

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
平成 30 年度 総括研究報告書

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 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) 教授

研究要旨 プリオン病、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)、進行性多巣性白質脳症(PML)について、疫学・臨床病態の解明に基づき診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの作成・整備することを目的に調査研究を実施し以下の成果を得た：(1) プリオン病：プリオン病のサーベイランス・感染予防に関する調査・研究、二次感染リスクのある症例の抽出・監視、剖検率向上のためのシステム構築等を継続した。プリオン病コンソーシアムである Japanese Consortium of Prion Disease におけるプリオン病自然歴登録を推進し、サーベイランス調査と統合することでより充実した臨床疫学調査を目指した。'孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)'と診断されている症例の中に医原性 CJD が含まれている可能性について検討を行った。MRI 拡散強調画像による診断能向上、遺伝性プリオン病の一つである Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病の臨床疫学研究、現在の診断基準では診断が困難な MM2 視床型孤発性 CJD の臨床像の検討、100 例のプリオン病剖検例の検討、医原性プリオン病の異常プリオン蛋白の株の違いによる感染性の検討、末梢臓器の異常プリオン蛋白検出のためのエンドポイント QUIC 法による異常プリオン蛋白感染性の定量法の妥当性検討を報告した。(2) SSPE：SSPE の全国調査を新たに行い、平成 24 年以降に 7 名の SSPE 患者が新たに発症していた。特定疾患治療研究事業データを用いた疫学調査を行った。沖縄における SSPE 発生状況の解析から麻疹 1,833 人に SSPE1 人の発症と推定された。SSPE の患者登録サイト設置に関する研究を行った。診断最適化の観点からの SSPE 患者脳脊髄液麻疹抗体価陽性基準の検討、SSPE 疾患感受性候補遺伝子の検索を行った。(3) PML：PML サーベイランス委員会の調査票を改訂するなど、システムを改善しながら全国疫学調査を継続した。JC ウイルスゲノム検査を介した全国サーベイランスで 12 年間に 252 名の患者を確認し、さらに病理検体の解析によって、最近の PML 発症の背景や臨床的特徴を明らかにした。PML の画像所見や臨床病理所見の検討を行なった。(4) 診療ガイドラインの整備等：「プリオン病診療ガイドライン 2020」、「SSPE 診療ガイドライン 2020」、「PML 診療ガイドライン 2020」の原案を作成し、研究班班員の意見により改訂を行い、暫定版を作成した。暫定版を研究班 HP にて公開しパブリックコメントを求めた。

研究分担者

水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター 理事長	高尾昌樹	埼玉医科大学国際医療センター 神経内科・脳卒中内科 教授
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 教授	坪井義夫	福岡大学医学部神経内科学教室 教授
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 教授	北本哲之	東北大学大学院医学系研究科 教授
齊藤延人	東京大学医学部附属病院脳神経外科 教授	濱口 毅	金沢大学附属病院神経内科 講師
岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所 准教授	細矢光亮	福島県立医科大学医学部 小児科学講座 教授
		長谷川俊史	山口大学大学院医学系研究科 小児科学講座 教授
		楠原浩一	産業医科大学医学部小児科学講座 教授

野村恵子	熊本大学医学部附属病院小児科 助教
岡 明	東京大学大学院医学系研究科 小児科学 教授
遠藤文香	岡山大学病院小児神経科 講師
鈴木保宏	大阪府立母子医療センター小児神経科 主任部長
砂川富正	国立感染症研究所感染症疫学センター 室長
西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部 部長
三浦義治	東京都立駒込病院脳神経内科 医長
船田信顕	東京都立駒込病院病理科 非常勤医師
雪竹基弘	国際医療福祉大学臨床医学研究セン ター 特任准教授
阿江竜介	自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生学 講師
鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部第四室 室長
原田雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部 放射線医学分野 教授
三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯薬学総 研究科脳神経病態学分野(神経内科) プロジェクト教授
野村恭一	埼玉医科大学総合医療センター 神経内科 教授
高橋和也	国立病院機構医王病院統括診療部 統括診療部長

A. 研究目的

プリオン病、SSPE、PML について、疫学調査に基づいた実態把握を行って、科学的根拠を集積・分析することにより、診断基準・重症度分類の確立、エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の確立・普及を行い、医療水準の向上を図ることを目的とする。

対象の 3 疾患は共に進行性で致死的な感染症であり、感染や発症のメカニズムの解明は極めて不十分であり治療法が確立していない。本研究により、これらの致死性感染症の医療水準を改善し、政策に活用しうる基礎的知見の収集を目指す。

プリオン病は人獣共通感染症であり、牛海綿

状脳症からの感染である変異型 CJD (vCJD) や医原性の硬膜移植後 CJD (dCJD) 等が社会的問題になっている。有効な治療法や感染・発症予防法はなく、平均 18 ヶ月で死亡する。わが国では、2005 年に初めて vCJD が同定され (Yamada *et al. Lancet* 2006)、また、dCJD の症例数が全世界の約 2/3 を占め、現在も発症が続いている (Nozaki, Yamada *et al. Brain* 2010)。1980 年代に硬膜移植を受けリスクが高い約 20 万人にも及ぶ患者が潜在する。本研究により診断基準・重症度分類を含む診療ガイドラインを確立することによって、本疾患の医療水準を改善し、国民の不安の軽減にも貢献する。

SSPE については、わが国は最近 (2015 年 3 月) WHO から麻疹排除の認定を受けたものの SSPE の発症が持続している。欧米では SSPE 発症がほとんどないため、治療研究は行われていない。SSPE の発症動態を解明し麻疹感染・流行が本症発症に与える影響を明らかにすることはわが国の麻疹予防接種施策に貢献する。また、本研究により診断基準・重症度分類を含む診療ガイドラインを確立することによって、本疾患の医療水準の向上が期待できる。

PML はヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染者の漸増、血液疾患、自己免疫疾患、それらに対する免疫治療薬、特に生物学的製剤の使用に伴い増加している。PML の発症動向を把握し、診断基準・重症度分類を含む診療ガイドラインを確立することによって、本疾患の医療水準を改善する。

B. 研究方法

本領域のエキスペートの臨床医、基礎研究者等を結集した融合的研究組織を構築し、対象となる 3 疾患ごとに分科会を設置し、研究者間の緊密な連携をとりながら研究を推進した。プリオン病の疫学、2 次感染については「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」の指定研究班 (研究代表者：水澤英洋) と密接に連携し、さらに全国の CJD 担当専門医の協力を得ながら研究を推進した。また、国際共同研究、国際協力 (プリオン病に関する EuroCJD グループとの共同研究、SSPE 多発地であるトルコ共和国との共同研究ほか) を継続した。

1) プリオン病

- ① プリオン病のサーベイランスと臨床病態：1999 年 4 月より実施されている CJD サーベイランスの結果を用いて、我が国のプリオン病の状況を調査した(水澤、山田、ほか)。CJD サーベイランスの状況を確認するためにサーベイランス調査票の回収率を調査し、プリオン病自然歴調査である Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP) への症例登録を促進する方法を検討した(水澤)。CJD サーベイランスで検討された症例で、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討した(齊藤)。CJD サーベイランス委員会に「孤発性 CJD (sCJD)」として登録されている症例の中に医原性 CJD 症例が含まれている可能性を検討した(山田、濱口)。
- ② プリオン病の診断基準についての研究：画像診断については、MRI 拡散強調画像 (DWI) によるプリオン病の早期病変の拡散異常域自動定量化手法の複数のモジュールを連携させ、一つのソフトウェアパッケージ化を行った(佐々木)。Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) の臨床的特徴を、JACOP との連携による縦断的調査を行った(坪井)。現在使用されている診断基準では臨床診断が困難な MM2 視床型 sCJD の臨床像の検討を行った(山田、濱口)。プリオン病の診断精度を向上させる目的で、プリオン病の剖検体制を最適化した(高尾)。
- ③ プリオン病の重症度及び治療法最適化についての研究：100 例のプリオン病剖検症例を患者背景、臨床所見、病理所見を後方視的に解析した(岩崎)。
- ④ プリオン病の診療ガイドライン改訂のための研究：医原性プリオン病の感染予防法確立のために、dCJD と成長ホルモン製剤投与後 CJD の異常プリオン蛋白の株 (M1 プリオン、V2 プリオン) に関する検討を行った(北本)。プリオン病患者の全身臓器の異常プリオン蛋白の分布と活性を定量的に評価するためにエンドポイント QUIC による各臓器の異常プリオン蛋白測定の妥当性の検討を行った(西田)。

