

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
令和元年度 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(脳神経内科学) 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。MRI 拡散強調画像による診断能向上、MM2 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)の診断基準案の作成、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、硬膜移植後 CJD の頭部 MRI 拡散強調像の検討、プリオン病剖検体制の最適化、MM2 型孤発性 CJD 長期経過例の検討、致死性家族性不眠症症例の大脳皮質の異常プリオン蛋白の型の検討、パラフィン包埋組織からの異常プリオン蛋白検出法の検討を報告した。(2) SSPE：平成 30 年度に行った SSPE の全国調査の二次調査を行い、現在診療している SSPE 症例の情報を収集し検討した。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罹患 1,833 人に SSPE1 人の発症と推定された。SSPE に対するリバビリン治療に関する全国調査及び SSPE の患者レジストリ作成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による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 13 年間に 296 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」を発刊した。

### 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	坪井義夫	福岡大学医学部神経内科学教室 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	北本哲之	東北大学大学院医学系研究科 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	濱口 毅	金沢大学附属病院脳神経内科 講師
齊藤延人	東京大学医学部附属病院脳神経外科 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
岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所 准教授	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
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	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	国際医療福祉大学福岡保健医療学部医学検査学科 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 部長
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学総合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

本領域のエキスパートの臨床医、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)。

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)。現在使用されている診断基準では臨床診断が困難な MM2 型 sCJD の臨床像の検討と MM2 皮質型 sCJD 診断基準案の提案を行った(山田、濱口)。Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(GSS)の集積地である九州の臨床疫学調査を行った(坪井)。dCJD の頭部 MRI DWI 像の検討を行った(山田)。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：精神症状で発症し、急速進行性の認知機能障害を呈した 40 歳代発症の MM1 孤発性 CJD の長期経過例の検討を行った(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：致死性家族性不眠症(FFI)症例の大脳皮質で典型的な海綿状変化を呈し免疫染色でシナプス型の異常プリオン蛋白質を呈する部位の異常プリオン蛋白の型を検討した(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、パラフィン包埋組織からのプリオン検出法の基礎検討を行った(西田)。

## 2) SSPE

① SSPE のサーベイランスと臨床病態：平成 30 年度に行った SSPE の全国調査で患者を現在診療していると回答のあった 55 施設に郵送による二次調査を実施した(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：トルコ共和国で SSPE の診断に使用されている Medizinische Labordiagnostika AG (Euroimmun,

Germany)の ELISA kit を用いてわが国の SSPE 症例およびコントロール例の脳脊髄液および血清の麻疹特異的 IgG, total IgG, albumin から relative CSF/serum quotient (CSQ<sub>rel</sub>) を算出した(長谷川)。SSPE の診断基準の策定を最終的な目的として、麻疹 EIA 価の髄液血清抗体比について検討した(細矢)。

③ SSPE の重症度についての研究：調査用紙を作成し、熊本大学大学院生命科学研究部での倫理委員会の審査で承認を得、SSPE に対して新規にリバビリン治療を実施した施設に、転帰、現在の治療状況、予防接種歴、麻疹罹患歴、発症時期と初発症状、診断時期と症状・病期(Jabbour 分類による)・検査結果、治療開始時期と症状・病期・検査結果、リバビリン治療を開始した経緯、倫理委員会承認の経緯、リバビリン投与方法、髄液中リバビリン濃度、症状・病期の経過と検査結果の推移、治療効果、治療経過中に見られた有害事象、有害事象に影響を及ぼした他の要因、併用薬、その他について調査を行った。また、亜急性硬化性全脳炎の患者レジストリについて登録方法を検討し、必要書類を作成した(野村恵子)。

④ SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究：平成 30 年度に抽出した SSPE に対する疾患感受性候補遺伝子についてフィリンピン人 SSPE 症例 60 名で検討を行った(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令和元年度は 3 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～令和元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 (FTY) 関連 PML のわが国での発症例報告後の多発性硬化症 (MS) 患者の治療薬選択の推移について検討を行なった(高橋和也)。脳脊髄液中の JCV DNA 陽性であるが頭部 MRI で病変を認めなかった症例の剖検脳の検討を行った(三條)。診療ガイドライン改訂のために、2018 年 11 月から 2019 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」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、2020 年 2 月現在 7,483 件の登録を得、3,755 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目指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いないと言えなかった。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、2020 年 3 月までに 1,000 名を超えている。サーベイランス委員会での紙資料を減量するため、また今後の調査票の電子化データベースに役立てるために、クラウド上に調査票を蓄積し、サーベイランス委員会をペーパーレスで行う取り組みをし、2019 年 2 月からの委員会はペーパーレスで施行している。

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、令和元年度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。この例は CJD 発症後に、慢性硬膜下血腫の手術を行った事例で、当該病院に関して手術器具の滅菌条件の確認を行い、感染予防ガイドラインに準拠していない箇所を認めた。従って、本事例は、インシデント事例と判断し、当該病院の訪問調査を行った。継続して、フォローアップ支援の対応中である。また、その他に 2 例についてインシデントの可能性について検討を行った。1 例目は、CJD 疑い患者に対して、発症 11 か月前に、正常圧水頭症疑いで VP シャント術が行われた事案に関して、協議した。当該手術の手術機器の滅菌条件を確認すると、ほとんどすべて感染予防ガイドラインに準拠されていることが確認された。一つだけ、バーホールエコーのみ、ガイドラインに準拠しない条件で滅菌されていたが、当該手術で使用していないことが確認された。以上より、本事案は、インシデント事案ではないと判断された。もう 1 例は、1980 年台に、髄膜腫手術に対して、Lyodura が使用された症例で、最近、髄膜腫が再発したために、手術を行う予定で、問い合わせがあった事案が協議された。当初、オートクレーブ滅菌出来ない、CUSA を使用して、腫瘍吸引する予定であった。しかし、本症例は、他の病院に移り、CUSA を使用せず、腫瘍摘出術を行った。出血量が多く、輸血を行ったが、神経所見は改善して独歩退院をする事ができた。

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を高精度かつ平易に安定して定量評価することが可能となった。

WHO または EU 診断基準では、MM2C sCJD9 例中 4 例、MM2T sCJD10 例中 8 例は存命中に sCJD と診断出来なかった。他の病型の sCJD と比較すると、MM2C sCJD は罹病期間が長く、頭部 MRI の拡散強調画像(DWI)で大脳皮質のみに高信号を認める例が多かった。MM2T sCJD も罹病期間が長く、脳波、脳脊髄液、頭部 MRI とともにプリオン病で見られる異常所見を認めなかった。MM1+2C/MV1+2C sCJD は、脳波、脳脊髄液、頭部 MRI において他の病型の sCJD とほぼ同等の頻度でプリオン病診断で使用している異常所見を認めた。MM2C sCJD の新しい診断基準として、1.進行性の認知症、2.PrP 遺伝子に変異がなく、コドン 129 多型が MM、3.頭部 MRI 拡散強調画像で大脳皮質のみに高信号を認める、4.発症 6 ヶ月後の時点で、a.ミオクロオヌス、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を、頭部 MRI が行われなかった MM2T sCJD 1 例を除く今回検討した全症例(全 861 例：MM2C sCJD 9 例、MM2C sCJD 以外 852 例)に適用したところ、MM2 皮質型の診断感度 88.9%、特異度 98.5%であった。

九州北部と九州南部では GSS の臨床症状に若干の違いがみられた。九州で発症した GSS 症例と九州外の発症した GSS 症例を比較すると、九州外の例は CJD 型の臨床経過を示す患者が多く、脳脊髄液総タウ濃度が高値を示す症例が多かった。

1999 年 4 月より 2018 年 2 月までに dCJD と判定された症例は 96 例であった。移植部位に関する情報と DWI 画像を収集できた 11 例について解析を行った。8 例は非プラーク型で、3 例はプラーク型であった。11 例(男性 7 例、女性 4 例)の発症時年齢は 41 歳(中央値)(分布：26–76 歳)、移植時年齢は 19(10–53)歳、移植から発

