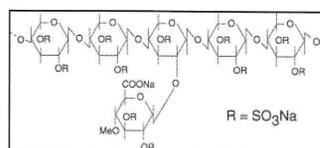


プリオン病に対する体内埋め込み型微量注入器具を用いたPPS脳室内持続投与療法の報告および、福岡・佐賀地区のGSS家系研究

研究分担者：福岡大学医学部神経内科 坪井義夫

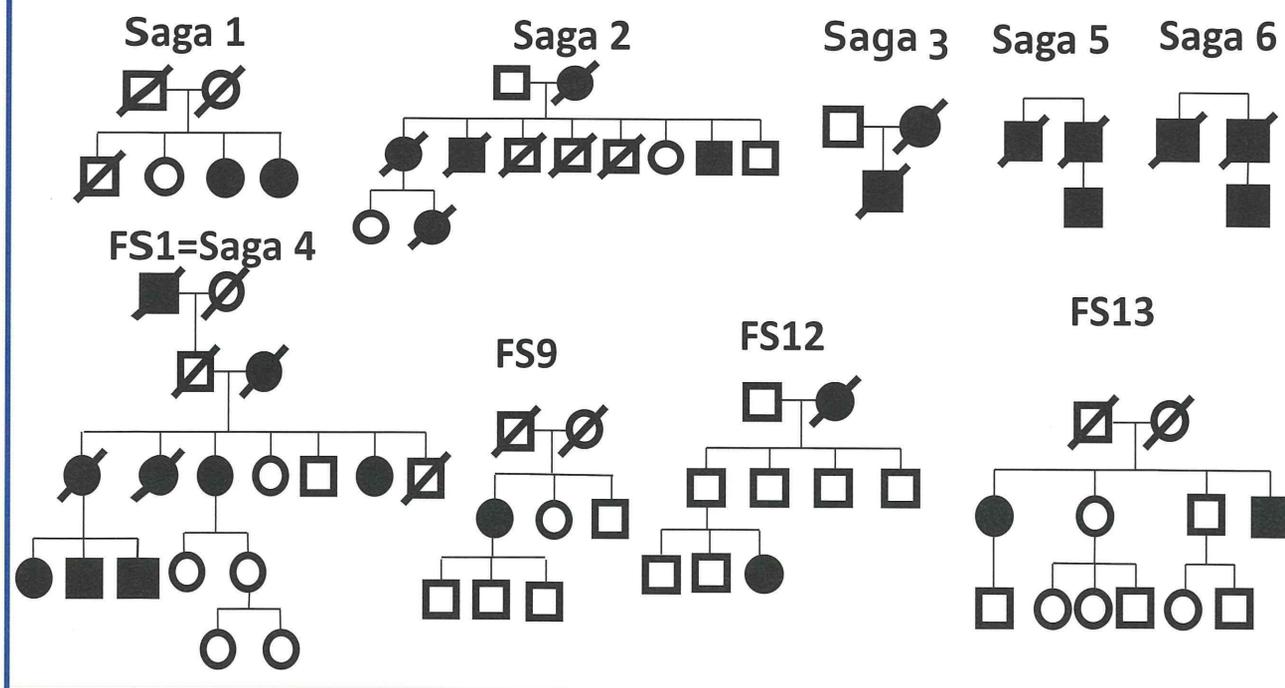
1. ペントサンポリサルフェート(PPS)脳室内投与法の結果(継続)

結果：11例のプリオン病患者に対して同療法を施行。治療開始からの経過は平均33(4~80)ヶ月で、11例中10例が死亡。周術期の問題はなく、CT上全例に硬膜下水腫が出現した。経過中、血算、生化学、凝固能の異常は認められなかった。



2. 福岡-佐賀地区に集積するGSS家系の臨床的特徴と発症素因家族の研究

福岡-佐賀地区にGerstmann-Sträussler-Scheinker病(GSS)が少なくとも20家系存在し、発症者は31例で、サーベイランスで確認された71例中実にその44%に当たる。現在その臨床症候と発症素因(at risk)家族は34例確認した。



解説

1. プリオン病に対するペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法の継続報告を行った。2004~2007年までに11例に同治療を施行し、5例において術後2年以上の長期生存があり、うち1例はまだ治療継続中である。
2. 福岡-佐賀地区にGSS家系が集積することが判明し、調査報告を行った。

