

プログラム

13 : 00～13 : 05 開会の挨拶…………… 研究代表者

13 : 05～13 : 10 厚生労働省の挨拶…………… 健康局疾病対策課

第1部 PML 座長 長嶋和郎 (札幌東徳洲会病院病理部)、雪竹基弘 (佐賀大学医学部神経内科)

13 : 10～13 : 40 JC ウイルスの増殖機構解明と PML の治療法開発
…………… 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)

13 : 40～14 : 10 PML の神経病理と発症機序
…………… 原 由紀子 (杏林大学医学部病理学教室)

14 : 10～14 : 40 PML の疫学と臨床
…………… 岸田 修二 (都立駒込病院脳神経内科脳神経内科)
メフロキシシン有効例
…………… 田中こずえ (がん・感染症センター都立駒込病院脳神経内科)、
川本 未知 (神戸市立医療センター中央市民病院神経内科)

14 : 40～15 : 00 休 憩

第2部 SSPE 座長 柳雄介 (九州大学大学院医学研究院ウイルス学)、飯沼一字 (石巻赤十字病院院長)

15 : 00～15 : 30 麻疹ウイルスと SSPE ウイルス
…………… 堀田 博 (神戸大学大学院医学研究科微生物学分野)

15 : 30～16 : 00 SSPE の神経病理と発症機序—炎症病態を中心に—
…………… 市山高志 (山口大学大学院医学系研究科小児科学講座)

16 : 00～16 : 30 SSPE の臨床—疫学から治療まで—
…………… 細矢光亮 (福島県立医科大学医学部小児科学講座)

第3部 分科会 座長 水澤英洋 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学(神経内科学))

16 : 30～17 : 00 SSPE 分科会および PML 分科会

はじめに

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では、プリオン病、亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis : SSPE)、および進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML) の3疾患を対象として研究を行っています。近年、患者数、社会的ニーズなど様々な理由から、SSPE や PML については、やや関心が薄れてきているのではないかとの印象があり、研究班としては班内に SSPE 分科会、PML 分科会を組織し、疫学調査やガイドラインの作成から基礎研究まで様々な努力を行うとともに、積極的に日本神経感染症学会や日本神経学会などの関連学会とも協力を進めております。

一方、わが国ではワクチン接種の重要性が充分徹底されず麻疹大国などと評されたり、エイズの増加や各種免疫抑制療法の発達などにより、SSPE や PML を取り巻く環境は厳しさを増しています。このような状況にあって、ふだんあまり日の当たらない、しかしながらまだ発症機序が解明されておらず根本的な治療法のない、きわめて重要な両疾患について、ワークショップ“亜急性硬化性全脳炎および進行性多巣性白質脳症の発症機序と治療法開発への展望”を開催することといたしました。当研究班の力を結集して、わが国と世界の疫学的現状と診療・研究の最先端について講演を行い、活発な討議も併せて両疾患についての理解を深めることができるものと期待しております。

厚生労働科学研究費補助金（難知性疾患克服研究事業）

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

研究代表者 水澤 英洋

JC ウイルスの増殖機構解明と PML の治療法開発

2019.11.15

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)

JC ウイルスは致死性中枢神経系脱髄疾患である進行性多巣性白質脳症 (PML) を惹起する。近年 AIDS の流行等に伴い PML 症例は増加傾向に有る。JC ウイルスの増殖機構について得られた知見と PML の治療法の開発について以下の内容の報告を行う。

- ① JC ウイルス感染において、宿主因子 (CDK) によるウイルス早期タンパク質 (T 抗原: TAg) のリン酸化がウイルス複製に重要であることが報告されている。本研究では Pharmacological CDK inhibitor である Roscovitine が宿主細胞の増殖に影響を与えない濃度で、ウイルス後期タンパク質の転写を抑制し、また TAg のリン酸化を抑制することにより、ウイルスの複製および増殖を抑制し、ウイルス感染による細胞死を阻止することを明らかにした。
- ② JC ウイルスを含むエンベロープを持たないウイルスの多くは、感染細胞を破壊することにより、子孫ウイルスを細胞外へと放出するが、この過程の分子機構についてはほとんど分かっていない。我々は JC ウイルスの agnoprotein が宿主因子と相互作用し小胞輸送を阻害すること、小胞輸送阻害が、形質膜の透過性を亢進させ、最終的にはウイルス粒子の放出を促進させることを明らかにした。また agnoprotein に対する siRNA は *in vitro* で、また nude mouse の脳内に接種した JC ウイルス感染細胞での、JC ウイルスの増殖を抑制することを示した。

