寝たきり
	日常生活	<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> 時に応じて援助が必要 <input type="checkbox"/> 多くの援助が必要 <input type="checkbox"/> 常時の援助が必要
合併症	てんかん発作	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
	ミオクローヌス	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
	不随意運動	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
	自律神経障害	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
	筋強直・関節拘縮	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明
	胃食道逆流症	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 2次調査票

障害者手帳・医療費助成	身障手帳	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (級) <input type="checkbox"/> 不明		
	療育手帳	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (判定) <input type="checkbox"/> 不明		
	小児慢性特定疾病	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり		
	指定難病	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明		
社会保障	介護認定	<input type="checkbox"/> 要介護 <input type="checkbox"/> 要支援 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明		
	要介護度	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5		
血清麻疹抗体価	<input type="checkbox"/> 実施 (西暦 年 月) <input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 不明			
	価	検査方法: EIA		
	倍	検査方法: HI		
	倍	検査方法: ()		
髄液麻疹抗体価	<input type="checkbox"/> 実施 (西暦 年 月) <input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 不明			
	価	検査方法: EIA		
	倍	検査方法: HI		
	倍	検査方法: ()		
脳波検査	<input type="checkbox"/> 実施 (西暦 年 月) <input type="checkbox"/> 未実施			
	周期性同期性放電	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 不明		
	所見			
頭部画像検査	CT	<input type="checkbox"/> 実施 (西暦 年 月) <input type="checkbox"/> 未実施		
	所見			
	MRI	<input type="checkbox"/> 実施 (西暦 年 月) <input type="checkbox"/> 未実施		
	所見			
心理検査	<input type="checkbox"/> 実施 (西暦 年 月) <input type="checkbox"/> 未実施			
	DQ値あるいはIQ値		検査方法 ()	

亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 2次調査票

医療的ケア	経管栄養・胃瘻	<input type="checkbox"/> 実施 <input type="checkbox"/> 未実施	
		導入日	西暦 年 月
		胃瘻造設	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり
	鼻口腔内吸引	<input type="checkbox"/> 必要 <input type="checkbox"/> 不要	
		吸引頻度	<input type="checkbox"/> 常時 <input type="checkbox"/> 覚醒中のみ <input type="checkbox"/> 適宜
	在宅酸素	<input type="checkbox"/> 実施 <input type="checkbox"/> 未実施	
		導入日	西暦 年 月
		使用頻度	<input type="checkbox"/> 常時 <input type="checkbox"/> 睡眠中のみ <input type="checkbox"/> 必要時のみ
	気管切開	<input type="checkbox"/> 実施 <input type="checkbox"/> 未実施	
		導入日	西暦 年 月
		吸引頻度	<input type="checkbox"/> 常時 <input type="checkbox"/> 覚醒中のみ <input type="checkbox"/> 適宜
	人工呼吸器	<input type="checkbox"/> 実施 <input type="checkbox"/> 未実施	
		導入日	西暦 年 月
		種類	<input type="checkbox"/> 非侵襲的 <input type="checkbox"/> 侵襲的
		使用	<input type="checkbox"/> 常時 <input type="checkbox"/> 睡眠中のみ <input type="checkbox"/> 必要時のみ
	導尿・膀胱瘻	<input type="checkbox"/> 実施 <input type="checkbox"/> 未実施	
		導入日	西暦 年 月
		膀胱瘻造設	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり

治療と効果	イソプリノシン	<input type="checkbox"/> 使用中 <input type="checkbox"/> 未使用 <input type="checkbox"/> 過去に使用 <input type="checkbox"/> 不明			
		治療効果	<input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> やや有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 不明		
	インターフェロン	<input type="checkbox"/> 使用中 <input type="checkbox"/> 未使用 <input type="checkbox"/> 過去に使用 <input type="checkbox"/> 不明			
		治療効果	<input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> やや有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 不明		
	リバビリン	<input type="checkbox"/> 使用中 <input type="checkbox"/> 未使用 <input type="checkbox"/> 過去に使用 <input type="checkbox"/> 不明			
		治療効果	<input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> やや有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 不明		
	抗てんかん薬 () () () ()	<input type="checkbox"/> 使用中 <input type="checkbox"/> 未使用 <input type="checkbox"/> 過去に使用 <input type="checkbox"/> 不明			
		治療効果	<input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> やや有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 不明		
		治療効果	<input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> やや有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 不明		
		治療効果	<input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> やや有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 不明		
		治療効果	<input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> やや有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 不明		
	筋弛緩薬 () () ()	<input type="checkbox"/> 使用中 <input type="checkbox"/> 未使用 <input type="checkbox"/> 過去に使用 <input type="checkbox"/> 不明			
		治療効果	<input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> やや有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 不明		
		治療効果	<input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> やや有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 不明		
		治療効果	<input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> やや有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 不明		
	その他 ()	<input type="checkbox"/> 使用中 <input type="checkbox"/> 未使用 <input type="checkbox"/> 過去に使用 <input type="checkbox"/> 不明			
		治療効果	<input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> やや有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 不明		
	その他 ()	<input type="checkbox"/> 使用中 <input type="checkbox"/> 未使用 <input type="checkbox"/> 過去に使用 <input type="checkbox"/> 不明			
		治療効果	<input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> やや有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 不明		
	その他 ()	<input type="checkbox"/> 使用中 <input type="checkbox"/> 未使用 <input type="checkbox"/> 過去に使用 <input type="checkbox"/> 不明			
治療効果		<input type="checkbox"/> 有効 <input type="checkbox"/> やや有効 <input type="checkbox"/> 無効 <input type="checkbox"/> 不明			

美原記念病院 プリオン病
(クロイツフェルト・ヤコブ病)
患者の看護マニュアル

公益財団法人脳血管研究所 附属美原記念病院
障害者施設等一般病棟

資料

活動状況

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 高尾 昌樹

令和 3 年 6 月 23 日

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(20FC1054)

