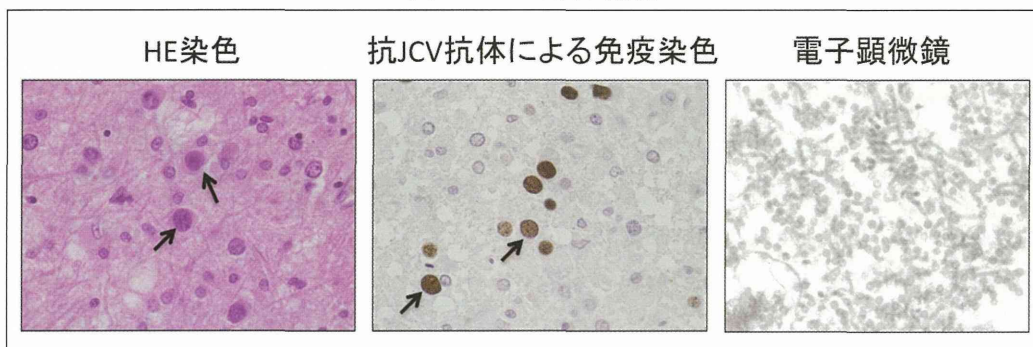


図 6 PML の病理所見



#### 4. 診断

確定診断は病理所見と電顕および免疫組織学的な JCV の証明であるが、髄液の JCV DNA 遺伝子検査は PML 診断に高い特異性を示す。「厚生労働省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（2013 年）を表 6 に示す。

臨床症候や頭部画像所見から PML が疑われ、脳脊髄液の JCV 検出が再検しても陰性の場合、脳生検を考慮する。白質脳症を来す他疾患（悪性リンパ腫、多発性硬化症、HIV 脳症など）を鑑別除外する。

表 6 進行性多巣性白質脳症（PML）の診断基準

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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，2013

Definite PML：下記基準項目の 5 を満たす。

Probable PML：下記基準項目の 1, 2, 3 および 4 を満たす。

Possible PML：下記基準項目の 1, 2 および 3 を満たす。

1. 成人発症の亜急性進行性の脳症(1)
2. 脳 MRI で、白質に脳浮腫を伴わない大小不同、融合性の病変が散在(2)
3. 白質脳症をきたす他疾患を臨床的に除外できる(3)
4. 脳脊髄液から PCR で JCV DNA が検出(4)
5. 剖検または生検で脳に特徴的病理所見(5)と JCV 感染(6)を証明

#### 注

- (1)免疫不全（AIDS，抗癌剤・免疫抑制剤投与など）の患者や生物学的製剤（ナタリズマブ，リツキシマブ等）を使用中の患者に後発し，小児期発症もある．発熱・髄液細胞増加などの炎症反応を欠き，初発症状として片麻痺/四肢麻痺，認知機能障害，失語，視力障害，脳神経麻痺，小脳症状など多彩な中枢神経症状を呈する．無治療の場合，数ヶ月で無動性無言状態に至る．
- (2)病巣の検出には MRI が最も有用で，脳室周囲白質・半卵円中心・皮質下白質などの白質病変が主体である．病変は T1 強調画像で低信号，T2 強調画像および FLAIR 画像で高信号を呈する．拡散強調画像では新しい病変は高信号を呈し，古い病変は信号変化が乏しくなるため，リング状の高信号病変を呈することが多くなる．造影剤増強効果は陰性を原則とするが，まれに病巣辺縁に弱く認めることもある．
- (3)白質脳症としては副腎白質ジストロフィーなどの代謝疾患やヒト免疫不全ウイルス（HIV）脳症，サイドメガロウイルス（CMV）脳炎などがある．しかし AIDS など PML がよくみられる病態にはしばしば HIV 脳症や CMV 脳炎などが合併する．
- (4)病初期には陰性のことがある．経過とともに陽性率が高くなるので，PML の疑いがあれば再検査する．
- (5)脱髄巣，腫大核に封入体を有するグリア細胞の存在，アストログリアの反応，マクロファージ・ミクログリアの出現．
- (6)JCV DNA，mRNA，タンパク質の証明もしくは電子顕微鏡によるウイルス粒子の同定．

PCR: polymerase chain reaction

## IV. 治療

### 【推奨文】

#### 1. ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) を基礎疾患とする進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) (HIV-PML)

- ・ HIV-PML では HAART (highly active anti-retroviral therapy) 療法が推奨される (グレード A)。
- ・ 抗ウイルス薬の追加投与は推奨されない (グレードなし)。
- ・ メフロキン\*の追加投与は考慮しても良いが、十分な科学的根拠はない (グレードなし)。

#### 2. 非 HIV-PML

##### 2-1. モノクローナル抗体関連 PML

- ・ 原因となった生物学的製剤を中止する。
- ・ 血漿交換による生物学的製剤の排除が推奨される\* (グレード C1)。
- ・ 多発性硬化症患者におけるナタリズマブによる PML では、単純血漿交換とともにミルタザピン\*投与も考慮してもよい (グレード C1)。
- ・ メフロキン\*と血漿交換\*との併用は考慮してもよい (グレード C1)。

##### 2-2. その他の非 HIV-PML

- ・ 原因薬剤の中止や減量を第一に行う (グレード B)。
- ・ HIV 以外の血液系悪性腫瘍を原疾患とする PML では誘因薬剤の中止とともにシタラビン\*の投与を考慮してもよい (グレード C1)。
- ・ 誘因薬剤の中止とともにメフロキン投与\*を考慮してもよい (グレード C1)。

#### 3. PML 治療時の免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS)

- ・ 重篤ではない IRIS では基礎疾患別の PML 治療を続行。
- ・ 重篤な IRIS ではステロイドパルス療法を考慮してもよい\* (グレード C1)。
- ・ グリセロール及びマンニトールは対症療法として併用を考慮してもよい (グレードなし)。