MM2皮質型孤発性Creutzfeldt-Jakob病の臨床診断基準案の作成

研究分担者: 金沢大学附属病院神経内科 浜口 毅

MM2皮質型孤発性Creutzfeldt-Jakob病の臨床診断基準案

A:

PrP遺伝子に変異を認めず、コドン129多型と脳のPrP^{Pres}のウエスタンブロットのパターン、脳病理所見でMM2皮質型sCJDと診断

B:

1. 突然発症でなく、進行性の認知症
2. PrP遺伝子に変異を認めず、コドン129多型がMM
3. 頭部MRI拡散強調像にて、大脳皮質にのみ高信号を認める
4. 発症6ヶ月後の時点で、a.ミオクローヌス、b.錐体路/錐体外路症候、c.視覚異常/小脳症候、d.無動無言、の4項目中2項目以上の症候を認めない

確実例:A、ほぼ確実例:B1-4すべてを満たす、疑い例:B1-3を満たす

ほぼ確実例の診断精度

MM2皮質型sCJD 4例
→ 4例ともpossible MM2皮質型sCJDと診断(感度100%)

MM2皮質型sCJD否定例 465例
→ 9例がpossible MM2皮質型sCJDと診断(特異度98.1%)
(他の型のsCJD:0例/63例、否定例9例/402例)

疑い例の診断精度

MM2皮質型sCJD 5例
→ 5例ともpossible MM2皮質型sCJDと診断(感度100%)

MM2皮質型sCJD否定例 468例
→ 77例がpossible MM2皮質型sCJDと診断(特異度83.5%)
(他の型のsCJD:22例/66例、否定例55例/402例)

解説

1. 現在使用している孤発性CJDの診断基準(WHO 1998)では診断が困難なMM2皮質型孤発性CJDの診断基準案を作成した。
2. この診断基準案の精度をこれまでにCJDサーベイランス委員会に登録されている症例で検討したところ、「ほぼ確実例」は感度100%、特異度98.1%、「疑い例」は感度100%、特異度83.5%であった。

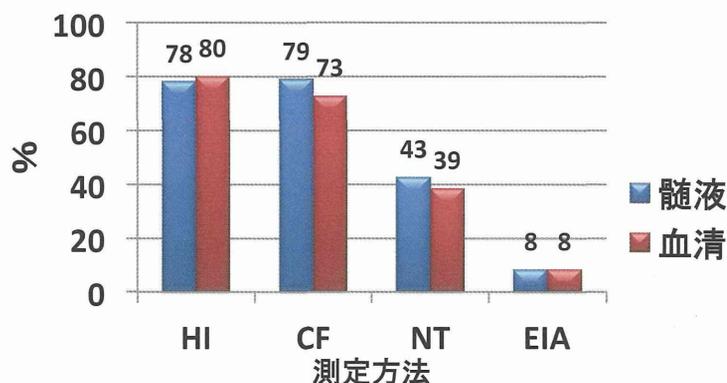
亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の診療ガイドライン改定のための血清および髄液中麻疹特異抗体価基準値の検討

研究分担者: 福島県立医科大学小児科学講座 細矢光亮

対象と方法

「SSPEサーベイランス2007」の個人調査票によるSSPE患者情報118例の内、当該項目未記入例を除いた96例で、診断時の麻疹特異抗体の測定法、抗体価を検討。

各麻疹特異抗体測定の実施状況(%)