第 6 回 分科会会議 議事録

令和 3 年 6 月 23 日 17:00~17:15 ズームで開催

出席者:高尾、細矢、三浦、大平

議題

- 1 定例報告事項 (継続申請、成果報告書、班会議など)
 - 1.1 GL 作成(8 月 23 日締切)の依頼メールを送付したこと。
 - 1.2 GL のキーワード検索先につき、医学図書協会が中止していたため、国際医学情報センターに依頼することを検討していること。
 - 1.3 国際医学情報センターに依頼するに際し、値段の関係で当初は MEDLINE のみの検索を依頼し、必要に応じて事後的に追加する予定であること、およびこの方法につき出席者に説明、確認を取り、了解を得たこと。
- 2 プリオン病分科会
 - 2.1 GL 作成を準備中。
- 3 SSPE 分科会
 - 3.1 GL 作成を準備中。
- 4 PML 分科会
 - 4.1 GL 作成を準備中。
 - 4.2 サーベイランス委員会を 6 月 18 日に開催したこと。

(文責 大平)

令和 3 年 8 月 25 日

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(20FC1054)

第 8 回 分科会会議 議事録

令和 3 年 8 月 25 日 17:00~17:15 ズームで開催

出席者:高尾、細矢、三浦、大平

議題

- 5 定例報告事項 (継続申請、成果報告書、班会議など)
 - 5.1 GL 提出の締切となり、現在整理中であること。
- 6 プリオン病分科会
 - 6.1 GL 未提出分を待って整理予定。
- 7 SSPE 分科会
 - 7.1 GL 未提出分を待って整理予定。
 - 7.2 SSPE サーベイランスにつき、倫理委員会の許可を得たこと。
- 8 PML 分科会
 - 8.1 GL 未提出分を待って整理予定。

(文責 大平)

令和3年9月22日

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(20FC1054)

第9回 分科会会議 議事録

令和3年9月22日 17:00~17:15 ズームで開催

出席者:高尾、細矢、三浦、大平

議題

9 定例報告事項(継続申請、成果報告書、班会議など)

9.1 GLの未提出分につき提出待ちであるが、提出分につき執筆者への確認を依頼したこと。

10 プリオン病分科会

10.1 GL未提出分を待つて整理予定。

11 SSPE分科会

11.1 GL未提出分を待つて整理予定。

11.2 SSPEサーベイランスにつき、神経学会会員に対象とするため、宛名ラベルの入手方法につき検討したこと。

12 PML分科会

12.1 GL未提出分を待つて整理予定。

(文責 大平)

令和3年11月24日

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(20FC1054)

第10回 分科会会議 議事録

令和3年11月24日 17:00~17:15 ズームで開催

出席者:高尾、細矢、三浦、大平

議題

13 定例報告事項(継続申請、成果報告書、班会議など)

13.1 GLがすべて提出され、今後班員への確認依頼する予定であること。

13.2 令和2年度中に研究分担者花岡義行先生及び鈴木保宏先生の、倫理審査が同年度中に未審査であった点につき、倫理審査未審査理由書として提出予定であること

14 プリオン病分科会

14.1 GLの班員から提出された意見を反映させる予定。

15 SSPE分科会

15.1 SSPEサーベイランスにつき準備中

16 PML分科会

16.1 来月のサーベイランス委員会の準備を継続中

(文責 大平)

令和3年12月22日

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(20FC1054)

第11回 分科会会議 議事録

令和3年12月22日 17:00~17:15 ズームで開催

出席者:高尾、細矢、三浦、大平

議題

17 定例報告事項(継続申請、成果報告書、班会議など)

17.1 プリオン班のGLの作成方法について(Mindsに従っているのか等)

17.2 研究班の班会議に国立保健医療科学院武村真治様が参加される予定

18 プリオン病分科会

18.1 GLのチェックを班員に依頼中

19 SSPE分科会

19.1 SSPEサーベイランスにつき神経学会会員へのアンケートを実施した

20 PML分科会

20.1 サーベイランス委員会における未確定症例の処理について準備中

(文責 大平)

令和3年12月22日

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(20FC1054)

第12回 分科会会議 議事録

令和3年12月22日 17:00~17:15 ズームで開催

出席者:高尾、細矢、三浦、大平

議題

21 定例報告事項(継続申請、成果報告書、班会議など)

21.1 成果申告書、継続申請書などの提出の件

21.2 来年1月合同研究報告会プログラムの件

21.3 次回の本会議は2022年1月26日の予定

22 プリオン病分科会

22.1 GLの修正の件

23 SSPE分科会

23.1 SSPE サーベイランスのアンケートを締め切り、集計中であること、二次調査を準備中

24 PML分科会

24.1 1月18日のPMLのサーベイランス委員会のWebアドレス、出欠の方法など

(文責 大平)

令和4年1月26日

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(20FC1054)

第13回 分科会会議 議事録

令和4年1月26日 17:00~17:15 ズームで開催

出席者:高尾、細矢、三浦、大平

議題

25 定例報告事項(継続申請、成果報告書、班会議など)

25.1 合同研究報告会開催の件

25.2 1月合同研究報告会プログラムのSSPE部分の家族会への公開について

25.3 次回の本会議は2月23日が祝日のため、メールにて開催

26 プリオン病分科会

26.1 合同研究報告会開催の件

27 SSPE分科会

27.1 SSPEサーベイランスの二次調査につき2月上旬に調査票を準備中

27.2 データベースの長期保存の方法について

28 PML分科会

28.1 4月23日(土)に次回のPMLのサーベイランス委員会を開催予定

(文責 大平)

令和 4 年 3 月 23 日

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(20FC1054)

第 14 回 分科会会議 議事録

令和 4 年 3 月 23 日 17:00~17:15 ズームで開催

出席者: 高尾、三浦、細矢、大平

議題

29 定例報告事項 (継続申請、成果報告書、班会議など)

29.1 ホームページ更新の件

29.2 成果報告書の作成依頼の件

29.3 次回の本会議は 4 月 20 日午後 5 時~

30 プリオン病分科会

30.1 ガイドラインの最終調整中

31 SSPE 分科会

31.1 SSPE サーベイランスのデータ集積中

32 PML 分科会

32.1 4 月 23 日(土)に次回の PML のサーベイランス委員会を開催予定

(文責 大平)

厚生労働科学研究費補助金 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補助金 難治性疾患政策研究事業
プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

