

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。本年度も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病理解剖に関する法的問題点を整理をした。今年度までに得られた知見を反映させ、ガイドライン（GL）の改定作業が完了した。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、前年度までに検討された調査方法に基づき、一次、二次調査が遂行された。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、本年度までに検討されていた内容を反映させ、ガイドラインの改訂作業が完了した。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。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継続して行うことができ、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 の検討を行った

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

診療ガイドラインの改訂を完了する他、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。各分科会・分科会の研究目的として、プリオン病のサーベイランスと自然歴調査の成果を迅速に当遅発班の研究者と共有し、プリオン病の実態解明に寄与すること、硬膜移植後 Creutzfeldt-

Jakob 病 (dCJD) のプラーク (P) 型と非プラーク (NP) 型の 2 つの表現型があるところ、ヒトにおけるプリオン病伝播機序の解明のため、これらの各型の発症関連因子の検討、法医解剖におけるは御遺体の予期せぬ病原体を保持のリスクを評価する一環としてのプリオンスクリーニングの検討、拡散強調画像 (DWI) と無侵襲灌流強調画像の解析法の開発、脳神経外科手術機器を介したプリオン病の発症に関しリスク保有者のフォローアップデータを用いた調査の実施、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の検討、コドン 102 変異を有する Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) の集積地および集積地以外の臨床的特性の検討、従来では報告のない新しいプリオンを同定、非侵襲組織における異常プリオン蛋白またはプリオン活性の検出、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改定の完了の他、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 GL の改定作業の完了に加え、SSPE 患者における髄液麻疹 IgG 抗体 (EIA 価) を検討、全国調査としての前向きサーベイランス実施、欧米で使用されている ELISA キットを用いた CSQrel の妥当性の検討、SSPE 患児由来 iPSC および脳オルガノイド樹立、SSPE の新規発症や長期罹患に伴う病像変化の検討、SSPE 患者の二次疫学調査の実施とその結果のガイドラインへの反映および SSPE 患者データベース登録、発症例の監視、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し、わが国の麻疹予防接種施策への貢献等が目指された。

3) 進行性多巣性白質脳症(PML)

診療ガイドラインを改訂作業の完了の他、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、特に多発性骨髄腫の治療中の PML 発症例の検討、ナタリズマブおよびフィンゴリモドに関連した PML の把握・検討、PML の MRI 画像の特徴を陽性スコアと陰性スコアにわけ客観的な診断指標の作成、令和 4 年度に発表された PML の文献的な検討による最新情報の集積などが目指された。

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。前年度までに確立した 3 疾患の分科会体制を維持し、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 5 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 ガイドライン改訂の完了

「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。

「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。前年度に引き続きプリオン病の臨床診断基準など、合同班会議において種々の検討が行われ、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た。ガイドラインの訂正作業を終了し、各学会の承認を経て

改訂作業が完了された。(高尾ら)。今年度に開催された、令和4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。

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
硬膜CJD P型、NP型の潜伏期間、性差、硬膜移植暦年、硬膜移植時年齢、dCJD発症暦年、dCJD発症年齢、移植部位による差異を検討した(山田)。サーベイランスにおける調査未完了例の解消への尽力を継続し、今年度も減少した。自然歴調査参加者は、2017年3月末の65件から、2023年3月末の1911例に順調に増加した(水澤)。「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。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の感染が継続している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。

解剖学実習の御遺体のスクリーニングは全例陰性であった。法医解剖の御遺体では1体がスクリーニング(Real Time-Quaking Induced Conversion法: RT-QuIC法)で陽性を示した。再検査でも陽性であり、prnpの塩基配列をサンガー法で確認したところ、家族性の変異は認められなかったが、アミノ酸129番目のコドンがメチオニン(M)とバリン(V)のヘテロであったことから、本症例は孤発性CJD 129MVと診断した。本症例は、生前、認知症の症状もなかったことから、きわめて早期のプリオン病であった可能性が高いと想定された(中垣)。