HI: 赤血球凝集抑制反応 CF: 補体結合反応
NT: 中和反応 EIA: 酵素免疫測定

診断根拠となった麻疹特異的抗体の最低値

	HI	CF	NT	EIA
髄液	64倍	4倍	16倍	128以上
血清	8倍	128倍	128倍	128以上

最低値は同じ患者による値ではなく、検討SSPE患者情報中の最低値を示した。

解 説

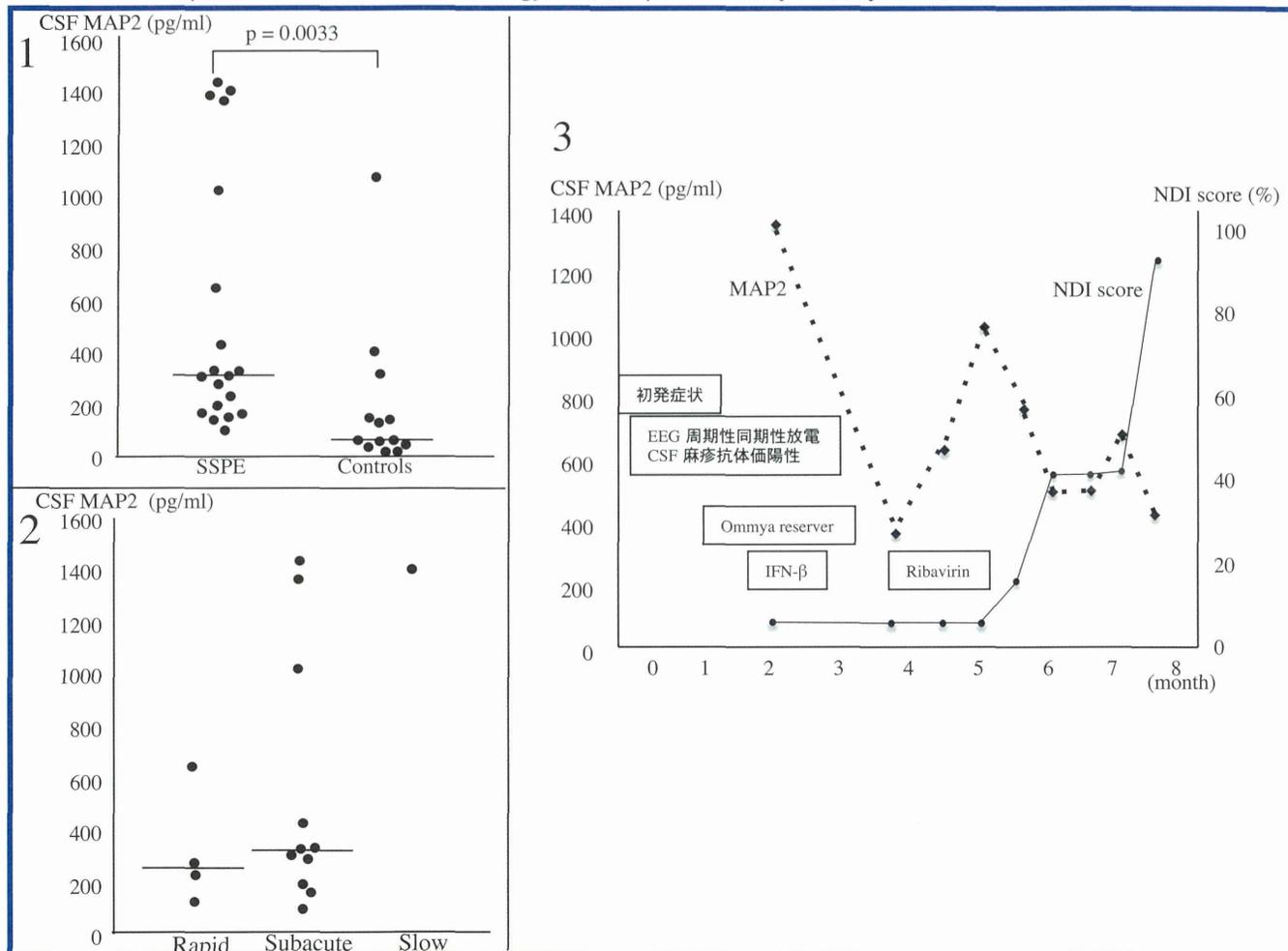
1. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)は、現行の診療ガイドラインにより、「血清および髄液における麻疹抗体価の高値」をもって診断されてきた。しかし、「高値」の基準は設定されておらず、さらに、麻疹特異抗体価の測定法としてHI、CF、NT、EIA法など様々用いられ、統一されていない。
2. SSPE診療ガイドラインを改定するにあたり、平成26年度は、以前、本研究班で行ったSSPEサーベイランス(サーベイランス2007)の個人調査票を再検討し、SSPEの診断時点における患者の麻疹抗体価を調査した。
3. 1979年から2006年に発症したSSPEは血清HIあるいはCF抗体価で8倍、髄液HIあるいはCF抗体価で4倍以上で診断に至っていた。近年、特異抗体価は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。

亜急性硬化性全脳炎における髄液中MAP2濃度の経時的变化の検討

研究分担者：山口大学大学院医学系研究科小児科学分野 長谷川俊史

研究協力者：山口大学大学院医学系研究科小児科学分野 松重武志, 大賀正一
 鼓ヶ浦こども医療福祉センター小児科 市山高志

Department of Pediatric Neurology, Hacettepe University Faculty of Medicine Banu Anlar