令和3年度 合同研究報告会
プログラム・抄録集

日時：令和4年1月17日（月） 9：00～17：05
令和4年1月18日（火） 9：00～18：00

開催方法：Web 開催

令和3年度 合同研究報告会

研究班一覧

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 高尾昌樹

事務局：〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

TEL：042-341-2711 FAX：042-346-3586

E-mail：prion.saitama.r2@gmail.com

<http://prion.umin.jp/index.html>

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

研究代表者 山田正仁

事務局：〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

TEL：042-341-2712 FAX：042-346-3576

E-mail：prion-ncnp@ncnp.go.jp

<http://prion.umin.jp/index.html>

プログラム

令和4年1月17日（月）9：00～13：35

開始時間	演題番号	研究分担者	演題	演者
9:00		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 山田正仁）	
9:05		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 高尾昌樹）	
9:10		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）	ご挨拶	
		1.プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part1 【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】		座長：阿江竜介
9:15	1-1	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
9:25	1-2	阿江竜介	全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の記述疫学（1999-2021）	小佐見光樹
9:35	1-3	塚本 忠	サーベイランスの諸課題：未回収調査票問題と剖検率	塚本 忠
9:45	1-4	山田正仁	ヒトプリオン病のリスクに関する最新文献のレビュー	山田正仁
		2.プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part2 【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】		座長：瀧口 毅
9:55	1-5	矢部一郎	令和3年度北海道地区のサーベイランス状況について	岩田育子
10:05	1-6	青木正志	令和3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
10:15	1-7	田中章景	神奈川・静岡・山梨県におけるプリオン病サーベイランス調査報告2021	岸田日帯
10:25	1-8	小野寺理	新潟・群馬・長野における2021年のプリオン病サーベイランス状況	春日健作
		3.プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part3 【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】		座長：青木正志
10:35	1-9	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
10:45	1-10	望月秀樹	近畿ブロックにおけるプリオン病サーベイランス状況	別宮豪一
10:55	1-11	山下 徹	中国四国地区におけるプリオン病サーベイランス	武本麻美
11:05	1-12	松下拓也	九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病の疫学調査報告	松下拓也
		4.プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part4 【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】		座長：佐藤克也
11:15	1-13	瀧口 毅	硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病と 若年発症脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血症例の検討	瀧口 毅
11:25	1-14	村井弘之	GSS-P102Lの臨床疫学的研究（続報）	村井弘之
11:35	1-15	山田正仁	高齢発症孤発性Creutzfeldt Jakob病の臨床的特徴の検討	村松大輝
11:45	1-16	高尾昌樹	国立精神・神経医療研究センターにおけるプリオン病解明の取り組み	佐野輝典
11:55～12:50		<ul style="list-style-type: none"> ・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（プリオン病分科会） 研究者会議 ・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 		
12:50～13:35		昼食		

令和4年1月17日（月）13：35～17：05

開始時間	演題番号	研究分担者	演題	演者
	5.プリオン病のサーベイランスと感染予防 Part5 【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】			座長：村井弘之
13:35	1-17	黒岩義之	プリオン病サーベイランス委員会で検討した周期性脳波異常解析の続報：4000サーベイランス症例の検討、特にV180 IIに注目して	黒岩義之
13:45	1-18	三條伸夫	孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 MM1/古典型の早期脳波における正中矢状面の高振幅鋭波、periodic lateralized epileptiform dischargesの早期診断への影響に関する検討	松林泰毅
13:55	1-19	原田雅史	プリオン病関連症例の画像検査に関するコンサルテーション	藤田浩司
14:05	1-20	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の解析	佐藤克也
	6.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 Part6 【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】			座長：太組一朗
14:15	1-21	村山繁雄	経過7年の孤発性CJD、65才女性の剖検例	川浪文
14:25	1-22	北本哲之	サーベイランス遺伝子解析とWestern blot解析	北本哲之
14:35	1-23	田村智英子	遺伝性プリオン病の着床前診断をめぐる状況（続報）および相談事例からの考察	田村智英子
14:45	1-24	齊藤延人	プリオン病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究	高柳俊作
14:55	1-25	太組一朗	神経内視鏡（軟性鏡）滅菌のプリオン病感染予防ガイドライン対応状況	太組一朗
	7.プリオン病及び遅発性ウィルス感染症に関する調査研究班 Part1			座長：高尾昌樹
15:05	1-26	高尾昌樹	研究班の報告 インシデント例の病理検査	高尾昌樹
15:15	1-27	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：悉皆調査(未回収例の解消)、自然歴研究、臨床・画像情報の電子化などの進展と課題	水澤英洋
15:25～15:45	休憩			
	8.プリオン病及び遅発性ウィルス感染症に関する調査研究班 Part2			座長：岩崎靖
15:45	1-28	山田正仁	V180変異遺伝性Creutzfeldt Jakob病におけるプリオン蛋白遺伝子多型と性差の影響についての検討	村松大輝
15:55	1-29	岩崎靖	V180遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床所見と自然経過に関する検討	岩崎靖
16:05	1-30	北本哲之	V180症例のプリオンは感染するのか？	北本哲之
	9.プリオン病及び遅発性ウィルス感染症に関する調査研究班 Part3			座長：中垣岳大
16:15	1-31	佐々木真理	早期プリオン病における拡散強調画像と灌流画像の重ね合わせ手法の確立	山下典生
16:25	1-32	中垣岳大	解剖検体のプリオンスクリーニング	中垣岳大
16:35	1-33	佐藤克也	プリオン病MM1患者とMM2患者の髄液における検討	佐藤克也
	10.プリオン病及び遅発性ウィルス感染症に関する調査研究班 Part4			座長：大平雅之
16:45	1-34	坪井義夫	Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease における新しい表現型、緩徐進行型長期生存例の臨床経過	坪井義夫
16:55	1-35	大平雅之	プリオン病の社会的・法的問題の検討、データベース構築における法的問題	大平雅之