令和4年度の新規インシデント事案は2例あり、これに対してwebによる施設調査が行われた。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。このうち令和4年度末までに13事例の10年間のフォローアップ期間が終了しているが、現時点では二次感染の発生はない。令和4年度、解剖実習献体にてQUIC陽性となった症例が委員会内で協議され、再発防止が必要とされた(齋藤)。

V180I遺伝性CJD症例の初発症状、ミオクロススの出現時期と消失時期、脳波上の周期性同期性放電の出現時期と消失時期、無動性無言状態に至る時期、経管栄養施行の有無、および髄液検査所見、MRIにおける拡散強調像の高信号の変化や脳萎縮の進展を経時的に観察した。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(岩崎)。全国からGSS報告が確認され、サーベイランスデータは149例に達する中で、日本人GSS患者における臨床特徴をまとめた。地域ごとの臨床症状、脳波および各種髄液マーカーの感度特異度はさらなる解析中である(坪井)。

新しいM2C(sv)プリオンが、孤発性プリオン病の患者剖検脳で広く認められるプリオンであることを明らかにした(北本)。

RT-QuIC法を用いた可能な限り非侵襲組織でのプリオン活性の検出のため、令和3年までに頭皮におけるプリオン活性の検出に成功していたが、令和4年度髄液では検出不可能な症例においても頭皮でのプリオン活性に成功した。さらに毛根や毛髪から検出を検討し、毛髪からの検出は困難であったが、毛根からのプリオン活性の検出に成功した(佐藤)。

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问题の更なる検討のため、本年度は本邦における病理解剖に関連する裁判例を、ブレインバンクへの関連性にこだわらず広く収集、検討しその特徴を明らかにした(大平)。

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）。

従前開発した拡散異常域自動定量化ソフトウェアにつき、昨年度検討した拡散強調画像と灌流画像の重ね合わせ手法を組み込んでソフトウェアをアップデートし、プリオン病サーベイランスの4施設11機種MR装置のデータを解析して多施設データでの動作と結果検証を行った。良好な拡散異常域の自動定量化結果を得られる事が確認した（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、昨年引き続き、COVID-19の感染の影響があったものの、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）。

プリオン病の臨床診断基準に関して合同班会議における検討に基づき、サーベイランス班とも連携して、診療ガイドラインへ反映させるため、ガイドラインの訂正作業を進め、各学会の承認までの作業を完遂した（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 診療ガイドライン改訂の完了

「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、昨年提示されたロードマップに基づき、ガイドライン改訂が令和5年3月までに完了した（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

の一貫として行われていた「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」の構築は本年度も継続した（細矢、長谷川、酒井、柴田、鈴木、高尾）。

髄液麻疹 IgG 抗体の検討において、SSPE 患者では髄液麻疹抗体価 (EIA 価) 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、非 SSPE 患者では髄液 IgG 2 未満かつ髄液血清比 0.03 未満であった。髄液血清比>0.05 は SSPE 診断の一助になる可能性を検討した（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 の有用性について引き続き検討を追加した（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、2023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）。

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、必要事項を 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年のガイドラインの改訂に際して、前年に引き続き文献的な検索を継続した。また、SSPE の診断につき、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）。

特定疾患治療研究事業のもとで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 の疫学的分析を行い、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 発症率の推定した（高橋）。

従前の SSPE の疫学調査を踏襲する形で調査を継続した。漏れなく調査するため、これまでの調査対象施設に加え、重症心身障害児者の入所施設も調査の対象に加え、一次調査およびこの結果に基づく二次調査を行った（柴田）。

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）。

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作業を完了した（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。

診療ガイドライン改訂のための、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

令和 4 年度 4 月の第一回 PML サーベイランス委員会、7 月の第二回、11 月の第三回、1 月の第四回と委員会が定期的に行われ、各症例の登録作業を継続した（各班員）。基礎疾患では血液疾患が最も多く、その他の疾患についても検討が進められた。多発性硬化症治療薬の副作用により PML を発病した者の疫学的検討も併せて行った。同委員会における各症例のデータ検討において、PML 回復患者の長期の認知機能の変化を解析した。