重症度分類の策定・改訂

解説

1. SSPE19例および対照群13例における診断時の髄液中Microtubule-associated protein 2 (MAP2) 濃度の比較. SSPE群で有意に髄液中MAP2濃度が高かった ($p = 0.0033$).
2. 進行病型別の髄液中MAP2濃度の比較. 三群間に有意差はないが ($p = 0.082$), slow よりrapidで高値である傾向がみられる.
3. SSPE症例 (19歳男性) の髄液中MAP2濃度およびNeurological disability index (NDI) scoreの推移. 治療開始後に髄液中MAP2濃度は一旦低下している. その後, 段階的に症状が進行し, MAP2は症状進行前に上昇する傾向がある.

SSPEにおける疾患感受性候補遺伝子の検討

研究分担者:産業医科大学小児科 楠原浩一

共同研究者:九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 石崎義人, 原 寿郎

SSPE診療ガイドラインの策定・改訂のためのSSPEの発症における宿主遺伝要因解析の一環として、麻疹ワクチン応答に関連する遺伝子多型の解析を行った。

TICAM1 rs2292151のGenotypeおよびAllele頻度

	Control群	SSPE群	P値
Genotype頻度			
CC	19 (38%)	13 (33%)	0.79
CT	20 (40%)	16 (40%)	
TT	11 (22%)	11 (28%)	
Total	50	40	
Allele頻度			
C	58 (58%)	42 (53%)	0.46
T	42 (42%)	38 (48%)	

ADAR1 rs2229857のGenotypeおよびAllele頻度

	Control群	SSPE群	P値
Genotype頻度			
AA	26 (53%)	20 (50%)	0.73
AG	19 (39%)	20 (50%)	
GG	4 (8%)	0 (0%)	
Total	49	40	
Allele頻度			
A	71 (72%)	60 (75%)	0.70
G	27 (28%)	20 (25%)	

CD209 rs735239のGenotypeおよびAllele頻度

	Control群	SSPE群	P値
Genotype頻度			
AA	39 (78%)	29 (73%)	0.69
AG	9 (18%)	10 (25%)	
GG	2 (4%)	1 (3%)	
Total	50	40	
Allele頻度			
A	87 (87%)	68 (85%)	0.70
G	13 (13%)	12 (15%)	

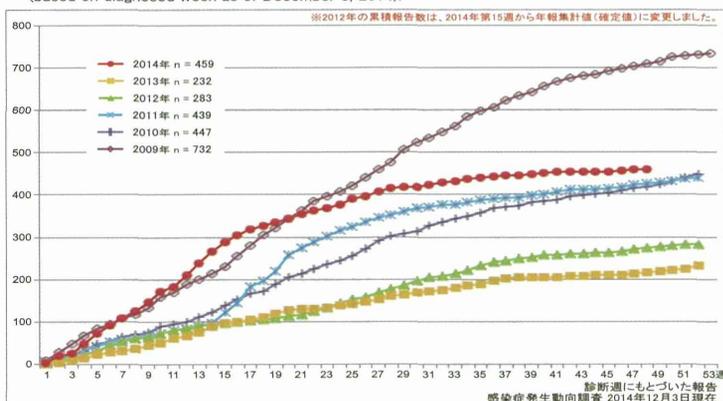
解説

1. これまで私たちは、遺伝子多型を用いた関連解析により、自然免疫に関わる遺伝子の中で*MxA*と*TLR3*、獲得免疫に関わる遺伝子の中で*IL4*、*IRF1*と*PD1*のバリエーションがSSPEの発症に関与していることを報告してきた。
2. 今回、麻疹ワクチン応答の個人差に関連する遺伝子多型として、*TICAM1*、*ADAR*、*CD209*の1塩基多型を取り上げ、SSPE群と健常対照群について関連解析を行ったが、両群間に遺伝子型頻度、アリル頻度の有意差は認められず、SSPEとの関連を認めなかった。