令和4年1月18日（火）9：00～18：00

開始時間	演題番号	研究分担者	演題	演者
11.亜急性硬化性全脳炎（SSPE）Part1 【プリオン病及び遅発性ウィルス感染症に関する調査研究班】 座長：長谷川 俊史				
9:00	2-1	細矢 光亮	亜急性硬化性全脳炎診断のためのEIA法による髄液麻疹特異抗体価と髄液血清比の検討	久米庸平
9:10	2-2	酒井 康成	亜急性硬化性全脳炎におけるミクログリアの特徴	藤井 史彦
9:20	2-3	長谷川俊史	ガイドライン改訂にむけた文献レビューと抗体価測定法の検討	松重武志
12.亜急性硬化性全脳炎（SSPE）Part2 【プリオン病及び遅発性ウィルス感染症に関する調査研究班】 座長：細矢 光亮				
9:30	2-4	細矢 光亮	「SSPE患者全国データベースの構築」のための全国調査（一次調査 中間報告）	橋本浩一
9:40	2-5	野村 恵子	亜急性硬化性全脳炎の患者レジストリに関する研究	野村 恵子
9:50	2-6	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発生率等の推定－	砂川 富正
13.進行性多巣性白質脳症（PML）Part1 【プリオン病及び遅発性ウィルス感染症に関する調査研究班】 座長：中道 一生				
10:00	2-7	三浦 義治	本邦発症PML患者に対するサーベイランス調査と解析（令和3年度）	三浦 義治 原田 雅史
10:15	2-8	中道 一生	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
10:25	2-9	阿江 竜介	サーベイランスに基づく本邦のPMLの記述疫学（2020年度）	阿江 竜介
14.進行性多巣性白質脳症（PML）Part2 【プリオン病及び遅発性ウィルス感染症に関する調査研究班】 座長：中原 仁				
10:35	2-10	中原 仁	多発性硬化症におけるフィンゴリド関連PMLの発生状況－Update 2021－	中原 仁
10:45	2-11	高橋 和也	フィンゴリドの適正投与量についての検討～過量投与症例からの考察～	高橋 和也
15.進行性多巣性白質脳症（PML）Part3 【プリオン病及び遅発性ウィルス感染症に関する調査研究班】 座長：雪竹 基弘				
10:55	2-12	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
11:05	2-13	三條 伸夫	PML回復患者の長期画像変化	小野 大介
11:15	2-14	浜口 毅	多発性骨髄腫の治療中に進行性多巣性白質脳症を呈した症例の特徴	浜口 毅
11:25	2-15	雪竹 基弘	進行性多巣性白質脳症（PML）診療，1年間の進歩	雪竹 基弘
11:35～12:15	プリオン病及び遅発性ウィルス感染症に関する調査研究班（SSPE分科会） 研究者会議			
12:15～13:00	昼食			
13:00～14:10	PML分科会			
14:10～18:00	PMLサーベイランス委員会			

発表時間：10分（発表7分・質疑応答3分）

S-04-3 認知症予防のための健常者レジストリIROOP

松田 博史 一般財団法人脳神経疾患研究所南東北創薬・サイクロトロン研究センター／国立精神・神経医療研究センター

S-04-4 認知症基盤研究に対する期待(製薬企業の立場から)

畠山 直久 日本イーライリリー株式会社 研究開発・メディカルアフェアーズ統括本部

S-04-5 早期認知症患者の治験実施の促進について

横井 優磨 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第三部

後援：日本認知症学会

S-05 シンポジウム05**Jp**

5月19日(水) 9:50～11:50

第09会場(国立京都国際会館 1F さくら)

プリオン病の創薬と早期診断

座長：高尾 昌樹 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
岩崎 靖 愛知医科大学加齢医学研究所

S-05-1 プリオン病治療薬開発の現状

照屋 健太 東北大学大学院医学系研究科神経化学分野

S-05-2 バイオマーカーを利用したプリオン病の早期診断と病態評価

佐藤 克也 長崎大学病院 医療科学専攻保健科学分野

S-05-3 緩徐進行型Creutzfeldt-Jakob病の診断と臨床経過

三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(脳神経内科)

S-05-4 プリオン病の自然歴調査とその有効利用

塚本 忠 国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科

S-06 シンポジウム06**Jp**

5月19日(水) 9:50～11:50

第10会場(国立京都国際会館 1F スワン)

ジストニア発現の機序は何か？

座長：長谷川一子 国立病院機構相模原病院臨床研究センター神経難病研究室
浅沼光太郎 柳馬場武田クリニック

S-06-1 ジストニアの起源～遺伝性ジストニアから～

宮本 亮介 徳島大学 神経内科

S-06-2 ジストニアの病態生理—小脳と大脳基底核の寄与について考察する

知見 聡美 自然科学研究機構生理学研究所・生体システム研究部門

S-06-3 手術療法からみたジストニアの起源

岩室 宏一 順天堂大学医学部脳神経外科

S-06-4 画像から読み解く局所性ジストニアの起源—音楽家のジストニアを中心に—

花川 隆 京都大学医学研究科 脳統合イメージング分野

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
 プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