本年度も全国の医療機関から脳脊髄液中 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。また、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。医療機関の主治医より 200 件の脳脊髄液中 JCV 検査を受け付けた。また、PML 疑い症例の検査依頼について本研究班に伝達し、症例登録を橋渡しした。

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を検索した。令和 4 年は 14 例の検索依頼

があり、7 例で PML と確定された。PML 症例の基礎疾患はリンパ腫 3 例、慢性関節リウマチ、腎移植後、およびサルコイドーシスの各 1 例で、明らかな基礎疾患を有しないものも 1 例あった。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（鈴木）。

③ 診断基準、重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動

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おり、本年度も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 4 年度は合計 4 回の PML サーベイランス委員会を行い、症例検討と評価を行った。これらの結果をまとめ、令和 5 年 1 月に開催される令和 4 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、精査を継続した（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

前年度に引き続き「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に基づき、改訂作業を完結した。さらに、本年度中に開催された 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。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、2022年度の委員会も完全 Web 開催で行った。将来に渡り、継続的な診療ガイドラインの改訂が必要であると思われる。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、典型例では特徴的な臨床症状、検査所見が観察し、今後の診療ガイドラインの定期的な改訂のため、継続的な症例の蓄積、検討が必要である。

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、前年度に法的争点の比較、検討のため、諸外国における状況を調査したが、本年度はブレインバンクに関わらない、病理解剖一般に関連する本邦における裁判例を調査した。その結果を合同研究会で報告した。

北部九州と南部九州における集積のみならず全国から GSS 報告が確認された。サーベイランスデータは 149 例に達する中で、日本人 GSS 患者における臨床特徴をまとめた。小脳性の運動失調および下肢の感覚障害の頻度が高いが CJD の特徴である高次脳機能障害、ミオクロス等呈する症例もあり、緩徐進行の長期経過の非典型 GSS も見られた。地域ごとの臨床症状、脳波および各種髄液マーカーの感度特異度はさらなる解析中である。

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、プ

リオン病のサーベイランスでは、各地区ブロックごとの調査未完了症例のリストを委員会開催に合わせた年2回から年4回に増やし、調査表の準備など事務局が協力することで調査が進捗した。早期診断や主治医の負担軽減をめざして、新しい診断基準に対応し自動判定可能な調査表を開発した。年4回の PML のサーベイランス委員会にて症例の検討と登録が効率的に行われた。

プリオン病サーベイランスに登録された dCJD 93 例を対象とした検討も行われた。全 93 例および病理分類 33 例における性差、硬膜移植暦年、硬膜移植時年齢、dCJD 発症暦年、dCJD 発症年齢、潜伏期間、移植部位、PrP 遺伝子多型について P 型と NP 型間で比較した。それにより、上記の研究結果を得た。

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、前年度に続いて長崎大学医学部歯学部の解剖実習の御遺体 (37 体) のスクリーニング検査に加えて、九州を中心とした 7 大学の法医解剖の御遺体 (計 255 体) もプリオンスクリーニングを実施した。いずれの御遺体も前頭葉と側頭葉を 2 か所ずつ (スクリーニング用と再検査用) 採取し、別々のチューブに保存した。スクリーニングには RT-QuIC 法を用いた。スクリーニング陽性例に関しては、再検査用の検体で再確認し、コンタミや検体取り違えではないことを確認した。RT-QuIC 陽性が確定した御遺体は、肝臓から DNA を抽出して prnp の塩基配列を確定するとともに愛知医科大学加齢医科学研究所 (岩崎靖教授) に病理学的解析を依頼した。

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、今回の新規インシデント事案の 1 例目は、脳生検術症例であった。令和 3 年 9 月、当該施設と web 会議を行い、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 例目も、脳生検術症例であった。令和 4 年 1 月、当該施設と web 会議を行い、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、解剖実習献体にて QUIC 陽性となった症例が報告され、委員

会内で協議された。厚生労働省難病対策課とも令和4年9月20日にweb協議を行い、今回は危険健康情報を出さないが、今後の再発防止にむけて、献体の感染症情報に関しては事前になるだけ確認する必要がある事が確認された。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。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、生前診断の向上にもつながることが期待される。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が期待される。