2) SSPE

- ① SSPE のサーベイランスと臨床病態：SSPE の全国調査として、全国の小児科小児神経科医療機関および神経内科医療機関の合計 1,595 施設

に一次調査票を送付し、平成 24 年以降に SSPE を発症した症例の調査を行った(岡、細矢、鈴木保宏、遠藤)。特定疾患治療研究事業データについて、厚生労働省に毎年申請し、得られたデータを更新情報として追加した(砂川)。SSPE 発症が多いことが示唆されている沖縄において SSPE 発症者の検討を行った(砂川)。

② SSPE の診断基準についての研究：SSPE 群 30 名および疾患対照群 30 名を対象として、脳脊髄液 (CSF) 麻疹抗体価を EIA 法、赤血球凝集抑制法 (Hemagglutination inhibition: HI)、中和反応法 (Neutralization test: NT) で測定し、相関、感度および特異度について求め、カットオフ値について検討した(長谷川)。SSPE 患者における CSF 麻疹 IgG (EIA 価) について検討した(細矢)。

③ SSPE の重症度についての研究：SSPE の患者登録サイト設置に関する検討を行った(野村恵子)。

④ SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究：SSPE に対する疾患感受性の解明のために、SSPE 患者とその両親の家系ごとのエキソーム解析を行い、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(楠原)。

3) PML

① PML のサーベイランスと臨床病態：我が国で PML が疑われた全症例の登録を目標とした PML サーベイランス委員会を平成 30 年度は 2 回開催した(三浦、山田、水澤、西條、船田、雪竹、阿江、鈴木忠樹、原田、三條、野村恭一、高橋和也、濱口、中道、高橋健太、岸田、奴久妻)。PML サーベイランス委員会の登録データを検討し、我が国の PML の疫学的特徴を検討した(阿江)。PML の診断においては CSF を用いた JC ウイルス (JCV) ゲノム DNA の PCR 検査が有用である。国立感染症研究所において迅速性および定量性、信頼性において優れた定量的リアルタイム PCR 検査系を確立し、JCV 検査を介したわが国の PML のサーベイランスを行い、平成 19~30 年度のデータを集積した(西條)。さらに、病理組織検査によって PML と診断された症例を集積、解析した(鈴木忠樹)。

② PML の診療ガイドライン改訂のための研究：PML サーベイランスで収集された MRI 画像や

PET 検査を用いて PML 症例の画像所見の特徴を検討した(原田)。フィンゴリモド関連 PML の発症機序を考えるために、長期にフィンゴリモドを服用している多発性硬化症(MS)患者の免疫機能について検討を行なった(高橋和也)。非 HIV-PML 症例の生検あるいは剖検によって得られた脳のサンプルを病理学的に検討し、PML に関わる免疫反応のプロファイルを明らかにした(三條)。診療ガイドライン改訂のために、2017 年 11 月から 2018 年 10 月に報告された PML 診療に関する論文について、特にナタリズマブやフィンゴリモドといった疾患修飾療法関連 PML に注目して解析した(雪竹)。

4) 診療ガイドラインの整備等

3 対象疾患それぞれについて、「診療ガイドライン 2020」を作成するための原案の作成を行った(研究代表者および研究分担者全員)。

(倫理面への配慮)

患者を対象とする臨床研究(診断、治療、遺伝子解析等)、疫学研究等については各施設の倫理審査委員会の承認、それに基づく説明と同意を得て研究を実施した。

C. 研究結果

1) プリオン病

① プリオン病のサーベイランスと臨床病態 : 1999 年 4 月より実施している CJD サーベイランス調査は、2019 年 1 月現在 6,950 件の登録を得、同年 2 月 8 日までに 3,503 人をプリオン病と診断し、各病型の発生数や分布を調査分析するなど、わが国のプリオン病の発生の実態解明に寄与している。このサーベイランスに加え、2013 年よりプリオン病の治験・臨床研究を実施することを旨としたオールジャパン体制でのコンソーシアムである JACOP を設立・運営しており、プリオン病と診断された患者の自然歴を調査している。JACOP への登録症例数を増やすために全国の神経内科専門医・医療機関に向けて複数回のダイレクトメールを送付するなど様々な努力をしたが、登録症例数の増加に結びついては言えなかった。一昨年度、1 年間の準備期間を設けて、2017 年 4 月から患者登録であるサーベイランス登録時に自然歴調査研究につ

いて主治医から説明をして同意取得をしてもらう方式に変更した。自然歴調査は、定期的な研究事務局 CRC からの主治医・患者家族への電話調査と主治医による診察を実施している。さらに、主治医の労力を軽減するために、複数の調査票を共通化・電子化(エクセル[®])した。その結果、自然歴調査参加者は着実に増加し、2019 年 2 月までに 600 名を超えている。今年度は、膨大となった紙資料のデータをクラウド上に保管し、CJD サーベイランス委員会をペーパーレスで行うことに成功した。

CJD サーベイランスで検討された症例で、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討したところ、平成 30 年度の新規インシデント可能性事例が 5 件あった。このうち、4 件は当該症例の調査を行った後、委員会協議を行い、インシデント症例ではないと判断した、残り 1 例はインシデント事案と判断し、今後当該病院の訪問調査を予定している。また、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 10 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。

1,165 例中 36 例に脳外科手術歴を認めたが、36 例中 9 例は CJD 発症前 1 年以内または発症後の脳外科手術例で、今回の検討からは除外した。脳外科手術歴のある症例とない症例の 2 群の比較では、性別、CJD 発症年齢、コドン 129 多型、CJD の罹病期間(CJD 発症から無動無言または死亡までの期間)、CSF 14-3-3 蛋白陽性率、CSF タウ蛋白陽性率(cut off 1200 pg/ml)に有意差を認めなかったが、脳波上の周期性同期性放電(PSD)は脳外科手術歴のある症例の 81.5%(22 例/27 例)にみられ、脳外科手術歴のない症例の 94.2%(1057 例/1,122 例)と比較して有意に低かった($p=0.021$)。脳外科手術歴があり PSD を認めない 5 例中全例のコドン 129 多型は Met/Met であった。脳外科手術歴のある非典型例 5 例中病理解剖をされている症例は 3 例あり、1 例は MM2 視床型、1 例は MM2 皮質型であったが、1 例はプラークを伴う MMiK 症例であった。MMiK 型の症例は頭部 MRI DWI にて両側視床に高信号を認めた。病理解剖されていない 2 例中 1 例にも頭部 MRI DWI にて両側視床に高信号を認める症例が存在した。脳外科手術歴のな

い症例では、1122 例中 4 例にコドン 129MM で両側視床に高信号病変を認めた。

② プリオン病の診断基準についての研究：頭部 MRI DWI を用いたプリオン病早期の客観的判定法の検討では、拡散異常域自動定量化手法の種々の画像処理法のパイプラインを単一実行ファイルにコンパイルしたソフトウェアを開発することで、プリオン病早期病変およびその経時変化の高度な定量解析と可視化を平易に実施することが可能となった。

九州と他の地域で発症した GSS の臨床症状及び CSF マーカーとして CSF 総タウ濃度を検討したところ、九州の GSS においてより典型的な運動失調での発症が多く CSF 総タウ濃度は低値を示すことが判明した。