検索

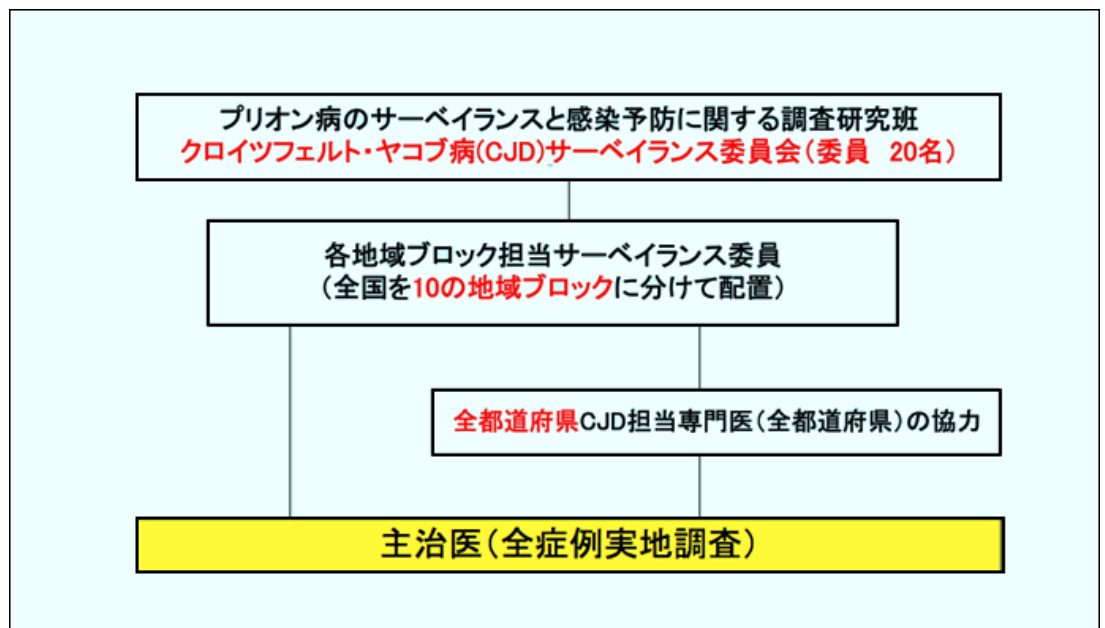


ホーム > プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 > プリオン病サーベイランス体制と結果

研究班概要
ごあいさつ
サーベイランス体制と結果
お問い合わせ
研究メンバー
令和3年度
令和2年度
令和元年度
平成30年度
平成29年度
平成28年度
平成27年度
平成26年度
平成23年度
平成22年度

サーベイランス体制と結果

サーベイランス体制



全国10の地域ブロックに担当のサーベイランス委員を配置し、全都道府県のCJD担当専門医の協力のもとに訪問調査を行っています。また、サーベイランス委員会が定期的開催され、報告された個々の患者のプリオン病の診断（病型、診断の確実性、他）についての評価およびサーベイランスで明らかになった問題についての討議等を行っています。CJDサーベイランス委員会の構成と担当地域ブロック、最近のサーベイランスの結果を別図に示します。

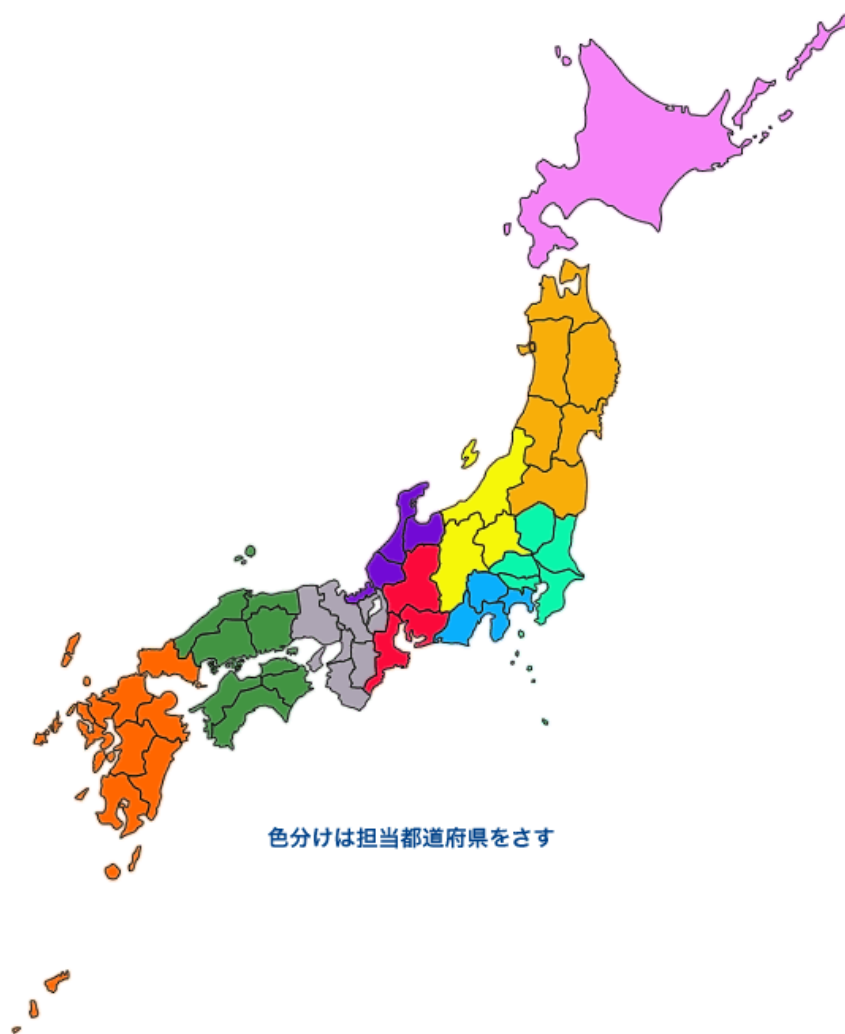
委員会
令和3年度
令和2年度
令和元年度
平成30年度
平成29年度
平成28年度
平成27年度
平成23年度

2017年度 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
 クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会
 委員および担当一覧

所属	氏名	担当地域ブロック／担当領域
北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室	佐々木 秀直	北海道
東北大学大学院 神経内科学	青木 正志	青森、秋田、岩手、宮城、山形、福島
国立精神・神経医療研究センター（神経内科）	水澤 英洋 (班長・委員長)	東京、千葉、栃木、茨城、埼玉
	塚本 忠	
国際医療福祉大学医学部神経内科	村井 弘之	
東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学（神経内		

	科学)	三條 伸夫	
研究成果	横浜市立大学医学部神経内科	田中 章景	神奈川、静岡、山梨
令和2年度	新潟大学脳研究所神経内科	小野寺 理	新潟、長野、群馬
令和元年度	金沢大学大学院 脳老化・神経病態学 (神経内科学)	山田 正仁	石川、富山、福井
平成30年度	大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学	望月 秀樹	大阪、滋賀、京都、兵庫、奈良、和歌山
平成29年度	愛知医科大学医学部内科講座神経内科学	道勇 学	愛知、岐阜、三重
平成28年度	岡山大学大学院 脳神経内科学 (神経病態内科学)	阿部 康二	岡山、広島、鳥取、島根、徳島、香川、愛媛、高知
平成27年度	九州大学大学院医学研究院 神経内科学	松下 拓也	福岡、佐賀、長崎、熊本、大分、宮崎、鹿児島、沖縄、山口
平成26年度	自治医科大学 公衆衛生学	中村 好一	疫学担当
平成25年度	東北大学大学院 プリオン病コアセンター 病態神経学分野	北本 哲之	遺伝子、病理、プリオン蛋白解析担当
平成24年度	東京都健康長寿医療センター研究所 神経病理部門	村山 繁雄	病理担当
	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 (神経内科学)	佐藤 克也	脳脊髄液検査担当
	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	原田 雅史	画像担当
	財務省診療所	黒岩 義之	生理学検査解析担当
	東京大学脳神経外科	斉藤 延人	2次感染予防担当