プリオンの感染性をヒト型PrPノックインマウスを用いて調べることは、形態学に頼らず直接感染性を調べるゴールドスタンダードであることがM1プリオンやV2プリオンで明らかであったが、加えてキメラ型やbank voleやM232Rなどの変異型のモデル動物が新しいプリオンの感染性を調べるのに好都合であることが明らかとなった。

RT-QuIC法を用いた可能な限り非侵襲組織でのプリオン活性の検出を研究の目的とし令和3年度研究開発を進めてきた。令和3年11症例で成功したが、令和4年度は症例を増やして22症例でRT-QuIC法を用いた頭皮におけるプリオン活性を測定することが可能となった。髄液ではプリオン活性に測定できない症例でも頭皮ではプリオン活性を測定することが可能となった。脳組織よりも100倍程度プリオン活性は低いが十分測定することは可能なレベルであったため、毛根からプリオン活性が可能であると推定した。そのため剖検例での頭皮より採取した毛根からプリオン活性を測定することが可能となった。

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、拡散異常域自動定量化ソフトウェアについてこれまで主に単一施設のデータを用いて動作検証と結果の確認を行っていたところ、今後本解析手法を普及してプリオン病画像診断の知見の集積を促進するため、プリオン病サーベイランスの多施設データでの検証を行った。さらに、無侵襲灌流画像を用いた拡散異常域における脳血流変化の評価を詳細に行えるようにするため、昨年度検討した拡散強調画像と灌流強調画像の重ね合わせ処理を新たにソフトウェアに実装し、剛体変換、線形変換、高次非線形変換の3つの重ね合わせ手法を単体と組み合わせで実行できるようにし、多施設データにおいても良好な重ね合わせ結果が得られる事を確認した。

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。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。

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、本年度もデータの収集は順調に進行し、発症から死亡までの臨床経過の解明に寄与する資料の蓄積が進められた。

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、トピックスに関しての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、本年度にて改訂作業が完了した。具体的には 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ト (CQ) の分担執筆を行った後にパブリックオピニオンへの対応、各学会による承認を得た。

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) と非 SSPE 患者 37 症例 38 組 (非 SSPE 群)、及び 1990 年から 2019 年 8 月まで検査会社へ同一日に血清と髄液の麻疹 IgG 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。さらに 2000 年以降に SSPE と診断され、血清と髄液の麻疹 EIA 価を測定された症例報告を PubMed で検索し、髄液 EIA 価と髄液血清比を集計した。サーベイランスでは、2021 年度調査により得られた患者の臨床情報詳細を検討している。また、2022 年度分の臨床情報詳細を集計中である。また、CSQrel 1.5 以上の SSPE 疑い 15 例における CSQrel 分布 (1.94-107.75) の報告はあるが、SSPE 確定群と非 SSPE 群で比較した報告はないところ、本キットは推奨される測定法で髄液麻疹抗体価が感度以下にならず、疾患コントロール群の全ての検体で CSQrel 算出が可能であった点で優れており、SSPE の早期診断に有用である可能性が示唆された。

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

疫学的調査は一次調査と二次調査と二段階で行い、一次調査は全国の脳神経内科および小児神経科の医療機関、重症心身障害者の入所施設に対して簡単な調査用紙を配布した。二次調査への同意が得られた施設に対しては詳細な調査票で情報収集を行った。そこでは、個人情報削除した状態で病期分類 (Jabbour 分類) や症状経過、治療状況、各種検査結果、合併症、医療的ケア、福祉制度の利用状況などを把握した。SSPE 患者から iPS 細胞を誘導、樹立を予定通り行った。

臨床調査個人票を対象とした SSPE の疫学的分析は、2018 年度以前の報告形式では、症例数の少なさが個人特定に繋がる可能性があり、2018 年以降の報告方式で検討を進めることと

なった。

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 4 年度に、SSPE に対して新たにリバビリン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。