症までは 22(16–29)年であった。発症から DWI 撮影までは 3(1–22)ヶ月であった。非プラーク型では発症後 2.5(1–5)ヶ月で初回の頭部 MRI が撮影された。大脳皮質や基底核に DWI 高信号が認められ、7 例で移植された側と DWI 高信号が優位であった側が一致していた。視床に高信号を認めた症例はなかった。経時的な MRI では、急速に両側の大脳皮質や基底核に高信号の拡大する所見が認められた。プラーク型では発症後 10(7–24)ヶ月で初回の頭部 MRI が撮影され、非プラーク型の症例よりも有意に遅かった( $p=0.012$ )。1 例では帯状回や基底核、視床に高信号が認められたが、1 例では基底核のみで、1 例では初回の画像で明らかな高信号は認められなかった。プラーク型の経時的画像では異常信号は視床や基底核に限局していた。

令和元年度に 9 例の剖検が追加され、凍結脳組織を含めたプリオン病のリソースは 67 例となった。このリソースを用いて 3 編の英文論文を報告した。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)をルーチンで行うことを継続し、病理標本の質的な面も安定して準備できるようになった。療養型施設等からも病理解剖同意を取得できるようになった。ご遺体の搬送による病理解剖は、静岡、茨城からの依頼も増加し、すでに、今後、搬送を行って病理解剖を担当することが決定した施設もある。昨年度報告した、網膜の採取もほぼ全例で施行できるようになった。

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：40 歳代で発症し、無動性無言状態で長期延命した MM1 型 sCJD の自験例について、神経学的所見や臨床所見、画像所見の経時変化を観察し、PrP 遺伝子およびプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析結果、病理学的所見も加えて検討した。症例は死亡時 51 歳の男性で、プリオン病の家族歴はない。48 歳時に精神症状で発症し、急速進行性の認知機能障害を呈した。発症 1 ヶ月後にはミオクロオヌス、脳波での周期性同期性放電、MRI・拡散強調画像(diffusion-weighted image; DWI)で大脳皮質、基底核に高信号を認め、CJD が疑われた。髄液の総タウ蛋白、14-3-3 蛋白、RT-QuIC(real-time quaking-induced conversion)はいずれも陽性だった。PrP 遺伝子解析では変異を認めず、コドン

129 多型は Met/Met、コドン 219 多型は Glu/Glu だった。DWI での高信号域は、経過とともに拡大、進展、消退し、MRI 上は次第に白質病変が出現し、脳萎縮が進行した。発症 2 ヶ月で無動性無言状態に至ってからは、経管栄養が施行され、胃瘻造設後は安定した全身状態が 2 年以上続いた。頸部後屈、四肢屈曲拘縮肢位を呈し、中枢性呼吸不全のため全経過 30 ヶ月で死亡した。末期まで対光反射、嚥下反射、咳嗽反射は保たれていた。脳重は 960g。肉眼的に大脳皮質・白質、線条体、視床内側核、小脳皮質・白質は高度の萎縮を呈していたが、淡蒼球や視床外側核、固有海馬、小脳歯状核の萎縮は目立たなかった。脳幹部は橋底部の萎縮と錐体路変性が見られたが、全体的には萎縮は相対的に軽かった。組織学的には、大脳新皮質には広範なグリオーシスと高度の神経細胞脱落を認め、肥胖性アストロサイトの増生が強く、深層に *inflated neuron* を認めた。線条体、視床内側核の変性も強かったが、淡蒼球、視床外側核は比較的保たれていた。固有海馬から海馬支脚には海綿状変化を認めるものの、グリオーシスは軽く、神経細胞脱落は明らかでなかった。大脳白質は広範に髄鞘淡明化、グリオーシス、粗鬆化を呈していた。脳幹部では、橋核の神経細胞脱落とグリオーシス、大脳脚、橋縦束、延髄錐体の髄鞘淡明化とマクロファージの出現が高度だった。小脳は分子層の萎縮、顆粒細胞層の脱落が高度であったが、プルキンエ細胞、歯状核は比較的保たれていた。小脳白質の髄鞘淡明化も認めたが、歯状核門は保たれる傾向があった。免疫染色では、大脳皮質、基底核、視床に加え、小脳では皮質、歯状核に、脳幹では黒質や上丘、橋核、下オリーブ核にシナプス型 PrP 沈着を認めた。ウエスタンブロット解析では 1 型 PrP を認めた。

④ プリオン病の診療ガイドライン改訂のための研究：FFI の親子例で、典型的な FFI の子供と、海綿状脳症が主な病理像の非典型例の母親の感染実験をすると全く異なる感染性が示された。子供は Ki-ChM への感染実験に成功し、Ki-bank vole には感染が成立せず、母親の方は、全くその逆で Ki-bank vole にのみ感染が成立した。そこで、これらの感染性の違いが視床型 CJD でも見られるのかを検討した。わが国で剖検された視床型 CJD10 例に関して組織学的検討を加え、

そのうち 3 症例の感染実験を行った。感染実験は、ヒト型ノックインマウスである Ki-129Met/Met と Ki-129Val/Val マウスに加えて、Ki-ChM, Ki-bank vole に関しても頭蓋内に症例の脳乳剤を投与した。感染実験に使用した 3 例は、いずれの症例もヒト型ノックインマウスには感染が成立しなかった。また、視床型 CJD が FFI の孤発性と呼ばれるように、典型的 FFI と同様に全ての症例で Ki-ChM に感染が成立した。3 例中 1 例は Ki-bank vole への感染も認められた。この症例を詳細に検討したところ、ウエスタンブロットでも、非典型例の FFI と同様に PrP<sup>res</sup> の量が多く、また組織学的にも *spongiform changes* が中等度に認められた。つまり、この症例は、典型的な視床型 CJD の病変である視床変性と下オリーブ核の変性に加えて、大脳皮質病変も強いことが明らかとなった。また、感染実験は未施行であるが、視床型 CJD10 例のうち、2 例で大脳皮質に広範な *spongiform changes* を認め、その 2 例に関しては明らかに PrP<sup>res</sup> の量も多いことが判明した。

孤発性 CJD 患者から作成した 10%脳乳剤 (BH) をヒト化プリオンタンパクノックインマウスに接種し、終末期に解剖した。マウスの半脳はパラフィン包埋して組織切片を、残りの半脳からは BH を作成した。脳組織切片は脱パラ後、組織からタンパクを抽出し、RT-QUIC 法で PrP<sup>Sc</sup> を検出した。海外のグループは DTT (200mM) と SDS (2%) を含む溶液に組織を入れて、99°C、500rpm で 60 分振盪することでパラフィン切片からタンパク質を抽出している。本研究ではこの条件を基に RT-QUIC 法に適したタンパク抽出条件を検討した。まず、タンパク抽出に必要な溶液の組成を検討した。DTT200mM を含む溶液と DTT を含まない溶液でタンパク質を抽出し、RT-QUIC を行ったところ、DTT を含まない溶液で抽出したサンプルの方が感度が高くなった。さらに、SDS の濃度を 0-2%の間でタンパク質を抽出し、濃度を検討したところ、少なくとも 0.1%以上の SDS では 0.4mg/mL 以上のタンパク質が抽出できることが分かった。さらにこの条件でタンパク抽出したサンプルと生の組織を用いて RT-QUIC を行ったところ、同程度の感度が得られることが分かった。

## 2) SSPE

① SSPE のサーベイランスと臨床病態 : SSPE の全国調査の 2 次調査を実施した。2 次調査を依頼した 55 施設のうち、令和 2 年(2020 年)1 月までに 32 施設 40 名分の回答(回答率 65%)より回答があった。原因となった麻疹の罹患については 12 か月未満が多く、最高で 4 歳半までに罹患をしていた。SSPE の発症は一部に 5 歳以下の早期発症が含まれていたが、6 歳から 15 歳がほとんどであり、16 歳以降の発症も含まれていた。診断方法については、全例、典型的症状と髄液中麻疹抗体価高値により SSPE と確定診断されていた。脳波上周期性同期性放電および髄液中 IgG index 高値も記載されていた。4 名が Jabbour 病期分類で II 度と比較的安定していたが、残りの患者は III 度以上の進行した状態で、多くは IV 期であった。37 名中 32 名が寝たきりの状態であった。生活自立度についても 4 名を除く 33 名が要介助の状態であった。痛みに関する質問では、36 名の回答の中で 13 名が痛みありと回答していた。SSPE では筋緊張に伴い痛み等の不快な症状を呈し患者にとり大きな負担となるが、そうした状態を反映しているものと考えられる。現在の療養場所については約半数は在宅で療養していた。現在の医療的ケアの必要度については、約 60%が気管切開後であり、30%が人工呼吸管理と行っている。75%に経管栄養を行っており、その多くは胃瘻造設を受けている状態である。抗ウイルス薬としては多くの患者がインフルエンザノベックスの内服治療を継続していた。効果の評価としては、症状改善 4 例(10%)、症状不変 19 例(48%)、症状悪化 9 例(23%)であった。インターフェロン髄注およびリバビリン脳室内投与については現在も使用中との回答数は少なく特にリバビリンについては 1 名のみとなっている。インターフェロン髄注については症状改善 6 例(15%)、症状不変 12 例(30%)、症状悪化 7 例(18%)、リバビリンについては症状改善 4 例(10%)、症状不変 7 例(18%)、症状悪化 6 例(15%)と回答されており、一部の患者では効果が認められていた。併用治療薬としては TRH 療法、免疫グロブリン療法、ドパミン製剤などの特殊治療、抗てんかん薬、抗痙縮薬などが使用されていた。

特定疾患治療研究事業のもとでの医療受給者

証を所持している SSPE 症例を対象とした疫学的分析では、SSPE は 1998 年度から特定疾患治療研究事業による医療費受給の対象となり、2001 年度から当該事業において臨床調査個人票(以下、個人票)の内容を自治体が入力し、このデータが厚生労働省に送られるシステムが開始(2003 年度から本格的に実施)されており、本研究では、この個人票データにより、SSPE の疫学および療養状況、臨床情報等を把握し、主に、様式が現在の方式と同じである 2003 年度以降分に絞って解析を行ってきた。2018 末時点で 2015 年の更新例(2014 年は 14 例、2013 年は 36 例)、新規症例の登録について、情報の集計作業が行われていなかったことを確認していた。2019 年 10 月中旬時点にデータの取得について厚生労働省健康局難病対策課難病調査研究係に申請を行ったところ、従前とは大幅に変わり、<指定難病患者データベース及び小児慢性特定疾病児童等データベースに関するホームページ> [https://www.mhlw.go.jp/stf/nanbyou\\_teikyo.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/nanbyou_teikyo.html) の新方式に従い、申請にあたっては事前審査が必要となり、かつ最短で 4 カ月程度を要することとなり、今年度中の情報の更新が困難であることが明らかとなった。

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。

② SSPE の診断基準についての研究 : 2019 年 2 月 SSPE 患者検体提供元であるトルコ共和国を訪問し、トルコでの SSPE の診断法について情報を得た。トルコ共和国では Medizinische Labordiagnostika AG (Euroimmun, Germany) の ELISA kit が使用されており、脳脊髄液および血清の麻疹特異的 IgG、total IgG、albumin を検査依頼すると、以下のような計算式で自動的に relative CSF/serum quotient(CSQ<sub>rel</sub>)が算出される。麻疹以外の病原体特異的 IgG での検討を元に、CSQ<sub>rel</sub>の判定基準は、0.6-1.3: 正常域、1.3-1.5: 境界域、>1.5: 脳脊髄液内産生となっている。本研



究では臨床経過から SSPE 診断が確定している群 15 名および非 SSPE 群 34 名(麻疹罹患歴なし)で CSQ<sub>rel</sub> を検討した。非 SSPE 群は麻疹風疹(MR)ワクチン未接種 11 名、MR ワクチン接種後 1 年未満 10 名、MR ワクチン接種後 1 年以上 12 名、MR ワクチン接種歴不明 1 名であった。SSPE 群は 15 名全例 CSQ<sub>rel</sub> は >1.5 であった。非 SSPE 群で脳脊髄液麻疹抗体価が検出されたのは 4 名で、うち 2 名(急性脳症 1 名、急性散在性脳脊髄炎 1 名)が CSQ<sub>rel</sub> が >1.5 であった。

福島県立医科大学小児科でフォローした SSPE3 例のうち初診時の 3 組では髄液血清抗体比が 0.07 以上、髄液麻疹 EIA 価が 12.8 以上であった。また経過中も全ての脳脊髄液麻疹 EIA 価が 10 以上であったのに対し、S 社検体で脳脊髄液麻疹 EIA 価 10 以上は 45 検体(1.7%, 45/2,618)と少数であった。SSPE の 3 症例は治療中を含む経過中の 56 組では脳脊髄液血清抗体比 0.05 以上は 54/56 組(96.4%)、0.04 以上は 56/56 組(100%)であった。S 社に依頼されたのべ 2,618 組の脳脊髄液血清検体のうち、脳脊髄液麻疹 EIA 価が検出感度以下だったものが 1667 検体(63.7%)あり、脳脊髄液血清抗体比を解析できた 951 組(36.3%)において、脳脊髄液血清抗体比のピークは 0.01 以上 0.02 未満(265 組 10.1%)に認めた。0.04 以上 0.05 未満で最少 39 組(1.5%)となり、0.05 以上(94 組 3.6%)に再びピークを認めた。

③ SSPE の重症度についての研究：平成 31 年 4 月～令和 2 年 1 月の期間に、SSPE の患者の新規発症は確認できなかった。SSPE 患者レジストリについては、同意書(患者用、主治医用)及び登録用紙(新規用、更新用)を作成した。登録用紙の内容としては、氏名、住所、電話番号、メールアドレス、生年月日、性別、麻疹罹患年齢・麻疹の重症度、予防接種歴、亜急性硬化性全脳炎発症年齢、初発症状、診断確定時の年齢・症状・病期・検査結果、治療内容、現在の症状・病期・検査結果などとした。

④ SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究：フィリピン人 SSPE 患者 60 名における CCDC150 の解析では 3 名にそれぞれ p.Gln375His、p.Ala524Glu、p.Ala674Val の 3 つのアミノ酸置換を伴う変異が認められたが、いずれも複合ヘテロ変異ではなかった。また日本人患者家系のエキソーム解析で 2 家系に認めら

れた複合ヘテロ変異を構成する 3 つの変異は認めなかった。

### 3) PML

① PML のサーベイランスと臨床病態：本年度は登録データ解析部門を自治医科大学公衆衛生部門に移行した PML サーベイランス登録システム(PML サーベイランス委員会)を継続し、事務局にて登録を行った。このシステムは複数施設にサーベイランス委員を配置し、PML 症例発症施設からの主治医情報に対して電子メールおよび郵送にて情報収集を行い、臨床調査票等を使用して事務局初期症例登録を行う。さらに調査票等を利用して自治医科大学公衆衛生学部門登録データ解析部門にて解析を行う登録システムである。令和元年度は計 3 回の PML サーベイランス委員会と 1 回の PML 病理小委員会を開催した。令和元年度第 1 回 PML サーベイランス委員会(8 月)では 25 例、第 2 回 PML サーベイランス委員会(12 月)では 22 例、第 3 回 PML サーベイランス委員会では 10 例の症例検討を行った。また令和元年度 PML 病理小委員会では 12 症例の検討を行った。令和 2 年 3 月までに新たに 152 件の PML 疑い症例(疑いや最終診断否定症例を含む。)の事務局覚知があり(計 407 件)、計 228 例の事務局症例登録となった。原発性免疫不全症のうち Good 症候群を基礎疾患とした PML では高ウイルス量を呈して治療抵抗性であることを確認し、リンパ球幼若化反応が低下していることを確認した。ホジキンリンパ腫を基礎疾患として骨髄移植した PML 疑い症例では脳 PET のうち 18F-THK5351 が有用であることが示唆された。

PML として登録された 77 例のうち、男が 38 例(49%)、女が 39 例(51%)だった。発病年齢の平均(中央値)は 60 歳(63 歳)だった。発病者の年次推移を観察すると、発病者は 2018 年が 24 例(31%)で最も多く、2016 年の 16 例(21%)、2017 年の 14 例(18%)、2019 年の 13 例(17%)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 10 例(13%)だった。神奈川県、千葉県、大阪府、北海道の 6 例(8%)、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69例(90%)、ほぼ確実例が4例(5%)、疑い例が4例(5%)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29例(38%)で、剖検は9例(12%)で施行されていた。PML発病者の基礎疾患は、HIV感染症が9例(12%)、血液疾患が27例(35%)、多発性硬化症が4例(5%)、膠原病が17例(23%)、人工透析が11例(14%)、固形がんが10例(13%)、臓器移植7例(9%)だった。免疫不全を来すその他の疾患は9例(12%)に認めた。血液疾患のうち、15例(血液疾患全体の56%)が悪性リンパ腫であった。また多発性硬化症を基礎疾患に持つ4例全てにFingolimodが投与されていたが、Natalizumabを投与されていた症例はなかった。免疫不全を来すその他の疾患では、特発性CD4陽性リンパ球減少症を4例(その他の疾患全体の44%)に認めた。

平成19年4月から令和元年12月現在までに、2,344件の脳脊髄液(CSF)中JCVのPCR検査を実施した。被検者1,785名のうち296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。登録開始から令和元年12月現在までに、370名以上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31年1月から令和元年12月までの1年間においては、242件の検査を実施し、90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126名のうち、42名がCSF-JCV陽性を呈し、新規陽性者として確認された。また、22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JCV陰性と判定されており、研究分担者所属施設(国立感染症研究所)での超高感度検査によってJCV陽性であることが判明した。平成31年1月から令和元年12月における1年間の実験室サーベイランスにおいて確認されたCSF-JCV陽性者42名の臨床情報を解析した。陽性者の年齢の中央値は69歳であり、男性が約40%(17名)であった。陽性者42名の基礎疾患の内訳は、①血液腫瘍系疾患11名(悪性リンパ腫、白血病等)、②HIV感染症3名、③自己免疫疾患13名(SLE、関節リウマチ等)、④その他(腎移植、

Good症候群、慢性腎不全等)15名であった。血液腫瘍系疾患を有する患者のうち、5名の陽性者は多発性骨髄腫に対してレナリドミドやポマリドミド、エロツズマブといった免疫調節薬による治療を受けていた。

臨床的にPMLが疑われ国立感染症感染病理部に解析依頼のあった生検脳あるいは剖検脳の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、1988年から2019年12月までの全135例について、FFPE検体の未染標本からHE染色、特殊染色にて形態学的解析を行い、免疫組織化学にてJCVタンパク質の発現を確認した。またFFPE切片あるいは脳凍結検体より核酸を抽出して、JCVゲノムについて組織からのリアルタイムPCRにてコピー数の定量を行った。全135症例中、83例でPMLと確定された。2019年は20例の検索依頼があり、13例でPMLと確定された。2019年の20例については、脳生検検体からの解析が17例、剖検検体からの解析が3例で、PML確定時の年齢は平均64.1歳であり、基礎疾患として血液系悪性腫瘍が6例、腎移植後が2例、ANCA関連血管炎、自己免疫性溶血性貧血、無ガンマグロブリン血症、サルコイドーシス、腎癌が1例に認められたが、多発性硬化症でのnatalizumabあるいはfingolimod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、脳組織採取前の脳脊髄液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2019年は、検索依頼20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。古典的なPML症例では、テント上の白質に異常信号を認め、少数の症例で小脳に異常信号を認めた。非造影灌流MRIであるASL法では、辺縁に高信号を認めた。FDG-PETでは、病変の低集積を認め、メチオニン-PETでも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。免疫再構築症候群(IRIS)における非典型的なPML症例では、小脳や基底核での異常信号の頻度が高く、造影による増強効果や浮腫の増強による圧迫所見が特徴と考えられた。大脳や小脳における点状のFLAIR高信号であるpunched out lesionも特徴的所見と考えられたが、PML以外でも類似の所見を呈することがある。

「神経と免疫を語る会」にe-mailアドレスを登録している神経免疫専門医師が所属している49施設に向けて2016年4月時点と2019年4月時点のMS患者数及び使用しているDMDについてe-mailでのアンケート調査を行った。49施設に向けメールを送付し、23施設より回答を得た。2016年4月時点の総患者数は、1,801名、2019年4月時点で2,168名であった。そのうちFTY投与患者は2016年で376名(20.9%)、2019年で386名(17.8%)であった。またなんらかの形でFTYの減量投与を行われていたのは2016年で86名(FTY投与患者の22.9%)、2019年で101名(同22.3%)であった。NTZ投与患者は2016年で36名(2.0%)、2019年で71名(3.3%)であった。またなんらかの形でNTZの減量投与を行われていたのは2016年で5名(NTZ投与患者の15.1%)、2019年で38名(同53.5%)であった。また2016年時点で未発売であったフマル酸ジメチル(BG12)は、2019年時点で393名(18.1%)、うち減量投与患者31名(BG12投与患者の7.9%)に投与されていた。

70歳のHTLV-1陽性の女性で、X-5年7月に成人T細胞性白血病リンパ腫くすぶり型となり、X-4年10月には急性型に転化した後に、同種臍帯血移植療法を行った症例で、脳MRIにて明らかなPML病変を認めないものの、脳脊髄液JCウイルスPCRでは6700/mlを認めた症例の剖検脳を解析した。剖検脳の一部を病理学的に解析した。皮髄境界を中心に、小型の脱髄斑が多数見られ、HE染色では脱髄斑周囲に核の腫大したグリア細胞が散在し、dot状の封入体を有する細胞見られた。脱髄斑は皮質付近まで広がっており、細胞にはJCウイルス・VP2/3抗体による免疫染色性陽性の細胞があり、in situ hybridizationでJCウイルス陽性であった。

ナタリズマブ関連PMLに関しては2019年8月30日現在、全世界で約202,300名に投与されており、825名のPMLの発生(MS:822、クローン病:3)が認められる。本邦でも2例の発症を認める。有病率は4.08/1000患者であり、死亡率は24.0%である。また、ナタリズマブ関連PMLに関しては血漿交換による治療の効果に疑問を呈する報告も出てきている。フィンゴリモドは2019年8月31日現在、全世界で約293,400名に投与されており、30名のPMLの発生が認められる。有病率は0.102/1000患者であり、死亡率は10.0%(3/30)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る。フマル酸は2019年6月26日現在、全世界で約415,000名に投与されている。PMLは海外において本年もMS患者に1名新たに発生し、計21名のPML発生(MS:7名、乾癬:14名)となった。また本年、上記とは別に連続してリンパ球数が800を下回ることがなかったフマル酸関連PMLのMS患者の報告があった。治療に関しては、免疫チェックポイント阻害薬(PD-1阻害薬)であるペムブロリズマブ(適応は悪性黒色腫、進行・再発の非小細胞肺癌など)によるPML治療の報告がでた。対象はPML8例(CLL2名、HIV2名、ホジキンリンパ腫1名、非ホジキンリンパ腫1名、特発性リンパ球減少症2名)で、5例において臨床症状の改善や停止、および脳脊髄液内JCVウイルス量の減少を認めた。同じ免疫チェックポイント阻害薬(PD-1阻害薬)のニボルバムに関しては、PML発症および治療の可能性を論じる報告があった。

#### 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暫定版を研究班ホームページに公開し、頂いたパブリックコメントによって更に改訂を行い、「診療ガイドライン2020」(診断基準・重症度分類を含む)案を作成した。「診療ガイドライン2020」(診断基準・重症度分類を含む)案を関係学会に提出し、それらの学会から頂いたご意見を元に更に改訂を重ね、最終的に関係学会から承認を頂いた。令和2年3月に「診療ガイドライン2020」(診断基準・重症度分類を含む)を発刊した。

## 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：プリオン病サーベイランス事業ではわが国で発症するプリオン病の悉皆調査を理想としているが、調査書の記載を事務局から依頼して主治医から返送される返書率が低いことが近年問題となっている。さらに剖検率も低く、その原因の一つに、患者が転院を繰り返し、追跡が困難となっている現状が考えられる。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。さらに、転院などによる研究の中断を防ぐ工夫を行う必要がある。電子化した情報を研究に活用し、データの訂正などを簡便に可能とするためにデータベースの構築作業を行っているが、今までの紙ペースの調査票の電子化も重要な課題となっている。

過去に Lyodura が使用されたとわかっている症例に対して、インシデント委員会としての対応を協議した。過去に、Lyodura が使用された患者が、約 10 万人おり、その中から、dCJD が 100 人以上発生している。従って、当委員会としては、過去に Lyodura が使用されたとわかっている症例にたいしては、可能な限り、プリオン病患者と同様の滅菌対応を行うことをすすめていく方針とした。

② プリオン病の診断基準についての研究：今回開発した拡散異常域自動定量化パッケージによって、プリオン病早期病変の自動検出と定量評価を極めて簡便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いため、プリオン病早期病変の客観的評価には複雑な高度画像処理が必要であり、汎用性の点で問題があった。今回確立したパッケージを用いることで、高精度で簡便な自動定量評価が多く施設で実施可能となり、早期診断基準の均てん化に寄与することが期待される。

MM2C 型および MM2T 型 sCJD の病型は他の病型の sCJD とは異なり、特に病初期には WHO や EU 診断基準では臨床診断が困難であった。MM2C 型 sCJD は以前の報告と同様に認知機能障害以外の神経症候に乏しく、頭部 MRI DWI にて大脳皮質にのみ高信号を認める症例が多かった。それらの特徴をもとに、MM2C 型 sCJD を

診断するための新たな臨床診断基準を作成し、今回検討した症例をその新たな臨床診断基準で診断を行ってみると、probable MM2C 型 sCJD と診断する感度は 77.8% で、特異度は 98.5% であった。MM2T 型 sCJD についても以前の報告と同様に、頭部 MRI、脳波、脳脊髄液検査など sCJD の診断に有用とされている検査の全てで異常を認めなかった。今回の研究では、MM2T 型 sCJD に特異的な所見を見出すことが出来ず、MM2T 型 sCJD の新たな臨床診断基準を作成することは出来なかった。

日本における GSS 患者の九州偏在が明らかになり、九州発症の GSS 患者の臨床特徴は北部、南部でやや異なるが全体に運動失調で発症する典型例が多く、一方、九州外発症 GSS では非典型例を示す頻度が高かった。

dCJD における非プラーク型とプラーク型では頭部 MRI の DWI で異なる進展形式をとることが明らかとなった。非プラーク型の 8 例中 7 例で移植された側の大脳皮質および基底核で優位な DWI 高信号が認められ、経過の DWI 画像では大脳皮質や基底核に広範囲な DWI 高信号の拡大が認められた。プリオン病における DWI 高信号は、PrP<sup>Sc</sup> の沈着や海綿状変化、神経細胞脱落やグリオシスの程度といったプリオン病における病理学的変化と関連していると考えられており、非プラーク型では、移植直下の脳実質に PrP<sup>Sc</sup> が感染し、その後脳全体に伝播した可能性が考えられた。プラーク型では今回検討した症例を含め、初回の DWI で異常信号を認めない報告があり、異常信号を認めた症例では異常信号は基底核や視床に概ね限局していた。プラーク型の DWI 高信号は経過でも視床や基底核に概ね限局し、大脳皮質などへの異常信号の拡大は認められなかった。このような DWI 高信号のパターンはプラーク型の診断や硬膜の移植歴が不明である場合にプラーク型である事を臨床的に疑うために有用な所見であると考えられた。プラーク型は V2 prion や Mi prion が 129MM に感染して生じたと考えられており、孤発性 CJD の MV2 や VV2 といった V2 prion が認められる病型では視床に高信号を認めることが報告されている。Cross-sequence transmission で新たに生じた PrP<sup>Sc</sup> は以前の性質を保持していることが証明されており (traceback phenomenon)、プラーク

ク型では孤発性 CJD の MV2 や VV2 と類似の画像所見を呈していると考えられた。

最終年度に関しても、順調にプリオン病の病理解剖を継続することで、目的であるリソース構築を継続できた。また、病理診断の体制などが構築したことから、安定した病理診断が可能となった。プリオン病の病理解剖には、依然として医師の抵抗感が存在し、多くの施設における解剖体制は進んでいない。この点に関しては、引き続き病理医に対して、理解を求めていく必要がある、本年度は、病理学会で解説をする機会があったことは、本研究班の目的に貢献できた。同時に、若手医師や専門医取得前の医師にも、プリオン病の病理解剖の重要性を啓発することで、よりひろくプリオン病に対する理解を広めるきっかけになったと考えられる。医師だけではなく、様々な医療職種に対して、適切な内容での啓発活動を継続することも重要であると考えられた。リソースの活用として、CJD における新規知見を得ることができた。さらに、群馬県の地域における一般病院で診療が継続され、当初は専門機関においても、アルツハイマー病も疑われた症例が、主治医とご家族の希望から、ご遺体を搬送して病理解剖を行い、病理学的、生化学的に頻度の少ないタイプの CJD であることがわかり、さらに主治医により日本医師会の英文雑誌に原著して報告され、よりひろく神経疾患を専門としない医師へ、認知症疾患の病理解剖の重要性を示すことができたことも、今後、同様の事例を積み重ねることで、本疾患への理解が深まるものと考えられる。

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：発症初期の神経所見は典型的な古典型 CJD の臨床像を呈したが、無動性無言状態に至ってからは長期経過を呈した。病理学的に終末期の中枢性呼吸不全の責任病変を指摘することは困難だった。大脳新皮質や線条体、小脳皮質は高度の変性を示したが、固有海馬や淡蒼球、視床外側核は比較的保たれ、長期経過にもかかわらず病変は系統変性像を維持していた。大脳白質病変や錐体路変性を伴う本邦に多い全脳型 (panencephalopathic-type) の病理像を示した。灰白質には広範に PrP 沈着を認め、異常 PrP に対する神経細胞変性や病変の進展に対して抵抗性を呈する部位と、脆弱性を呈する部位、灰白

質病変による二次変性を呈する部位があることが示唆された。

④ プリオン病の診療ガイドライン改訂のための研究：従来、視床型 CJD と診断された症例の中にも、FFI の非典型例で検出された新しいプリオンをもつ症例が存在することが明らかとなった。今後は、この新しいプリオンが視床型 CJD 以外にも検出できるかを検討する必要がある。

ホルマリン固定-パラフィン包埋後のサンプルからタンパク質を効率よく回収するためには SDS が重要であることが分かった。また、そのサンプルに含まれるプリオンは生の組織と同程度の活性を有していた。その一方でプリオンは不活化が難しいゆえにパラフィン包埋切片を用いた未発症キャリアのスクリーニングが可能であると予測できる。今後はマウスの脳組織だけでなく、腎臓、肝臓などの非神経組織からの検出条件を確定し、ヒトの組織へ応用を図る。

## 2) SSPE

① SSPE のサーベイランスと臨床病態：2018 年 1 月に施行した医療機関を対象とした SSPE サーベイランス調査の二次調査を行った。患者を現在診療している 55 施設のうち、現時点で 21 施設 40 名分の回答があった。SSPE の発症に関し、麻疹の罹患年齢および発症時期については、過去の調査と同様の結果であり、生後 12 か月未満での麻疹のリスクが多く、SSPE の発症は多くが 6 歳から 15 歳であった。ただし、麻疹の発生状況が抑制されてきており、今後、年齢の高い 16 歳以降の発症に注意が必要と考えられる。病期分類では、今回の調査ではⅡ期との回答が 4 名あり、約 10% の患者が安定した状態で推移していることが分かった。一方で、残りの患者についてはⅢ期かⅣ期であり、特にⅣ期の進行した病期の患者が多かった。それを反映して身体状態に関する回答でも、寝たきりで介助を要する患者がほとんどであった。また、精神状態に関する質問で痛みがあると回答した患者は約 3 分の 1 であり、本症に特異的な筋緊張に伴う痛み症状の負担が強いことが示唆された。療養場所としては約半数が在宅であり、進行した状態で在宅での療養を行っていた。必要とする医療的ケアとしては栄養に関するものとして 75% が経管栄養を要し、多くは胃瘻からの栄養法を使

用していた。また、約60%が気管切開後であり、30%が人工呼吸器管理が必要となっており、医療的ケアの必要度が高い状態にあった。抗ウイルス治療としては、イノシンプラノベクスの内服治療は継続できている患者がほとんどであったが、インターフェロン髄注およびリバビリン脳室内投与については継続している患者は少なく、特にリバビリン脳室内投与については1名のみであった。リバビリン使用患者の減少の背景として医療倫理の規則の変更により、未承認薬の使用が困難になっている背景が示唆された。なお、治療薬の効果についても質問をして回答を得たが、あくまでも現在の主治医の主観的な判断であり、その解釈については慎重に行う必要がある。しかし今後有効性の高いSSPEウイルスに特異的な治療法の開発が必要と考えられた。その他の治療としては、てんかん発作に対する抗てんかん薬の治療および抗痙縮薬などが使用されていた。

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はほぼ匹敵、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。

② SSPEの診断基準についての研究：トルコ共和国ではSSPEの診断にMedizinische Labordiagnostika AGのELISA kitによるCSQ<sub>rel</sub>値が用いられている。この診断法によりSSPE群では全例基準値(>1.5)を超えていた。一方非SSPE群では脳脊髄液麻疹抗体価が検出感度以下の場合、CSQ<sub>rel</sub>基準値を用いることはできないが、SSPEは否定的であった。また非SSPE群

で脳脊髄液麻疹抗体価が検出された4名のうち、2名はSSPE診断の基準(>1.5)を超えており、偽陽性と考えられた。

S社の検体では脳脊髄液血清麻疹抗体比は0.01以上0.02未満に大きなピークを、0.05以上に小さなピークを認めた。一方、当科で治療したSSPE患者の初診時治療前の脳脊髄液血清抗体比は全て0.07以上であり、経過中の脳脊髄液血清抗体比は0.05以上が96.4%と高率であった。従って、S社検体の大きなピークは抗体の血液から脳脊髄液への移行を、0.05以上の場合は髄腔内での麻疹特異抗体産生を示すと考えられた。

③ SSPEの重症度についての研究：今回作成した患者レジストリの必要書類である同意書と登録用紙については、当研究班の分担研究者(SSPE分科会)にも確認して頂き承認を得る必要がある。

④ SSPEの診療ガイドライン改訂のための研究：CCDC150 (coiled-coil domain-containing protein 150) という分子は、特に精巢で高発現しており、脳でも低いながら発現が認められている。本分子をコードするCCDC150遺伝子が種を超えて保存されていることから重要な分子と推測されるが、その機能は明らかでない。Boldtらの蛋白のネットワーク解析の論文にEF-Hand Domain-Containing Protein 1 (EFHC1) とCCDC150の間に相互作用があるとの記載がある。EFHC1は神経細胞の細胞骨格に関わる分子で、ミオクロニーてんかんに関連しているため、高率にミオクロニーがみられるSSPEの病態を考える上で興味深い。今回、フィリピン人SSPE患者60名のCCDC150遺伝子解析を行ったが、複合ヘテロ変異は認められず、本遺伝子とSSPE発症との関連を明らかにすることはできなかった。今後、日本人SSPE患者におけるCCDC150遺伝子の解析を進めていく予定である。

### 3) PML

① PMLのサーベイランスと臨床病態：平成30年度より新たに始まった新サーベイランスシステムでは多数の症例情報の収集登録が可能となり、また自治医科大学での解析が可能となり、現在進んでいる。事務局覚知疑い症例数と登録症例数までの差異が問題であるが、フォローアップ・重複症例の確認等を行ってゆく方針とし

た。また追跡調査症例についても追跡調査が重要な症例を重点的にフォローする方針とした。また、Good 症候群を基礎疾患とした PML では PML 発症に T リンパ球の機能低下が重要である可能性があり、引き続き症例の蓄積が重要であると考えられた。ホジキンリンパ腫を基礎疾患として骨髄移植した PML 疑い症例では中枢神経系の脱髄巣と PML 病変の部位および病勢の鑑別として脳 PET : 18F-THK5351 が有用であることが示唆され、症例の蓄積が重要であると考えられた。

新たに構築された PML サーベイランス事業から得られたデータベースを解析し、2019 年 11 月時点での本邦の PML の疫学像を明らかにした。本邦で 1999 年から 2003 年に行われた疫学調査では、52 例の PML 発病者が確認され、PML の罹患率は約 0.9 (人口 1000 万人対年間) だった。基礎疾患は HIV 感染症が 21 例と 40% を占めており、血液系悪性腫瘍の 13 例、膠原病の 7 例が続いた。本研究において最も PML 発病者が多かった 2018 年の患者数を 2015 年の本邦の人口 (平成 27 年国勢調査) で除して求めた罹患率は 1.9 (人口 1000 万人対年間) であり、以前の調査の値を上回った。ただし本サーベイランス委員会は発足して間もないため、全国からの報告例が過小評価されている可能性はある。今後も患者情報の収集を継続することによって (全国の患者主治医への認知向上に伴って)、患者数および罹患率も本研究で報告した値よりも増加すると予想される。基礎疾患の分布も以前の調査と概ね類似しているが、過去の調査と比較すると HIV 感染症の占める割合が減少していた。これは PML 発病者が増加しているという予想と併せて考えると、分子標的薬や免疫抑制薬の使用の増加を反映して、薬剤の副作用としての PML が相対的に増加している可能性を示唆する結果と考えられる。しかし、前述のように現時点で本サーベイランスが本邦の PML の発症を十分に補足できているとは考えがたく、PML の基礎疾患の変遷を評価するためにはさらなる症例の蓄積が必要である。近年注目されている多発性硬化症治療薬の副作用としての PML に関しても、現時点の症例数では薬剤の影響を評価するには不十分であるため、症例の蓄積が待たれる。本研究の強みは第一に診断の妥当性が

高い点にある。PML サーベイランス委員会では収集された患者情報を複数の分野の専門家が同一の診断基準に基づいて議論し、診断を確定している。患者情報が不足している場合は診断を保留し、追加情報を収集している。この方法により、診断については高い妥当性が保証されている。第二に特定の医療機関を対象とせず、全国の医療機関から患者情報を収集している点である。このため、本サーベイランスは対象とした医療機関の特性による選択バイアスの少ないデータを収集できていると考えられる。本研究にはいくつかの限界がある。第一にサーベイランス事業が発足して間もないため、登録症例数が少なく、本邦の疫学像を正確に反映していない可能性が高いという点である。この点については今後もサーベイランスを継続することで、症例を蓄積していくことで解決できよう。ただ以前の疫学調査と比較して、登録された患者数は概ね同じであり、本研究でも本邦の PML の疫学像の概観は可能と考えている。第二に経過や予後について十分な解析が出来ていない点である。PML サーベイランス事業は実質的には疾病登録事業であり、PML の発症以外にも経過や予後を含めた追跡調査を行う体制を整えている。しかし現時点では登録された症例について、経過や予後を解析できる程には追跡データが収集できていない。この点に関しては、今後も該当患者の担当医に継続的に連絡をとり、患者情報を収集していく必要がある。

本サーベイランスは 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。令和元年度の本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。一般的な CSF-JCV の PCR 検査 (検出下限値 200 コピー/mL) と比較した場合、本検査は下限値 10 コピー/mL までの JCV-DNA を検出することが可能である。超高感度検査の導入前の平成 27 年度までは被検者に占める陽性者の割合が 15% 程度であったが、平成 28 年度以降は約 30% を占めている。令和元年度における陽性者の割合も同程度であり、より多く

の PML 症例を確認する上で超高感度 JCV 検査が有用であることが示された。最近では、医療機関の担当医から民間検査会社に CSF が提出されて迅速検査が実施された後、結果の陽陰を問わず当研究部に確認あるいはフォローアップの検査が依頼されることが多い。CSF-JCV 陽性者の把握という点において、コマーシャルベースの検査による本実験室サーベイランスへの影響は小さいことが推察された。前年度までの実験室サーベイランスに引き続き、今年度においても血液腫瘍系疾患や HIV 感染症、自己免疫疾患、臓器移植等の様々な背景を有する患者において CSF-JCV 陽性者が認められた。ただし、例年と異なる特徴としては、①陽性者全体において HIV 感染症を有する患者の割合が約 7%と小さく、国内の PML における大きな背景となっていないこと、②基礎疾患として自己免疫疾患 (SLE、関節リウマチ、皮膚筋炎、落葉天疱瘡、ANCA 関連血管炎等) を有する患者の割合が増加傾向にあること、③多発性骨髄腫を有する陽性者 5 名が確認されたことが挙げられる。実験室サーベイランスを開始した平成 19 年度までの 13 年間において多発性骨髄腫を有した CSF-JCV 陽性者は 10 名であり、うち 7 名 (70%) が平成 29 年度以降に確認されている。超高感度 JCV 検査が導入された平成 28 年度においては同疾患を有した陽性者が認められていない。そのため、多発性骨髄腫を有する陽性者の増加においては、CSF-JCV 検査の超高感度化以外の要素が関与していることが考えられた。そこで、多発性骨髄腫を有する CSF-JCV 陽性者の治療歴等について解析したところ、平成 29 年度以降の陽性者においてはレナリドミドやポマリドミド、エロツヅマブといった免疫調節薬の投与を受けていたことが判明した。レナリドミドおよびポマリドミドはサリドマイド誘導体であり、エロツヅマブは Signaling lymphocytic activation molecule family member 7 (SLAMF7) に対するモノクローナル抗体製剤である。これらの免疫調節薬が使用されたのは平成 21 年以降であり、平成 29 年以降からの多発性骨髄腫を背景とした PML の増加との間で時間的な相違が認められる。同疾患を有する陽性者について臨床面からのより詳細な分析等が必要である。

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、脳組織採取前の脳脊髄液検索において JCV ゲノムが検出感度以下であった症例も認められたが、脳脊髄液検査で陰性とされたため脳生検に至った症例も含まれたこと、また、脳脊髄液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 : 今回の検討から、PML の画像所見として下記のようにまとめることができる。MRI での FLAIR と T2 強調像に加えて DWI や ASL も特徴的所見を呈する。古典的 PML の画像所見は次に述べる通りである。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である。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、慢性的な多発性硬化症の病変と新規 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。生物由来製品や IRIS に伴う PML の場合には、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。

FTY 関連 PML 発症は末梢血リンパ球数の減少に依存しないなど PML 発症リスクを評価しにくい。日本人では過量投与になっている可能性も指摘されており、PML リスク軽減のため多剤への変更または減量投与が行われている可能性を考えたが、FTY 投与患者数や減量投与患者数は大きな変化がなかった。NTZ や BG12 の投与患者数増加は新規投与患者またはインターフェロン製剤などからの切り替えが多かったと思われる。多くの FTY 投与患者が継続維持されていると考え、PML 発症リスクである 2 年以上の長期投与となっていると思われる。一方 FTY 関連 PML 患者の新規登録は 2018 年以降なく PML 感受性の低い患者は PML を引き起こしにくい可能性が



ある。

無症候の高齢者の脳の JCV 感染に関して、解析した既報はないが、今回の研究結果で、臨床症状で PML 様の症状を呈しておらず、脳 MRI 上 PML 病変を呈していない場合でも、病理学的解析にて神経細胞への感染が確認できることがあることが明らかとなった。

MS における PML は本邦で上梓されている新規病態修飾薬のどれもが引き起こす可能性があり、その使用頻度の増加から今後も注目していく必要がある。治療薬に関しては塩酸メフロキソ、ミルタザピンやマラビロクのほか、本年度はペムブロリズマブの報告があった。

#### 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」を発刊した。

### 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、および調査票の電子化、さらにそのデータのクラウド上データベースへの取り込みによりサーベイランス委員会の運営がほぼペーパーレスで行われるようになり、データの活用が容易になった。また、自然歴調査の登録症例数も順調に増加している。画像ストレージに関しても判読にあたっての簡便性を向上させることができた。

これまでのところ、18 事例をフォローアップしているが、プリオン病の二次感染事例はない。引き続き、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例について、現地調査を含めてフォローを行い、日本脳神経外科学会などで啓発活動を行う。

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や公開ツールを汎用パッケージ化することで、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基準の均てん化法として有望と思われた。

感度・特異度の高い MM2C sCJD の診断基準案を提案した。MM2T sCJD の診断基準案を作成するにはさらに研究を進める必要がある。

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。

非プラーク型では移植部位と初回の DWI 高信号の領域には関連があり、急速に大脳全体に DWI の高信号が拡大していた。プラーク型では DWI 高信号は視床や基底核に限局しており、これらは PrP<sup>Sc</sup> 株の相違による伝播形式を反映していると考えられた。

最終年度も、プリオン病の病理解剖と、リソース構築が継続し、永続性も担保できてきた。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。

今回検討した CJD 症例が長期延命できた理由は、経管栄養の導入や胃瘻造設、病理学的に脳幹部が比較的保たれていたことが考えられたが、末期に中枢性呼吸不全を呈したことは、CJD の生存には積極的な延命治療を行っても限界があることが示唆された。

タイプ 2 の分子量を示し、大脳皮質に典型的な海綿状脳症を引き起こす新しいプリオンが存在することを世界で初めて証明した。

プリオン感染マウス脳組織のパラフィン包埋切片からプリオンを検出する方法を確立した。

#### 2) SSPE

SSPE の患者の療養の実態を調べるために全国調査の二次調査を実施した。これまでに回答のあった 40 名の患者のうち、一部に病期が II 期の比較的安定した患者がいることが明らかとなったが、全体としてはほとんどの患者が IV 期の進行した状態であった。胃瘻からの経管栄養や気管切開、人工呼吸などの医療的ケアを要する要介護の状態の患者が多く、半数を占める在宅の患者では介護負担が大きいことが示唆された。

SSPE 疫学研究において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罹患 1,833 人に SSPE1 人の発症と推定された。

トルコ共和国で SSPE の診断に用いられている CSQ<sub>rel</sub> 値を用いても、MR ワクチン接種後の非 SSPE 患者の紛れ込みが見られた。今後さら

なる検討を重ね、SSPE 診療ガイドラインの診断基準に反映していきたいと考えている。

脳脊髄液麻疹 EIA 価 10 以上では SSPE の可能性が高く、それに加え脳脊髄液血清麻疹抗体比 0.05 以上の場合、髄腔内での麻疹特異抗体産生が示唆され、SSPE と診断して良いのではないかと考えられた。今後、国内の SSPE 患者情報を集積し、SSPE 診断のための脳脊髄液麻疹 IgG EIA 価および脳脊髄液血液抗体比の参考基準値を確定したい。

SSPE の新規発症は、平成 28 年度以降認めない。新規発症患者数が少ない SSPE の全容を把握するには、患者レジストリが必要と考える。

フィリピン人 SSPE 患者を対象に、エキソーム解析で SSPE の疾患感受性候補遺伝子として抽出された *CCDC150* の遺伝子解析を行ったが、複合ヘテロ変異は認められなかった。

### 3) PML

PML サーベイランス委員会による新症例登録システムを継続し、より有効な症例情報収集が可能となっている。引き続き本サーベイランスシステムの問題点を検討しながら改善・検討してゆく方針である。

新たに構築された PML サーベイランス事業のデータベースを用いて、本邦の PML の疫学像を明らかにした。

CSF-JCV の PCR 検査によって国内の PML 診療を支援し、実験室サーベイランスを継続した。本年度に確認された CSF-JCV 陽性者においては、HIV 感染症を有する患者の割合が小さく、自己免疫疾患を有する患者の割合が大きいという特徴が認められた。また、13 年間の実験室サーベイランスにおいて、多発性骨髄腫を有する CSF-JCV 陽性者 10 名のうち 7 割が直近 3 年間に確認されており、全陽性者に占める割合は大きくないものの明らかな増加傾向が認められた。本研究の結果は PML の診断支援に加えて、その発症の背景を把握する上で有用である。

国立感染症研究所感染病理部では形態学的検索と遺伝子検索を併用し、PML 確定診断のための脳組織検体からの病理学的解析を継続しており、現在までに 83 例の確定となっている。

古典的な PML と非典型的な PML の画像所見

の特徴をあきらかにすることができ、代謝や血流の変化も病態把握に有用で、鑑別も含めた診断の精度向上を図ることができると考えられた。

多くの多発性硬化症を診察している神経免疫専門医にアンケート調査を行ったところ、日本人 DMD 関連 PML 発症後も FTY 投与患者数は大きく減っていないことが判明した。また FTY を減量投与されている患者数も大きく増えているわけではないことが判明した。2018 年度以降 FTY 関連 PML の新規発症例がないのは、患者側に何らかの素因がある可能性があることが想定された。

無症候の高齢者で髄液 JC ウイルス陽性例における PML 発症率を調査された報告はないが、基礎疾患のある症例では神経系細胞への感染を伴っている場合がある。

MS における PML は本邦で上梓されている新規病態修飾薬のどれもが引き起こす可能性がある。治療薬に関しては塩酸メフロキソ、ミルタザピンやマラビロクのほか、本年度はペムブロリズマブの報告があった。

### 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」を発刊した。

## F. 健康危険情報

1. 通報日時：令和元年 5 月 15 日

2. 通報者：山田正仁（「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）

3. 報告内容：2016 年 6 月に多発性骨髄腫と診断され、レナリドミド（抗悪性腫瘍薬）およびエロツズマブ（生物由来製剤）で治療を受けていた患者において、2019 年 1 月より急速に進行する顔面を含む左半身の麻痺、構音障害、高次機能障害を認めた。進行性の神経症状を認めた点、頭部 MRI において拡大する広範囲の白質病変を認めた点、脳脊髄液中より JC ウイルス (JCV) -DNA を検出し、その JCV -DNA は PML 型の変異を有していた点から「進行性多巣性白質脳症 (PML) 診療ガイドライン 2017」の診断基準により、definite PML と診断した。治療によって多発性骨髄腫は部分寛解の状態、レナリドミドおよびエロツズマブの使用中に発症した PML であったため、レナリドミドま

たはエロツズマブが発症に関与した可能性を疑った。レナリドミド投与中にPMLを発症した多発性骨髄腫患者が報告され添付文書に「重大な副作用」として記載されているが、エロツズマブ投薬多発性骨髄腫患者において、PMLを発症した報告はなく添付文書にも重大な副作用としてPMLは記載されておらず、健康危険情報として通報する。本報告はグレードAに分類され、緊急性の高い状況であると考ええる。

### 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) Ishibashi D, Homma T, Nakagaki T, Fuse T, Sano K, Satoh K, Mori T, Atarashi R, Nishida N. Type I interferon protects neurons from prions in in vivo models. *Brain* 142:1035-1050, 2019.
- 2) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haïk S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology* 93:e125-e134, 2019.
- 3) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of “sporadic CJD” with history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis*, in press.
- 4) Ishibashi K, Miura Y, Hirata K, Toyohara J, Ishii K. 18F-THK5351 PET can identify astrogliosis in multiple sclerosis plaques. *Clin Nucl Med* 45:e98-100, 2020.
- 5) Hamaguchi M, Suzuki K, Fujita H, Uzuka T, Matsuda H, Shishido-Hara Y, Arai S, Nakamura T, Kikuchi S, Nakamichi K, Saijo M, Hirata K. Successful treatment of non-HIV progressive multifocal leukoencephalopathy: case report and literature review. *J Neurol* 267:731-738, 2020.
- 6) Kobayashi A, Iwasaki Y, Takao M, Saito Y, Iwaki T, Qi Z, Torimoto R, Shimazaki T, Munesue Y, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Kondo H, Mohri S, Kitamoto T. A novel combination of prion strain co-occurrence in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol* 189:1276-1283, 2019.
- 7) Satoh K, Fuse T, Nonaka T, Dong T, Takao M, Nakagaki T, Ishibashi D, Taguchi Y, Mihara B, Iwasaki Y, Yoshida M, Nishida N. Postmortem quantitative analysis of prion seeding activity in the digestive system. *Molecules* 24:4601, 2019.
- 8) Inoue H, Matsushige T, Ichiyama T, Okuno A, Takikawa O, Tomonaga S, Anlar B, Yüksel D, Otsuka Y, Kohno F, Hoshide M, Ohga S, Hasegawa S. Elevated quinolinic acid levels in cerebrospinal fluid in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol* 339:577088, 2020.
- 9) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K. Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept. *Prog Mol Biol Transl Sci* 168:85-95, 2019.
- 10) Matsuura Y, Ishikawa Y, Murayama Y, Yokoyama T, Somerville RA, Kitamoto T, Mohri S. Eliminating transmissibility of bovine spongiform encephalopathy by dry-heat treatment. *J Gen Virol* 101:136-142, 2020.
- 11) Matsubara T, Satoh K, Homma T, Nakagaki T, Yamaguchi N, Atarashi R, Sudo Y, Uezono Y, Ishibashi D, Nishida N. Prion protein interacts with the metabotropic glutamate receptor 1 and regulates the organization of Ca<sup>2+</sup> signaling. *Biochem Biophys Res Commun*, in press.
- 12) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *J Neurol Sci* 399:3-5, 2019.
- 13) Ikeda T, Iwasaki Y, Sakurai K, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T,

- Matsukawa N, Yoshida M. Correlating diffusion-weighted MRI intensity with type 2 pathology in mixed MM-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 408:116515, 2020.
- 14) Akagi A, Iwasaki Y, Hashimoto R, Aiba I, Inukai A, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. A case of M232R genetic Creutzfeldt-Jakob disease with Lewy bodies. *J Neurol Sci* 409:116605, 2020.
- 15) Nakamichi K, Kawamoto M, Ishii J, Saijo M. Improving detection of JC virus by ultrafiltration of cerebrospinal fluid before polymerase chain reaction for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *BMC Neurol* 19:252, 2019.
- 16) Ishii K, Yamamoto F, Homma S, Okada Y, Nakamichi K, Saijo M, Tamaoka A. Probable progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with immunosuppressant dose reduction following lung transplantation: a case report and literature review. *BMC Neurol* 19:263, 2019.
- 17) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease classified as MM1+2C-type. *Neuropathology* 39:240-247, 2019.
- 18) Iwasaki Y, Hiraga K, Ito S, Ando T, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsy case of MV2K-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with spongiform changes of the cerebral cortex. *Neuropathology* 39:452-460, 2019.
- 19) Katsuse K, Akiyama K, Ishida T, Kitayama C, Ishibashi Y, Ochi M, Kumasaka T, Takahashi K, Suzuki T, Nakamichi K, Saijo M, Hashida H. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with primary amyloid light-chain amyloidosis. *Clin Neurol Neurosurg* 192:105709, 2020.
- 20) 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.
- 21) Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Shibata H, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T. Clinicopathological findings of an MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patient with cortical blindness during a course of glaucoma and age-related macular degeneration. *Prion* 13:124-131, 2019.
- 22) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y. A case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with conspicuous facial mimicry. *Prion* 13:151-155, 2019.
- 23) Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Kato S, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T. Clinicopathological findings of a long-term survivor of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 14:109-117, 2020.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