\* : 保険適応外使用

### 【解説】

#### 1. HIV-PML

HIV-PML に関しては HAART 療法導入前後で予後が劇的に改善している。一年生存率では HAART 療法導入前は 10%以下であったが、導入後は 50%程度となっている<sup>23</sup>。このように HAART 療法導入により有意に生命予後が改善されており、HIV-PML 治療の第一選択である (エビデンスレベル II)<sup>24-28</sup>。PML は HAART 療法にて症状の改善や症状進行抑制が観察され<sup>25</sup>、生存期間の延長が見られる<sup>28</sup>。AIDS 専門医と連携し、状態に合わせた治療レジメの変更などを適宜に行い HIV 自体の治療を行う。その機序として細胞性免疫の賦活があげられるが、HIV の Tat 蛋白による JC ウイルス (JC virus: JCV) 増殖促進<sup>29</sup>や、血液脳関門破壊に伴う JCV の脳への感染促進を阻害させることなども考えられている。HAART 療法の詳細は AIDS 治療ガイドライン<sup>30</sup>をご参照下さい。

これまで、PML に対する抗ウイルス薬としてはシタラビン、シドフォビル、ビダラビン、アシクロビルなどが試みられてきたが、最近主に検討されているのはシタラビンとシドフォビルである。しかし、HIV-PML の HAART 療法にシタラビンやシドフォビルといった抗ウイルス薬を追加

投与することに関して多数例の検討では再現性を持って有効性を示すことは出来ていない<sup>24, 31-33</sup>。

メフロキン（「4. 付記」参照）に関しては、24例のランダム化されたPML臨床試験（HIV-PML 21例）において髄液内のJCV DNA減少効果は認められなかった<sup>34</sup>。ただし効果を認めた症例報告もある（エビデンスレベル V）<sup>35</sup>。

## 2. 非 HIV-PML

### 2-1. モノクローナル抗体関連 PML

ナタリズマブ、リツキシマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、バシリキシマブ、ダクリズマブ、エファリズマブ、アレムツズマブ、およびムロモナブ-CD3 などの PML 発症が知られている<sup>12,13</sup>。これらのモノクローナル抗体はそれ自体単剤で PML の原因となり得る。特に自己免疫疾患にモノクローナル抗体を使用する場合は非常に強い関連があると結論されている<sup>14,15</sup>。そのため、生物学的製剤の中止および除去が治療の第一となると考えられる。多発性硬化症患者におけるナタリズマブによる PML では血漿交換が推奨される（エビデンスレベル III）<sup>4, 36-40</sup>。免疫吸着に関しては各モノクローナル抗体のサブクラスなどで除去率も変わるため、本ガイドラインでは単純血漿交換を推奨する。単純血漿交換におけるモノクローナル抗体除去率に関しては通常の神経免疫疾患に対する血液浄化療法のスケジュール（例：隔日施行、月 7 回まで）で良いと考えられる<sup>40</sup>。

モノクローナル抗体関連 PML の血漿交換に追加してシトラビンやシドフォビルといった抗ウイルス薬を投与することに関してはエビデンスレベルの高い検討はない。

5HT<sub>2A</sub> セロトニン受容体拮抗薬に関しては、ミルタザピン、クロルプロマジン、リスペリドン、オランザピン、クロザピンなどが試みられてきたが、最近主に検討されているのはミルタザピンである。多発性硬化症患者におけるナタリズマブ使用中の PML では生存例の症例報告でミルタザピンの併用が多い。片麻痺を残して改善した 2 例の報告<sup>37,38</sup>や PML 発症前の状態にまで改善した報告<sup>39</sup>がある。現時点では症例数が少ないものの、血漿交換とともにミルタザピン投与も検討される（エビデンスレベル V）<sup>24</sup>。5HT<sub>2A</sub> セロトニン受容体拮抗薬は、JCV が 5HT<sub>2A</sub> セロトニン受容体を介してオリゴデンドロサイトに感染することから JCV 感染を抑制する可能性があると考えられる<sup>41</sup>。ただし、中枢神経抑制作用が強くなるため投与継続が難しい場合もある。

メフロキンに関して多発性硬化症患者におけるナタリズマブによる PML の検討では 14 例に使用され（すべて血液浄化療法併用）死亡は 3 例であった<sup>36</sup>。多発性硬化症患者におけるナタリズマブ使用中の PML では 82% が生存しているとの報告があり<sup>4</sup>、モノクローナル抗体関連 PML はその他の非 HIV-PML と比較して生命予後が良い可能性はあるが、その傾向がすべてのモノクローナル抗体関連 PML に当てはまるかは不明である。メフロキンは禁忌がなければ単純血漿交換と併用は可能である。治療効果を認めた症例報告もある（エビデンスレベル V）<sup>37</sup>。

生物学的製剤中止に伴う原疾患再燃の危険性に関しては、PML 自体が生命および機能予後が非常に不良な疾患であり、診断後の治療に関しては製剤投与の中止と単純血漿交換を躊躇する理由とはならないと考える。頭部 MRI 画像および髄液 JCV 検査で治療効果を確認後、代替薬剤での原疾患治療を試みるのが現実的である。

### 2-2. その他の非 HIV-PML

原疾患として血液系悪性腫瘍や自己免疫疾患および臓器移植後などがあり、抗がん剤や免疫抑制剤など誘因薬剤の使用は原疾患自体の治療につながっている。誘因薬剤の中止は細胞性免疫の回復につながるため PML 治療において理論的には有効であると考えられる。ただし、ランダム化比較試験（randomized controlled trial: RCT）は難しく症例報告にとどまるため<sup>42,43</sup>、エビデンスレベル

は高くない（エビデンスレベル V）。

抗ウイルス薬に関しても推奨レベルの高いものはない。シタラビンに関して HIV 以外の血液系悪性腫瘍を原疾患とする PML（19 例、原疾患はホジキンおよび非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、皮膚筋炎、サルコイドーシスおよび臓器移植患者など多岐にわたる）に対しては誘因薬剤の中止とともにシタラビンの投与で 7 例（37%）に症状の安定化が認められている（エビデンスレベル IVa）<sup>24,44</sup>。シドフォビルは、in vitro における抗 JCV 活性が認められることから理論上は HIV-PML および非 HIV-PML においてメフロキン禁忌例や無効例では使用を考慮しても良いと思われる。ただし、前述のようにエビデンスレベルの高い有効性の報告は乏しく、現時点では PML に推奨される第一選択薬ではない<sup>31,33,45-47</sup>。

