

## 硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病における 頭部MRI拡散強調画像の検討

研究分担者: 金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(脳神経内科学) 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

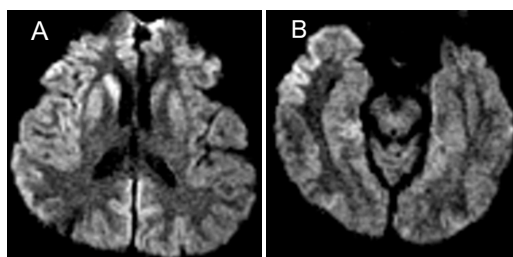
- **非プラーク型硬膜移植後CJDのDWI画像**

発症2ヶ月後(図A, B)

移植部位: 右前頭葉

疾患: 頭部外傷

右側優位の両側前頭葉、右側頭葉、後頭葉、  
大脳基底核に高信号



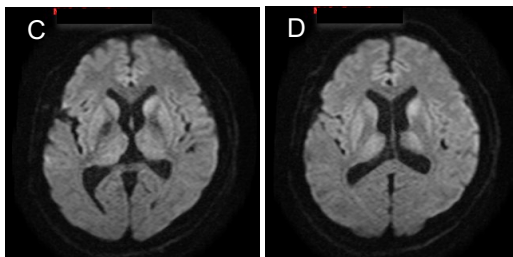
- **プラーク型硬膜移植後CJDのDWI画像**

症例1: 発症22ヶ月後(図C, D)

移植部位: 右前頭葉

疾患: 急性硬膜下血腫

両側大脳基底核と視床に局限した高信号



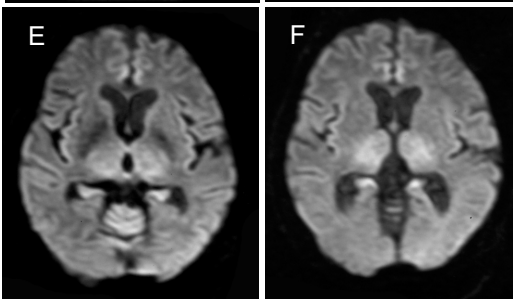
- **プラーク型硬膜移植後CJDのDWI画像**

症例2: 発症13ヶ月後(図E, F)

移植部位: 左後頭葉

疾患: 髄膜腫

両側の視床と前部帯状回に局限した高信号

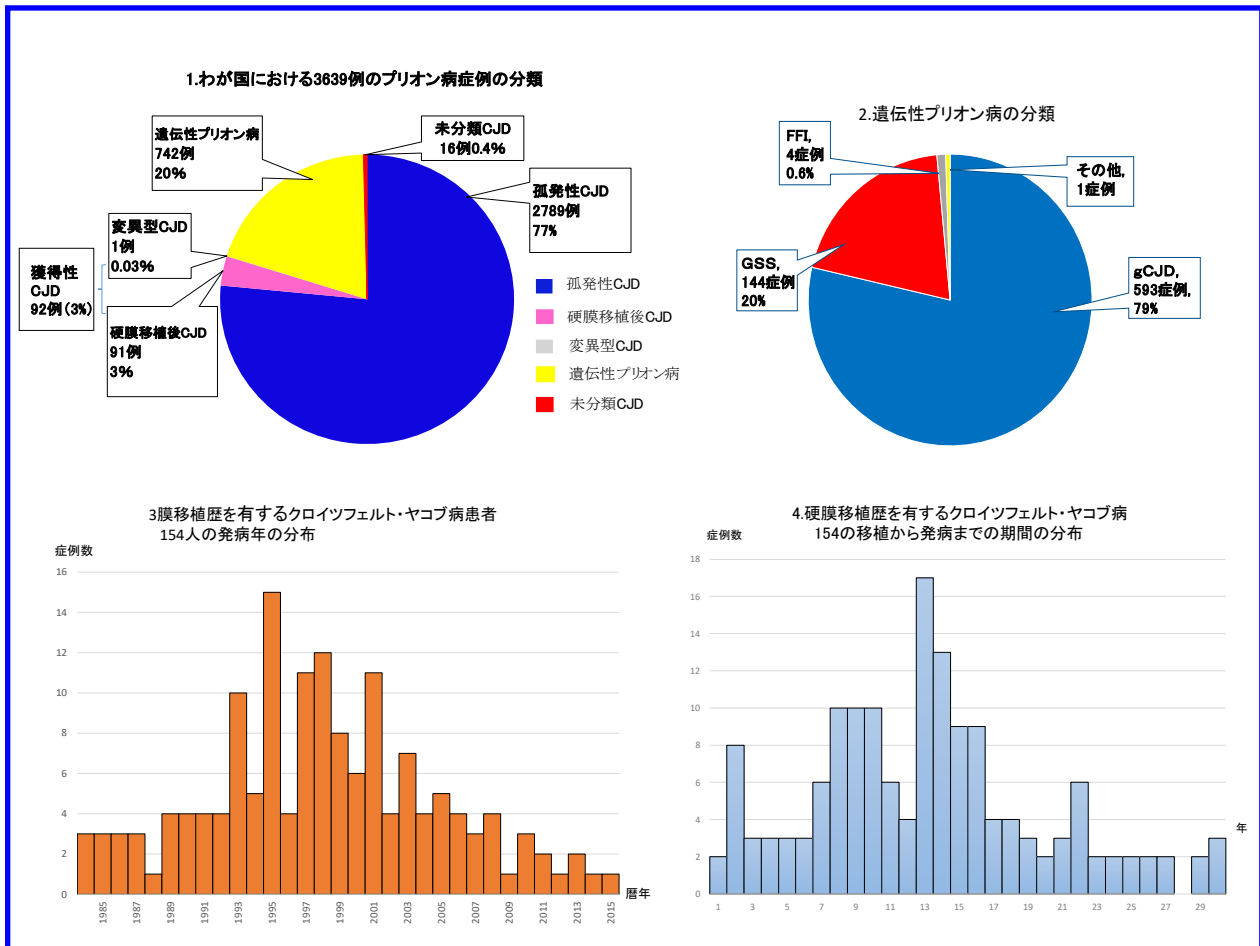


### 解 説

1. 非プラーク型の硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病において、硬膜移植側優位で大脳皮質や基底核に拡散強調画像での高信号がみられる
2. プラーク型では拡散強調画像での高信号は視床や基底核に概ね局限する
3. 非プラーク型とプラーク型の異常信号のパターンは異なり、異常プリオン蛋白の性質(株)の差異に由来していると思われる

