

## ‘孤発性Creutzfeldt-Jakob病’と診断されている症例の中に医原性Creutzfeldt-Jakob病症例が含まれている可能性についての検討

研究代表者： 金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学) 山田正仁

### 「診断基準の策定・改訂」、「診療ガイドラインの策定・改訂」に関する研究

#### Comparison of the clinical features between CJD patients with and without history of neurosurgery

	CJD with history of neurosurgery	CJD without history of neurosurgery	p
Number of patients	27	1,128	
Sex, female (%)	63.0%	57.4%	n.s.
Age at onset (years), (range)	71.0 ± 8.8, (49 - 88)	68.7 ± 9.6, (30 - 91)	n.s.
Disease duration of CJD* (months), (range)	6.1 ± 7.8, (1 - 28)	6.7 ± 12.0, (0 - 171)	n.s.
Incubation period** (years), (range)	15.0 ± 9.1, (1 - 35)		
Polymorphism at codon 129 of prion protein gene			
Met/Met, % (n)	92.6% (25)	97.6% (1,101)	n.s.
Met/Val, % (n)	7.4% (2)	1.9% (22)	
Val/Val, % (n)	0% (0)	0.4% (5)	
Positive rate of PSWCs on EEG, % (n)	81.5% (22/27)	94.3% (1,057/1,121)	p=0.021
Positive rate of 14-3-3 protein in cerebrospinal fluid, % (n)	90.9% (20/22)	84.1% (675/803)	n.s.
Positive rate of tau in cerebrospinal fluid (cut off 1200 pg/ml), % (n)	92.8% (13/14)	88.7% (503/567)	n.s.

\*Disease duration of CJD: duration between the onset of CJD and the appearance of the akinetic mutism or death in the patients who died without akinetic mutism, \*\*Incubation period: duration between neurosurgery and the onset of CJD.

CJD: Creutzfeldt-Jakob disease, PSWCs: periodic sharp-wave complexes, EEG: electroencephalogram, n.s.: not significant

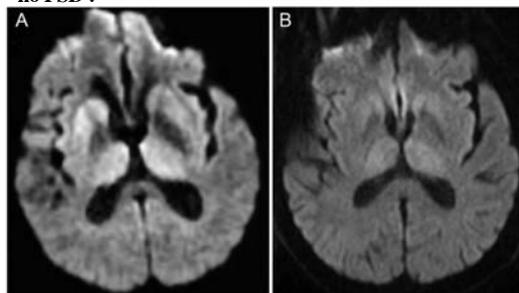
#### Patients with history of neurosurgery who had no periodic sharp-wave complexes during whole disease duration of Creutzfeldt-Jakob disease.

Pt.	Age at onset	Sex	Initial symptom	Disease duration*, months	Codon 129 of PrP	Hyperintensity lesions on DWI	Pathological findings
1	75	Male	Dementia	11	Met/Met	CC, BG	ND
2	49	Female	Insomnia	28	Met/Met	ND	MM2-thalamic type sCJD
3	63	Female	Gait disturbance	19	Met/Met	BG, Th	ND
4	75	Female	Drowsiness, gait disturbance	6	Met/Met	BG, Th	CJD-MMiK
5	64	Female	Visual impairment	21	Met/Met	CC	MM2-cortical type sCJD

\*Disease duration: duration between the onset of CJD and the appearance of the akinetic mutism or death in the patients who died without akinetic mutism.

Pt.: patient, PrP: prion protein gene, DWI: diffusion-weighted images, ND: not done, CC: cerebral cortex, BG: basal ganglia, Th: thalamus

#### Hyperintensity lesions in bilateral thalamus on DWI of the brain in 2 patients with history of neurosurgery who had no PSD.



A. Patient 4

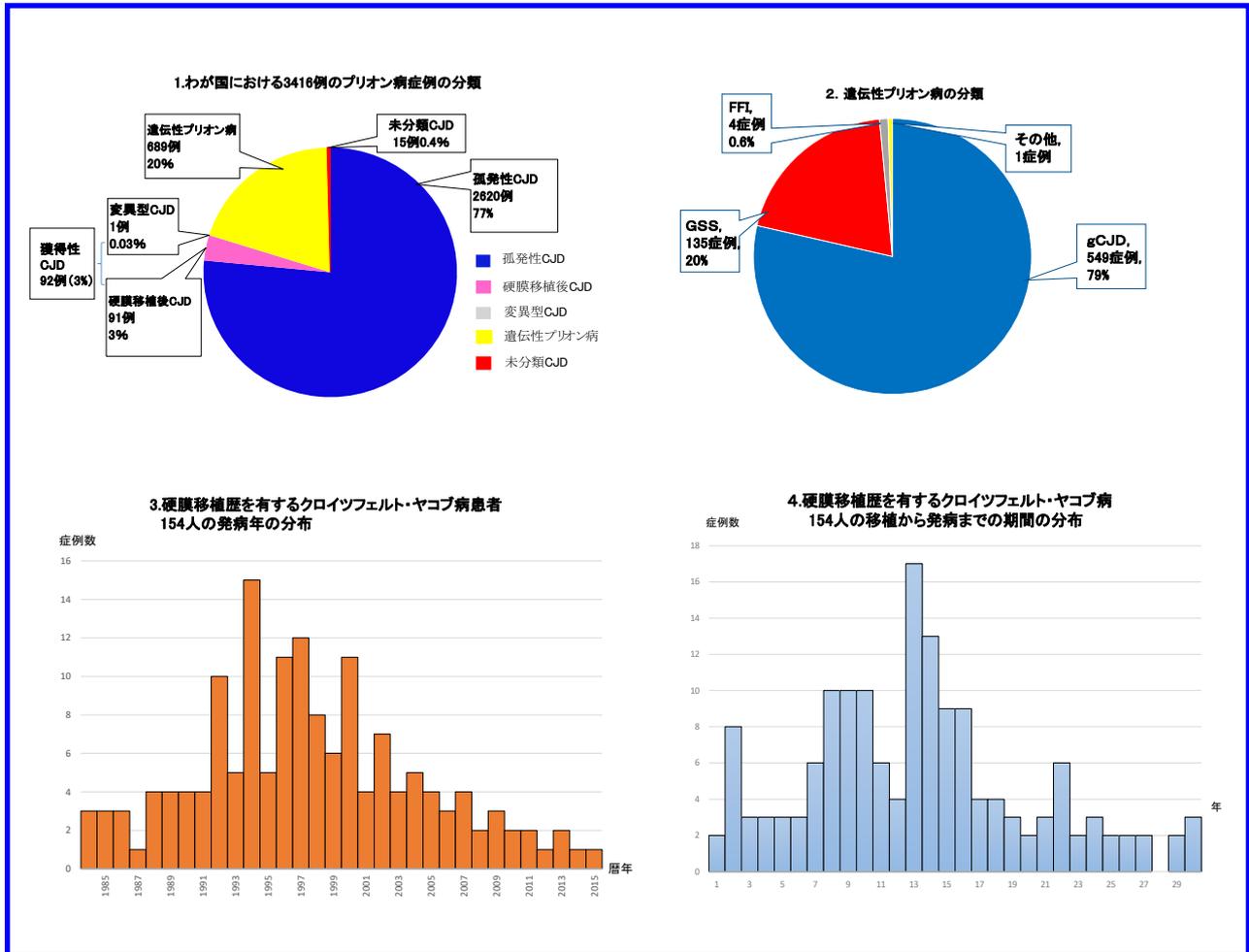
B. Patient 3

## 解 説

1. 孤発性CJDまたは分類不能のCJDと診断されている症例の中には、硬膜移植を伴わない脳外科手術歴があり、CJD-MMiKと同様の非典型的な臨床症候、病理所見、プロテアーゼ抵抗性PrPを呈する症例が存在する。
2. プリオン蛋白遺伝子コドン129多型がMMで頭部MRI DWIで両側視床に高信号を認めることがCJD-MMiKの診断マーカーとなる可能性がある。

## わが国のプリオン病のサーベイランス結果(～2018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

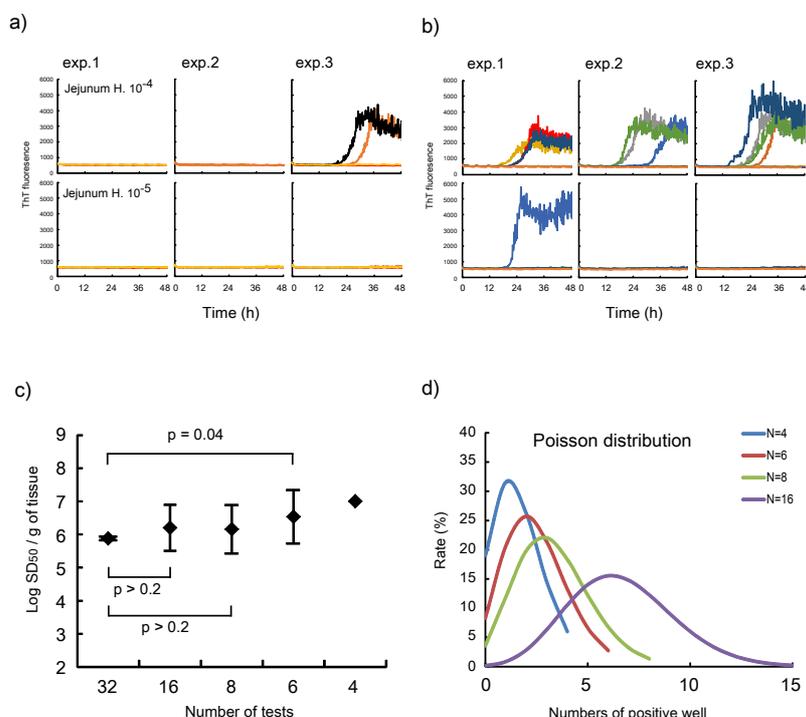


### 解 説

- 1 CJDサーベイランス委員会は、平成11年4月1日から平成30年9月14日までに合計3416例のプリオン病を同定した。病型別にみると孤発性CJDが2620例(77%)、遺伝性プリオン病が689例(20%)、硬膜移植後CJDが91例(3%)、変異型1例(0.03%)であった。
- 2 遺伝性プリオン病の変異別頻度は、V180I、P102L、E200K、M232R、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30年であった。