進行性多巣性白質脳症の神経病理と発症機序

宍戸-原 由紀子 (杏林大学医学部病理学教室)

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML) は、JC ウィルス感染による脱髄疾患で、1958年に Åstrom らにより最初の症例報告がなされた。神経病理学的に当初は、境界明瞭な多数 (multifocal) の脱髄斑が進行性 (progressive) に融合する分布が特徴とされ、本疾患名の由来となった。しかし近年は、髄鞘の淡明化が広範に分布する症例も多く、ウィルスと脱髄病変の分布に多様性があると考えられる。

JC ウィルスは、1965年に Zu Rhein らが電子顕微鏡でその存在を同定し、1971年に Padgett らがこれを分離した。本邦では長嶋らが 1981年に悪性リンパ腫に合併した進行性多巣性白質脳症の剖検脳より Tokyo-1 株を分離している。JC ウィルスはグリア細胞核内に封入体を形成するが、近年我々は promyelocytic leukemia (PML) ボディという核内ドメインがウィルス感染の標的であることを発見した。ウィルス感染がもたらす PML ボディの機能破綻はグリア細胞の変性を誘導すると推測される。

神経病理学からウィルス学まで、本疾患の発症に関わる歴史的背景と最新の知見を紹介したい。

最新感染学 PML の疫学と臨床

岸田修二 (がん・感染症センター 都立駒込病院脳神経内科)

PML は従来まれな致死性的日和見感染性中枢疾患と考えられてきたが、HIV 感染が流行し始めて以来、しばしばみる疾患となってきた。HIV 感染以外にも免疫不全を伴う治療方法や薬剤の開発に伴って報告されるようになった。さらに画像所見の蓄積や髄液からの高い JCV の検出感度と特異性は生前診断に有用となった。わが国で 1999 年～2003 年に行った疫学調査から年間約 10 数名の発症が認められる。HIV 感染が約 40% を占めていたが、HIV 感染患者の漸増を受け、基礎疾患としての HIV 感染が増加傾向にあった。臨床的には精神症状や片麻痺、視覚異常などの大脳巣症状から発症し、次第に四肢麻痺、無動・無言となる。種々の治療的介入にかかわらず殆ど半年で死の転帰をとる。近年 HIV 関連 PML では HIV 感染に対する抗ウイルス療法により免疫を回復させることで、1 年以上生存することが稀でなくなった。PML の治療には早期に免疫を回復させることが最も重要な治療手段であることが HIV 関連 PML を通じて分かってきたが、HIV 感染以外の基礎疾患を有する PML では免疫抑制剤の中止は基礎疾患の悪化を招くなど、非 HIV 感染 PML の予後は極めて悪い。延命しても高度な機能障害を残すことが多く、PML は未だに予後不良疾患であり、新たな治療戦略が望まれる。自験の HIV 関連並びに血液関連 PML の症例を呈示し、PML の現状を示す。

臍帯血移植後に発症した PML のメフロキン治療の試み

岸田修二、○田中こずえ（がん感染症センター都立駒込病院 脳神経内科）

非 HIV 患者に発症した PML は予後不良とされるが、今回我々は骨肉腫の治療中に発症した AML に対して臍帯血移植を施行した症例に発症した PML に、塩酸メフロキンを投与し、臨床症状の改善と髄液の JC ウイルスの減少を認めた症例を経験した。