メフロキンも治療効果を認めた症例報告はあるものの多数例での検討はない（エビデンスレベル V）<sup>48,49</sup>。「生存中央値は 3 ヶ月程度」とも言われる非 HIV-PML の予後と考えた場合、投与を試みる価値はあると考える。

誘因薬剤の中止に伴う原疾患増悪・原疾患死が問題となる群であり、頭部 MRI 画像および髄液 JCV 検査で治療効果を確認と並行し、原疾患増悪の有無を見極めて原疾患治療再開を考慮していくこととなる。

### 3. PML 治療時の IRIS

PML 治療の数ヶ月以内におこる MRI での病巣拡大とガドリニウム増強効果および神経症状の増悪を指し、HIV-PML に対する HAART 治療後が有名だが非 HIV-PML でも起こりうる。多発性硬化症患者のナタリズマブによる PML では IRIS が高率に発生する可能性が示唆されている<sup>50</sup>。細胞性免疫回復による JCV ウイルス感染細胞に対する免疫反応と考えられており、予後良好となる場合もある。そのため、重篤ではない場合には治療を継続。重篤な場合はステロイドパルス療法が選択される（エビデンスレベル IVb）<sup>24,50,51</sup>。HIV-PML に関しては、IRIS を発症した 54 例に関してステロイド使用群（12 例）とステロイド非使用群の比較がある。両群で生存率などを含め有意差はないものの、良好な転帰を取ったステロイド使用群（7 例）では IRIS 診断からステロイド開始までの期間が短く、ステロイド投与が長期にわたっていた傾向であった<sup>51</sup>。非 HIV-PML では、多発性硬化症患者のナタリズマブによる PML-IRIS でステロイド投与が治療後の総合障害評価尺度（expanded disability status scale: EDSS）を改善する可能性が示されている<sup>50</sup>。ただし、ステロイドの効果に懐疑的なデータもある<sup>52</sup>。対症療法としての浸透圧利尿薬（グリセロール及びマンニトール）の使用は可能であるが、エビデンスを示すデータはない。

### 4. 付 記

**メフロキン：**メフロキンはキニーネ類似の化学構造を持つ物質で、マラリアの予防および治療に用いられる。In vitro の JCV 感染の実験系において、2000 種類の薬剤等の中から数種類の薬剤に著明な抗 JCV 作用があることが認められ、その中で中枢神経系への良好な移行を示すのはメフロキンのみであったことより PML 治療薬の新たな候補として取り上げられている<sup>53</sup>。PML に効果を示す機序として、JC ウイルスが細胞内で増殖するのを阻害することなどが想定されている。副作用として嘔気嘔吐、肝障害、肺炎、心ブロック、痙攣、錯乱、めまい、頭痛などがあげられる。

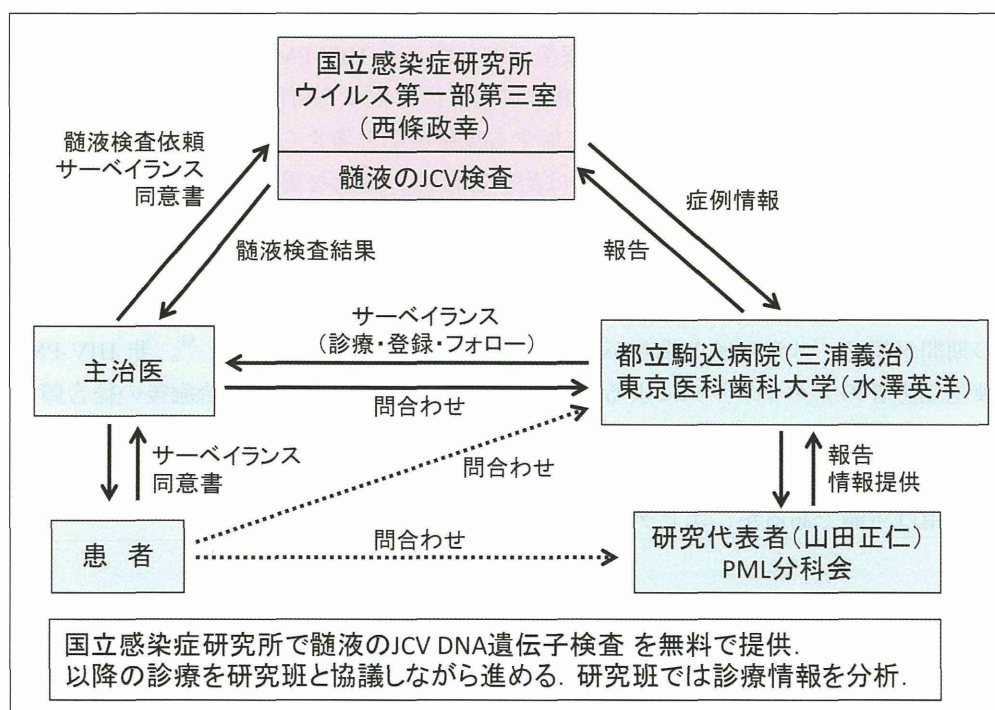
**インターフェロン：**インターフェロン  $\alpha$  は抗ウイルス薬と同様に有効<sup>54</sup>、無効<sup>55</sup>の両者の報告がある。基礎的研究では IFN $\beta$ -1a は JCV のグリア細胞への感染と JCV の増殖を強く抑制するという報告もあるが<sup>56</sup>、中枢への移行の問題もある。最近の臨床報告は少なく、第一線の薬剤ではないと考えられる。