## prion seeding activity定量法の妥当性検討

研究分担者：長崎大学大学院医歯薬総合研究科感染分子解析学 西田教行



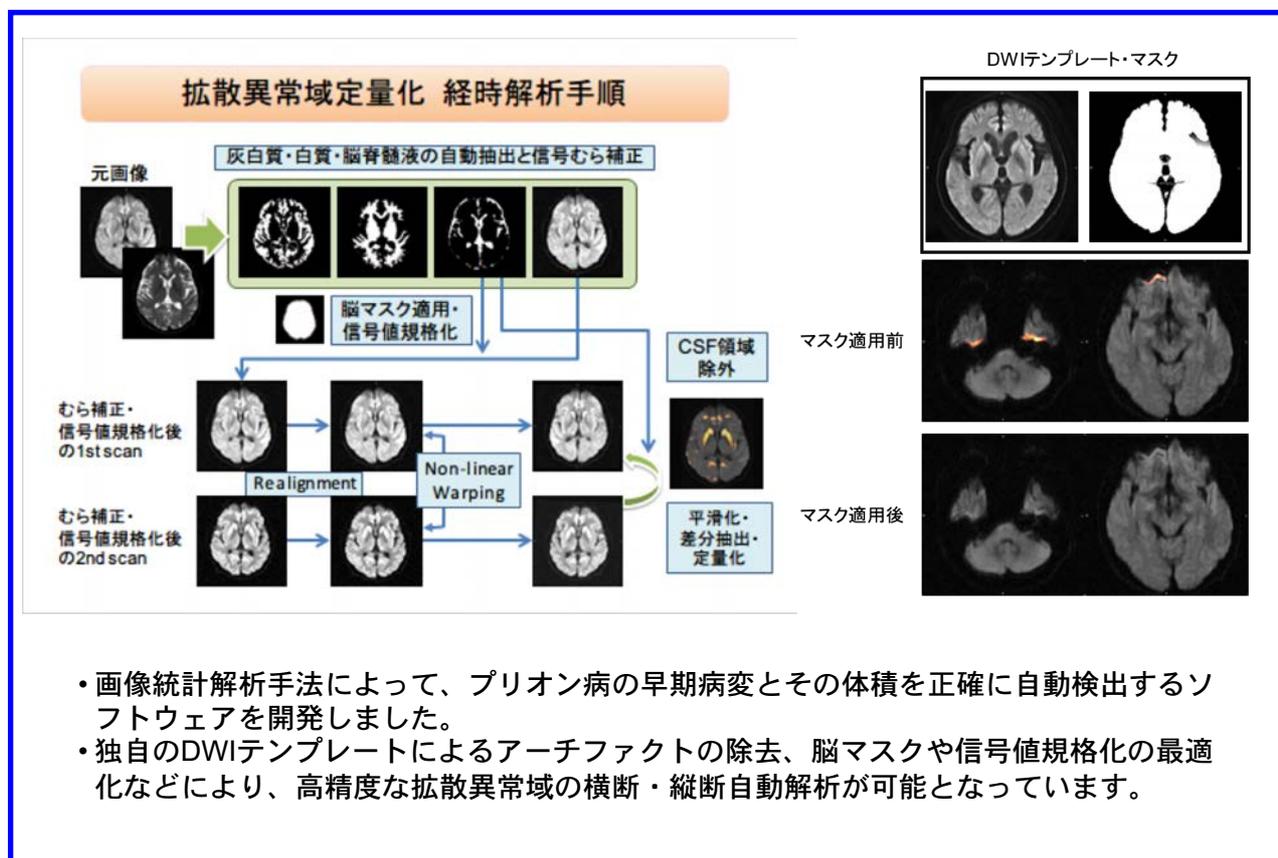
•Statistical reliability of numbers of the test. Diluted jejunum homogenates (upper 10<sup>-4</sup>, lower 10<sup>-5</sup>) from sCJD patient 2 were analyzed seeding activities in three experiments with a) 4, or b) 8 replications by RT-QuIC, which were monitored ThT fluorescence during 48 hours. c) The positive reaction in numbers of 32, 16, 8, 6 and 4 replications were calculated Log SD50/g of tissue. Data shows mean  $\pm$  SD of three independent experiments and indicates p-value of the significance t-test. d) The reliability of statistical significance based on poisson distribution was calculated from the number of positive wells in N=32. The confidence level (CL) of 95% was achieved with more than 8 replications.

## 解 説

- (方法) 各種臓器を冷凍保存後、ビーズショッカーを用いて10%乳剤を作成し、粗遠心後の上清の10倍希釈系列を作成した。限界希釈のサンプルを96-well plateに分注した。RT-QUICはヒトリコンピナントPrP 23-230 129Mを基質として使い、TECAN Infinite 2000にて行い、種々の条件で陽性率を求めポワソン分布モデルとの比較検討を行った。
- (結果) sCJD患者の小腸組織乳剤の10<sup>-4</sup>および10<sup>-5</sup>希釈サンプルを用いてRT-QUICを行った。陽性well数を母数32、16、8、6、4のそれぞれでカウントし、SD50を求めた。各臓器のSD50を求めるにはN=8以上にてconfidential level95%であることがわかった。
- (考察) 孤発性プリオン病患者の場合、過去の動物実験の結果から感染性異常プリオン蛋白は中枢神経系に限局すると考えられてきたが、脳の100分の1~1000分の1程度の微量のプリオン活性が各種末梢臓器にも認められる。微量な活性を正確に定量的に評価するには、希釈サンプルを最低N=8用いて陽性率を求める必要があることがわかった。

## プリオン病早期病変の高精度自動定量化ソフトウェアの開発

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



### 解 説

1. 本研究班でこれまで個別に検討してきた、プリオン病早期病変の拡散異常域の定量化手法の各モジュールを繋ぎ合わせ、単一のソフトウェアを開発しました。
2. 本手法によって、各施設で簡便に早期プリオン病患者の拡散異常域の定量評価を横断的、縦断的に高精度に行うことが可能になりました。
3. 本手法によって、プリオン病の早期病変を簡便に正確かつ客観的に捉えることができ、本症の診断基準を策定・改訂する上で有効な指標となることが予想されます。

## 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			

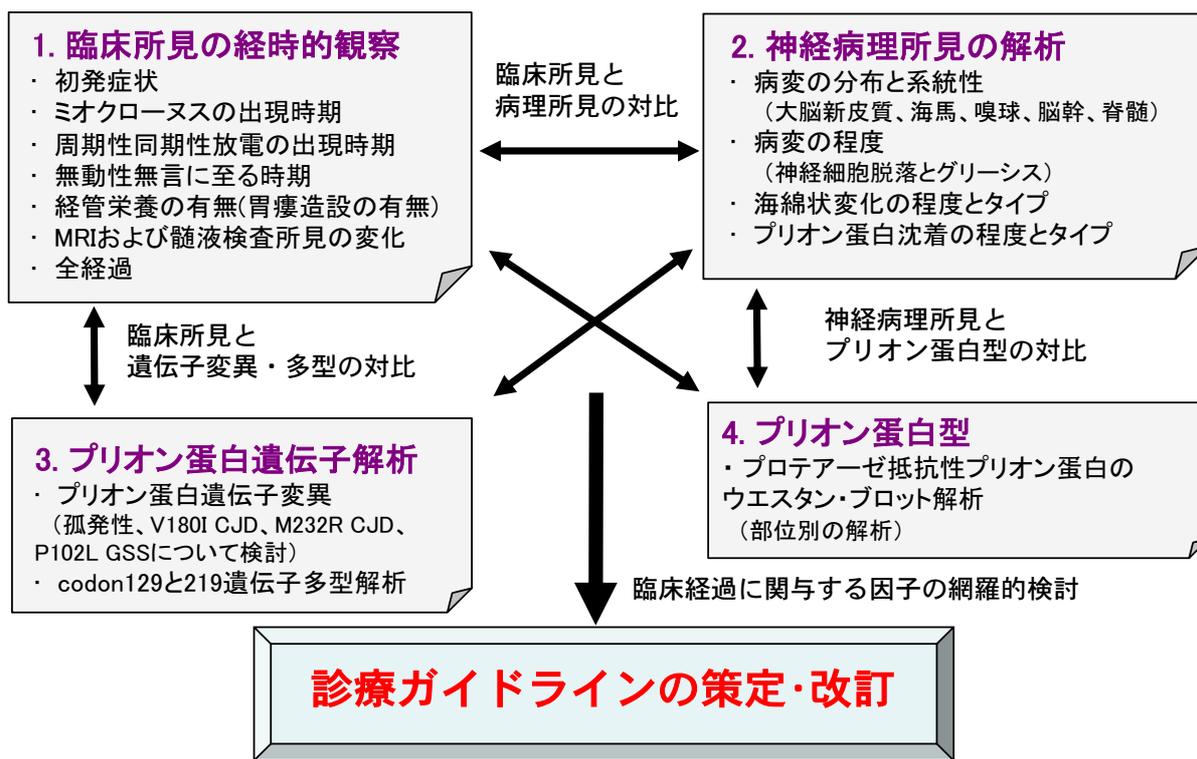
### 解説

- 平成29～30年は新規のインシデント事案はなかった。インシデント可能性事案が2例あったが、当該病院の手術機器の滅菌方法を詳細に確認し、きちんと、2008年のプリオン病感染予防ガイドラインに準拠しており、インシデント事案ではないと判断した。
- これまでに17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7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、検査所見を経時的に観察し、神経病理所見、プリオン蛋白遺伝子、プリオン蛋白型も含めて網羅的に対比検討する。