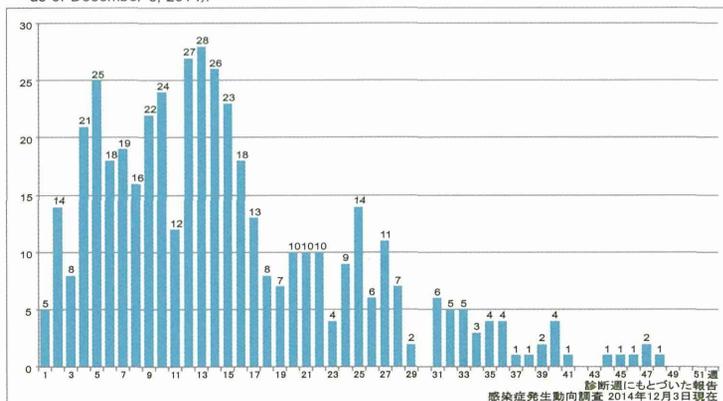
亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン治療の効果について

研究分担者: 熊本大学医学部附属病院小児科 野村恵子

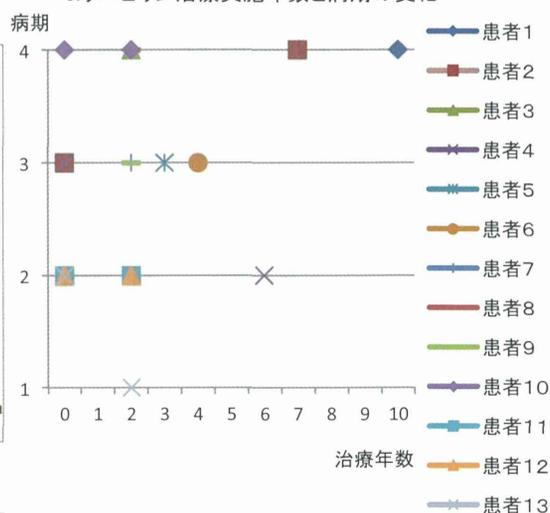
1. 麻疹累積報告数の推移 2009～2014年(第1～48週)
Cumulative number of measles cases by week, 2009-2014 (week1-48)
(based on diagnosed week as of December 3, 2014).



2. 週別麻疹報告数 2014年 第1～48週 (n=459)
Weekly measles cases from week 1 to week 48, 2014 (based on diagnosed week as of December 3, 2014).



3. リバビリン治療実施年数と病期の変化



解説

- 2014年は、2012年、2013年と比較して麻疹罹患者数が増加している。亜急性硬化性全脳炎の撲滅のためには、引き続き麻疹の予防が重要と考えられる。
- リバビリン治療を1年以上継続した患者13例の内、病期が改善したのは2例、病期が進行しなかったのは5例であった。
- 診療ガイドライン改訂へ向けて、治療継続の判断基準が一つの課題と考えられた。

亜急性硬化性全脳炎の疫学調査

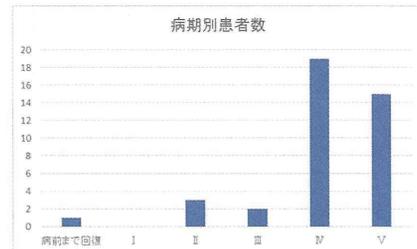
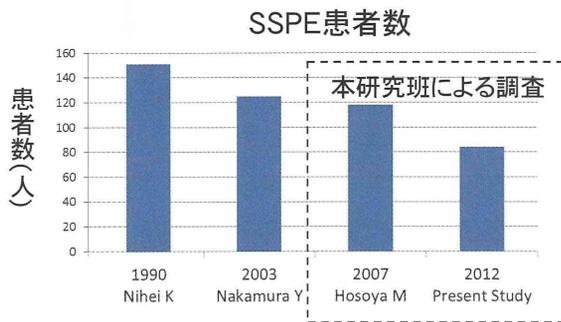
研究分担者: 東京大学医学部小児科 岡 明

亜急性硬化性全脳炎 全国サーベイランス調査

目的: 本疾患の患者実態の把握・新規患者の発生状況の把握
本疾患の現状での臨床経過・治療法の選択との関連

本研究班ではサーベイランス調査を平成19年、24年と行ってきた。

- 一次調査として患者の総数把握
- 二次調査として難病診断書による情報を収集



平成24年の調査でほとんどの患者が進行したIV期、V期の状態。

平成24年の調査で我が国では麻疹対策は効果を挙げているが亜急性硬化性全脳炎は依然として新規患者が発生していることが明らかとなった。また患者は長期の罹患期間を経ており、病状も重症化している実態が明らかになった。