症例：43 才男性

2002 年右脛骨に発症した肉腫に対して治療を行い、その経過中に急性骨髄性白血病を発症し、臍帯血移植を施行しその後 MTX/Ara-C/PSL の髄注などを施行した。2008 年 7 月に短期記憶障害が出現し、9 月には傾眠傾向となり 10 月にはメール操作困難が出現し 11 月 30 日当科を受診した。神経学的所見では右不全片麻痺と失語を認め、髄液では JC ウイルスが高値を示し、頭部 MRI では前頭葉・側頭葉の白質に T2WI, FLAIR 像で高信号を示す病変を認めた。それらの症状は徐々に進行し、終日閉眼し、ほぼ寝たきり状態で傾向摂取が困難となり経鼻胃管から経管栄養を注入するようになった。経過と検査所見から PML を強く疑い、徐々に進行する麻痺や意識障害に対して塩酸メフロキンの投与を開始した。開始後約一ヶ月経過した頃から反応性の改善が認められ、経管栄養を中止し傾向摂取が可能となった。髄液の JC ウイルスも感度以下となり、頭部 MRI では DWI での高信号域が消失し、病態の改善が示唆された。

全身性エリテマトーデス (SLE) に合併した PML の 1 例

川本未知、別府美奈子、吉田亘佑、山本司郎、藤堂謙一、荒木学、山上宏、幸原伸夫
(神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科)

今井幸弘
(神戸市立医療センター中央市民病院 臨床病理科)

奴久妻聡一
(神戸市環境保健研究所 微生物部)

【症例】 67 歳男性

【経過】 SLE にて PSL 内服中に左下肢筋力低下が出現、徐々に進行するため精査目的入院。MR 上右前頭葉に DWI・FLAIR で高信号を呈し造影効果のない病巣あり。髄液細胞数正常、細菌・真菌培養陰性、JC ウイルス PCR 陰性、oligoclonal band 陽性。CNS ループスや MS 等を疑いステロイドパルスを施行したが改善なく脳生検施行。病理及び脳組織 PCR にて PML と診断。直後より PSL 減量、cidofovir・risperidone 等の投与を行ったが、その後も病状は進行。球麻痺・右上下肢麻痺・高次機能障害も出現し、寝たきり、経管栄養状態となった。治療開始 1 か月目より mefloquine (初日 1100mg 1 回投与、以後 275mg 1 回/週投与) を追加したところ、投与開始 2 週目より病状の進行が停止し、覚醒時間が増加、右上下肢の痙性が軽減。1 か月後の MR ではまだ病巣の拡大が軽度見られたが、会話もスムーズになり見当識や記憶力などの高次機能も改善が見られた。mefloquine 開始 2 ヶ月後には画像上の進行も停止した。mefloquine 投与に伴う副作用は特に見られず、7 カ月間投与の後中止したが、現在再燃の兆候なく、介助歩行及び嚥下のリハビリ中である。

【考察】 non-HIV PML はきわめて予後不良であるが、本症例では mefloquine の併用により進行が停止・改善した。投与に伴う副作用も少なく、PML に対し試みる価値がある治療と考えられる。

麻疹ウイルスと SSPE ウイルス

堀田 博 (神戸大学大学院医学研究科微生物学分野)

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis ; SSPE) の病原体は SSPE ウイルスとよばれる麻疹ウイルス変異株である。麻疹から回復後にウイルスが体内から完全に排除されることなく持続感染し、平均 7~9 年間の潜伏期を経て SSPE を発症する。SSPE ウイルスは長い潜伏期間中に特有の遺伝子変異が蓄積し、増殖性や病原性が変化している。SSPE ウイルスの特徴として、感染性ウイルス粒子(ビリオン)形成能の欠失と、神経病原性の獲得があげられる。前者にはウイルスの M タンパク質や F タンパク質の変異が重要であり、後者には H タンパク質などの変異が重要であると考えられる。一方、長期の潜伏期間中のウイルス持続感染機構や SSPE 発症機構はまだほとんどわかっていない。免疫系が未熟な生後早期に感染したためウイルス特異的細胞性免疫の誘導が不十分であること、及び、いったん脳に入ると、そこでは自然免疫や細胞性免疫の誘導が極めて弱いためウイルス排除がおこりにくいことなどが考えられる。