## IV. 研究班による診断・治療の支援

### 1. 進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy: PML）サーベイランス（図7）

「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」の研究の一環として、本研究班では、国立感染症研究所ウイルス第一部の協力で髄液 JC ウイルス（JC virus: JCV）DNA 遺伝子検査を無料で提供している。また、国立感染症研究所ウイルス第一部のほか、東京医科歯科大学大学院脳神経病態学および都立駒込病院脳神経内科が PML サーベイランスの窓口となっており、PML を診療している医療機関にはサーベイランスに関して協力をお願いしている。PML 診療の機会を得た先生方には是非 PML サーベイランス体制を利用していただきたい。概要としては、国立感染症研究所ウイルス第一部の JCV ウイルスゲノム検出のための髄液検査（原則的に無料）を活用し、研究班と協議しながら診療を進め、臨床経過を本研究班に報告していただきたい。研究班では診療情報を分析し、本邦の PML 実態把握に努める。髄液の JCV 遺伝子が検査陽性であった症例に関しては、必要に応じて PML 治療効果確認のために複数回の JCV 遺伝子検査も行っている。また、次項のメフロキン臨床研究も本サーベイランスを通じてご参加いただきたい。

図7 PML サーベイランス体制

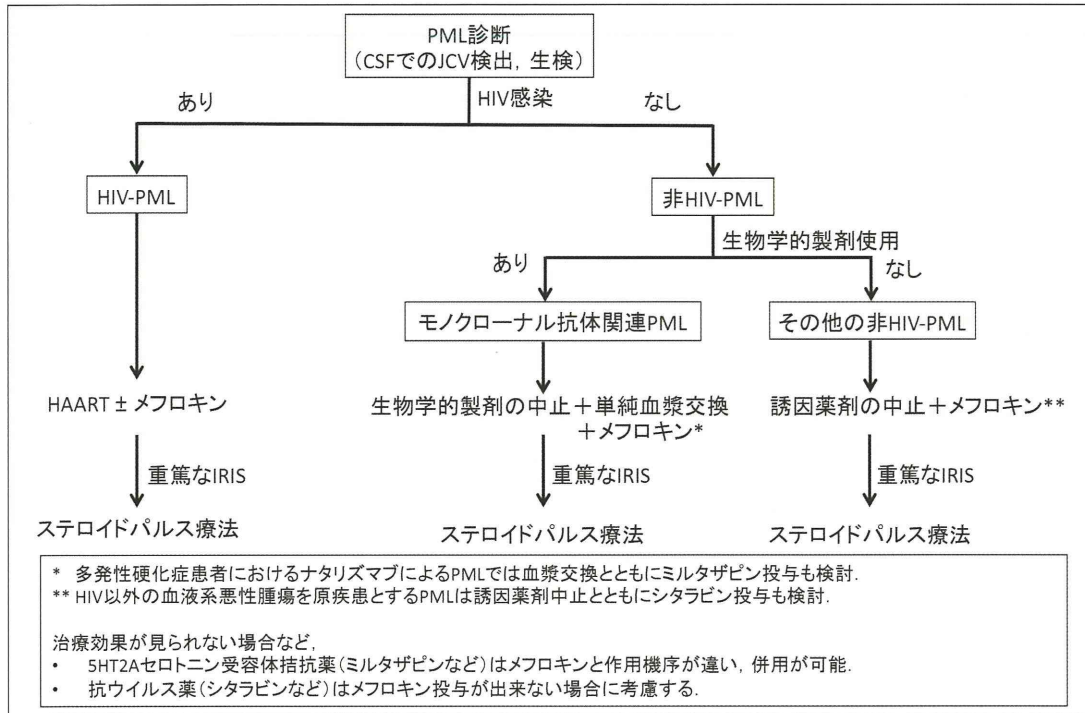


### 2. メフロキン臨床研究

本邦の PML の特徴として、基礎疾患が欧米に比べて多岐にわたっていることがあげられる。また、生物学的製剤の副作用としての PML は今後増える可能性がある。メフロキンの PML に対する有用性は期待されるが、現時点では臨床研究が不十分である。そのため、本研究班ではメフロキンを中心とした治療アルゴリズム（図8）を作成し、メフロキン臨床研究を行っている。本研究ではメフロキンを使用した治療例の経過等を分析してメフロキン治療の PML に対する有効性や副作用などを明らかにする。



図 8 PML 治療アルゴリズム 2013



メフロキンを投与する場合のプロトコールを図 9 に、プロトコールで使用する神経学的評価点 (Karnofsky score) を表 7 に示す。メフロキンによる PML に対する治療効果は、現時点では確認されているわけではなく、かつ保険適応外使用にあたり、各施設で倫理委員会の承認を得る必要がある。本研究班に問い合わせいただければ倫理委員会提出書類のひな形などを提供する等の支援が可能である。