3) PML

① 診療ガイドラインのための準備

前年度までに「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に沿って改訂作業を進め、令和 5 年 3 月までに完了した。全国の医療機関からインターネットを介した新規の問合せ、過去に依頼を受けた診療科からの連絡、もしくは本研究班員からの紹介等により医療機関から JCV 検査の依頼を受け、脳脊髄液検体および患者情報を収集した。検体から核酸を抽出し、リアルタイム PCR によって JCV-DNA の有無およびコピー数を解析した。JCV が検出された場合には PML に特徴的なウイルスゲノムの変異の有無を確認した。検査結果を担当医に報告するとともに、患者情報をデータベース化し解析した。研究計画段階において、検査対象となる症例数は年間 150 例、試料数 200 検体を目標と設定したが、本研究期間においては目標値と同程度のペースで実験室サーベイランスが進行した。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 の論文レビューも継続された。ナタリズマブ関連 PML は 2022 年 7 月 31 日現在、全世界で 895 名の PML 発生 (MS : 892) が認められる (年度末で本邦 5 例)。フィンゴリモドは 2022 年 2 月 28 日現在、全世界で 55 名の PML が発生している (年度末で本邦 9 例)。フマル酸は 2022 年 6 月 30 日現在、全世界で 28 例のフマル酸関連 PML (MS : 12 名、乾癬 : 16 名) が確認されているが本邦での報告はない。PML を発症させた薬剤としてトファシチニブ、ブリナツモマブ、サラゾスルフ

アピリジン、オフアツムマブおよびテモゾロミドの報告があった。治療薬では免疫チェックポイント阻害薬、JCV 特異的 T 細胞による治療においてレビューの評価もあった。

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。令和 4 年度は 4 月、7 月、11 月、1 月に計 4 回の PML サーベイランス委員会を web 開催した。この PML サーベイランス委員会は、全国の医療機関で PML の発症が疑われた患者を対象に調査を実施している（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か、あるいは国立感染症研究所に依頼される特異的検査（JCV 検査）を経由して PML の患者情報を収集している。収集した情報をもとに PML サーベイランス委員会内で症例検討を行い、PML と認定された段階でデータベースに登録している。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が送付され、予後の追跡が行われた。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。年間 10 件程度のコンサルテーションがあるが、それらの症例について背景情報を詳細に調査し、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索を行い、患者背景情報と病理組織検査を照合することで、日本における PML 症例の病理の実態を明らかにしている。PML の予後良好例に関する問い合わせや、病理学的解析を引き続き継続し、予後因子や治療法と病態変化の関連を明らかにしている。我が国の PML 症例では背景疾患として血液疾患が 64 例（36.8%）と最も多く、その中の 12 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 陽性リンパ球が有意に低く、MM 自体あるいは治療による CD4 陽性リンパ球低下が関与していると考えられた。MM 治療中に PML を発症した症例は、我が国の全 PML 症例の 6.9% を占め、PML 症例の中では血液中 CD4 陽性リンパ球数が有意に低下していた。薬剤関連 PML についても臨床データをさらに収集した。特に本邦 8 例目のフィンゴリモド関連 PML 症例について詳細な臨床データを収集した。

③ 診断基準、重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動

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収集が継続できた。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、本年度は合計 4 回の PML サーベイランス委員会が開催された。PML サーベイランス会議での画像供覧システム構築、データベース化、サーベイランス症例の画像をスコア化および定量的評価を継続し、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。

以上、プリオン病、SSPE、PML の 3 疾患に関して、これまでに確立された分科会の構成を維持し、各分科会長を中心に研究を推進した。さらに分科会長の会議を WEB で開催することを継続し（原則として月に 1 回開催）、研究の進捗状況の確認と同時に、全体としての情報共有を行うことで、研究班の目的に資することができた。昨年度に引き続き本年度も COVID-19 による影響があり、代表、分担者ともに、一部の研究進捗の遅延、あるいは移動制限などや、COVID-19 への診療への従事など、十分な研究遂行には難しい状況であったが、昨年度から WEB 会議のシステムが確立されたことで、班会議だけでなく、分化会やサーベイランス委員会などは、充実して施行できた。