本研究班として平成27年度に疫学調査を行い、継続的に実態調査を行う。

研究施設 東京大学大学院医学部小児科、杏林大学医学部小児科、静岡県立こども病院、大阪府立母子保健総合医療センター、岡山大学大学院発達神経病態学、国立感染症研究所感染症情報センター

解説

1. 我が国は厚生行政として麻疹の撲滅に取り組んでいるが、今後も麻疹感染後に発症する亜急性硬化性全脳炎の発生のリスクは持続している。
2. 平成24年に本疾患のサーベイランス調査全国サーベイランス調査を行い、亜急性硬化性全脳炎は依然として新規発症例があり、また患者は長期の罹病期間で重症化している実態が明らかとなった。
3. 今後も継続的に実態調査を定期的実施する必要がある。

特定疾患治療研究事業から見た亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の発生状況(更新情報)

研究分担者: 国立感染症研究所(感染症疫学センター) 砂川富正

図1: 医療受給者証所持者数とデータ入力数(暫定)

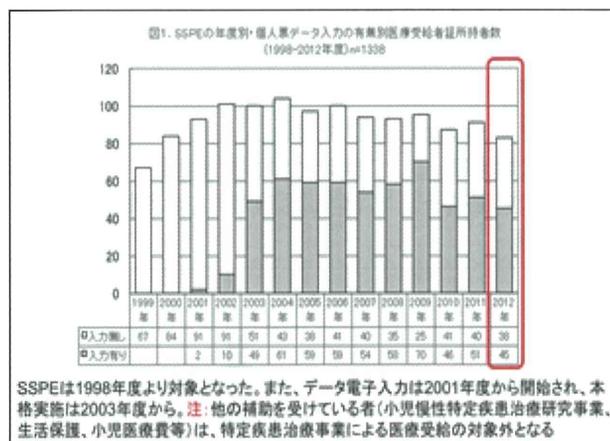


図2 SSPE発病年(2003年度以降にデータ入力のあった者:n=132)

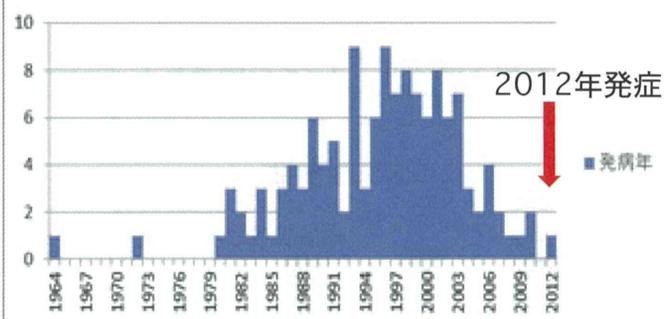


図3: SSPE及び麻疹の発症年齢

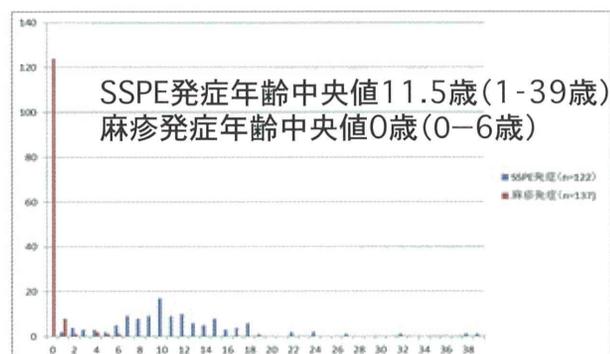
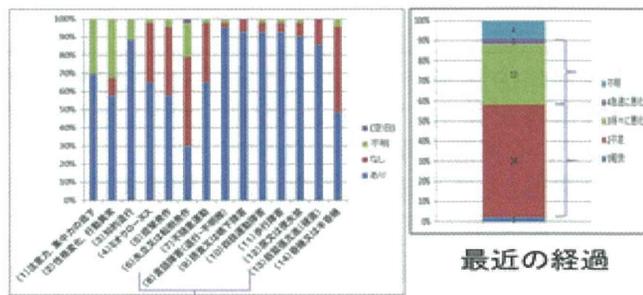


図4: SSPEの症状及び最近の経過(2012年度更新情報)



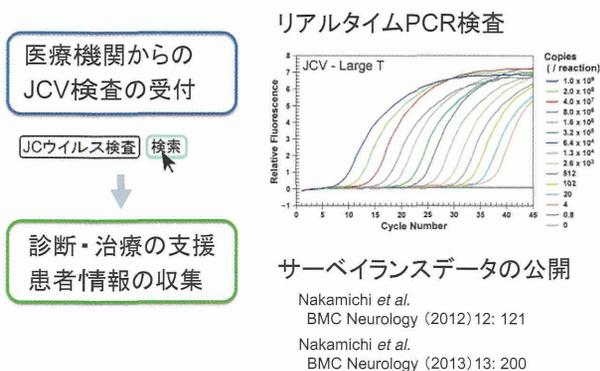
解説

1. SSPEは1998年から特定疾患治療研究事業による医療費受給の対象疾患となった。2003~2012年度の入力率は約59%に留まった
2. 2012年9月発症者の登録があった(神奈川県1988年生の14歳男性)
3. 症例の多くは要全面介助の状態であり、かつ在宅療養者も少なくない
4. 麻疹罹患で発生する疾患であり麻疹排除により新規SSPEも排除出来る
5. 難治性疾患であり、疫学状況、臨床情報などの把握が診療上も重要
6. 国レベルでのサーベイランス制度の確立が必要

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

研究分担者：国立感染症研究所ウイルス第一部 西條政幸

① 脳脊髄液のJCウイルスPCR検査による PMLの実験室サーベイランス

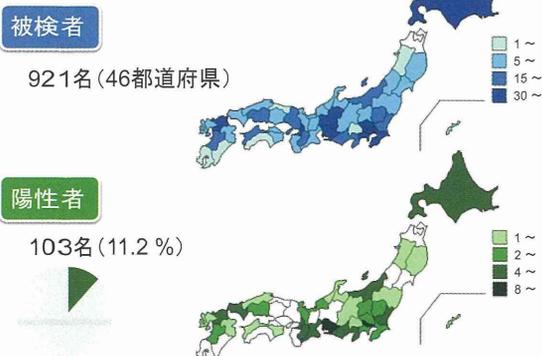


② 各年度の検査およびサーベイランスの実績

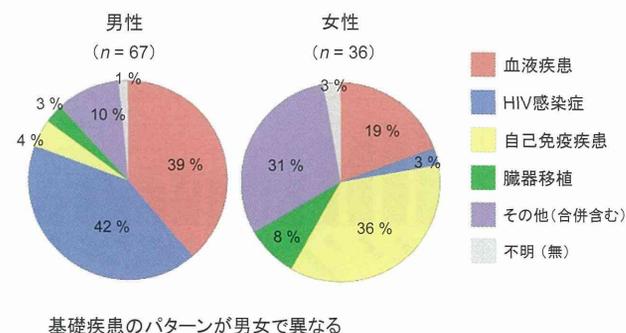
年度	検体数	陽性検体	被検者数	陽性者数	陽性率(%)
2007	85	13	70	9	12.9
2008	95	10	85	9	10.6
2009	144	24	125	18	14.4
2010	180	22	139	12	8.6
2011	177	38	141	19	13.5
2012	214	22	185	16	8.6
2013	209	33	176	20	11.4
2014※	194	21	166	14	8.4
合計	1,298	183	1,087	117	10.8

※ 12月31日現在

③ 被検者と脳脊髄液JCV陽性者の分布 (2007～2013)



④ PML患者の基礎疾患の種類と割合 (男女別) (2007～2013)



基礎疾患のパターンが男女で異なる

解 説

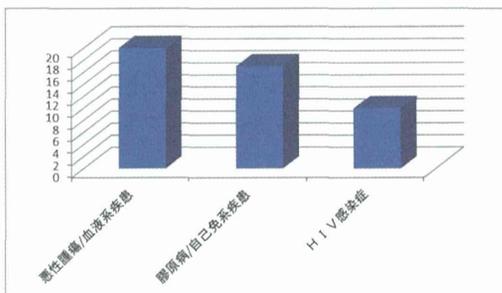
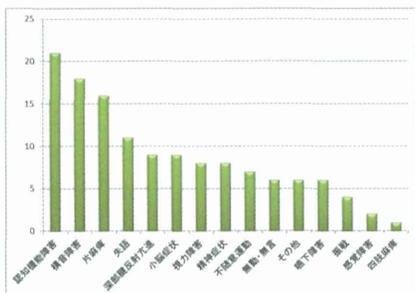
1. 全国の医療機関から進行性多巣性白質脳症(PML)の診断のための脳脊髄液中のJCウイルス遺伝子の検査を受け付けた。2007年4月1日から2014年12月31日までに1,298件の検査を実施し117名が陽性を呈した。
2. 2007年からの4年間では血液疾患やHIV感染症を有する男性患者を中心として陽性者が見られたが、近年(2011年度以降)では女性患者の割合が増えており、また自己免疫疾患もしくは臓器移植歴を有する患者でのPMLが増加傾向にあることが分かった。

「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」

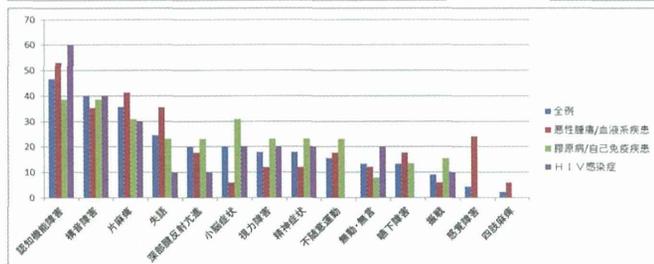
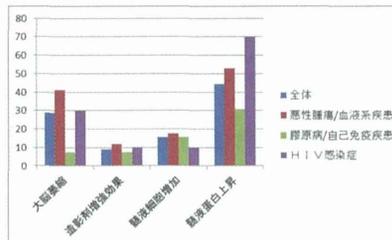
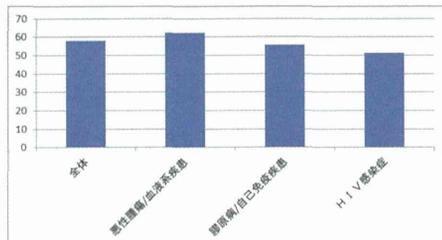
本邦発症PMLの疫学調査

研究分担者：がん・感染症センター都立駒込病院 脳神経内科 三浦義治
 研究協力者：がん・感染症センター都立駒込病院 脳神経内科 岸田修二

1. 本邦発症PML45症例の臨床症状と基礎疾患



2. 基礎疾患別年齢、検査所見と臨床症状



解説

1. 診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査を行った。2010年6月より2014年1月まで国立感染症研究所へ髄液JCV-PCR検査依頼のあった45症例(髄液中JCV-PCR陽性例)に関して検討した。男性22例、女性23例(合計45例)、平均57.8歳で、症状と脳画像検査、基礎疾患や日和見感染と髄液中JCV-PCR陽性からPMLと診断した。
2. 臨床症状は45例中21例(46.7%)で認知機能障害、18例(40%)で構音障害、16例(35.6%)で片麻痺、11例(24.4%)で失語、小脳症状(9例、20%)、深部腱反射亢進(9例)、視力障害(8例、17.8%)、精神症状(8例)、不随意運動(7例、15.6%)、無言無動(6例、13.3%)、嚥下障害(6例)を認めた。
3. また、脳MRI病変は大脳白質が38例(84.4%)、小脳白質が13例(28.9%)、脳幹部が11例(24.4%)であり、またその分布は両側左右非対称性が36例(80%)であった。さらに大脳萎縮は13例(28.9%)、ガドリニウム造影効果を示したのが4例(8.9%)であった。髄液検査では、髄液蛋白増加が19例(42.2%)、細胞増加が7例(15.6%)であった。
4. 基礎疾患としては悪性腫瘍/血液疾患が17例、膠原病・自己免疫疾患が13例、HIV感染10例(22.2%)であった。発症誘発薬剤ではプレドニゾロン使用18例、ビンクリスチン11例、シクロフォスファミド9例、ドキシソルビシン5例、リツキサン5例であった。
5. 基礎疾患別に分類すると、平均年齢は悪性腫瘍/血液疾患ではやや高く、HIV感染症ではやや低い傾向にあった。検査では悪性腫瘍/血液疾患では画像異常、髄液異常とも高い傾向があり、HIV感染症では髄液蛋白が高い傾向があった。
6. 基礎疾患別に病型が異なる可能性が示唆され、非HIVの中でも悪性腫瘍および血液疾患と膠原病および自己免疫疾患は区別して論じる必要があると考えられた。