## わが国のプリオン病のサーベイランス結果(～2019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

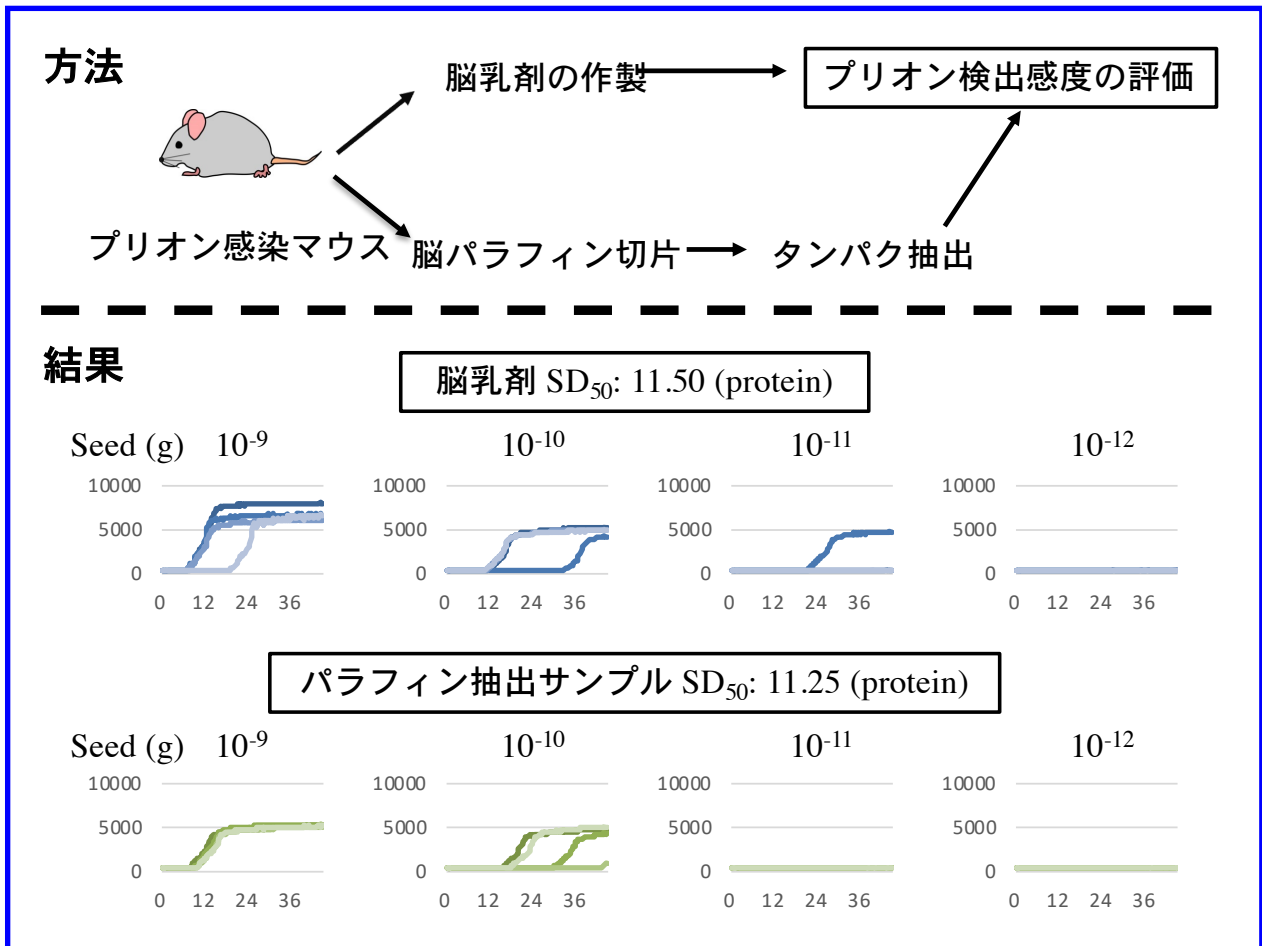


### 解 説

1. CJDサーベイランス委員会は、平成11年4月1日から令和元年9月6日までに合計3639例のプリオン病を同定した。病型別にみると孤発性CJDが2789例(77%)、遺伝性プリオン病が742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。

## 病理組織切片からの高感度異常型プリオンタンパク検出法の開発 ～プリオン病診断ガイドラインの改定～

研究分担者： 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 西田教行

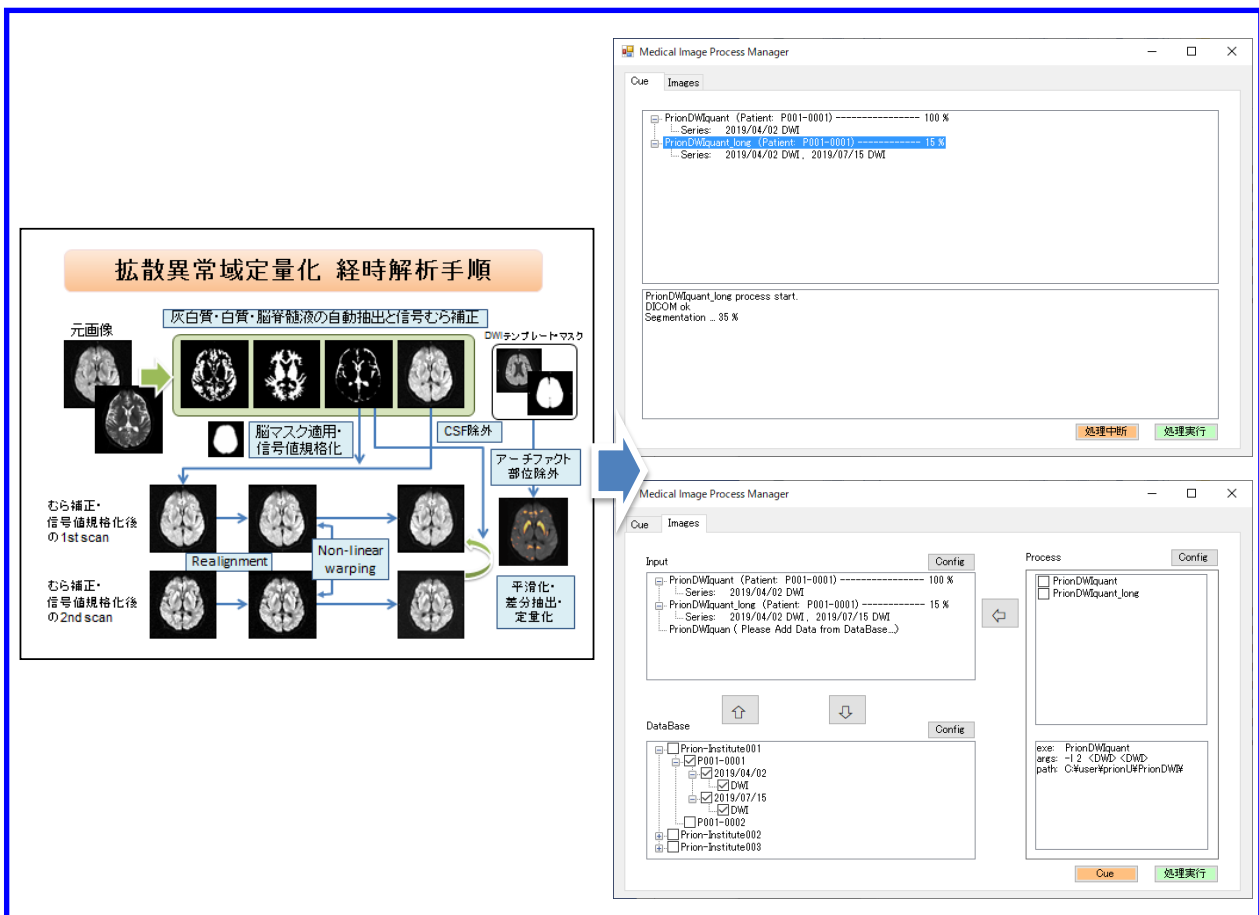


### 解説

1. プリオン感染マウスの終末期に解剖し、半脳から脳乳剤を、もう一方をホルマリン固定後にパラフィン切片を作成してタンパクを抽出した。
2. RT-QuIC法にてプリオンの検出を行ったところ、パラフィン切片からの抽出物でも固定していない組織(脳乳剤)とほぼ同程度の感度でプリオンの検出に成功した。
3. この方法を末梢組織にも応用することで、病理組織検体を用いた未発症キャリアの探索も可能になると考えられる。

## 早期プリオン病のMRI拡散異常域 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. 本研究班で開発した、プリオン病早期病変の拡散異常域定量化解析プログラムにDICOMインターフェースを追加し、ソフトウェアとして完成させた。
2. 本ソフトウェアによって、各施設でより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となった。
3. 本ソフトウェアによって得られるプリオン病早期病変の客観的評価値が、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る。