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最終年度である本年度に関連学会への承認を経て完了した。3疾患の分科会体制と定期的コア会議も継続され、研究の進捗状況の共有と相互支援を強固なものとし、計画に沿った研究推進に大きく貢献した。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

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を通して、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。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。

プリオン病のサーベイランス・自然歴データを活用し、各研究を進めその克服に貢献する。新しい診断基準に対応可能な調査表を実装して、早期診断や主治医の負担軽減を諮る。今後も引き続き、継続的に診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを改訂、改善するため基本のデータの集積を行う。特に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する。発症素因（at risk）家族調査と早期診断の倫理的体制構築を行う。家族性プリオン病の Gerstmann-Straussler-Scheinker（GSS）病の臨床疫学的解析から、日本の GSS 病の「診断基準・重症度分類

策定・改訂」および「重症度基準」の策定に結びつける。今まで認識されていなかった新しいプリオンを同定し、これによりサーベイランス事業のみなく、将来的に更なるガイドラインの改訂の際には非常に役立つ情報となった。従来は、ヒト屍体由来硬膜のレシーピエントのプリオンタンパク質遺伝子多型が dCJD の 2 つの亜型（P 型および NP 型）の発症に関わることを示し、dCJD の病態形成機序の解明、診療ガイドラインの改訂等に貢献した。昨年度の解剖学実習御遺体に続いて、法医解剖の御遺体からも RT-QuIC 陽性例が発見された。前回の反省を踏まえて、本症例では凍結組織が保存されていたため、遺伝子検査も行うことができ、スクリーニング体制が改善された。一方で、病理学的にはプリオン病の所見がない症例をどう判断するか、議論が必要である。画像診断については、頭部 MRI 拡散異常域の自動定量化、灌流強調画像との重ね合わせ手法の有効性が多施設データで示されたと考えられたので、今後研究協力施設にソフトウェアを配布し簡便に解析できる環境を提供する事で MRI を用いたプリオン病画像診断の知見集積が促進されると考えられる。現在プリオン病の確定診断の際に脳組織の生検を施行していたが、その生検においては脳外科の手術室の汚染など多くの問題があるところ、生検の手段として頭皮での確定診断法の可能性を示唆し、今回は毛根からプリオン活性を検出できることが示唆できた。今後非侵襲性組織におけるプリオン活性の検出を前向き研究にて行う。また、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。

2) SSPE

本年度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、順調に二次調査が行われたことは症例把握のため重要な成果である。この結果を今回の診療ガイドラインの策定・改訂に反映し、また各データを SSPE 患者データベースに登録した。今後、

新規発症症例も登録できるシステムを構築する。合わせて、今後の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。さらに、これらのデータを基盤に SSPE サーベイランス・データベースが構築され、本邦における SSPE の実態が明らかになることが予想される。現在も継続して新規発症患者の把握に努めており、これまで把握していなかった症例が今後見つかり、新たな知見を得ることが期待できる。さらに、サーベイランス結果を将来的な「SSPE 診療ガイドライン」改訂に反映させ、SSPE 患者の診断、治療の質の向上に繋げるよう準備を継続する。SSPE 患者における髄液麻疹 IgG 抗体 (EIA 価) を検討し、次回以降の診療ガイドラインの改定時に診断基準への反映が期待される。サーベイランス結果は「SSPE 診療ガイドライン」の次回の改訂版に反映させ、SSPE 患者の診断、治療の質の向上に繋げる。現時点で本邦では研究室レベルの検査も含め、SSPE 疑い症例の検査を各分担者所属施設でデータ蓄積を検討する。病態を解明するために、患者試料 (血液) を用いた iPS 細胞による新しい研究基盤を樹立しえたため、今後は関連 AMED 分野との共同研究が計画されている。

3) PML

本研究では、日本国内の医療機関における脳脊髄液中 JCV 検査支援が継続された。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るとともに、得られたデータを臨床の場に還元した。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に転送することで臨床面での分析を支援した。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、今後とも診療支援体制の拡充が期待される。同委員会では、収集した患者情報をもとに委員会内で慎重に議論し、その判定結果を該当患者の担当医に郵送で送付している。これにより PML の診断支援を行っている。さらに、本事業で得られたデータは年々増加してきており、本邦の