MM2 視床型 sCJD は 9 例中 8 例 (88.9%) が男性で、MM2 視床型以外の sCJD の 188 例中 83 例 (44.1%) が男性であることと比較して有意に男性が多かった ($p=0.013$)。発症年齢では、MM2 視床型 (56.4 ± 10.1 歳) はそれ以外 (69.3 ± 9.6 歳) と比較して有意に若かった。罹病期間 (発症から無動性無言までの期間、または経過中無動性無言にならなかった症例は発症から死亡までの期間) は、MM2 視床型 (18.6 ± 6.4 ヶ月) はそれ以外 (8.6 ± 10.8 ヶ月) と比較して有意に長かった ($p=0.001$)。MM2 視床型の初発症状は、9 例中 3 例で睡眠障害、3 例で歩行障害、3 例で認知機能障害であった。MM2 視床型は脳波上の PSD を全例で認めず (0%)、それ以外 (84.2%) と比較して有意に頻度が少なかった ($p<0.001$)。頭部 MRI で DWI または FLAIR 画像での高信号の頻度も MM2 視床型で 12.5% と、それ以外の 97.3% と比較して有意に少なかった ($p<0.001$)。CSF 14-3-3 蛋白が陽性となる頻度は MM2 視床型で 16.7%、それ以外で 85.7% と MM2 視床型で有意に頻度が低かった ($p<0.001$)。CSF タウ蛋白が CJD のカットオフで陽性 (>1200 pg/dl) となる頻度も、MM2 視床型で 0%、それ以外で 91.5% と MM2 視床型で有意に頻度が低かった ($p=0.001$)。脳血流または脳の糖代謝の検討では、検討した 5 例中 4 例 (80%) で両側視床の脳血流低下または糖代謝低下を認めた。

凍結脳組織を含めたプリオン病のリソースは 58 例であり、そのうち平成 30 年度に、5 例の剖検が追加された。2 例は美原記念病院、3 例は外

部施設からの依頼によるものであった。

外部施設に関しては、療養病棟から、ご遺体を搬送して剖検を行ったケースもあった。

3 例は、遺伝子異常を伴うプリオン病であった (V180I, 96bp insertion R1-R2-R2-R2-R3g-R2-R2-R3-R4; 本邦で未報告の変異であった)。

生前に、あらかじめ病理解剖の承諾を確認していたことで、死亡時にすみやかに病理解剖の同意が取得されたケースもあった (1 例は療養型病棟からの症例で、生前にご家族から病理解剖の同意を得ていた。施設の医療ソーシャルワーカー (MSW) と美原記念病院の MSW が連絡を頻回に行い、患者さんの状態を把握していた)。

病理診断の技術的な面は、抗プリオン抗体 3F4 (109-112) と 12F10 抗体 (144-152) をルーチンの導入を継続している。

系統的に、ホルマリン固定、パラフィンブロック、凍結資料の恒久的保管ができています。ホルマリン固定試料の長期保管がされているリソースは少ないことから、今後の研究資料としての活用が期待される。

③ プリオン病の重症度及び治療法最適化についての研究：100 例の内訳は、男性が 52 例、女性が 48 例だった。剖検施行年は 1997 年から 2017 年だった。最も若い発症例は 32 歳発症の MM2-視床型 sCJD 例、最も高齢の発症例は 89 歳発症の MM1 型 sCJD 例で、発症年齢の平均は 68.1 歳だった。全経過は平均 18.2 ヶ月で、最も経過が短かったのは 1 ヶ月の MM1 型 sCJD 例、最も経過が長かったのは 120 ヶ月の GSS 例だった。平均脳重は 1,021.3g で、最も重かったのは 1,770g のプラーク型 dCJD 例、最も軽かったのは 590g の MM1 型 sCJD 例だった。sCJD は 83 例で、発症年齢は平均 68.5 歳だった。遺伝性 CJD は 10 例 (V180I 変異 7 例、M232R 変異 3 例) で、発症年齢は 59 歳から 86 歳、平均 74.2 歳だった。dCJD は 5 例で、プラーク型が 1 例、非プラーク型が 4 例で、発症年齢は 38 歳から 75 歳、平均 56.2 歳だった。GSS 例は 2 例とも P102L 変異で、発症年齢は 46 歳と 54 歳だった。コドン 129 多型は Met/Met が 96 例、Met/Val が 4 例 (sCJD 2 例、V180I 変異 CJD 2 例) だった。Met/Val 多型を有する V180I 変異遺伝性 CJD 例では、2 例とも V180I 変異と Val 多型は異なるアリル上に存在していた。コドン 219 多型は 99 例が Glu/Glu

で、GSS の 1 例が Glu/Lys だった。Glu/Lys 多型を有する GSS 例では、P102L 変異と Lys 多型は異なるアレル上に存在していた。プロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白 (PrP) のウェスタンブロット解析は、基本的に前頭葉または側頭葉の 1 カ所のみから施行していた。sCJD 83 例においては、Type 1 PrP^{Sc} のみ検出された例が 59 例、Type 1 PrP^{Sc} と Type 2 PrP^{Sc} の両方が検出された例が 18 例 (Type 1 PrP^{Sc} > Type 2 PrP^{Sc} が 12 例、Type 1 PrP^{Sc} = 2 Type 2 PrP^{Sc} が 2 例、Type 1 PrP^{Sc} < Type 2 PrP^{Sc} が 4 例)、Type 2 PrP^{Sc} のみ検出された例が 5 例、Intermediate (19-20kDa) -type PrP^{Sc} が検出された例が 1 例だった。sCJD は MM 型が大部分を占め、病理学的にも 1 型 PrP と 2 型 PrP の混在例 (MM1+2 型) が多数存在した。ウェスタンブロット解析で type 1 PrP^{Sc} と判定されても、病理学的に type 1 PrP と type 2 PrP が混在している症例がしばしば存在していた。MV1 型と MV2 型は各 1 例で、MV2 型例は MV2C+K 型に分類された。ApoE 遺伝子多型は E2/E3 が 7 例、E2/E4 が 3 例、E3/E3 が 71 例、E3/E4 が 18 例、E4/E4 が 1 例で、E4 アレルを保有している症例は 22 例だった。

④ プリオン病の診療ガイドライン改訂のための研究：サルペトリエール病院から、hGH-CJD と診断された 5 症例の凍結脳から 10%脳乳剤を作製し、Ki-129Met/Met と Ki-129Val/Val マウスを用いて頭蓋内投与を行い、すべての Ki-129V/V マウスへの感染が成立しており、300 日～400 日の潜伏期間であった。Ki-129M/M マウスも感染したが、Ki-129V/V より常に遅れた潜伏期間を示した。腹腔内投与による MM1 と VV2 の感染成立の頻度は VV2 が高かった。

sCJD 患者の各種臓器を採取し、冷凍保存後、ビーズショッカーを用いて 10%乳剤を作成した。粗遠心後の上清の 10 倍希釈系列を作成し、RT-QUIC を行い、およそのエンドポイントを求めたところ、各臓器の SD50 を求めるには N=8 以上にて confidential level 95%であることがわかった。

2) SSPE

① SSPE のサーベイランスと臨床病態：SSPE の全国調査を実施した。全国の小児科・小児神経科医療機関および神経内科医療機関の合計 1,595 施設に一次調査票を送付し、平成 31 年 3

月現在、1,036 施設 (65%) より回答があった。前回調査の回答率が 60.9%であり、ほぼ前回と同様の回答を得ることができた。現時点で 66 名の患者が診療を受けており、平均年齢は 29 歳であった。平成 24 年以降の発症者数として報告されたのは 7 名であった。調査時年齢は 15 歳から 31 歳で、新規発症者の報告は特に関東が 5 名と多かった。

SSPE の特定疾患治療研究事業データに関して、2018 年末に厚生労働省に情報提供の申請を行った。2016 年 5 月 19 日時点データを用いて、2014 年までの臨床調査個人票データの更新・新規症例分の確認が行われていた (2014 年は 14 例、2013 年は 36 例。2014 年入力率 17%前後)。しかしながら、厚生労働省担当課によると以降のデータ集計は行われておらず、2019 年度中に 2015 年以降データ更新を実施予定であるとのことで更新情報を得ることが出来なかった。非公式な情報としては、2016 年に 1 名の新規発症者 (成人?) の情報があり、さらに別の男性の新規発症者の伝聞情報も散見されたが、これらの情報はいずれも公式に確認出来ていない。