図 9 PML 治療におけるメフロキン投与プロトコール

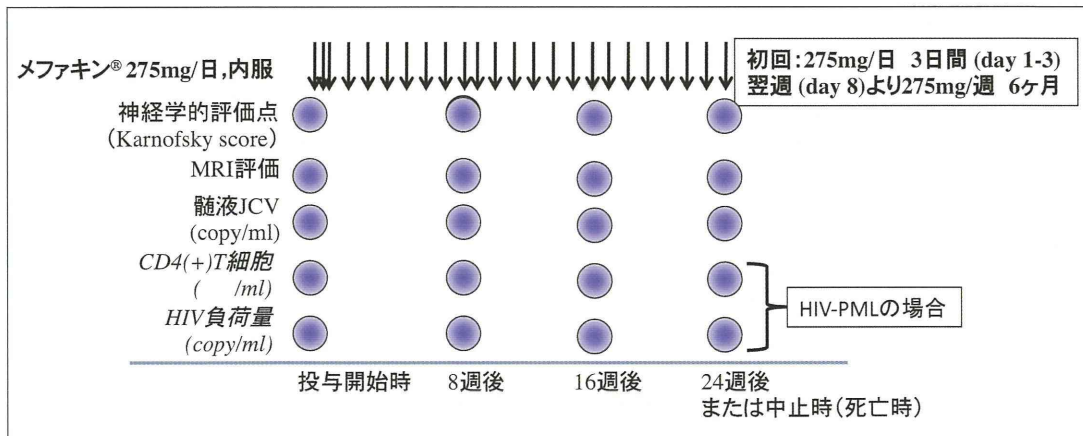


表 7 Karnofsky score

	スコア	患者の状態
正常な活動が可能。特別な看護は必要ない。	100	正常。疾患に対する患者の訴えがない。臨床症状なし。
	90	軽い臨床症状はあるが、正常活動可能。
	80	かなり臨床症状あるが、努力して正常の活動可能。
労働することは不可能。自宅で生活できて、看護はほとんど個人的な要求によるものである。様々な程度の介助を必要とする。	70	自分自身の世話は出来るが、正常の活動・労働することは不可能。
	60	自分に必要なことはできるが、ときどき介助が必要。
	50	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要。
身の回りのことを自分で出来ない。施設あるいは病院の看護と同等の看護を必要とする。疾患が急速に進行している可能性がある。	40	動けず、適切な医療および看護が必要。
	30	全く動けず、入院が必要だが死はさしせていない。
	20	非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要。
	10	死期が切迫している。
	0	死。

### 3. 連絡先

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

〒920-8640 石川県金沢市宝町 13-1

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 脳老化・神経病態学（神経内科学）

TEL:076-265-2293 FAX:076-234-4253

E-mail: prion@med.kanazawa-u.ac.jp

国立感染症研究所 ウイルス第一部 第三室（神経系ウイルス室）

（PML サーベイランス、JCV DNA 遺伝子検査）

〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1

TEL:03-5285-1111（代表） FAX:03-5285-2115

都立駒込病院脳神経内科

（PML サーベイランス、メフロキン臨床研究、倫理審査等）

〒113-8677 東京都文京区本駒込三丁目 18 番 22 号

TEL:03-3823-2101（代表） FAX:03-3823-5433

### 4. ホームページ等

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ホームページ

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

難病情報センター（公益財団法人難病医学研究財団）

PML 病気の解説（一般利用者向け）：<http://www.nanbyou.or.jp/entry/126>

PML 診断・治療指針（医療従事者向け）：<http://www.nanbyou.or.jp/entry/278>

PML FAQ（よくある質問と回答）：<http://www.nanbyou.or.jp/entry/389>

国立感染症研究所 ウイルス第一部 第三室（神経系ウイルス室）

<http://www0.nih.go.jp/vir1/NVL/Virus1/NVL3%20HP/index11.html>

## VI. 文 献

1. 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」(編). プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 東京: 金原出版; 2010. pp1-333.
2. [http://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=search\\_result&search=pml&selectedTitle=1%7E79](http://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=search_result&search=pml&selectedTitle=1%7E79)
3. Dworkin MS. A review of progressive multifocal leukoencephalopathy in persons with and without AIDS. *Curr Clin Top Infect Dis* 2002; 22: 181-195.
4. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366:1870-1880.
5. 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症に関する調査研究. 平成 15 年度研究報告書. 2004. pp227-232.
6. <http://prion.umin.jp/result2009/31.html>
7. 西條政幸, 中道一生, 久保山有紀, 伊藤陸代, 倉根一郎. 脳脊髄液を用いた JC ウイルス DNA のリアルタイム PCR 検査系の確立と進行性多巣性白質脳症 (PML) の診断支援. 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症に関する調査研究. 平成 20 年度 総括・分担研究報告書. 2009. pp140-142.
8. 西條政幸, 中道一生. 進行性多巣性白質脳症 (PML) の診断のための脳脊髄液の JC ウイルス検査の実施と国内における PML の臨床的・疫学的解析 (2010 年 4 月～12 月). 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症に関する調査研究. 平成 22 年度 総括・分担研究報告書. 2011. pp116-119.
9. <http://prion.umin.jp/result/pdf/saijo.pdf>
10. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3761-3765.
11. 岸田修二, 頼高朝子. HIV 脳症・神経障害の臨床病態. 厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業 エイズ脳症の発症病態と治療法に関する研究. 平成 16 年度総括・分担研究報告書. 2005. pp12-19.
12. Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy and newer biological agents. *Drug Saf* 2010; 33: 969-983.
13. Keene DL, Legare C, Taylor E, Gallivan J, Cawthorn GM, Vu D. Monoclonal antibody and progressive multifocal leukoencephalopathy. *Can J Neurol Sci* 2011; 38: 565-571.
14. Piccinni C, Sacripanti C, Poluzzi E, Motola D, Magro L, Moretti U, et al. Stronger association of drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with biological immunomodulating agents. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 199-206.
15. Carson KR, Focosi D, Major EO, Petrini M, Richey EA, West DP, et al. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol* 2009; 10: 816-824.
16. Seth P, Diaz F, Major EO. Advances in the biology of JC virus and induction of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2003; 9: 236-246.
17. Brew BJ, Davies NW, Cinque P, Clifford DB, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 667-679.
18. 岸田修二. PML の疫学と臨床. *Brain Nerve* 2007; 59: 125-137.
19. Tan CS, Koralknik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 425-437.



20. Hammarin AL, Bogdanovic G, Svedhem V, Pirskanen R, Morfeldt L, Grandien M. Analysis of PCR as a tool for detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid for diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2929-2932.
21. Nakamichi K, Kurane I, Saijo M. Evaluation of a quantitative real-time PCR assay for the detection of JC polyomavirus DNA in cerebrospinal fluid without nucleic acid extraction. *Jpn J Infect Dis* 2011; 64: 211-216.
22. Shah R, Bag AK, Chapman PR, Curé JK. Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Radiol* 2010; 65: 431-439.
23. Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, Giancola ML, Uccella I, Bossolasco S, et al. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). *J Neurovirol* 2003; 9 Suppl 1: 47-53.
24. [http://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-prognosis-and-treatment?source=search\\_result&search=pml&selectedTitle=2%7E75](http://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-prognosis-and-treatment?source=search_result&search=pml&selectedTitle=2%7E75)
25. Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, Stoehr A, Plettenberg A, Mertenskötter T, et al. Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 1998; 12: 1149-1154.
26. Hernández B, Dronda F, Moreno S. Treatment options for AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 403-416.
27. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58: 1-207; quiz CE201-204.
28. Antinori A, Ammassari A, Giancola ML, Cingolani A, Grisetti S, Murri R, et al. Epidemiology and prognosis of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in the HAART era. *J Neurovirol* 2001; 7: 323-328.
29. Nukuzuma S, Kameoka M, Sugiura S, Nakamichi K, Nukuzuma C, Miyoshi I, et al. Exogenous human immunodeficiency virus-1 protein, Tat, enhances replication of JC virus efficiently in neuroblastoma cell lines. *J Med Virol* 2012; 84: 555-561.
30. <http://www.haart-support.jp/guideline.htm>
31. Kraemer C, Evers S, Nolting T, Arendt G, Husstedt IW. Cidofovir in combination with HAART and survival in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol* 2008; 255: 526-531.
32. Hall CD, Dafni U, Simpson D, Clifford D, Wetherill PE, Cohen B, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 243 Team. *N Engl J Med* 1998; 338: 1345-1351.
33. De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, Cinque P, Gasnault J, Berenguer J, et al. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. *AIDS* 2008; 22: 1759-1767.
34. Friedman R. News from the AAN Annual Meeting: Malaria drug fails to fulfill promise in PML. *Neurology Today* 2011; 11: 8.
35. Naito K, Ueno H, Sekine M, Kanemitsu M, Ohshita T, Nakamura T, et al. Akinetic mutism caused by HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy was successfully treated with mefloquine: a serial multimodal MRI Study. *Intern Med* 2012; 51: 205-209.
36. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; 9: 438-446.

37. Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J, Clifford DB, Behrens PF, Chan A, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *N Engl J Med* 2009; 361: 1075-1080.
38. Linda H, von Heijne A, Major EO, Ryschkewitsch C, Berg J, Olsson T, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab monotherapy. *N Engl J Med* 2009; 361: 1081-1087.
39. Schröder A, Lee DH, Hellwig K, Lukas C, Linker RA, Gold R. Successful management of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy and immune reconstitution syndrome in a patient with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2010; 67: 1391-1394.
40. Khatri BO, Man S, Giovannoni G, Koo AP, Lee JC, Tucky B, et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009; 72: 402-409.
41. Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, Gee GV, Eash S, Manley K, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science* 2004; 306: 1380-1383.
42. Crowder CD, Gyure KA, Drachenberg CB, Werner J, Morales RE, Hirsch HH, et al. Successful outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in a renal transplant patient. *Am J Transplant* 2005; 5: 1151-1158.
43. Vulliemoz S, Lurati-Ruiz F, Borruat FX, Delavelle J, Korálnik IJ, Kuntzer T, et al. Favourable outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in two patients with dermatomyositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1079-1082.
44. Aksamit AJ. Treatment of non-AIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. *J Neurovirol* 2001; 7: 386-390.
45. Auré K, Béhin A, Louillet F, Lafitte C, Sanson M, Vernant JP. Dramatic improvement in non-AIDS related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1305-1306.
46. Terrier B, Hummel A, Fakhouri F, Jablonski M, Hügler T, Gasnault J, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a non-AIDS patient: high efficiency of combined cytarabine and cidofovir. *Rev Med Interne* 2007; 28: 488-491.
47. Pelosini M, Focosi D, Rita F, Galimberti S, Caracciolo F, Benedetti E, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: report of three cases in HIV-negative hematological patients and review of literature. *Ann Hematol* 2008; 87: 405-412.
48. Kishida S, Tanaka K. Mefloquine treatment in a patient suffering from progressive multifocal leukoencephalopathy after umbilical cord blood transplant. *Intern Med* 2010; 49: 2509-2513.
49. Beppu M, Kawamoto M, Nukuzuma S, Kohara N. Mefloquine improved progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 2012; 51: 1245-1247.
50. Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, Major EO, Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2011; 77: 1061-1067.
51. Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009; 72: 1458-1464.
52. Berger JR. Steroids for PML-IRIS: a double-edged sword? *Neurology* 2009; 72: 1454-1455.
53. Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, Reviriego-Mendoza MM, Allaire N, Simon K, et al. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1840-1849.
54. Huang SS, Skolasky RL, Dal Pan GJ, Royal W 3rd, McArthur JC. Survival prolongation in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy treated with alpha-interferon: an observational study. *J Neurovirol* 1998; 4: 324-332.
55. Counihan T, Venna N, Craven D, Sabin TD. Alpha Interferon in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J NeuroAIDS* 1996; 1: 79-88.
56. O'Hara BA, Atwood WJ. Interferon  $\beta$ 1-a and selective anti-5HT(2a) receptor antagonists inhibit infection of human glial cells by JC virus. *Virus Res* 2008; 132: 97-103.

進行性多巣性白質脳症  
(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy : PML)  
診療ガイドライン 2013

2013年1月30日 発行

編 集

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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

発 行

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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

研究班事務局

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 脳老化・神経病態学（神経内科学）内  
920-8640 石川県金沢市宝町 13-1  
電話 076-265-2293 FAX 076-234-4253

## [IV] プリオン病診療ガイドライン 2014

# プリオン病診療ガイドライン 2014

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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

研究代表者 山 田 正 仁

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

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 水 澤 英 洋

## 発行にあたって

このたび、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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』並びに『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』では、『プリオン病診療ガイドライン2014』を発行する運びとなりました。両研究班は協力してプリオン病の疫学、臨床病態、発症機序・分子病態を解明し、新たな診断法や治療法の開発等を行い、プリオン病を克服することを使命としております。その活動の1つに最新の診療ガイドラインの作成と提供があります。本ガイドラインはプリオン病を専門としない一般医師向けにプリオン病に関する最新の情報を提供し、本症に関する診療水準の向上をはかることを目的としております。

本ガイドラインは、『プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班』のプリオン分科会及び『プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班』のメンバーによって原案が執筆され、両研究班全体による討議を経て、更に関連学会のご意見やパブリックコメントを得て発行されたものです。関係各位のご尽力に心より感謝いたします。

プリオン病の診療ガイドラインにつきましては、2002年1月に厚生労働省・特定疾患対策研究事業『遅発性ウイルス感染に関する調査研究班』（主任研究者：北本哲之）によって発刊された『クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル・改訂版』があり、そこにはプリオン病の診療面ばかりでなく、感染防御についての項目が含まれていました。『プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班』は、感染防御については『プリオン病感染防御ガイドライン（2008年版）』（主任研究者：水澤英洋、編集責任者：黒岩義之）を発刊しており、本ガイドラインは診療面に特化した内容になっております。本ガイドラインは、プリオン病研究の飛躍的な進歩を踏まえて、プリオン病診療に関する最新の情報をなるべく分かりやすくコンパクトに盛り込むという編集方針のもとに作成されました。治療の項目では、近年、臨床試験が行われてきた治療法の推奨グレードを示しました。また、プリオン病患者・家族に対する心理社会的支援、研究班による診療支援の項目を設けました。プリオン病は難病中の難病ですが、有効な治療法が1日も早く確立されることを目指して、本態解明や治療法開発のための研究が急速に進行しています。

本ガイドラインは小冊子として、また研究班ホームページ（<http://prion.umin.jp/index.html>）上に公表されます。本ガイドラインを第一線で臨床に携わる諸先生方のご診療に役立ていただければ誠に幸いです。

2014年2月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（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  
研究代表者 山田正仁（金沢大学）

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）  
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 水澤英洋（東京医科歯科大学）



## プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班

研究代表者 山田 正仁 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 [プリオン分科会]

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）  
金子 清俊 東京医科大学神経生理学講座（～H24年12月）  
八谷 如美 東京医科大学神経生理学講座（H25年1月～）  
作道 章一 琉球大学医学部保健学科生体代謝学  
坂口 末廣 徳島大学疾患酵素学研究センター神経変性疾患研究部門  
横山 隆 独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所  
インフルエンザ・プリオン病研究センター  
毛利 資郎 東北大学大学院医学系研究科病態神経学講座  
竹内 敦子 東北大学大学院医学系研究科病態神経学講座  
堂浦 克美 東北大学大学院医学系研究科神経化学分野  
大橋祐美子 独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター（～H25年3月）  
鈴木元治郎 独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター（H25年4月～）  
桑田 一夫 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報学専攻  
松田 治男 広島大学大学院生物圏科学研究科（～H24年3月）  
堀内 浩幸 広島大学大学院生物圏科学研究科（H24年4月～）  
西田 教行 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学分野  
長谷部理絵 北海道大学大学院獣医学研究科獣医衛生学教室（～H25年3月）  
堀内 基広 北海道大学大学院獣医学研究科獣医衛生学教室（H25年4月～）  
佐々木真理 岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場 MRI 診断・病態研究部門  
齊藤 延人 東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学  
岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所  
高尾 昌樹 東京都健康長寿医療センター研究所  
坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科学教室  
桶本 優子 国立感染症研究所細胞化学部  
坂井 健二 金沢大学附属病院神経内科（～H23年9月）  
濱口 毅 金沢大学附属病院神経内科（H23年10月～）

[SSPE分科会]

細矢 光亮 福島県立医科大学医学部小児科学講座  
市山 高志 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野（～H24年8月）  
長谷川俊史 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野（H24年9月～）  
楠原 浩一 産業医科大学医学部小児科学講座  
堀田 博 神戸大学大学院医学研究科微生物学分野  
柳 雄介 九州大学大学院医学研究院ウイルス学  
野村 恵子 熊本大学医学部附属病院発達小児科  
岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学  
吉永 治美 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科発達神経病態学  
愛波 秀男 静岡県立こども病院地域医療連携室 兼 神経科（～H25年3月）  
鈴木 保宏 大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科  
多田 有希 国立感染症研究所感染症情報センター（～H25年3月）  
砂川 富正 国立感染症研究所感染症疫学センター（H25年4月～）

[PML分科会]

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  
西條 政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部  
岸田 修二 東京都立駒込病院脳神経内科（～H24年3月）

三浦 義治 東京都立駒込病院脳神経内科 (H24年4月ー)  
宍戸-原 由紀子 杏林大学医学部病理学教室  
長嶋 和郎 北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野  
雪竹 基弘 佐賀大学医学部内科 (神経内科)  
奴久妻聡一 神戸市環境保健研究所感染症部

## 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 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)  
研究分担者 山田 正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学 (神経内科学)  
齊藤 延人 東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学  
北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野  
中村 好一 自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門  
金谷 泰宏 国立保健医療科学院健康危機管理部  
村山 繁雄 東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム  
佐藤 克也 長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子解析学分野  
原田 雅史 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野  
太組 一朗 日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科  
森若 文雄 医療法人北祐会 北祐会神経内科病院神経内科学  
青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経内科学  
西澤 正豊 新潟大学脳研究所神経内科学  
黒岩 義之 帝京大学附属溝口病院 (ーH25年3月)  
田中 章景 横浜市立大学附属病院神経内科・脳卒中医学 (H25年4月ー)  
犬塚 貴 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野  
武田 雅俊 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室  
阿部 康二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学  
村井 弘之 九州大学大学院医学研究院神経内科学  
田村智英子 胎児クリニック東京  
古賀 雄一 大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻物質生命工学講座  
極限生命工学領域  
三條 伸夫 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)

## プリオン病診療ガイドライン 2014 執筆担当者一覧

岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所  
佐藤 克也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学分野  
三條 伸夫 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）  
北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科病態神経学講座  
瀨口 毅 金沢大学附属病院神経内科  
坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科学教室  
田村智英子 胎児クリニック東京  
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）  
山田 正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）