本ワークショップでは SSPE ウイルスの特徴について述べるとともに、ビリオン形成能の欠失と神経病原性の獲得に係る特有のウイルス遺伝子変異について、リバーシジェネティクスを用いた自験成績を含めて考察する。さらに、SSPE ウイルスの新たな小動物(マウス)感染実験系の確立と、それを用いた SSPE 抗ウイルス療法の開発と効果検証の試みについて紹介する。

SSPE の神経病理と発症機序 — 炎症病態を中心に —

市山高志 (山口大学大学院医学系研究科小児科学分野)

SSPE では neuron、oligodendrocyte、astrocyte、血管内皮細胞などが標的細胞となる。SSPE ウイルスは envelope protein の発現がほとんどない。また麻疹ウイルス感染細胞やその周囲では抗ウイルス作用のある MxA 蛋白の発現が増強し、ウイルス蛋白合成が抑制される。これらは抗原提示をしにくくし、潜伏感染・持続感染に有利である。SSPE では何らかの機序でウイルスが増殖・活性化し、抗原提示を引き起こす。SSPE 患者脳の剖検あるいは生検では、ウイルス感染細胞において MHC class I および II が発現し、抗原提示を認める。各種免疫担当細胞が誘導され、炎症が惹起される。脳内には CD4+ T 細胞、CD8+ T 細胞、CD20+ B 細胞、CD68+マクロファージ、CD45RO+メモリーT細胞、CD38+形質細胞などが血管周囲を中心に浸潤する。局所では TNF- α 、interferon- γ (IFN γ)、酸化ストレスマーカーなどの発現が増強する。

一方、SSPE 患者では麻疹ウイルスに対する IFN γ 産生能が低く、髄液中で IL-6 が上昇している炎症活動期と思われる時も IFN γ の上昇は認めない。いくつかの遺伝子多型の研究からも SSPE 患者の宿主側要因が明らかになっている。

本ワークショップにおいて現在まで明らかになっている神経病理および発症機序について炎症病態を中心に発表する。

SSPE の臨床 —疫学から治療まで—

細矢光亮（福島県立医科大学小児科）

SSPE の患者総数は極めて少ない。このような希少な疾患の正確な疫学情報を得るため、飯沼らにより、SSPE にのみ適応のあるイノシンプラノベクスが処方された症例を対象にアンケート調査が実施された。回収された 116 例の調査票の解析から、発症年齢は平均 10 歳 0 か月、麻疹罹患は平均 1 歳 4 か月、麻疹罹患から SSPE 発症までは平均 8 年 9 か月、診断時の病期は I 期が 3 割、II 期が 5 割、III-IV 期が 2 割であることなどが明らかになった。さらに、麻疹罹患時や SSPE 発症時の年齢と予後、麻疹流行年や地域と SSPE 発症との関連、治療法とその効果などを明らかにし、また今後の疫学調査に必要な観察項目を検討したい。

SSPE は、変異した麻疹ウイルス (SSPE ウイルス) が中枢神経系で増殖したもの (ウイルス性脳炎) であり、ウイルスの増殖を抑制する薬剤は SSPE に対する新たな治療薬になると考えられる。組織培養および動物モデルにおいて、リバビリンに優れた SSPE ウイルス増殖抑制効果があることが明らかになった。そこで、イノシンプラノベクスとインターフェロンの併用療法では臨床症状の進行が抑えられなかった SSPE 患者に対しリバビリン療法を試み、良好な成績を得た。現在国内の多施設においてリバビリン脳室内投与療法を治験中であり、臨床症状の進行が止まる、あるいは改善する症例が見られている。今後、長期予後に対する効果を検討する必要がある。

プリオン病及びサーベイランスと
対策に関する全国担当者会議

研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班

平成 21 年度
プリオン病のサーベイランスと対策に
関する全国担当者会議

日時：平成 22 年 2 月 5 日（金）13：00～16：00

場所：アルカディア市ヶ谷 5 階 穂高

〒102-0073 東京都千代田区九段北 4-2-25

TEL：03-3261-9921 FAX：03-3261-7760

<http://www.arcadia-jp.org/access.htm>

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班

研究代表者 水澤 英洋

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）

TEL：03-5803-5234 FAX：03-5803-0169

E-MAIL：prionuro@tmd.ac.jp

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

平成 21 年度プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議

司会：水澤英洋（東京医科歯科大学大学院脳神経病態学）

1. 厚生労働省挨拶

厚生労働省健康局疾病対策課長

13:00～13:05

2. 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よるプリオン病のサーベイランスと対策

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学

水澤英洋

13:05～13:10

3. プリオン病の疫学：本邦と世界の状況

自治医科大学公衆衛生学

中村好一

13:10～13:35

4. プリオン病診断における画像情報の有効利用と課題について

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部画像情報医学 原田雅史

13:35～13:55

5. プリオン病の髄液検査

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学 佐藤克也

13:55～14:15

長崎大学保健・医療推進センター

調 漸

休息 14:15～14:30

司会：山田正仁（金沢大学大学院脳老化・神経病態学）

6. 髄液検体を用いたプリオン病の生前診断

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学 新 竜一郎

14:30～14:50

7. 剖検推進のために「難病患者在宅支援事業の活用」：石川県の現状

金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)

坂井健二

14:50～15:20

山田正仁

剖検推進のために「難病患者在宅支援事業の活用」：東京都の現状

東京都福祉保健局保健政策部疾病対策課

鴻丸恵美子

長嶺路子

広松恭子

8. 二次感染予防と CJD インシデント委員会

厚生労働省健康局疾病対策課

中田勝巳

15:20～15:40

9. 総合討論 15:40～16:00

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する 調査研究班によるプリオン病のサーベイランスと対策

水澤英洋(東京医科歯科大学大学院脳神経病態学)

プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議は、難治疾患克服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(以下、研究班)での成果、とくにわが国のサーベイランスの結果あるいはその他の重要な知見を迅速かつスムーズに都道府県の難病担当専門医ならびに行政担当者の方々と共有し、サーベイランスの充実、感染予防ひいてはプリオン病の克服に役立てることを目指している。

プリオン病は、人獣共通感染症かつ遺伝性疾患であるが感染因子から感染成立に至る機序も神経障害の機序もまだ不明であり、感染対策や疾患の克服には迅速かつ正確なサーベイランスが必須である。わが国のサーベイランスは厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業である研究班の中で行われており、対象患者の情報は特定疾患の個人調査票、感染症法に基づく届け出、髄液検査と遺伝子検査申し込みなどに際して同意が得られた場合に限り収集されている。すなわち、これらの情報にもとづいてサーベイランス委員や難病担当専門医が、サーベイランスとしての実地調査する時にはその調査への同意も得る必要がある。現在なお、死因統計とサーベイランスによる頻度には大きな差があり、今後さらに悉皆性を高める努力が必要と思われる。

まず、サーベイランスに関連して例年通りわが国と世界の疫学データについて報告し、次いで、診断上極めて重要な MRI 等の画像診断について、画像小委員会を中心にスタートした標準化、診断コンサルテーション、画像診断研究などについて解説する。画像と並んで重要な髄液検査では、一足早く検査の集中化と標準化を計っており、成果があがりつつあるが、検体の著増という問題点もありご協議いただきたい。

後半は、孤発性 CJD 患者の髄液中の異常プリオン蛋白の検出に成功し、生前の確定診断に迫りつつある研究班の成果を発表する。次に、わが国のサーベイランス上最も大きな問題である剖検率の低さについては、昨年度、研究班と日本神経病理学会から剖検と病理検査に関するガイドラインが出版されたものの更なる工夫が必要である。その 1 つである難病患者在宅支援事業の活用について、石川県と東京都の現状を報告していただくのでご議論いただきたい。最後に、医療行為を介した二次感染の可能性のある事例は、9 件に及び多くのリスク保有可能性者を生じている。それに対する新しい取り組みについて、CJD インシデント委員会を中心として厚生労働省からご説明いただく。

プリオン病のサーベイランスとその対策に関しては、まだまだ多くの問題はあるが、我々はそれらを一つ一つ解決して着実に進歩してきている。今後もこの全国担当者会議、研究班、患者さんの会、厚生労働省などのネットワークを活かしより一層の発展を目指したい。

プリオン病の疫学：本邦と世界の状況

班 員：中村好一(自治医科大学地域医療学センター・公衆衛生学)
研究協力者：定金敦子(自治医科大学地域医療学センター・公衆衛生学)
班 員：山田正仁(金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態学)
班 長：水澤英洋(東京医科歯科大学・大学院医・脳神機能病態学)

【はじめに】

プリオン病の発生状況に関して、厚生労働省は1996年に全国疫学調査、1997年から1999年4月の新感染症法施行までは「クロイツフェルト・ヤコブ病およびその類縁疾患調査」を実施してきた。1999年4月以降は感染症法に基づくサーベイランスによりその発生を把握するとともに、特定疾患治療研究事業において添付される臨床調査個人票の研究目的での利用が可能となったことを背景に、臨床調査個人票を基にしたサーベイランスも開始された。

【目的】

本研究では臨床調査個人票を基にしたプリオン病サーベイランスにおいて報告された1305人のプリオン病患者についてその疫学像を報告する。

【資料と方法】

研究班では神経内科専門医を全国のブロック毎にサーベイランス委員として配置し、さらに都道府県担当専門医を指名して、臨床調査個人票で情報の得られた患者についてさらに詳しい情報を得るため、訪問調査を行っている。また、サーベイランス委員会が定期的に開催され、報告された個々の患者について病型、診断の確実性、原因などについて評価を行っている。2009年9月3日開催のサーベイランス委員会までに検討され、診断の確定した患者について解析した。

〔倫理面への配慮〕

サーベイランスでは患者本人(あるいは家族)、及び主治医の同意のもとに情報収集を行っており、インフォームドコンセントを含め倫理的に問題はない。

【結果】

1999年から2009年にかけての新規登録罹患者数は年間80-100人前後で、1999年4月から2009年9月までの10年6か月間に全国で1305人(男554人(42%)、女751人(58%))が新規のプリオン病患者として登録された。このうち869人(77%)が弧発性クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、146人(13%)が家族性CJD、70人(7%)が硬膜移植歴を有するCJD、1人が2005年2月に明らかになった変異型CJD、37人(3%)がゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(GSS)、3人が致死性家族性不眠症(FFI)であった。家族性CJDにおける遺伝子変異としてはコドン180とコドン200が多く見られ、それぞれ家族性CJDの3分の1程度を占めた。医原性CJD(硬膜移植後)、GSSの発病時の平均年齢はそれぞれ57歳、

53歳で、弧発性、家族性 CJD の 68 歳、69 歳に比べ若年であった。また、医原性 CJD (硬膜移植後) では、10 歳代での発症も見られた。

【考察】

本サーベイランスにおける診断名やその確実性については、専門医の関与により他の統計調査に比べ格段に優ると考えられるが、悉皆性、遺伝子異常の検索、剖検などについては必ずしも十分ではない。今後、これらの問題点の改善とともに、さらに詳しい実態が明らかになると思われる。

【国外での状況】

クロイツフェルト・ヤコブ病の罹患率は人口 100 万対年間 1 程度で、世界的に見て地域差はあまりないといわれている。わが国の罹患率も、人口動態統計に基づく死亡率や、サーベイランスへの登録状況より、ほぼこの数値に近いと考えられる。外国と比較したわが国のプリオン病の特徴として、発病からの経過が長いことが挙げられる。外国の教科書では一般的に発病後 1 年以内に 90% 以上の患者が死亡することが記載されているが、わが国では図 6 に示すとおりで、1 年以内の死亡は半数弱 (46%) である。この理由として、医療体制の違いが影響していると考えられる。別の特徴としては、医原性のプリオン病の中でも硬膜移植による者が多いということである。2008 年 3 月末までの資料では、フランス 13 人、ドイツ 9 人、英国 8 人、スペイン、イタリア各 6 人、オーストラリア 5 人、カナダ、オランダ、米国、スイス各 4 人、ニュージーランド 3 人、オーストリア 2 人、アルゼンチン、ベルギー、クロアチア、南アフリカ、タイ各 1 人であり、わが国の 138 人は群を抜いて多い。幸いなことに変異型 CJD は 1 例しか確認されていない。2009 年 10 月までに確認されているのは合計 217 例で、このうち 170 例 (3 例の輸血 [疑いを含む] による感染例を含む) が英国からの報告である。

プリオン病診断における画像情報の有効利用と課題について

原田雅史(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部画像情報医学)

プリオン病における補助診断として MRI や RI 検査による画像情報が有用であることが示唆されており、特に MRI における拡散強調画像 (DWI) の感度や特異度が高く、脳血流や MR spectroscopy (MRS) による代謝・機能情報の検出感度もすぐれていることが報告されている。DWI では、線状体や大脳皮質の異常信号が比較的特異的であり、これらが認められる場合には CJD を疑う根拠の 1 つとなりえるが、同様の所見を呈する疾患として CJD の他にも CO 中毒や低酸素症、Leigh 脳症、てんかん等があることも鑑別のために知っておく必要がある。最近発表された多施設前向き検討の結果では、DWI における線状体や大脳皮質の異常信号による診断精度として、感度、特異度ともに 80%以上であるとする報告があり、今後 CJD の診断基準のなかに画像診断の情報が追加される可能性も考えられる。一方で、DWI や MRS を診断基準として用いる場合の課題として、装置や施設毎におけるばらつきや相違があり、撮像条件自身も各施設で異なる場合があり、画像データの再現性と汎用性に問題があると考えられる。そこで我々は、厚労省難治疾患克服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(水澤班)の中に画像小委員会(委員長:湯浅龍彦)を作り、DWI を含めた MRI 検査の測定条件と表示条件について標準的な基準を作成し、提案することになっている。また、これらを用いた CJD 診断精度の向上の可能性についても今後検討を予定している。

DWI 以外では、MRS による N-acetyl aspartate の低下と myo-inositol の上昇が CJD に特徴的であり、MRS 所見を DWI 所見に加えることで診断精度が向上するという報告も認められる。さらに Single photon emission computed tomography (SPECT) による脳血流シンチでは、画像の異常所見が出現する前に、変化が検出され、感度が高いと考えられるが、SPECT のみでは特異度が低く、他の血流低下を来す疾患との鑑別が難しいと考えられる。通常の MRI による T2 強調画像で異常信号が認められるのは、DWI の変化にかなり遅れてみられるが、CJD と他の疾患との鑑別には必要な画像と考えられる。

これまでの検討から、プリオン病診断において画像情報を有効に活用することが患者の利益にかなうと考えられることと、診断精度を高め治療担当医師の負担を軽減する目的で画像小委員会ではプリオン病疑い症例における画像診断コンサルトの事業を発足させている。この事業によりこれまでの研究により蓄積された経験や情報が最前線の医療現場にすぐに還元することができ、さらに現場の画像情報が一元的に管理されれば診断精度の向上と新たな知見の発見にもつながる可能性が期待される。

プリオン病の髄液検査

佐藤克也(長崎大学 新興感染症病態制御学系専攻 感染分子解析学)
調 漸(長崎大学 保健・医療推進センター)

CJD 患者における髄液中の生化学診断マーカーは 14-3-3 蛋白をはじめとしていくつかの報告がなされ、その診断的意義が論じられている。その中でも現在まで孤発性 CJD では 14-3-3 蛋白の報告が最も多く、WHO の CJD 診断基準にも 14-3-3 蛋白が補助的診断基準の一つとして加えられていることは周知の通りである。

現在サーベイランス委員会に寄せられた検体について我々の研究組織で全症例の検討を行っている。髄液タウ蛋白、14-3-3 蛋白について全例解析を行っており、多くの症例について S100b 蛋白、NSE などについても解析を行っている。

さらに、14-3-3 蛋白の ELISA 法による定量性のある検出法の開発を行ってきたが、再現性があり定量性のある方法として確立できたので、その結果についても紹介したい。来年度以降は本法による検査結果をデータとしてお返しできる予定である。

この3年間の解析結果を供覧し、本邦における CJD 髄液生化学マーカーの診断的意義を明らかにすると共に、現在の検査体制とその問題点、今後の方向性についても若干触れたい。

髄液検体を用いたプリオン病の生前診断

新 竜一郎(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科)

近年、試験管内で異常型プリオンタンパク (PrP^{Sc})を増幅する方法が開発され、新たなプリオン病の診断法への応用が摸索されている。代表的なものに PMCA 法 (Protein Misfolding Cyclic Amplification) があり、すでにマウス、ハムスターなどのげっ歯類を用いたプリオン病感染モデル系でごく微量の PrP^{Sc} を増幅・検出することに成功している。しかし、いまだクロイツフェルトヤコブ病 (CJD) を始めとするヒトのプリオン病での高感度な PrP^{Sc} 検出は報告されていない。

PMCA 法の増幅効率は種やプリオン株に依存し、また①脳組織を大量に必要とする、②超音波処理が煩雑、③検出は PMCA 反応後に Western blot 等の方法を行う必要がある。などの欠点がある。そこでそれらを克服するため、我々は、新たに、大腸菌から精製した、リコンビナントプリオンタンパク $r\text{PrP}(r\text{PrP}\text{-sen})$ を試験管内で異常型 ($r\text{PrP}\text{-res}$) に、高い効率で変換する方法を開発した。この方法は、多量の $r\text{PrP}\text{-sen}$ とごく少量の感染動物由来の PrP^{Sc} を混合し、間欠的に攪拌を繰り返すことにより、 $r\text{PrP}\text{-sen}$ から $r\text{PrP}\text{-res}$ への変換反応を試験管内で劇的に促進させることができるというものである (Quaking-Induced Conversion; QUIC 法)。さらに我々は、この QUIC 法をプログラム可能な攪拌機能のついた蛍光プレートリーダーとアミロイドフィブリル生成のモニターに使用されるチオフラビン T (ThT) を組み合わせることにより、ほぼ real-time で $r\text{PrP}\text{-res}$ の増幅過程を測定可能な系を確立した (real-time QUIC 法)。この real-time QUIC 法を用いて、診断確定 (definite case) した弧発性ならびに硬膜感染 CJD 由来髄液 18 症例の反応を行ったところ、16 症例で陽性であった。一方、陰性コントロールとして用いた CJD 以外の疾患由来の髄液 39 症例はすべて陰性であった。これらの結果は、real-time QUIC 法は CJD の生前診断に有用性が高いことを示すものであると考えられる。

剖検推進のために — 難病患者在宅支援事業の活用 — : 石川県の現状

坂井健二(金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学))

山田正仁(金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学))

プリオン病は担当医が診断や治療に難渋することが多く、また剖検を実施している施設も限られている。そのため、「神経難病患者在宅医療支援事業」による支援が行われている。それは、厚生労働省が指定する CJD 担当専門医(以下「専門医」という)を中心とする支援チームを都道府県が設置し、担当医から要請があった場合、都道府県、国立大学法人及び独立行政法人国立病院機構が主体となって支援チームによる支援を行う体制である。実施要綱によると、担当医は都道府県に支援派遣を要請し、(専門医が国立大学法人及び独立行政法人国立病院機構以外の医師の場合)都道府県は支援チームを派遣する、あるいは(専門医が国立大学法人及び独立行政法人国立病院機構の医師の場合)都道府県は国立大学法人および独立行政法人国立病院機構に対して支援チームの派遣に関する調整の依頼を行うことになっている。

石川県の場合、専門医は国立大学法人(金沢大学)の医師であり、プリオン病の剖検を実施しているのは県内でその1施設のみである。石川県では、現在、診療担当医より専門医に直接連絡があり、専門医は剖検を含めた診療の支援や在宅療養支援を行っている。専門医が国立大学法人の医師であり、剖検費や派遣費などの補助は厚生労働省より直接受け取れるため、その点についての問題は生じていない。本講演では、石川県の現状、剖検を含むプリオン病サーベイランスを一層推進するために今後改善すべき点などについて述べる。