沖縄県内で把握出来ている SSPE 患者 (1994～2005 年発症) 15 名のうち、麻疹罹患年が分かっている 14 名について、1986～2005 年 10 年間全体の推計麻疹患者数 63,108 名 (95%信頼区間 18,754～111,915 名) のうち、流行時 (年) である 1990 年の流行では 16,500 人の推計麻疹患者数に対して SSPE の発症が 9 人 (麻疹 1,833 人に SSPE 1 人の発症)、1993 年の流行では同様に麻疹 12,000 人に SSPE 1 人の発症と分析された。この結果は、近年のドイツ (麻疹 1,700～2,200 人に SSPE 1 人。Schönberger K et al. 2013) や米国 (5 歳以下の児で麻疹 1,367 人に SSPE 1 人の発症、乳児では麻疹 609 人に SSPE 1 人の発症。Kristen et al. 2017) からの報告に近い。各論文で述べられたような積極的疫学調査による潜在的な症例掘り出しについて、方法論を含め、関係機関との調整を 2018 年度中の活動として検討したもののまだ道半ばであり確認調査を行うには至っていない。

② SSPE の診断基準についての研究：CSF 麻疹抗体価は EIA 法、SSPE 群: <0.20～453.1 (検出感度未満 1 名、境界域 1 名、上限以上 (>12.8) 24 名)、疾患対照群: <0.20～0.30 (検出感度未満 28

名、境界域 2 名)、HI 法、SSPE 群: <1~128 倍(検出感度未満 2 名)、疾患対照群: <1(検出感度未満 30 名)、NT 法、SSPE 群: <1~32 倍(検出感度未満 1 名)、疾患対照群: <1(検出感度未満 30 名)であった。相関係数は EIA 法と HI 法で 0.95 ($p<0.001$)、HI 法と NT 法で 0.99 ($p<0.001$)、EIA 法と NT 法で 0.94 ($p<0.001$) だった。ROC 曲線では各検査法の AUC は、EIA 法: 0.98、HI 法: 0.97、NT 法: 0.98 であった。EIA 法においては、カットオフ 0.4 以上で感度 0.93/特異度 1.0、0.3 以上で感度 0.97/特異度 0.97、0.2 以上で感度 0.97/特異度 0.93 であった。疾患対照群で境界域を示した 2 名の臨床診断は急性散在性脳脊髄炎であった。

サーベイランス、および福島県立医科大学小児科加療中の SSPE 患者の診断時の CSF IgG (EIA 価) は全て 12 以上であった。福島県立医科大学小児科加療中の SSPE 患者の経過中の CSF IgG はすべて 10 以上であった。検査会社では CSF 中 IgG (EIA 価) の基準値を、<0.2 を陰性、0.2-0.4 を判定保留、 ≥ 0.4 を陽性と定めている。検査会社に依頼された検体の CSF 中麻疹ウイルス抗体 IgG は、54.3% が陰性、13.4% が判定保留、32.3% が陽性であった。特に陽性例のうち 10.8% が 12 以上であった(測定範囲上限 12.8)。

③ SSPE の重症度についての研究：患者登録サイトを設置には、主治医と患者(家族)の両方から同意を得ることにより、調査票は内容によって、検査結果などは主治医に記載して頂き、情報提供に関する希望の有無等については患者(家族)に記載して頂く形をとる方法が良いことが分かった。

④ SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究：Family 1 では、ホモ変異 2 遺伝子 (*AQP12A*, *GSPT1*)、複合ヘテロ変異 7 遺伝子 (*AHNAK2*, *C17orf97*, *CELSR1*, *FER1L6*, *FRAS1*, *NEB*, *OBSCN*) を見出した。Family 2 では、ホモ変異 2 遺伝子 (*ADARB2*, *FAM171A1*)、複合ヘテロ変異 9 遺伝子 (*DDX51*, *DSPP*, *EP400*, *GOLGA5*, *MYOM2*, *MRO*, *TBC1D3*, *SPEN*, *VPS13A*) を見出した。Family 3 では、ホモ変異 2 遺伝子 (*LOR*, *RAX*)、複合ヘテロ変異 4 遺伝子 (*CACNAIS*, *CYLC2*, *EXOG*, *LRIG1*) を見出した。

3) PML

① PML のサーベイランスと臨床病態：平成 30

年度第 1 回 PML サーベイランス委員会(8 月)では 29 例、第 2 回 PML サーベイランス委員会(12 月)では 25 例の症例検討を行い、平成 30 年度 PML 病理小委員会では 8 症例の検討を行った。平成 31 年 1 月までに 146 件の PML 疑い症例(疑いや最終診断否定症例を含む)の症例登録が完了した。サーベイランスで使用する調査票を改訂し、新調査票を作成した。また、相談業務と登録業務を分離し、自治医科大学公衆衛生学を登録データ管理部門とした。各地域ブロック別に担当委員を配置し、事務局からの依頼および転送にて追加調査を行うシステムが検討された。全身性エリテマトーデス (SLE) を基礎疾患とした PML で、SLE の治療薬の一つであるヒドロキシクロロキン併用療法の有用性が報告された。

2016 年 12 月から 2018 年 8 月までの期間に収集された 75 例の患者情報が PML サーベイランス委員会で検討され、36 例が PML としてデータベースに登録された。PML として登録された 36 例の内、男が 16 例 (44%)、女が 20 例 (56%) だった。発病年齢の平均(標準偏差)は 62.5 歳 (15.3 歳) で、中央値は 66.5 歳だった。発病者の年次推移を観察すると、発病者は 2016 年が 15 例 (42%) で最も多く、2017 年の 12 例 (33%)、2015 年の 7 例 (19%) が続いた。発病者の居住地を都道府県別に集計すると、最も発病者が多かったのは東京都の 6 例 (17%) だった。岡山県の 4 例 (11%)、千葉県の 3 例 (8%) が続いた。診断の確実度は、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診断基準に基づく診断の確実度は、確実例が 32 例 (89%)、ほぼ確実例が 3 例 (8%)、疑い例が 1 例 (3%) だった。確実例とほぼ確実例で 90% 以上を占めていた。脳生検は 18 例 (50%) で、剖検は 3 例 (8%) で施行されていた。PML 発病者の基礎疾患は、HIV 感染症が 3 例 (8%)、血液疾患が 9 例 (25%)、MS が 3 例 (8%)、膠原病が 9 例 (25%)、人工透析が 3 例 (8%)、固形がんが 7 例 (19%) だった。血液疾患の内、4 例にリツキシマブ投与歴があった。また MS を基礎疾患に持つ 3 例全てにフィンゴリモドが投与されていたが、ナタリズマブを投与されていた症例はなかった。

平成 19 年 4 月から同 30 年 12 月現在までに、1,932 件の CSF 中 JCV の PCR 検査を実施した。被検者 1,627 名のうち 252 名の CSF において JCV-DNA を検出した。また、平成 28 年 4 月よ

り、検査受付時に主治医に対して本研究班の PML 疑い症例登録について説明し、PML サーベイランス委員会に主治医の連絡先を転送している。登録開始から平成 30 年 12 月現在までに、約 330 名の主治医の情報を同委員会に転送し、本研究班における PML サーベイランスを支援した。平成 30 年 1 月から 12 月までの 1 年間においては、220 件の検査を実施し、105 検体(陽性後のフォローアップ検査を含む)において JCV-DNA を検出した。同期間において当検査を実施した被検者 136 名のうち、44 名が CSF-JCV 陽性を呈し、新規陽性者として確認された。また、14 名の陽性者においては、民間検査会社での CSF 中 JCV 検査が実施されていたが、9 例が陽性と判定されておらず、当研究室での超高感度検査を実施することで JCV 陽性であることが判明した。平成 29 年 1 月から 12 月における実験室サーベイランスにおいて確認された CSF-JCV 陽性者 44 名の臨床情報を解析し、陽性者の年齢の中央値は 60.0 歳であり、男性が 59.0%であった。陽性者 44 名の基礎疾患の内訳は、①血液腫瘍系疾患 14 名(悪性リンパ腫、白血病等)、②HIV 感染症 8 名、③自己免疫疾患 5 名(SLE、MS 等)、④その他 10 名であった。加えて、70 代以上の高齢者を中心として、明らかな基礎疾患が認められない患者 7 名に JCV 陽性反応が認められた。