▶ プリオン病サーベイランス
関連資料

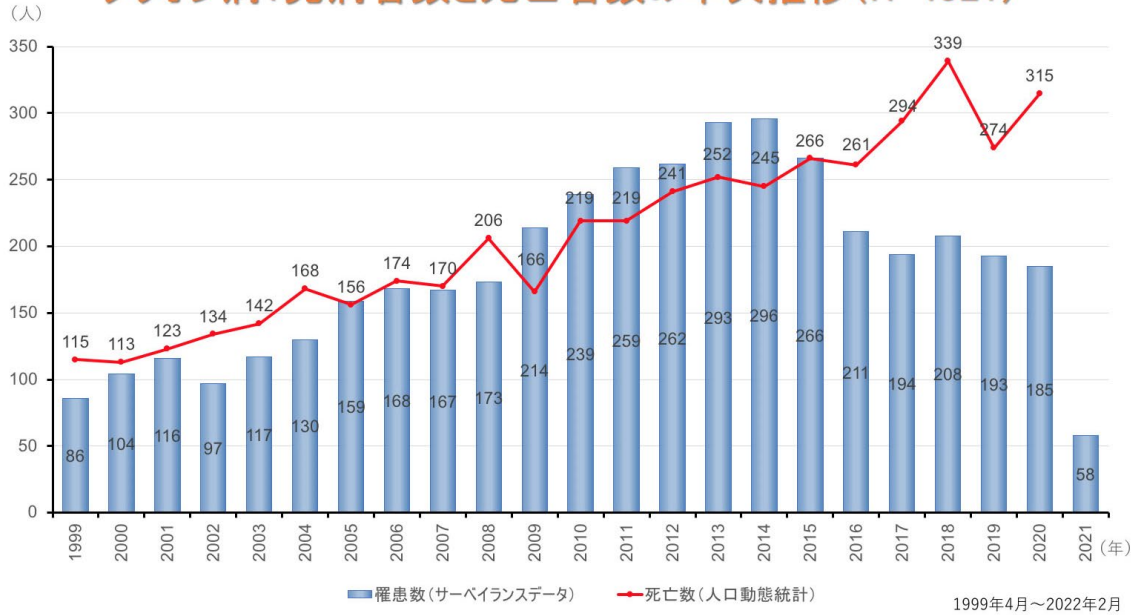


色分けは担当都道府県をさす

サーベイランス結果

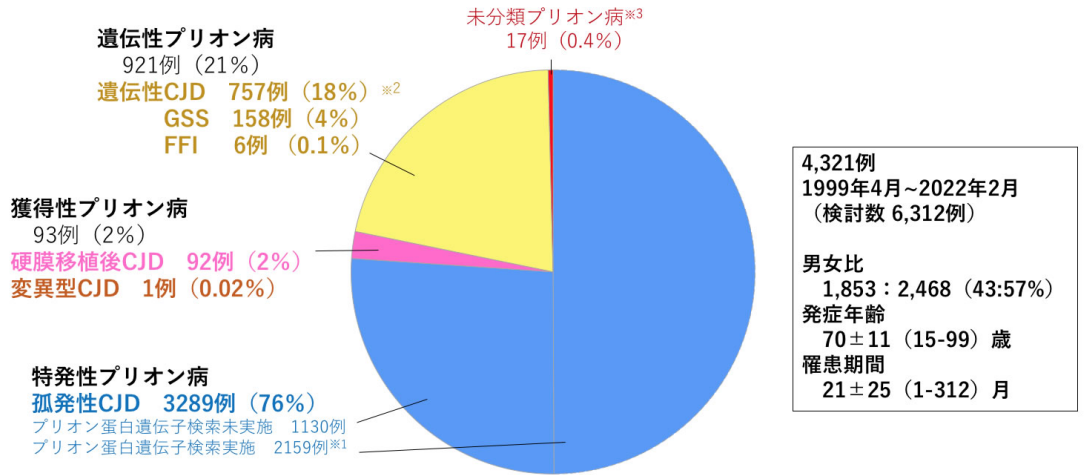
プリオン病：発病者数と死亡者数の年次推移 (n=4321)

プリオン病：発病者数と死亡者数の年次推移 (n=4321)



1999年4月から2022年2月までにプリオン病サーベイランス委員会にて調査された6312例の内、プリオン病と判定された4321例の内訳

プリオン病の内訳



※1 孤発性CJDと判定された症例のうちプリオン蛋白遺伝子の検索が実施されたのは2159例 (66%)
 ※2 プリオン蛋白遺伝子の変異を認めないまたは遺伝子未検索だがCJDの家族歴がある症例、変異挿入例含む
 ※3 プリオン病は確定しているもののプリオン蛋白遺伝子検索中や硬膜移植歴の確認中等の症例

ダウンロード

- [プリオン病の剖検マニュアル \(PDF944KB\)](#)
 厚生労働行政推進調査事業費補助金 (難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))
 プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班
 日本神経病理学会 プリオン病剖検・病理検査推進委員会
- [クワイツフェルト・ヤコブ病 \(プリオン病\) と診断をされた患者さんにご家族の皆様へ](#)

[\(PDF370KB\)](#)


厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

日本神経病理学会プリオン病剖検・病理検査推進委員会

国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋

[作成担当：埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科高尾昌樹]

[このページの先頭へ](#) 

Copyright(C) Masahito Yamada. All Rights Reserved.

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
令和3年度 第1回 PML サーベイランス委員会/病理小委員会プログラム

日時:令和3年6月18日(金)10:00~18:00

Web 開催(Zoom):ホスト 高尾昌樹先生

がん・感染症センター都立駒込病院 3号館6階カンファレンスルーム(11)から少人数参集あり

[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(高尾昌樹)、「PML サーベイランス委員会」委員長挨拶(三浦義治)(10:00-10:10)

[2] 症例検討(10:10-11:40) :セッション1(病理小委員会)

昼食休憩(11:40-12:30 予定)

[3] 症例検討(12:30-14:15):セッション2(PML サーベイランス委員会)

休憩(14:15-14:30 予定)

[4] 症例検討(14:30-16:30):セッション3(PML サーベイランス委員会)

14時半より伊崎先生司会症例(埼玉医科大学)

15時より広島大学 音成先生 野中先生 杉本先生主治医参加症例(基礎疾患:多発性硬化症症例)

15時半より国立精神神経センター病院 大岩先生 雑賀先生主治医参加症例(基礎疾患:多発性硬化症症例)

16時よりS-0320 順天堂大学富沢 雄二 先生主治医参加(基礎疾患:多発性硬化症症例)

休憩(16:30-16:45 予定)

[5] 症例検討(16:45-17:45):セッション4(PML サーベイランス委員会)

[6] PML サーベイランス・病理小委員会について(17:45-18:00)

1. 疫学:阿江先生

2. 脳脊髄液 JCV PCR検査:中道先生

3. 病理:船田先生 高橋健太先生/鈴木先生

4. 画像:原田先生 森先生

5. その他(事務局、臨床担当):

第二回 PML サーベイランス委員会 7/17(土)9-18時 web 開催予定

第三回 PML サーベイランス委員会 10-12月 web 開催再調整中

第二回 PML 病理小委員会 12月17日(金) 10:00~18:00 web 開催予定

第四回 PML サーベイランス委員会 令和4年1月18日(火) 合同班会議後~18:00

(予備日令和4年2月19日(土) 2月25日(金))

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
令和3年度 第2回 PML サーベイランス委員会プログラム

日時:令和3年7月17日(土)9:00~18:00

Web 開催(Zoom):ホスト 高尾昌樹先生

がん・感染症センター都立駒込病院 本館2階会議室2から少人数参集あり

[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(高尾昌樹)、「PML サーベイランス委員会」委員長挨拶(三浦義治) (9:00-9:10)

[2] 症例検討 (9:10-10:40) :セッション1(PML サーベイランス委員会)

休憩(10:40-10:50 予定)

[3] 症例検討(10:50-12:20)

昼食休憩 (12:20-13:20 予定)

[3] 症例検討(13:20-13:50):セッション2(病理小委員会既検討例確認)

[4] 症例検討(13:50-14:50):セッション3(PML サーベイランス委員会)(雪竹先生担当症例)

休憩(14:50-15:00 予定)

[4] 症例検討(15:00-16:30):セッション4(PML サーベイランス委員会)

休憩(16:30-16:40 予定)

[5] 症例検討(16:40-17:40):セッション5(PML サーベイランス委員会)(高橋和也先生担当症例予定)

[6] PML サーベイランス・病理小委員会について (17:40-18:00)

1. 疫学:阿江先生
2. 脳脊髄液 JCV PCR検査:中道先生
3. 病理:船田先生 高橋健太先生/鈴木先生
4. 画像:原田先生 森先生
5. その他(事務局、臨床担当):

第三回 PML サーベイランス委員会 10-12月 web 開催再調整中

第二回 PML 病理小委員会 12月17日(金) 10:00~18:00 web 開催予定

第四回 PML サーベイランス委員会 令和4年1月18日(火) 合同班会議後~18:00

(予備日令和4年2月19日(土) 2月25日(金))

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
令和3年度 第3回 PML サーベイランス委員会プログラム

日時:令和3年11月13日(土)9:00~18:00頃

Web 開催(Zoom):ホスト 高尾昌樹先生

がん・感染症センター都立駒込病院 本館2階会議室2から少人数参集あり

[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(高尾昌樹)、「PML サーベイランス委員会」委員長挨拶(三浦義治)、長嶋和郎先生ご逝去の報告(9:00-9:15)

[2]症例検討(9:15-10:40) :セッション1

主治医参加症例:S-360 症例

休憩(10:40-10:50 予定)

[3]症例検討:セッション2(10:50-12:20)

昼食休憩(12:20-13:20 予定)

[4]症例検討(13:20-14:20):セッション3(病理小委員会既検討症例確認:)

休憩(14:20-14:30 予定)

[5] 症例検討(14:30-15:50):セッション4(雪竹先生、三條先生、高橋和也先生担当症例予定)

15時頃より主治医参加症例:S-353

休憩(15:50-16:00 予定)

[6] 症例検討(16:00-17:20):セッション5

休憩(17:20-17:30 予定)

[7] PML サーベイランス・病理小委員会について(17:30-18:00)

1. 長嶋先生ご逝去の報告と当研究班への功績:澤先生

2. 疫学(スライド):阿江先生:

3. 脳脊髄液 JCV PCR検査:中道先生

4. 病理:船田先生 高橋健太先生/鈴木先生

5. 画像:原田先生 森先生

6. その他(事務局、臨床担当):

令和3年度(第二回 PML 病理小委員会 12月17日(金)は開催しない方向となりました。)

令和3年度第四回 PML サーベイランス委員会 令和4年1月18日(火) 合同班会議後~18:00

(予備日令和4年2月19日(土) 2月25日(金))

令和4年度第一回 PML サーベイランス委員会 令和4年4月23日(土)?

第二回 PML サーベイランス委員会 令和4年7月16日(土)?

第三回 令和4年11月12日(土)?