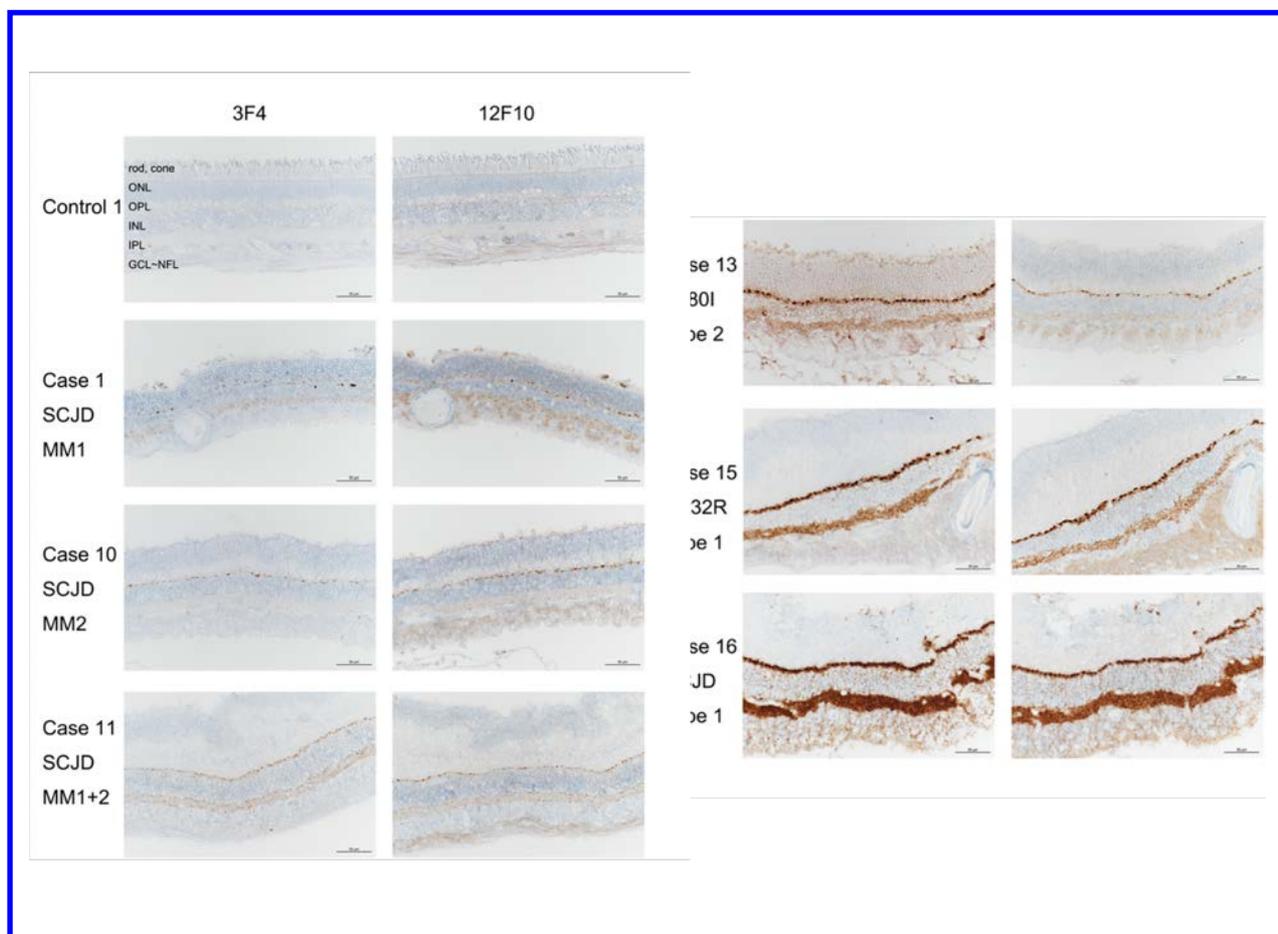


### 解説

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する。
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する。
3. 有効性が期待される薬剤の治療効果検討の際の、基礎データとして利用する。

## PrP<sup>res</sup>は様々な病型のプリオン病に沈着する

研究分担者：埼玉医科大学国際医療センター 高尾昌樹



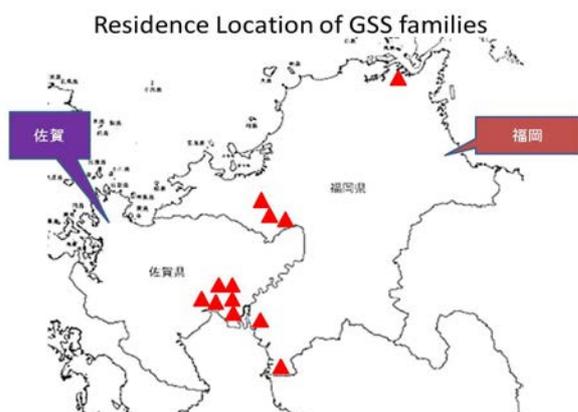
### 解 説

1. 孤発性、遺伝性のプリオン病の網膜には、プリオンタンパクが沈着する。
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。

## プリオン病の治療薬開発研究に向けた臨床疫学研究

研究分担者：福岡大学医学部神経内科学 坪井義夫

### 福岡・佐賀地区のGSS家系研究

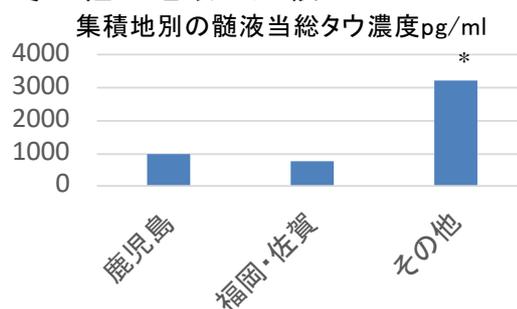


- ◆ 全国で発症した10例を超えるGSSのうち約半数が九州地区で発症しており特に福岡－佐賀地区・鹿児島が多い。
- ◆ 出身地まで含めると約7割が九州関連の発症であり、その登録数は増加している

### 集積地（福岡・佐賀、鹿児島）とその他の地域の比較

集積地別の発症年齢・罹病期間

	鹿児島 (N=14)	福岡・佐賀 (N=18)	その他 (N=9)
発症時年齢 (年)	55.9±5.9	58.7±7.7	55.4±8.9
罹病期間 (月)	57.5±34.0	56.7±25.0	43.7±24.3



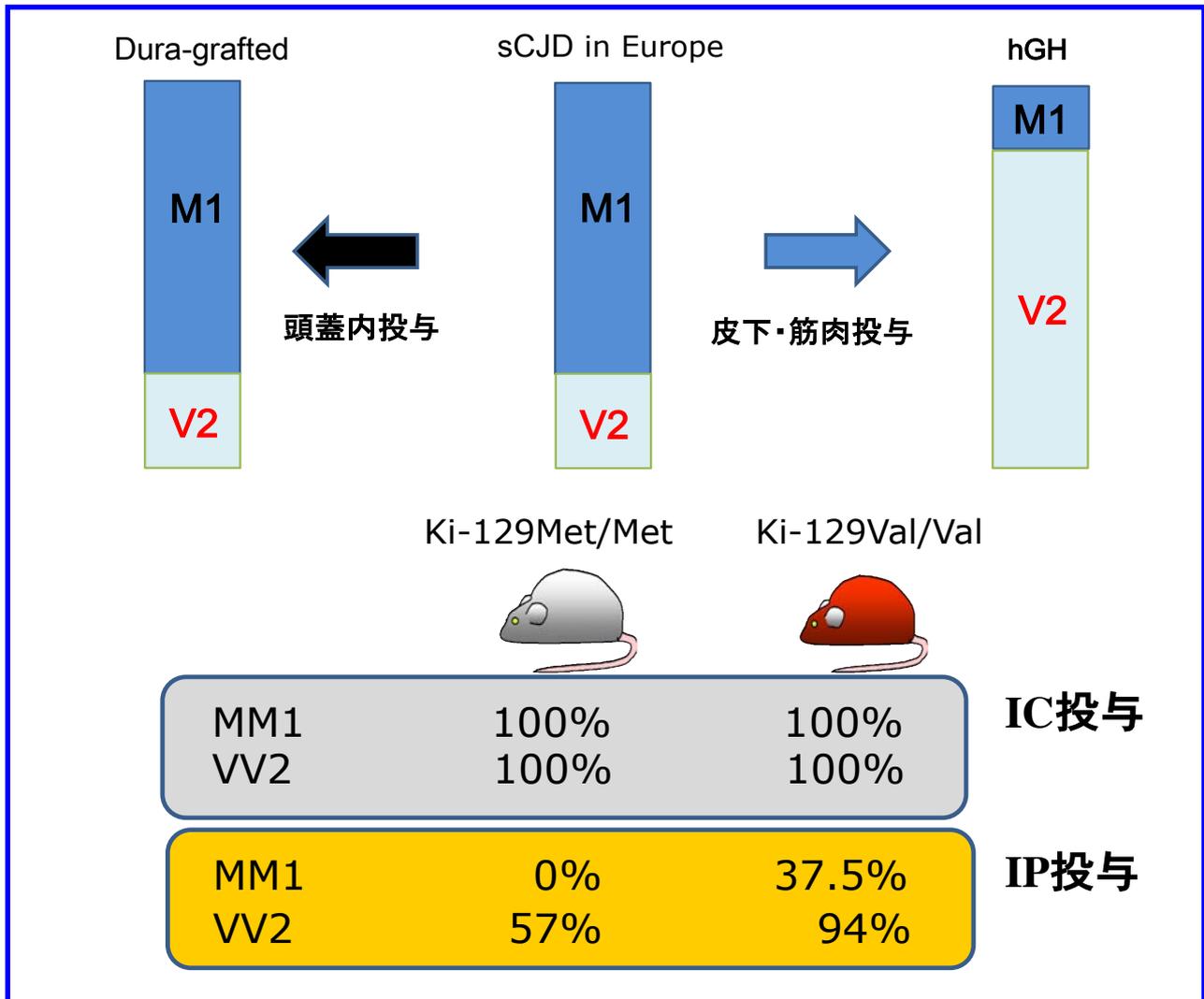
\*: p=0.01, vs. 福岡・佐賀

### 解説

- ・ 九州地区（福岡・佐賀および鹿児島）にGSSの集積地がある
- ・ 地域による臨床症状は九州地区以外のGSS発症者はやや罹病期間が短く髄液中の総タウ濃度が高い傾向にある
- ・ 遺伝的背景が異なる可能性が考えられた