PML の疫学像をより正確に把握することが可能になりつつある。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。

本年度も 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。コロナ禍の中でも、サーベイランス委員会を WEB で開催することにより依頼医師の参加も容易となった。これにより効率のよい診療支援が可能となり、今後も更なる効率化が期待される。

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重要である。

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。MRI 画像の特徴を陽性スコアと陰性スコアにわけて抽出した結果、テント上に異常所見がある症例では、抽出項目のスコアが 15 点以上あれば高い精度で PML と診断できる。テント下のみに異常所見がある症例については、今回のスコアでは 11,3 点が平均であり、低スコアの症例が含まれることから、新たなスコアの設定と正診率が低下することを念頭におく必要がある。PML 発症例における各基礎疾患別の解析、PML-IRIS の解析、画像解析などを予定している。

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た。本邦の既報 7 例と詳細に比較検討を行い、フィンゴリド関連 PML のリスク要因の解明を行なっていく予定である。

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を継続し、データの管理運営が安全かつ効率的に維持された。今後、これらのデータの活用によ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。インシデント例に関して、定期観察が継続されているが、プリオン病の二次感染事例は現時点では確認されていない。今後もプリオン病の二次感染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、献体例の検討を継続することにより、将来に渡り術者や学生の安全を守ることができる。

適切な診断方法について、本年度に至るまで様々な知見が得られ、本年度のプリオン病診療ガイドライン改訂へつなげることができた。拡散異常域自動定量手法の進展もあり、将来的なガイドライン改訂や診断方法の最適化へ向けた知見の蓄積が期待できる。GSSの臨床疫学的解析も継続された。

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の充実が継続された。さらなる安定的運営のため、法的環境の調査も並行して行うことができた。

2) SSPE

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、これに基づき二次調査に繋げることができた。各症例の詳細な検討を並行して行うことにより、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の整理・蓄積が今後も期待される。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った。

SSPEにおける麻疹特異抗体の基準値を確定させ、「SSPE診療ガイドライン2023」の改訂に反映させることができた。

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。

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 検査が本年度も継続的に実施された。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し、得られたデータを臨床へ還元することができた。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することにより、依頼した医師のサーベイランス委員会参加など、効率的な臨床面での診療支援が継続された。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。

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が担当医に郵送で送付する作業を継続したが、今年度までのコロナ禍下でも、サーベイランス委員会のWEB開催により、効率のよい診療支援が実現されたといえる。

本事業で得られたデータを解析し、本邦のPMLの疫学像をより明確にすることが今後期待される。

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症例のレビューにより本疾患の疫学的背景を詳細に検討することは臨床調査において重要な情報になる。そのため、継続的に確度の高い病理学的解析を提供し、「PMLの診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」として各方面と情報を共有していくことが必須である。

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ける診断精度を検討することに加えて、これらの結果を今回のガイドライン改訂に

反映することができた。

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・検討し、その結果をガイドライン改訂に反映することができた。今後もフィンゴリモドなどに関連する PML のリスク要因の検討を継続し、PML 発症を予測するリスク因子を明確にしていくことが重要である。現時点では、JC ウイルス既感染症例で一定期間以上フィンゴリモドを投与している患者に対する MRI モニタリングについて、本年度の PML 診療ガイドライン改訂に反映された。

以上、プリオン病、SSPE、PML の 3 疾患に関する成果は、すでに成果として臨床医、基礎研究者による活用がなされている。同時に、これまでの研究班の成果が、本年度に完了したガイドライン改訂に反映されたといえる。

F. 健康危険情報

ある大学医学部の解剖実習用の遺体からプリオン病症例が摘発されたことについてインシデント委員会でも検討し、全国担当者会議で情報共有が図られた。（健康危険情報としての報告はなされていない）。

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. プリオン病診療ガイドライン2023
2. 亜急性硬化性全脳炎診療ガイドライン2023
3. 進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン2023

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