令和3年12月23日

進行性多巣性白質脳症(PML)サーベイランス委員会
サーベイランス委員(研究協力者)各位

『令和3年度第4回進行性多巣性白質脳症(PML)サーベイランス委員会』および『PML分科会
会議』開催のご案内

拝啓

先生方におかれましては益々ご清栄のことと拝察申し上げます。

「令和3年度第4回PMLサーベイランス委員会(およびPML分科会会議)」を、下記の日程で開催いたしますので、ご連絡申し上げます。(各担当の先生方にはこののち確認のメールを個別に差し上げます。)

「令和3年度第4回PMLサーベイランス委員会」および「PML分科会会議」

日時:令和4年1月18日(火):13:00~18:00 予定(合同班会議終了後、13時からPML分科会開催。その後サーベイランス委員会開催となります。)

Web開催(Zoom使用):URLにつきましては班会議で使用したURLをそのままPML分科会およびサーベイランス委員会にて使用します。(後日発信します。)

各施設PC環境で参加に支障があるようでしたらご連絡ください。

恐れ入りますが、1月18日火曜日13時からのPML分科会への出席は原則班会議の出欠表にご記入してプリオン遅発班事務局まで返送ください。(1月4日締め切り。)

第4回PMLサーベイランス委員会のみ(1月18日午後のみ)出席される先生は念のため下記返信票にご記入の上、1月5日(水曜日)までに当分科会(サーベイランス)駒込病院事務局 pml-info@cick.jp にメール返送にて送信下さい。(出欠につきまして事務局から個別に確認させて頂く場合があります。)

PMLサーベイランス委員会資料につきましては第3回PMLサーベイランス委員会(11月)時と同様の方法での各委員・参加者への送付を予定していますが、CD郵送およびBOXクラウド共有など資料共有方法の変更のご希望がある場合は、お手数ですが駒込病院事務局までご連絡ください。

ご多忙の折、大変恐縮ではございますがどうぞよろしくお願い申し上げます。

敬具

お問い合わせ先:がん・感染症センター都立駒込病院
〒113-8677 東京都文京区本駒込3丁目18番22号
Tel:03-3823-2101(代) Fax:03-3823-5433

E-Mail: pml-info@cick.jp

三浦義治

厚生労働科学研究費補助金(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」PML分科会

進行性多巣性白質脳症(PML)サーベイランス委員会 委員長

(がん・感染症センター都立駒込病院脳神経内科)

高尾昌樹

厚生労働科学研究費補助金(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」

高尾昌樹(研究代表)

(国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 病院 臨床検査部)

令和3年度 第4回 PML サーベイランス委員会に 出席・欠席 します。(どち

らかを削除ください。)

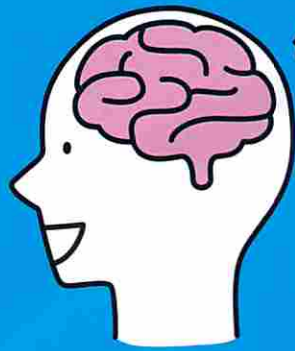
また当日欠席の場合、資料閲覧・コメント記入提出のみもできますのでご希望が

ございましたらお申し出ください。

ご所属：

ご芳名：

メールアドレス：



NCNP ブレインバンク 第21回 Web市民講演会

脳が身近になる話

～ NCNP ブレインバンクより～

参加費無料
事前申込不要

2022年3月18日 **金** 配信開始

NCNP Channel でのネット配信

NCNP Channel

検索

NCNP Channel で検索

ヒト脳10分間ざっくり解説

慶應義塾大学医学部病理学教室

中山 雄二

自律神経を知ろう

国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部

水谷 真志

“脳を調べる” ～ブレインバンク～

国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部

佐野 輝典

認知症の人の財産はどうやって管理するか-後見人制度など

国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部医長

大平 雅之

プログラム

お問い合わせ先

NCNP ブレインバンク事務局 第21回市民講演会係

〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1 国立精神・神経医療研究センター内

E-mail: info@brain-bank.org TEL:042-346-1868

URL: <http://www.brain-bank.org>

講演内容に関する感想やご質問を左記アドレスよりお送り下さい。会報紙にて掲載させていただく予定です。

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班員名簿

班員区分	担当	氏名	所属機関	役職
研究代表者	CJD	高尾 昌樹	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター	部長
研究分担者	CJD	山田 正仁	国家公務員共済組合連合会 九段坂病院	副院長
研究分担者	CJD	水澤 英洋	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター	理事長特任補佐 名誉理事長
研究分担者	CJD	中垣 岳大	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 (医学系)	助教
研究分担者	CJD	佐々木真理	岩手医科大学医歯薬総合研究所	教授
研究分担者	CJD	齊藤 延人	東京大学医学部附属病院	教授
研究分担者	CJD	岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所	教授
研究分担者	CJD	坪井 義夫	福岡大学医学部	教授
研究分担者	CJD	北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科	教授
研究分担者	CJD	濱口 毅	金沢大学医薬保健研究域医学系	准教授
研究分担者	CJD	佐藤 克也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 (保健学科)	教授
研究分担者	CJD	大平 雅之	国立精神・神経医療研究センター	医長
研究分担者	SSPE	細矢 光亮	福島県立医科大学医学部	主任教授
研究分担者	SSPE	長谷川俊史	山口大学大学院医学系研究科	教授

研究分担者	SSPE	酒井 康成	九州大学大学院医学研究院	准教授
班員区分	担当	氏名	所属機関	役職
研究分担者	SSPE	野村 恵子	熊本大学病院	助教
研究分担者	SSPE	柴田 敬	岡山大学大学病院	助教
研究分担者	SSPE	鈴木 保宏	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	主任部長 副院長
研究分担者	SSPE	砂川 富正	国立感染症研究所実地疫学研究センター	センター長
研究分担者	PML	中道 一生	国立感染症研究所ウイルス第一部	主任研究官
研究分担者	PML	三浦 義治	東京都立駒込病院脳神経内科	医長
研究分担者	PML	船田 信顕	東京都立駒込病院病理科	非常勤医師
研究分担者	PML	雪竹 基弘	国際医療福祉大学福岡保険医療学部 医学検査学科	特任准教授
研究分担者	PML	阿江 竜介	自治医科大学医学部	講師
研究分担者	PML	鈴木 忠樹	国立感染症研究所感染病理部	部長
研究分担者	PML	原田 雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部（医学域）	教授
研究分担者	PML	三條 伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究 科	特任教授
研究分担者	PML	野村 恭一	埼玉医科大学医学部	客員教授
研究分担者	PML	高橋 和也	独立行政法人国立病院機構医王病院 第1診療部	統括診療部長
研究分担者	PML	中原 仁	慶應義塾大学医学部	教授