臨床的に PML が疑われ国立感染症研究所感染病理部に解析依頼のあった生検脳あるいは剖検脳ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)検体あるいは凍結検体で、平成 3 年から平成 29 年 12 月末までの全 113 例中、68 例で PML と確定された。なお平成 30 年は 13 例の検索依頼があり、7 例で PML と確定された。平成 30 年の 7 例については、脳生検検体からの解析が 4 例、剖検検体からの解析が 3 例で、PML 確定時の年齢は平均 62.3 歳であり、基礎疾患として血液系悪性腫瘍が 2 例、後天性免疫不全症候群が 1 例、特発性 CD4 陽性 T リンパ球減少症が 1 例に認められたが、MS でのナタリズマブあるいはフィンゴリモド使用症例は認めなかった。また、脳の組織学的検索で PML の確定に至った症例の中には、脳組織採取前の CSF からのリアルタイム PCR 検索において、JCV ゲノムが検出限界以下であったものも含まれていた。なお平成 30 年

は、検索依頼 13 例全例で PML 症例登録システムへの登録協力が得られた。

② PML の診療ガイドライン改訂のための研究: これまで徳島大学病院で経験した 5 症例を中心に、サーベイランスにおける確定症例も追加して MRI および PET 所見についての解析を行ったところ、5 症例のうち、4 症例が Tent 上の白質に異常信号を認め、1 症例では小脳に異常信号を認めた。背景疾患は、多発性骨髄腫、血管内リンパ腫症、サルコイドーシス及び胸腺癌であった。5 症例の内 2 例に非造影灌流 MRI である ASL 法が施行され、辺縁に高信号を認めた。また、2 症例に FDG-PET が施行され、病変の低集積を認め、1 例にメチオニン-PET が行われて低集積が認められた。経時的な画像所見の変化では、拡散強調像や FLAIR で皮質下白質から深部白質を中心に高信号を認め、次第に拡大や移動しながら、経時的に信号の緩徐な低下を認めた。信号低下に伴って、脳実質の萎縮傾向が増強した。造影では、ほとんど増強効果を認めないか、辺縁の淡い増強を認めた。

24 ヶ月以上フィンゴリモドの投与を継続されている 8 例からの血液検体 22 サンプルを解析したところ、リンパ球数、CD4 陽性 T 細胞数、CD4/CD8 細胞比はフィンゴリモド開始後に低下しており、欧米からの論文や九州大学からの報告と差はなかったが、CD8 細胞数に関してはフィンゴリモド開始前後で有意な差を認めなかった。さらにフィンゴリモド投与中に様々な理由で投与量を減量した患者について、フィンゴリモド開始後早期に減量された場合と 2 年以上の投与後に減量された場合のリンパ球数の影響も検討したところ、フィンゴリモド開始後早期に減量された場合比較的速やかにリンパ球数が回復するが、投与開始後 24 ヶ月以上経過後に減量された場合一部の患者ではリンパ球数の回復が抑制されていた。

7 例の非 HIV-PML で入院した症例の脳生検、あるいは剖検脳のサンプルを HE 染色、KB 染色、そして抗 VP1 抗体、抗 VP2/3 抗体、リンパ球表面マーカー(CD4、CD8、CD138、PD-1)の免疫染色を行った。発症時の平均年齢は 53.4 歳、脳サンプル採取までの平均期間は 4.7 ヶ月であった。4 例は改善して退院し(予後良好; GP)、3 例は悪化して死亡した(予後不良; PP)。病理学的解析

では CD4 陽性 T 細胞数、CD138 陽性細胞数が GP グループで有意に多く、CD4:CD8 比が維持されていた。回帰分析では、CD138 陽性形質細胞数と PD-1 陽性細胞数に強い相関性がみられた ($R^2=0.80$)。

ナタリズマブ関連 PML に関しては、製薬会社が公表している情報 (Biogen MedInfo. Available at <https://medinfo.biogen.com>) では、2018 年 9 月 5 日現在、全世界で約 261,000 名に投与されており、795 名の PML の発生 (MS: 792, クローン病: 3) が認められる。有病率は 4.17/1000 患者であり、死亡率は 24% である。フィンゴリモドは 2018 年 8 月 31 日現在、全世界で約 181,300 名に投与されており、23 名の PML の発生が認められる。有病率は 0.09/1000 患者であり、死亡率は 13% である。フィンゴリモド関連 PML に関しては国内で 4 名の発生があることが重要であり、一例の論文報告が出た (Nishiyama S, et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017)。また、15 名の PML 発生時のデータを用いたレビューも報告された (Berger JR, et al. *Neurology* 2018)。フマル酸は 2018 年 7 月 31 日現在、全世界で約 340,000 名に投与されている。PML は海外において本年、MS 患者に 1 名新たに発生し、計 20 名の PML 発生 (MS: 6 名、乾癬: 14 名) となった。ナタリズマブ関連 PML の MRI で特徴と示される punctate lesion は、フマル酸関連 PML の他、本年は SLE を基礎疾患とした PML 画像でも認められることが報告された (Ishii J, et al. *Intern Med* 2018)。治療に関しては、塩酸メフロキンやミルタザピンのほか、マラビロク (CCR5 阻害剤) 使用例が複数報告された。結果は PML-IRIS および PML に有効、無効ともに報告されている。

4) 診療ガイドラインの整備等

3 対象疾患の診療ガイドラインの原案を作成し、研究班班員の意見により改訂を行い、暫定版を作成した。暫定版を研究班 HP にて公開しパブリックコメントを求めた。

D. 考察

1) プリオン病

① プリオン病のサーベイランスと臨床病態：

サーベイランスと自然歴調査の連携によって、自然歴調査の登録症例数が増加した。しかし、

このサーベイランス事業では悉皆調査をめざしているが、主治医からの調査書の返書率、剖検率が低い。患者が転院を繰り返して追跡が困難となる事を防ぐよう工夫する。また、過去の調査票の電子化を進める。

sCJD 症例に対して、発症後に、慢性硬膜下血腫の手術を行った事例が報告された。当該病院に関して、手術器具の滅菌条件の確認が行われた。ウォッシュャーディスインフクターとして、サクラ精機の WUS-3100 が使用されていたが、サクラ精機に問い合わせ、熱水処理が 93 度 10 分行われており、感染予防ガイドラインに準拠している事が確認された。CJD 症例のルンバールに関しての問い合わせがあった。ルンバールで使用した圧棒がガラス棒であり、当該症例後も、別の症例で使用していたとの事であった。同様のケースに関しては、過去にもインシデント委員会で協議された事があり、CSF が逆流する事は考えにくいため、このようなケースは、インシデントには該当しないという結論であった。従って、本症例も、インシデント事例ではない事が確認された。

脳外科手術歴のある症例では、無い症例と比較して脳波上の PSD の頻度が少なかった。以前の我々の研究では、MMiK 型 CJD を呈するプラーク型 dCJD 症例では脳波上の PSD の頻度が少なく、本研究の脳外科手術歴のある症例の特徴と類似していた。27 例の脳外科手術歴のある症例中の 5 例で脳波上の PSD を認めず、それらは全例プリオン蛋白遺伝子コドン 129MM であった。その 5 例中 3 例で剖検が行われ、2 例は MM2 型 sCJD で、1 例は以前に報告した MMiK 型 CJD であった。MMiK 型 CJD 症例の頭部 MRI では、両側視床に DWI で高信号を認めた。剖検が行われていない 2 例中 1 例でも両側視床に DWI で高信号を認めた。