## 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	18	平成30年10月	20名

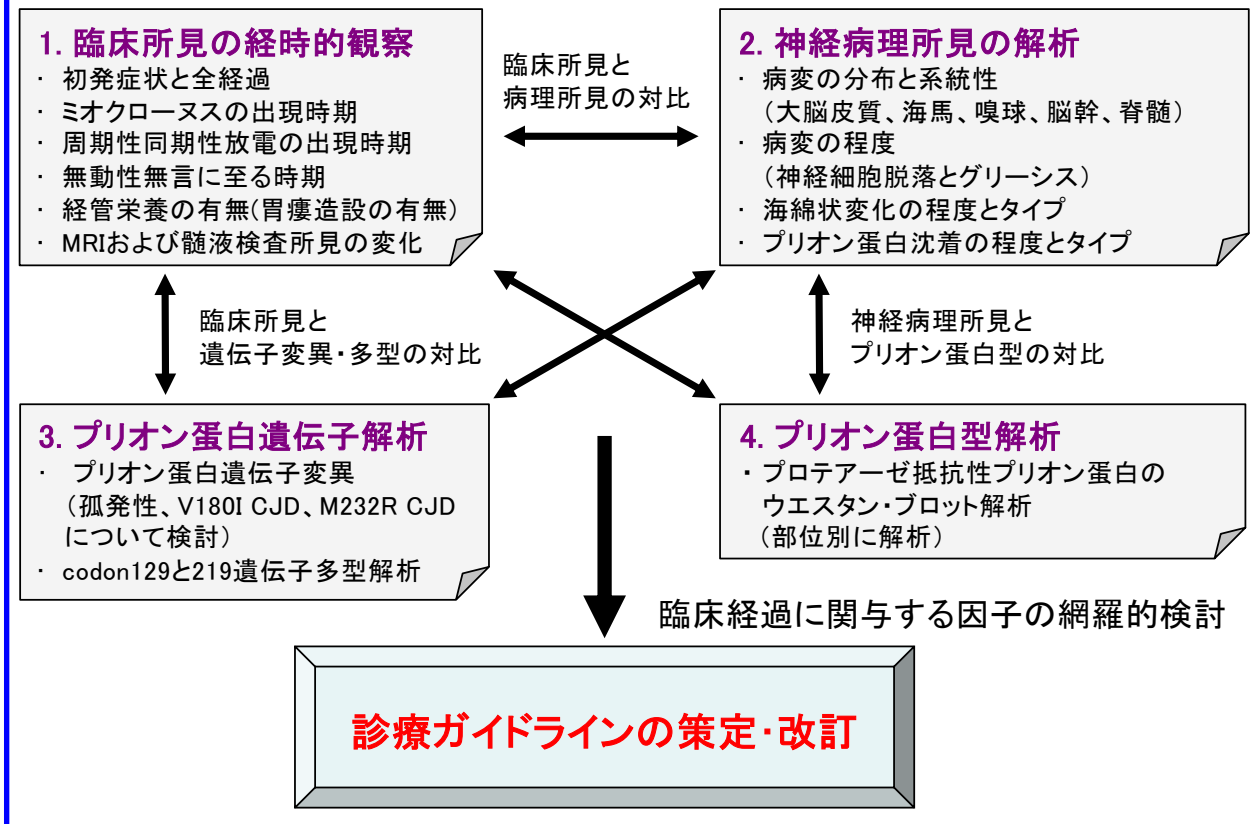
### 解 説

1. 平成30年～令和元年は新規のインシデント事案が1件あり、現地調査を行った。継続して、フォローアップ支援の対応中である。
2. これまでに18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

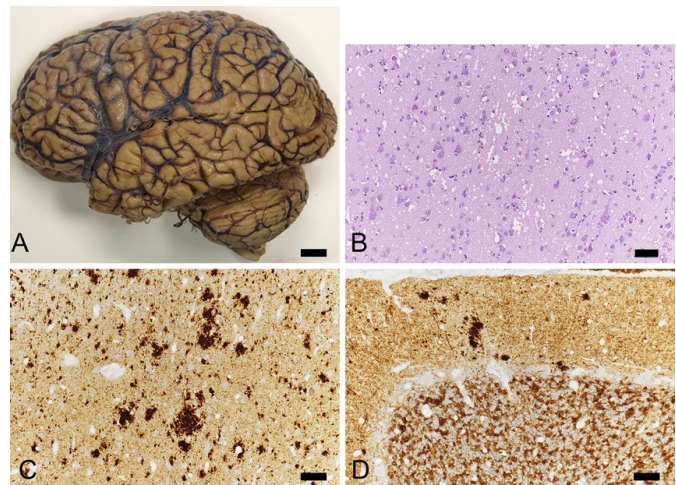
1. CJD患者の臨床症状と画像所見、検査所見を経時的に観察し、発症から死亡までの自然経過を明らかにした。
2. 長期生存例が多い本邦CJD症例の、生存期間に影響する因子を明らかにした。
3. 今後は、有効性が期待される薬剤の治療効果検討の際の基礎データとしての利用が期待される。

## プリオン病のリソース構築

研究分担者: 埼玉医科大学国際医療センター 高尾昌樹

- 平成31年度 7例のプリオン病の病理解剖を施行(遠方からの依頼も増加)。
- 研究使用可能なプリオン病のリソースは65例。
- 臨床診断と病理診断との解離症例も報告。

- 地域でみられていた認知症患者で、臨床診断がアルツハイマー病も疑われた。
- 病理診断はクロイツフェルト・ヤコブ病。
- 前頭葉(タイプ2)と小脳(タイプ1)で沈着するプリオン蛋白の性状が異なっていた。



JMA Journal. 2019, 2: 148-154

### 解説

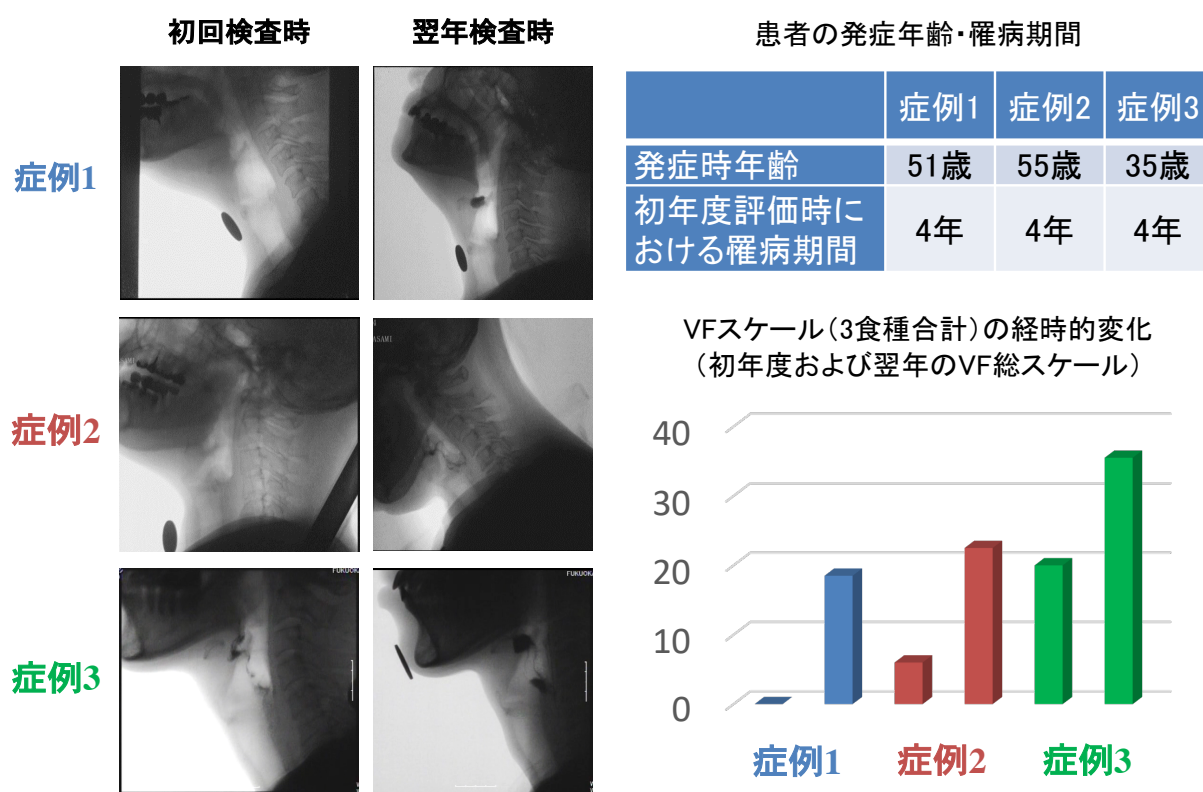
1. 病理解剖を広い地域から引き受けることで、プリオン病のリソース構築を継続。
2. 臨床的にはプリオン病以外の疾患も考慮された症例でも、病理解剖によって確定診断に至ると同時に、特殊な病理型があることを日本医師会の雑誌に報告。
3. 多くの認知症患者が、地域の家庭医によりみられていることもふまえ、プリオン病の存在をひろく啓発することが、「診断基準や診療ガイドラインの策定・改訂」にとっても重要。

## Gerstmann-Sträussler-Scheinker病における嚥下障害

研究分担者: 福岡大学医学部 脳神経内科学 坪井義夫

### GSSにおけるVideofluoroscopyによる経時的嚥下機能評価

- ◆ GSS患者において経過中に嚥下障害がみられるが、嚥下障害の特徴や経過を報告した研究はされていない
- ◆ 嚥下障害の特徴を明らかにし、早期に誤嚥予防の対策を行うとともに、GSS重症度基準及び診療ガイドラインの重要な項目として位置付けることが必要である



### 解説

1. 初回VF時の3名のVF平均総スコアは8.7点、2年目は25.5点であった。
2. 共通して障害されていた項目は梨状窩の残渣であり、口腔内での食塊形成、口腔期での早期食塊口頭侵入、口腔期時間延長、口腔反射遅延、喉頭蓋谷の残渣の項目でも加点がみられた。



## MM2の新しい分類

研究分担者： 東北大学大学院医学系研究科 北本 哲之

Present classification	Pathologic change	PrP immunostain	PMCA	Transmission	Proposed classification	Prion
MM2T	Thalamus/olivary degeneration	negative	Positive	Ki-ChM (+) Ki-Bank (-)	MM2T	M2T
MM2C	Large vacuolation	Perivacuolar PrP deposits	Negative	Ki-ChM (-) Ki-Bank (+)	MM2C (lv)	M2C (lv)
(newly identified)	Spongiform changes (small vacuolation)	Synaptic PrP deposits	Negative	Ki-ChM (-) Ki-Bank (+)	MM2C <sup>b</sup> (sv)	M2C (sv)

### 解説

- 我々は、FFIの症例で、非典型的な症例を経験し、感染実験の結果Ki-bankのみに感染し、M2Tで特有のKi-ChMには感染しないプリオンを見つけた。  
また、この非典型例では、PMCAで増幅できないこともM2Tプリオンとは異なっていた。従来MM2Tと呼ばれていた症例の中には、この非典型的な症例と同様の感染性を併せ持つ症例も存在することが明らかとなり、さらに視床・オリーブの変性のない症例においてもこの新しいプリオンが存在することを確認中である。
- 従来からの通念では、MM2C病変は病理学的に十分診断可能と思われていたが、典型的なspongiform changesをもち、シナプス型の異常プリオン蛋白沈着を示すMM2が存在することが明らかとなった。  
従来からのMM2Cと区別するために、MM2C (large vacuolation; lv)が従来認識されていたMM2Cであり、今回明らかにしたのはMM2C (small vacuolation; sv)と呼ぶことにした。(Brain Communications in press)
- 「診断基準の策定・改訂」に該当する研究である。

## MM2型孤発性Creutzfeldt-Jakob病(sCJD)の 臨床的特徴とMM2皮質型sCJDの臨床診断基準案の提案

研究分担者： 金沢大学附属病院脳神経内科 浜口 毅

### MM2皮質型sCJDの新たな臨床診断基準案

**A:**

Confirmed with neuropathological (large confluent vacuoles) and immunohistochemical (perivacuolar prion protein deposits) analysis, genetic analysis of prion protein gene (no mutation and methionine homozygote at codon 129 of the prion protein gene), and Western blotting of the prion protein (type 2)

**B:**

1. progressive dementia
2. no mutation and methionine homozygote at codon 129 of the prion protein gene
3. hyperintensity lesions confined to the cerebral cortex on a diffusion weighted image of brain magnetic resonance image
4. only 1 or none out of the following 4 clinical features within 6 months post-onset: (1) myoclonus, (2) pyramidal or extrapyramidal signs, (3) cerebellar ataxia or visual impairment, and (4) akinetic mutism

**Definite: A; Probable: B 1-4; Possible: B 1-3**

**'Probable' and 'possible' cases are in the absence of an alternative diagnosis from a routine investigation.**

'Probable'	
Sensitivity: 77.8%	Seven of 9 patients with MM2-cortical sCJD can be diagnosed.
Specificity: 98.5%	Thirteen of 847 patients who did not have MM2-cortical type sCJD can be misdiagnosed as MM2-cortical type sCJD. The 13 misdiagnosed cases consisted of 3 with MM1+2C, 1 with MM2T type sCJD, and 9 patients with no prion diseases.

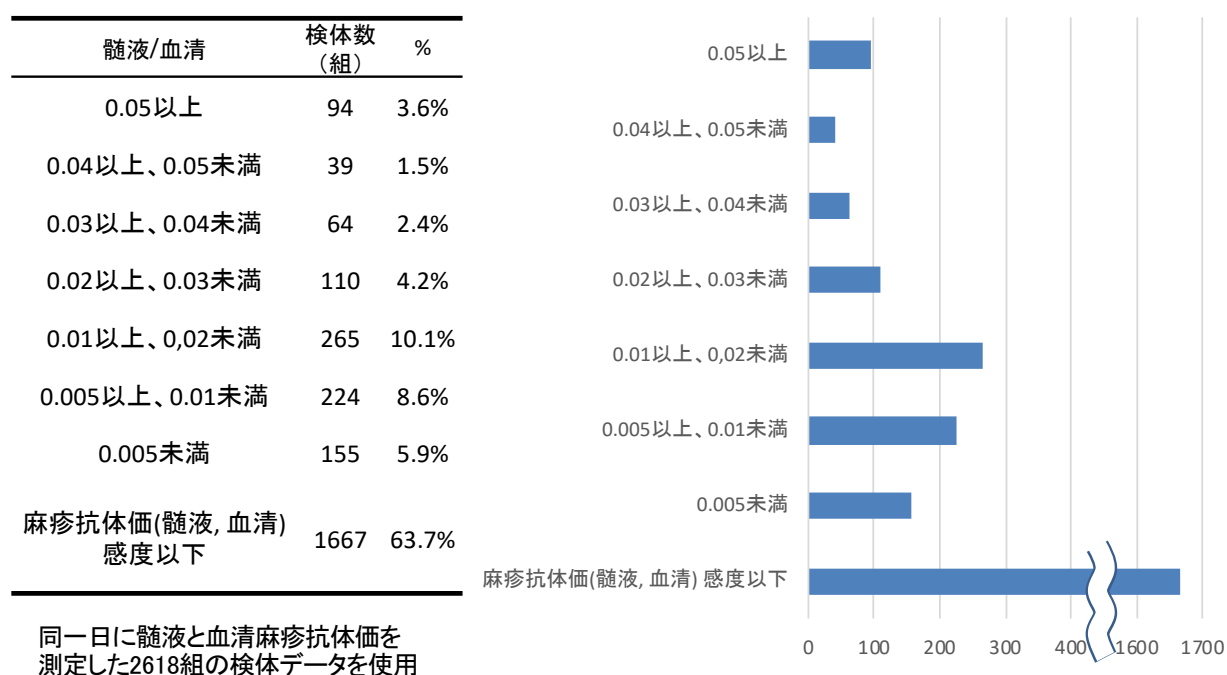
### 解 説

1. MM2皮質型sCJDの臨床診断基準案を作成した
2. その診断基準案の「MM2皮質型sCJDほぼ確実例」を診断する感度は77.8%で特異度は98.5%であった
3. MM2視床型については、神経症候や検査所見で特異的なものを同定できず、新たな臨床診断基準案を作成することは出来なかった

## 「診断基準の策定・改訂」を目的とした、麻疹特異抗体価（EIA価）の髄液血清比の検討

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）の髄液血清比 （1990年から2019年8月のS社への依頼検体）



### 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. 当科で診断されたSSPE患者3例の診断時3組、経過中56組の髄液および血清検体と1990年から2019年8月まで株式会社エスアールエル（以下、S社）で同一日に血清と髄液の麻疹IgG（EIA価）測定を依頼された2618組の検体（詳細不明）の髄液血清比の集計結果を解析した。
3. 当科SSPE3例の診断時の髄液血清抗体比は0.07以上であり、経過中では0.05以上は54/56組（96.4%）、S社での0.05以上は94組（3.6%）であった。

## 亜急性硬化性全脳炎における麻疹抗体価による診断基準の改善

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

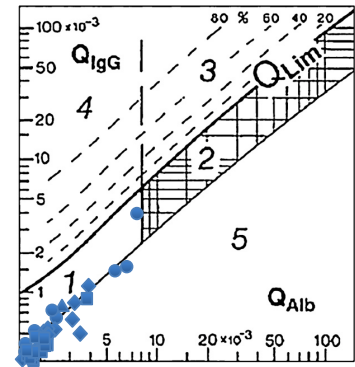
Antibody specificity index (relative CSF/serum quotient:  $CSQ_{rel}$ )  
を用いたSSPEの診断法について検討した。

$$CSQ_{rel} = \frac{CSQ_{\text{pathogen-specific IgG}}}{CSQ_{\text{total IgG}}} = \frac{CSF \text{ measles IgG/Serum measles IgG}}{CSF \text{ total IgG/Serum total IgG}}$$