## プリオンは、感染ルートによって感染性がことなる

研究分担者：東北大学大学院医学系研究科 北本哲之



### 解説

1. 同じヨーロッパの孤発性CJD由来だが、硬膜移植と成長ホルモン製剤では感染したプリオン病の種類が全く異なる。
2. 末梢ルート感染と頭蓋内ルート感染で感染性が異なる可能性が出てきた。
3. 感染実験を行うと、頭蓋内(IC)ルートでは全て100%感染したが、腹腔内(IP)ルートでは、MM1の感染成功率が低いことが明らかとなった。

## MM2視床型孤発性Creutzfeldt-Jakob病の臨床像

研究分担者：金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学(神経内科) 瀧口 毅

### 「診断基準の策定・改訂」、「診療ガイドラインの策定・改訂」に関する研究

#### MM2視床型孤発性Creutzfeldt-Jakob病 (sCJD) 症例と他の病型のsCJD症例との比較

	MM2-thalamic type sCJD	Other types of prion diseases	p
Patient (n)	9	188	
Sex, female (%)	11.1%	55.9%	0.013
Age at diseases onset (years)	56.4 ± 10.1	69.3 ± 9.6	0.001
Disease duration (months)	18.6 ± 6.4	8.6 ± 10.8	<0.001
PSWCs on EEG, % (n)	0 (0)	84.2 (154)	<0.001
Hyperintensity signals on MRI, % (n)	11.1 (1)	97.3 (180)	<0.001
Positive CSF 14-3-3 protein, % (n)	16.7% (1)	86.5 (115)	<0.001
Higher concentration of CSF tau than 1300 pg/ml	0 (0)	91.5 (108)	<0.001

\*Disease duration: duration between the onset of CJD and the appearance of the akinetic mutism or death in the patients who died without akinetic mutism, PSWCs: periodic sharp-wave complexes, EEG: electroencephalogram, CSF: cerebrospinal fluid

#### ヨーロッパのMM2視床型孤発性CJDとの比較

	Patients in Japan	Patients in Europe <sup>1</sup>
n	9	13
Sex, female (%)	11.1%	53.80%
Age at diseases onset (years)	56 (40-65)	43 y.o. (24-80)
Disease duration (months)	19 (13-30)	30 (7-96)
PSWCs on EEG, % (n)	0% (0/9)	7.7% (1/13)
Hyperintensity signals on MRI, % (n)	11.1% (1/8)	9.1% (1/11)
Reduction of CBF or hypometabolism in bilateral thalamus	80% (4/5)	71.4% (5/7)
Positive CSF 14-3-3 protein, % (n)	16.7% (1/6)	0% (0/13)
Higher concentration of CSF tau than 1300 pg/ml	0% (0/4)	12.5% (1/8)
RT-QuIC in CSF, % (n)	ND	60% (3/5)

日本及びヨーロッパともに高い頻度で両側視床の脳血流または糖代謝の低下を認めている。

1. Parchi P, et al. Ann Neurol 2019

## 解説

1. MM2視床型孤発性CJDはそれ以外の孤発性CJDと比較して、男性が多く、発症年齢が若く、罹病期間が長く、脳波上のPSDの出現頻度や頭部MRIでの高信号の頻度、脳脊髄液14-3-3蛋白の陽性頻度、脳脊髄液タウ蛋白の陽性頻度が低かった。
2. 両側視床の脳血流または糖代謝の低下が臨床診断マーカーとなる可能性がある。

## 「診断基準の策定・改訂」を目的とした、SSPE患者における 髄液中麻疹抗体価(EIA価)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

### 髄液麻疹抗体価(EIA法)測定結果 (2000年-2017年のS社への依頼検体)



SSPE患者13例の診断時の髄液EIA価は全て12以上

### 解 説

1. SSPE診断において髄液中麻疹特異抗体価の明確な基準がない。
2. 「SSPEサーベイランス2007」の内、SSPE診断時に髄液中EIA価を測定していた10例、当科で治療中のSSPE患者3例について、2000年から2017年に株式会社エスアールエル(S社)に髄液中IgG(EIA価)測定を依頼された検体(背景不明)の集計結果と比較検討した。
3. SSPE患者の診断時の髄液EIA価は全て12以上(EIA価)であった。

## 亜急性硬化性全脳炎における髄液麻疹抗体価陽性基準の検討

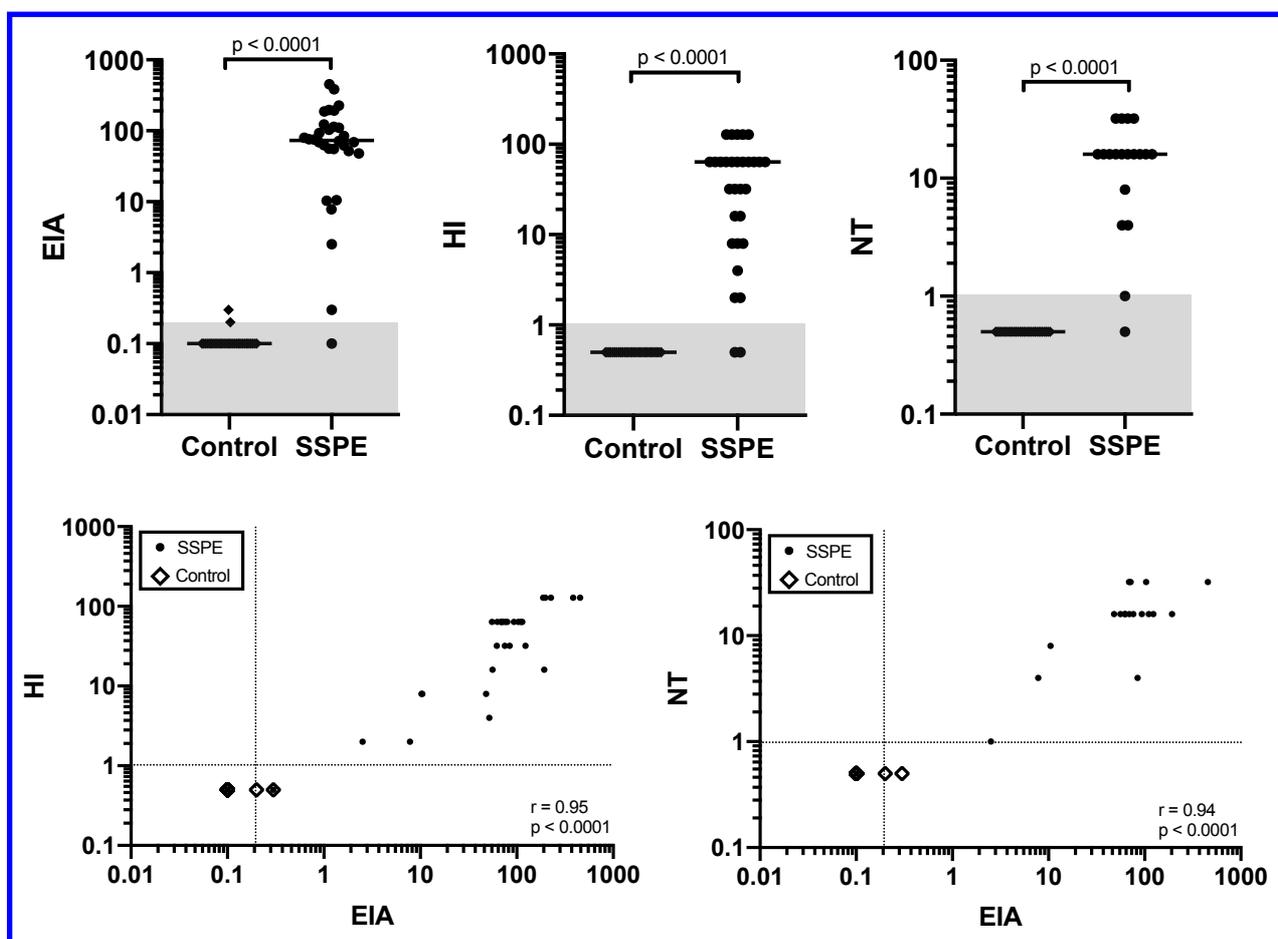
研究分担者：山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座 長谷川俊史

研究協力者：山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座 松重武志

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



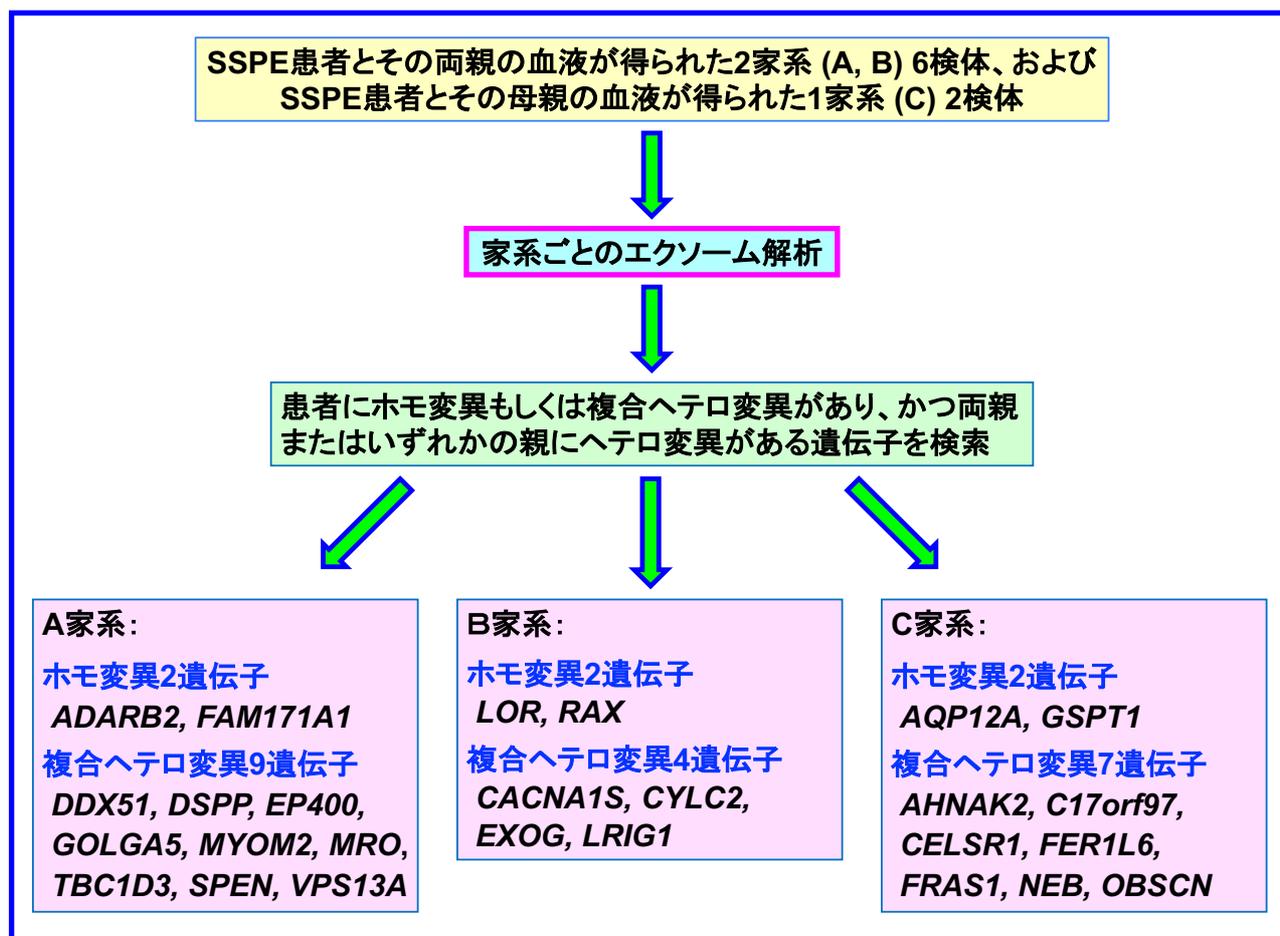
### 解説

1. EIA法は他の検査法に比して感度が高い。
2. EIA法では, SSPE群のほとんどは測定上限 (12.8) を超える高値だが, 陰性～境界域を少数認め, 疑わしい症例は再検査が必要である。
3. 一方, 対照群でも境界域を示す症例を認め, 偽陽性を避けるためにはEIAのカットオフ値を0.4以上にすることが必要である。

## SSPE患者と両親のエキソーム解析による疾患感受性候補遺伝子の検索(第2報)

研究分担者: 産業医科大学小児科 楠原浩一

研究協力者: 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 石崎義人



### 解 説

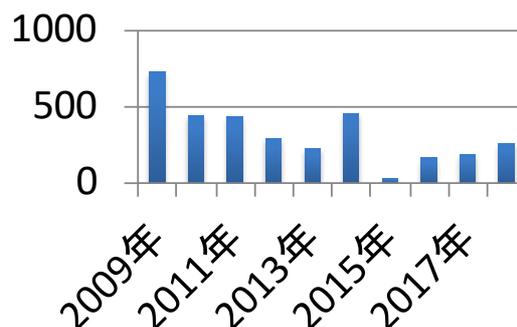
1. SSPE患者3名を含む3家系8検体の家系ごとのエクソーム解析を行った。
2. 患者にホモ変異もしくは複合ヘテロ変異があり、かつ両親またはいずれかの親にヘテロ変異がある遺伝子を検索した。
3. 昨年度に報告した*CCDC150*遺伝子に加えて新たに20のSSPE疾患感受性候補遺伝子を見出した。
4. これらの遺伝子について変異/多型の関連解析を行うことにより、SSPEの新たな疾患感受性遺伝子を明らかにすることができるものと思われる。

本研究は、「SSPEの診療ガイドラインの策定・改訂」に関連した研究である。

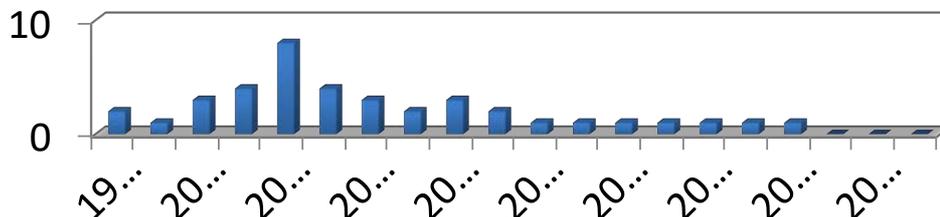
## 麻疹の後の亜急性硬化性全脳炎に注意

研究分担者：熊本大学医学部附属病院小児科 野村恵子

### 麻疹累計報告数



### リバビリン治療を開始した亜急性硬化性全脳炎類計数



### 解 説

1. 亜急性硬化性全脳炎のガイドライン改訂に伴う調査で、亜急性硬化性全脳炎の発症数は減少しているが、近年、麻疹の発症数は増加傾向にある。
2. 亜急性硬化性全脳炎の初期症状は発達障害と類似しているため、早期診断には注意が必要。
3. 予防手段として麻疹ワクチンの接種が重要。

## 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:本疾患の新規患者の発生状況の把握  
本疾患の現状での臨床経過

サーベイランス2017  
(前回2012年に実施 5年後の実態調査)

一次調査

全国小児神経医療機関  
全国神経内科医療機関  
計1595施設

目的 全国の患者数の把握  
新規発症の状況

一次調査  
回答率65%

・全国で66名の患者が確認  
・2012年以降の発症と報告されたのは8名

我が国では麻疹対策は効果を挙げ、海外からの持ち込みによる麻疹の発生のみになっている。  
亜急性硬化性全脳炎は乳幼児期の麻疹の罹患後、時間をおいて発症するために、わが国ではまだ依然として新規患者が発生している。  
今後二次調査として新規発症の実態と、長期の罹患期間を経ている患者の健康状態や必要な医療的ケアの状況を調査する。

### 解 説

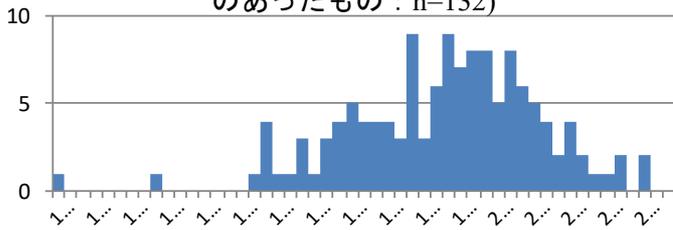
1. 我が国は厚生行政として麻疹の撲滅に取り組んでいるが、麻疹感染後に発症する亜急性硬化性全脳炎の新規発生は継続している。
2. 小児科小児神経科医療機関・神経内科医療機関1595施設に一次調査書を郵送にて送付し、1036通の回答を得た(回答率65%)。全国で66名の患者が確認され、このうち、2012年以降の発症と報告されたのは8名で、引き続き新規発症があることが確認された。現在二次調査を実施中である。

## 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の発生状況に関する研究

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

### 「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」

・ 特定疾患治療研究事業データの分析（全国）  
SSPE発症年（2003年度以降にデータ入力  
のあったもの：n=132）



同事業臨床調査個人票データベース（2016年5月時点）の管理本体における更新が2018年末まで滞っている

聞き取りによる、複数の新規発症例に関する情報あり

↓  
現在確認中

積極的症例探査の実施により下記調査の更新を実施予定（2019年度）

（右図：結果は暫定）

沖縄県で流行時の推計麻疹患者数・SSPE発症者数：

1990年：16,500人・9人

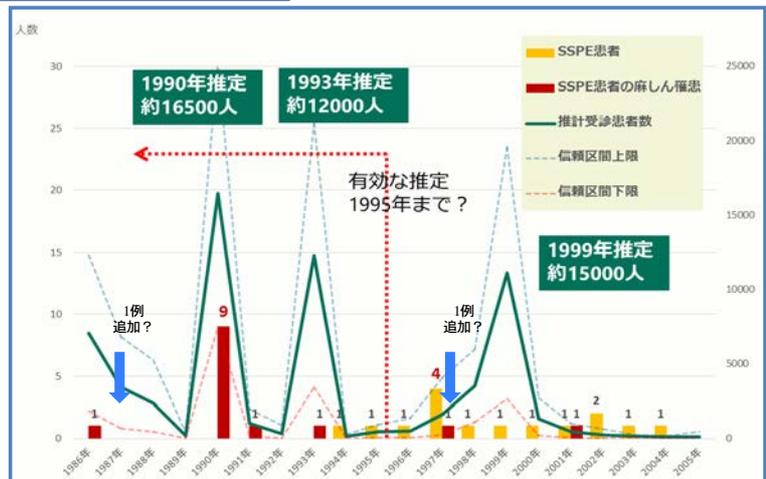
（10万人当たり**54.5**人）

・・・麻疹1,833人にSSPE1人の発症

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

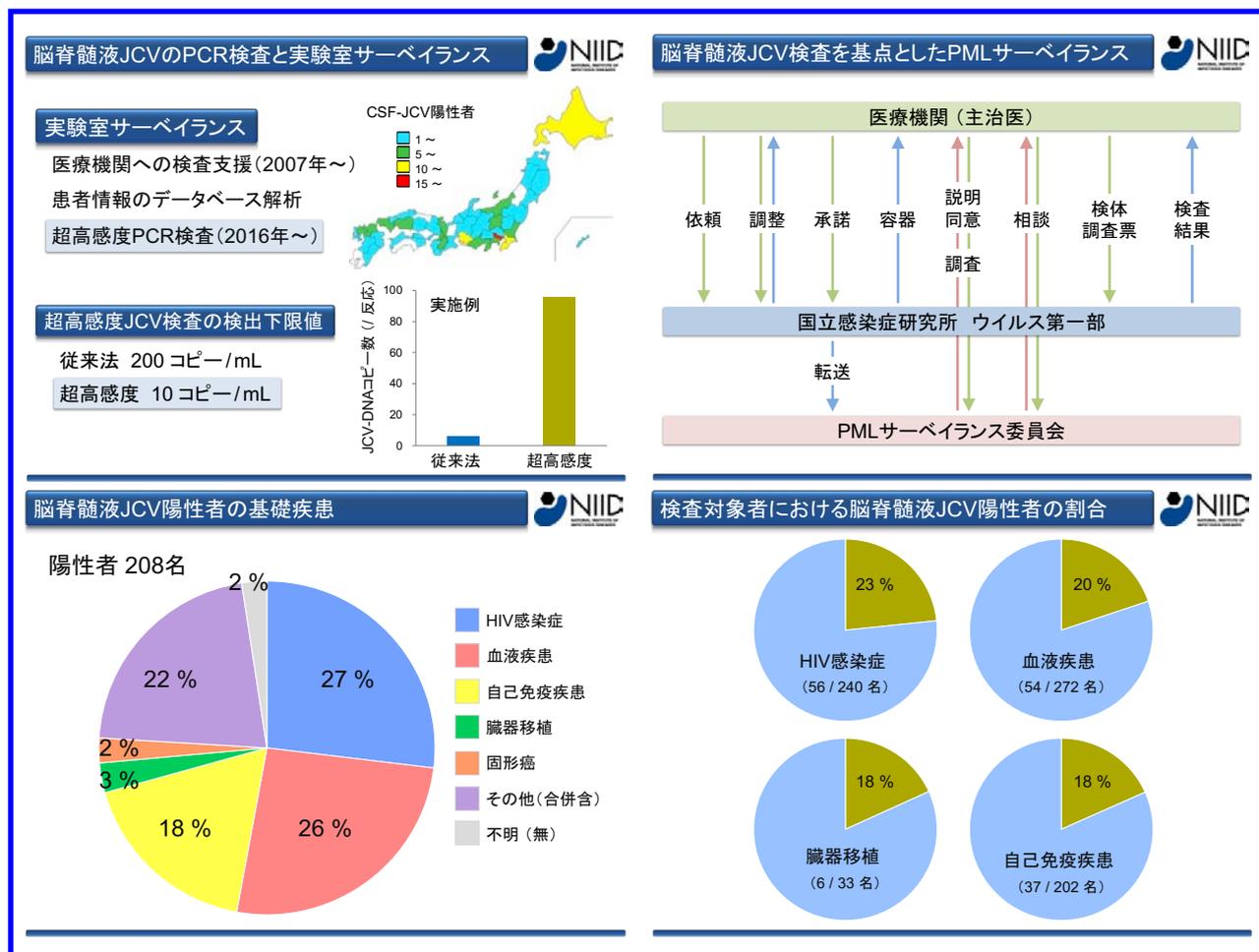


## 解 説

- ・ SSPE患者発症について、特定疾患治療研究事業データでの監視継続以外に、他の情報源も含めた把握の実施・・・**麻疹排除以降も数十年に渡り継続的に観察する必要**
- ・ 沖縄県における麻疹患者からのSSPE発症割合の分析については、症例に関する情報収集の感度が保たれているかどうか、その検証方法について協議中。精査の上、**流行ごとの分析を実施し、流行ごとに発生頻度が異なる要因の分析も実施予定**

## 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



### 解説

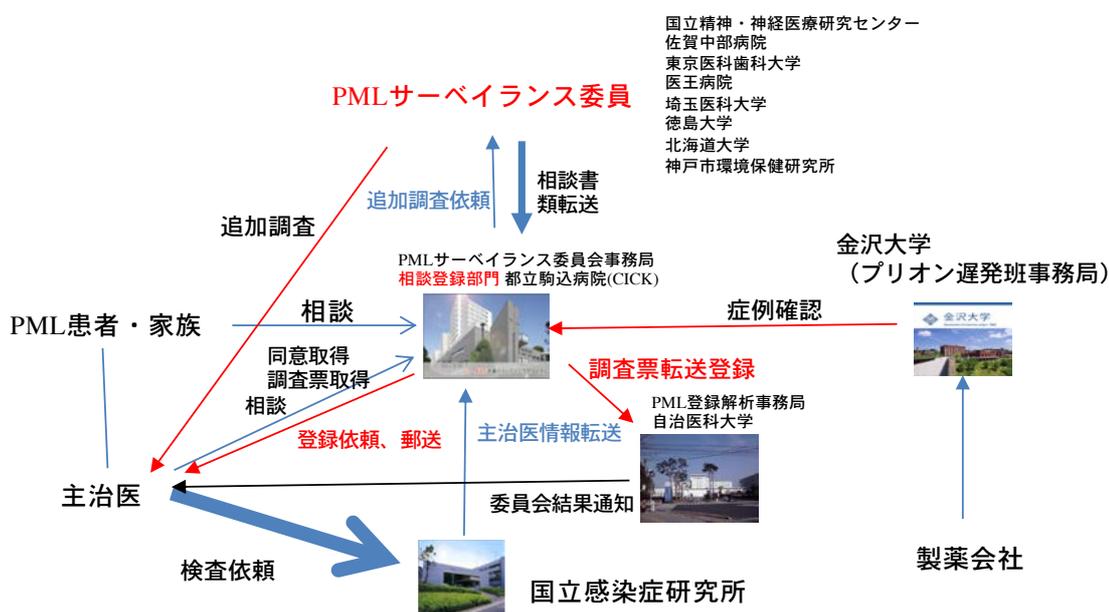
1. 医療機関からPMLの診療のための脳脊髄液中JCVのPCR検査を受け付け、PMLの実験室サーベイランスを継続した。平成19～30年度において約1,874件の検査を実施し、208名が陽性を呈した。
2. 近年では、全身性エリテマトーデスや多発性硬化症等の自己免疫疾患を有する患者におけるPMLが増加傾向にあり、今後も注視する必要がある。

「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患者に対する新サーベイランス調査登録システム (平成30年度)

研究分担者：東京都立駒込病院 三浦義治

### 新規PMLサーベイランス調査登録システム 2018.5-



### 解 説

- 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」に相当し、平成28年より始まったPMLサーベイランス委員会による症例調査登録システムは、平成30年5月より新たな新症例登録システムを開始した。サーベイランス委員会相談登録事務局を駒込病院のままとし、登録データ解析事務局を自治医科大学に移設し、また郵送を中心とする新調査票の利用も始まった。平成30年度は6月に病理小委員会および8月にPMLサーベイランス委員会会議を開催し、29例の症例検討を行い平成30年11月までに144件のPML疑い症例サーベイランス登録が開始され、解析も開始した。

## 進行性多巣性白質脳症(PML)診療, 1年間の進歩 - 疾患修飾療法関連PMLを中心に -

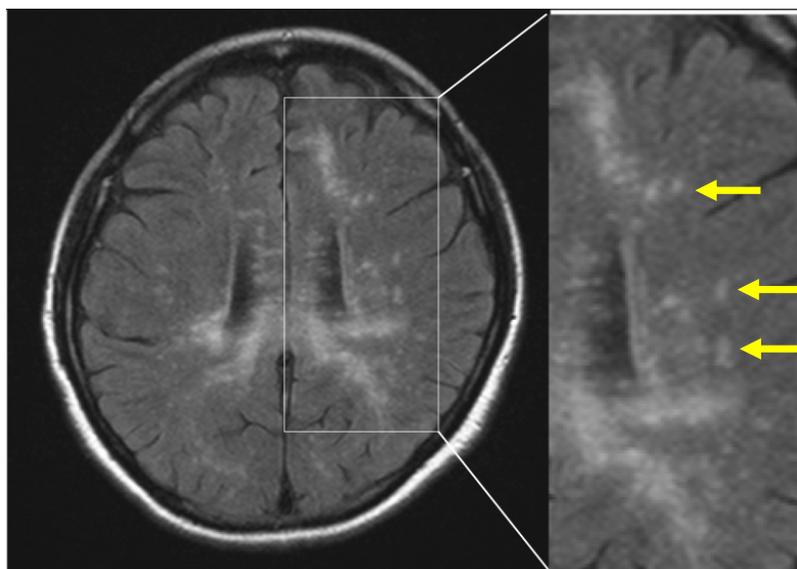
研究分担者：国際医療福祉大学 特任准教授 雪竹基弘

本邦の多発性硬化症(MS)患者における疾患修飾療法関連PMLの発症は

1. ナタリズマブで1名(2016年)
2. フィンゴリモドで4名(2016年2例, 2017年2例)
3. フマル酸での国内発生はないが海外では2018年に1例加わり, 計6例となった.

図. SLEを基礎疾患とするPMLでみられたpunctate lesion.

Ishii J, et al. Intern Med. 2018;57:2727-2734.より改変.



これらの研究は「診療ガイドラインの策定・改訂」に有用である.

### 解 説

1. 国内でも2016年以降, 複数の疾患修飾療法の薬剤でMS患者にPMLが発生している.
2. ナタリズマブ関連PMLやフマル酸関連PMLのMRIで特徴とされるpunctate lesionは, 本年はSLEを基礎疾患としたPMLの画像でも認められることが報告された.

## 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 - 2018年9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

疾病登録件数：75例 → PML症例：36例

- 【発病年齢】 平均(SD)：62.5(15.3)歳，中央値：66.5歳
- 【性差】 男：16例(44.4%)，女：20例(55.6%)
- 【地域分布】 東京都：6例(16.7%)，岡山県：4例(11.1%)，  
千葉県：3例(8.3%)
- 【診断分類】 確実例：32例(88.9%)，ほぼ確実例：3例(8.3%)，  
疑い例：1例(2.8%)
- 【基礎疾患】 血液疾患：9例(25.0%)，膠原病：9例(25.0%)，  
固形がん：7例(19.4%)，人工透析：3例(8.3%)，  
HIV感染症：3例(8.3%)，
- 【死亡までの期間】 死亡者数：10例  
死亡時年齢：平均(SD)：67.4(14.6)歳，中央値：68.0歳  
発病から死亡までの期間：平均(SD)：22.3(11.3)週
- 【脳生検と剖検】  
脳生検：18例(50.0%)，剖検は3例(8.3%)
- 【フィンゴリモド関連PML】  
多発性硬化症：3例(8.3%)うち全員にフィンゴリモド投与例  
現時点ではナタリズマブを投与されていた症例なし

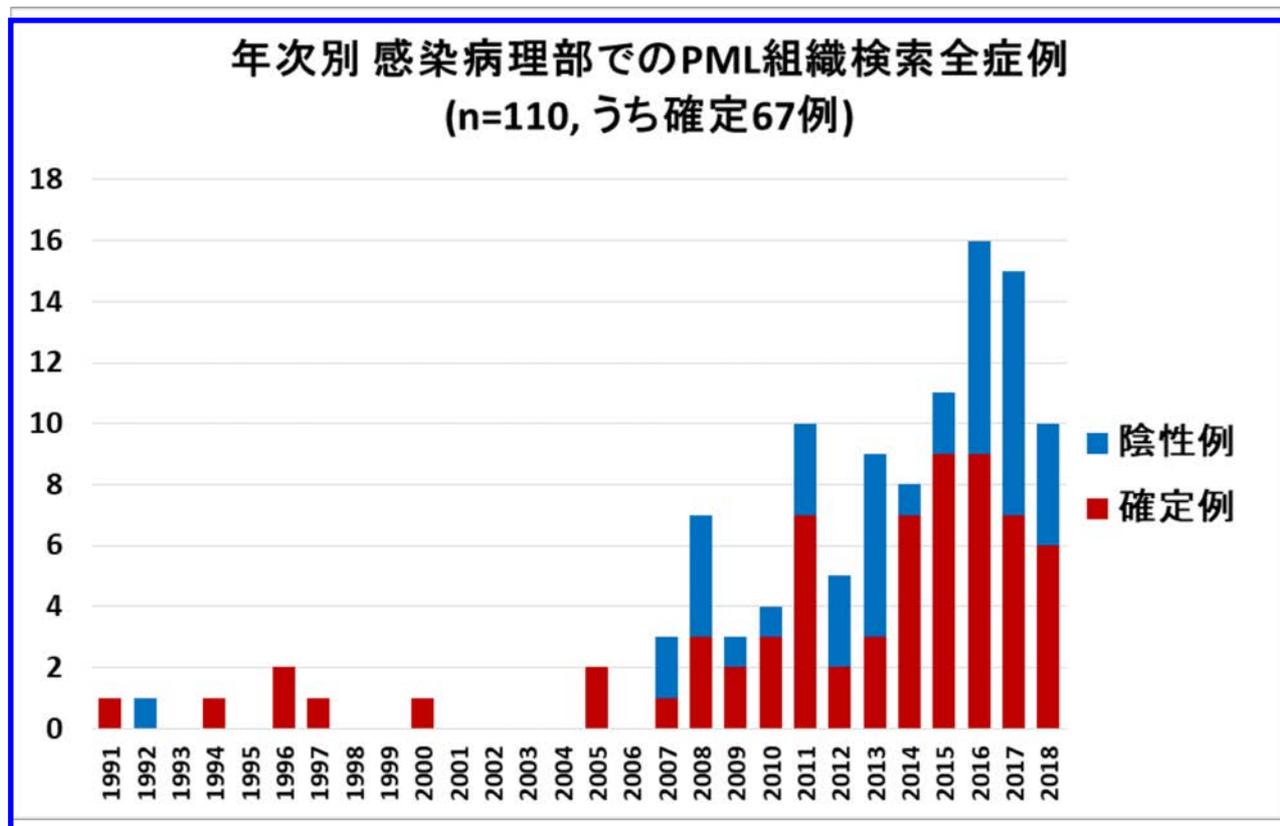
### 解 説

1. 当該期間中に75例の患者情報の提供があり，そのすべてを研究班内に組織された「PMLサーベイランス委員会」で詳細に検討した結果，36例がPMLと認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36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と推察できる。

## 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



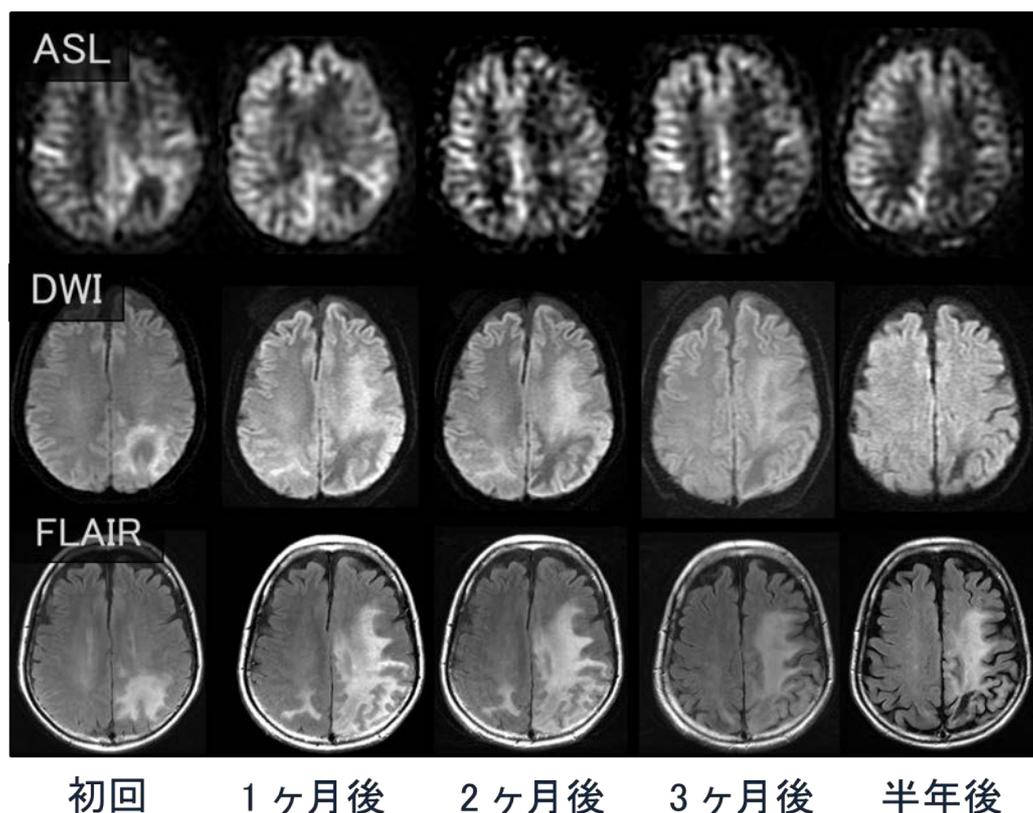
### 解 説

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110例のPMLの検索依頼を受け67例で診断確定されており、平成30年は11月末までに10例の解析を行い、6例で診断が確定され、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。
3. 脳脊髄液検索ではJCVが検出限界以下であったが、脳組織からの病理学的解析にてはじめて診断確定された症例も認めた。
4. 「診療ガイドラインの策定・改訂」として、進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン2020作成のために、2017年版ガイドラインの改訂作業を行った。

## 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: 徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野 原田雅史

### 60歳男性、PML症例

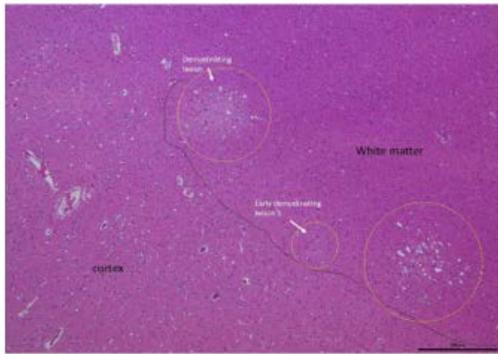


### 解 説

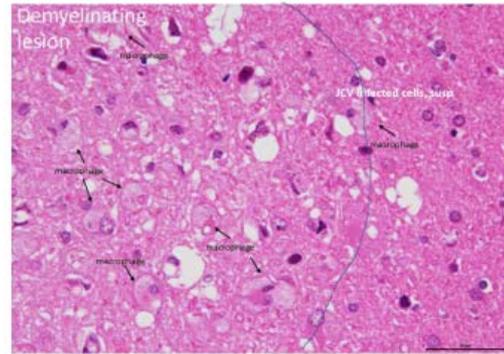
1. PMLの初期には白質病変はDWIで高信号を呈し、ASLでも辺縁の血流の増加が示唆される。
2. 晩期ではDWI及びASLの高信号は低下しており、FLAIRでの高信号が残存する。
3. ASL, DWIの高信号は、PML病変の病勢を反映すると考えられ、予後予測や治療効果の評価に利用できると考えられた。

## MRI不応・臨床的無症候性PMLの病理

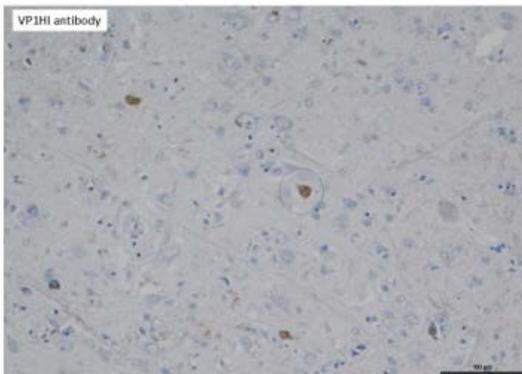
研究分担者：東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 三條 伸夫



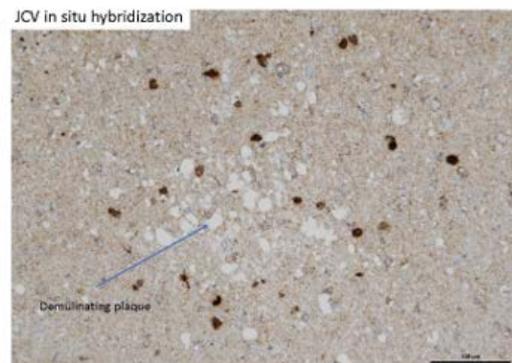
皮髄境界付近の小脱髄巣



脱髄斑周囲の腫大核を有するグリア細胞とdot状の封入体



VP1染色



JCV in situ hybridization

### 解説

1. 髄液から微量のJCウイルスが検出され、MRI画像ではPML病変がなく、臨床症状も認められない高齢女性の剖検脳を病理学的解析した。
2. 大脳皮髄境界を中心に多数の小脱髄巣を認め(上右図)、脱髄巣周囲には腫大核を有するグリア細胞が散在し、核内にdot状の封入体が見られた。
3. 脱髄巣周囲の細胞はVP1免疫染色、JCV in situ hybridization陽性であった。

## 髄液14-3-3蛋白陰性のCJD・陽性の免疫介在性脳症の 臨床的比較

研究分担者：埼玉医科大学総合医療センター神経内科 野村 恭一

sCJDにおけるMRI施行までの期間と脳脊髄液検査の関連

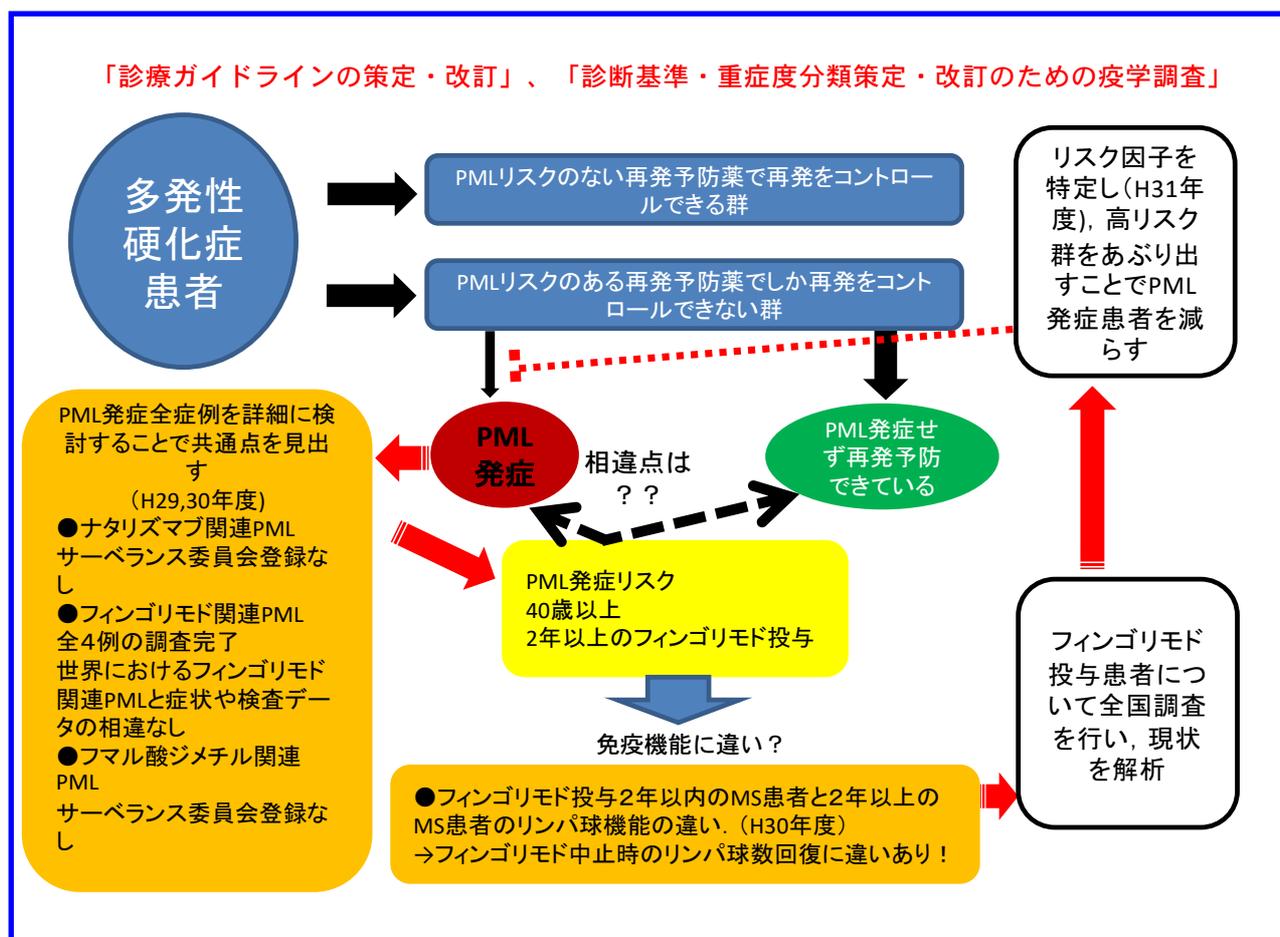
症例(年齢/性)	症状出現からMRIまでの期間(月)	髄液14-3-3蛋白	髄液総tau蛋白	RT-QUIC
1. 69/M	-2	+	+	+
2. 69/M	0.5	ND	ND	-
3. 72/F	0.5	ND	ND	ND
4. 77/F	0.5	-	-	+
5. 72/M	1	ND	ND	ND
6. 63/M	1.5	+	+	+
7. 88/F	1.5	ND	ND	ND
8. 75/M	1.5	ND	ND	ND
9. 56/M	2	+	+	+
10. 67/M	2	+	+	-
11. 70/M	2	+	+	+
12. 70/F	2	+	+	+
13. 74/F	2	+	+	-
14. 84/F	2	+	-	+
15. 85/F	2	-	+	+
16. 49/F	2	+	+	+
17. 67/F (本例Case1)	0.5	-	+	-

### 解 説

1. 髄液14-3-3蛋白疑陰性のCJDと、疑陽性の免疫介在性脳症を経験した。
2. 症例1は67歳女性、3ヶ月で無動性無言になった。発症から0.5ヶ月時に施行した頭部MRI(DWI)では尾状核と皮質に高信号を認めたが、髄液14-3-3蛋白とRT-QUICは陰性であった。
3. 症例2は78歳男性、幻覚妄想、半側空間無視が出現した0.5ヶ月時に施行した頭部MRI(DWI)で右頭頂後頭部皮質に高信号を認め、髄液14-3-3蛋白・総tau蛋白ともに陽性であったが、ステロイドパルス療法で症状は改善した。
4. 表は本邦の多施設におけるMRIの検討である。MRI施行までの期間が短い場合でもQUIC法は陽性になりうる。
5. CJDの診断は包括的に行われる必要性があることを再認識した。

## 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イランス

研究分担者：国立病院機構医王病院 高橋和也



### 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を発症する患者が特に日本人で多い傾向にある。
3. サーベイ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(H29,30年度)。
4. 今後の投薬適応基準を適正なものに変更すること(H31年度)でPML発症を抑制することができる。