② プリオン病の診断基準についての研究：今回開発した MRI 拡散異常域自動定量化手法ソフトウェアによって、複雑な高度画像処理を意識せず、プリオン病早期病変の自動検出と定量評価を極めて平易に実施することが可能となった。DWI は、元来基本画質が不良でアーティファクトや歪みも大きいため、通常的手法ではプリオン病早期病変の客観的評価が極めて困難である。今回開発したソフトウェアの普及を図ることで、正確で平易な自動定量解析を多くの施設で実施

し、早期診断精度の向上を達成することが期待される。

GSS の疫学的特徴を検討し、日本における GSS 患者の九州偏在が示された。また九州発症の GSS 患者の臨床特徴は典型例が多く、他の地域発症 GSS では非典型例を示す頻度が高く、CSF タウ濃度も高値を示した。両者の遺伝的背景や環境因子の違いと関連する可能性がある。

ヨーロッパより報告された MM2 視床型 sCJD 13 症例の臨床症候および検査所見の報告 (Abu-Rumeileh S, et al. *Ann Neurol* 2018) と比較したところ、ヨーロッパの MM2 視床型症例は女性が 53.8% と女性の方が多く、1 例の女性以外の 8 例が男性であった我が国の症例と異なっていた。また、発症から死亡までの期間も我が国の 19 ヶ月 (13-30 ヶ月) に比べて 30 ヶ月 (7-96 ヶ月) とヨーロッパの方が長かった。脳波上の PSD、頭部 MRI の異常信号、CSF 14-3-3 蛋白やタウ蛋白の異常の頻度が低いことは我が国およびヨーロッパの共通した特徴であった。また、我が国の症例の 80% で両側視床の脳血流または糖代謝の低下を認めたが、ヨーロッパの症例でも 71.4% で両側視床の低下を認めていた。

プリオン病の病理解剖が困難である理由として、多くの患者は急性期病院でなく、長期入院が可能な療養型施設や在宅で死亡することがあげられる。そういった施設での病理解剖は不可能であるが、実際は病理解剖を希望されている場合もある。一方、感染性の理由から、病理解剖自体を医療サイドが拒否することも多い。そういった中で、病理解剖を施行し、リソースを構築するためには、主治医、ご家族との関連を構築することが重要である。今後も、定期的に連絡をとりながら、患者さんが亡くなられた際に、すみやかにご遺体を搬送して病理解剖を施行する体制を構築し、病理解剖例の極めて少ない本邦において、剖検症例数の向上を目指すことが重要である。また、リソースを試料として、研究者へ提供をすることも重要で、症例も蓄積されたことから、徐々に提供が始まっている。プリオン病のリソース構築の過程で、網膜を蓄積していることも特徴であり、多数例の検討において、孤発性、遺伝性ともに網膜にプリオンが沈着していることも報告するなど、本研究班によるリソース構築の効果がみられている。

③ プリオン病の重症度及び治療法最適化についての研究：100 例のプリオン病剖検症例の解析では、MM1+2 型の症例では、1 型 PrP と 2 型 PrP の混在程度は症例によって様々だった。少量の凍結サンプルを解析するウエスタンブロット解析よりも、広範に病変を観察可能な病理学的検索の方が混在例の診断に有用と思われる。また、sCJD の MM 型症例においては、ウエスタンブロット解析で Type 2 PrP^{Sc} と判定されても、視床型か皮質型か皮質+視床型かは神経病理所見を見ないと判定できなかった。

③ プリオン病の診療ガイドライン改訂のための研究：現時点での感染実験の結果は、フランスの成長ホルモン製剤投与後 CJD はすべて V2 プリオンとして矛盾しないという結果である。途中経過ながら、今年度の感染実験の結果と、2017 年報告された英国での成長ホルモン製剤による CJD の報告から M1 プリオンに相当する症例はごく少なく、ほとんどの症例が V2 プリオン感染であることが明らかとなった。成長ホルモン製剤も硬膜もヨーロッパの CJD がその感染源である。我が国の硬膜移植症例は 70% が M1 プリオン、30% が V2 プリオンとヨーロッパの sCJD の頻度とほぼ同じ頻度である。しかし、成長ホルモン製剤による医原性 CJD では、この頻度を反映せず圧倒的に V2 プリオンが多いことが明らかになりつつある。成長ホルモン製剤と硬膜の違いは、その使用 (投与) 場所である。成長ホルモン製剤は、筋肉内注射か皮下注射という末梢ルートからの投与であるのに比較して、硬膜は頭蓋内で直接使用されれば脳内投与と考えてよい。今年度は、さらに V2 プリオンと M1 プリオンの感染性を末梢ルートによって感染成立の比率を比較した。圧倒的に V2 プリオンの感染が成立しやすいことが明らかとなった。

孤発性プリオン病患者における感染性プリオンは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。末梢臓器におけるシード活性を正確かつ定量的に評価し、患者臓器や生体サンプルの取り扱いにおける危険性を

正しく評価することが今後可能になる。患者検体数を増やし、またサブタイプごとにデータを収集する必要がある。

2) SSPE

① SSPE のサーベイランスと臨床病態：平成 24 年の本研究班の調査と同様に、全国のサーベイランス調査を神経疾患の成人および小児の専門診療科に対して郵送での調査を行った。65%の回答を得ることができた。把握することができた患者数は 66 名で、前回の調査結果 81 名と比較してやや減少をしていた。過去の調査結果と比較しても、調査方法は異なるが 1990 年の 151 名(二瓶等)、2003 年の 125 名(中村等)、さらに今回と基本的に同じ方法での本研究班での調査である 2007 年の 118 名(細矢等)と比較して漸減傾向にあると考えられた。調査時の年齢については、調査とともに平均年齢が上昇している傾向が認められた。前回の調査以降の発症者について回答を求めたところ 7 名の新規発症者の報告が得られた。2012 年以降も、新規発症がまだ持続していることがうかがわれた。注目すべき点として、調査時の年齢は 15 歳から 31 歳であり、SSPE の発症年齢としては高い傾向にあり、乳幼児期の麻疹罹患後とすると 1990 年代を中心とした麻疹罹患に引き続く SSPE の発症と想定された。新規発症の 7 名のうち 5 名が関東の医療施設からの報告であり、今後二次調査で一次麻疹の罹患時の状況などについて調査する必要がある。本研究班での 2012 年のサーベイランス調査では、2007 年の調査以降の発症例数を質問し、15 例が報告されている。6 年間で 7 名の新規発症であり、新規発症は年間 1 名程度と漸減傾向にあった。

わが国では体系的・網羅的に SSPE 新規発生を把握する仕組みがない。SSPE に関する特定疾患治療事業データに関する個人票データは診療や家族支援等の基礎データとして有用であり、事業の継続、及び入力率低下の現状や理由についての分析が重要である。

我が国の SSPE 発症率は、最近の海外の報告にほぼ匹敵、あるいはそれよりも高い発生頻度となる結果である。流行ごとに発生頻度が異なっている要因の分析が必要である一方、制限について十分考慮する必要がある。すなわち、分

母となる麻疹患者数推計精度について、麻疹患者報告はあくまで臨床診断であること、推計の元となる麻疹患者数報告が保健所ごとであること、幾つかの年次では推定の近似が良くないこと(信頼下限が定点報告数より低く推定されている部分がある)について、さらに検討を行う必要がある。分子となる SSPE 患者の発生数に関する情報については、沖縄県内における調査・協力体制の再確認を行い、同県内における積極的症例探査(確認調査)方法に関する協議と実施を、未診断の「亜急性経過を辿った脳炎」を含めた調査として実施したい。その際に含めるべきは、1990 年流行(29 年経過)、1993 年流行(26 年経過)、1999 年流行(20 年経過)の各流行における患者数であるとともに、2000 年以降の発症例(未検査症例については検査の実施を含めることが出来るか検討中)の把握が重要である。基本はアンケート調査になるものと考えられるが、追加調査の体制整備には大きな負荷がかかる可能性があるため、この負荷を少なくどのように実施すべきかが次年度の課題である。