ただし  $CSQ_{\text{total IgG}} > CSQ_{\text{lim (IgG)}}$  のときは、

$$CSQ_{rel} = \frac{CSQ_{\text{pathogen-specific IgG}}}{CSQ_{\text{lim (IgG)}}$$

を用いた。 ※  $CSQ_{\text{lim (IgG)}} = 0.93 \times \sqrt{(CSQ_{\text{alb}})^2 + 6 \times 10^{-6}} - 1.7 \times 10^{-3}$

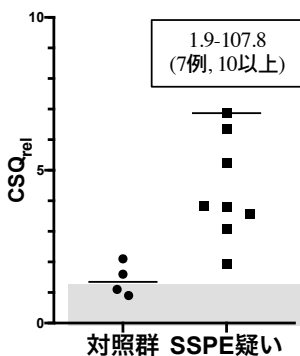


Reiber diagram<sup>1)</sup>

- 1: 正常域
- 2: BBB機能障害あり, 中枢IgG産生なし
- 3: BBB機能障害あり, 中枢IgG産生あり
- 4: BBB機能正常, 中枢IgG産生あり
- 5: 誤り

対象

- 対照群 (麻疹罹患歴なし, 非SSPE)
- Group 1: MRワクチン未接種 11例
- ◆ Group 2: MRワクチン接種後1年未満 10例
- Group 3: MRワクチン接種後1年以上 12例
- ▲ Group 4: MRワクチン接種歴不明, 髄液麻疹抗体価境界域 1例
- SSPE群 (SSPEが臨床的に疑われ,  $CSQ_{rel} > 1.5$ )<sup>2)</sup> 15例



対照群Group1-4の34例うち、30例は髄液麻疹抗体価  
検出感度以下で $CSQ_{rel}$ 算出不能  
(検出限界値を代入すると概ね異常高値を示した)

$CSQ_{rel}$  参考基準値<sup>3)</sup>  
0.6-1.3: 正常域  
1.3-1.5: 境界域  
>1.5: 中枢神経産生

【参考文献】

- 1) Reiber H and Felgenhauer K. Clinica Chimica Acta, 1987.
- 2) Cosgun Y, et al. Turk Hij Den Biyol Derg, 2019.
- 3) Reiber H and Lange P. Clin Chem, 1991.

「診断基準の策定・改訂」, 「診療ガイドラインの策定・改訂」

### 解説

1. 中枢神経系における麻疹抗体産生を示すより特異度の高い指標として、EIA法を用いたantibody specificity index( $CSQ_{rel}$ )について検討した。
2. 髄液麻疹抗体が検出感度以下の症例では指標とならなかった。
3. SSPE (疑い) 群では概ね著明な高値を示したが、従来の $CSQ_{rel}$ 基準値を用いるとMRワクチン接種後の非SSPE患者で偽陽性を示すことがある。

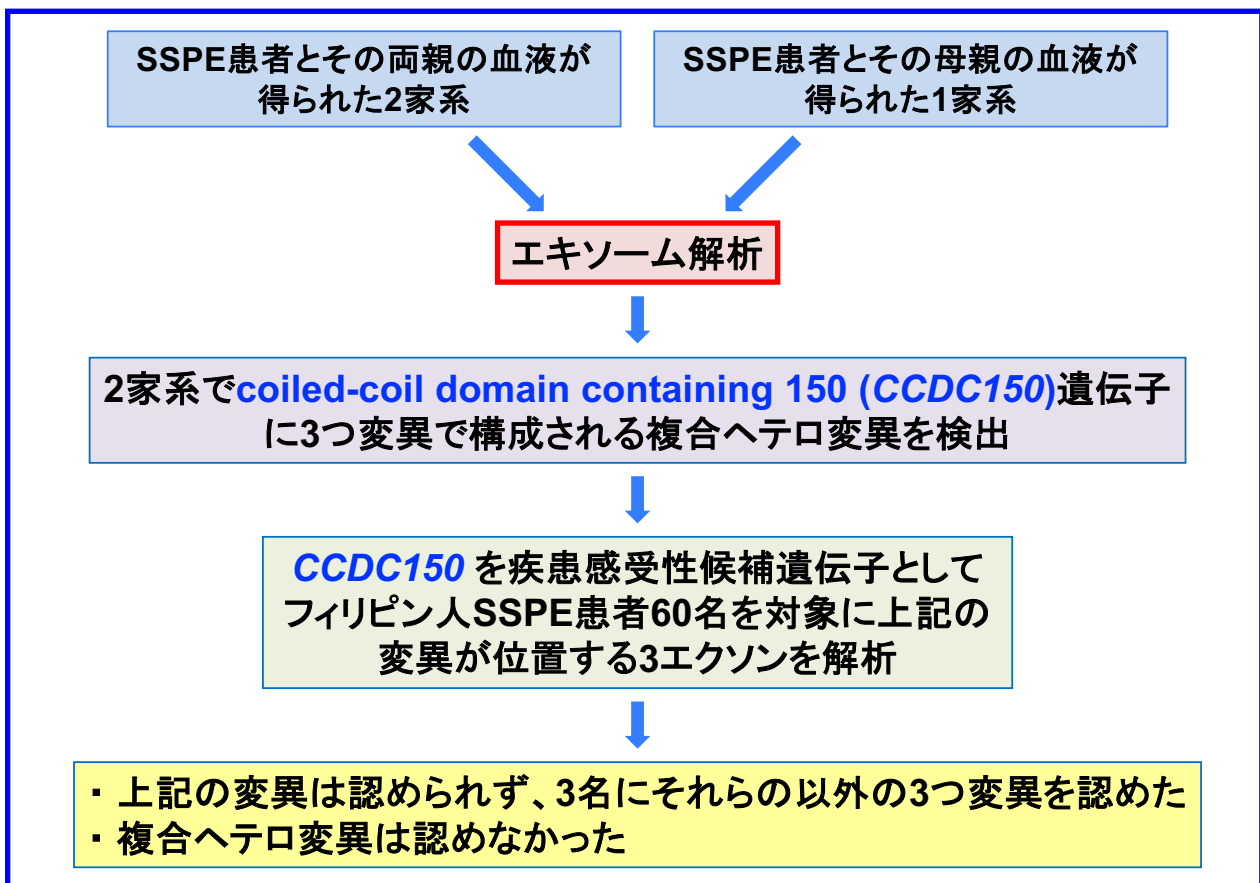
## SSPE患者と両親のエキソーム解析による疾患感受性候補遺伝子の検索(第3報)

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 竹本竜一

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 石崎義人

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 大賀正一



### 解 説

1. SSPE患者3名を含む3家系のエキソーム解析の結果より、CCDC150遺伝子がSSPEの疾患感受性候補遺伝子である可能性が高いと考えられた。
2. フィリピン人SSPE患者60名を対象に、エクソーム解析で認められた複合ヘテロ変異を構成する3つの変異が位置する3エクソンの解析を行った。
3. 上記の変異は認められず、3名に認められたこれら以外の3つ変異は複合ヘテロではなかった。

## 亜急性硬化性全脳炎の疫学調査

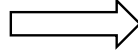
研究分担者： 岡 明(東京大学医学部小児科)

### 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



二次調査 調査に同意頂けた50施設(55施設中)にアンケートを郵送  
診療中のSSPE患者に関し、質問紙送付  
回答率は65%で32施設より40名の患者について回答



二次調査では2015年発症が最後で、原因となる麻疹罹患は2002年が最後であった。臨床病期分類IV期が65%を占め、ADLとしては8割が寝たきりかつ要介助の状態、在宅療養は53%であった。気管切開術58%、胃瘻造設術68%など、医療的ケアを要する方が過半数であった。

### 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・神経内科医療機関に一次調査書を郵送にて送付し、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。
3. 二次調査では、年齢の中央値は28歳でADLとしては8割が寝たきりかつ要介助の状態、医療的ケアを要する方が過半数であった。

## 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の発生状況に関する研究

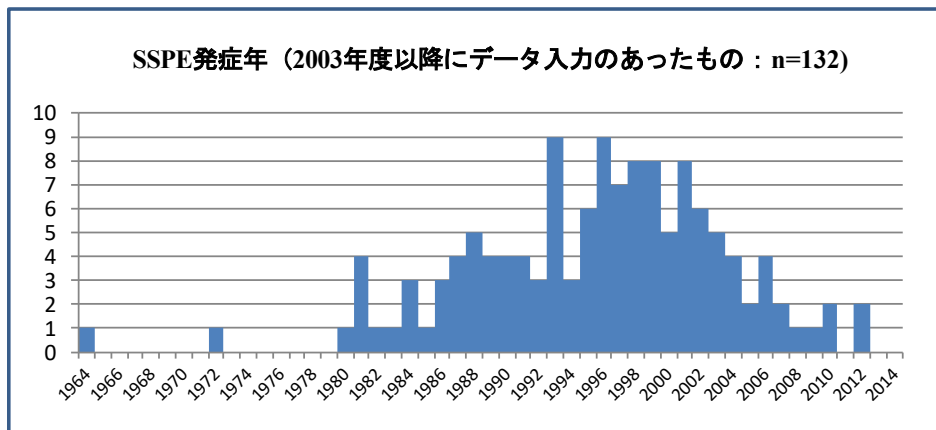
研究分担者： 国立感染症研究所感染症疫学センター 砂川富正

### 「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」

1) 特定疾患治療研究事業データ（2016年5月時点）の管理本体における更新について、新規データの取得について申請申し出中。

聞き取りによる、複数の新規発症例に関する情報あり →確認中

・ 特定疾患治療研究事業データの分析（全国）



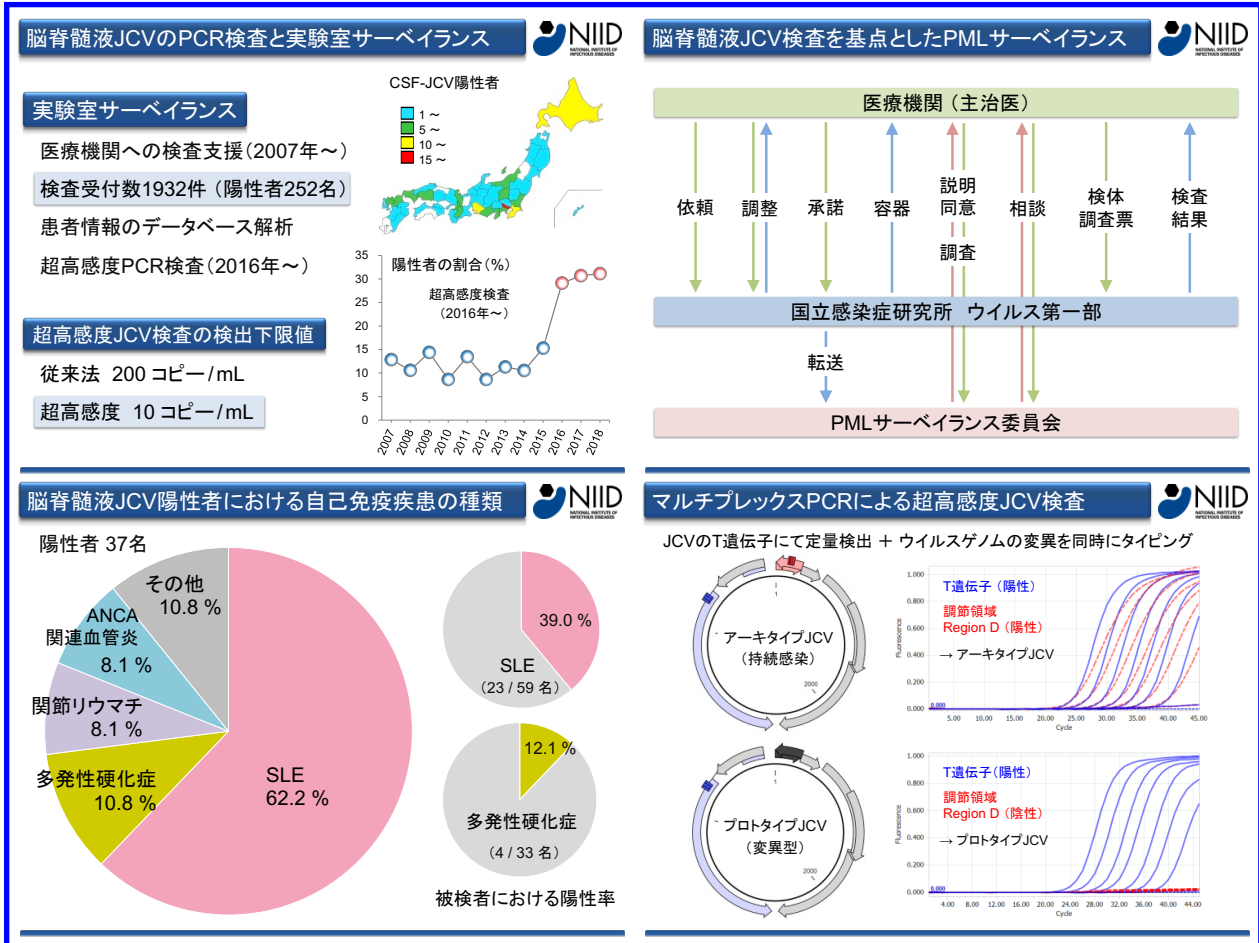
沖縄県内における麻疹患者からのSSPE発症割合の分析について、亜急性の経過を辿る神経疾患患者の有無、診断の確認について事前調査を実施中。確認調査の体制整備を今年度内に完了する予定（2019年度）

### 解 説

1. 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
2. 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（亜急性神経疾患）。さらに精査の上、流行ごとの分析を実施予定

## 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

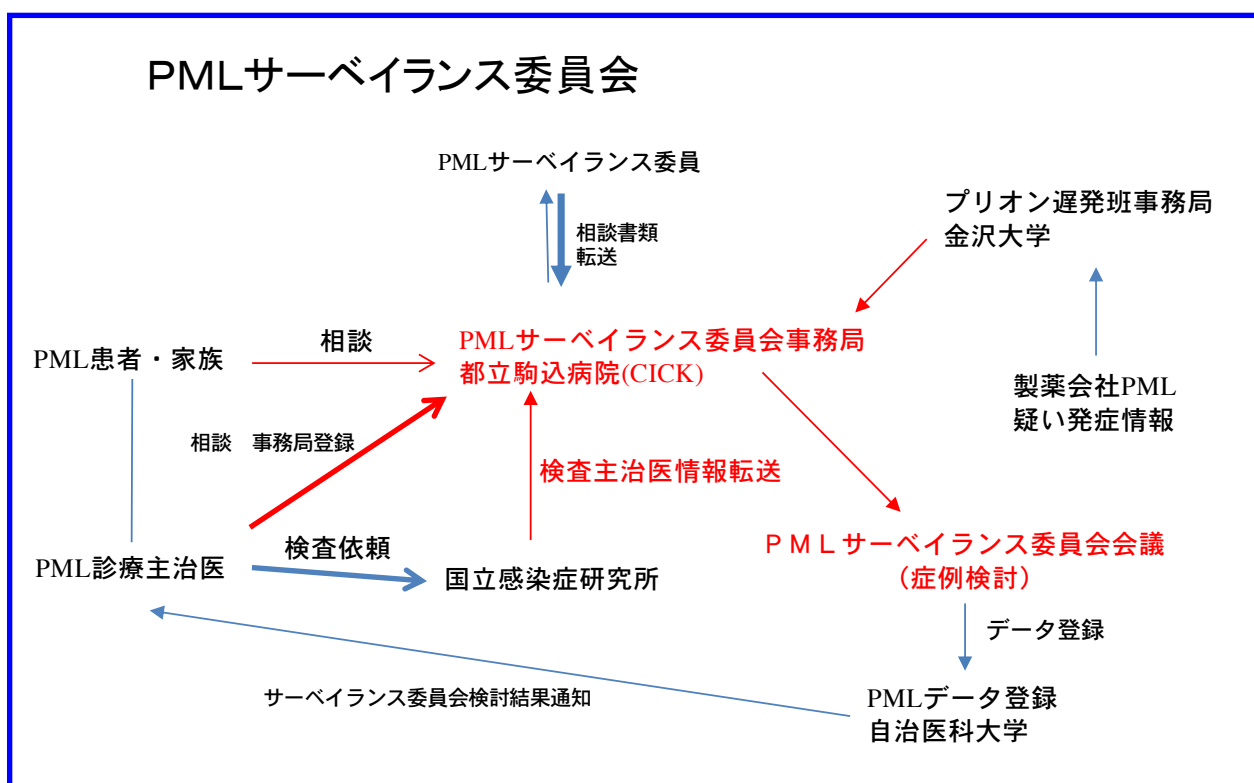
1. 脳脊髄液中JCVのPCR検査によってPMLの診療を支援した。平成19年度～令和元年度において約1,932件の検査を実施し、252名が陽性を呈した。
2. 近年では、全身性エリテマトーデス(SLE)等の自己免疫疾患を有する患者におけるPMLが増加傾向にあり、今後も注視する必要がある。
3. JCVの定量的検出と変異タイピングを同時に行う超高感度検査を開始した。

「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患者に対する新サーベイランス調査登録システム (令和元年度)

研究分担者: 東京都立駒込病院 三浦義治



### 解 説

1. 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」に相当する。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、令和元年度も継続した。令和元年度は6月に病理小委員会および8月、11月および令和2年1月にPMLサーベイランス委員会会議を開催し、47例の症例検討を行い、また令和元年11月までに205件のPML疑い症例がPMLサーベイランス委員会事務局登録された。またフォローアップ検査等重複を含むPML疑い検査件数は345例となっており、引き続き情報収集、解析を継続する。

## 進行性多巣性白質脳症(PML)診療, 1年間の進歩

研究分担者: 国際医療福祉大学 福岡保健医療学部 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(DMT)関連PMLの発症は
1. ナタリズマブで2名(海外で822名)
  2. フィンゴリモドで4名(海外で30名)
  3. フマル酸ジメチルでの国内発生はない(海外で7名)

(2019年12月現在. 製薬会社公表分)

### 病態修飾療法(DMT)の薬剤におけるPML発症リスク分類

Therapeutic Agent	Treated condition predisposes patients to PML?	Latency from time of drug initiation to PML.	Frequency/ Incidence of PML.	Patients/patient-year (PY) exposure
Class I -high potential risk of PML	No	Yes	<b>High</b>	
<b>ナタリズマブ</b>	<b>多発性硬化症</b> and Crohn disease	None <8 months; > 85% of cases >24 months	1/100-1/1000	161,300 patients-527,159 PY (September 30, 2016)
Class II -low potential risk of PML	No	Yes	<b>Low/infrequent</b>	
<b>フマル酸ジメチル</b>	<b>多発性硬化症</b> and psoriasis	18-54 months	~1/50,000	224,542 patients 308,732 PY
<b>フィンゴリモド</b>	<b>多発性硬化症</b>	18-54 months	~1/18,000	160,000 patients 368,000 PY
Class III -no or very low potential risk of PML	Yes	No		
Alemtuzumab	Hematological malignancies, transplantation		Unknown; no cases with MS	~11,000 patients ~6000 PY
Rituximab	Lymphoproliferative disorders, rheumatoid arthritis, ANCA-associated vasculitis, SLE		1/30,000	No data
Mitoxantrone	Non-Hodgkin lymphoma and leukemia			No data
Teriflunomide	No PML observed with teriflunomide, but with related leflunomide			68,952 patients 96,909 PY
Daclizumab	No PML observed with MS or as prophylaxis for renal transplant			1516 patients 3744 PY

Berger JR. Mult Scler Relat Disord 12: 59-63, 2017.

## 解説

1. DMT関連PMLの出現は, PMLを発症させる要因が新たに加わったことを意味し, 重要である.
2. MSに対する新規DMTの薬剤は, それ自体で, しかも単剤でPMLを発症させることが明確な薬剤であり, 発症リスク分類では上位にあげられる.

## 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 - 2019年11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 : 144例 → PML症例 : 73例

- 【発病年齢】 平均(SD) : 60.5(14.6)歳, 中央値 : 64歳
- 【性差】 男 : 37例 (50.7%), 女 : 36例 (49.3%)
- 【地域分布】 東京都 : 9例 (12.3%), 神奈川県 : 6例 (8.2%),  
大阪府 : 6例 (8.2%), 北海道 : 6例 (8.2%)
- 【診断分類】 確実例 : 67例 (91.8%), ほぼ確実例 : 3例 (4.1%),  
疑い例 : 3例 (4.1%)
- 【基礎疾患】 血液疾患 : 26例 (35.6%), 膠原病 : 16例 (21.9%),  
※重複あり 固形がん : 11例 (15.1%), 人工透析 : 9例 (12.3%),  
HIV感染症 : 9例 (12.3%), 多発性硬化症 : 3例 (4.1%)  
免疫不全を来すその他の疾患 : 8例 (11.0%),
- 【死亡までの期間】 死亡者数 : 23例  
死亡時年齢 : 平均(SD) : 62.5(14.9)歳, 中央値 : 64.5歳  
発病から死亡までの期間 : 平均(SD) : 9.5(15.2)ヶ月
- 【脳生検と剖検】 脳生検 : 31例 (42.5%), 剖検 : 8例 (11.0%)
- 【フィンゴリモド関連PML】 多発性硬化症 : 3例 (8.3%) うち全員が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

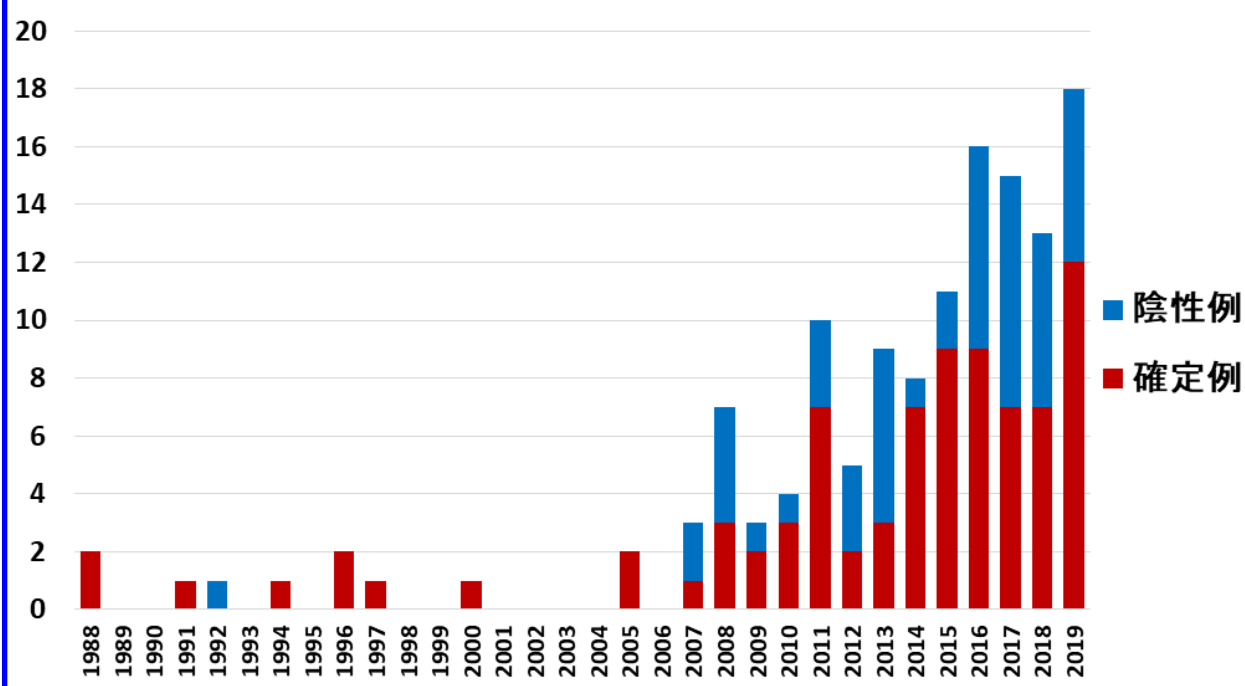
1. 当該期間中に144例(昨年度より69例増加)の患者情報の提供があり, そのすべてをPMLサーベイランス委員会で詳細に検討した結果, 73例(昨年度より37例増加)がPMLと認定されデータベースに登録された。
2. 現在の登録症例数は73例といまだ少ないが, 今後は疾病登録システムが整い登録症例が増えれば, より詳細な分析が可能になる。