# 目 次

発行にあたって	<i>i</i>
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	<i>ii</i>
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	<i>iii</i>
プリオン病診療ガイドライン 2014 執筆担当者一覧	<i>iv</i>
I. ガイドライン作成の目的と方法	1
II. プリオン病とは？プリオン病をどう診療するか？	3
III. 孤発性プリオン病	7
a. 概説	7
b. 診断	11
IV. 遺伝性プリオン病	18
a. 概説	18
b. 診断	21
V. 獲得性プリオン病	25
a. 概説	25
b. 診断	28
VI. プリオン病の治療	32
VII. プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援	34
VIII. プリオン病の感染予防	38
IX. 診療支援	39
X. 略語集	41

# I. ガイドライン作成の目的と方法

## 1. ガイドライン作成の目的と対象

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(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」および「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」は、プリオン病の調査研究を推進することによって、画期的な診断法や治療法を開発し、プリオン病を克服することを使命としている。研究班は、疾患の原因・機序の解明や根本的な治療法の開発をめざす先端的研究と共に、本症に関する診療水準の向上を通じて社会に貢献することを求められており、その中の1つに最新の診療ガイドラインの作成と提供がある。

プリオン病は進行性で致死的な神経変性疾患である。近年、画像検査や脳脊髄液検査等によるプリオン病の診断技術は著しく進歩してきた。ヒトのプリオン病の一部は感染因子プリオンがヒトあるいは動物から伝播することによって発症するので、プリオン病の正確な早期診断は患者からの2次感染予防のためにも重要である。治療に関しては現時点では有効性が確立した治療法はないが、基礎研究では様々な候補薬物が報告されており、今後の臨床応用が期待されている。

この「プリオン病診療ガイドライン 2014」はプリオン病診療を専門としない一般医師向けに作成するものである。本症の診断および治療に関するガイドラインが普及することにより、診断が遅れがちな本症が早期に診断され、患者がより早く最適な診療を受けることができる機会が増えることが期待される。

## 2. 本ガイドライン作成の経緯と作成方法

本ガイドラインは「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」と「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」の両班の研究代表者、研究分担者が共同で作成した。具体的な作成の経緯としては、まず、両研究班によるプリオン病関係班連絡会議(平成23年7月11日、軽井沢)にて本ガイドラインを作成することを決定し、次に、平成23年度両研究班合同の研究報告会(平成24年1月16日、東京)時の研究者会議にて、ガイドライン作成の方法や手順(構成、原案執筆担当者、編集の方針等)について基本的な同意を得た。その後、両研究班合同の編集委員会で問題点を討議しながら編集作業を行った。具体的なガイドラインの作成方法・手順は以下の通りである。

### (1) 本診療ガイドラインの構成と原案執筆担当者

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>I. ガイドライン作成の目的と方法 (山田正仁/水澤英洋)</li><li>II. プリオン病とは?プリオン病をどう診療するか? (山田正仁/水澤英洋)</li><li>III. 孤発性プリオン病<ul style="list-style-type: none"><li>a. 概説 (岩崎 靖)</li><li>b. 診断 (佐藤克也)</li></ul></li><li>IV. 遺伝性プリオン病<ul style="list-style-type: none"><li>a. 概説 (水澤英洋)</li><li>b. 診断 (三條伸夫)</li></ul></li><li>V. 獲得性プリオン病<ul style="list-style-type: none"><li>a. 概説 (北本哲之)</li><li>b. 診断 (濱口 毅)</li></ul></li><li>VI. プリオン病の治療 (坪井義夫)</li><li>VII. プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援 (田村智英子)</li><li>VIII. プリオン病の感染予防 (プリオン病感染予防ガイドライン 2008年版の紹介) (研究班事務局)</li><li>IX. 診断支援 (研究班事務局)</li><li>X. 略語集 (研究班事務局)</li></ul> |
|--|

## (2) 作成手順

- 1) 原案執筆担当者は原案となる初稿を作成する。
- 2) 研究班事務局は、すべての原稿をまとめて、それを両研究班関係者全員に原稿を閲覧し、意見を求める。
- 3) 両研究班はガイドライン編集委員会を開催し、寄せられた意見を踏まえ、原稿の修正方針等を決定し、それに沿って原稿を加筆、修正する。
- 4) 研究班事務局は、すべての修正原稿をまとめ(暫定版)、暫定版について両研究班関係者全員から、関連学会である日本神経学会および日本神経感染症学会から、さらに広くパブリックコメントを求める。それに基づき必要な改訂を加えたものを完成版とする。
- 5) 完成したガイドラインを冊子体及びホームページ等で公開する。

## 3. 本ガイドラインに使用するエビデンスレベル、推奨グレード

診療ガイドラインでは、治療の項において、下記に示す『Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007』<sup>1</sup>によるエビデンスレベル、推奨グレードを使用する。

### エビデンスのレベル分類

- I システマティック・レビュー／RCT のメタアナリシス
- II 1 つ以上のランダム化比較試験による
- III 非ランダム化比較試験による
- IVa 分析疫学的研究(コホート研究)
- IVb 分析疫学的研究(症例対照研究、横断研究)
- V 記述的研究(症例報告やケース・シリーズ)
- VI 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

### 推奨グレード

- A 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
- B 科学的根拠があり、行うよう勧められる
- C1 科学的根拠はないが、行うよう勧められる
- C2 科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
- D 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

## 4. 本ガイドライン作成上の問題点とその対応

### (1) 保険診療外の検査・治療の取扱いについて

本研究事業を所管する厚生労働省健康局疾病対策課に確認の上、保険診療外の検査・治療についてもガイドラインに含め、保険診療で認められていない場合は、注釈としてそれを明示するという方針をとった。

### (2) 資金源および利益相反の問題について

本ガイドライン作成の資金源は本研究班に交付された厚生労働科学研究費補助金による。本ガイドライン作成に従事した研究代表者、研究分担者は利益相反に関する審査を受けた。報告すべき利益相反事項はなかった。

## 文献

1. 福井次矢、吉田雅博、山口直人(編). Minds診療ガイドライン作成の手引き2007. 医学書院;2007.