② SSPE の診断基準についての研究：CSF 麻疹抗体価は、EIA 法では SSPE 群の多くが測定上限を超える高値であったが、陰性～境界域が少数おり、臨床経過により再検査が必要と考えられる。また今回は急性散在性脳脊髄炎で境界域を示す症例が含まれていたが、MS で CSF 麻疹抗体価が軽度の上昇を示すという報告があり、CSF IgG が上昇する疾患の偽陽性に注意してカットオフ値を決定する必要があると考えた。

サーベイランス例と福島県立医科大学小児科加療中の SSPE 患者の診断時、経過中 CSF IgG(EIA 価)はすべて 10 以上であった。検査会社に依頼された検体の患者背景は不明であるが、陽性例のうち CSF IgG(EIA 価)10 以上の検体は SSPE 患者由来と推察される。

③ SSPE の重症度についての研究：必要書類や登録サイトのデザインなどの準備は問題なく行えると考えられるが、運営方法が課題となる。毎年更新していくためには、個人情報漏洩しないシステム作りが必要であり、経費も課題となって来る。

④ SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究：家系ごとのエキソーム解析で見出されたこれらの遺伝子(コードする蛋白の機能が不明の

ものも含む)と昨年度に報告した *CCDC150* 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。

3) PML

① PML のサーベイランスと臨床病態：新 PML サーベイランスシステムでは多数の症例情報の収集が可能となり、解析が可能となった。また、*SLE* を基礎疾患とした PML ではヒドロキシクロロキン併用療法が有用である可能性があり、今後の症例蓄積が期待される。

当研究班の PML サーベイランスは PML 患者数の規模が限られる反面、詳細な臨床情報をリアルタイムで収集することができるという利点を有する。また、PML 患者だけでなく被検者全体の情報が集積されるため、基礎疾患や性別といった様々な角度から PML 発生の背景を解析することが可能である。平成 30 年度の実験室サーベイランスにおいては、平成 28 年度に導入した超高感度 PCR 検査を継続した。本法は下限値 10 コピー/mL までの JCV-DNA を検出することが可能である。これまで用いられてきた同検査の検出下限値は 200 コピー/mL 程度であり、PCR において微量のシグナルが検出されたにも関わらず、陽性判定に至らないケースが散見された。超高感度 PCR 検査系を用いることで CSF 中の極微量の JCV-DNA を確実に検出することが可能となり、より多くの CSF-JCV 陽性者の確認に繋がっている。また、近年では、コマーシャルベースの CSF 中 JCV 検査において陰性と判断された検体が、当研究室における超高感度検査によって陽性を呈するケースが珍しくない。併せて、民間検査会社において CSF 中 JCV 検査が実施された後、当研究室に超高感度検査が依頼されるケースが増えている。CSF 中 JCV の超高感度検査は、その工程において熟達した作業者が手作業で検査を行う必要があるため、検査の自動化が困難である。一方、民間企業の CSF 中 JCV 検査はハイスループット化がなされており、迅速性や簡便性において利点を有する。近年では、PML が疑われた場合にコマーシャルベースで迅速検査が実施された後、当研究室に確認検査もしくはフォローアップ検査が依頼されるケースが目立っている。つまり、より多くの PML

疑い患者について民間検査会社でスクリーニングが実施された後、超高感度検査を目的として当研究室に症例情報が集積されるフローが考えられる。この現状は、本研究班における PML サーベイランスの効率化において有用であると考ええる。本年度の実験室サーベイランスにおいては、血液疾患や HIV 感染症、自己免疫疾患を有する患者を中心として CSF-JCV 陽性者が認められた。これらの傾向は日本国内における PML に特徴的なパターンであることが推察された。しかし、本年度においては CSF-JCV 陽性者 44 名のうち 7 名において明らかな基礎疾患が認められず、例年とは異なった特徴が観察された。これらの患者について、主治医から提供された臨床情報を解析したところ、7 名中 6 名が 68 歳以上の高齢者であり、5 名が脳生検もしくは民間検査会社における CSF 検査において JCV 陽性を呈していた。免疫抑制を伴う明確な基礎疾患が認められない高齢者における PML について、そのリスクの分析ならびに臨床へのアナウンスが重要である。

国立感染症研究所感染病理部で病理学的に検索された PML 症例のレビューは本邦における PML の疫学的背景を反映するもので、臨床調査において重要な情報になると考えられた。また組織学的に診断確定された PML 症例の中には、脳組織採取前の CSF 検索において JCV ゲノムが検出感度以下であった症例も認められたが、CSF 検査で陰性とされたため脳生検に至った症例が多く含まれたこと、また、CSF の採取時期や病変部位との関係等の要素が関与する可能性が考えられた。

② PML の診療ガイドライン改定のための研究：PML の診断には MRI が多く用いられ、中でも FLAIR と SE 法 T2 強調像が有用とされている。PML の典型的な画像は、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、通常、浮腫や mass effect を示さず、白質方向の辺縁は不鮮明、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、微小嚢胞病変 (milky way appearance) や空洞化を伴う病変もある、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。また、DWI での高信号は急性や活動性の脱髄を反映する所見と考えられ、慢性的な

MS の病変と新規 PML 病変の鑑別に役立つ。FDG やメチオニンの代謝は病変では低下している。一方で PML の治療に伴う免疫再構築 (IRIS) が生じた場合には、造影による増強効果や mass effect を伴うことが多く、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。

フィンゴリモドを長期投与してもリンパ球数の変動はあまりなく、投与初期同様の値を推移している。しかし、フィンゴリモド投与を 2 年以上継続した場合、フィンゴリモド減量後のリンパ球数回復が抑制されている患者が海外文献と比較しても日本人のほうが多いと考えられる。これはフィンゴリモドの蓄積効果による可能性がある。

CSF 中の JCV 量、CD4・CD8 陽性細胞によりコントロールされた炎症反応、形質細胞数が PML の予後に関連していた。さらに、CD138 陽性の制御性形質細胞が PD-1/PD-L1 免疫チェックポイント系を介して過度の炎症反応の拡大を抑制している可能性が考えられた。

ナタリズマブ、フィンゴリモド、フマル酸といった病態修飾療法関連 PML は世界的に増加の傾向であり、本邦においても、MS をはじめ、それらの薬剤を使用する医師は十分な注意が必要である。フマル酸関連 PML は本邦では発生していないが、2018 年は海外において 1 例の追加報告があった。本邦でもフィンゴリモドからの切り替えが多く留意が必要である。Punctate lesion はナタリズマブやフマル酸といった病態修飾療法関連 PML のみでなく、他の非 HIV-PML でも認められる可能性がある。マラビロク (CCR5 阻害剤) の効果はまだ評価が定まっていないと考える。

4) 診療ガイドラインの整備等

3 対象疾患それぞれの「診療ガイドライン 2020」の原案を作成し、研究班班員の意見により改訂を行い、暫定版を作成した。暫定版を研究班 HP にて公開しパブリックコメントを求めた。

E. 結論

1) プリオン病

プリオン病サーベイランス調査と自然歴調査の連携により、サーベイランス事業の質が改善するとともに、自然歴調査の登録症例数が著増

した。二次感染予防リスクのある 17 事例をフォローアップしているが、これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。sCJD 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。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。プリオン病の DWI 早期病変の自動検出に関する種々の独自解析手法の一つの実行ファイルとしたソフトウェアを開発することで、プリオン病早期病変を平易に定量評価することが可能となった。本手法は、早期プリオン病の診断指標の一つとして有望と思われた。九州発症の GSS 者の臨床特徴と臨床マーカーの特徴を明らかにした。MM2 視床型 sCJD はそれ以外の sCJD 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、CSF 14-3-3 蛋白の陽性頻度、CSF タウ蛋白の陽性頻度が低かった。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。プリオン病の病理解剖と、リソース構築が継続できた。リソース構築には、多職種や多くの施設との共同体制が不可欠であり、同時にプリオン病に関して様々な医療関連職種や家族へも啓発をすることが重要である。リソース構築による研究成果も得られると同時に、新規遺伝子変異症例も確認できた。Type 1 PrP と Type 2 PrP の混在例における最終的なタイピングは、臨床所見、病理所見、PrP 遺伝子解析結果、ウエスタンブロット所見を総合的に検討して判定する必要があると思われた。dCJD と比較して、成長ホルモン製剤投与後 CJD では圧倒的に V2 プリオン感染の比率が多い。また、末梢ルートでの感染性を直接チェックすると V2 プリオンの感染成立が M1 プリオンと比較して高いことが明らかとなった。各種末梢臓器にも認められる微量なプリオンシード活性を正確に定量的に評価するには、希釈サンプルを N=8 以上用いて RT-QUIC を行い、陽性率を求める必要がある。