## 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

年次別 感染病理部でのPML組織検索全症例  
(n=133, うち確定82例)



### 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133例のPMLの検索依頼を受け82例で診断確定されており、平成31年・令和元年年は11月末までに18例の解析を行い、12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で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。

## PMLの画像診断における特徴所見のコンセンサス

研究分担者: 徳島大学 原田雅史

「診療基準の策定・改定」及び「診療ガイドライン策定・改定」

OPMLの診断には、MRIのFLAIRとT2-WIが有用で、DWIやMRS等も鑑別に利用できる。

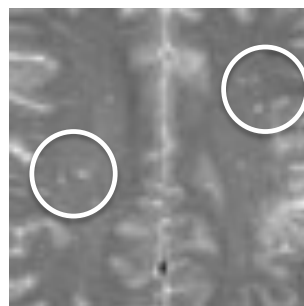
OPMLの画像所見は、古典的パターンとIRISや生物由来製剤投与症例にみられる非典型パターンがある。

### • 古典的パターン

- 1) 大脳を主体とした皮質下白質を含む白質の大小不同・癒合した不整形高信号
- 2) 通常、浮腫やmass effectを示さず、白質方向の辺縁は不鮮明
- 3) 造影で、通常増強されないことが多いが、一部は淡く増強効果を伴う
- 4) 微小嚢胞病変 (milky way appearance) や空洞化を伴う病変もある
- 5) 小脳や脳幹のテント下病変や灰白質病変を認めることがあるが、必ず白質病変を伴う

### • IRISを含む非典型パターン

- 1) 造影による増強効果やmass effectを伴うことが多い
- 2) 深部灰白質病変や脳幹部の病変が増加する傾向が認められる
- 3) 特徴的な所見として、punctate patternがあげられる(↓下図)



## 解説

1. FLAIRあるいはT2強調像での皮質下のU fiberを含む高信号域がPMLの典型所見であり、MSの病変では辺縁が比較的明瞭であることに対してPMLでは不鮮明な点が特徴的である。
2. 一般的には他の炎症性病変にくらべて、浮腫や造影による増強が乏しいことが特徴とされるが、最近報告が増加している生物由来製品投与によるPMLやIRISを伴うPML病変では、造影による増強効果が高頻度に認められる、mass effect等の脳浮腫を伴う所見も認められる。
3. 生物由来製品投与によるPMLのMRI所見の特徴としては、大脳白質に加えて小脳や基底核等の深部灰白質にFLAIRやT2強調像で高信号を認めることが多く、造影効果を伴うことも多いとされている。特に散在するpunctate pattern(上図)が特徴であり、診断能が高いとする報告がみられる。
4. DWIでは、PMLの病期によって信号変化が異なることが知られており、活動性の高い早期病変では、中心部は低信号であるが辺縁に高信号を認め、見かけの拡散能 (apparent diffusion coefficient: ADC) は低下を認めることが特徴的である。PML病変の病勢や病期の評価に有用性であり、MSの慢性病変ではDWIで高信号は呈さないため、MSに合併した新規PML病変の検出や診断にも利用できる。

## 薬剤関連PMLの治療(主なもの)

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

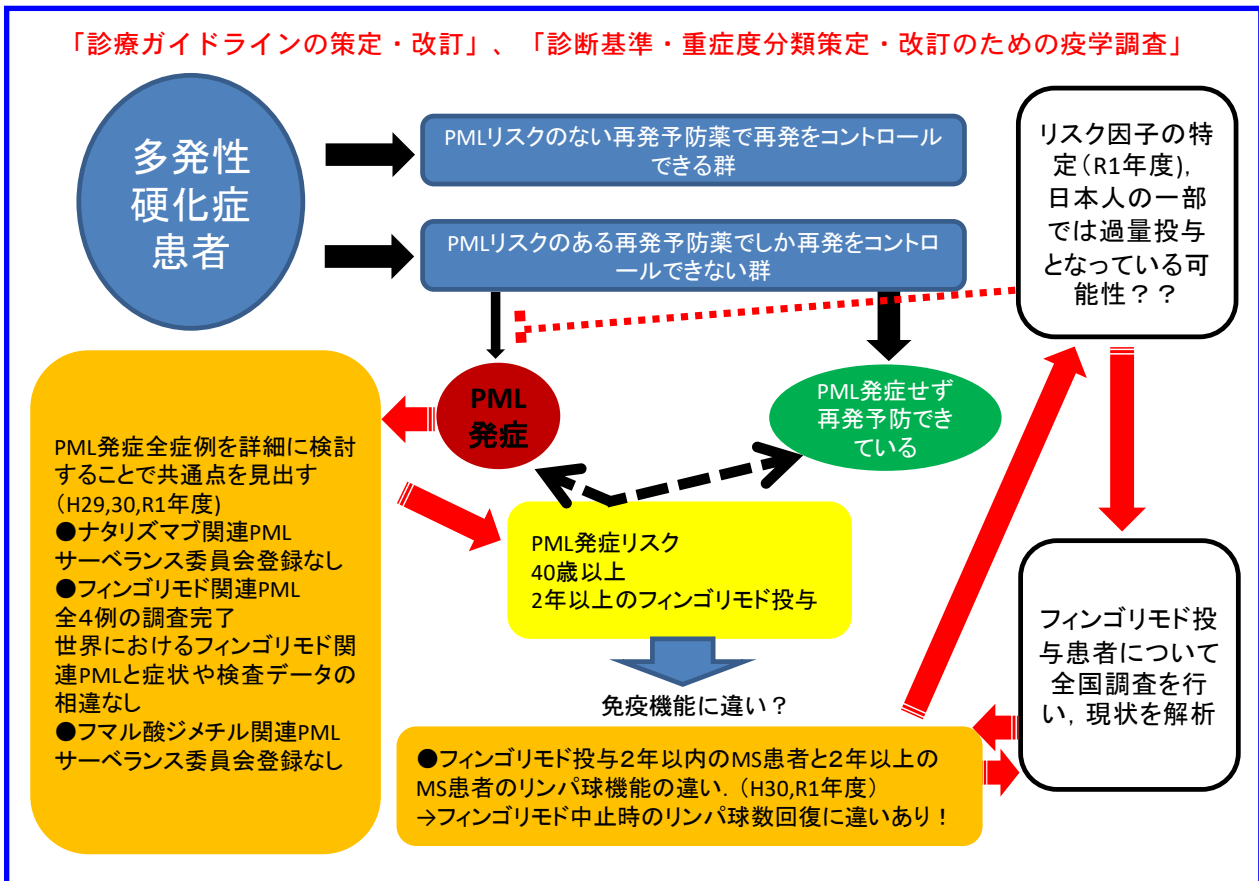
分類	薬剤
糖質コルチコイド	全て
アルキル化薬	Cycrophosphamide, Dacarbazine, Camstine
プリン代謝拮抗薬	Fludarabine, Azathioprine, Cladribine, Nelarabine
葉酸代謝拮抗薬	Methotrexate
抗体医薬品	Natalizumab, Infliximab, Adalimumab, Muromonab-CD3, Bevacizumab, Basiliximab, Efalitumab, Belimumab, Rituximab, Etanercept, Cetuximab, Brentuximab vedotine, Ibritumomab, Abatacept, Alemtuzumab, Obinutuzumab
免疫抑制薬	Cyclosporine, Sirolimus, Tacrolimus, Mitoxantrone, Mycophenolate mofetil
その他	Diaphenylsulfone, Fumaric acid ester, Fingolimod, Vincristine

## 解 説

1. 薬剤関連PMLを発生する可能性のある医薬品を表1に示す
2. Natalizumab関連PMLの治療  
薬剤中止と血液浄化療法(PP)
3. Fingolimod関連PMLの治療  
治療は薬剤投与の中止  
塩酸メフロキン, ミルタザピンによる有効性の報告がある
4. 無症候性PMLの段階で治療を開始することが望まれる  
PPは免疫再構築症候群を来し, 機能障害が増悪する可能性がある

## 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(疾患修飾薬)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. 再発予防薬(疾患修飾薬)の投与量は全世界で同量であるが、日本人の一部には過量となっている可能性がある(H31年度)。