2) SSPE

SSPE 患者について全国調査を実施した。把握された患者総数は 66 名で、過去の調査結果と比較して漸減傾向にあることが示された。患者の平均年齢は 29 歳であり、罹病期間の長期化と、平均年齢の上昇が認められた。2012 年以降の新規発症は 7 名と報告され、依然として SSPE の発症が持続している状況であった。SSPE に関して、2018 年末現在で、2016 年 5 月 19 日以後のデータは得られず、2014 年までの特定疾患治療事業データが現時点で最新のものである(2014 年入力率 17%前後)。個人票のデータは有用であり、今後も情報の把握を行う方針であり、診療や家族支援等の基礎データとして、入力率の更なる向上に向けたポイントの明確化と分析の継続が重要である。沖縄県の SSPE 発症割合は本研究における暫定情報として麻疹 1,833 人に SSPE1 人の発症と推定されており(1990 年における沖縄県内流行)、数値を確定するための確認調査を準備中である。CSF 麻疹抗体価は、EIA 法では SSPE 群のほとんどは測定上限を超える高値だが、陰性～境界域が少数おり、臨床経過により再検査が必要と考えられる。SSPE 診療ガイドラインの診断基準に CSF 麻疹 IgG (EIA 価) 10 以上を加えることを提唱する。SSPE の患者登録サイトを設置することにより、SSPE の全体像や病態の把握が可能となると考えられる。SSPE 患者とその両親の家系ごとのエキソーム解析を行い、新たに 20 個の SSPE 疾患感受性候補遺伝子を見出した。

3) PML

PML サーベイランス委員会による症例登録システムを確立し、より有効な症例情報収集が可能となった。CSF 中の JCV-DNA の超高感度 PCR 検査を継続し、より早い段階での PML の診断に貢献した。形態学的検索と遺伝子検索を併用した、脳組織検体の病理学的解析により、68 例の PML を診断した。PML の画像所見と特徴をまとめ、代謝や血流の変化も明らかにした。フィンゴリモドを長期投与している場合、一部患者では過量投与になっている可能性がある。PML の予後には CSF 中の JCV 量、CD4・CD8 陽性細胞によりコントロールされた炎症反応、形質細胞数が関与している。疾患修飾療法関連

PML(ナタリズマブ、フィンゴリモド、フマル酸)の最新情報を収集した。

4) 診療ガイドラインの整備等

3 対象疾患それぞれの「診療ガイドライン 2020」の原案を作成し、研究班班員の意見により改訂を行い、暫定版を作成した。暫定版を研究班 HP にて公開しパブリックコメントを求めた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(主要論文のみを下に示す。発表の詳細は分担研究報告を参照のこと)

- 1) Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S, Kitamoto T. A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein. *Brain Pathol* 29:155-163, 2019.
- 2) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid- β 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion* 12:315-319, 2018.
- 3) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schoenberger LB. Update. dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease-Japan, 1975-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 67:274-278, 2018.
- 4) Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N. Prion-like seeding of misfolded α -synuclein in the brains of dementia with Lewy body patients in RT-QUIC. *Mol Neurobiol* 55:3916-3930, 2018.
- 5) Taguchi Y, Lu L, Marrero-Winkens C, Otaki H, Nishida N, Schatzl HM. Disulfide-crosslink scanning reveals prion-induced conformational changes and prionstrain-specific structures of the pathological prion protein PrPSc. *J Biol Chem*

- 293:12730-12740, 2018.
- 6) Taguchi Y, Lu L, Marrero-Winkens C, Otaki H, Nishida N, Schatzl HM. Correction: Disulfide-crosslink scanning reveals prion-induced conformational changes and prion strain-specific structures of the pathological prion protein PrP^{Sc}. *J Biol Chem* 293:14925, 2018.
 - 7) Miyazaki Y, Ishikawa T, Kamatari YO, Nakagaki T, Takatsuki H, Ishibashi D, Kuwata K, Nishida N, Atarashi R. Identification of alprenolol hydrochloride as an anti-prion compound using surface plasmon resonance imaging. *Mol Neurobiol* 56:367-377, 2019.
 - 8) Iwasaki Y, Imamura K, Iwai K, Kobayashi Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of non-plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease presenting with extensive amyloid- β deposition. *Neuropathology* 38:549-556, 2018.
 - 9) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsy case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with early disease pathology. *Neuropathology* 38:638-645, 2018.
 - 10) Iwasaki Y, Hashimoto R, Saito Y, Aiba I, Inukai A, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with pathology of Wernicke encephalopathy. *Prion* 13:13-20, 2019.
 - 11) Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol*, 153:207-218, 2018.
 - 12) Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B. PrP^{res} deposition in the retina is a common finding of sporadic, familial and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob diseases(CJD). *Acta Neuropathol Commun* 6:78, 2018.
 - 13) Ishizawa K, Mitsufuji T, Shioda K, Kobayashi A, Komori T, Nakazato Y, Kitamoto T, Araki N, Yamamoto T, Sasaki A. An autopsy report of three kindred in a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease P105L family with a special reference to prion protein, tau, and β -amyloid. *Brain Behav* 8:e01117, 2018.
 - 14) Miyake K, Hara T, Oshima E, Kawada K, Ishizu H, Yamauchi Y, Satoh K, Kitamoto T, Takenoshita S, Terada S, Yamada N. Creutzfeldt-Jakob disease with Alzheimer pathology, presenting with status epilepticus following repeated partial seizures: a case report and literature review. *BMC Neurol* 18:54, 2018.
 - 15) Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol* 153:207-218, 2018.
 - 16) Teruya K, Nishizawa K, Oguma A, Sakasegawa Y, Kitamoto T, Doh-Ura K. Intermolecular crosslinking of abnormal prion protein is efficiently induced by a primuline-sensitized photoreaction. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 1863:384-394, 2019.
 - 17) Ishiki A, Harada R, Kai H, Sato N, Totsune T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Furumoto S, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Kudo Y, Yanai K, Furukawa K, Okamura N, Arai H. Neuroimaging-pathological correlations of [¹⁸F]THK5351 PET in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol Commun* 6:53, 2018.
 - 18) Kobayashi A, Qi Z, Shimazaki T, Munesue Y, Miyamoto T, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Yamashita T, Miyoshi I. Ganglioside synthase knock-out reduces prion disease incubation time in mouse models. *Am J Pathol* 189:677-686, 2019.
 - 19) Wang Z, Yuan J, Shen P, Abskharon R, Lang Y, Dang J, Adornato A, Xu L, Chen J, Feng J, Moudjou M, Kitamoto T, Langeveld J, Appleby B, Ma J, Kong Q, Petersen RB, Zou WQ, Cui L. In vitro seeding activity of glycoform-deficient prions from variably protease-sensitive prionopathy and familial CJD associated with PrP^{V180I} mutation. *Mol Neurobiol* 35:55-58, 2019.
 - 20) Kinoshita H, Nakamichi K, Lim CK, Takayama-Ito M, Wang L, Iizuka I, Kurane I, Saijo M. A loop-mediated isothermal amplification assay for the detection and quantification of JC polyomavirus in cerebrospinal fluid: a diagnostic and clinical

management tool and technique for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Virology* 15:136, 2018.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

- 1) 発明の名称：プリオン病治療薬
出願人：国立大学法人長崎大学
発明者：石橋大輔, 西田教行
出願番号(出願年月日)：特願 2018-177224
(2018.9.21)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし