

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）

プリオント病及び遅発性ウイルス感染症
に関する調査研究

平成 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山 田 正 仁

平成 30(2018) 年 3 月

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）

プリオント病及び遅発性ウイルス感染症 に関する調査研究

平成 29 年度 総括・分担研究報告書

2017 Annual Report of the Research Committee of
Prion Disease and Slow Virus Infection,
Research on Policy Planning and Evaluation for
Rare and Intractable Diseases
Health and Labour Sciences Research Grants,
The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

平成 30(2018) 年 3 月
March, 2018

研究代表者 山田正仁
Chairman: Masahito Yamada, M.D., Ph.D.

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科
脳老化・神経病態学（神経内科学）
Department of Neurology and Neurobiology of Aging,
Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences

目 次

[I] 総括研究報告	1
研究代表者　　山 田 正 仁	
[II] 分担研究報告	
1. プリオニン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究： JACOP 自然歴調査との統合によるサーベイランスの発展 水澤英洋　国立精神・神経医療研究センター	17
2. プリオニン病の二次感染予防に関する研究 齊藤延人　東京大学医学部附属病院	21
3. Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病と脊髄小脳変性症 坪井義夫　福岡大学医学部神経内科学	23
4. MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の作成 濱口　毅　金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）	25
5. プリオニン病患者の髄液中のバイオマーカーの検討 及び消化管組織のプリオニン活性の検討 西田教行　長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子解析学分野	29
6. 拡散強調画像によるプリオニン病早期病変の診断能向上に関する研究 佐々木真理　岩手医科大学医歯薬総合研究所	32
7. 医原性プリオニン病である、硬膜移植後 CJD と 成長ホルモン製剤投与後 CJD について 北本哲之　東北大学大学院医学系研究科	34
8. 全経過 10 ヶ月の V180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病剖検例 における臨床所見の検討 岩崎　靖　愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門	38
9. プリオニン病の剖検率向上を目指した体制構築とプリオニン病剖検リソースの確立 高尾昌樹　埼玉医科大学国際医療センター	44
10. 「プリオニン病診療ガイドライン 2020」クリニカルエスチョン案の提案 山田正仁　金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）	46

11.	亜急性硬化性全脳炎患者に関する疫学調査サーベイランス 2017	50
	岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学	
	細矢光亮 福島県立医科大学小児科学	
	鈴木保宏 大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科	
	遠藤文香 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科発達神経病態学	
12.	亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン治療に関する全国調査	53
	野村恵子 熊本大学医学部附属病院小児科	
13.	1) SSPE 発生状況－特定疾患治療研究事業データの解析－	56
	2) 沖縄県における感染症発生動向調査による麻疹患者受診者数推計と SSPE 発症割合の検討	
	砂川富正 国立感染症研究所感染症疫学センター	
14.	亜急性硬化性全脳炎における髄液プロテオーム解析の試み（第2報）	59
	長谷川俊史 山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座	
15.	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	63
	楠原浩一 産業医科大学小児科	
16.	診療ガイドラインの策定・改訂	66
	「亜急性硬化性全脳炎（SSPE）診療ガイドライン 2020」： クリニカルクエスチョン（CQ）案の作成	
	細矢光亮 福島県立医科大学医学部小児科学講座	
17.	本邦発症 PML 患者に対するサーベイランス調査（平成 29 年度）	69
	三浦義治 東京都立駒込病院脳神経内科	
18.	日本における進行性多巣性白質脳症の実験室サーベイランス	73
	およびその臨床的・疫学的特徴	
	西條政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部	
19.	本邦で発症したフィンゴリモド治療に起因する PML 患者の発症頻度： 第2報 — 統計学的手法を用いた諸外国との比較 —	77
	阿江竜介 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門	
20.	進行性多巣性白質脳症のサーベイランス	81
	三條伸夫 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野（神経内科）	
21.	本邦発症フィンゴリモド関連 PML の臨床的特徴の検討	85
	高橋和也 国立病院機構医王病院	
22.	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	86
	鈴木忠樹 国立感染症研究所感染病理部	

23. 進行性多巣性白質脳症の病理診断と鑑別疾患.....	88
Punctate pattern －初期 MRI 所見に対応する病理像－	
宍戸-原 由紀子 東京医科大学人体病理学分野	
24. 進行性多巣性白質脳症（PML）診療、1年間の進歩.....	90
－薬剤関連 PML の情報および診療ガイドライン 2020 への提案－	
雪竹基弘 独立行政法人 地域医療機能推進機構（JCHO）	
佐賀中部病院神経内科	
25. 多巣性白質脳症（PML）を含む遲発性ウイルス感染症の.....	94
画像診断の向上に関する研究	
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	
[III] 研究成果.....	97
[IV] 平成 29 年度活動状況	
① 第 1 回 PML サーベイランス委員会 議事録.....	123
(平成 29 年 8 月 26 日)	
② プリオント病関係班連絡会議（プリオント分科会）議事録.....	125
(平成 29 年 10 月 21 日)	
③ 第 2 回 PML サーベイランス委員会 議事録.....	127
(平成 29 年 12 月 23 日)	
④ 平成 29 年度合同研究報告会 プログラム.....	130
(平成 30 年 1 月 15-16 日)	
⑤ プリオント分科会 議事録.....	133
(平成 30 年 1 月 15 日)	
⑥ SSPE 分科会・PML 分科会 議事録	135
(平成 30 年 1 月 16 日)	
⑦ 第 3 回 PML サーベイランス委員会 議事録.....	140
(平成 30 年 1 月 16 日)	
[V] 研究成果の刊行に関する一覧表.....	143
[VI] 研究班名簿.....	
149	

[I] 総括研究報告

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）
総括研究報告書

プリオント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 プリオント病、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) プリオント病：プリオント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。プリオント病コンソーシアムである Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP)におけるプリオント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。遺伝性プリオント病の一つである Gerstmann-Sträussler-Scheinker病の臨床症候および検査所見についての研究、プリオント病患者における脳脊髄液(CSF)バイオマーカー及び RT-QUIC 法の検討、MRI 拡散強調画像による診断能向上、現在の診断基準では診断が困難な MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)の診断基準案の提案、V180I 遺伝性 CJD の臨床病理学的研究を報告した。(2) SSPE：SSPE の全国調査を新たに行った。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。リバビリン治療例 25 例の特徴、沖縄における SSPE 発生状況を報告した。診断最適化の観点からの SSPE 患者 CSF 蛋白の網羅的な解析、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行い、薬剤関連 PML を含む多くの症例の検討・登録を行い、そのデータによる解析で本邦では諸外国と比較してフィンゴリモド関連 PML の発病頻度が有意に高いことを示した。JC ウイルスゲノム検査を介した全国サーベイランスで 11 年間に 208 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。最近報告が増加しているナタリズマブ関連 PML の特徴を解析した。(4) 診療ガイドラインの整備等：「プリオント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」のクリニカルクエーション案を作成した。

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	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	濱口 肇 金沢大学附属病院神経内科 講師 細矢光亮 福島県立医科大学医学部小児科学 講座 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	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
齊藤延人	東京大学医学部附属病院脳神経外科 教授	楠原浩一 産業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	野村恵子 熊本大学医学部附属病院小児科 助教
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	岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学 教授
坪井義夫	福岡大学医学部神経内科学教室	遠藤文香 岡山大学病院小児神経科 助教 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
宍戸一原 由紀子	東京医科大学人体病理学分野 准教授
雪竹基弘	佐賀中部病院神経内科 部長
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 総括診療部 統括診療部

A. 研究目的

プリオントン病、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。

プリオント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 Creutzfeldt-Jakob 病(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。プリオントン病の疫学、2次感染については「プリオント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(プリオントン病に関する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) プリオントン病

① プリオント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、我が国のプリオント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、プリオント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、プリオント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 プリオント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)によるプリオント病の早期病変の経時的変化の定量的判定法を開発した(佐々木)。プリオント病の脳脊髄液(CFS)バイオマーカーである 14-3-3 蛋白、総タウ蛋白および RT-QUIC による異常プリオント蛋白の検出の感度の検討を行った(西田)。またプリオント病患者の CSF 以外の確定診断法の検討のために消化管組織のプリオント活性を測定した(西田)。Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(GSS)の臨床的特徴を、臨床症候が類似しておりしばしば鑑別疾患として挙がる遺伝性脊髄小脳変性症と比較検討を行った(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 皮質型孤発性 CJD (sCJD)の診断基準案を提案し、その感度・特異度を検討した(山田、濱口)。プリオント病の診断精度を向上させる目的で、プリオント病の剖検体制を最適化した(高尾)。

③ プリオント病の重症度及び治療法最適化についての研究：V180I 遺伝性 CJD の重症度を検討するために、V180I 遺伝性 CJD の神経所見、臨床経過、画像所見について検討し、病理所見との対比を行った(岩崎)。

④ プリオント病の診療ガイドライン改訂のための研究：医原性プリオント病の感染予防法確立のために、V2 プリオントの感染に関する検討を行った(北本)。「プリオント病診療ガイドライン 2020」作成のためのクリニカルクエスチョン(CQ)案を作成した(山田)。

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、分析可能で会った 1990 年、1993 年の SSPE 発症者の検討を行った(砂川)。SSPE に対するリバビリン治療に関して

全国アンケート調査を行った(野村恵子)。

② SSPE の重症度についての研究：SSPE の病勢把握のためのバイオマーカーを検索するために、トルコ共和国から提供された SSPE 患者 1 例および疾患対照(睡眠障害) 1 例の診断時 CSF を用いて、CSF 蛋白の網羅的な解析を行った(長谷川)。

③ 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疾患感受性候補遺伝子の検索を SSPE 患者とその母親の血液が得られた 1 家系 2 検体および SSPE 患者とその両親の血液が得られた 2 家系 6 検体の合計 3 家系 8 検体のエキソーム解析を行った(楠原)。

「SSPE 診療ガイドライン 2020」作成のための CQ 案を作成した(細矢)。

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 29 年度は 3 回開催した(三浦、山田、水澤、西條、宍戸-原、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、船田、奴久妻)。PML サーベイランス委員会の登録データを検討し、フィンゴリモド関連 PML について、我が国と海外との発症頻度の比較を行った(阿江)。我が国で発症したフィンゴリモド関連 PML の臨床的特徴の検討を行った(高橋和也)。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 19~29 年度のデータを集積した(西條)。PML サーベイランスで収集された MRI 画像のデータベースを作成する準備を行った(原田)。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：膠原病関連 PML 症例の頭部 MRI で見られた深部白質の粟粒病変(punctate pattern)の脳生検所見の検討を行った(宍戸-原)。診療ガイドライン改訂のために、2016 年 11 月から 2017 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薬剤関連 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 CQ 案の作成を行った(山田、濱口、細矢、雪竹)。

(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) プリオント病

① プリオント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、2018 年 1 月現在 6,422 件の登録を得、同年 2 月 9 日までに 3,278 人をプリオント病と診断し、各病型の発生数や分布を調査分析するなど、わが国のプリオント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 年よりプリオント病の治験・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、プリオント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るとは言えなかつた。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、今年度のみすでに 200 名を超えている。

CJD サーベイランスで検討された症例で、プリオント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 29 年の新規インシデント事案は 0 件であった。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 9 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。

② プリオント病の診断基準についての研究 : 頭部 MRI DWI を用いたプリオント病早期の客観的判定法の検討では、独自の解析対象領域マスキングを用い、磁化率アーティファクト領域を除去可能な DWI 異常信号の自動検出プログラムを開発した。この方法は、従来法と比較して、プリオント病の早期病変を正確に検出することができ、スライス厚 5mm、3mm の両者において DWI 異常信号の診断能が向上した。

平成 23 年 10 月から平成 28 年 9 月までに測定依頼のあった 1,233 症例について CSF 中のバイオマーカーの検討と異常プリオント蛋白試験管内增幅法(RT-QUIC 法)による解析を行った。プリオント病サーベイランス委員会にて検討され、プリオント病と診断された症例数は 611 症例であった。CSF 検査に依頼された症例の中、孤発性プリオント病は 533 症例、遺伝性プリオント病は 76 症例、獲得性プリオント病は 2 症例であった。非プリオント病は 621 症例であり、非プリオント病の症例では症候性てんかん、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、傍腫瘍症候群であった。ヒトプリオント病の患者における孤発性プリオント病の CSF 中のバイオマーカーで 14-3-3 蛋白(ELISA, WB)と総タウ蛋白の感度は 78.7%、70.7%、75.4% であった。ヒトプリオント病の患者における CSF 中異常プリオント蛋白試験管内增幅法(RT-QUIC 法)の感度は孤発性プリオント病では 70.1% であった。遺伝性プリオント病患者の消化管では比較的高いシード活性が検出された。

純粋小脳型の遺伝性脊髄小脳失調症(SCA)症例(n=22)と GSS 症例(n=5)を振り返り、患者背景および放射線学データを後方視的に抜粋し、両者間で比較検討した。頭部 MRI 画像では、遺伝性 SCA 症例では小脳半球の萎縮は全例に見られたのに対して、GSS 症例では見られなかった。脳血流 SPECT 画像では、遺伝性 SCA では 95% の症例で小脳の血流低下がみられたのに対して、GSS 症例では小脳の血流低下がみられたのは 20% であった。またテント上の血流低下は遺伝性 SCA では 48% であったが、GSS では全例でみられた。

10 例の MM2 皮質型 sCJD 症例中 4 例は死亡するまで WHO の sCJD 診断基準(1998)では sCJD と診断出来なかった。残りの 6 例も、発症後 10-

36ヶ月と診断までに時間が必要であった。以前に、MM2皮質型sCJDでは臨床症候の出現が他の型のsCJDと比較して遅く、頭部MRI拡散強調像で大脑皮質に限局した高信号を認めるという特徴を報告しており、その特徴を取り入れた新たなMM2皮質型sCJDの診断基準案を作成し、この診断基準を用いると、probable MM2型sCJDの感度は90.0%で、特異度は99.1%であった。

凍結脳組織を含めたプリオント病のリソースは40例を超える、29年度は4例の剖検が追加された。3例は外部施設からの依頼で、硬膜移植例の剖検もあった。病理診断面は、染色状態を含めその質が維持されている。特に、抗プリオント抗体3F4(109-112)以外に、12F10抗体(144-152)を導入し、良好な染色結果を得られるようになった。その結果、染色性の不良なプリオント病に対しても、2種類の抗体を使用することで、質のよい診断が可能となった。特にV180I遺伝性CJD症例も、安定した結果が得られている。プリオント病患者が一定数入院しているが、剖検ができない複数の医療機関から、今後のプリオント病の解剖体制構築に関しての依頼を受けた。新たな施設とも、病理解剖の同意が得られた時点で、ご遺体を搬送して病理解剖を行うシステムを行うことで準備が整った。療養型施設へ転院されたプリオント病患者のご家族から、病理解剖の事前のご意志をいただき、当該施設やご家族との連絡体制も確立した。

③ プリオント病の重症度及び治療法最適化についての研究: 無動性無言状態に至る前に、全経過10ヶ月で死亡したV180I遺伝性CJDの1剖検例において、神経所見、臨床経過、画像所見について検討し、病理所見とも対比した。頭部MRIのDWIでは早期から大脑皮質の高信号を、T2強調像とFLAIR像では大脑皮質が腫脹したような所見を認めた。経過とともにDWI高信号は広範囲、高輝度となつたが、後頭葉内側面は保たれていた。高齢発症、家族歴を認めない、比較的緩徐な進行、ミオクローヌスが軽度、脳波で周期性同期性放電を認めなかつた点は、V180I遺伝性CJD既報告例と合致していた。大脑皮質には広範に、大小不同で癒合傾向を示さない特徴的な形態の空胞(various-sized and non-confluent vacuole)を認めた。グリオーシスや肥大型アストロサイトの増生は比較的軽く、神経細胞脱落は目立たなかつた。DWIでの輝度の高い大脑皮質高信号、T2強調像

とFLAIR像での腫脹像は、特徴的な海綿状変化に対応していると考えられた。

④ プリオント病の診療ガイドライン改訂のための研究: 「プリオント病診療ガイドライン2020」のCQ案を作成した。

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、これまでに64%の施設から回答を得た。全国で60名の患者が診療を受けており、平均年齢は31歳で、前回調査よりもさらに年齢の上昇が認められた。前回調査以降に発症した患者数は4名との回答があり、依然として年間1名程度の発症があることが推測される。

SSPEに関して、2016年5月19日時点のデータを用いて、2014年までの特定疾患治療事業データの更新・新規症例分の確認が行われていた(2014年入力率は約17%)。しかしながら、2017年末に申請を行ったところ、2016年5月以降のデータ集計行われていないことについて連絡があり、2017年度のデータ更新は出来なかつた。

沖縄県の1990年流行(27年経過)、1993年流行(24年経過)、1999年流行(18年経過)について、カルテ調査を行つた。さらに、聞き取り調査の結果、3例の追加患者で把握されていない症例があった可能性に至り、現在確認中である。沖縄県における1986-2005年の推計麻疹患者数:63,108人[95%CI:18,754-111,915]、麻疹患者10万人あたりのSSPE発症割合:22.2人と算出された。沖縄県内流行年の推計麻疹患者数・SSPE発症者数については、1990年:16,500人・9人(10万人当たり54.5人)で麻疹1,222人にSSPE1人の発症、1993年:12,000人・1人(10万人当たり8.33人)で麻疹12,000人にSSPE1人の発症と推定された。

国立感染症研究所感染症情報センターの報告によれば、日本における麻疹累計報告数は、2014年が463例、2015年が35例、2016年が152例、2017年が189例であり、全体としては減少傾向にあるが過去3年は増加傾向にある。また、SSPEに対してリバビリン治療を開始した累計数は、2009年から2015年までの期間、毎年1例であったが、2016

年、2017年はなしであった。リバビリン治療が行われた25症例について、概要は、男女比は約1:1、平均発症時年齢は8.6歳、診断までには平均で約6ヶ月を要しており、リバビリン開始は平均でその1年半後であった。リバビリン開始時の病期は、I期が3例、II期が20名、III期が1例、IV期はなしであった。明らかな麻疹罹患歴がないものは1例で、不明例が1例あり、予防接種歴のあるものは1例あったが、麻疹発症直後に実施されていた。初発症状としては、友人とのトラブル、性格変化、活気低下、全身倦怠感、意識レベル低下、動作の鈍化、書字の乱れ、集中力低下、計算間違いの増加、学力低下、退行、脱力発作、転倒、歩行困難、流涎、構音障害、発語減少、尿失禁、錐体外路徵候、ミオクローヌスなどが挙げられた。診断時の症状は神経学的な身体症状、特にミオクローヌスで診断がつくことが多かったが、てんかんの既往があった例では、数年にわたって難治性てんかんとして治療されていた例もあった。リバビリン治療の前後でのNDI臨床症状スコアの変化は、2より減少していく改善していると考えられるのは5例、±2の範囲内で変化がないと考えられるのが3例、2より増加していく増悪していると考えられるのは12例であった。リバビリン治療中またはその後に見られた有害事象は、傾眠傾向が14例、発熱が9例、口唇腫脹が8例、全身倦怠感が6例、肝機能障害が5例、細菌性髄膜炎が5例、嘔気・嘔吐が4例、眼球結膜充血が3例、皮膚症状が3例、尿路感染が3例、頭痛が2例、白血球減少が2例、貧血が2例、血圧低下が2例、末梢神経障害が1例、口唇歯肉発赤が1例であった。

② SSPEの重症度についての研究：トルコ Hacettepe 大学の協力で得られた SSPE 患者 1 名および対照(睡眠障害患者 1 名)の診断時 CSF を用いた。蛋白濃縮後、ポリアクリルアミドゲルを用いた二次元電気泳動を行い、対照と異なるスポットの等電点と分子量を求めた。質量分析で同定されたタンパクについて検体数を増やし、Western blot を行い、SSPE と対照で得られた計 472 のスポットのうち、SSPE が対照より 3 倍以上高く明瞭なスポットが 11 個検出された。質量分析の結果、Dermcidin が得られた。抗 Dermcidin 抗体を用いた Western blot では、約 25kDa と 50kDa のバンドが 2 つ検出された。

③ SSPEの診療ガイドライン改訂のための研究：

SSPE 患者とその両親のエキソーム解析を行い、最も可能性が高い責任遺伝子候補として CCDC150 遺伝子に複合ヘテロ変異を認めた。

「SSPE 診療ガイドライン 2020」の CQ 案を作成した。

3) PML

① PMLのサーベイランスと臨床病態：平成 28 年 1 月以降 223 件の PML 疑い症例(疑いや最終診断否定症例を含む)の情報が収集中となった。この PML 疑い症例の基礎疾患の内訳は血液疾患・悪性腫瘍 41 例、膠原病・自己免疫疾患 21 例、多発性硬化症(MS) 18 例、HIV 感染症 17 例、腎疾患 12 例であった。この PML 疑い症例のうち CSF 中 JCV の PCR 検査陽性(Probable PML 以上)は 49 例であった。脳生検を含む脳病理組織学的検査は 20 例で施行されていた。PML と診断された 49 例(Probable PML 以上)の基礎疾患の内訳は血液疾患・悪性腫瘍 16 例、膠原病・自己免疫疾患 14 例、HIV 感染症 4 例、腎疾患 4 例、MS 4 例(フィンゴリモド使用後)であった(病名では悪性リンパ腫 9 例、全身性エリテマトーデス(SLE) 6 例、HIV 4 例、サルコイドーシス 3 例であった)。平成 29 年度第 1 回 PML サーベイランス委員会(8 月)では 22 例、平成 29 年度第 2 回 PML サーベイランス委員会(12 月)では 23 例の症例検討を行った。第 2 回 PML サーベイランス委員会では MS を基礎疾患としたフィンゴリモド使用後発症 PML の国内発症事例 3 例目の症例検討を行い、clinically definite PML の診断であった。平成 29 年度第 3 回 PML サーベイランス委員会(1 月)では、MS を基礎疾患としたフィンゴリモド使用後発症 PML の国内発症事例 4 例目の症例検討を行い、clinically probable PML の診断であった。また、サーベイランス方法についても検討を行い、①現在の臨床調査票は PC 画面上での入力、閲覧を前提としたものであり、字サイズが小さいこともあり、次年度より新たな調査票の改訂となった。②また、サーベイランス事務局が症例相談窓口を兼ねており、複数回にわたるメールのやりとりや情報請求など時間と労力を要し、効率が良くないことから、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。③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調査を行うシステムが検討され

た。④委員会開催に際し、開催 1 か月前に集計し、事前製本配布をする方向となった。健康長寿医療センターにてグリアイメージング 18F-THK5351 が新たに開発され、これまでにすでに開発・使用されている ¹¹C-CB184(ミクログリアイメージング) ¹¹C-4DST(DNA 合成イメージング)とともに、今後 PML 患者への検査応用が期待された。

2017 年 10 月 31 日の時点で、諸外国では約 217,000 例のフィンゴリモド治療患者に対して 12 例(昨年から 3 例増加)の PML 発病者が確認された。一方で本邦では、約 5,800 例の治療患者に対して 4 例(昨年から 2 例増加)の PML 発病者が確認された。諸外国の PML 発病率は 0.000055(12/217,000) であり、本邦でも諸外国と同様の頻度で PML を発病すると仮定した「PML 期待発病数」は、5,800 例に諸外国の PML 発病率を乗じた値の 0.321 例となった。この値を平均(ν)として、ポアソン分布に準じた本邦の PML 発病率は、0 人(発病率 = 0.726)、1 人(発病率 = 0.233)、2 人(発病率 = 0.037)、3 人(発病率 < 0.004) であり、本邦で 3 人以上 PML が発病する確率は 1% にも満たなかった(p < 0.001)。このことから、現段階では本邦でのフィンゴリモドに起因する PML の発病頻度(4 例)は諸外国と比較して統計学的に有意に高いことが示された。この結果は昨年と同様の傾向であった。なお、諸外国でのフィンゴリモド治療者数を 20 万人と少なめに見積もった場合でも同様に統計学的有意差が認められた。

国内発症フィンゴリモド関連 PML 3 例の現地調査が終了している。MS の罹病期間は 4 年～20 年と幅があるが、フィンゴリモド投与期間は海外同様 3 例全例 2 年以上であった。また 3 例とも発症初期および経過中に失語症状を呈していた。発症時のリンパ球数は 160～580/μL と幅があった。CSF 検査では 3 例とも細胞数は正常であった。MRI は発症初期に造影効果を認めないことのほうが多い。3 例中 2 例でフィンゴリモド中止後 IRIS を生じ、ある程度進行したのちに症状の悪化が停止した。

平成 19 年 4 月から同 29 年 12 月現在までに、1,874 件の CSF 中 JCV の PCR 検査を実施した。被検者 1,492 名のうち 208 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。症例登録開始から平成 29 年 12 月現在までに、のべ 182 名の主治医の情報を同委員会に転送することで本研究班における PML サーベイランスを支援した。平成 29 年 1 月から 12 月までの 1 年間においては、150 件の検査を実施し、68 検体において 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 98 名のうち、28 名が CSF-JCV 陽性を呈し、新規の陽性者として確認された。また、15 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、3 例が陽性の判定に至っておらず、国立感染症研究所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 月に解析された CSF-JCV 陽性者 28 名の臨床情報を解析した。陽性者の年齢の中央値は 62.5 歳であり、男性が 50% であった。陽性者 28 名の基礎疾患の内訳は、①血液腫瘍系疾患 8 名(悪性リンパ腫、白血病、骨髄腫等)、②自己免疫疾患 6 名(SLE、MS 等)、③HIV 感染症 5 名、④悪性腫瘍 5 名(肝細胞癌、胸腺腫等)、⑤その他 4 名であった。MS を有した陽性者 1 名はフィンゴリモドの投与を受けていた。また、同患者については、国立感染症研究所および米国 NIH において CSF 中 JCV の超高感度 PCR 検査が実施され、ともに陽性反応を呈した。

PML サーベイランスでは収集された MRI 等の画像をストレージにまとめて蓄積し、画像データは上記匿名化を行った上で特定のストレージに DICOM 形式で保存し、サーベイランス番号ごとに個別のフォルダーに格納した。これを一般の DICOM ビュワーで閲覧するシステムを構築し、サーベイランス会議でも用いることができるようとした。

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、平成 3 年から平成 29 年 12 月末までの全 101 例中、61 例で PML と確定された。なお平成 29 年は 15 例の検索依頼があり、7 例で PML と確定された。平成 29 年の 7 例については、全例が脳生検検体からの解析で、PML 確定時の年齢は平均 60.9 歳であり、基礎疾患として自己免疫性疾患が 3 例、血液系悪性腫瘍が 2 例、後天性免疫不全症候群が 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、脳の組織学的検索にて 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 29 年は、検索依頼 15 例中 14 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：37 歳女性。SLE とループス腎炎の診断で、25 年間、プレドニゾロン、アザチオプリン等で治療されていた。歩行障害や高次機能障害などを認め、神経内科受診。頭部 MRI で、両側大脳脚～内包、脳梁膨大部、基底核、深部白質に粟粒状の T2 高信号が散見された。SLE 関連の中枢神経病変や PML を鑑別に考え、脳梁より脳生検を行った。病理組織学的に、HE 染色では多数の泡沫組織球の浸潤があり、大型異型核を示す astroglia が少數認められた。JCV 免疫組織化学を行ったが、陽性細胞は僅か 1 個で、PML 確定には至らなかった。In situ hybridization (ISH) にて、20 個以上の陽性細胞が得られたことから PML と確定した。尚、炎症細胞浸潤には乏しく、SLE 関連病変を示唆する所見は認めなかった。脳組織から DNA を抽出し、PCR で JCV 遺伝子を検索した結果、JCV 陽性であった。ウイルス量は 1 細胞あたり、約 300-400 copy 少量であった。メフロキン治療を行い、臨床経過は良好である。PML、SLE 何れの悪化もなく、外来治療を継続している。

ナタリズマブ関連 PML (NAT-PML) に関しては従来の投与期間、免疫抑制剤使用の有無に加えて抗 JCV 抗体陽性のみでなく抗 JCV 抗体指数を組み込んだリスク層別化解析が発表されている。2017 年 5 月 31 日現在、約 170,900 人の患者に使用され、6 月 6 日現在、731 名の NAT-PML が発生しており、本邦では 1 名の発生を認めている。フィンゴリモドは 2017 年 9 月 30 日現在、国内で約 5,800 名に投与され、4 名の PML 発症を認めている(全世界では 15 名発症)。フルマロ酸は全世界で約 25 万人に投与され MS で 5 例、乾癬で 16 名の PML 発症を認める。フルマロ酸関連 PML の国内での発生はないが、2017 年に国内承認がされたばかりであり、注意が必要である。これら疾患修飾薬に関する PML リスク階層化が 2017 年に公表されている。ここでは、ナタリズマブは

class I、フィンゴリモドとフルマロ酸は class II と PML を発生させるリスクの高い薬剤として位置づけられている。

「PML 診療ガイドライン 2020」の CQ 案を作成した。

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を 2020 年 3 月に発刊するためのロードマップ作成と CQ 案作成を行った。

D. 考察

1) プリオニン病

① プリオニン病のサーベイランスと臨床病態：サーベイランス事業は我が国で発症するプリオニン病の悉皆調査を目標とするが、調査書の返書率が悪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ある。一方、JACOP の参加施設数と参加研究者数は増加しつつあるが、登録症例数が少なかった。また、貴重な登録症例もサーベイランス委員会の診断を経てからの登録では、すでに無言無動状態になってしまっている可能性があり、登録のスピードアップにつながる方策を立てる必要がある。サーベイランスと自然歴調査の連携によって、まず自然歴調査の登録症例数が増加したが、今後はその質を改善する工夫が必要である。また、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再構築作業の継続が必要である。

プリオニン病の二次感染予防については、手術等により医原性の二次感染のリスクのある事例を抽出し検討している。脊椎手術後に、プリオニン病と診断された症例に対する、フォローアップに関しての問い合わせが、委員会に 2 件あった。いずれも、硬膜外の手術で、硬膜内の処置はされていなかった事を確認した。2008 年のプリオニン病感染予防ガイドラインに則り、二次感染の可能性は低いと考え、インシデント事案ではないと判断した。② プリオニン病の診断基準についての研究：画像診断については、プリオニン病の DWI 早期病変の経時的变化を高精度に定量評価可能な手法を確立することができた。今回開発した手法によって、単回撮像の DWI におけるプリオニン病早期病変自

動検出の疑陽性発生を回避することが可能となった。DWI は、他の MRI 画像に比し画質が不良であり、アーティファクトや歪みも大きいため、通常の手法では異常信号域の選択的自動抽出は困難である。今回、独自の解析対象領域マスクを新たに適用することで、安定かつ正確な自動解析を達成することができた。一般に、厚いスライスほど磁化率アーティファクトや歪みは広範囲に影響を及ぼすが、今回の検討では、ルーチンに使用される 5mm 厚画像であっても、十分な精度を達成することができた。本手法は、日常診療で広く使用することが可能と思われた。

プリオント病患者の CSF 中のバイオマーカーの検討では、発症早期でバイオマーカーと異常プリオント蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) で陰性だった症例で再検する必要性があり、また逆に発症早期でバイオマーカー陽性であった症例でも経過中にプリオント病が考えにくい症例では再提出する必要性はあると考えられた。さらに遺伝性プリオント病患者の消化管では比較的高いシード活性が検出された。

小脳失調を臨床的特徴とする GSS では病早期に SPECT で小脳の血流低下がみられることは少ないが、テント上で血流低下をきたすことが多い。失調性運動障害の責任病巣は、過去の論文を参考にすると脊髄後索などが考えられている。

今回、新たに提案した MM2 皮質型 sCJD の診断基準案をこれまでに診断を受けている症例で後方視的に検討したところ、感度 88.9%、特異度 99.1% と比較的高い感度・特異度を示した。今後は、この診断基準案を前方視的に検討する必要がある。また、今回提案した診断基準案では、発症から 6 ヶ月が経過しないと MM2 皮質型 sCJD ほぼ確実例と診断できない点が問題で、より早期に診断が可能な診断マーカーを今後も検討していく必要がある。

プリオント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ものと考えられる。そういう施設での病理解剖は不能であるが、実際は病理解剖を希望されている場合も少なくない。さらに、病理解剖自体が医療サイドに拒否されることも多い。したがってこういった施設あるいは主治医、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。

② プリオント病の重症度及び治療法最適化についての研究 : V180I 遺伝性 CJD 剖検例の臨床的特徴は、高齢発症、比較的緩徐な進行、ミオクローヌスは軽度、脳波で PSD を認めない、MRI では DWI で大脳皮質の広範な高信号 (輝度が高く長期間継続、後頭葉の内側面は保たれる) と T2 強調像・FLAIR 像での大脳皮質の腫脹像を認めた点などであり、これらは V180I 遺伝性 CJD 既報告の指摘と合致していた。全経過 10 カ月は V180I 遺伝性 CJD としては短期経過であり、無動性無言状態に至る前の病理所見が得られた点が重要であると思われた。DWI で高信号を認めなかつた後頭葉内側面には海綿状変化は認められず、DWI での輝度の高い大脳皮質高信号、T2 強調像と FLAIR 像での腫脹像は、特徴的な海綿状変化に対応していると考えられた。またミオクローヌスが目立たない点や、脳波で PSD を認めなかつた点は、グリオーシスや肥大型アストロサイトの増生が軽く、神経細胞が比較的残存していた病理所見に対応していると思われた。以前に、MM1 型 sCJD 剖検例の臨床病理学的検討から以下の仮説を提唱した (平成 24 年度の本班会議で報告) ; ① MRI DWI での大脳皮質高信号はグリオーシスや神経線維網の粗鬆化ではなく、海綿状変化を反映する。②ヘマトキシリン・エオジン染色で観察できる最も初期の病理学的変化は海綿状変化であり、グリオーシスの出現や神経線維網の粗鬆化に先行する。③ミオクローヌスは肥大型アストロサイトの増生や神経線維網の粗鬆化が始まると出現する。本症例の臨床病理所見は、これらの仮説に矛盾しないと思われ、V180I 遺伝性 CJD においても、sCJD と同様に臨床所見と病理所見はよく相關していると思われた。

③ プリオント病の診療ガイドライン改訂のための研究 : いまだ途中経過観察中であるが、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 プリオントとして矛盾しないという結果である。今後、Ki-129M/M マウスの発病を待ってウエスタン解析まで行う予定である。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ほぼ脳内投与と考えてよい。これらの投与方法の違いによって、感染するプリオンが異なることは最近の詳細なサーベイランス調査により初めて明らかになった事実である。

プリオン病の領域はエビデンスレベルの高い治療法はなく、治療法等の決定に際して複数の選択肢があり、そのいずれがより良いかを推奨として提示することで患者のアウトカムの改善が期待できるポイントがほとんどなく、Minds が推奨する CQ を作成することは困難である。そのため、「プリオン病診療ガイドライン 2020」では、「筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013」、「認知症疾患診療ガイドライン 2017」ほかと同様に、背景知識に関する問い合わせ CQ として取り上げることとした。

2) SSPE

① SSPE のサーベイランスと臨床病態：平成 19 年度、24 年度に引き続いて、平成 29 年度に全国調査を行った。前回と比較対照するために、基本的に前回と同様に小児科小児神経科医療機関および神経内科医療機関を対象として郵送による調査を行った。まだ最終の集計ではなく途中経過であるが、すでに前回と同様の施設回答率には達しており、把握できた患者総数は 60 名であった。平成 24 年の調査の際の患者総数が 81 名であり、現時点の数字として患者数は漸減している可能性があるが、最終的な集計を待つ必要がある。なお、平均年齢は前回平成 24 年度調査が 25 歳で、今回が 31 歳であり、患者の年齢の上昇傾向は継続している。注目すべきことは、平成 24 年度の調査以降の発症が 4 例報告されている。我が国で

は麻疹自体の感染数は激減しているが、依然として年間 1 例程度の SSPE の新規発症が継続している実態が明らかとなった。今後、協力を得て二次調査を実施する予定であるが、①患者の重症度や現在の身体状況②医療的なニーズや課題③新規発症例の麻疹の罹患年などを調査する予定である。

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の入力率は低下の傾向を辿っているとみられ、その現状や理由についての分析が重要である。また、同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、入力率の更なる向上と分析の継続が重要である。

本報告は現時点ではプレリミナリーな情報であるが、これまでの国内報告より多く、ドイツにおける報告 [Schönberger K et al. (2013)] では 10 万人当たり 30.3-58.8 人 : 1,700-3,300 人に 1 人、米国における報告 [Wendorf et al. (2017)] では 10 万人当たり 73 人 : 1,367 人に 1 人 (5 歳未満に罹患時)、10 万人当たり 164 人 : 609 人に 1 人 (1 歳未満に罹患時) など、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、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、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)などである。次に SSPE 患者情報把握については、特定疾患治療研究事業個人票入力データ、小児慢性特定疾患治療研究事業登録データ、のいずれについても登録状況が十分ではない可能性について要確認と考えられ、追加調査が必要である可能性が高い。ただし、追加調査には大きな負荷がかかる可能性があるので、この負荷を少なくどのように実施すべきかが次年度以降の課題である。

MR ワクチンの定期接種が 2 回になって以降、麻疹の発生は減少しており、近年の発症は海外からの持ち込み例となっている。それに伴い SSPE の発症も減少している。初発症状としては、性格変化や書字の乱れ、集中力低下、学力低下、発語減少など、近年小児神経の外来で著増している発

達障害と共に共通する症状も見られており、SSPE を診断する機会が減少している状況では、診断の遅延が起こる可能性もあり、疾患に関する啓発が必要と考えられた。治療に伴う有害事象については、傾眠傾向や発熱、血管性浮腫と考えられる口唇腫脹の頻度が高く、これらは治療終了後改善していく。また発熱については、併用しているインターフェロンの影響と考えられる。頻度が低くても注意が必要なのは、細菌性髄膜炎と血圧低下であり、治療中の CSF 検査や血圧測定によってモニタリングを行う必要がある。オンマイヤリザバーの耐用年数にも注意が必要で、破損により細菌性髄膜炎を来たした例があった。

② SSPE の診断基準についての研究: 麻疹ウイルス抗体値 CSF/血清比の検討では、SSPE 確定診断症例での検討で、ほぼ全ての検体で CSF/血清比 0.05 以上を満たしており、HSV 脳炎における CSF/血清抗体比 ≥ 0.05 という基準は SSPE においても有用であると思われた。また、CSF/血清抗体比は、CSF 抗体値と比較して、病勢とより一致した挙動を示しており、病勢把握・治療効果の指標として有用である可能性が示唆された。

③ SSPE の重症度についての研究：過去の SSPE 患者における CSF プロテオーム解析の報告は 1 つのみで、4 から 5 のスポットが認められたが、同定には至っていない。Dermcidin はエクリン汗腺から分泌される anti-microbial peptide として報告された。C 末端が抗菌および抗真菌作用を有し、皮膚の感染防御機構を担っている。N 末端は diffusible survival evasion peptide として酸化ストレス下での神経細胞生存に関わる。本研究では、SSPE 患者の CSF では疾患対照に比して Dermcidin の有意な上昇が認められたが、Western blot で検出された 2 つのバンドは非特異的反応の可能性もあるため、現在異なる抗体を用いて再検討している。今後はより高感度な質量分析を用いた網羅的解析も行う予定である。

④ SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究： SSPE 患者とその両親のエキソーム解析を行い、最も可能性が高い責任遺伝子候補として CCDC150 遺伝子に複合ヘテロ変異を認めた。CCDC150 という分子は、Human Protein Reference Database では、Gene Symbol: CCDC150 coiled coil domain 150, Gene Map Locus: 2q33.1, Molecular Weight(Da): 128760(128.76kDa), Protein

Sequence: 1101AA(NP_001074008.1), PROTEIN INTERACTORS: なし、と記載されており、特に精巢での発現が高い、脳でも低いながら発現が認められている。

CCDC150 は PubMed で検索しても関連論文がなく、機能についても不明であり、Molecular Interaction Map (MIM) にも情報がない。唯一、Boldt らの蛋白のネットワーク解析の論文のに EF-Hand Domain-Containing Protein 1 (EFHC1) と CCDC150 の間にインタラクション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、ミオクロニーでんかんに関連しているので、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データと思われる。今回の結果の問題点としては、2 つの家系で共通して認められた p.Val704Ile について、同じ分岐鎖アミノ酸の変異であることから、タンパク質機能への変化が小さいことが予想されることがあるが、CCDC150 についての情報が少なく解析が困難である。

ガイドラインは、「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステムティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考慮し、最善の患者アウトカムを目指した推奨を提示することで、患者と医療者の意思決定を支援する文書」と Minds では定義されている。本研究では、改訂ガイドライン「SSPE 診療ガイドライン 2020」に CQ 形式を導入する。しかし、SSPE は希少疾患であり、臨床研究によるエビデンスは少ない。従って、エビデンスのシステムティックレビューとともに、SSPE 患者の治療、支援に携わる多くの関係者の意見を広く収集し、CQ 形式で臨床的課題を明確にした改訂版を作成する。

3) PML

① PML のサーベイランスと臨床病態： 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、本年の集計結果から PML および疑い症例の基礎疾患では MS (フィンゴリモド使用後) の増加と HIV 感染症の減少が目立ってきている。これは MS を基礎疾患とした PML の発症に対して注意を喚起した結果が反映されており、今後も PML 発症の可能性について言及してゆく。脳 PET 検査もグリアイメージングが可能となり、PML を中心としてグリオーシスの評価

へと結びつく可能性がある。また、患者血清抗 JCV 抗体の測定と Index の計算により、現在ナタリズマブ使用検討中の MS 症例に限られていた抗体検査および Index 計算が他の MS 患者や他の基礎疾患とした PML 患者でも測定、検討が可能となる可能性がある。

フィンゴリモドに起因して PML を発病する確率(発病率)はきわめて低く、かつそれが偶然に発生し、互いに独立した事象であるため、その発病率はポアソン分布に従うと仮定できる。そのため本研究ではポアソン分布に準じた本邦でのフィンゴリモドに起因する PML の発病率を算出した。現段階において確認されている 3 例は諸外国と比較して頻度が有意に高いことが示された。諸外国では、フィンゴリモドに起因する PML の発病にナタリズマブ治療が先行していた症例(ナタリズマブからフィンゴリモドに治療薬を変更した例)の報告が多い。本邦で報告された 3 例に関しては、いまだ詳細な症例報告がなされておらず、発病の経緯は不明である。本邦が諸外国と比較してフィンゴリモド治療に起因する PML の発病頻度が高い理由を特定するためには、今後も本邦で発病する PML 患者の動向を注視していく必要がある。特に、フィンゴリモドによる治療が施行されている MS の患者ではきわめて慎重な病状観察がなされるべきであろう。さらに、神経内科医が PML の発病を早い段階で疑い、迅速に特異的検査を実施できるような仕組みを作ることも重要である。そのためにも、本邦で PML の発病を的確に察知できるサーベイランスシステムの構築が必要である。サーベイランスにより蓄積された PML の患者情報を詳細に分析し、新たなガイドラインの策定に寄与できるような知見の発信が期待される。

我が国のフィンゴリモド関連 PML の検討では、発症時リンパ球数が 160/ μ L であった症例もステロイドパルス直後であり、リンパ球数の低下と PML 発症に関連はなかった。また 1 例は海外発症例に比較し著しく若年発症であったが、MS 以外の脳障害が既往としてある影響があったかもしれない。

CSF 中の JCV-DNA の検出に関して、平成 28 年度に導入した超高感度 PCR 検査を平成 29 年度も継続した。本法は高度濃縮精製が可能な核酸抽出カラムを用いる検査系であり、ルーチン検査

において検出下限値 50 コピー/mL、最高感度の検査において 10 コピー/mL の JCV-DNA を検出することが可能である。これまでに用い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。しかし、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った。平成 28 年度に引き続き平成 29 年度においてもフィンゴリモド投与中の MS 患者が CSF 中 JCV 陽性を呈したが、検体中のウイルスコピー数は 100 コピー/mL 未満であり、超高感度検査を導入する前の検査では検出が困難であったことが推察される。本症例においては米国 NIH においても超高感度検査が実施され、同じく陽性の結果が得られている。特筆すべき点として、調査票を介して提供された情報から判断すると、本症例においては画像所見から PML が疑われたものの、同疾患に特徴的な症候が認められていない。すなわち、超高感度検査を用いることで、無症候性の PML の検出したことが推察された。本研究班における PML 診療ガイドライン 2017 においては、無症候性 PML を診断するための診断基準の改訂がなされている。これまでに国立感染症研究所において CSF 中 JCV を検出した症例では、何らかの中枢神経症候が認められていた。今後、MS を含む様々な基礎疾患とした PML において、無症候に近い段階で JCV を検出することができれば、早期の診断に貢献することが期待される。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、国立感染症研究所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、国立感染症研究所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、検体中のウイルス DNA を極微量の溶液にまで高度に濃縮するため、その工程においては熟達した作業者が手作業で検査を行う必要がある。そのため、企業において汎用されている核酸抽出ロボットによる検査の自動化が困難である。超高感度検査は、処理しうる検体数においてコマーシャルベースの民間検査に劣るもの、検出下限値の点からメリットがある。そのため、医療機関から国立感染症研究所への検査

依頼数は減少していない。同時に、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、国立感染症研究所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国立感染症研究所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ことを示している。平成 28 年度から引き続き平成 29 年度においても検査依頼者に対して PML 疑い症例の登録について説明し、承諾を得た上で本研究班に主治医の連絡先を転送している。PML の診断や治療に関する研究では、様々な分野の専門家がチームを組織し、多面的に分析を行うことが重要である。また、PML サーベイランス委員会における取り組みにおいては、情報の収集や分析に加えて主治医からのコンサルテーションに対応しており、PML の医療の向上に貢献している。本実験室サーベイランスは国内における PML の発生を検知するための役割を担っており、今後も継続して研究班に情報を伝達する必要がある。

クラウドを用いた画像配信システムの構築が必要であり、次年度の早い時期での達成を目標としている。疾患の臨床情報の収集にはサーベイランスにおける検討が重要であり、PML の診断基準を用いるが、他の白質脳症の診断のためにできるだけ詳細な臨床情報や経過観察を含めた画像のデータセットが必要と考えられる。これらの画像データ共有のためにも本システムの構築が必要と考えられた。PML 画像所見の客観的な評価については、統計学的な画像解析のほかテキスチャ一解析や深層学習等の人工知能(AI)を用いた評価が有用と考えられ、次年度の検討課題と考えている。

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：Punctate pattern は、近年 NAT-PML の初期 MRI 所見として注目され、良好な予後の指標である可能性がある。病理学的に、ISH で JCV 陽性細胞が散在していたが、免疫組織化学では感度以下であった。定量 PCR でも JCV ゲノム数は比較的少量と考えられた。現行の病理診断基準は、主に AIDS 関連 PML の解剖例の所見に基づいており、軽微な PML 初期病変の脳生検の病理診断には対応できない。今後、こうした症例を蓄積し、病理診断基準を見直す必要があると考えられた。

薬剤関連 PML は日本でも重要な問題となってきている。特に NAT-PML での知見がフィンゴリモド及びフル酸関連 PML に応用が出来るなど課題は多い。また、2020 年までの最新の知見を元に新しいガイドライン作成を目指す。

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 CQ 案を作成した。

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。プリオン病の DWI 早期病変自動検出法に解析対象領域マスクを付加することで、疑陽性を大幅に減じ、病変を高精度に定量評価することが可能となった。家族歴があり、小脳性運動失調を主体とし、小脳半球の脳萎縮や血流低下がなく、テント上での血流低下を認める症例は GSS が疑われる。新たな MM2 皮質型 sCJD の診断基準案(感度は 90.0% で、特異度は 99.1%)を提案した。「プリオン病診療ガイドライン 2020」の CQ 案を作成した。

2) SSPE

今回の全国調査で 60 名の患者が調査医療機関で診療を受けており、そのうち、最近 5 年間の新規発症例は 4 例であることが判明した。沖縄県の SSPE 発症割合は 10 万人あたり 22.2 人で、1990 年、1993 年の流行時の SSPE の発症割合は 10 万人あたり 8.33-54.5 人と推定された。SSPE 患者の CSF において疾患対照に比し dermcidin が有意に高値であった。「SSPEL 診療ガイドライン 2020」の 10 大項目、22 項目からなる CQ 案の項目を作成した。

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。本邦では諸外国と比較してフィンゴリモド治療に起因する PML 発病頻度が有意に高いことが示された。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、61 例の PML を診断した。薬剤関連 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。「PML 診療ガイドライン 2020」の CQ 案を作成した。

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 CQ 案を作成した。

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) Lionnet A, Leclair-Visonneau L, Neunlist M, Murayama S, Takao M, Adler CH, Derkinderen P, Beach TG. Does Parkinson's disease start in the gut? *Acta Neuropathol* 135:1-12, 2018.
- 2) Fernández-Borges N, Espinosa JC, Marín-Moreno A, Aguilar-Calvo P, Asante EA, Kitamoto T, Mohri S, Andréoletti O, Torres JM. Protective effect of val₁₂₉-PrP against bovine spongiform encephalopathy but not variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Emerg Infect Dis*

23:1522-1530, 2017.

- 3) 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, 2017.
- 4) Ishibashi K, Miura Y, Imamura A, Toyohara J, Ishii K. Microglial activation on ¹¹C-CB184 PET in a patient with cerebellar ataxia associated with HIV Infection. *Clin Nucl Med* 43:e82-e84. 2018.
- 5) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun* 496:1055-1061, 2018.
- 6) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. *Prion* 12:54-62, 2018.
- 7) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y, Hoshino K, Kawabata Y, Mimuro M, Yoshida M. Gastrostomy in patients with prion disease. *Prion* 11:186-194, 2017.
- 8) Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of steroid-responsive encephalopathy with convulsion and a false-positive result from the real-time quaking-induced conversion assay. *Prion* 11:284-292, 2017.
- 9) Hayashi Y, Yamada M, Kimura A, Asano T, Satoh K, Kitamoto T, Yoneda M, Inuzuka T. Clinical findings of a probable case of MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with antibodies to anti-N-terminus of α -enolase *Prion* 11:454-464, 2017.
- 10) Ishibashi K, Miura Y, Toyohara J, Ishii K, Ishiwata K. Comparison of imaging using ¹¹C-ITMM and ¹⁸F-FDG for the detection of cerebellar ataxia. *J Neurol Sci* 375:97-102, 2017.
- 11) Munesue Y, Shimazaki T, Qi Z, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Kobayashi A. Development of a quick bioassay for the evaluation of transmission properties

- of acquired prion diseases. *Neurosci Lett* 668:43-47, 2018.
- 12) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1 + MM2-cortical with thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with hyperintensities on diffusion-weighted MRI before clinical onset. *Neuropathology* 37:78-85, 2017.
- 13) Iwasaki Y. Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 37:174-188, 2017.
- 14) Iwasaki Y, Saito Y, Aiba I, Kobayashi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MV2K + C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with widespread cerebral cortical involvement and Kuru plaques. *Neuropathology* 37:241-248, 2017.
- 15) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with 1-month total disease duration and early pathologic indicators. *Neuropathology* 37:420-425, 2017.
- 16) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting with pathological laughing and an exaggerated startle reaction. *Neuropathology* 37:575-581, 2017.
- 17) Ishibashi K, Miura Y, Wagatsuma K, Ishiwata K, Ishii K. Changes in brain amyloid- β accumulation after donepezil administration. *J Clin Neurosci* 45:328-329, 2017.
- 18) Ohyagi M, Ishibashi S, Ohkubo T, Kobayashi Z, Emoto H, Kiyosawa M, Mizusawa H, Yokota T. Subacute supranuclear palsy in anti-hu paraneoplastic encephalitis. *Can J Neuro Sci* 44:444-446, 2017.
- 19) Ishibashi K, Miura Y, Matsumura K, Kanemasa Y, Nakamichi K, Saijo M, Toyohara J, Ishii K. PET imaging of 18F-FDG, ^{11}C -methionine, ^{11}C -flumazenil, and ^{11}C -4DST in progressive multifocal leukoencephalopathy: a case report. *Intern Med* 56:1219-1223, 2017.
- 20) Ishii J, Shishido-Hara Y, Kawamoto M, Fujiwara S, Funatsu T, Imai Y, Nakamichi K, Saijo M, Kohara N. Punctate MRI pattern in a patient with systemic lupus erythematosus demonstrates an early sign of progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinicopathological study. *Intern Med*, in press.
- 21) Ikeda J, Matsushima A, Ishii W, Goto T, Takahashi K, Nakamichi K, Saijo M, Sekijima Y, Ikeda SI. Brain biopsy is more reliable than the DNA test for JC virus in cerebrospinal fluid for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Intern Med* 56:1231-1234, 2017.

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

[II] 分担研究報告

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）
プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

**プリオント病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究：
JACOP 自然歴調査との統合によるサーベイランスの発展**

研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)
研究協力者：佐々木秀直	北海道大学大学院医学系研究科神経内科学
研究協力者：青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学
研究協力者：小野寺理	新潟大学脳研究所神経内科学分野
研究協力者：田中章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科
研究協力者：道勇 学	愛知医科大学医学部神経内科
研究協力者：望月秀樹	大阪大学大学院医学研究科神経内科学
研究協力者：阿部康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
研究協力者：村井弘之	国際医療福祉大学医学部神経内科
研究協力者：松下拓也	九州大学大学院医学研究院神経内科
研究協力者：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション分野
研究分担者：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
研究協力者：中村好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究協力者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター神経内科
研究協力者：黒岩義之	財務省診療所
研究分担者：原田雅史	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野
研究分担者：齊藤延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学
研究協力者：太組一朗	日本医科大学武藏小杉病院脳神経外科
研究協力者：金谷泰宏	国立保健医療科学院健康危機管理部
研究協力者：田村智英子	FMC 東京クリニック
研究代表者：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究協力者：桑田一夫	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科

研究要旨 1999 年 4 月より実施しているクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)サーベイランス調査は、2018 年 1 月現在 6422 件の登録を得、同年 2 月 9 日までに 3278 人をプリオント病と診断し、各病型の発生数や分布を調査分析するなど、わが国のプリオント病の発生の実態解明に大きく寄与している。このサーベイランスに加え、2013 年よりプリオント病の治験・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 (Japanese Consortium of Prion Disease) を設立・運営しており、プリオント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るとは言えなかった。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、今年度のみすでに 200 名を超えていている。

一方、転院などに際して調査が中断する例もあり、対応が必要と思われる。

A. 研究目的

サーベイランス調査研究と自然歴調査を連携し運用する。その際に生じる効果、負担について検討する。また、サーベイランス、自然歴調査で用いられる書類(同意書を含む)のさらなる電子化をすすめ、データをネットワークに接続したデータベースに蓄積するシステムを構築する。

B. 研究方法

- ①サーベイランス、自然歴調査の調査票・同意書を電子化したものを作成し、ホームページ上からダウンロード可能とする。
- ②調査書が事務局に報告される 4 つのルート ((i) 指定難病の申請時の都道府県ルート、(ii) 感染症法の届け出による厚生労働省ルート、(iii) 髄液検査依頼時および(iv) 遺伝子検査(もしくは病理検査)ルートで、特に多数を占める検査依頼時の調査書を整理したものを電子化し使用可能とする。
- ③自然歴調査の同意を取得した症例で自然歴調査を開始・継続し、その成果を検討する。
- ④新しい個人情報保護法に従った倫理申請を国立精神・神経医療研究センターに提出し承認を得る。

(倫理面への配慮)

プリオントン病サーベイランス調査に関しては、患者もしくは患者家族の同意・主治医の同意を得ており、事務局での調査票の記録に際してはイニシャル・生年月日、性別のみであり、個人の同定が出来ないようにしてある。サーベイランス調査の倫理申請は国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得ている。自然歴調査に関しても、国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会の承認も得ている。

今回、個人情報保護法に従った新たな倫理申請を行い、承認を得た。

C. 研究結果

- ①電子化したサーベイランスの調査書および自然歴調査の調査書をサーベイランス調査お

よび自然歴調査で使用した。プルダウン方式を取り入れたが、データの未入力や未選択などがある症例(調査書)も少なからず見受けられた。②新しく電子化した検査依頼時調査票についての使用についても、手書きの調査依頼用紙とデータが相違するなどの問題が少数だがあつた。

③自然歴調査参加の同意を得た症例が多数あつた。2017 年 3 月末までの 3 年間での登録症例数が 65 件であったものが、2017 年 9 月までで新たに 132 例の登録を得ることができた。

④ゲノム指針に対応するサーベイランス研究および自然歴調査研究の研究計画書を国立精神・神経医療研究センター倫理審査委員会に申請し承認を得た。

D. 考察

従来のサーベイランスは、対象事例が発生したときは全国 10 地域の担当サーベイランス委員に調査を依頼している。地区担当サーベイランス委員は、地区内の都道府県のプリオントン病担当専門医を通じて、あるいは直接対象事例の主治医に連絡を取ってサーベイランスを実施している。すなわち、事務局、地区担当サーベイランス委員、都道府県プリオントン病担当専門医、主治医、という流れとなっている。本事業ではわが国で発症するプリオント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も考えられる。一方、JACOP の参加施設数と参加研究者数は増加しつつあるが、登録症例数が少なかった。これを打開するために、登録のスピードアップにつながる方策をたてる必要があった。サーベイランスと自然歴調査の連携によって、まず自然歴調査の登録症例数が増加したが、今後はその質を改善する工夫が必要である。また、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再構築作業の継続が必要である。

E. 結論

プリオント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（データの誤記・未記載などは減少）するとともに、自然歴調査の登録症例数が著増した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohyagi M, Ishibashi S, Ohkubo T, Kobayashi Z, Emoto H, Kiyosawa M, Mizusawa H, Yokota T. Subacute supranuclear palsy in anti-hu paraneoplastic encephalitis. *Can J Neuro Sci* 44:444-446, 2017.
- 2) Araki W, Hattori K, Kanemaru K, Yokoi Y, Omachi Y, Takao H, Sakata M, Yoshida S, Tsukamoto T, Murata M, Saito Y, Kunugi H, Goto Y, Nagaoka U, Nagao M, Komori T, Arima K, Ishi K, Murayama S, Matsuda H, Tachimori H, Arai YM, Mizusawa H. Re-evaluation of soluble APP- α and APP- β in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for early diagnosis of dementia disorders. *Biomarker Research* 5:28, 2017.
- 3) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokoi T. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun* 496:1055-1061, 2018.
- 4) 塚本 忠, 水澤英洋. プリオントン病. 猿田享男, 北村惣一郎(監) 私の治療 2017-18年度版, 日本時事新報社, 東京, pp628-630, 2017.
- 5) 塚本 忠, 水澤英洋. Creutzfeldt-Jakob 病はどのように診断するのですか? 鈴木則宏(監), 亀井 聰(編) 神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経感染症, 中外医学社, 東京, pp263-270, 2017.

2. 学会発表

- 1) Ae R, Nakamura Y, Takuma I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Mizusawa H. Descriptive epidemiology of human

- prion diseases in Japan: a prospective 16-year surveillance study. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 2) Furukawa F, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Clinicopathological features of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 3) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Type-dependant diverse extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated Creutzfeldt-jakob disease. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 4) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Clinical and pathological characterization of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with histories of neurosurgery to identify iatrogenic cases. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 5) Mizusawa H. Defining the future of neurology-Japan, Asia and oceania. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 6) Mizusawa H. Prion like mechanisms and neurological disease and novel targets treatment-prion like diseases: The clinic-pathological spectrum. XX III World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 7) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease Surveillance Committee. Analysis of cases in which prion disease was denied by the Prion disease Surveillance Committee in Japan in 2016. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.
- 8) Furukawa F, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Analysis of clinical features of patients

- with lower limb muscle weakness in GSS with P102L mutation. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.
- 9) Mizusawa H. Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease. 2018 International Congress on Space and Dementia. The 20th Zealandia Symposium on Behavioral Neuroscience: 20th Anniversary, Taipei, March 17, 2018.
- 10) Mizusawa H. The Japanese experience of research of Creutzfeldt-Jakob disease-an update. 2018 International Congress on Space and Dementia. The 20th Zealandia Symposium on Behavioral Neuroscience: 20th Anniversary, Taipei, March 17, 2018.
- 11) 齊藤祐子, 村山繁雄, 柿田明美, 吉田眞理, 入谷修司, 横田 修, 寺田修司, 大島健一, 矢部博興, 國井泰人, 井上悠輔, 田中紀子, 村田美穂, 水澤英洋. 国立精神・神経医療研究センター脳科学年次報告. 第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6.1-3, 2017.
- 12) Saito Y, Kakita A, Yoshida M, Murayama S, Iritani S, Yokota O, Terada S, Ohshima K, Yabe H, Kunii Y, Inoue Y, Tanaka N, Motoyoshi Y, Murata M, Mizusawa H. Establishment of Japan Brain Bank Net. 第 40 回日本神経科学大会, 千葉, 7.20-23, 2017.
- 13) 水澤英洋. 昔難病、現在は治療可能 市民公開講座 神経難病に挑む -明るい未来に向けて-. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 14) 三浦義治, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 阿江竜介, 濱口 育, 原由紀子, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 澤 洋文, 奴久妻聰一, 水澤英洋, 山田正仁. 本邦における進行性多巣性白質脳症(PML)サーバイランスの現状-PML サーバイランス委員会報告-. 第 22 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 北九州, 10.13-14, 2017.
- 15) 三浦義治, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 原由紀子, 阿江竜介, 濱口 育, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 野村恭一, 水澤英洋. 日本国内発症進行性多巣性白質脳症(PML)サーバイランスの現状と DMD 治療に伴う PML. 第 35 回日本神経治療学会, 大宮, 11.16-18, 2017.
- 16) 水澤英洋. プリオノン病の克服をめざして, 第 31 回公衆衛生情報研究協議会研究会, 和光, 1.26, 2018.

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

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）
プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

プリオント病の二次感染予防に関する研究

研究分担者：齊藤延人 東京大学医学部附属病院
研究協力者：高柳俊作 東京大学医学部附属病院

研究要旨 脳神経外科手術機器を介したプリオント病の発症に関して調査を行う。該当する施設の現地調査を行い、リスクに関連する手術機器や課題を検討する。また、リスク保有者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討する。

A. 研究目的

本研究は「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」に該当する。

脳神経外科手術機器を介したプリオント病の発症に関して、リスク保有者のフォローアップデータを用いて調査を行う。該当する分野の日本国内における唯一の研究である。脳神経外科手術機器を介したプリオント病の二次感染に関して、その実態が明らかとなり、脳神経外科医の間での啓蒙がなされ、感染拡大の予防効果が期待される。

B. 研究方法

プリオント病のサーベイランス調査研究に参加し、その内容を分析・検討することにより、プリオント病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討する。該当する施設の現地調査を行い、リスクに関連する手術機器を検討する。また、リスク保有者の経過観察の支援を行い、発症のリスクを検討する。

(倫理面への配慮)

国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

1) 新規インシデント事例

平成 29 年の新規インシデント事例は 0 件であった。

2) 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 9 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。

D. 考察

脊椎手術後に、プリオント病と診断された症例に対する、フォローアップに関しての問い合わせが、委員会に 2 件あった。いずれも、硬膜外の手術で、硬膜内の処置はされていなかった事を確認した。2008 年のプリオント病感染予防ガイドラインに則り、二次感染の可能性は低いと考え、インシデント事例ではないと判断した。

E. 結論

これまでのところ、17 事例をフォローアップしているが、プリオント病の二次感染事例はない。引き続き、プリオント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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

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）
プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病と脊髄小脳変性症

研究分担者：坪井義夫 福岡大学神経内科

研究協力者：藤岡伸助 福岡大学神経内科

研究協力者：村井弘之 國際医療福祉大学医学部神経内科

研究要旨 我々はこの度、病初期に純粹小脳型の臨床病型を呈し、遺伝性脊髄症状変性症(SCA)と初期診断された Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(GSS)の一例を経験した。そこで過去に当科で診療にあたった、純粹小脳型の遺伝性 SCA 症例(n=22)と GSS 症例(n=5)を振り返り、患者背景および放射線学データを後方視的に抜粋し、両者間で比較検討した。GSS 症例では、遺伝性 SCA と異なり、病初期に小脳萎縮や小脳の血流低下は認めにくく、遺伝性 SCA と比べより広範囲にテント上の血流低下をきたす。

A. 研究目的

純粹小脳型の遺伝性 SCA 症例と GSS 症例の放射線学的特徴の違いを明らかにする。

B. 研究方法

2009 年～2018 年に当科で診断した、純粹小脳型の遺伝性 SCA (n=22) と GSS 症例 (n=5) における患者背景および放射線学データを後方視的に抜粋し、両者間で比較検討した。

C. 研究結果

患者背景は、両者間で有意な相違はなかった。頭部MRI画像では、遺伝性SCA症例では小脳半球の萎縮は全例に見られたのに対して、GSS症例では見られなかった。脳血流SPECT画像では、遺伝性SCAでは95%の症例で小脳の血流低下がみられたのに対して、GSS症例では小脳の血流低下がみられたのは20%であった。またテント上の血流低下は遺伝性SCAでは48%であったが、GSSでは全例でみられた。

D. 考察

小脳失調を臨床的特徴とする GSS では病早期に SPECT で小脳の血流低下がみられることは少ないが、テント上で血流低下をきたすことが多い。失調性運動障害の責任病巣は、過去の論文を参考にすると脊髄後索などが考えられている¹⁾。

E. 結論

家族歴があり、小脳性運動失調を主体とする臨床病型を呈し、小脳半球の脳萎縮や血流低下がなく、テント上での血流低下を認める症例では、GSS を鑑別に挙げる必要がある。

[参考文献]

- 1) Yamada M, et al. Involvement of the spinal posterior horn in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (PrP P102L). *Neurology* 52:260-265, 1999.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 坪井義夫, 藤岡伸助. プリオント病の治療. *Pharma Medica* 35:55-58, 2017.

2. 学会発表

なし

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

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）
プリオントウ病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

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

研究分担者：濱口 豊

研究協力者：坂井健二

研究分担者：三條伸夫

研究分担者：阿江竜介

研究協力者：中村好一

研究分担者：北本哲之

研究協力者：村山繁雄

研究協力者：佐藤克也

研究分担者：原田雅史

研究協力者：塚本 忠

研究分担者：水澤英洋

研究代表者：山田正仁

金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)

金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)

自治医科大学公衆衛生

自治医科大学公衆衛生

東北大大学院病態神経学分野

東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム・

神経病理学

長崎大学医歯薬学総合研究科リハビリテーション科学

徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野

国立精神・神経医療研究センター

国立精神・神経医療研究センター

金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)

研究要旨

[目的] WHO の孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) 診断基準 (1998) では診断が困難な、MM2 皮質型 sCJD の臨床診断基準案を作成する。

[方法] 2017 年 9 月までに CJD サーベイランス委員会に登録された、プリオントウ蛋白遺伝子や脳の異常プリオントウ蛋白のタイプ、脳病理所見によって病型まで確定され、臨床症候と頭部画像所見が得られた症例と PrP 遺伝子コドン 129 多型と臨床症候、頭部画像所見が得られたプリオントウ病否定例を対象とした。MM2 皮質型 sCJD10 例、MM2 皮質型以外の sCJD および遺伝性プリオントウ病、獲得性プリオントウ病の確実例 226 例、プリオントウ病否定例 545 例を検討した。

[結果] 10 例の MM2 皮質型 sCJD 症例中 8 例で臨床症候の詳細な経過が判明し、8 例中 3 例は、死亡するまで WHO の sCJD 診断基準(1998)では sCJD と診断出来ず、残りの 5 例も、発症後 9-36 ヶ月と診断までに時間が必要であった。MM2 皮質型 sCJD では、頭部 MRI 拡散強調像で皮質にのみ高信号を呈する¹ことが特徴として挙げられるが、10 例中 9 例で大脳皮質のみに高信号を認め、1 例では皮質と基底核に高信号を認めた。MM2 皮質型 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.ミオクローヌス、b.錐体路/錐体外路症候、c.視覚異常/小脳症候、d.無動無言、の 4 項目中 2 項目以上の症候を認めないを使用したところ、MM2 皮質型の診断感度は 88.9%(8/9 例中)で、特異度は 99.1% であった。

[結論] MM2 皮質型 sCJD の診断基準案を提案した。

A. 研究目的

MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) は、認知症以外の神経症候に乏しく、しばしば WHO の sCJD 診断基準(1998)では診断出来ない¹。プリオントウ病診断基準改訂を目的に、MM2 皮質型 sCJD の臨床診断基準案を作成し、

その感度、特異度を検討する。

B. 研究方法

2017 年 9 月までに CJD サーベイランス委員会に登録された症例で、プリオントウ蛋白 (PrP) 遺伝子コドン 129 多型と脳の異常 PrP (PrP^{res}) のタ

イプ、脳病理所見によって病型まで確定され、臨床症候と頭部 MRI 所見が得られた 135 例の sCJD (MM1: 97 例、MM1+2: 20 例、MM2 皮質型: 10 例、MM2 視床型: 1 例、MM2 皮質 + 視床型: 1 例、MV2: 4 例、VV2: 2 例)、遺伝性プリオノ病 79 例 (遺伝性 CJD: 65 例、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病: 11 例、Fatal familial Insomnia: 3 例)、獲得性プリオノ病 22 例 (変異型 CJD: 1 例、硬膜移植後 CJD: 22 例) と、PrP 遺伝子コドン 129 多型と臨床症候、頭部画像所見が得られたプリオノ病否定例 545 例を対象として、WHO の sCJD 診断基準 (1998)、現在の CJD サーベイランス委員会で使用している MM2 皮質型 sCJD 診断基準 (進行性認知症、頭部 MRI 拡散強調が像で皮質にのみ高信号、PrP 遺伝子変異がなく、コドン 129 多型が MM) (サーベイランス委員会診断基準) の感度、特異度を検討した。また、その現診断基準で正しく診断出来なかつた症例の特徴から、新たな MM2 皮質型の診断基準案を作成し、その感度、特異度を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では、「プリオノ病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」・CJD サーベイランス委員会において登録された情報を使用した。同委員会において収集された診療情報については、生年月日、イニシャル、性別を残して匿名化されている。診療情報の研究利用については、研究対象者またはその代諾者より文書による同意を取得済みである。また、CJD サーベイランスについては金沢大学、東京医科歯科大学、国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

10 例の MM2 皮質型 sCJD 症例中 5 例は死亡する (10 ヶ月後、21 ヶ月後、24 ヶ月後、26 ヶ月、30 ヶ月) まで WHO の sCJD 診断基準 (1998) では sCJD と診断出来なかつた。残りの 5 例も、発症後 10-36 ヶ月と診断までに時間が必要であった。以前に我々は、MM2 皮質型 sCJD では、臨床症候の出現が他の型の sCJD と比較して遅く、頭部 MRI 拡散強調像で大脳皮質に限局した高信号を認めるという特徴を報告しており¹、その特徴を取り入れた新たな MM2 皮質型 sCJD

の診断基準案を作成した (表 1)。この診断基準を用いると、probable MM2 型 sCJD の感度は 88.9% で、特異度は 99.1% であった。

D. 考察

今回、新たに提案した MM2 皮質型 sCJD の診断基準案をこれまでに診断を受けている症例で後方視的に検討したところ、感度 88.9%、特異度 99.1% と比較的高い感度・特異度を示した。今後は、この診断基準案を前方視的に検討する必要がある。また、今回提案した診断基準案では、発症から 6 ヶ月が経過しないと MM2 皮質型 sCJD ほぼ確実例と診断できない点が問題で、より早期に診断が可能な診断マーカーを今後も検討していく必要がある。

E. 結論

新たな MM2 皮質型 sCJD の診断基準案を提案した。この診断基準での probable MM2 型 sCJD の感度は 88.9% で、特異度は 99.1% であった。

[参考文献]

- 1) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 64:643-648, 2005.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun* 496:1055-1061, 2018.
- 2) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. *Prion* 12:54-62, 2018.
- 3) 濱口 肇, 山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局* 68:772-776, 2017.

- 4) 濱口 肇, 山田正仁. プリオノン病. *Neuroinfection* 22:94-100, 2017.
- 5) 濱口 肇, 山田正仁. 獲得性プリオノン病. *Pharma Medica* 35:27-32, 2017.
- 6) 山田正仁. 医原性 Creutzfeldt-Jakob 病におけるプリオノン及びプリオノン様タンパク質の伝播. *Neuroinfection* 22:1-5, 2017.
- 7) 濱口 肇, 山田正仁. プリオノン病. 浦上克哉, 北村 伸, 小川敏英(編) 図説 神経機能解剖テキスト, 文光堂, 東京, pp154-156, 2017.
- 8) 濱口 肇, 山田正仁. プリオノン病. 山田正仁(編) 認知症診療実践ハンドブック, 中外医学社, 東京, pp324-333, 2017.
- 9) 濱口 肇, 山田正仁. プリオノン病にはどのような疾患があり, どのくらいの頻度でみられるのですか. 鈴木則宏(監), 亀井 聰(編) 神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経感染症, 中外医学社, 東京, pp255-262, 2017.
- 10) 濱口 肇, 山田正仁. Case approach 家族性 Creutzfeldt-Jakob 病症例. 鈴木則宏(監), 亀井 聰(編) 神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経感染症, 中外医学社, 東京, pp274-276, 2017.
- 11) 山田正仁. プリオノン病. 日本感染症学会(編) 感染症専門医テキスト: 第Ⅰ部 解説編 改訂第2版, 南江堂, 東京, pp1229-1236, 2017.
- 3) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. CJD with M232R: Its clinicopathological features. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 4) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Clinical and pathological characterization of "sporadic Creutzfeldt-Jakob disease" with histories of neurosurgery to identify iatrogenic cases. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 5) Furukawa F, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Clinicopathological features of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 6) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. Possible human-to-human transmission of cerebral β -amyloidosis via cadaveric dura mater grafting. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2017, London, July 16-20, 2017.
- 7) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 8) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Fujino K, Hirai T, Kawabata Y, Baba Y, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Periodic encephalographic study in nation-wide Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Japan. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 9) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K,

2. 学会発表

- 1) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Taniguchi Y, Kobayashi A, Takeuchi A, Kitamoto T, Nakamura Y, Sanjo N, Tsukamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease related to dura mater grafts. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 2) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Type-dependent diverse extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura matter graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.

- Koide M, Katada F, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Investigation of clinical and pathological features of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with history of neurosurgery to identify iatrogenic cases. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 10) Hamaguchi T, Yamada M. Transmission of amyloid β . Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.
- 11) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease Surveillance Committee, Japan. Analysis of cases in which prion disease was denied by the Prion disease Surveillance Committee in Japan in 2016. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.
- 12) Furukawa F, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Analysis of clinical features of patients with lower limb muscle weakness in GSS with P102L mutation. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.
- 13) 濱口 豊, 坂井健二, 小林篤史, 北本哲之, 阿江竜介, 中村好一, 三條伸夫, 新井公人, 小出瑞穂, 片多史明, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. 脳外科手術歴を有する Creutzfeldt-Jakob 病の特徴. 第 22 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 北九州, 10.13-14, 2017.
- 14) Hamaguchi T, Yamada M. Possible transmission of cerebral β -amyloidosis via cadaveric dura mater graft. 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢, 11.24-26, 2017.
- 15) Kobayashi A, Yamada M, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Diagnostic approaches for acquired Creutzfeldt-Jakob disease MMiK. 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢, 11.24-26, 2017.
- 16) 濱口 豊, 山田正仁. アミロイド β の伝播. 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢, 11.24-26, 2017.

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

表 1. MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の新しい診断基準案

A.
プリオントン蛋白遺伝子に変異を認めず、コドン 129 多型と脳 PrPres のウエスタンプロットのパターン、脳病理所見で MM2 皮質型 sCJD と診断
B.
1. 進行性の認知症
2. PrP 遺伝子に変異を認めず、コドン 129 多型が MM
3. 頭部 MRI 拡散強調画像にて、大脳皮質にのみ高信号を認める
4. 発症 6 ヶ月後の時点で、①ミオクローヌス、②錐体路/錐体外路障害、③小脳症状/視覚異常、④無言・無動状態、の 4 項目中 2 項目以上を認めない
確実例 : A、ほぼ確実例 : B1-4、疑い例 : B1-3。

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）
プリオントウ病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

プリオントウ病患者の髄液中のバイオマーカーの検討 及び消化管組織のプリオントウ活性の検討

研究分担者：西田教行 長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子解析学

研究協力者：佐藤克也 長崎大学医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション学講座

研究要旨 平成 23 年 10 月から平成 28 年 9 月までに測定依頼のあった 1233 症例について検討を行った。この 1233 症例について髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオントウ蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) による解析を行った。プリオントウ病サーベイランス委員会にて検討され、プリオントウ病と診断された症例数は 611 症例であった。髄液検査に依頼された症例の中、孤発性プリオントウ病は 533 症例、遺伝性プリオントウ病は 76 症例、獲得性プリオントウ病は 2 症例であった。非プリオントウ病は 621 症例であり、非プリオントウ病の症例では症候性てんかん、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、傍腫瘍症候群であった。ヒトプリオントウ病の患者における孤発性プリオントウ病の髄液中のバイオマーカーで 14-3-3 蛋白 (ELISA, WB) と総タウ蛋白の感度は 78.7%、70.7%、75.4% であった。ヒトプリオントウ病の患者における髄液中異常プリオントウ蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) の感度は孤発性プリオントウ病では 70.1%、さらなる症例の蓄積と特異度を高める RT-QUIC 法の改良が必要であると考えられた。さらに我々はプリオントウ病の患者に髄液以外の確定診断法を行うために消化管組織からのプリオントウ活性を測定した。

A. 研究目的

2011 年ヒト孤発性プリオントウ病における髄液中の異常プリオントウ蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) の解析結果を報告した。今回我々はプリオントウ病サーベイランスにおけるヒトプリオントウ病の髄液中のバイオマーカーの検討とその問題点を明らかにすることを本研究の目的とした。さらに髄液以外からの臓器特に消化管組織よりプリオントウ活性を測定し、診断法に利用することも本研究の目的とした。

B. 研究方法

a) 平成 23 年 10 月から平成 28 年 9 月までに測定依頼のあった 1233 症例について検討を行った。

この 1233 症例について髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオントウ蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) による解析を前向き試験にて行った。

b) 孤発性プリオントウ病 611 症例について髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオントウ蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) による解析を

前向き試験にて行った。孤発性プリオントウ病 455 症例について発症時期、検査所見について詳細に検討した。

c) 平成 23 年 10 月から平成 28 年 9 月まで長崎大学に髄液検査の測定依頼のあった症例について髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオントウ蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) を 100% 行った。

d) 孤発性プリオントウ病患者 4 症例と遺伝性プリオントウ 2 症例の消化管組織のプリオントウ活性を測定した。

（倫理面への配慮）

研究環境・生命倫理・安全対策に関わる全般を所掌する部門があり、人に関わる研究・動物実験を伴う研究・遺伝子組換え実験を伴う研究のすべてが、機関長への申請の手続きを必要とする。機関長から付託された全学的メンバーで構成される各種実験審査委員会（倫理審査委員会、動物実験委員会、組換え DNA 実験委員会）において研究内容が審査され、研究環境・生命倫理・安全対策に問題がなく法律規則を順守し

ていることが確認されたのちに、機関長から許可される体制が取られている。研究開始後は、人に関わる研究では毎年、動物実験を伴う研究及び遺伝子組換え実験を伴う研究では各機関が定める時期毎に、研究状況を機関長に報告することになっている。検査および実験については、医学部共同生物災害防止実験施設内のBSL2, BSL3実験室を利用し、病原体の拡散防止には万全を期している。

C. 研究結果

1) 平成23年10月から平成28年9月までに測定依頼のあった1233症例について検討を行った。この1233症例について髄液中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC法)による解析を行った。プリオン病サーベイランス委員会にて検討され、プリオン病と診断された症例数は611症例であった。髄液検査に依頼された症例の中、孤発性プリオン病は533症例、遺伝性プリオン病は76症例、獲得性プリオン病は2症例であった。非プリオン病は621症例であり、非プリオン病の症例では症候性てんかん、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、傍腫瘍症候群であった。

2) ヒトプリオン病の患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカーで14-3-3蛋白(ELISA, WB)と総タウ蛋白の感度は78.7%、70.7%、75.4%であった。ヒトプリオン病の患者における髄液中異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC法)の感度は孤発性プリオン病では70.1%、さらなる症例の蓄積と特異度を高めるRT-QUIC法の改良が必要であると考えられた。

3) 遺伝性プリオン病患者の消化管では比較的高いシード活性が検出された。

D. 考察

1) 発症早期でバイオマーカーと異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC法)で陰性だった症例で再検する必要性がある。

2) 発症早期でバイオマーカー陽性であった症例でも経過中にプリオン病が考えにくい症

例では再提出する必要性はあると考えられた。

3) 遺伝性プリオン病患者の消化管では比較的高いシード活性が検出された。

E. 結論

さらなる症例の蓄積と特異度を高めるRT-QUIC法の改良が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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, 2017.
- 2) Satoh K, Atarashi R, Nishida N. Real-time quaking-induced conversion for diagnosis of Prion disease. In: Victoria A Lawson ed. *Prions Methods and Protocols*, Springer, USA, pp305-310, 2017.

2. 学会発表

- 1) Satoh K, Nishida N, Shirabe S. Biomarkers for human prion disease: Results from the Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Committee in Japan. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.

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

表1. 孤発性プリオント病患者の消化管組織のSD50

	log SD ₅₀ /g tissue											
	Patient 1			Patient 2			Patient 3			Patient 4		
	1 st	2 nd	3 rd	1 st	2 nd	3 rd	1 st	2 nd	3 rd	1 st	2 nd	3 rd
食道	8.2	8.43	8.5	8.43	7.75	7.53	N.E.	N.E.	N.E.	N.D. ^{#2}	≤ 6.57	≤ 6.70
胃	7	≤ 6.90	7.2	N.D.	≤ 6.57	≤ 6.23	≤ 6.80	≤ 6.67	≤ 6.57	N.D.	N.D.	6.5
十二指腸	7.43	7.57	6.3	≤ 5.75	6.41	6.06	8.1	8.5	8.34	N.E.	N.E.	N.E.
小腸	≤ 6.80	7.12	7.29	6.5	6.5	6.33	N.D.	≤ 6.67	N.D.	≤ 5.80	6.67	≤ 6.00
虫垂	7.5	8	7.71	N.D.	≤ 6.75	≤ 6.90	N.D.	N.D.	N.D.	≤ 5.64	6.88	7.25
横行結腸	6.14	≤ 5.80	≤ 5.90	≤ 5.80	7	≤ 5.56	≤ 5.57	6.57	6.42	N.E.	N.E.	N.E.
S状結腸	N.D.	N.D.	N.D.	N.E.	N.E.	N.E.	7.8	7.5	7.5	N.D.	≤ 5.67	6.12
脳	9.25	9.5	9.5	9.75	9	8.75	9.75	10.5	9.75	10.25	10	10

表2. 遺伝性プリオント病患者の消化管組織のSD50

	log SD ₅₀ /g tissue					
	Patient 5(GSSP102L)			Patient 6(CJDE200K)		
	1 st	2 nd	3 rd	1 st	2 nd	3 rd
食道	6.81	6.69	7.29	8.5	8.5	8.5
胃	7.5	7.12	7.41	7.8	8.41	8.43
十二指腸	≤ 6.57	≤ 6.57	N.D.	7.12	6.5	6.81
小腸	ND ^{#2}	7.43	7	≤ 5.80	6.33	6.33
虫垂	6.23	6.67	7.77	ND	6.5	7.83
横行結腸	7	7.39	7.5	7.39	7	7.29
S状結腸	9	8.33	7.67	≤ 6.57	≤ 6.64	6.5

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）
プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

拡散強調画像によるプリオント病早期病変の診断能向上に関する研究

研究分担者：佐々木真理 岩手医科大学医歯薬総合研究所
研究協力者：山下典生 岩手医科大学医歯薬総合研究所

研究要旨 我々は拡散強調画像(DWI)を用いたプリオント病早期の客観的判定法を検討してきたが、精度の高い定量化手法は十分確立されていない。そこで、独自の解析対象領域マスキングを行い、磁化率アーティファクト領域を除去可能なDWI異常信号の自動検出プログラムを開発し、従来法と比較した。本手法によって、プリオント病の早期病変を正確に検出することができ、スライス厚5mm、3mmの両者においてDWI異常信号の診断能が向上した。本手法はプリオント病の早期診断基準の一つとして有望であることが示唆された。

A. 研究目的

MRI拡散強調画像(difusion-weighted image, DWI)はCreutzfeldt-Jakob病(CJD)などのプリオント病の早期病変の検出に広く用いられており、重要な診断基準の一つと考えられている。我々は、脳実質の正常部位で表示条件を正規化する独自の標準化法[1]を本症に適用し、DWIによる早期診断能が向上することを多施設研究によって明らかにした[2]。また、磁場強度やスライス厚による診断能の差異を明らかにするため、プリオント病班・サーベイランス班合同画像委員会による多施設研究を実施してきた。さらに、独自の信号正規化法とマスキング法を組み合わせた新たな定量化法を開発し、プリオント病早期病変の客観的判定を可能とした。

しかしながら、DWIではEPI撮像による磁化率アーティファクトや歪みが生じるため、プリオント病早期病変として誤検出される場合が多かった。そこで、独自の解析対象領域マスキングを付加することで、定量精度の向上を試みた。

B. 研究方法

DWIを初診時に撮像することができた早期孤発性CJD患者4例(55-76才、男性2例、女性2例)と健常ボランティアを対象とした。MRIは1.5Tesla装置(Signa HDxt, GE Healthcare)を用い、DWIは $b=1000\text{s/mm}^2$, matrix 128x128, FOV 22cm, スライス厚は3mm厚と5mm厚で撮像した。

b0画像およびisotropic DWI画像を匿名化DICOM形式ファイルで収集し、NifTI形式に変換後、SPM8(Statistical Parametric Mapping 8)を用いてb1000画像の信号むら補正および灰白質・白質・脳脊髄液オブジェクトの抽出を行い、灰白質・白質オブジェクトから作成した脳マスクを適用後にb0画像の脳脊髄液で脳実質の信号輝度を正規化した。さらに、平滑化と定量用脳マスクを適用するとともに、新規開発の磁化率アーティファクト頻出領域を除いた解析対象領域マスクを適用したのち、Z値2.0以上の領域を病変として自動抽出し、カラー表示と体積自動算出を行った。

(倫理面への配慮)

画像データは匿名化を行った後に画像処理に供した。

C. 研究結果

独自の解析対象領域マスク処理を追加することによって、磁化率アーティファクトなどの誤検出を大幅に軽減することができ、大脳皮質および線条体の早期病変を選択的に自動検出することができた(図1)。自動検出された異常域の分布は、視覚的な評価とよく一致していた。

5mm厚画像と3mm厚画像の両者において、アーティファクトの誤検出は発生せず、自動検出された病変の分布や体積にも差異を認めず、本手法の汎用性が示された。

D. 考察

今回開発した手法によって、単回撮像のDWIにおけるプリオント病早期病変自動検出の疑陽性発生を回避することが可能となった。DWIは、他のMRI画像に比し画質が不良であり、アーティファクトや歪みも大きいため、通常の手法では異常信号域の選択的自動抽出は困難である。今回、独自の解析対象領域マスクを新たに適用することで、安定かつ正確な自動解析を達成することができた。

一般に、厚いスライスほど磁化率アーティファクトや歪みは広範囲に影響を及ぼすが、今回の検討では、ルーチンに使用される5mm厚画像であっても、十分な精度を達成することができた。本手法は、日常診療で広く使用することが可能と思われた。

E. 結論

プリオント病のDWI早期病変自動検出法に解析対象領域マスクを付加することで、疑陽性を大幅に減じ、病変を高精度に定量評価することが可能となった。本手法は、早期プリオント病の診断基準の指標の一つとして有望であることが示唆された。

[参考文献]

- 1) Sasaki M, Ida M, Yamada K, Watanabe Y, Matsui M. Standardizing display conditions of diffusion-weighted images using con-current b0 images. *Magn Reson Med Sci* 6:133-137, 2007.

- 2) Fujita K, Harada M, Sasaki M, Yuasa T, Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Shiga Y, Satoh K, Atarashi R, Shirabe S, Nagata K, Maeda T, Murayama S, Izumi Y, Kaji R, Yamada M, Mizusawa H. Multicentre multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *BMJ Open* 2:e000649, 2012.

F. 健康危険情報

体内・体外金属の有無を確認の上通常操作モードで撮像しており、安全性に問題はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

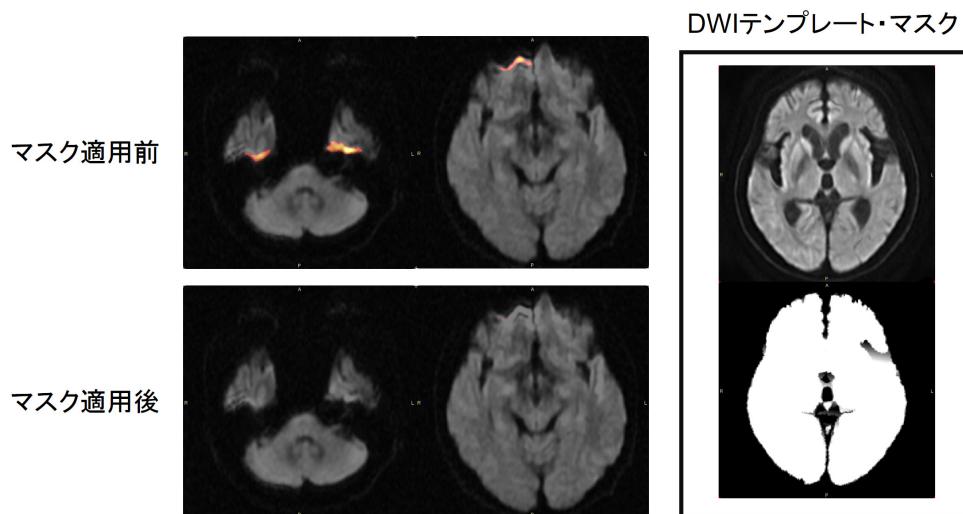


図1. 独自の解析対象領域マスクを用いた磁化率アーティファクト誤検出の改善

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）
プリオントリエール病院及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

医原性プリオントリエール病である、硬膜移植後 CJD と 成長ホルモン製剤投与後 CJD について

研究分担者：北本哲之 東北大学大学院医学系研究科
研究協力者：毛利資郎 東北大学大学院医学系研究科

研究要旨 我々は、硬膜移植後 CJD の 30%を占める V2 プリオントリエール病に関して従来からの消毒法が有効か否かを検討中である。今年度は、硬膜移植後 CJD と比較して V2 プリオントリエール病の感染が多いと報告されている英国例ではなく、フランス症例で同様に V2 プリオントリエール病の比率が多いかを実際のフランス例を用いて解析を行った。2016 年度の班会議でコドン 129MM 症例 3 例、MV 症例 2 例を提示したが今年度は実際の感染実験の結果を報告する。なお、感染実験は観察期間が 1 年 2 ヶ月であり、途中経過であるが現時点では 129V/V ノックインマウスが発症中であり、129M/M マウスは同じ時期に接種したもののが発病には至っていない。現時点での感染実験結果からは、接種したプリオントリエール病はすべて V2 プリオントリエール病と判断して矛盾しない。

A. 研究目的

わが国で数多く報告されている医原性プリオントリエール病である硬膜移植例と比較するために、英国とフランスでの成長ホルモン製剤 (h GH) による医原性プリオントリエール病を検索してきた。成長ホルモン製剤は、製薬会社が作製したものではなく、英国、フランスの研究機関がそれぞれ独自に作成したものであり、剖検例の下垂体から精製したものである。ちなみに、英国の成長ホルモン製剤では、1 ロット作製するために 40 万例以上の下垂体が使用されており、この中にプリオントリエール病の剖検例が含まれていたと考えられている。硬膜も下垂体もヨーロッパの剖検症例から得たものであるが、わが国の硬膜移植後 CJD がヨーロッパの s CJD の M1(70%) と V2 プリオントリエール病(30%) の頻度どおり、M1 プリオントリエール病が 70%、V2 プリオントリエール病が 30% であるのに比較して、英国の h GH-CJD では M1 プリオントリエール病が 5%、V2 プリオントリエール病が 95% と全く s CJD の頻度と異なっている（参考文献）。本当にフランスの h GH 由来の CJD でも同様の頻度なのかを、サルペトリエール病院からサンプルを取り寄せ検討した。

B. 研究方法

{材料}

サルペトリエール病院から、h GH-CJD と診断

された 5 症例の凍結脳を手に入れた。J-43～47 と各症例に番号化した。遺伝子検査では、コドン 129Met/Met が 3 例、コドン 129Met/Val が 2 例であった。

{方法}

1. 遺伝子検査。凍結脳から DNA を抽出してサーベイランスで行っているのと同じ方法で各症例の遺伝子解析を行った。
2. ウエスタンブロット。部分精製したプリオントリエール病分画をプロテアーゼ処理後ウエスタンブロット解析をおこなった。
3. 感染実験。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により感染実験を行っている。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析に関しては、所属施設の倫理審査の許可を得て行っている。また動物実験に関しても、感染実験の許可を受けて行っている。

C. 研究結果

遺伝子解析、ウエスタンブロットの結果を以下にまとめる
J-43 MMiK

J-44 MV2
J-45 MV2
J-46 MMiK
J-47 MMiK

また、凍結脳を一部ホルマリン固定後、組織学的に検討した結果全ての症例でクル斑を認めた。129Val を基質とした PMCA を行うと全ての症例で増幅することが可能であった。これらの結果からはすべて V2 プリオンの感染の可能性が最も高いことが解ったが、感染性を直接調べる感染実験を行っている。

現時点で発病しているマウスは、すべて Ki-129V/V マウスであった。なお、J-46 サンプルは bacterial contamination などのため感染実験はすこし遅れて進行中である。

J-43 (MM genotype) Ki-129V/V incubation period
311±25.3 days (6/6)

J-44 (MV genotype) Ki-129V/V incubation period
312,401 days (2/2)

J-45 (MV genotype) Ki-129V/V incubation period
374±22.6 days (5/5)

J-47 (MM genotype) Ki-129V/V incubation period
325±8.5 days (5/5)

結果は、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 マウスはいまだ経過観察中であり、発病は見られていない。

D. 考察

いまだ途中経過観察中であるが、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。今後、Ki-129M/M マウスの発病を待ってウエスタン解析まで行う予定である。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

とヨーロッパの孤発性 CJD 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ほぼ脳内投与と考えてよい。これらの投与方法の違いによって、感染するプリオンが異なることは最近の詳細なサーベイランス調査により初めて明らかになった事実である

E. 結論

硬膜移植後 CJD 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。

[参考文献]

- 1) Ritchie DL, Barria MA, Peden AH, Yull HM, Kirkpatrick J, Adlard P, Ironside JW, Head MW. UK Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: investigating human prion transmission across genotypic barriers using human tissue-based and molecular approaches. *Acta Neuropathol* 133:579-595, 2017.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with 1-month total disease duration and early pathologic indicators. *Neuropathology* 37:420-425, 2017.
- 2) Iwasaki Y, Saito Y, Aiba I, Kobayashi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MV2K + C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with widespread cerebral cortical involvement and Kuru plaques. *Neuropathology* 37:241-248, 2017.
- 3) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a prion protein gene

codon 180 mutation presenting with pathological laughing and an exaggerated startle reaction. *Neuropathology* 37:575-581, 2017.

4) Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of steroid-responsive encephalopathy with convulsion and a false-positive result from the real-time quaking-induced conversion assay. *Prion* 11:284-292, 2017.

5) Fernández-Borges N, Espinosa JC, Marín-Moreno A, Aguilar-Calvo P, Asante EA, Kitamoto T, Mohri S, Andréoletti O, Torres JM. Protective effect of val₁₂₉-PrP against bovine spongiform encephalopathy but not variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Emerg Infect Dis* 23:1522-1530, 2017.

6) Takeuchi A, Kobayashi A, Morita M, Kitamoto T. Application of protein misfolding cyclic amplification for the rapid diagnosis of acquired Creutzfeldt-Jakob disease. *Med Res Arch* 5:1-11, 2017.

7) Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol*, in press.

8) Hayashi Y, Yamada M, Kimura A, Asano T, Satoh K, Kitamoto T, Yoneda M, Inuzuka T. Clinical findings of a probable case of MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with antibodies to anti-N-terminus of α -enolase *Prion* 11:454-464, 2017.

9) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. *Prion* 12:54-62. 2018.

10) Cali I, Cohen ML, Haïk S, Parchi P, Giaccone G, Collins SJ, Kofskey D, Wang H, McLean CA, Brandel JP, Privat N, Sazdovitch V, Duyckaerts C, Kitamoto T, Belay ED, Maddox RA, Tagliavini F, Pocchiari M, Leschek E, Appleby BS, Safar JG, Schonberger LB, Gambetti P. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with amyloid- β pathology: an international study. *Acta Neuropathol Commun* 6:5, 2018.

11) Munesue Y, Shimazaki T, Qi Z, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Kobayashi A. Development of a quick bioassay for the evaluation of transmission properties of acquired prion diseases. *Neurosci Lett* 668:43-47, 2018.

12) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun* 496:1055-1061, 2018.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

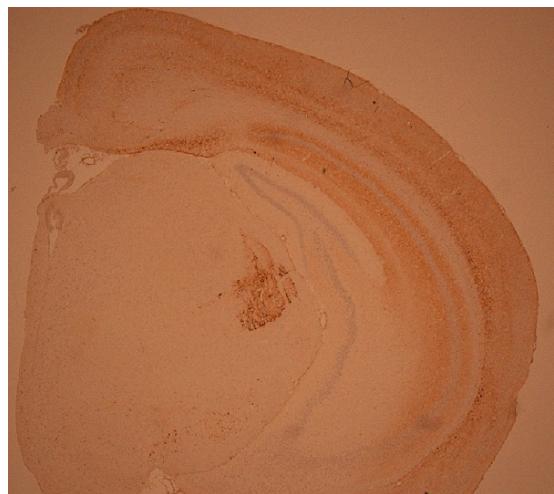
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



J-44 の脳乳剤を接種した Ki-129V/V マウスの免疫染色。大脳皮質、海馬、視床にシナプス型の異常型プリオノン蛋白が沈着している。

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）
プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

全経過 10 ヶ月の V180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病剖検例 における臨床所見の検討

研究分担者：岩崎 靖

愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門

研究協力者：加藤博子

安城更生病院神経内科

研究協力者：安藤哲朗

安城更生病院神経内科

研究協力者：三室マヤ

愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門

研究協力者：吉田眞理

愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門

研究要旨 無動性無言状態に至る前に、全経過 10 ヶ月で死亡した V180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の 1 剖検例において、神経所見、臨床経過、画像所見について検討し、病理所見とも対比した。頭部 MRI の拡散強調像 (DWI) では早期から大脑皮質の高信号を、T2 強調像と FLAIR 像では大脑皮質が腫脹したような所見を認めた。経過とともに DWI 高信号は広範囲、高輝度となつたが、後頭葉内側面は保たれていた。高齢発症、家族歴を認めない、比較的緩徐な進行、ミオクローヌスが軽度、脳波で周期性同期性放電を認めなかつた点は、V180I CJD 既報告例と合致していた。大脑皮質には広範に、大小不同で癒合傾向を示さない特徴的な形態の空胞 (various-sized and non-confluent vacuole) を認めた。グリオーシスや肥大型アストロサイトの増生は比較的軽く、神経細胞脱落は目立たなかつた。DWI での輝度の高い大脑皮質高信号、T2 強調像と FLAIR 像での腫脹像は、特徴的な海绵状変化に対応していると考えられた。

A. 研究目的

V180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病 (V180I CJD) は、遺伝性 CJD としては本邦で最も頻度が多いが、欧米ではほとんど認められない。高齢発症、家族歴を認めない、緩徐な進行による長期経過、など特徴的な臨床所見を呈する。我々は V180I CJD の 1 剖検例を経験したので、診療ガイドラインの策定・改訂のために、その臨床所見を詳細に検討し、病理所見との対比検討を行つた。

B. 研究方法

無動性無言状態に至る前に、全経過 10 ヶ月で死亡した V180I CJD の自験例を用いて、発症早期の神経所見、臨床経過、画像所見を後方視的に検討し、病理所見と比較した。また、CJD の発症早期の病態について、我々の以前の検討結果も加えて考察した。

（倫理面への配慮）

本検討は介入研究、前方視的検討ではなく、

剖検例の臨床データ、病理所見を用いた後方視的検討である。遺伝子解析、病理解剖の施行にあたつては、家族より文書同意を得てある。症例のデータは剖検番号で管理し、患者の特定はできないよう配慮した。

C. 研究結果

症例は死亡時 87 歳の女性。プリオント病の家族歴はない。86 歳時に反応性の低下、認知機能障害で発症した。発症 1 週間後の頭部 MRI では、拡散強調像 (DWI) で大脑皮質に高信号を認め (図 1A)、T2 強調像と FLAIR 像では淡い高信号と腫脹したような所見を認めた (図 1B)。発症 8 ヶ月後に軽度のミオクローヌスを認めたが、経過中に脳波での周期性同期性放電 (PSD) は認めなかつた。発症 9 ヶ月後には、DWI 高信号はより広範囲、高輝度となつたが、後頭葉内側面は保たれていた (図 1C)。次第に経口摂取量が減少し、全経過 10 ヶ月で衰弱により死亡した。経管栄養や持続点滴は施行されず、無動性無言状態には至つていなかつた。

脳重は1050g。肉眼的には前頭葉萎縮を軽度に認めたが、小脳、脳幹の萎縮は明らかでなかった(図2A)。ホルマリン固定後の大脳冠状断でも、皮質の萎縮は明らかでなく、白質や基底核、視床、固有海馬は保たれていた(図2B)。組織学的には大脳皮質に広範な海綿状変化を認め、HE染色のルーペ像でも確認可能であった(図3A)。海綿状変化は皮質全層にわたって観察され(図3B)、グリオーシスや肥大型アストロサイトの増生は軽く、神経細胞は比較的残存していた(図3C)。空胞は大小不同で癒合傾向を示さない特徴的な形態 (various-sized and non-confluent vacuole) を示した。比較的病変の軽い部位では、海綿状変化は皮質表層と深層に目立ち、第3層は比較的保たれていた(図3D)。中心前回は比較的保たれ、Betz巨細胞はよく残存していた(図3E)。楔前部では明瞭な海綿状変化が見られたが、鳥距溝をはさんだ線条野は保たれ、海綿状変化は内側後頭側頭回に移行するにしたがって、皮質深層に出現し、次いで皮質表層に出現していた(図3F-H)。固有海馬、海馬支脚にはほとんど海綿状変化を認めなかつたが(図3I)、海馬傍回に移行すると高度の海綿状変化を認めた(図3J)。基底核領域では被殻や尾状核に(図3K)、視床領域では前核や内側核に(図3L)、軽度の海綿状変化を認めた。小脳はよく保たれ、海綿状変化や神経細胞脱落は認められなかつた(図3M)。脳幹にも著変はなく、下オリーブ核は保たれていた(図3N)。抗プリオラン蛋白(PrP)抗体を用いた免疫染色では、大脳皮質に微細顆粒状のシナプラス型沈着を極めて軽度に認め(図3O)、辺縁系領域では老人斑に一致してやや強いPrP沈着を認めた(図3P)。加齢性変化としては、神経原線維変化(Neurofibrillary tangle; NFT)を辺縁系主体に認め(Braak NFT stage 3、AT8 NFT stage 3) (図3Q)、老人斑(Senile plaque; SP)は大脳皮質に広範に認められた(CERAD SP stage C、Braak SP stage C) (図3R)。アミロイドアンギオパチーの所見も認めた。PrP遺伝子解析でバリン(Val)からイソロイシン(Ile)への点変異(V180I変異)を認め、codon129多型はメチオニンのホモ(Met/Met)、codon219多型はグルタミン酸のホモ(Glu/Glu)を示し、Apolipoprotein E多型はE3/E4だった。プロテアーゼ抵抗性PrPのウエスタンプロット解析では、タイプ2 PrP^{Sc}

を示唆するnonglycoformバンドを認めるものの、diglycoformバンドの存在しない、V180I CJDに特徴的な所見を認めた(図4)。

D. 考察

本症例の臨床的特徴は、高齢発症、比較的緩徐な進行、ミオクローヌスは軽度、脳波でPSDを認めない、MRIではDWIで大脳皮質の広範な高信号(輝度が高く長期間継続、後頭葉の内側面は保たれる)とT2強調像・FLAIR像での大脳皮質の腫脹像を認めた点などであり、これらはV180I CJD既報告の指摘と合致していた¹⁾⁻³⁾。全経過10カ月はV180I CJDとしては短期経過であり、無動性無言状態に至る前の病理所見が得られた点が重要であると思われた。

DWIで高信号を認めなかつた後頭葉内側面には海綿状変化は認められず、DWIでの輝度の高い大脳皮質高信号、T2強調像とFLAIR像での腫脹像は、特徴的な海綿状変化に対応していると考えられた。またミオクローヌスが目立たない点や、脳波でPSDを認めなかつた点は、グリオーシスや肥大型アストロサイトの増生が軽く、神経細胞が比較的残存していた病理所見に対応していると思われた。

我々は以前に、MM1型孤発性CJD剖検例の臨床病理学的検討から以下の仮説を提唱した(平成24年度の本班会議で報告)⁴⁾；①MRI・DWIでの大脳皮質高信号はグリオーシスや神経線維網の粗鬆化ではなく、海綿状変化を反映する。②ヘマトキシリソ・エオジン染色で観察できる最も初期の病理学的变化は海綿状変化であり、グリオーシスの出現や神経線維網の粗鬆化に先行する。③ミオクローヌスは肥大型アストロサイトの増生や神経線維網の粗鬆化が始まると出現する。本症例の臨床病理所見は、これらの仮説に矛盾しないと思われ、V180I CJDにおいても、孤発性CJDと同様に臨床所見と病理所見はよく相關していると思われた。

E. 結論

本症例のような発症早期のCJD例の臨床経過や画像所見を詳細に検討することは、プリオラン病の診断基準の策定・改訂および診療ガイドラインの策定・改訂のために重要である。また、臨床所見と病理所見を対比検討することで、

リオノ病の病態解明、治療法開発の手掛かりとなることが期待される。

[参考文献]

- 1) Iwasaki Y. Three cases of Creutzfeldt-Jakob disease with prion protein gene codon180 mutation presenting with pathological laughing and crying. *J Neurol Sci* 319:47-50, 2012.
- 2) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Nagaoka M, Ieda T, Kitamoto T, Yoshida M, Hashizume Y. An autopsied case of V180I Creutzfeldt-Jakob disease presenting with panencephalopathic-type pathology and a characteristic prion protein type. *Neuropathology* 31:540-548, 2011.
- 3) 岩崎 靖, 曽根美恵, 加藤武志, 吉田英治, 印東利勝, 吉田眞理, 橋詰良夫, 山田正仁. プリオノン蛋白遺伝子 codon 180 の点変異となるアリル上に codon 129 の多型をともなった Creutzfeldt-Jakob 病の臨床病理学的特徴. *臨床神経* 39:800-806, 1999.
- 4) Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, Kitamoto T, Hashizume Y, Yoshida M. Relation between clinical findings and progression of cerebral cortical pathology in MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: proposed staging of cerebral cortical pathology. *J Neurol Sci* 341:97-104, 2014.
- 5) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y, Hoshino K, Kawabata Y, Mimuro M, Yoshida M. Gastrostomy in patients with prion disease. *Prion* 11:186-194, 2017.
- 6) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with 1-month total disease duration and early pathologic indicators. *Neuropathology* 37:420-425, 2017.
- 7) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting with pathological laughing and an exaggerated startle reaction. *Neuropathology* 37:575-581, 2017.
- 8) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. *Prion* 12:54-62, 2018.
- 9) 岩崎 靖. クロイツフェルト・ヤコブ病. *老年精神医学雑誌* 29:189-197, 2018.

2. 学会発表

- 1) Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M. Neuropathological investigation of the olfactory bulb and olfactory tract in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 2) 岩崎 靖, 今村一博, 岩井克成, 小林 靖, 三室マヤ, 吉田眞理. 高度のアミロイド β 沈着を認めた、非プラーク型硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病の 30 歳代女性例. 第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6.1-3, 2017.
- 3) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 川合圭成, 赤木明生, 三室マヤ, 吉田眞理. 緩徐進行性の認知機能障害を呈した MM2-皮質型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の 1 剖検例. 第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6.1-3, 2017.
- 4) 岩崎 靖, 橋本里奈, 齋藤由扶子, 饗場郁子, 犬飼 晃, 三室マヤ, 吉田眞理. ウエルニッケ

F. 健康危険情報

本研究はプリオノン病の自験症例の臨床データ、病理解析データを用いた後方視的検討であり、健康危険に関する情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1 + MM2-cortical with thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with hyperintensities on diffusion-weighted MRI before clinical onset. *Neuropathology* 37:78-85, 2017.
- 2) Iwasaki Y. Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 37:174-188, 2017.
- 3) Iwasaki Y, Saito Y, Aiba I, Kobayashi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MV2K + C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob

- 脳症を合併した、MM1 型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の 1 剖検例. 第 9 回日本神経病理学会東海・北陸地方会, 名古屋, 9.9, 2017.
- 5) Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M. Relationship between clinical findings and progression of cerebral cortical pathology in MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 6) 岩崎 靖,今村一博, 岩井克成, 小林 靖, 三室マヤ, 吉田眞理. 高度のアミロイド β 沈着を認めた、非plaques型硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病の 30 歳台女性例. 第 22 回日本神経感染症学総会・学術大会, 北九州, 10.13-14, 2017.
- 7) Iwasaki Y. Clinicopathology of human prion diseases. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.
- 8) 岩崎 靖, 橋本里奈, 斎藤由扶子, 饗場郁子, 犬飼 晃, 三室マヤ, 吉田眞理. ウェルニッケ脳症を合併した、MM1 型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の 1 剖検例. 第 45 回臨床神経病理懇話会, 米子, 11.4-5, 2017.
- 9) 加藤博子, 岩崎 靖、安藤哲朗、三室マヤ、吉田眞理. 全経過 10 ヶ月の V180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の 1 剖検例. 第 45 回臨床神経病理懇話会, 米子, 11.4-5, 2017.
- 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

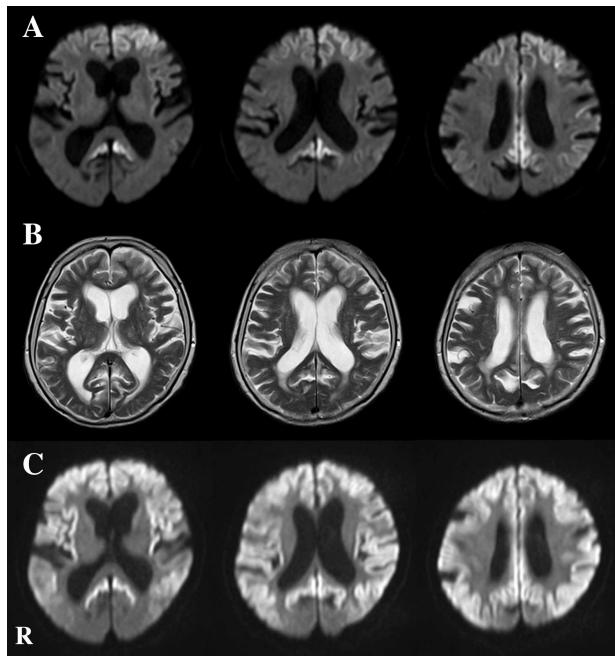


図 1. 頭部 MRI 像

(A) 発症 1 週間後の拡散強調像で両側の前頭葉、楔前部、帯状回に高信号を認める。(B) T2 強調像では、拡散強調像で高信号を呈している部位が淡い高信号を呈し、やや腫脹したように見える。(C) 発症 9 カ月後の拡散強調像では、大脳皮質が広範に高信号を呈し、高信号の輝度が全体的に高い。後頭葉内側は保たれている。

R : 右側

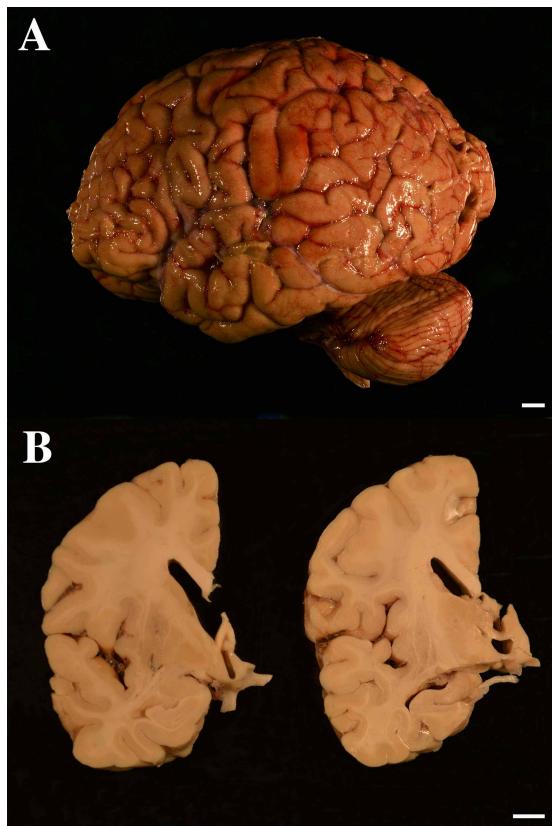


図 2. 脳マクロ所見

(A) 剖検時の脳所見。全般的な脳萎縮を認め、前頭葉でやや強い。(B) ホルマリン固定後の左大脳半球冠状断。側脳室がやや拡大しているが、皮質の萎縮は明らかでない。基底核、視床、固有海馬、大脳白質もよく保たれている。

スケールバー : 10mm。

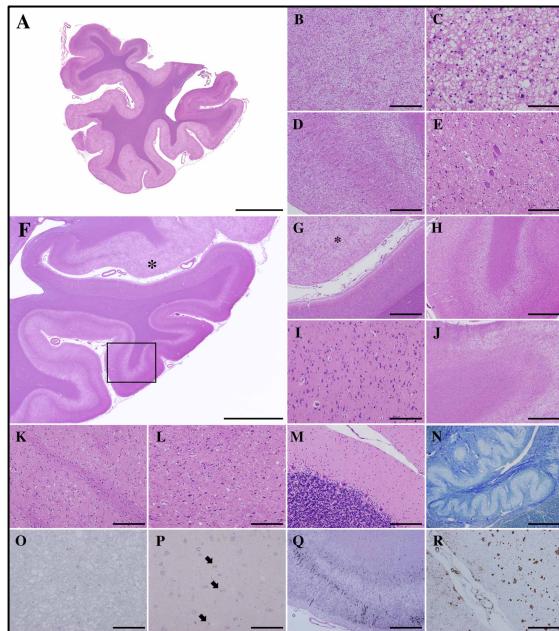


図 3. 神経病理所見

(A) 大脳皮質の空胞はルーペ像でも確認可能(側頭葉)。(B) 大脳皮質の空胞は全層に認められる(下側頭回)。(C) 大脳皮質の海綿状変化は高度であるが、グリオーシスは比較的軽い。神経細胞は保たれる傾向があり、肥大型アストロサイトの増生も軽い。空胞の形態は大小不同で癒合傾向を示さない(下側頭回)。(D) 一部の大脳皮質では、空胞の出現は表層と深層に目立ち、第3層は保たれる傾向(上頭頂小葉)。(E) 中心前回では海綿状変化は軽く、Betz 巨細胞は比較的保たれる。(F, G) 後頭葉では、楔前部に著明な海綿状変化を認めるが、線条野は保たれている(※は楔前部を示す)。(H) 傍有線領(Fの長方形で囲んだ部分)では、海綿状変化がまず皮質深層に、次いで表層に出現している。(I) 海馬支脚では海綿状変化はごく軽度で、グリオーシスは明らかでない。(J) 海馬傍回では高度の海綿状変化が見られる。(K) 被殻、および(L) 視床内側核でも明瞭な海綿状変化が見られる。(M) 小脳の分子層には海綿状変化やグリオーシスは認められず、ブルキンエ細胞や顆粒細胞も保たれている。(N) 下オリーブ核は保たれ、海綿状変化やグリオーシスは認められない。(O) 抗 PrP 抗体を用いた免疫染色では、大脳皮質に極めて軽度のシナプス型沈着を認める(上側頭回)。(P) 老人班に一致して、やや強い PrP 沈着を認める(扁桃核)。(Q) 移行嗅内野には多数の神経原線維変化を認める。(R) 移行嗅内野には多数の神経原線維変化を認める。移行嗅内野から後頭側頭回に多数の老人班を認める。アミロイドアンギオパシーの所見も認める。

A-M ; ヘマトキシリン・エオジン染色、N ; クリューバー・バラ染色、O, P ; 抗 PrP 抗体(3F4) を用いた免疫染色、Q ; ガリアス・ブラーク鍍銀染色、R ; 抗アミロイド β 抗体(4G8) を用いた免疫染色。

スケールバー : A ; 10 mm、F ; 5 mm、G, H, J, N, Q ; 1 mm、B, D, R ; 500 μ m、E, I, K, L, M ; 200 μ m、C, O, P ; 100 μ m。

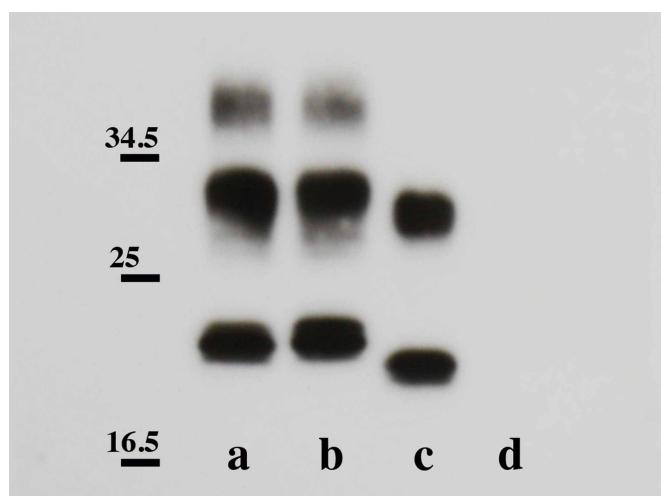


図 4. プロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンプロット解析

凍結右前頭葉より施行した本症例のプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンプロット解析では、タイプ 2 PrP^{Sc} を示唆する nonglycoform バンドを認めるものの、diglycoform バンドの存在しない V180I CJD に特徴的な所見を認めた。

レーン a と b ; MM1 型孤発性 CJD、レーン c ; 本症例、レーン d ; 陰性コントロール。

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）
プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

プリオント病の剖検率向上を目指した体制構築と プリオント病剖検リソースの確立

研究分担者：高尾昌樹

埼玉医科大学国際医療センター

研究協力者：田野光敏

公益財団法人脳血管研究所美原記念病院

研究協力者：青柳真一

公益財団法人脳血管研究所美原記念病院

研究協力者：諏訪部桂

公益財団法人脳血管研究所美原記念病院

研究協力者：相澤勝健

公益財団法人脳血管研究所美原記念病院

研究協力者：木村浩晃

公益財団法人脳血管研究所美原記念病院

研究協力者：美原 樹

公益財団法人脳血管研究所美原記念病院

研究協力者：美原 盤

公益財団法人脳血管研究所美原記念病院

研究分担者：北本哲之

東北大学大学院医学系研究科

研究要旨 本邦において、感染性の危惧などから剖検率が極めて低いプリオント病の剖検を他施設からの剖検依頼も引き受け、同時に正確な神経病理診断を提供し、プリオント病剖検リソースを構築することを目指した。凍結脳組織を含めたプリオント病のリソースは40例を超える。29年度は4例の剖検が追加され、外部施設依頼や硬膜移植例もあった。病理診断においてルーチンで使用してきた抗プリオント抗体3F4(109-112)以外に、12F10抗体(144-152)を導入し、良好な染色結果を得られるようになり、染色性不良例でも、2種類の抗体で、質のよい標本を得ることが可能となった。プリオント病患者が一定数入院しているものの、剖検ができない複数の医療機関から、今後のプリオント病の解剖体制構築に関しての依頼を受け、今後の病理解剖システムを構築できた。

A. 研究目的

本邦において、感染性への危惧などから剖検率が極めて低いプリオント病の剖検を他施設からの剖検依頼も引き受け、同時に正確な神経病理診断を提供し、プリオント病剖検リソースを構築することを継続すること。

関する倫理指針」に沿って、倫理再審査、承認を受けている（公益財団法人脳血管研究所 085-01, 084-02）。

B. 研究方法

プリオント病の剖検はできないが、剖検希望がある場合、ご遺体を搬送して病理解剖を施行する体制を継続すること。

病理診断の精度を向上するために、通常よく使用されている抗プリオント抗体以外の抗体による組織診断精度を確立すること。

（倫理面への配慮）

本研究はブレインバンクを基盤とし、平成29年に改訂された「人を対象とする医学系研究に

C. 研究結果

1) 剖検症例の増加と診断

凍結脳組織を含めたプリオント病のリソースは40例を超える。29年度は4例の剖検が追加された。3例は外部施設からの依頼で、硬膜移植例の剖検もあった。

病理診断面は、染色状態を含めその質が維持されている。特に、抗プリオント抗体3F4(109-112)以外に、12F10抗体(144-152)を導入し、良好な染色結果を得られるようになった。その結果、染色性の不良なプリオント病に対しても、2種類の抗体を使用することで、質のよい診断が可能となった。特にV180I症例も、安定した結果が得られている。

2) 剖検体制の構築

プリオント病患者が一定数入院しているが、剖検ができない複数の医療機関から、今後のプリオント病の解剖体制構築に関する依頼を受けた。新たな施設とも、病理解剖の同意が得られた時点で、ご遺体を搬送して病理解剖を行うシステムを行うことで準備が整った。

療養型施設へ転院されたプリオント病患者のご家族から、病理解剖の事前のご意志をいただき、当該施設やご家族との連絡体制も確立した。

D. 考察

プリオント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ものと考えられる。そういう施設での病理解剖は不能であるが、実際は病理解剖を希望されている場合も少なくない。さらに、病理解剖自体が医療サイドに拒否されることも多い。したがってこういった施設あるいは主治医、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。

E. 結論

医療従事者や患者家族へ、あるいは公衆衛生学的見地からの貢献と、「プリオント病の診断基準の策定・改訂」、「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」への貢献が得られてきた。脳組織や全身臓器を含むリソースは疾患研究のために本邦においてさらに重要となると考えられた。

[参考文献]

- 1) Takao M, Kimura H, Mihara B. How can we increase the number of autopsies for prion diseases? A model system in Japan. *J Neurol Sci* 373:58-59, 2017.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Lionnet A, Leclair-Visonneau L, Neunlist M, Murayama S, Takao M, Adler CH, Derkinderen P, Beach TG. Does Parkinson's disease start in the gut? *Acta Neuropathol* 135:1-12, 2018.

2. 学会発表

- 1) 高尾昌樹. プリオント病. 第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6.1-3. 2017.
- 2) Takao M, Kimura H, Mihara B, Kanda T, Yoshizawa K, Koide M, Arai K, Arai Y, Hirose N, Mimura M, Kitamoto T. Creutzfeldt-Jakob disease associated with PRNP V180I-129M mutation as a cause of dementia in elderly individuals. The 93rd Annual Meeting, American Association of Neuropathologists, Garden Grove, June 8-11, 2017.

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

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）
プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

「プリオント病診療ガイドライン 2020」クリニカルクエスチョン案の提案

研究代表者：山田正仁 金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究分担者：濱口 肇 金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)

研究要旨

[目的] 本研究班では、「プリオント病診療ガイドライン 2020」を平成 31 年度中に発刊する予定であるが、そのガイドラインのクリニカルクエスチョン案を提案する。

[方法] 「プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」事務局で、クリニカルクエスチョン案を検討した。

[結果] 以下のクリニカルクエスチョン案を提案する。

プリオント病概説

CQ1-1 プリオント病とはどのような疾患か？

CQ1-2 プリオント病をどのように診療するか？

プリオント病の病型

CQ2-1 孤発性プリオント病とはどのような疾患か？

CQ2-2 遺伝性プリオント病とはどのような疾患か？

CQ2-3 獲得性プリオント病とはどのような疾患か？

プリオント病の診断

CQ3-1 孤発性プリオント病はどのように診断するか？

CQ3-2 遺伝性プリオント病はどのように診断するか？

CQ3-3 獲得性プリオント病はどのように診断するか？

プリオント病の重症度分類

CQ4-1 プリオント病の重症度はどのように評価するか？

プリオント病の治療

CQ5-1 プリオント病はどのように治療するか？

プリオント病の患者・家族に対する心理社会的支援

CQ6-1 プリオント病の患者・家族に対する心理社会的支援にはどのようなものがあるか？

プリオント病の感染予防

CQ7-1 プリオント病の感染予防法にはどのようなものがあるか？

プリオント病の診療支援

CQ8-1 プリオント病の診療支援にはどのようなものがあるか？

[結論] 「プリオント病診療ガイドライン 2020」のクリニカルクエスチョン案を提案した。

A. 研究目的

本研究班では、「プリオント病診療ガイドライン 2017」を改訂し、平成 31 年度中に「プリオント病診療ガイドライン 2020」発刊する予定である。そのガイドラインでは、「プリオント病診療ガイドライン 2017」とは異なりクリニカルクエスチョン形式を採用することとした。ただ、プリ

オント病の領域はエビデンスレベルの高い治療法はなく、治療法等の決定に際して複数の選択肢があり、そのいずれがより良いかを推奨として提示することで患者のアウトカムの改善が期待できるポイントがほとんどなく、Minds が推奨するクリニカルクエスチョンを作成することは困難である。そこで、本来であれば背景

知識に関する問い合わせクリニカルクエスチョン形式に取り上げることとした。

B. 研究方法

「プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」事務局で、クリニカルクエスチョン案を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では、特に倫理面で配慮すべき問題点はない。

C. 研究結果

以下のクリニカルクエスチョン案を提案する。

プリオント病概説

CQ1-1 プリオント病とはどのような疾患か？

CQ1-2 プリオント病をどのように診療するか？

プリオント病の病型

CQ2-1 孤発性プリオント病とはどのような疾患か？

CQ2-2 遺伝性プリオント病とはどのような疾患か？

CQ2-3 獲得性プリオント病とはどのような疾患か？

プリオント病の診断

CQ3-1 孤発性プリオント病はどのように診断するか？

CQ3-2 遺伝性プリオント病はどのように診断するか？

CQ3-3 獲得性プリオント病はどのように診断するか？

プリオント病の重症度分類

CQ4-1 プリオント病の重症度はどのように評価するか？

プリオント病の治療

CQ5-1 プリオント病はどのように治療するか？

プリオント病の患者・家族に対する心理社会的支援

CQ6-1 プリオント病の患者・家族に対する心理社会的支援にはどのようなものがあるか？

プリオント病の感染予防

CQ7-1 プリオント病の感染予防法にはどのようなものがあるか？

プリオント病の診療支援

CQ8-1 プリオント病の診療支援にはどのようなものがあるか？

D. 考察

プリオント病の領域はエビデンスレベルの高い治療法はなく、治療法等の決定に際して複数の選択肢があり、そのいずれがより良いかを推奨として提示することで患者のアウトカムの改善が期待できるポイントがほとんどなく、Minds が推奨するクリニカルクエスチョンを作成することは困難である。そのため、「プリオント病診療ガイドライン 2020」では、「筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013」、「認知症疾診療ガイドライン 2017」と同様に、背景知識に関する問い合わせクリニカルクエスチョンとして取り上げることとした。

E. 結論

「プリオント病診療ガイドライン 2020」のクリニカルクエスチョン案を提案した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun* 496: 1055-1061, 2018.
- 2) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. *Prion* 12:54-62, 2018.
- 3) 濱口 肇, 山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局* 68:772-776, 2017.
- 4) 濱口 肇, 山田正仁. プリオント病. *Neuroinfection* 22:94-100, 2017.

- 5) 濱口 肇, 山田正仁. 獲得性プリオント病. *Pharma Medica* 35:27-32, 2017.
- 6) 山田正仁. 医原性 Creutzfeldt-Jakob 病におけるプリオント及びプリオント様タンパク質の伝播. *Neuroinfection* 22:1-5, 2017.
- 7) 濱口 肇, 山田正仁. プリオント病. 浦上克哉, 北村 伸, 小川敏英(編) 図説 神経機能解剖テキスト, 文光堂, 東京, pp154-156, 2017.
- 8) 濱口 肇, 山田正仁. プリオント病. 山田正仁(編) 認知症診療実践ハンドブック, 中外医学社, 東京, pp324-333, 2017.
- 9) 濱口 肇, 山田正仁. プリオント病にはどのような疾患があり, どのくらいの頻度でみられるのですか. 鈴木則宏(監), 亀井 聰(編) 神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経感染症, 中外医学社, 東京, pp255-262, 2017.
- 10) 濱口 肇, 山田正仁. Case approach 家族性 Creutzfeldt-Jakob 病症例. 鈴木則宏(監), 亀井 聰(編) 神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経感染症, 中外医学社, 東京, pp274-276, 2017.
- 11) 山田正仁. プリオント病. 日本感染症学会(編) 感染症専門医テキスト: 第 I 部 解説編 改訂第 2 版, 南江堂, 東京, pp1229-1236, 2017.
- PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 4) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Clinical and pathological characterization of "sporadic Creutzfeldt-Jakob disease" with histories of neurosurgery to identify iatrogenic cases. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 5) Furukawa F, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Clinicopathological features of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 6) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. Possible human-to-human transmission of cerebral β -amyloidosis via cadaveric dura mater grafting. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2017, London, July 16-20, 2017.
- 7) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 8) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Fujino K, Hirai T, Kawabata Y, Baba Y, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Periodic encephalographic study in nation-wide Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Japan. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 9) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Investigation of clinical and pathological features of "sporadic Creutzfeldt-Jakob disease"

2. 学会発表

- 1) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Taniguchi Y, Kobayashi A, Takeuchi A, Kitamoto T, Nakamura Y, Sanjo N, Tsukamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease related to dura mater grafts. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 2) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Type-dependent diverse extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura matter graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 3) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. CJD with M232R: Its clinicopathological features.

with history of neurosurgery to identify iatrogenic cases. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.	H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
10) Hamaguchi T, Yamada M. Transmission of amyloid β . Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.	1. 特許取得 なし
11) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease Surveillance Committee, Japan. Analysis of cases in which prion disease was denied by the Prion disease Surveillance Committee in Japan in 2016. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.	2. 実用新案登録 なし
12) Furukawa F, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Analysis of clinical features of patients with lower limb muscle weakness in GSS with P102L mutation. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.	3. その他 なし
13) 濱口 肇, 坂井健二, 小林篤史, 北本哲之, 阿江竜介, 中村好一, 三條伸夫, 新井公人, 小出瑞穂, 片多史明, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. 脳外科手術歴を有する Creutzfeldt-Jakob 病の特徴. 第 22 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 北九州, 10.13-14, 2017.	
14) Hamaguchi T, Yamada M. Possible transmission of cerebral β -amyloidosis via cadaveric dura mater graft. 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢, 11.24-26, 2017.	
15) Kobayashi A, Yamada M, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Diagnostic approaches for acquired Creutzfeldt-Jakob disease MMiK. 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢, 11.24-26, 2017.	
16) 濱口 肇, 山田正仁. アミロイド β の伝播. 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢, 11.24-26, 2017.	

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）
プリオントウ病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

亜急性硬化性全脳炎患者に関する疫学調査サーベイランス 2017

研究分担者：岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学

研究分担者：細矢光亮 福島県立医科大学小児科学

研究分担者：鈴木保宏 大阪府立母子医療センター小児神経科

研究分担者：遠藤文香 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科発達神経病態学

研究協力者：竹中 曜 東京大学大学院医学系研究科小児科学

研究要旨 5年ぶりに亜急性硬化性全脳炎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 1595 施設に一次調査票を送付し、これまでに 64%の施設から回答を得た。全国で 60 名の患者が診療を受けており、平均年齢は 31 歳で、前回調査よりもさらに年齢の上昇が認められた。前回調査以降に発症した患者数は 4 名との回答があり、依然として年間 1 名程度の発症があることが推測される。今後二次調査を通じて、より詳細な検討を行う予定である。

A. 研究目的

我が国は麻疹の流行に対して取り組みを進め、平成 19 年に国は麻疹排除計画を策定し、平成 21 年以降は麻疹の総数は激減した。現在では海外からの持ち込みによる麻疹であり、国内での水平感染による新規発症もほぼ抑制された状況となっている。しかし、麻疹は急性期の麻疹症状の後に持続感染をきたし、重篤な神経後遺症として慢性期に亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) を発症する。SSPE の発症は、約 10 年間の潜伏期間の後であり、麻疹がほぼ撲滅された我が国では、今後も当分の間は SSPE の発症は続くものと想定される。

現在、我が国の麻疹撲滅の一環として麻疹については全数調査対象となり、発症数が把握されている。一方で、重症後遺症である SSPE については報告制度はなく、小児慢性特定疾患事業や特定疾患治療研究事業の対象でとなっている。しかし、小児慢性特定疾患事業では医療費の公費負担されている年齢では制度の利用がされていない場合もあり、必ずしも現状では実態を把握するには最適であるとは言えず、全国的なデータを得られる環境にはない。

本研究班では平成 19 年と平成 24 年に全国の神経内科および小児神経の医療機関を対象に、郵送による SSPE 患者の実態調査を実施し

た。これは厚生労働行政などに役立てる基礎資料として、SSPE 患者数の把握と、特に麻疹自体が減少している現状での新規発生数の把握と、患者の生活実態の調査を目的とした。

今回そのフォローアップとして平成 29 年度に全国調査を実施した。

B. 研究方法

サーベイランス調査として回答率を上げるために、患者数と新規発症患者を把握することを目的として一次調査を行った。

【調査概要】一次調査では、診療中の患者数、性別、年齢、前回調査を行った平成 24 年以降の発症者数を調査した。また、診療中の患者がいた場合については、二次調査の可否の回答を依頼した。

【調査対象】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 1595 施設に一次調査票を送付した。

（倫理面への配慮）

東京大学医学系研究科研究倫理委員会で承認を得て実施した。

C. 研究結果

【回答状況】平成 30 年 3 月 15 日現在、1016 施

設(63.7%)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状況で、今後、未回答の施設には回答の再依頼を行う予定としている。

【患者数】現時点で診療中の患者総数は 60 名であった。なお、地域としては、北海道 8 名、東北地方 3 名、関東地方 11 名、中部地方 10 名、近畿地方 9 名、中国四国地方 4 名、九州・沖縄地方 15 名であった。

【患者平均年齢】これまでの患者年齢平均は 31 歳であった。

【新規発症例】2012 年以降の発症者数として報告されたのは 4 名であった。

D. 考察

平成 19 年度、24 年度に引き続いて、平成 29 年度に全国調査を行った。

前回と比較対照するために、基本的に前回と同様に小児科小児神経科医療機関および神経内科医療機関を対象として郵送による調査を行った。

まだ最終の集計ではなく途中経過であるが、すでに前回と同様の施設回答率には達しており、把握できた患者総数は 60 名であった。平成 24 年の調査の際の患者総数が 81 名であり、現時点の数字としては患者数は漸減している可能性があるが、最終的な集計を待つ必要がある。

なお、平均年齢は前回平成 24 年度調査が 25 歳で、今回が 31 歳であり、患者の年齢の上昇傾向は継続している。

注目すべきことは、平成 24 年度の調査以降の発症が 4 例報告されている。我が国では麻疹自体の感染数は激減しているが、依然として年間 1 例程度の SSPE の新規発症が継続している実態が明らかとなった。

今後、協力を得て二次調査を実施する予定であるが、①患者の重症度や現在の身体状況②医療的なニーズや課題③新規発症例の麻疹の罹患年などを調査する予定である。

E. 結論

まだ最終的な数は確定していないが、今回の全国調査で 60 名の患者が調査医療機関で診療を受けており、そのうち、最近 5 年間の新規発症例は 4 例であった。

詳細は二次調査などでさらに検討する必要があるが、依然として新規発症は継続していると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

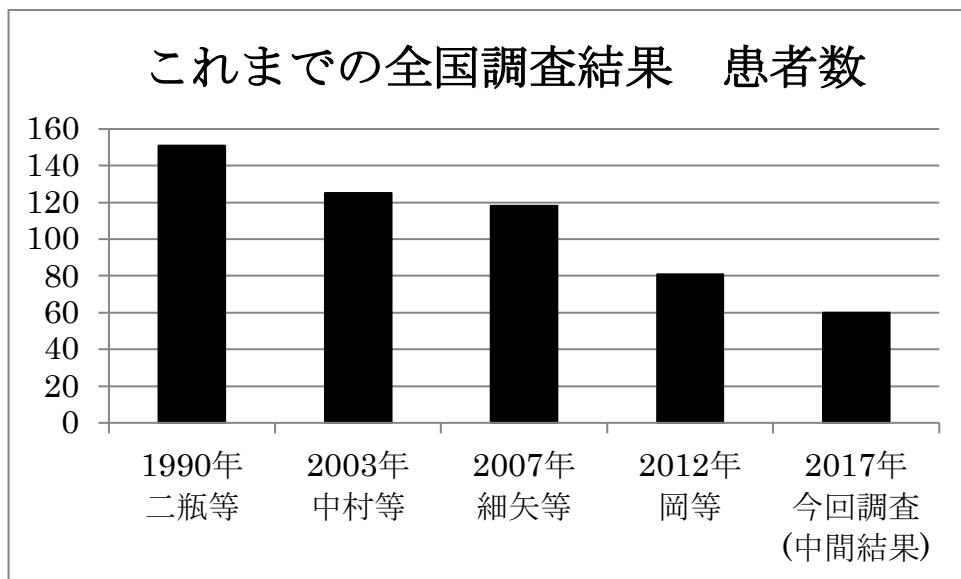
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



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）
プリオントウ病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン治療に関する全国調査

研究分担者：野村恵子 熊本大学医学部附属病院小児科

研究要旨 当研究班で作成した治療プロトコールに基づき、亜急性硬化性全脳炎に対してリバビリン治療を実施したことのある医療機関に対してアンケート調査を実施した。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎は麻疹ウイルスの変異ウイルスによる遅発性ウイルス感染症であり、精神発達・運動発達の両面で退行を来たして、寝たきりになり呼吸不全となって、最終的には死に至る非常に予後不良な疾患である。亜急性硬化性全脳炎の治療として保険適応があるのは、インターフェロンの脳室内投与とイノシン・プラノベクスの内服のみで、その他は対症療法となり、確立された治療法はない。しかし当班で作成した治療プロトコールに基づいて試験的に実施されているリバビリンの脳室内投与は、一定の効果を得ている。そこで、亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン治療を実施している施設に対しアンケート調査を実施し、診療上の課題について検討し、亜急性硬化性全脳炎の診療ガイドラインを改訂することとした。

B. 研究方法

調査用紙を作成し、熊本大学大学院生命科学部での倫理委員会の審査で承認を得、これ迄に亜急性硬化性全脳炎に対してリバビリン治療を実施したことのある施設に送付し、結果を解析した。調査内容は、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（Jabour 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、その他である。

（倫理面への配慮）

本調査に関しては、熊本大学大学院生命科学部での倫理審査で承認を得、主治医より、説明書と同意書に沿って患者家族に対し充分な説明をして頂いた上で、同意が得られた場合に同意書を作成の上、主治医に調査票へ記入して頂いた。尚、調査票および同意書に関しては厳重に保管し、調査票には性別と生年月のみ記載して頂く形として、データ集計に当たっては個人が特定できない様配慮したので、倫理面での問題はないと考えられる。

C. 研究結果

国立感染症研究所感染症情報センターの報告によれば、日本における麻疹累計報告数は、2014年が463例、2015年が35例、2016年が152例、2017年が189例であり（図1）、全体としては減少傾向にあるが過去3年は増加傾向にある。また、亜急性硬化性全脳炎に対してリバビリン治療を開始した累計数は、2009年から2015年までの期間、毎年1例であったが、2016年、2017年はなしであった。

25症例について、概要は、男女比は約1:1、平均発症時年齢は8.6歳、診断までには平均で約6ヶ月を要しており、リバビリン開始は平均でその1年半後であった。リバビリン開始時の病期は、Ⅰ期が3例、Ⅱ期が20名、Ⅲ期が1例、Ⅳ期はなしであった。明らかな麻疹罹患歴がないものは1例で、不明例が1例あり、予防接種歴のあるものは1例あったが、麻疹発症直後に実施されていた。

初発症状としては、友人とのトラブル、性格変化、活気低下、全身倦怠感、意識レベル低下、動作の鈍化、書字の乱れ、集中力低下、計算間

違いの増加、学力低下、退行、脱力発作、転倒、歩行困難、流涎、構音障害、発語減少、尿失禁、錐体外路徵候、ミオクローヌスなどが挙げられた。診断時の症状は神経学的な身体症状、特にミオクローヌスで診断がつくことが多かったが、てんかんの既往があった例では、数年にわたって難治性てんかんとして治療されていた例もあった。

リバビリン治療を開始する前にインターフェロンを使用していた症例について、NDI 臨床症状スコアの変化(表 1)を見ると、スコアが 2 より減少していく改善していると考えられるのは 1 例、スコアが ±2 の範囲内で変化がないと考えられるのが 3 例、スコアが 2 より増加していく増悪していると考えられるのが 2 例であった。インターフェロンの治療効果は、インターフェロンの投与量とは相関していなかった。

一方で、リバビリン治療の前後での NDI 臨床症状スコアの変化は、2 より減少していく改善していると考えられるのは 5 例、±2 の範囲内で変化がないと考えられるのが 3 例、2 より増加していく増悪していると考えられるのは 12 例であった。

リバビリン治療中またはその後に見られた有害事象は、傾眠傾向が 14 例、発熱が 9 例、口唇腫脹が 8 例、全身倦怠感が 6 例、肝機能障害が 5 例、細菌性髄膜炎が 5 例、嘔気・嘔吐が 4 例、眼球結膜充血が 3 例、皮膚症状が 3 例、尿路感染が 3 例、頭痛が 2 例、白血球減少が 2 例、貧血が 2 例、血圧低下が 2 例、末梢神経障害が 1 例、口唇歯肉発赤が 1 例であった。

D. 考察

MRワクチンの定期接種が2回になって以降、麻疹の発生は減少しており、近年の発症は海外からの持ち込み例となっている。それに伴い亜急性硬化性全脳炎の発症も減少している。初発症状としては、性格変化や書字の乱れ、集中力低下、学力低下、発語減少など、近年小児神経の外来で著増している発達障害と共に通する症状も見られており、亜急性硬化性全脳炎を診断する機会が減少している状況では、診断の遅延が起こる可能性もあり、疾患に関する啓発が必要と考えられた。

治療に伴う有害事象については、傾眠傾向や発熱、血管性浮腫と考えられる口唇腫脹の頻度が高く、これらは治療終了後改善していった。また発熱については、併用しているインターフェロンの影響と考えられる。

頻度が低くても注意が必要なのは、細菌性髄膜炎と血圧低下であり、治療中の髄液検査や血圧測定によってモニタリングを行う必要がある。オンマイヤリザーバーの耐用年数にも注意が必要で、破損により細菌性髄膜炎を来たした例があった。

E. 結論

亜急性硬化性全脳炎の発症数が減少しているのは良いことであるが、初発症状が発達障害に見られるような症状も含むため、早期診断のためには疾患の啓発が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 野村恵子. Survey for ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis in Japan. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, Fukuoka, 5.11-14, 2017.

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

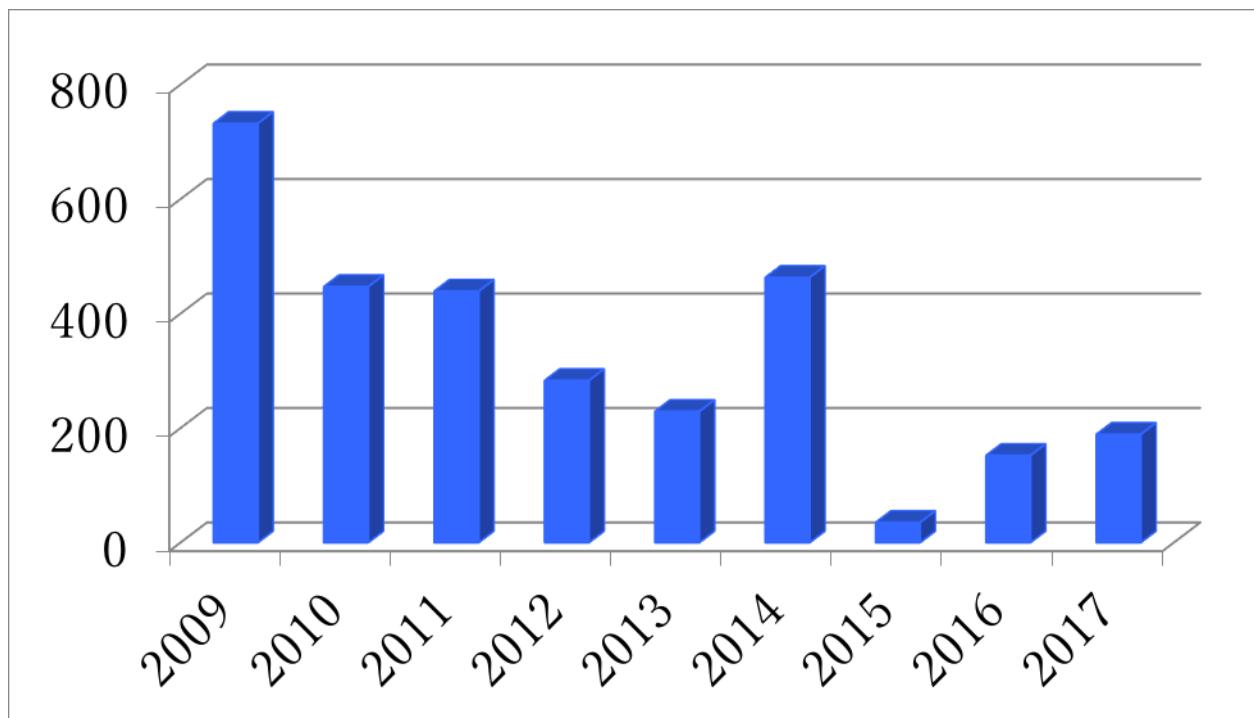


図1 麻疹累計報告数（国立感染症研究所感染症情報センターのデータより）

治療前	治療後	IFN 投与量 (IU/week)
25	78	900万
12	12	500万
33	33	240万
16	18	300万
37	30	900万
44	52	600万

表1 IFN による NDI 臨床症状スコアの変化

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）
プリオントウ病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

1) SSPE 発生状況－特定疾患治療研究事業データの解析－
2) 沖縄県における感染症発生動向調査による麻疹患者受診者数推計と
SSPE 発症割合の検討

研究分担者：砂川富正	国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者：高橋琢理	国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者：小林祐介	国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者：神谷 元	国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者：橋本修二	藤田保健衛生大学

研究要旨 SSPE に関して、2016 年 5 月 19 日タイムスタンプ時点データを用いて、2014 年までの特定疾患治療研究事業データの更新・新規症例分の確認が行われていた(2014 年入力率 17% 前後?)。しかしながら、以後のデータ更新が遅れている。診療や家族支援等の基礎データとして、個人票のデータは有用であり、入力率の更なる向上と分析の継続が重要である。2016 年中に 1 名の新規発症者の噂情報があり、確認が必要である。

沖縄県の SSPE 発症割合は 10 万人あたり 22.2 人と、過去報告と比較し多いことが示唆されており、分析可能と考えられた 1990 年、1993 年の流行時の SSPE の発症割合は 10 万人あたり 8.33-54.5 人と推定されている。確認調査の方法について検討中である。

A. 研究目的

1) わが国は麻しんに関する特定感染症予防指針(麻しん排除計画)のもと対策に取り組んでいる。麻しんは感染症法(感染症発生動向調査)の対象疾患としては報告されるが、SSPE は対象疾患とはなっていない。特定疾患治療研究事業は 1972(昭和 47)年に発足した難病患者の医療費の助成制度であり、自己負担分の一部を国と都道府県が負担している。SSPE を含む難病 56 疾患が対象(SSPE は 1998 年度から対象)である。医療受給者証所持者数および臨床調査個人票の電子入力データを集計しており、そのデータの内容は、生年月日、発病年月、症状、検査所見、治療、生活状況などである。データ入力は 2001 年度から開始され、2003 年度から本格実施となった。各都道府県によって入力されている。本分担グループは、厚生労働省よりデータを入手し、集計・分析を行ってきた。本データの経時的な更新により、麻しん排除後の SSPE 発生動向監視に直接資するほか、SSPE の病態の理解が促進される。

2) 沖縄県での 1986 年～2005 年(20 年間)の麻疹患者受診者数を推計し、その期間に麻疹に罹患した患者からの SSPE 発症割合を算出し、検討する。

B. 研究方法

- 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する。
- 1986 年～2005 年に発症した麻疹患者、1990 年～2005 年に発症した SSPE 患者* [*SSPE は麻疹罹患後一般的に 7-10 年で発症(米 CDC)：潜伏期間を 10 年までと考えて 1995 年までの SSPE を主に数える]。
 - SSPE 患者データ収集：[1)の] 特定疾患治療研究事業個人票入力データ、小児慢性特定疾病登録管理データ、先行研究データ(1977-2005 年に 22 例の SSPE 患者：名護療育園小児科 平安京美先生協力)。
 - 麻疹患者受診数推計〔感染症発生動向調査データ(小児定点患者報告数)、医療施設静態調査

データ(小児標準医療機関情報)を使用]：医療施設ごとの特性により層別化(病院の小児科、小児科を主とする診療所、小児科以外を主とする小児科標準診療所)。層内の定点あたりの報告数×医療施設数=層内の推計患者数。沖縄県全体を1層、保健所単位をサンプルとする。補助変量として外来患者数を利用(比推定)。

(倫理面への配慮)

本研究に関して、特定疾患治療研究事業については元より個人情報を含むものではないが、情報の扱いについては倫理面について厳重に注意する。沖縄県内のSSPEに関する情報収集については前年度までに終了しており、その際には国立感染症研究所倫理委員会に本研究に関して倫理申請を行い承認された(国立感染症研究所倫理審査第650号)。

C. 研究結果

1) SSPEに関して、2016年5月19日タイムスタンプ時点データを用いて、2014年までの特定疾患治療事業データの更新・新規症例分の確認が行われていた(2014年入力率17%前後?)。しかしながら、2017年末に申請を行ったところ、2016年5月以降のデータ集計を行っていないことについて連絡があり、2017年度のデータ更新は出来なかつた。非公式な情報としては、2016年に1名の新規発症者の情報があり(20代女性?)、さらに別の男性の新規発症者の伝聞情報も散見された(いずれも、特定疾患治療事業データでは未集計と思われ確認出来ておらず)。

2) 2017年度中に行つたこととしては、沖縄県内における調査・協力体制の確立準備、沖縄県内における積極的症例探査(確認調査)の方法に関する協議、医療機関カルテ対象で「亜急性脳炎」「SSPE」の後方視的調査の準備:対象は1990年流行(27年経過)、1993年流行(24年経過)、1999年流行(18年経過)。さらに、カルテ調査に加え、新規発症者モニタリング(検査?)の対象としては、2007年流行(0年経過)。さらに、聞き取り調査の結果、3例の追加患者で把握されていない症例があつた可能性に至つた。現在確認中である。沖縄県における1986-2005年の推計麻疹患者数:63,108人[95%CI:18,754-111,915]、麻疹患者10万人あたりのSSPE発症割合:22.2人

と算出された。沖縄県内流行年の推計麻疹患者数・SSPE発症者数については、1990年:16,500人・9人(10万人当たり54.5人)・・・麻疹1,222人にSSPE1人の発症、1993年:12,000人・1人(10万人当たり8.33人)・・・麻疹12,000人にSSPE1人の発症と推定された。

D. 考察

1) 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の入力率は低下の傾向を辿っているとみられ、その現状や理由についての分析が重要である。また、同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、入力率の更なる向上と分析の継続が重要である。

2) 本報告は現時点ではプレリミナリーな情報であるが、これまでの国内報告より多く、ドイツにおける報告〔Schönberger K et al. (2013)〕では10万人当たり30.3-58.8人:1,700-3,300人に1人、米国における報告〔Wendorf et al. (2017)〕では10万人当たり73人:1,367人に1人)(5歳未満に罹患時)、10万人当たり164人:609人に1人)(1歳未満に罹患時)など、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つてゐ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、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、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)などである。次にSSPE患者情報把握については、特定疾患治療研究事業個人票入力データ、小児慢性特定疾患治療研究事業登録データ、のいずれについても登録状況が十分ではない可能性について要確認と考えられ、追加調査が必要である可能性が高い。ただし、追加調査には大きな負荷がかかる可能性があるので、この負荷を少なくどのように実施すべきかが次年度以降の課題である。

E. 結論

SSPEに関して、2016年5月19日タイムスタンプ時点データを用いて、2014年までの特定疾

患治療事業データの更新・新規症例分の確認が行われていた(2014 年入力率 17%前後?)。しかしながら、以後のデータ更新が遅れている。診療や家族支援等の基礎データとして、個人票のデータは有用であり、入力率の更なる向上と分析の継続が重要である。

沖縄県の SSPE 発症割合は 10 万人あたり 22.2 人と、過去報告と比較し多いことが示唆されており、確認調査の方法を実施中である。分析可能と考えられた 1990 年、1993 年の流行時の SSPE の発症割合は 10 万人あたり 8.33-54.5 人と推定されていた。

[参考文献]

- 1) Schönberger K, Ludwig MS, Wildner M, Weissbrich B. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Germany from 2003 to 2009: a risk estimation. *PLoS One* 8:e68909, 2013.
- 2) Wendorf KA, Winter K, Zipprich J, Schechter R, Hacker JK, Preas C, Cherry JD, Glaser C, Harriman K. Subacute sclerosing panencephalitis: the devastating measles complication that might be more common than previously estimated. *Clin Infect Dis* 65:226-232, 2017.

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

なし

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

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）
プリオントウ病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

亜急性硬化性全脳炎における髄液プロテオーム解析の試み（第2報）

研究分担者：長谷川俊史	山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座
研究協力者：松重武志	山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座
研究協力者：市山高志	鼓ヶ浦こども医療福祉センター小児科
研究協力者：Banu Anlar	Department of Pediatric Neurology, Hacettepe University Faculty of Medicine

研究要旨【背景】 報告者らはこれまで SSPE 患者検体を用いて病勢の指標や病態理解のためのバイオマーカー探索を行ってきた。量および数ともに限られた希少な検体から効率よくバイオマーカーを検索するために、昨年度から SSPE 髄液蛋白の網羅的解析を試みている。

【対象と方法】 トルコ Hacettepe 大学の協力で得られた SSPE 患者 1 名および対照（睡眠障害患者 1 名）の診断時髄液を用いた。蛋白濃縮後、ポリアクリルアミドゲルを用いた二次元電気泳動を行い、対照と異なるスポットの等電点と分子量を求めた。質量分析で同定されたタンパクについて検体数を増やし、Western blot を行った。

【結果】 SSPE と対照で得られた計 472 のスポットのうち、SSPE が対照より 3 倍以上高く明瞭なスポットが 11 個検出された。質量分析の結果、Dermcidin が得られた。抗 Dermcidin 抗体を用いた Western blot では、約 25kDa と 50kDa のバンドが 2 つ検出された。

【考察】 過去の SSPE 髄液プロテオーム解析の報告は 1 つのみで、4 から 5 のスポットが認められたものの、同定には至っていない。本研究の結果では Dermcidin がその候補となっているが、Western blot のバンドは非特異的反応の可能性があるため再検討を行っている。今後はより高感度な質量分析を用いた網羅的解析を行う予定である。

A. 研究目的

報告者らはこれまで亜急性硬化性全脳炎 (Subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) 患者の髄液を用いて、炎症性サイトカイン (interleukin [IL]-6) [1]、細胞骨格蛋白 (microtubule associated protein [MAP]-2) (投稿準備中)、代謝産物 (キノリン酸) (投稿準備中)などを病勢の把握、病態解明および治療効果判定のためのバイオマーカーとして検索を行ってきたが、効率、臨床情報の不足および患者検体が数、量ともに希少であることから、十分な結果が得られていない。そのため昨年度から報告者らはプロテオミクスの観点から SSPE 髄液蛋白の網羅的な解析について検討している。

B. 研究方法

トルコ Hacettepe 大学の協力で得られた SSPE 患者 1 例および疾患対照として睡眠障害患者 1

例の診断時髄液を用いて、蛋白濃縮後、ポリアクリルアミドゲルを用いた二次元電気泳動を行い、対照と異なるスポットの等電点と分子量を求め、質量分析により解析した。さらにその同定のための髄液検体 (対照 3 名、SSPE 3 名、急性脳症 2 名および細菌性髄膜炎 1 名) を用いて Western blot を行う。

（倫理面への配慮）

本研究では研究協力者の Hacettepe 大学 Banu Anlar 教授から個人が特定できないような状態で、匿名化した検体の提供を受けている。

本研究はヒト由来の検体を使用するため山口大学医学部附属病院医薬品等治験・臨床研究等審査委員会の承認を得て本研究を遂行している。

C. 研究結果

SSPE と対照で計 472 のスポットが検出された。このうち SSPE が対照より視認できる明瞭なスポットは 11 個検出された(図 1)。11 個のスポットは等電点 10 付近で分子量①約 160kDa, ②約 150 kDa, ③約 130 kDa, ④約 100 kDa, ⑤約 90 kDa, ⑥約 50 kDa, ⑦約 45 kDa, ⑧約 10 kDa, 等電点 7.6 付近で分子量⑨約 10kDa, 等電点 6.8 付近で分子量⑩約 10kDa, 等電点 6.5 付近で分子量⑪約 10kDa であった(表 1)。このうち質量分析により⑪が Dermcidin であると推測された。その確認のために抗 Dermcidin 抗体を用いた Western blot を施行した。約 25kDa と 50kDa のバンドが 2 つ検出されたが(図 2)、非特異的反応の可能性もあるため検討中である。

D. 考察

過去の SSPE 患者における髄液プロテオーム解析の報告は 1 つのみで、4 から 5 のスポットが認められたが、同定には至っていない [1]。

Dermcidin はエクリン汗腺から分泌される anti-microbial peptide として報告された [2]。C 末端が抗菌および抗真菌作用を有し、皮膚の感染防御機構を担っている。N 末端は diffusible survival evasion peptide として酸化ストレス下での神経細胞生存に関わる。本研究では SSPE 患者の髄液では疾患対照に比して Dermcidin の有意な上昇が認められたが、Western blot で検出された 2 つのバンドは非特異的反応の可能性もあるため、現在異なる抗体を用いて再検討している。今後はより高感度な質量分析を用いた網羅的解析も行う予定である。

E. 結論

SSPE 患者の髄液において疾患対照に比し Dermcidin が有意に高値であった。Dermcidin が SSPE の病態に関与している可能性が示唆されたが、現在検討中である。

[参考文献]

- 1) Aydin OF, Ichiyama T, Anlar B. Serum and cerebrospinal fluid cytokine concentrations in subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* 32:463-466, 2010.
- 2) Dams E. Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis of serum and cerebrospinal fluid proteins in multiple sclerosis and subacute sclerosing panencephalitis. *Acta Neurol Belg* 86:233-242, 1986.
- 3) Schittek B. The multiple facets of dermcidin in cell survival and host defense. *J Innate Immun* 4:349-360, 2012.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

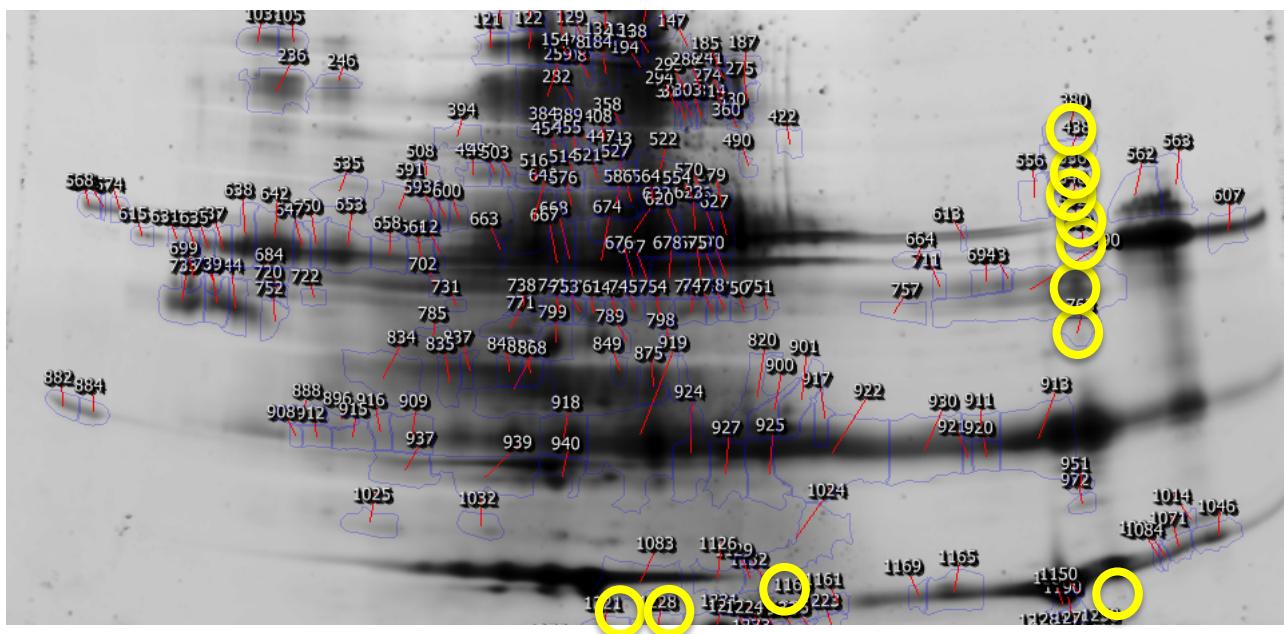


図 1. 二次元電気泳動

SSPE 髄液では対照より 3 倍以上高く、視認できる明瞭なスポットが 11 個検出された。

表 1 質量分析

スポット No	等電点	分子量	質量分析による候補蛋白
1	10 付近	約 160 kDa	Keratin
2	10 付近	約 150 kDa	Keratin
3	10 付近	約 130 kDa	Keratin
4	10 付近	約 100 kDa	Keratin Nuclear receptor corepressor 1 (合致ペプチド数 2、分子量 271 kDa) Glutamate receptor 1-4 (合致ペプチド数 1、分子量 99-102 kDa)
5	10 付近	約 90 kDa	Keratin
6	10 付近	約 50 kDa	Keratin Ig gamma-1,3 chain C (合致ペプチド数 4, 2、分子量 36, 42 kDa)
7	10 付近	約 45 kDa	Keratin
8	10 付近	約 10 kDa	Keratin Glutamate receptor 1-4 (合致ペプチド数 1、分子量 99-102 kDa)
9	7.6 付近	約 10 kDa	Keratin Glutamate receptor 1-4 (合致ペプチド数 1、分子量 99-102 kDa)
10	6.8 付近	約 10 kDa	Keratin Glial fibrillary acidic protein (合致ペプチド数 1、分子量 499 kDa)
11	6.5 付近	約 10 kDa	Keratin Dermcidin (合致ペプチド数 3、分子量 11 kDa)

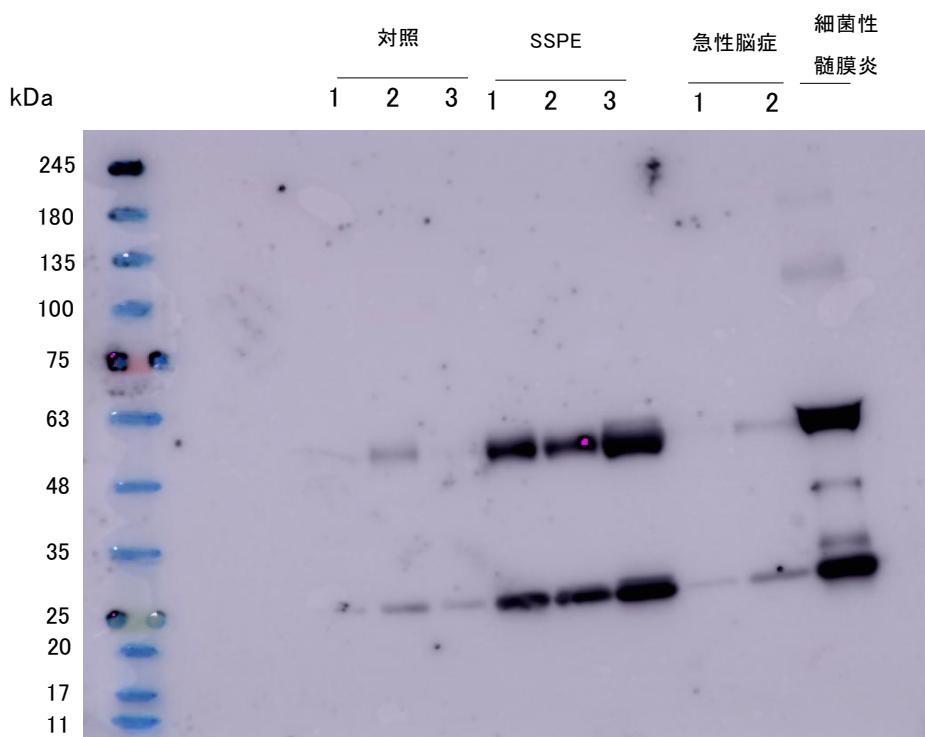


図 2. Western blot

抗 Dermcidin 抗体を用いた Western blot において約 25kDa と 50kDa のバンドが 2 つ検出されたが、非特異的反応の可能性もあるため検討中である。

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）
プリオントウ病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

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

研究分担者：楠原浩一 産業医科大学小児科
研究協力者：石崎義人 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
研究協力者：原 寿郎 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野

研究要旨 SSPE 患者とその母親の血液が得られた 1 家系 2 検体、および SSPE 患者とその両親の血液が得られた 2 家系 6 検体の合計 3 家系 8 検体のエキソーム解析を行った。うち 2 家系で共通する遺伝子変異は 500 以上となったが、最も可能性が高い責任遺伝子候補として CCDC150 遺伝子に複合ヘテロ変異を認めた。

A. 研究目的

SSPE の宿主遺伝要因は正確には解明されていない。私たちは、これまで、遺伝子多型を用いた関連解析により、自然免疫に関わる遺伝子の中で MxA と TLR3、獲得免疫に関わる遺伝子の中で IL4 と PD1 のバリエーションが SSPE の発症に関与していることを報告してきた。

近年、次世代シークエンサー技術とバイオインフォーマティクスの著しい進歩に伴い、ヒト遺伝子の全エクソンのシークエンス解析を容易に行うことが可能になり、種々の遺伝性疾患におけるゲノム変異データが蓄積されてきている。我々は、SSPE 患者と両親のエキソーム解析を行い、SSPE の疾患感受性に関与している候補遺伝子の検索を行った。本研究は、「SSPE の診療ガイドラインの策定・改訂」に関連した研究である

B. 研究方法

SSPE 患者とその母親の血液が得られた 1 家系(Family 1) 2 検体、および SSPE 患者とその両親の血液が得られた 2 家系(Family 2, Family 3) 6 検体の合計 3 家系 8 検体とした。

データ解析は、3 家系のトリオ解析を行った。同胞の解析はなかった。HiSeq™ シーケンスシステム (HiSeq2000, Illumina 社) を用いてエキソーム解析を行った。遺伝子解析の第 1 段階では、Coding Sequence 領域におけるミスセンス変異と挿入/欠失によるフレームシフト変異を検索した。エキソーム解析データの質を示す Quality

は 100 以上であった。第 2 段階では、Minor Allele Frequency (MAF) 1%未満という条件を満たす病的変異を OMIM の Short Genetic Variations database (dbSNP) を用いて絞り込んだ。これに加えて、3 家系のうち少なくとも 2 家系で共通している、症例でホモ変異または複合ヘテロ変異がみられる、という 2 つの条件でさらに絞り込みを行った。

（倫理面への配慮）

本研究は所属施設の倫理委員会の承認を受けており、被検者あるいは保護者の文書による同意を得て行った。

C. 研究結果

エキソーム解析の解析対象となったミスセンス変異またはフレームシフト変異の数を表 1 に示した。これらを出発点として絞り込みを行った。

Family 1 と Family 2 の 2 家系で共通する遺伝子変異は 500 以上となったが、最も可能性が高い候補遺伝子として coiled-coil domain containing 150 (CCDC150) 遺伝子に複合ヘテロ変異を認めた。Family 1 の Case 1 では、p.Val704Ile は母由来であることが確認され、もう 1 つの p.Met365Val は父由来と推測された。Family 2 の Case 2 では、p.Val704Ile が父親由来、p.His511Tyr が母親由来であることが確認された。この 2 家系で見出された 3 つの変異、p.Val704Ile (dbSNP #rs 201013091)、p.Met365Val

(dbSNP #rs146455752) 、 p.His511Tyr (dbSNP #rs74600676) の ExAc Aggregated Populations の 12 万人のデータに基づく minor allele の頻度は、それぞれ 0.0005、0.0018、0.0014 で、いずれも極めて低頻度であった。

D. 考察

CCDC150 という分子は、Human Protein Reference Database では、Gene Symbol: CCDC150 coiled coil domain 150、Gene Map Locus: 2q33.1、Molecular Weight(Da) : 128760 (128.76kDa) 、Protein Sequence: 1101AA (NP_001074008.1)、PROTEIN INTERACTORS : なし、と記載されている。図 1 に示した HomoloGene の記載¹⁾によれば、種を超えて保存されていることから、重要な機能を担っていることが推測される。図 2 は NCBI の RNA-seq で登録されている各組織での CCDC150 の発現状況を示したものである²⁾。特に精巣での発現が高いく、脳でも低いながら発現が認められている。

CCDC150 は PubMed で検索しても関連論文がなく、機能についても不明であり、Molecular Interaction Map(MIM) にも情報がない。唯一、Boldt らの蛋白のネットワーク解析の論文³⁾のに EF-Hand Domain-Containing Protein 1 (EFHC1) と CCDC150 の間にインタラクション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、ミオクロニーでんかんに関連しているので、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データと思われる。

今回の結果の問題点としては、2 つの家系で共通して認められた p.Val704Ile について、同じ分岐鎖アミノ酸の変異であることから、タンパク質機能への変化が小さいことが予想されることがあるが、CCDC150 についての情報が少なく解析が困難である。

E. 結論

SSPE 患者とその両親のエキソーム解析を行い、最も可能性が高い責任遺伝子候補として CCDC150 遺伝子に複合ヘテロ変異を認めた。今後は、日本人サンプル(40 件体)で CCDC150 遺伝子の解析を進め、遺伝学的妥当性の証明を行う予定である。

[参考文献]

- 1) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/homologene/15814>
- 2) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/284992>
- 3) Boldt K, van Reeuwijk J, Lu Q et al. An organelle-specific protein landscape identifies novel diseases and molecular mechanisms. *Nat Commun* 7:11491, 2016.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

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

図1 HomoloGeneにおけるCCDC150の記載

HomoloGene:15814. Gene conserved in Euteleostomi

Genes

Genes identified as putative homologs of one another during the construction of HomoloGene.

- CCDC150, *H.sapiens*
coiled-coil domain containing 150
- CCDC150, *P.troglodytes*
coiled-coil domain containing 150
- CCDC150, *M.mulatta*
coiled-coil domain containing 150
- CCDC150, *C.lupus*
coiled-coil domain containing 150
- CCDC150, *B.taurus*
coiled-coil domain containing 150
- Ccdc150, *M.musculus*
coiled-coil domain containing 150
- Ccdc150, *R.norvegicus*
coiled-coil domain containing 150
- ccdc150, *X.tropicalis*
coiled-coil domain containing 150
- LOC100534986, *D.rerio*
coiled-coil domain-containing protein 150-like

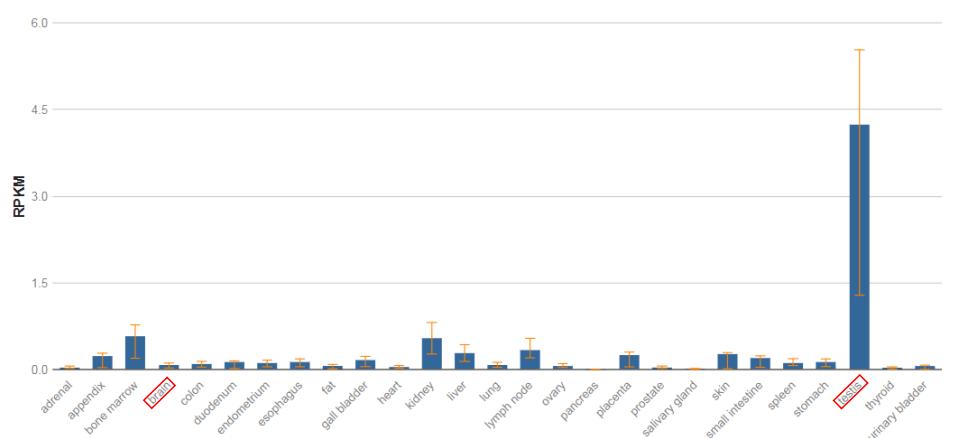
Proteins

Proteins used in sequence comparisons and their conserved domain architectures.

- NP_001074008.1
1101 aa
- XP_525991.3
1105 aa
- XP_001086129.2
1105 aa
- XP_005640539.1
1058 aa
- XP_002685523.2
1148 aa
- NP_084301.2
1110 aa
- NP_001178735.1
1102 aa
- XP_002935200.2
1096 aa
- XP_003200128.2
964 aa

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/homologene/15814>

図2 ヒトの各組織でのCCDC150の発現状況



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/284992>

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）
プリオントウ病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

診療ガイドラインの策定・改訂
「亜急性硬化性全脳炎（SSPE）診療ガイドライン 2020」：
クリニカルクエスチョン（CQ）案の作成

研究分担者：細矢光亮	福島県立医科大学医学部小児科学講座
研究協力者：橋本浩一	福島県立医科大学医学部小児科学講座
研究協力者：前田 創	福島県立医科大学医学部小児科学講座
研究協力者：前田 亮	福島県立医科大学医学部小児科学講座

研究要旨 すでに本研究班により「SSPE 診療ガイドライン 2017」¹⁾が作成されているが、SSPE 診療を専門としない一般医師を対象に、最新のデータに基づく SSPE の診療ガイドラインを提供し、本症に関する診療水準の向上をはかることを目的として「SSPE 診療ガイドライン 2020」の作成作業を進めている。改訂ガイドラインにクリニカルクエスチョン（CQ）方式を導入するため、CQ の項目（案）を提示した。

A. 研究目的

難治性希少疾患である亜急性硬化性全脳炎（Subacute Sclerosing Panencephalitis; SSPE）は、麻疹ウイルス変異株の中枢神経への持続感染により、発症後短期間に高度の認知障害、植物状態を呈し、死に至る遅発性ウイルス感染症である。麻疹の予防接種の普及により希少疾患ではあるが、近年まで我が国は先進国中で唯一の麻疹流行国であり、SSPE は麻疹感染後 10 年前後の潜伏期の後に発症するため、当面 SSPE の発症が続くものと思われる。また、開発途上国においては麻疹の流行および SSPE の発症が続いている。

すでに本研究班により「SSPE 診療ガイドライン 2017」¹⁾が作成されているが、SSPE 診療を専門としない一般医師を対象に、最新のデータに基づく SSPE の診療ガイドラインを提供し、本症に関する診療水準の向上をはかることを目的として「SSPE 診療ガイドライン 2020」の作成作業を進めている。改訂ガイドラインにクリニカルクエスチョン（CQ）方式を導入するため、CQ の項目（案）を提示した。

B. 研究方法

「SSPE 診療ガイドライン 2017」を参考に作

成した。

（倫理面への配慮）

該当なし。

C. 研究結果

疫学、症状・重症度分類、病因、検査所見、診断法・診断基準、鑑別診断、治療法、合併症・看護、支援、支援体制の 10 大項目、22 項目からなる CQ（案）を作成した。以下に大項目を示す。

- CQ 1. 亜急性硬化性全脳炎（SSPE）について
教えてください。 (疫学)
- CQ 2. SSPE の症状について教えてください。
(症状・重症度分類)
- CQ 3. SSPE の病因を教えてください。
(病因)
- CQ 4. SSPE の検査所見について教えてください。
(検査所見)
- CQ 5. SSPE の診断方法を教えてください。
(診断法・診断基準)
- CQ 6. SSPE と鑑別が必要な疾患を教えてください。
(鑑別診断)
- CQ 7. SSPE の治療法を教えてください。
(治療法)

CQ 8. SSPEの合併症について教えてください。
(合併症・看護)

CQ 9. SSPEの患者・家族に対する支援について教えてください。
(支援)

CQ 10. SSPEの支援体制について教えてください。
(支援体制)

F. 健康危険情報
該当なし。

G. 研究発表
1. 論文発表
なし

2. 学会発表

- 1) 前田 創, 橋本浩一, 宮崎恭平, 佐藤晶論, 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)における髄液/血清麻疹抗体価比の臨床的な意義についての検討. 第 58 回日本臨床ウイルス学会, 長崎, 5.27-28, 2017.
- 2) 前田 創, 橋本浩一, 宮崎恭平, 菅野修人, 佐藤晶論, 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)における髄液/血清麻疹抗体価比の臨床的な意義についての検討. 第 49 回日本小児感染症学会, 金沢, 10.21-22, 2017.

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

E. 結論

10 大項目、22 項目からなる CQ(案)の項目案を作成した。

[参考文献]

- 1) 亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)診療ガイドライン 2017: 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)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
- 2) Mind からの提言 診療ガイドラインにおけるクリニカルクエスチョンとは? 公益財団法人 日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業 (Minds) 2017 年 9 月 19 日掲載
http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/guideline/pdf/Proposal4_ver.1.0.pdf

「亜急性硬化性全脳炎（SSPE）診療ガイドライン 2020」：

クリニカルクエスチョン（CQ）項目（案）

CQ 1. 亜急性硬化性全脳炎（SSPE）について教えてください。

CQ 1-1. SSPE は遅発性ウイルス感染症と聞きましたが、どのような病気ですか？

CQ 1-2. SSPE のこれまでの発生状況と今後の発生見込はどうですか？

CQ 2. SSPE の症状について教えてください。

CQ 2-1. SSPE の初期はどのような症状ですか？何と診断されることが多いですか？

CQ 2-2. SSPE の症状の経過はどうですか？

CQ 2-3. SSPE の重症度分類にはどのようなものがありますか？

CQ 3. SSPE の病因を教えてください。

CQ 3-1. ウイルス側の要因はなんですか？

CQ 3-2. 生体側の要因はなんですか？

CQ 4. SSPE の検査所見について教えてください。

CQ 4-1. 髄液・血清の麻疹抗体価はどのように測定するのが良いですか？

CQ 4-2. 特徴的な脳波所見はありますか？

CQ 4-3. 特徴的な頭部画像検査所見はありますか？

CQ 4-4. その他に検査すべきものはありますか？

CQ 5. SSPE の診断方法を教えてください。

CQ 5-1. どのような時に疑い、どのように検査をすすめたら良いですか？

CQ 5-2. 診断基準はありますか？

CQ 6. SSPE と鑑別が必要な疾患を教えてください。

CQ 7. SSPE の治療法を教えてください。

CQ 7-1. 標準的な治療はなんですか？

CQ 7-2. 新たな治療はありますか？

CQ 8. SSPE の合併症を教えてください。

CQ 8-1. どのような合併症がありますか？

CQ 8-2. どのような介護が必要になりますか？

CQ 9. SSPE の患者・家族に対する支援について教えてください。

CQ 9-1. 患者本人への心理社会的支援にはどのようなものがありますか？

CQ 9-2. 介護者への心理社会的支援にはどのようなものがありますか？

CQ 9-3. きょうだいへの心理社会的支援にはどのようなものがありますか？

CQ 10. SSPE の診療支援体制について教えてください。

CQ 10-1. 研究班による支援体制はどの様なものですか？

CQ 10-2. 社会的支援にはどの様なものがありますか？

CQ 10-3. SSPE について解説しているホームページなどがありますか？

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）
 プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

本邦発症 PML 患者に対するサーベイランス調査（平成 29 年度）

研究分担者：三浦義治	東京都立駒込病院脳神経内科
研究分担者：阿江竜介	自治医科大学公衆衛生学
研究協力者：石橋賢士	東京都健康長寿医療センター神経画像研究チーム
研究分担者：濱口 豊	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
研究協力者：中道一生	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究分担者：西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究協力者：高橋健太	国立感染症研究所感染病理部
研究分担者：鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部
研究分担者：宍戸-原由紀子	東京医科大学附属病院人体病理分野
研究分担者：高橋和也	医王病院神経内科
研究協力者：岸田修二	成田富里徳洲会病院神経内科
研究協力者：船田信顕	東京都立駒込病院病理科
研究協力者：中村好一	自治医科大学公衆衛生学
研究分担者：原田雅史	徳島大学放射線医学分野
研究協力者：澤 洋文	北海道大学人畜共通感染症リサーチセンター 分子病態・診断部門
研究協力者：長嶋和郎	北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野
研究協力者：奴久妻聰一	神戸市環境保健研究所感染症部
研究分担者：雪竹基弘	佐賀中部病院神経内科
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
研究分担者：野村恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター病院
研究代表者：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）

研究要旨 本年度も昨年度に引き続き、平成 28 年 1 月より開始した新規 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、疫学調査を行った。平成 28 年 1 月以降 223 件の PML 疑い症例(疑いや最終診断否定症例を含む。)の情報が収集された。この PML 疑い症例の基礎疾患の内訳は血液疾患・悪性腫瘍 41 例、膠原病・自己免疫疾患 21 例、多発性硬化症 18 例、HIV 感染症 17 例、腎疾患 12 例であった。この PML 疑い症例のうち髓液 JCVPCR 検査陽性(Probable PML 以上)は 49 例であった。PML と診断された 49 例(Probable PML 以上)の基礎疾患の内訳は血液疾患・悪性腫瘍 16 例、膠原病・自己免疫疾患 14 例、HIV 感染症 4 例、腎疾患 4 例、多発性硬化症 4 例(フィンゴリモド使用後)であった。平成 29 年 8 月と 12 月に平成 29 年度第 1 回および第 2 回 PML サーベイランス委員会を駒込病院にて開催し、また平成 30 年 1 月に平成 29 年度第 3 回 PML サーベイランス委員会をアルカディア市谷にてフィンゴリモド関連 PML の検討を含めて行った。本年のサーベイランスの検討から、調査票の改訂、登録データ管理部門の移設、システムの改善を図ってゆくこととなった。また新規 PET 検査、患者血清抗 JCV 抗体測定とも開発され、今後有用なツールとなってくる可能性がある。

A. 研究目的

本研究の目的は、PML 調査システムに改善を加えることにより、より有効な PML サーベイランスシステムを構築して PML の診断基準、重症度分類策定、改訂のための疫学調査を行うことである。

B. 研究方法

本年度も昨年度に引き続き、平成28年1月より開始した新規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、疫学調査を行った。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臨床調査票を使用して事務局を中心に症例登録して情報収集を行う登録システムである。

平成29年8月と12月に平成29年度第1回および第2回PMLサーベイランス委員会を駒込病院にて開催し、また平成30年1月に平成29年度第3回PMLサーベイランス委員会をアルカディア市谷にて行った。さらに新トレーサーを用いた脳PET検査の開発や患者血清抗JCV抗体測定系の開発に取り組んだ。

(倫理面への配慮)

PMLサーベイランス委員会事務局から登録専用の同意承諾書を診療担当医に送付し、患者とその家族に対して説明頂いて同意を得たのち、担当医が同意書へ記入して事務局に提出頂くシステムを継続した。患者情報は性別と年齢を記載頂き、診療施設のカルテ番号は含まず、倫理面での配慮がなされている。また、都立駒込病院(サーベイランス事務局)の単施設研究とし、他施設のサーベイランス委員が協力する形とする。以上を駒込病院倫理委員会にて審査し、承認を得た。

C. 研究結果

結果1. 平成28年1月以降223件のPML疑い症例(疑いや最終診断否定症例を含む。)の情報が収集中となった。このPML疑い症例の基礎疾患の内訳は血液疾患・悪性腫瘍41例、膠原病・自己免疫疾患21例、多発性硬化症18例、HIV感染症17例、腎疾患12例であった。このPML疑い症例のうち髄液JCVPCR検査陽性

(Probable PML以上)は49例であった。脳生検を含む脳病理組織学的検査は20例で施行されていた。PMLと診断された49例(Probable PML以上)の基礎疾患の内訳は血液疾患・悪性腫瘍16例、膠原病・自己免疫疾患14例、HIV感染症4例、腎疾患4例、多発性硬化症4例(フィンゴリモド使用後)であった。(病名では悪性リンパ腫9、SLE6、HIV4,サルコイドーシス3であった。)

結果2. 平成29年度第1回PMLサーベイランス委員会(8月)では22例、第2回PMLサーベイランス委員会(12月)では23例の症例検討を行った。第2回PMLサーベイランス委員会では多発性硬化症を基礎疾患としたフィンゴリモド使用後発症PMLの国内発症事例3例目の症例検討を行い、(Clinical)Definite PMLの診断であった。

結果3. 平成29年度第3回PMLサーベイランス委員会(1月)では、多発性硬化症を基礎疾患としたフィンゴリモド使用後発症PMLの国内発症事例4例目の症例検討を行い、(Clinical)Probable PMLの診断であった。また、サーベイランス方法についても検討を行い、①現在の臨床調査票はPC画面上での入力、閲覧を前提としたものであり、字サイズが小さいこともあり、次年度より新たな調査票の改訂となった。②また、サーベイランス事務局が症例相談窓口を兼ねており、複数回にわたるメールのやりとりや情報請求など時間と労力を要し、効率が良くないことから、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。③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調査を行うシステムが検討された。④委員会開催に際し、開催1か月前に集計し、事前製本配布をする方向となった。

結果4. 健康長寿医療センター(石橋ら)にてグリアイメージング18F-THK5351が新たに開発され、これまでにすでに開発・使用されている¹¹C-CB184(ミクログリアイメージング)、¹¹C-4DST(DNA合成イメージング)とともに、今後PML患者への検査応用が期待された。

結果5. 新規に患者血清抗JCV IgM or IgG抗体測定および感染中和活性測定が可能な抗JCV抗体検査系が開発中であり、今後のサーベイラン

スへの応用が期待された。(奴久妻ら)

D. 考察

本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、本年の集計結果からPML および疑い症例の基礎疾患では多発性硬化症(フィンゴリモド使用後)の増加と HIV 感染症の減少が目立ってきている。これは MS を基礎疾患とした PML の発症に対して注意を喚起した結果が反映されており、今後も PML 発症の可能性について言及してゆく。脳 PET 検査もグリアイメージングが可能となり、PML を中心としてグリオーシスの評価へと結びつく可能性がある。また、患者血清抗 JCV 抗体の測定と Index の計算により、現在ナタリズマブ使用検討中の MS 症例に限られていた抗体検査および Index 計算が他の多発性硬化症患者や他の基礎疾患とした PML 患者でも測定、検討が可能となる可能性がある。

E. 結論

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。本年の検討から、調査票の改訂、登録データ管理部門の移設、システムの改善を図ってゆく。引き続き本サーベイランスシステムの問題点を検討ながら改善してゆく。また新規 PET 検査、患者血清抗 JCV 抗体測定とも PML 患者およびその診断検討に有用なツールとなってくる可能性があると考えられた。

[参考文献]

- 1) Nakamichi K, Mizusawa H, Yamada M, Kishida S, Miura Y, Shimokawa T, Takasaki T, Lim CK, Kurane I, Saijo M. Characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy clarified through internet-assisted laboratory surveillance in Japan. *BMC Neurol* 12:121, 2012.
- 2) 三浦義治, 岸田修二. 進行性多巣性白質脳症に伴う dementia. *神経内科* 80:73-76, 2014.
- 3) Ishibashi K, Kameyama M, Tago T, Toyohara J, Ishii K. Potential use of 18F-THK5351 PET to identify wallerian degeneration of the pyramidal tract caused by cerebral infarction. *Clin Nucl Med* 42:e523-e524, 2017.
- 4) Li TC, Iwasaki K, Katano H, Kataoka M, Nagata N, Kobayashi K, Mizutani T, Takeda N, Wakita T, Suzuki T. Characterization of self-assembled virus-like particles of Merkel cell polyomavirus. *PLoS One* 10:e0115646, 2015.

F. 健康危険情報

日本国内で多発性硬化症の疾患修飾薬であるフィンゴリモド使用患者において 4 例、ナタリズマブ使用患者で 2 例の PML 発症があった。(2016 年 1 月以降)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishibashi K, Miura Y, Matsumura K, Kanemasa Y, Nakamichi K, Saijo M, Toyohara J, Ishii K. PET imaging of 18F-FDG, ¹¹C-methionine, ¹¹C-flumazenil, and ¹¹C-4DST in progressive multifocal leukoencephalopathy: a case report. *Intern Med* 56:1219-1223, 2017.
- 2) Ishibashi K, Miura Y, Imamura A, Toyohara J, Ishii K. Microglial activation on ¹¹C-CB184 PET in a patient with cerebellar ataxia associated with HIV Infection. *Clin Nucl Med* 43:e82-e84. 2018.
- 3) Ishibashi K, Miura Y, Wagatsuma K, Ishiwata K, Ishii K. Changes in brain amyloid- β accumulation after donepezil administration. *J Clin Neurosci* 45:328-329, 2017.
- 4) Ishibashi K, Miura Y, Toyohara J, Ishii K, Ishiwata K. Comparison of imaging using ¹¹C-ITMM and ¹⁸F-FDG for the detection of cerebellar ataxia. *J Neurol Sci* 375:97-102, 2017.
- 5) 三浦義治. PML の新規薬物療法. *神経内科* 87:384-389, 2017.
- 6) 三條伸夫, 宮戸-原由紀子, 三浦義治. PML の基礎疾患の多様性：医原性を含めて. *神経内科* 87:365-371, 2017.
- 7) 三浦義治, 岸田修二. 進行性多巣性白質脳症. *Clinical Neuroscience* 36:119-121, 2018.
- 8) 三浦義治, 進行性多巣性白質脳症. 猿田享男, 北村惣一郎(監) 1336 専門家による私の治療 2017-2018 年度版, 日本医事新報社, 東京, pp630-632, 2017.
- 9) 三浦義治, 岸田修二. HIV 感染症における中枢神経系感染症にはどんな疾患があり、どのよ

うな治療をするのでしょうか？ 亀井 聰, 鈴木則宏(編) 神経内科 Clinical questions and pearls: 神経感染症, 中外医学社, 東京, pp218-226, 2017.

10) 三浦義治. プリオニン病, 発性ウイルス感染症. 水澤英洋, 山口修平, 園生雅弘(編) 神経疾患 最新の治療 2018-2020, 南江堂, 東京, pp143-150, 2017.

11) 三浦義治. 進行性多巣性白質脳症の診断と治療. 鈴木則宏, 荒木信夫, 宇川儀一, 桑原 聰, 塩川芳昭(編) Annual Review 神経 2018, 中外医学社, 東京, pp126-135, 2018.

2. 学会発表

1) Miura Y, Nakamichi K, Kishida S, Hamaguchi T, Takahashi K, Shishido-Hara Y, Ishibashi K, Matsumura K, Sanjou N, Suzuki T, Ae R, Nakamura K, Sawa H, Nagashima K, Nukuzuma S, Yukitake M, Saijou M, Mizusawa H, Yamada M. Clinical effect of mefloquine on progressive multifocal leukoencephalopathy: a large-scale study in Japan. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.

2) Ishibashi K, Miura Y, Wagatsuma K, Toyohara J, Ishii K. PET imaging of type 1 metabotropic glutamate receptors in a family with spinocerebellar ataxia type 6. XX III World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.

3) 三浦義治, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 宮戸-原由紀子, 阿江竜介, 濱口 豊, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 澤 洋文, 奴久妻聰一, 水澤英洋, 山田正仁. 本邦における進行性多巣性白質脳症(PML) サーベイランスの現状-PML サーベイランス委員会報告-. 第22回日本神経感染症学会総会・学術大会, 北九州, 10.13-14, 2017.

4) 三浦義治, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 原由紀子, 阿江竜介, 濱口 豊, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 野村恭一, 水澤英洋. 日本国内発症進行性多巣性白質脳症(PML)のサーベイランスの現状と DMD 治療に伴う PML. 第35回日本神経治療学会総会, さいたま, 11.16-18, 2017.

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

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）
プリオントウ病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

日本における進行性多巣性白質脳症の実験室サーベイランス
およびその臨床的・疫学的特徴

研究分担者：西條政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部
研究協力者：中道一生 国立感染症研究所ウイルス第一部

研究要旨 進行性多巣性白質脳症(PML)は JC ウィルス(JCV)に起因する致死的な脱髓疾患であり、様々な種類の免疫抑制が関与する。また、その診断においては脳脊髄液(CSF)を用いた JCV ゲノム DNA の PCR 検査が有効である。平成 19 年度(2007 年 4 月)より定量的リアルタイム PCR 検査による医療機関への診療支援を介して、PML の実験室サーベイランスを行っている。平成 19 年度から同 29 年度(12 月現在)までに合計 1,874 件の検査を実施し、208 名の PML 患者を確認した。また、平成 28 年度に引き続いて、従来の検査よりも鋭敏な超高感度 PCR 検査、ならびに本研究班の PML サーベイランス委員会における PML 疑い症例登録を支援した。平成 29 年 1 月から 12 月までに医療機関から依頼された 150 件の検査の実績および患者データを集計し、国内における PML の動向を解析した。同期間において当検査を実施した被検者 98 名のうち、28 名が CSF-JCV 陽性を呈した。同検査における陽性者のうち、血液疾患、自己免疫疾患、HIV 感染症、悪性腫瘍、その他の基礎疾患有した患者が、それぞれ 8 が、6 名、5 名、5 名、4 名であった。また、平成 28 年度に引き続き、フィンゴリモドを服用していた多発性硬化症患者 1 名の CSF において JCV 陽性反応が認められた。本研究成果は、日本における PML の疫学的特徴を反映しており、その発症の背景についての有用な情報基盤となる。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML)は、免疫不全患者等の中枢神経組織において JC ウィルス(JCV)が増殖することで引き起こされる。PML は免疫抑制に関連した多様な疾患と合併して発生することから、その動向や背景を把握することは、医療行政を適切に実施する上で重要である。

日本では、米国のような PML を含む大規模なパブリックデータベースが整備されていない。PML 診断には特異性および侵襲性の点から、脳脊髄液(CSF)を用いた JCV ゲノム DNA の PCR が一般的な検査手法となっている。本研究は、国内の医療機関から依頼された CSF 中 JCV の PCR 検査を支援することで実験室サーベイランスを実施し、PML の動向およびその背景を明らかにすることを目的とした。平成 29 年度における本研究では、前年度までと同様のサーベイランスを継続するとともに、CSF-JCV 陽性者の臨床情報から国内の PML に関する最新の

動向およびその背景を解析した。

B. 研究方法

1) 材料および検査系

CSF からの DNA の抽出には QIAamp MinElute Virus Spin Kit (Qiagen 社製) を用いた。リアルタイム PCR による JCV-DNA の増幅および検出には、LightCycler および LightCycler 480 Probes Master(共に Roche 社製)、JCV の T 遺伝子領域を標的とした合成 DNA(プライマー、加水分解プローブ)を用いた。

2) 医療機関への JCV 検査支援

検査の周知と効率化を図るために、JCV 検査の受付に関する情報をインターネットサイトにて公開している。医療機関の主治医等から電子メールにて検査の依頼を受け付けた後、検体輸送用のキットを依頼者に送付した。輸送キットを用いて当研究所に到着した CSF 検体から DNA を抽出し、リアルタイム PCR を用いた定量検査によって JCV ゲノムのコピー数を測定

した。解析結果を依頼者に報告した。

3) 臨床情報の収集と分析

前年度に引き続き 66 項目からなる質問票を主治医に送付し、患者の年齢や性別、検体採取時期、臨床所見、基礎疾患、治療歴等の情報を収集した。得られた情報をデータベース化した後、解析に用いた。

4) PML 疑い症例登録の支援

主治医からの検査依頼を受け付けた際、本研究班における PML 疑い症例の登録について説明し、承諾を得た後で主治医の連絡先を PML サーベイランス委員会に転送した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の承認のもとに実施された。

C. 研究結果

1) 検査実績

平成19年4月から同29年12月現在までに、1,874件のCSF中JCVのPCR検査を実施した。被検者1,492名のうち208名のCSFにおいてJCVDNA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。症例登録開始から平成29年12月現在までに、のべ182名の主治医の情報を同委員会に転送することで本研究班におけるPMLサーベイランスを支援した。平成29年1月から12月までの1年間においては、150件の検査を実施し、68検体においてJCVDNAを検出した。同期間において当検査を実施した被検者98名のうち、28名がCSF-JCV陽性を呈し、新規の陽性者として確認された。また、15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、3例が陽性の判定に至っておらず、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。

2) CSF-JCV陽性者の分析

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28名の臨床情報を解析した。陽性者の年齢の中央値は62.5歳であり、男性が50%であった。陽性者

28名の基礎疾患の内訳は、①血液腫瘍系疾患8名(悪性リンパ腫、白血病、骨髄腫等)、②自己免疫疾患6名(SLE、多発性硬化症等)、③HIV感染症5名、④悪性腫瘍5名(肝細胞癌、胸腺腫等)、⑤その他4名であった。多発性硬化症を有した陽性者1名はフィンゴリモドの投与を受けていた。また、同患者については、当研究室および米国NIHにおいてCSF中JCVの超高感度PCR検査が実施され、ともに陽性反応を呈した。

D. 考察

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。

平成 29 年度の本実験室サーベイランスにおいては、昨年度に導入した超高感度 PCR 検査を継続した。本法は高度濃縮精製が可能な核酸抽出カラムを用いる検査系であり、ルーチン検査において検出下限値 50 コピー/mL、最高感度の検査において 10 コピー/mL の JCVDNA を検出することが可能である。これまでに用い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。しかし、超高感度 PCR 検査系を用いることで CSF 中の極微量の JCVDNA を確実に検出することが可能となった。昨年度に引き続き今年度においてもフィンゴリモド投与中の多発性硬化症患者が CSF 中 JCV 陽性を呈したが、検体中のウイルスコピー数は 100 コピー/mL 未満であり、超高感度検査を導入する前の検査では検出が困難であったことが推察される。本症例においては米国 NIH においても超高感度検査が実施され、同じく陽性の結果が得られている。特筆すべき点として、調査票を介して提供された情報から判断すると、本症例においては画像所見から PML が疑われたものの、同疾患に特徴的な症候が認められていない。すなわち、超高感度検査を用いることで、無症候性の PML の検出したことが推察された。本研究班における PML 診療ガイドライン 2017 においては、

無症候性 PML を診断するための診断基準の改訂がなされている。これまでに当研究室において CSF 中 JCV を検出した症例では、何らかの中枢神経症候が認められていた。今後、多発性硬化症を含む様々な基礎疾患を背景とした PML において、無症候に近い段階で JCV を検出することができれば、早期の診断に貢献することが期待される。

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、検体中のウイルス DNA を極微量の溶液にまで高度に濃縮するため、その工程においては熟達した作業者が手作業で検査を行う必要がある。そのため、企業において汎用されている核酸抽出ロボットによる検査の自動化が困難である。本実験室サーベイランスにおいて実施している超高感度検査は、処理しうる検体数においてコマーシャルベースの民間検査に劣るもの、検出下限値の点からメリットがある。そのため、医療機関から当研究室への検査依頼数は減少していない。同時に、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ことを示している。

昨年度から引き続き本年度においても検査依頼者に対して PML 疑い症例の登録について説明し、承諾を得た上で本研究班に主治医の連絡先を転送している。PML の診断や治療に関する研究では、様々な分野の専門家がチームを組織し、多面的に分析を行うことが重要である。また、PML サーベイランス委員会における取り

組みにおいては、情報の収集や分析に加えて主治医からのコンサルテーションに対応しており、PML の医療の向上に貢献している。本実験室サーベイランスは国内における PML の発生を検知するための役割を担っており、今後も継続して研究班に情報を伝達する必要がある。

E. 結論

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。本年度における CSF-JCV 陽性者のパターンは近年と同様であり、多発性硬化症患者 1 名において陽性例が認められた。また、昨年度から引き続いて超高感度 PCR 検査を継続し、より早い段階での PML の診断に貢献した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishibashi K, Miura Y, Matsumura K, Kanemasa Y, Nakamichi K, Saijo M, Toyohara J, Ishii K. PET imaging of ¹⁸F-FDG, ¹¹C-methionine, ¹¹C-flumazenil and ¹¹C-4DST in progressive multifocal leukoencephalopathy: a case report. *Intern Med* 56:1219-1223, 2017.
- 2) Ikeda J, Matsushima A, Ishii W, Goto T, Takahashi K, Nakamichi K, Saijo M, Sekijima Y, Ikeda SI. Brain biopsy is more reliable than the DNA test for JC virus in cerebrospinal fluid for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Intern Med* 56:1231-1234, 2017.
- 3) Nishiyama S, Misu T, Shishido-Hara Y, Nakamichi K, Saijo M, Takai Y, Takei K, Yamamoto N, Kuroda H, Saito R, Watanabe M, Tominaga T, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. Fingolimod-associated PML with mild IRIS in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 5:e415, 2018.

2. 学会発表

- 1) 佐藤翔紀, 白井慎一, 高橋育子, 加納崇裕, 矢部一郎, 遠藤知之, 豊嶋崇徳, 東海林菊太郎, 宝金清博, 松野吉宏, 太田雅之, 三浦義治,

中道一生, 西條政幸, 佐々木秀直. 脳生検により診断した進行性多巣性白質脳症の長期生存例. 第 22 回日本神経感染症学会学術大会, 福岡, 10.13-14, 2017.

2) 宮戸-原由紀子, 松林 純, 中道一生, 西條政幸, 相澤仁志, 秋元治朗, 長尾俊孝. 画像・病理・遺伝子解析で悪性リンパ腫が疑われた、高度リンパ球浸潤を伴った進行性多巣性白質脳症の 1 例. 第 22 回日本神経感染症学会学術大会, 福岡, 10.13-14, 2017.

3) 三浦義治, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 阿江竜介, 濱口 肇, 原由紀子, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 澤 洋文, 奴久妻聰一, 水澤英洋, 山田正仁. 本邦における進行性多巣性白質脳症(PML)サーベイランスの現状—PML サーベイランス委員会報告—. 第 22 回日本神経感染症学会学術大会, 福岡, 10.13-14, 2017.

4) 中道一生, 西條政幸. 脳脊髄液中 JC ウイルスの超高感度リアルタイム PCR 検査における CLIA 認定プライマーおよびプローブの有用性. 第 22 回日本神経感染症学会学術大会, 福岡, 10.13-14, 2017.

5) Nakahara J, Kufukihara K, Tanikawa M, Nakamichi K, Saijo M, Miura Y, Fujiwara H, Jinzaki M, Yoshizaki T, Suzuki S, Takahashi S, Suzuki N. Third Japanese case of fingolimod-associated PML in natalizumab naïve MS: Coincidence or alarm bell? 7th Joint ECTRIMS ACTRIMS Meeting 2017, October 25-28, 2017.

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

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）
プリオントウ病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

本邦で発症したフィンゴリモド治療に起因するPML患者の発症頻度： 第2報 — 統計学的手法を用いた諸外国との比較 —

研究分担者：阿江竜介	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究代表者：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究分担者：西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究分担者：三浦義治	東京都立駒込病院脳神経内科
研究分担者：宍戸-原由紀子	東京医科大学人体病理学分野
研究分担者：雪竹基弘	佐賀中部病院神経内科
研究分担者：鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部第四室
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(神経内科学)
研究分担者：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
研究分担者：野村恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科
研究分担者：高橋和也	国立病院機構医王病院神経内科
研究協力者：高橋健太	国立感染症研究所感染病理部第四室
研究協力者：岸田修二	成田富里徳州会病院神経内科
研究協力者：澤 洋文	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門
研究協力者：長嶋和郎	北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野
研究協力者：奴久妻聰一	神戸市環境保健研究所感染症部
研究協力者：中道一生	国立感染症研究所ウイルス第一部

研究要旨 近年、きわめて稀ではあるがフィンゴリモドで治療中の多発性硬化症患者がPMLを発病する例が国内外で報告されている。現段階(2017年10月末時点)で、諸外国では推計21.7万人のフィンゴリモド治療患者に対し12例(昨年から3例増加)のPML発病者が報告されている一方、本邦では推計5.8千人のフィンゴリモド治療患者に対し4例(昨年から2例増加)の報告がある。昨年度、本邦では諸外国と比較してフィンゴリモド治療に起因するPML発症者数が有意に多いことを報告した。今年度、国内外での発症例(およびフィンゴリモド治療患者例)の情報が更新されたので再解析を試みた。昨年同様、統計学的手法(ポアソン分布)を用いて本邦と諸外国との発病頻度を比較・検討した。現段階において、本邦では諸外国と比較してフィンゴリモドに起因するPMLの発病頻度が有意に高いことが示され、この結果は昨年と同様の傾向を認めていた。フィンゴリモド治療に起因するPML患者に関して、今後も国内外の発病動向を注視する必要がある。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症(Progressive multifocal leukoencephalopathy; PML)は、わが国では1,000万人に1人が発病する非常に稀な脱髓性疾患である¹⁾。PMLの特徴は次の5点に集約できる。

- 1) 免疫不全者に発病する(健常者はほぼ発

病しない)

- 2) 脳内でのJCウイルスの増殖(再活性化)を原因とする
- 3) 白質に多発性・進行性の脱髓病巣が出現し、片麻痺・四肢麻痺・認知機能障害・失語などの多彩な神経症状が出現する

- 4) 進行が早く、数ヶ月で無動無言に至る
- 5) 現状では有効な治療方法がない

HIV 感染による AIDS を背景として PML を発病する例が比較的多く見られるが、最近では免疫抑制薬の副作用として PML を発病する例が蓄積されつつある。

フィンゴリモドは多発性硬化症の再発予防に対して治療効果を有する免疫抑制薬である。フィンゴリモドはリンパ球表面にあるスフィンゴシン 1-リン酸受容体に対して抑制的に作用し(アンタゴニスト)、リンパ節から末梢血へのリンパ球移出を減少させる。この作用機序により、多発性硬化症の末梢血リンパ球に含まれる自己反応性 T 細胞の中枢神経系への浸潤を抑制し、ミエリンの脱髓を抑制する。

きわめて稀ではあるが、近年、フィンゴリモドで治療中の多発性硬化症患者が PML を発病する例が国内外で報告されている²⁻⁵⁾。

現段階(2017 年 10 月末時点)で、諸外国では推計 21.7 万人のフィンゴリモド治療患者に対し 12 例(昨年から 3 例増加)の PML 発病者が報告されている。一方、本邦では、推計 5.8 千人のフィンゴリモド治療患者に対し 4 例(昨年から 2 例増加)の報告がある。昨年度、本邦では諸外国と比較してフィンゴリモド治療に起因する PML 発症者数が有意に多いことを報告した。この結果より、諸外国と比較して本邦ではフィンゴリモドに起因した PML の発病頻度が高いことが示唆された。

今年度、国内外での発症例(およびフィンゴリモド治療患者例)の情報が更新されたので再解析を試みた。本研究の目的は、昨年同様に、本邦で発病したフィンゴリモド治療に起因する PML 患者の発病頻度について、統計学的手法(ポアソン分布)を用いて諸外国との比較・検討を行うことにある。

B. 研究方法

(情報源)

国内外でフィンゴリモドを製造・販売する製薬会社に対して、1) 国内外でフィンゴリモドが処方されている患者の総数(推計)および、2) 国内外においてフィンゴリモド治療中に生じた PML(重大な副作用に該当)の発病者数に関する情報提供を依頼した。

(分析方法)

PML 発病者数をフィンゴリモド治療患者の総数で除した値を「PML 発病率」と定義し、まず、諸外国での PML 発病率を算出した。次に、諸外国と本邦の PML 発病率が等しいという仮定のもと、諸外国の PML 発病率を本邦のフィンゴリモド治療者数に乘じて、「本邦における PML 期待発病数」を算出した。得られた値を平均(ν)とし、ポアソン分布に準じて発病数が 0 人、1 人、2 人、3 人、4 人となる確率分布をそれぞれ算出した(有意水準=1%)。

(倫理面への配慮)

本研究は特定患者から得られた情報を扱わず、発病者の報告数のみを分析する手法を用いているため、倫理的な配慮は必要としない。

C. 研究結果

国内外でフィンゴリモドが処方されている患者の総数(推計)およびフィンゴリモドに起因するPMLの発病者数を表1に示す。2017年10月31日の時点で、諸外国では約217,000例のフィンゴリモド治療患者に対して12例(昨年から3例増加)のPML発病者が確認された。一方で本邦では、約5,800例の治療患者に対して4例(昨年から2例増加)のPML発病者が確認された。

諸外国のPML発病率は0.000055(12/217,000)であり、本邦でも諸外国と同様の頻度でPMLを発病すると仮定した「PML期待発病数」は、5,800例に諸外国のPML発病率を乗じた値の0.321例となった。この値を平均(ν)として、ポアソン分布に準じた本邦におけるPML発病率の分布を表2に示す。

ポアソン分布に準じた本邦のPML発病率は、0人(発病率=0.726)、1人(発病率=0.233)、2人(発病率=0.037)、3人(発病率<0.004)であり、本邦で3人以上PMLが発病する確率は1%にも満たなかった(p<0.001)。このことから、現段階では本邦でのフィンゴリモドに起因するPMLの発病頻度(4例)は諸外国と比較して統計学的に有意に高いことが示された。この結果は昨年と同様の傾向であった。なお、諸外国でのフィンゴリモド治療者数を20万人と少なめに見積もった場合でも同様に統計学的有意差が認められた。

D. 考察

フィンゴリモドに起因して PML を発病する確率(発病率)はきわめて低く、かつそれが偶然に発生し、互いに独立した事象であるため、その発病率はポアソン分布に従うと仮定できる。そのため本研究ではポアソン分布に準じた本邦でのフィンゴリモドに起因する PML の発病率を算出した。現段階において確認されている 3 例は諸外国と比較して頻度が有意に高いことが示された。

諸外国では、フィンゴリモドに起因する PML の発病にナタリズマブ治療が先行していた症例(ナタリズマブからフィンゴリモドに治療薬を変更した例)の報告が多い²⁻⁵⁾。本邦で報告された 3 例に関しては、いまだ詳細な症例報告がなされておらず、発病の経緯は不明である。今後の症例報告が期待される。

本邦が諸外国と比較してフィンゴリモド治療に起因する PML の発病頻度が高い理由を特定するためには、今後も本邦で発病する PML 患者の動向を注視していく必要がある。特に、フィンゴリモドによる治療が施行されている多発性硬化症の患者ではきわめて慎重な病状観察がなされるべきであろう。さらに、神経内科医が PML の発病を早い段階で疑い、迅速に特異的検査を実施できるような仕組みを作ることも重要である。そのためにも、本邦で PML の発病を的確に察知できるサーベイランスシステムの構築が必要である。サーベイランスにより蓄積された PML の患者情報を詳細に分析し、新たなガイドラインの策定に寄与できるような知見の発信が期待される。

E. 結論

昨年度と同様に、本邦では諸外国と比較してフィンゴリモド治療に起因する PML 発病頻度が有意に高いことが示された。フィンゴリモド治療に起因する PML 患者に関して、今後も国内外の発病動向を注視する必要がある。

[参考文献]

- 1) 進行性多巣性白質脳症(PML)診療ガイドライン 2017
URL:http://prion.umin.jp/guideline/guideline_PML

2017.pdf

(2018 年 3 月 8 日アクセス可能)

- 2) Maillart E, Louapre C, Lubetzki C, Papeix C. Fingolimod to treat severe multiple sclerosis after natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a valid option? *Mult Scler* 20:505-509, 2014.
- 3) Calic Z, Cappelen-Smith C, Hodgkinson SJ, et al. treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with intravenous immunoglobulin in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod after discontinuation of natalizumab. *J Clin Neurosci* 22:598-600, 2015.
- 4) Peaureaux D, Pignolet B, Biotti D, et al. Fingolimod treatment after natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy: three new cases. *Mult Scler* 21: 671-672, 2015.
- 5) Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord* 3: 419-430, 2014.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

【表 1】 フィンゴリモドに起因する PML の発病状況

	処方件数	PML 発病件数
諸外国	約 217,000 例	12 例 (昨年+3 例)
日本	約 5,800 例	4 例 (昨年+2 例)

(2017 年 10 月 31 日時点)

【表 2】 ポアソン分布に準じた本邦のフィンゴリモドに起因する PML の発病率

PML 発病数	確率 (p 値)	累積確率
0 人	0.7256	0.7256
1 人	0.2327	0.9583
2 人	0.0373	0.9957
3 人	0.0040	0.9997
4 人	0.0003	1.0000

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）
プリオントウ病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

進行性多巣性白質脳症のサーベイランス

研究分担者：三條伸夫 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(神経内科)

研究要旨 全国サーベイランスにて 2016 年 4 月 1 日から 2017 年 7 月までに 25 件を調査し、16 例(薬剤関連 PML2 例を含む)を PML と認定し詳細な検討を行った。薬剤関連 PML が Natalizumab で 1 例、fingolimod で 4 例報告され、各症例について検討を行った。有効な治療法の開発が急務である。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症(PML)の原因である JC ウィルスの中枢神経系への感染や発症のメカニズムについて本質的なことはほとんどわかつていない。本研究の目的は、①我が国における PML の発生状況や、薬剤性 PML の出現を監視し、診断困難例の診断補助を行い、②薬剤のリスク評価を行い、③早期診断に必要な診断方法の開発し、④症例出現時に、適切な対応策を医療機関に情報提供することである。特に、薬剤関連の PML が増加している現状から、研究班内にサーベイランス委員会を組織し全国の専門医・非専門医と協力したサーベイランス調査の充実を図る。研究の進展、診断方法、知慮方法などに関して、広く国民に情報が伝わるように難病情報センターと研究班ウェブサイトなどをを利用して随時情報を発信する。

B. 研究方法

1) 全国サーベイランスの推進と疫学的・臨床的研究ならびに診断・ケア体制の充実

主治医からの調査依頼(都立墨東病院)や髄液中 JC ウィルス測定(感染研)依頼に基づき、主治医と協力して全国レベルのサーベイランスを行い、年 2~3 回のサーベイランス委員会で検討し、本邦の疫学的・臨床的特徴を明らかにする。MRI 画像の特徴を明らかにし、読影実験等を行うことで診断率を向上させ、髄液中の JC ウィルス測定、脳生検や剖検症例の病理学的解析などの各検査の診断支援を行うと共に新しい検査法の開発も進める。

2) 薬剤性 PML の予防と対策

主に免疫抑制剤や抗体医薬により、PML を発症した症例が、特定の薬剤において、本邦で増加しているという指摘がある。薬剤関連 PML の疑い症例に対して、製薬メーカーと適切な情報供給を行い、リスクを明らかにし、対策を考案する。

3) PML 治療法の開発

既存薬物による臨床試験とともに新規治療薬候補の開発を進める。新規に開発されつつある PML 治療薬を早期に臨床応用するための準備を行う。

(倫理面への配慮)

疫学的・臨床研究に際しては、それぞれの疾患の患者や家族からインフォームドコンセントを得て個人情報の守秘を計る。サーベイランスについては委員長の所属施設にて倫理審査を受け承認されている。

C. 研究結果

1) 全国サーベイランスの推進と疫学的・臨床的研究ならびに診断・ケア体制の充実

全国サーベイランスにて 2016 年 4 月 1 日から 2017 年 7 月までに 25 件を調査し、16 例(薬剤関連 PML2 例を含む)を PML と認定し詳細な検討を行った。本サーベイランス調査で全ての PML 症例を調査したとして、人口 100 万人の罹患率は 0.08 人と算出される。

2) 薬剤性 PML の予防と対策

薬剤関連の PML は、Natalizumab による 1 例と fingolimod による 4 例が報告された。

3) PML 治療法の開発

抗マラリア薬であるメフロキンのドラッグリポジショニングによる抗 PML 効果について、症例報告が複数ある。

D. 考察

罹患率に関しては、基礎疾患による差異があるため、本邦の頻度に関して比較できるデータが存在しない。わが国で継続されるサーベイランスでその動向を注視してゆく必要がある。

薬剤関連 PML に関しては、製薬メーカーからの情報提供が、極端に制限されているため、情報の入手が困難であり、本サーベイランスでの症例検討は、主治医の協力により個人情報に配慮しながら検討を行った。fingolimod に関しては、全世界で約 200,000 人に使用され、13 例の PML 発症であるが、本邦では 5,500 例に使用され、4 例発症(約 1/1,375)と高頻度の傾向があった。欧米との罹患率の差の原因となる因子に関して、これまで明らかにされている因子は報告されていない。

抗マラリア薬であるメフロキンと向精神病薬であるミルタザピンに関して、有効性を示す報告が複数あるが、無効であるとする報告も多く、保険診療による実処方では査定されるケースが多いことより、RCT による検証が不可欠である。

E. 結論

サーベイランス委員会を拡充し、罹患率の推移を観察評価し、地域差、診断補助技術の無償提供などを行い、国民の福祉・医療に大きく寄与したと考えている。診断補助については、コンサルト対応、髄液検査や病理検査の提供を行い、新たなガイドライン 2017 年度版を作成し、診断支援体制の維持・改善、検査所見の信頼性向上とその意義の解明が進むなどその効果は非常に大きい。治療については、ドラッグリポジショニングによる既存の薬剤の利用に留まっており、エビデンスのある薬剤の開発が不可欠である。これらの情報は全てホームページや報告書により公開されると共に、とくに重要なものは毎年度末の全国担当者会議により迅速に周知される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Higuma M, Sanjo N, Mitoma H, Yoneyama M, Yokota T. Whole-day gait monitoring in patients with Alzheimer's disease: a relationship between attention and gait cycle. *J Alzheimers Dis Rep*, 1:1-8, 2017.
- 2) Yokote H, Kamata T, Sanjo N, Yokota T. Serum retinol levels are associated with brain volume loss in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler JExp Transl Clin* 3:255217317729688, 2017.
- 3) Niino M, Fukazawa T, Kira J, Okuno T, Mori M, Sanjo N, Ohashi T, Fukaura H, Fujimori J, Shimizu Y, Mifune N, Miyazaki Y, Takahashi E, Kikuchi S, Langdon D, Benedict RHB, Matsui M. Validation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis in Japan. *Mult Scler JExp Transl Clin* 3:255217317748972, 2017.
- 4) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun* 496:1055-1061, 2018.
- 5) 伊藤陽子, 三條伸夫. 遺伝性プリオニン病. *Pharma Medica* 35:21-25, 2017.
- 6) 三條伸夫. Creutzfeldt-Jakob 病. 内科 120:263-266, 2017.
- 7) 三條伸夫, 宮戸一原由紀子, 三浦義治. PML の基礎疾患の多様性：医原性を含めて. 神経内科 87:365-371, 2017.
- 8) 平田浩聖, 永田哲也, 三條伸夫, 横田隆徳. 認知症に対する新規治療法の開発：タウを標的にした分子標的治療薬を中心に. *Dementia Japan* 31:361-369, 2017.
- 9) 三條伸夫. 排尿障害・排便障害(尿失禁・便失禁を含む)の治療はどうするのでしょうか. 吉良潤一, 鈴木則宏(編) 神経内科 Clinical Questions & Pearls: 中枢脱髓性疾患, 中外医学社, 東京, pp390-394, 2018.

2. 学会発表

- 1) Furukawa F, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Clinicopathological features of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 2) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Clinical and pathological characterization of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with histories of neurosurgery to identify iatrogenic cases. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 3) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Taniguchi Y, Kobayashi A, Takeuchi A, Kitamoto T, Nakamura Y, Sanjo N, Tsukamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease related to dura mater grafts. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 4) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Type-dependant diverse extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 5) Furukawa F, Sanjo N, Nishida Y, Matsubara E, Akiba H, Kohei T, Saito T, Saido T, Yokota T. Analysis of Anti-amyloid β oligomer antibody immunoreactivity in APP knock-in mice. Alzheimer's Association International Conference 2017, London, July 16-20, 2017.
- 6) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. Possible human-to-human transmission of cerebral β -amyloidosis via cadaveric dura mater grafting. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2017, London, July 16-20, 2017.
- 7) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, T, Mizusawa H, Yamada M. Investigation of clinical and pathological features of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with history of neurosurgery to identify iatrogenic cases. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 8) Yokote H, Kamata T, Toru S, Sanjo N, Yokota T. Brain volume loss is present in Japanese patients with multiple sclerosis with no evidence of disease activity. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 9) Yamada A, Numasawa Y, Hattori T, Ozaki K, Nishida Y, Ishibashi S, Kanouchi T, Sanjo N, Yokota T. Signal changes of skeletal muscle MRI in peripheral nerve disorders. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 10) Ichinose K, Ishibashi S, Miyashita A, Sanjo N, Uchida K, Suzuki Y, Sekine M, Kobayashi D, Eishi Y, Yokota T. Clinicopathological features of neuromuscular sarcoidosis and its immunoreactivity profiles of P. acne. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 11) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 12) Numasawa Y, Hattori T, Ishiai S, Kobayashi Z, Kamata T, Kotera M, Ishibashi S, Sanjo N, Mizusawa H, Yokota T. Components of depressive disorder due to Raphe-nuclei damage: subclass analysis of patients with brainstem infarction. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.

- 13) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease Surveillance Committee, Japan. Analysis of cases in which prion disease was denied by the Prion disease Surveillance Committee in Japan in 2016. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.
- 14) Furukawa F, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Analysis of clinical features of patients with lower limb muscle weakness in GSS with P102L mutation. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.
- 15) 斎藤明日香, 三條伸夫, 横手裕朗, 西田陽一郎, 横田隆徳. 病初期から重度の認知機能障害を呈し多発性硬化症と考えられた3症例. 第29回日本免疫学会学術集会, 札幌, 10.6-7, 2017.
- 16) 日飯嶋真秀, 三條伸夫, 西田陽一郎, 鈴木基弘, 横田隆徳. CIDPにおけるCyclosporine AによるIVIg投与間隔の延長効果の検討. 第35回日本神経治療学会総会, 大宮, 11.16-18, 2017.
- 17) 三條伸夫. プリオン病. 第36回日本認知症学会学術集会, 金沢, 10.24-26, 2017.
- 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

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）
プリオントウ病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

本邦発症フィンゴリモド関連 PML の臨床的特徴の検討

研究分担者：高橋和也 国立病院機構医王病院

研究要旨 2018.3 までにサーベランス委員会で確定された国内発症フィンゴリモド関連 PML の詳細な情報を収集し比較検討した。報告例の PML 臨床像は海外で報告されているものとほぼ同様であった。

A. 研究目的

薬剤誘発性 PML の詳細情報を検討し、サーベランス質問用紙の改定、および次期ガイドラインで薬剤誘発性 PML の項目を改定する。

B. 研究方法

PML サーベランス登録用臨床調査票を元に現地訪問を行い、電子カルテから臨床調査票にはない多発性硬化症の詳細な臨床情報やリンパ球数の変動などを調べた。

（倫理面への配慮）

サーベランス情報の収集について文書同意を得、個人名、生活地域などの情報を削除したのち登録番号でのみ情報を管理し、サーベランス委員会事務局でデータを一括管理した。

C. 研究結果

3 例の現地調査が終了している。多発性硬化症の罹病期間は 4 年～20 年と幅があるが、フィンゴリモド投与期間は海外同様 3 例全例 2 年以上であった。また 3 例とも発症初期および経過中に失語症状を呈していた。発症時のリンパ球数は 160～580/ μ L と幅があった。髄液検査では 3 例とも細胞数は正常であった。MRI は発症初期に造影効果を認めないことのほうが多いかった。3 例中 2 例でフィンゴリモド中止後 IRIS を生じ、ある程度進行したのちに症状の悪化が停止した。

D. 考察

発症時リンパ球数が 160/ μ L であった症例もステロイドパルス直後であり、リンパ球数の低

下と PML 発症に関連はなかった。また 1 例は海外発症例に比較し著しく若年発症であったが(1)、多発性硬化症以外の脳障害が既往としてある影響があったかもしれない。

E. 結論

報告例の PML 臨床像は海外で報告されているものとほぼ同様であった。

【参考文献】

- 1) Nishiyama S, et al. Fingolimod-associated PML with mild IRIS in MS. A clinicopathologic study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 5:e415, 2018.

F. 健康危険情報

特記なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

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）
プリオントウ病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

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：鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部
研究協力者：高橋健太	国立感染症研究所感染病理部
研究協力者：佐藤由子	国立感染症研究所感染病理部
研究協力者：片野晴隆	国立感染症研究所感染病理部
研究協力者：中道一生	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究分担者：西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究協力者：長谷川秀樹	国立感染症研究所感染病理部

研究要旨 進行性多巣性白質脳症(PML)の確定診断(definite PML)のためには、生検脳あるいは剖検脳からの組織の病理学的検索が重要な役割を有する。国立感染症研究所感染病理部では、全国の大学および医療機関から依頼されるPMLの病理組織検体の検査を行っている。解析ではHE染色と免疫組織化学による形態学的検索に加え、組織からのJCウイルス(JCV)ゲノムの遺伝子検索を併用して確度の高い病理組織検査を行い、平成3年から平成29年12月末までに61例がPMLと確定された。平成29年は15例の検索依頼があり、7例でPMLと確定された。平成29年の7例のPML確定時の年齢は平均60.9歳で、基礎疾患として自己免疫性疾患3例、血液系悪性腫瘍が2例、後天性免疫不全症候群が1例に認められた。なお、脳の組織学的検索にてPMLと確定された症例の中には、脳組織採取前の脳脊髄液検索で、JCVゲノムが検出限界以下であったものも含まれていた。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症(PML)は脳の乏突起膠細胞にJCウイルス(JCV)が溶解感染し、その結果、脱髓が起きて発症する疾患である。PMLの確定診断(definite PML)のためには、生検脳あるいは剖検脳からの組織の病理学的検索も重要な役割を有する。

国立感染症研究所感染病理部では、全国の大学および医療機関から依頼されるPMLの病理組織検体の解析をしており、HE染色と免疫組織化学による形態学的検索に加え、組織からのJCウイルス(JCV)ゲノムの遺伝子検索を併用して確度の高い病理組織検索を行っている。本研究では、国立感染症研究所感染病理部においてPML症例の病理学的解析を行うとともに、現在までに診断が確定されたPML症例についてレビューを行い、患者背景情報と病理組織診断を照合することにより、日本におけるPMLの病理の実態を明らかにすることを目的とし、「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」として情報を共有する。

B. 研究方法

材料は、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、平成3年から平成29年12月末までの全101例。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にてコピーネ数の定量を行った。

(倫理面への配慮)

国立感染症研究所感染病理部の病理組織を用いた病原体検査は感染研レファレンス業務として国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の判断に則り実施して

いる。検体受付に際しては、検体を国立感染症研究所に検査のために送付すること、検査の余剰検体は匿名検体として他の研究で使用することがあることも含めて、依頼機関において、国立感染症研究所感染病理部の書類もしくは依頼機関における同様の文章による説明と同意を得ている。

C. 研究結果

全 101 症例中、61 例で PML と確定された。なお平成 29 年は 15 例の検索依頼があり、7 例で PML と確定された。平成 29 年の 7 例については、全例が脳生検検体からの解析で、PML 確定時の年齢は平均 60.9 歳であり、基礎疾患として自己免疫性疾患が 3 例、血液系悪性腫瘍が 2 例、後天性免疫不全症候群が 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、脳の組織学的検索にて 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、平成 29 年は、検索依頼 15 例中 14 例で PML 症例登録システムへの登録協力が得られた。

D. 考察

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が多く含まれたこと、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。

E. 結論

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 61 例の確定となっている。今後も確度の高い病理学的解析を継続し、「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」として情報を共有していくことが重要である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 高橋健太, 鈴木忠樹, 片野晴隆, 長谷川秀樹. PML の脳生検の診断的価値. *神経内科* 87:377-383, 2017.

2. 学会発表

- 1) 高橋健太, 関塚剛史, 福本 瞳, 中道一生, 鈴木忠樹, 佐藤由子, 長谷川秀樹, 黒田 誠, 片野晴隆. 次世代シークエンサーが明らかにした JC ウィルスのゲノム変異と PML の病態. 第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6.1-3, 2017.
- 2) Takahashi T, Sekizuka T, Fukumoto H, Nakamichi K, Suzuki T, Sato Y, Hasegawa H, Kuroda M, Katano H. Deep-sequence identification and role in virus replication of a JCV quasispecies in PML patients. 第 106 回日本病理学会総会, 東京, 4.27-29, 2017.

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

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）
プリオントウ病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

進行性多巣性白質脳症の病理診断と、鑑別疾患 Punctate pattern -初期 MRI 所見に対応する病理像-

研究分担者：原由紀子 東京医科大学人体病理学分野

研究要旨 近年、進行性多巣性白質脳症(PML)は、早期診断・早期治療で良好な予後も期待できる疾患となってきた。Natalizumab 関連 PML(NTZ-PML)の初期 MRI 所見として、大脳皮質直下のシグナル(cortical gray matter involvement)や、深部白質での粟粒病変(punctate pattern)などが知られている。特に、深部白質における punctate pattern は PML 病変としては非典型的で、従来の進行病変の画像所見とは異なる。また、T2-/FLAIR-hyperintense 領域が比較的大きいのに比して、T1-hypointense 領域は限局している傾向がある。更に、punctate pattern に造影効果を伴う場合は、PML-IRIS の可能性も考慮する必要がある。こうした MRI 所見は NTZ-PML に特異的ではなく、しばしば膠原病関連 PML でも認められるが、これに対応する病理所見は知られていない。今回、punctate pattern を示す膠原病関連 PML の脳生検の病理を見る機会があったので、ここに報告する。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)の初期病変の病理像を把握し、MRI 画像診断の早期診断や予後評価となる診断基準の設定に役立てる。

B. 研究方法

【症例提示】37歳女性。SLE とループス腎炎の診断で、25年間、プレドニゾロン、アザチオプリン等で治療されていた。歩行障害や高次機能障害などを認め、神経内科受診。頭部 MRI で、両側大脳脚～内包、脳梁膨大部、基底核、深部白質に粟粒状の T2 高信号が散見された。SLE 関連の中枢神経病変や PML を鑑別に考え、脳梁より脳生検を行った。

(倫理面への配慮)

本研究により研究対象者に不利益は生じない。

C. 研究結果

【病理所見】病理組織学的に、HE 染色では多数の泡状組織球の浸潤があり、大型異型核を示す astroglia が少数認められた。JCV 免疫組織化学を行ったが、陽性細胞は僅か 1 個で、PML 確定

には至らなかった。In situ hybridization (ISH) にて、20 個以上の陽性細胞が得られたことから PML と確定した。尚、炎症細胞浸潤には乏しく、SLE 関連病変を示唆する所見は認めなかった。

【JC ウィルス遺伝子検索】脳組織から DNA を抽出し、PCR で JC ウィルス遺伝子を検索した結果、JC ウィルス陽性であった。ウィルス量は 1 細胞あたり、約 300-400 copy 少量であった。

【その後の臨床経過】メフロキン治療を行い、臨床経過は良好である。PML、SLE 何れの悪化もなく、外来治療を継続している(神戸市立医療センターコンサルテーション症例)。

D. 考察

Punctate pattern は、近年 NTZ-PML の初期 MRI 所見として注目され、良好な予後の指標である可能性がある。病理学的に、ISH で JCV 陽性細胞が散在していたが、免疫組織化学では感度以下であった。定量 PCR でも JCV ゲノム数は比較的小量と考えられた。現行の病理診断基準は、主に AIDS-PML の解剖例の所見に基づいており、軽微な PML 初期病変の脳生検の病理診断には対応できない。今後、こうした症例を蓄積し、病理診断基準を見直す必要があると考えられた。

E. 結論

PML 初期病変においては、ウイルス量が少なく、免疫組織化学で検出感度以下の場合がある。感度よくウイルス感染細胞を検出し、初期病変を正確に診断することが必要である。

*本研究は、「診断基準の策定・改訂」、「重症度分類の策定・改訂」、「診療ガイドラインの策定・改訂」と関連があります。

[参考文献]

- 1) Hodel J, Darchis C, Outteryck O, et al. Punctate pattern: A promising imaging marker for the diagnosis of natalizumab-associated PML. *Neurology* 86:1516-1523, 2016.
- 2) Wattjes MP, Verhoeff L, Zentjens W, et al. Punctate lesion pattern suggestive of perivascular inflammation in acute natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: productive JC virus infection or preclinical PML-IRIS manifestation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:1176-1177, 2013.

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishii J, Shishido-Hara Y, Kawamoto M, Fujiwara S, Funatsu T, Imai Y, Nakamichi K, Saijo M, Kohara N. Punctate MRI pattern in a patient with systemic lupus erythematosus demonstrates an early sign of progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinicopathological study. *Intern Med*, In press.
- 2) Nishiyama S, Misu T, Shishido-Hara Y, Nakamichi K, Saijo M, Takai Y, Takei K, Yamamoto N, Kuroda H, Saito R, Watanabe M, Tominaga T, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. Fingolimod-associated PML with mild IRIS in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, In press.

2. 学会発表

- 1) 小野大介, 宮戸-原由紀子, 水谷真之, 森容子, 市野瀬慶子, 渡邊睦房, 谷澤徹, 横田隆徳, 内原俊記, 藤ヶ崎浩人. 灰白質病変で発症し、悪性リンパ腫との鑑別に苦慮した進行性多巣性白質脳症の1剖検例. 第58回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6.1-3, 2017.
- 2) 西山修平, 三須建郎, 原由紀子, 中道一生, 高井良樹, 黒田宙, 中島一郎, 藤原一男, 青木正志. 初期の病理像を呈したFingolimod関連進行性多巣性白質脳症の1例. 第58回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6.1-3, 2017.
- 3) 宮戸-原由紀子, 松林純, 中道一生, 西條政幸, 中村直哉, 相澤仁志, 秋元治朗, 長尾俊孝. 画像・病理・遺伝子解析で悪性リンパ腫が疑われた、高度炎症細胞浸潤を伴った進行性多巣性白質脳症の1例. 第22回日本神経感染症学会総会・学術大会, 北九州, 10.13-14, 2017.

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

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）
プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

進行性多巣性白質脳症（PML）診療、1年間の進歩
- 薬剤関連PMLの情報および診療ガイドライン2020への提案 -

研究分担者：雪竹基弘 独立行政法人地域医療機能推進機構（JCHO）佐賀中部病院
神経内科

研究要旨 2016年11月から2017年10月までに報告された進行性多巣性白質脳症の診断・治療に関する論文を中心に検索した。多発性硬化症ではナタリズマブ関連PMLのみではなく、フィンゴリモド関連およびフマル酸関連PMLの発生が問題となってきた。

昨年、本研究科班では「PML診療ガイドライン2017」を作成したが、2020年改定を見据え、クリニカルクエスチョンタイプのガイドラインを提案した。

（本研究は「診療ガイドラインの改訂」に有用である。）

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy: PML）は稀な疾患だが、HIV感染者の増加や免疫抑制剤などの汎用、生物由来製品によるPML発生など注目すべき疾患となっている。特に昨年度は本邦においてもナタリズマブ関連PML（NAT-PML）が発生した。また、フィンゴリモド関連PMLも本邦で複数例の発生をみた。フマル酸関連PMLは本邦での発生はないが、2017年より本邦でも使用されており、注意が必要である。本研究では、PMLの現在の診断・治療を把握し、より効率の良い治療法の検討/新規治療法への可能性を模索するため、この1年間に発表されたPMLの診療に関する論文をレビューした。

また、2020年にPML診療ガイドラインの改訂をめざしており、クリニカルクエスチョンタイプのガイドラインの作成に入った。

B. 研究方法

2016年11月から2017年10月に報告されたPMLに関する論文を主にPubMedを利用し検索した。

（倫理面への配慮）

文献検索とそのレビューが主体であり、引用論文はすべて執筆者、雑誌名などを提示しており倫理面の問題はないと考える。

C. 研究結果

NAT-PMLに関しては従来の投与期間、免疫抑制剤使用の有無に加えて抗JCV抗体陽性のみでなく抗JCV抗体指数を組み込んだリスク層別化解析が発表されている（昨年の報告書に図示）。2017年5月31日現在、約170,900人の患者に使用され、6月6日現在、731名のNAT-PMLが発生しており、本邦では1名の発生を認めている¹⁾。

フィンゴリモドは2017年9月30日現在、国内で約5,800名に投与され、4名のPML発症を認めている（図1。全世界では15名発症）²⁾。

フマル酸は全世界で約25万人に投与されMSで5例、乾癬で16名のPML発症を認める（図2、表1）³⁾。フマル酸関連PMLの国内での発生はないが、2017年に国内承認がされたばかりであり、注意が必要である。

これら疾患修飾薬に関してのPMLリスク階層化が2017年に公表されている。ここでは、ナタリズマブはclass I、フィンゴリモドとフマル酸はclass IIとPMLを発生させるリスクの高い薬剤として位置づけられている（表2）。

「PML診療ガイドライン2020」はクリニカルクエスチョン方式での作成を予定しており、平成29年度の班会議で以下のようなその案を提示し、意見を求めた。

進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal

Leukoencephalopathy: PML) 診療ガイドライン 2020(案)

進行性多巣性白質脳症(PML)概説

- CQ1-1 PML とはどのような疾患か?
- CQ1-2 PML の疫学、基礎疾患や誘発因子は
なにか?
- CQ1-3 PML はどのようにして発症するか?

PML の診断

- CQ2-1 PML ではどのような症状や経過がみ
られるか?
- CQ2-2 PML の脳脊髄液検査で重要な項目は
何か?
- CQ2-3 PML の画像所見の特徴はなにか?
- CQ2-4 PML の病理所見の特徴はなにか?
- CQ2-5 薬剤関連 PML の特徴はなにか?
- CQ2-6 PML はどのように診断するか?

PML の重症度分類

- CQ3-1 PML の重症度はどのように評価する
か?

PML の治療

- CQ4-1 PML はどう治療するか?
- CQ4-2 HIV 関連 PML の治療はどうするの
か?
- CQ4-3 薬剤関連 PML の治療はどうするの
か?
- CQ4-4 薬剤関連 PML 以外の非 HIV 関連 PML
の治療はどうするのか?
- CQ4-5 免疫再構築症候群 (IRIS) の治療はど
うするのか?

PML における社会資源や介護・心理社会的支援

- CQ5-1 PML 患者・家族のための社会資源や
介護・心理社会的支援にはどのような
ものがあるか?

PML 診療支援

- CQ6-1 PML の診療支援にはどのようなもの
があるか?

D. 考察

薬剤関連 PML は日本でも重要な問題となっ

てきている。特に NAT-PML での知見がフィン
ゴリモド及びフマル酸関連 PML に応用が出来
るなど課題は多い。

また、2020 年までの最新の知見を元に新しい
ガイドライン作成を目指す。

これらの知見は「診療ガイドラインの策定・
改訂」に有用である。

E. 結論

1. 薬剤関連 PML(ナタリズマブ、フィンゴリ
モド、フマル酸)の最新情報を概説した。
2. PML 診療ガイドライン 2020 作成のため、
クリニカルクエスチョンの案を提示した
し意見を求めている。

[参考文献]

- 1) Biogen MedInfo. Available at
<https://medinfo.biogen.com>
- 2) Cumulative worldwide exposure in clinical
trials and from marketing experience. Data cut-off
31-05-2017, Novartis Pharmaceuticals Q2 2017
Financial Report (May 2017).
- 3) Gieselbach RJ, Muller-Hansma AH,
Wijburg MT, et al. Progressive multifocal
leukoencephalopathy in patients treated with
fumaric acid esters: a review of 19 cases. *J Neurol*
264:1155-1164, 2017.

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yukitake M. Drug-induced progressive
multifocal leukoencephalopathy in multiple
sclerosis: A comprehensive review. *Clin Exp
Neuroimm* 9(Suppl.1):37-47, 2018.

2. 学会発表

なし

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

図1 フィンゴリモド関連PML

- 2017年5月31日現在、全世界で約217,000人の患者に投与。
Overall PML incidence: 1:10,000 patients

MS patient exposure to fingolimod	Number of PML cases in treated MS patients	Estimated risk (95% CI)	Incidence Rate (95% CI)
>213,000 patients	13 cases in	0.061 (0.032, 0.104)/	2.87 (1.53, 4.90)/
>453,000 patient-years	~204,000 treated patients	1,000 patients	100,000 patients-years

その後の最新データ。

これまでに15名のフィンゴリモド関連PMLが発生している。

1例は無症候性、3名が死亡(どちらも日本以外)。日本人症例は4名。

図2 フマル酸関連PML

Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with fumaric acid esters: a review of 19 cases

Gieselbach RJ, et al. J Neurol. 264:1155-1164, 2017.

19 cases of fumaric acid-associated PML (MS: 5 cases).

The median age at PML diagnosis was 59 years.

All cases showed lymphocytopenia.

Three patients died (16% mortality).

Loss of T cells is the most important risk factor.

5例の乾癬患者のPMLにおいて、頭部MRIでpunctate lesions (punctate pattern) の記載あり。

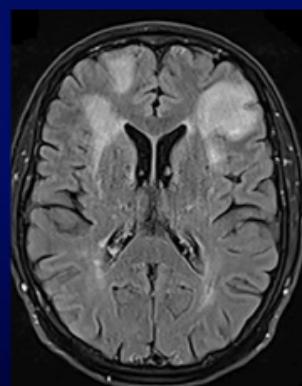


表1 多発性硬化症患者におけるフマル酸関連PML

	Other immunosuppressive drugs in previous 5 years.	Duration of FAE use until diagnosis of PML, in months.	Duration of FAE use until onset of symptoms, in months.	Duration of lymphopenia until PML symptom onset, in months.	Range of lymphocyte count (/mm ³)	PML-IRIS	Outcome
54 yo (f)	Glatiramer acetate	54	53	42	At PML diagnosis: 481. CD4, 106; CD8, 38.	No	Death
61 yo (f)	Natalizumab	22	NA	6	600	NA	Survived
58 yo (m)	NA	24	16	9.5	476-486	No	Survived
59 yo (m)	NA	17	12	8	414-728 At PML diagnosis: 414	Yes	Survived
64 yo (m)	Interferon-β	26	23	14	NA At PML diagnosis: CD4, 96; CD8, 14.	No	Survived

Gieselbach RJ, et al. J Neurol. 264:1155-1164, 2017.

表2 PML risk stratification table for disease modifying therapies.

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	High	
Natalizumab	MS 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	Low/infrequent	
Dimethyl fumarate	MS and psoriasis	18-54 months	~1/50,000	224,542 patients 308,732 PY
Fingolimod	MS	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

ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody; MS, multiple sclerosis; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy; SLE, systemic lupus erythematosus. Berger JR. *Mult Scler Relat Disord*. 2017; 12: 59-63.

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）
プリオントウ病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

多巣性白質脳症（PML）を含む遅発性ウイルス感染症の 画像診断の向上に関する研究

研究分担者：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
研究協力者：佐光 亘 徳島大学病院神経内科

研究要旨 PML サーベイランスで収集された MRI 画像についてサーベイランス番号ごとにフォルダーを作成し、Dicom ビュワーによる閲覧を可能とした。現在 Cloud サーバーを用いたダウンロードシステムを検討中で、来年度中には Cloud サーバーからダウンロードできる画像データベースを作成予定である。これにより、サーベイランス委員等アクセス権限を有する研究者間での画像の共有が可能となる。データベース画像は、サーベイランス結果に基づき疾患名を確定したあと、発症の原因や重症度等によるサブ分類を行って MRI の画像の特徴を分類評価する。

A. 研究目的

PML 等の遅発性ウイルス感染における頭部 MRI 画像を中心にデータベースを構築し、サーベイランス委員が適宜ダウンロードして閲覧可能とともにサーベイランスで鑑別を要した疾患の画像と比較して、対象疾患の画像特徴量を抽出することが目的である。

B. 研究方法

PML サーベイランスでは収集された MRI 等の画像をストレージにまとめて蓄積し、Dicom ビューワーで供覧しながら検討できるシステムを構築する。このデータベースは Cloud サーバー上に置いて権限を有するユーザーのみにダウンロードして閲覧可能なシステムを構築する。PML における MR 画像の疾患特異的な所見については、視覚的な評価に加えてテキスチャーアクセスや深層学習等の人工知能（AI）のプログラムを用いた解析を行う。解析に用いる教師となるデータベースを作成するため、PML の原因及び重症度別に画像を分類した。さらに年齢を一致させた正常 MR 画像のほかサーベイランスで PML が否定された MR 画像も除外症例として学習データに加える。

（倫理面への配慮）

サーベイランスに同意を得た患者の画像のみを対象とする。個人を特定できる ID や名前

等の情報は Dicom ヘッダーから削除し、匿名化を行った上でサーベイランス番号で管理を行う。解析は研究室の特定した PC のみで行い、解析データは決められたストレージのみに保存することにする。

C. 研究結果

画像データは上記匿名化を行った上で特定のストレージに DICOM 形式で保存し、サーベイランス番号ごとに個別のフォルダーに格納した。これを一般の DICOM ビュワーで閲覧するシステムを構築し、サーベイランス会議でも用いることができるようとした。

PML の画像診断においては MRI による T1 及び T2 強調像と FLAIR 像に加えて拡散強調像 (DWI) と造影 T1 強調像が活動性と鑑別の両面に重要と考えられた。典型的な PML の画像所見は、大脳皮質下白質から深部白質にかけての T2 強調像や FLAIR 像での高信号であり、DWI では新しい可動性病変で高信号となることが多い。浮腫や造影効果が乏しい点が特徴的である。一方で免疫再構築症候群 (IRIS) では造影剤による増強効果がみられ浮腫も生じて mass effect を伴うことがある。小脳に病変をみることもある。

ナタリズマブやフィンゴモドは多発性硬化症 (MS) で用いられることが多く、MS との鑑別が重要であり、punctate pattern の所見が重要と

されるが、この検討については多施設における症例数の蓄積と定量的で客観的な評価が必要と考えられた。

D. 考察

クラウドを用いた画像配信システムの構築が必要であり、次年度の早い時期での達成を目標としている。疾患の臨床情報の収集にはサーベイランスにおける検討が重要であり、PML の診断基準を用いるが、他の白質脳症の診断のためにできるだけ詳細な臨床情報や経過観察を含めた画像のデータセットが必要と考えられる。これらの画像データ共有のためにも本システムの構築が必要と考えられた。

PML 画像所見の客観的な評価については、統計学的な画像解析のほかテキスチャー解析や深層学習等の人工知能(AI)を用いた評価が有用と考えられ、次年度の検討課題と考えている。

E. 結論

PML サーベイランスにおける画像評価にはクラウドを用いた画像共有配信システムの構築が重要であり、このシステムを活用して AI 等の新たな評価手法による定量的な診断システムの検討が可能となると考えられる。

[参考文献]

- 1) Hodel J, Darchis C, Outteryck O, Verclytte S, Deramecourt V, Lacour A, Zins M, Pruvost JP, Vermersch P, Leclerc X. Punctate pattern: A promising imaging marker for the diagnosis of natalizumab-associated PML. *Neurology* 86:1516-1523, 2016.
- 2) プリオノ病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班(研究代表者山田正仁). 進行性多巣性白質脳症 診療ガイドライン 2017.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

[Ⅲ] 研究成果

「プリオント病診療ガイドライン2020」クリニカルクエスチョン案の提案

研究分担者: 金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学) 山田正仁

「診療ガイドラインの策定・改訂」

プリオント病診療ガイドライン2020」クリニカルクエスチョン (案)

CQ1. プリオント病概説

- CQ1-1 プリオント病とはどのような疾患か?
CQ1-2 プリオント病をどのように診療するか?

CQ2. プリオント病の病型

- CQ2-1 孤発性プリオント病とはどのような疾患か?
CQ2-2 遺伝性プリオント病とはどのような疾患か?
CQ2-3 獲得性プリオント病とはどのような疾患か?

CQ3. プリオント病の診断

- CQ3-1 孤発性プリオント病はどのように診断するか?
CQ3-2 遺伝性プリオント病はどのように診断するか?
CQ3-3 獲得性プリオント病はどのように診断するか?

CQ4. プリオント病の重症度分類

- CQ4-1 プリオント病の重症度はどのように評価するか?

CQ5. プリオント病の治療

- CQ5-1 プリオント病はどのように治療するか?

CQ6. プリオント病の患者・家族に対する心理社会的支援

- CQ6-1 プリオント病の患者・家族に対する心理社会的支援にはどのようなものがあるか?

CQ7. プリオント病の感染予防

- CQ7-1 プリオント病の感染予防法にはどのようなものがあるか?

CQ8. プリオント病の診療支援

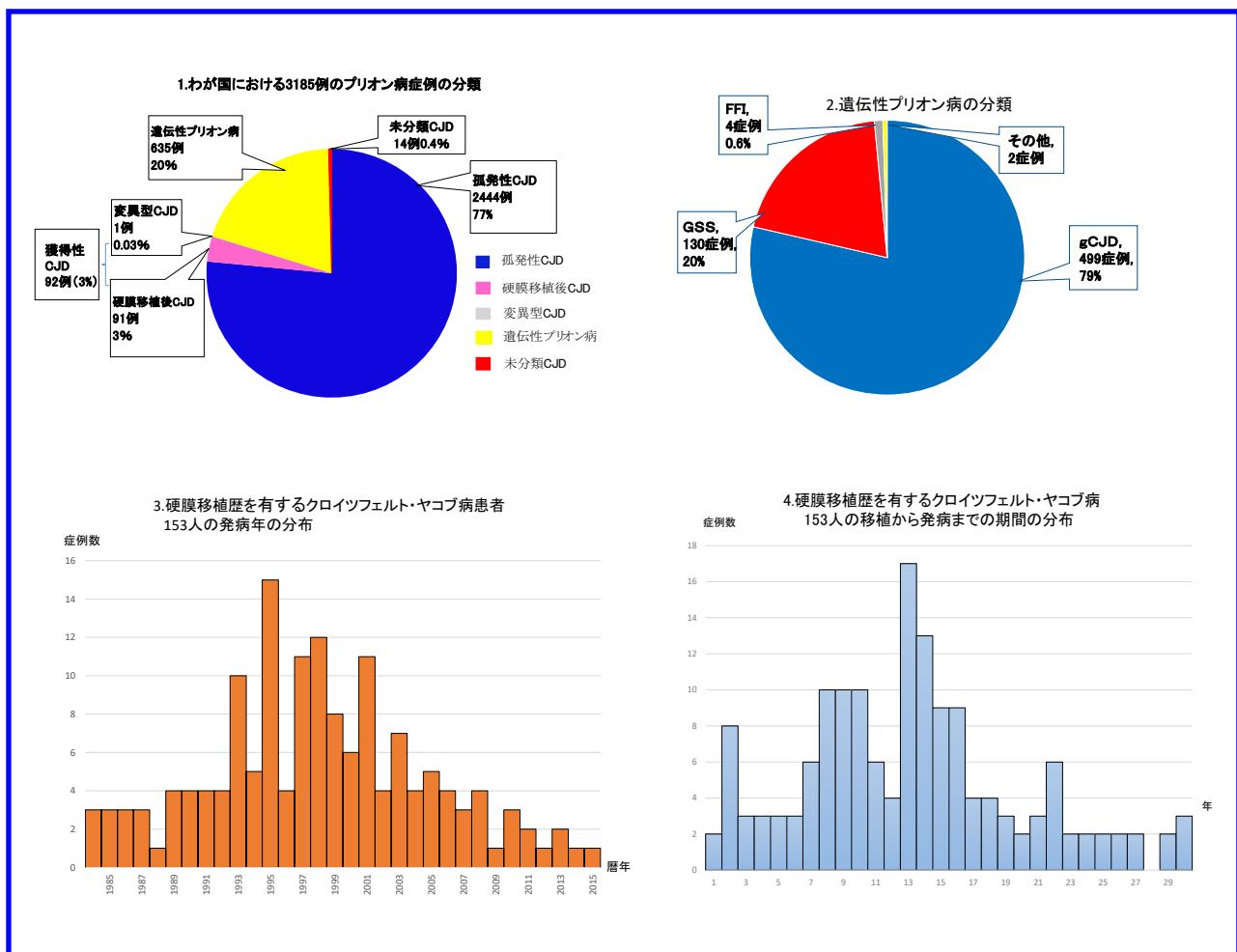
- CQ8-1 プリオント病の診療支援にはどのようなものがあるか?

解 説

1. 「プリオント病診療ガイドライン2020」クリニカルクエスチョン案を提案した。

わが国のプリオント病のサーベイランス結果(～2017年9月)

研究分担者: 国立精神・神経医療研究センター 水澤英洋



解 説

1. CJDサーベイランス委員会は、平成11年4月1日から平成29年9月7日までに合計3185例のプリオント病を同定した。病型別にみると孤発性CJDが2444例(77%)、遺伝性プリオント病が635例(20%)、硬膜移植後CJDが91例(3%)、変異型1例(0.03%)であった。
2. 遺伝性プリオント病の変異別頻度は、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。

非神経系臓器におけるプリオント分布の解析— 侵襲性の低い確定診断法の開発

研究分担者:長崎大学大学院医歯薬総合研究科感染分子解析学 西田教行

遺伝性プリオント病患者の非中枢神経系組織におけるシード活性の定量

組織	GSS	gCJD	組織	GSS	gCJD
大脑	11.17	11.17	脾臓	≤ 5.63	8.04
腸間膜			腎臓	7.02	9.20
大網	≤ 5.69		副腎	7.60	9.90
直腸			肝臓	7.49	9.56
S状結腸		7.47	肺	7.52	8.37
下行結腸			胆嚢		8.84
横行結腸	8.46	≤ 5.80	横隔膜		
上行結腸			前縦隔脂肪識		
盲腸	8.33	<6.64	左室心尖		
虫垂	7.30	7.23	大胸筋		
回腸末端	6.89	7.17	大動脈		
空腸	7.22	≤ 6.33	甲状腺		8.80
十二指腸	≤ 6.57	6.81	尿管		9.50
胃	7.34	8.21	膀胱		8.80
胃・食道結合部	6.93		心		
食道		8.50			

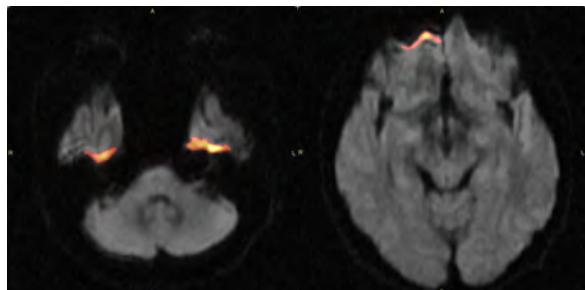
解 説

- Real-time quaking-induced conversion(RT-QUIC)法は、プリオントの活性を定量的に評価でき感染性を推測可能である。末梢臓器における50%シード活性(SD50/g)を求めた。
- 遺伝性プリオント病におけるシード活性は中枢神経系の100分の1相当あるいは
- それ以下であるが、腸管を含む検査し得たほとんど全ての組織にシード活性を認めた。

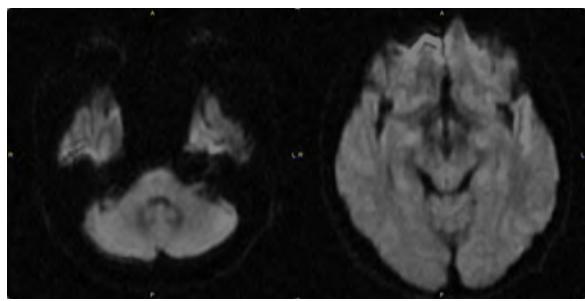
プリオント病早期病変の高精度定量評価法

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

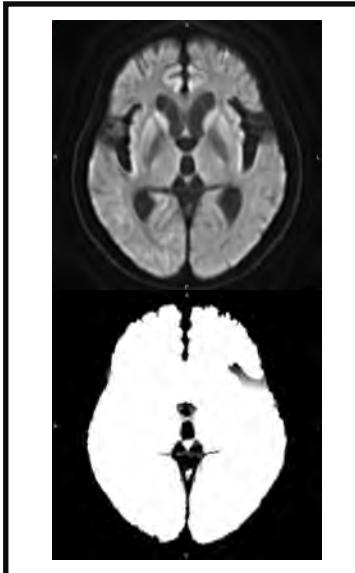
マスク適用前



マスク適用後



DWIテンプレート・マスク



- ・画像統計解析手法によって、プリオント病の早期病変とその体積を正確に自動検出しています。
- ・DWIテンプレートを用いた個人脳へのマスク画像の合わせ込みによって、アーチファクトの強い部位を除外した解析が可能となりました。

解説

1. 拡散強調画像(DWI)のテンプレートとマスクを独自に作成して、DWIを用いたプリオント病早期病変の定量評価法のさらなる高精度化を実現しました。
2. 本手法によって磁化率アーチファクトの強い、前頭葉・側頭葉下面を除外して安定した定量評価を行うことが可能になりました。
3. 本手法によって、プリオント病の早期病変をより正確かつ客観的に捉えることができ、本症の診断基準を策定・改訂する上で有効な指標となることが予想されます。

プリオント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、プリオント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(H28新規)	23名
8	平成18年3月	21名	17	平成27年9月(H28新規)	10名
9	平成20年1月	5名			

解 説

1. 平成28～29年は新規インシデント事例が2件あり、平成29年12月現在、2件すべての現地調査が終了している。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17事例がフォローアップの対象となっている。このうち今年度末までに7事例の10年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、二次感染の発生はない。

クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床経過に関する検討

研究分担者: 愛知医科大学 加齢医科学研究所 岩崎 靖

診療ガイドラインの策定・改訂のために、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)患者の臨床所見、検査所見を経時的に観察し、神経病理所見、プリオント蛋白遺伝子、プリオント蛋白型も含めて網羅的に対比検討する。

1. 臨床所見の経時的観察

- ・初発症状
- ・ミオクロースの出現時期
- ・周期性同期性放電の出現時期
- ・無動性無言に至る時期
- ・経管栄養の有無(胃瘻造設の有無)
- ・MRIおよび脳液検査所見の変化
- ・全経過

↑
臨床所見と
遺伝子変異・多型の対比

↔
臨床所見と
病理所見の対比

2. 神経病理所見の解析

- ・病変の分布と系統性
(大脳新皮質、海馬、嗅球、脳幹、脊髄)
- ・病変の程度
(神経細胞脱落とグリーゼス)
- ・海綿状変化の程度とタイプ
- ・プリオント蛋白沈着の程度とタイプ

↑
神経病理所見と
プリオント蛋白型の対比

3. プリオント蛋白遺伝子解析

- ・プリオント蛋白遺伝子変異
(孤発性、V180I CJD、M232R CJD、
P102L GSSについて検討)
- ・codon129と219遺伝子多型解析

4. プリオント蛋白型

- ・プロテアーゼ抵抗性プリオント蛋白の
ウエスタン・プロット解析
(部位別の解析)

↓
臨床経過に関する因子の網羅的検討

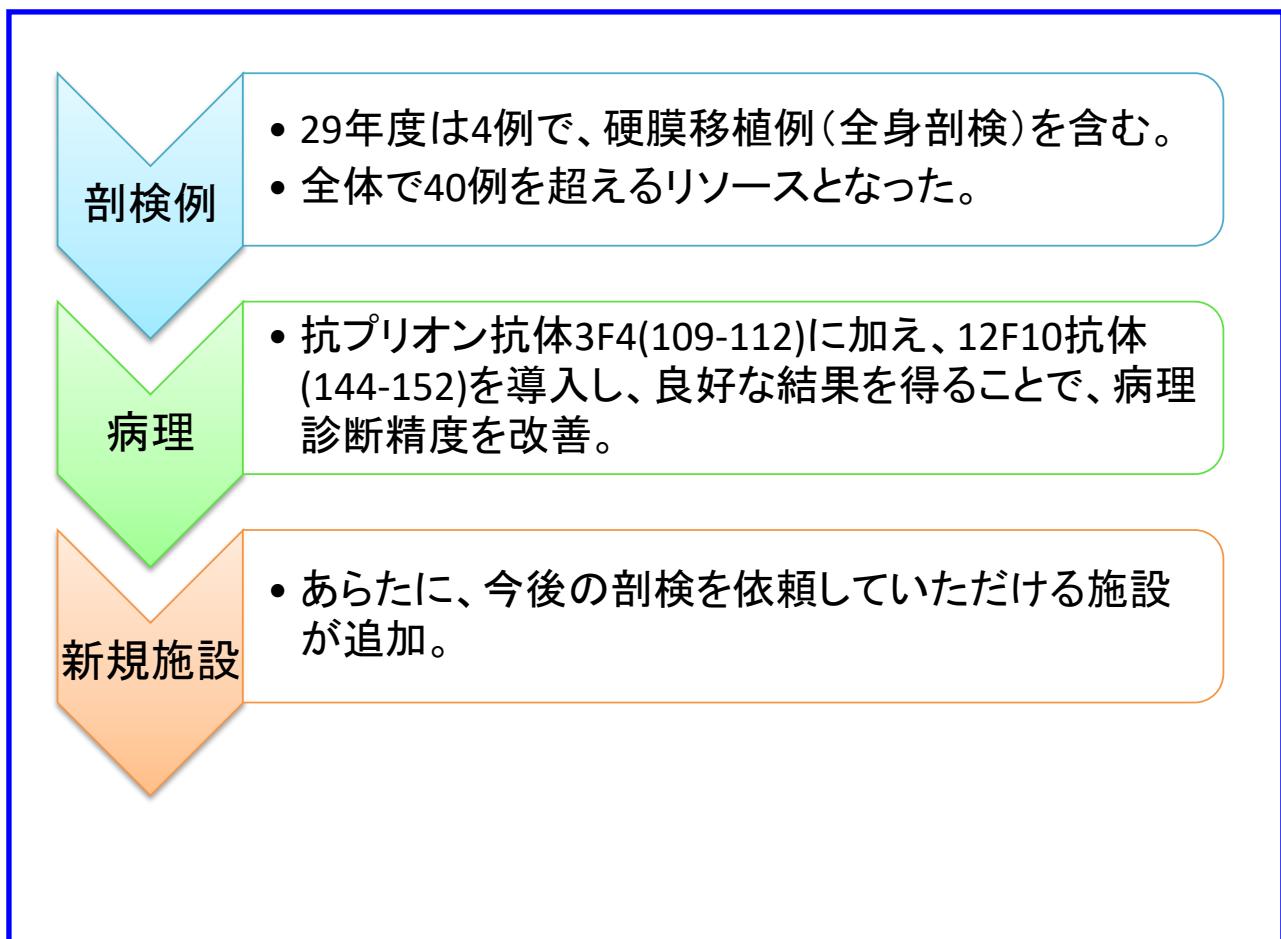
診療ガイドラインの策定・改訂

解 説

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

プリオント病の剖検率向上を目指した体制構築と プリオント病剖検リソースの確立

研究分担者: 埼玉医科大学国際医療センター 高尾昌樹



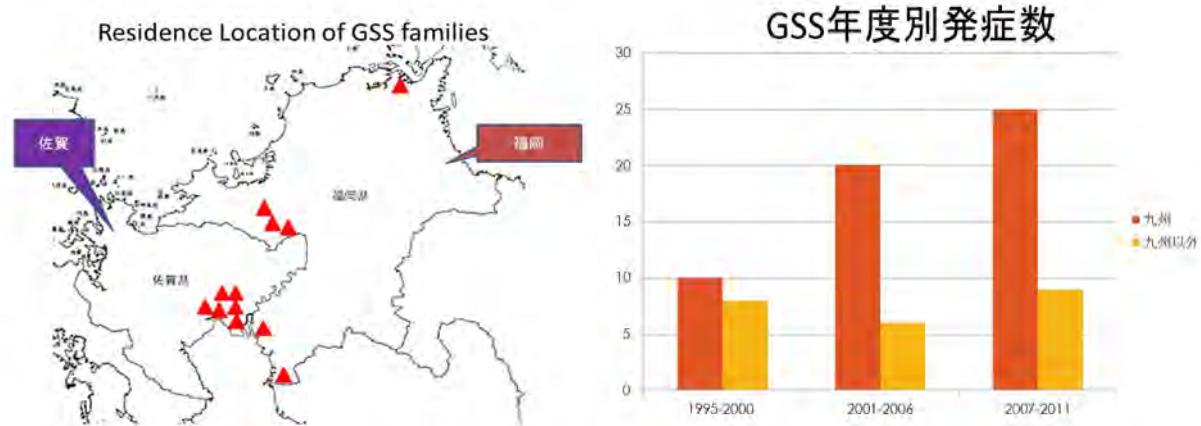
解 説

1. プリオント病の剖検数が順調に増加し、病理学的診断精度の改善を行った。
2. 今後、剖検を依頼していただく施設の拡充も達成できた。
3. 「プリオント病の診断基準の策定・改訂」、「診断基準・重症度分類策定・改訂」のための疫学調査に貢献できた。

プリオント病の治療薬開発研究に向けた臨床疫学研究

研究分担者: 福岡大学医学部神経内科学 坪井義夫

福岡・佐賀地区のGSS家系研究



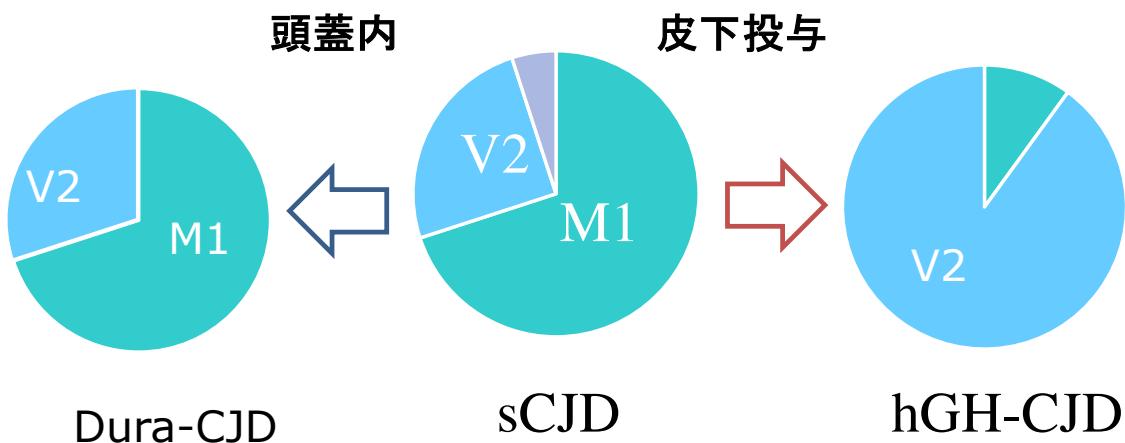
- ◆ 全国で発症した10例を超えるGSSのうち約半数が九州地区で発症しており特に福岡・佐賀地区・鹿児島が多い。
- ◆ 出身地まで含めると約7割が九州関連の発症であり、その登録数は増加している

解 説

1. GSSの発症者は九州地区特に福岡・佐賀・鹿児島に顕著である
2. GSS発症者はやや高齢化の傾向にある
3. GSS登録が増加している理由は髄液検査、遺伝診断の普及により、これまで脊髄小脳変性症(SCD)と誤診された家系が登録されてきている。

頭蓋内と末梢ルートからの感染の違い

研究分担者: 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野 北本哲之



ヒト・プリオント病では、脳内投与と末梢からの投与で
伝播しやすいプリオントが異なる可能性が出てきた。

診療ガイドラインの策定・改訂

解 説

1. わが国の硬膜移植とヨーロッパのsCJDはほぼ同じ比率でM1とV2プリオントの感染が証明される。
2. 成長ホルモン製剤のCJDでは、同じsCJDを感染源としながら、V2プリオントがほとんどを占めている。
3. 今年度は、成長ホルモンCJDのフランスからの症例を解析している。

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

研究分担者: 金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学) 浜口 毅

「診断基準の策定・改訂」

MM2皮質型孤発性Creutzfeldt-Jakob病の臨床診断基準案

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 prion protein gene), and Western blotting of prion protein (type 2)

B:

1. progressive dementia
2. no mutation and methionine homozygote at codon 129 of prion protein gene
3. hyperintensity lesions confined to cerebral cortex on diffusion weighted image of brain magnetic resonance image
4. only 1 or less out of the following 4 clinical features within 6 months after onset: (1) myoclonus, (2) pyramidal or extrapyramidal sign, (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 routine investigation.

‘Probable’	
Sensitivity: 90.0%	Nine of 10 patients with MM2-cortical sCJD can be diagnosed.
Specificity: 99.1%	Seven of 771 patients who did not have MM2-cortical type sCJD can be misdiagnosed as MM2-cortical type sCJD. None of 7 patients were prion diseases.

解 説

1. 新たなMM2皮質型孤発性Creutzfeldt-Jakob病(sCJD)の診断基準案を提案した。
2. この診断基準でのprobable MM2型皮質型sCJDの感度は88.9%で、特異度は99.1%であった。

「亜急性硬化性全脳炎(SSPE)診療ガイドライン2020」: クリニカルクエスチョン(CQ)案の作成 (診療ガイドラインの策定・改訂)

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

クリニカルクエスチョン(CQ)案作成

- CQ 1. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)について教えてください。
- CQ 2. SSPEの症状について教えてください。
- CQ 3. SSPEの病因を教えてください。
- CQ 4. SSPEの検査所見について教えてください。
- CQ 5. SSPEの診断方法を教えてください。
- CQ 6. SSPEと鑑別が必要な疾患を教えてください。
- CQ 7. SSPEの治療法を教えてください。
- CQ 8. SSPEの合併症について教えてください。
- CQ 9. SSPEの患者・家族に対する支援について教えてください。
- CQ 10. SSPEの支援体制について教えてください。

10大項目、22項目
からなるCQ案作成

平成30年度



CQの確定、システムティックレビュー



平成31年度

パブリックコメント、CQの完成

解 説

1. SSPE診療を専門としない一般医師を対象に、最新のデータに基づくSSPEの診療ガイドラインを提供し、本症に関する診療水準の向上をはかることを目的として「SSPE診療ガイドライン2020」の作成作業を進めている。
2. 改訂ガイドラインにクリニカルクエスチョン(CQ)方式を導入することを目指しCQ案を作成した。

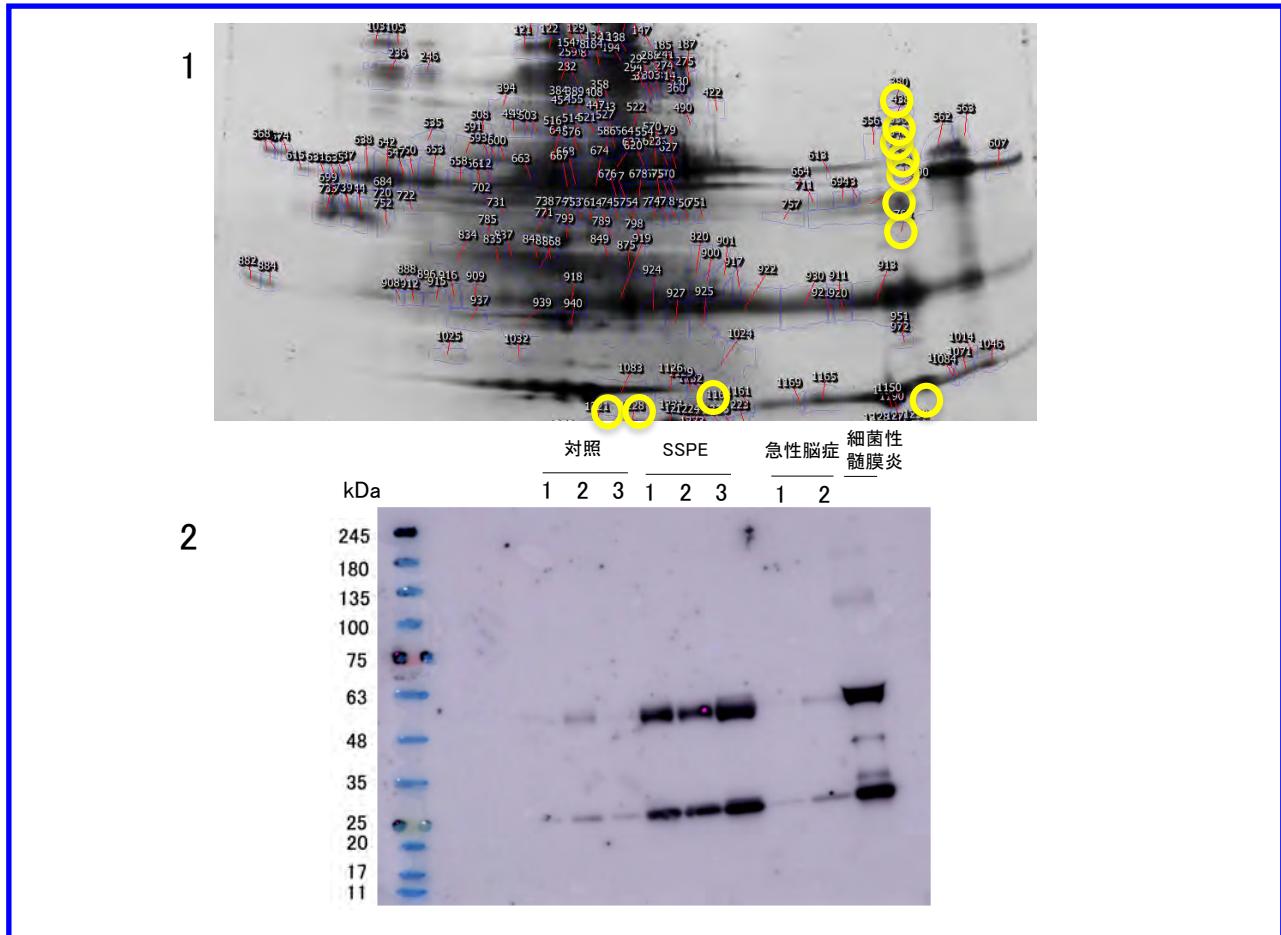
亜急性硬化性全脳炎における髄液プロテオーム解析の試み(第2報)

研究分担者:山口大学大学院医学系研究科小児科学分野 長谷川俊史

研究協力者:山口大学大学院医学系研究科小児科学分野 松重武志

鼓ヶ浦こども医療福祉センター小児科 市山高志

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

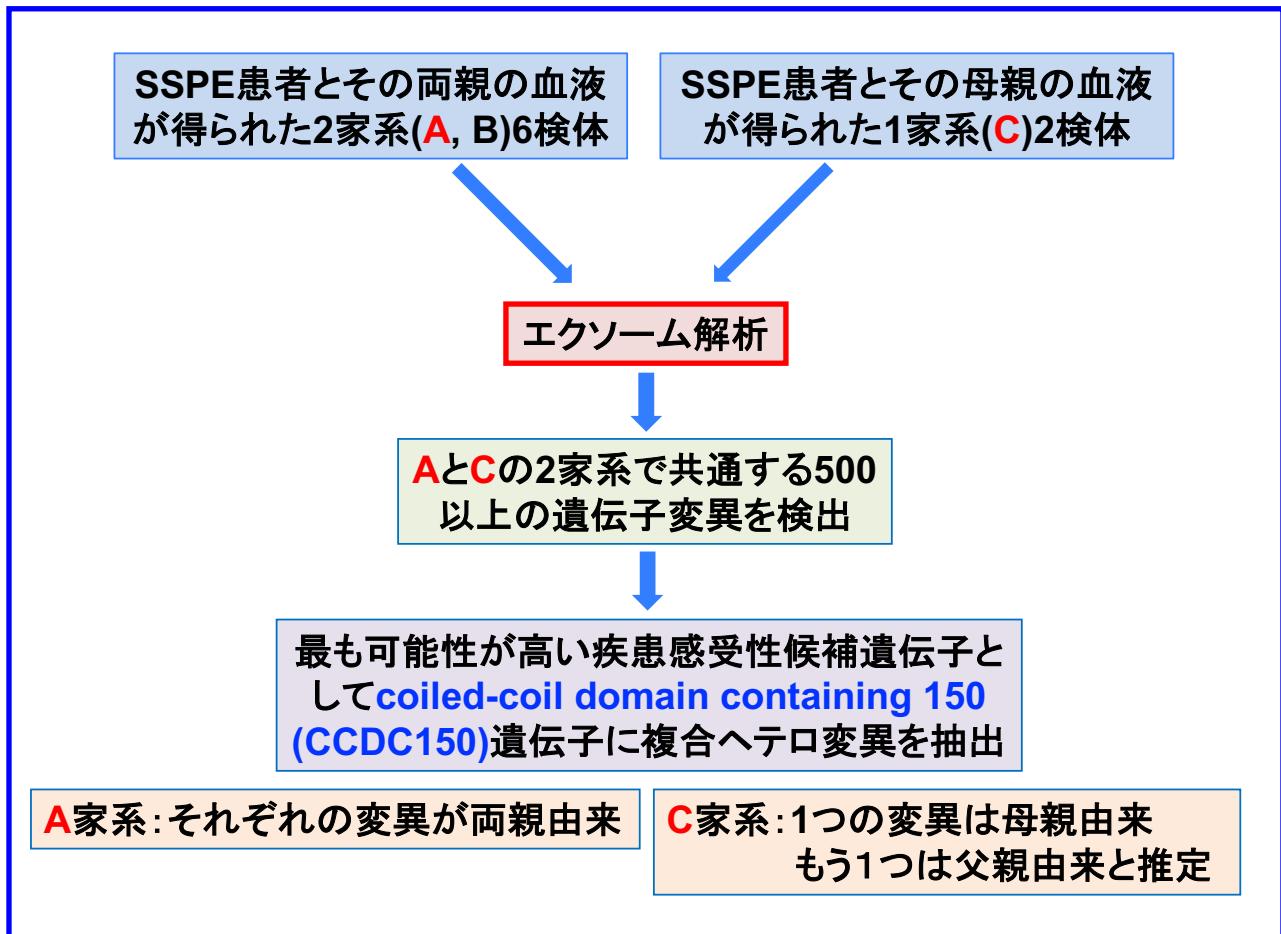


解 説

- SSPEと対照で得られた計472のスポットのうち、SSPEが対照より3倍以上高く明瞭なスポットが11個検出され、質量分析の結果IgG以外に分子量が合致するものとしてDermcidinが推測された。
- 抗Dermcidin抗体を用いたWestern blotにおいて約25kDaと50kDaのバンドが2つ検出されたが、非特異的反応の可能性もあるため検討中である。

SSPE患者と両親のエキソーム解析による 疾患感受性候補遺伝子の検索

研究分担者:産業医科大学小児科 楠原浩一
(共同研究者:九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 石崎義人, 原 寿郎)



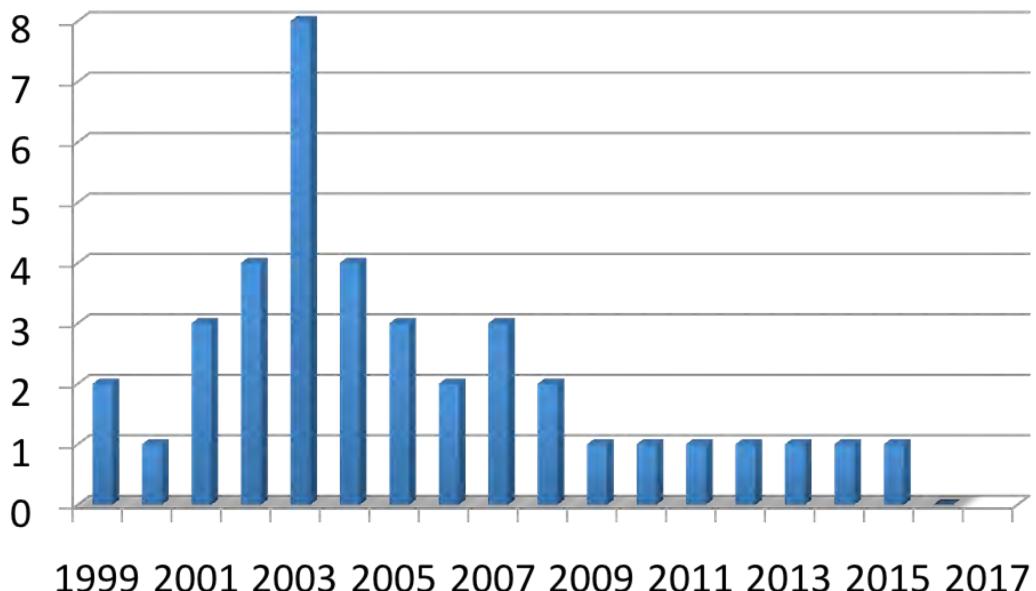
解 說

1. SSPE患者3名を含む3家系8検体のエキソーム解析を行った。
 2. 遺伝モデルを常染色体劣性遺伝形式でのホモ接合変異または複合ヘテロ変異と想定して疾患感受性候補遺伝子の絞り込みを行った。
 3. 最も可能性が高い候補遺伝子としてcoiled-coil domain containing 150 (CCDC150)遺伝子に複合ヘテロ変異を認めた。

減ってはいても亜急性硬化性全脳炎は注意が必要

研究分担者: 熊本大学医学部附属病院小児科 野村恵子

亜急性硬化性全脳炎に対する リバビリン治療開始累計数



解 説

1. 近年、亜急性硬化性全脳炎の発生は減少しているが、初発症状が発達障害と類似しているため、早期診断には注意が必要。
2. 予防手段として麻疹ワクチンの接種が重要。

亜急性硬化性全脳炎の疫学調査

研究分担者: 東京大学医学部小児科 岡 明

亜急性硬化性全脳炎 全国サーベイランス調査

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

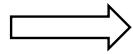
サーベイランス2017
(前回2012年に実施 5年後の実態調査)

一次調査

全国小児神経医療機関
全国神経内科医療機関

目的 全国の患者数の把握
新規発症の状況

今後予定
二次調査



- ・二次調査協力可能施設
- ・詳細な情報記載を依頼
- ・発症年齢・調査時年齢・病気分類
- ・必要な医療的ケアについて調査



我が国では麻疹対策は効果を挙げ、海外からの持ち込みによる麻疹の発生のみになっている。

亜急性硬化性全脳炎は乳幼児期の麻疹の罹患後、時間をおいて発症するために、
わが国ではまだ依然として新規患者が発生している可能性が高い。

今回の調査では新規発症の実態と、長期の罹患期間を経ている患者の健康状態
や必要な医療的ケアの状況を調査する。

解 説

1. 我が国は厚生行政として麻疹の撲滅に取り組んでいるが、今後も麻疹感染後に発症する亜急性硬化性全脳炎の発生のリスクは持続している。
2. 平成24年に本疾患のサーベイランス調査全国の小児科小児神経科医療機関ならびに神経内科医療機関を対象にサーベイランス調査を行った。
同様の医療機関を対象として平成29年度に調査を実施中である。

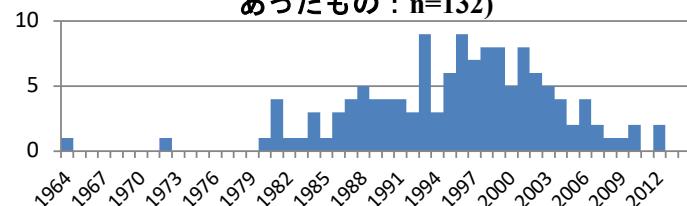
亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の発生状況に関する研究

研究分担者: 国立感染症研究所感染症疫学センター 砂川富正

「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」

・特定疾患治療事業データの分析 (全国)

SSPE発症年 (2003年度以降にデータ入力の
あったもの: n=132)



本データベース (2016年5月時点) 以外の新規発症例に関する情報あり
↓
現在確認中

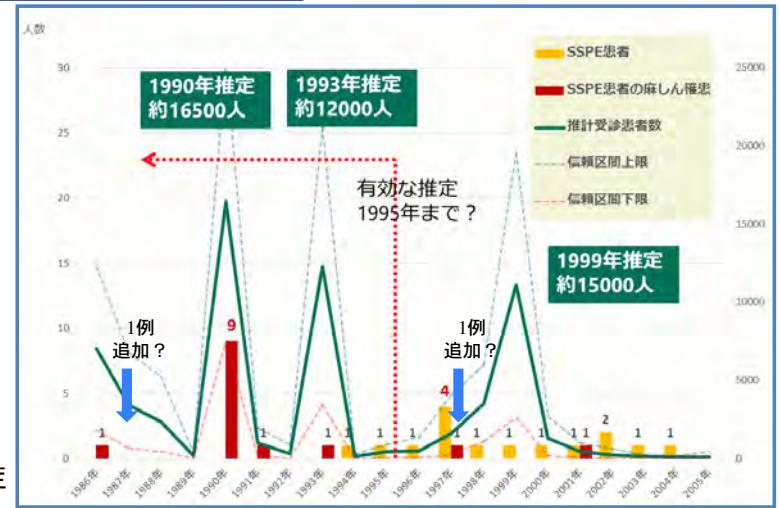
(右図: 結果は暫定)

沖縄県で流行時の推計麻疹患者数・SSPE発症者数:

1990年: 16,500人・9人
(10万人当たり54.5人)

・・・ 麻疹1,833人にSSPE1人の発症
1993年: 12,000人・1人
(10万人当たり8.33人)

・・・ 麻疹12,000人にSSPE1人の発症

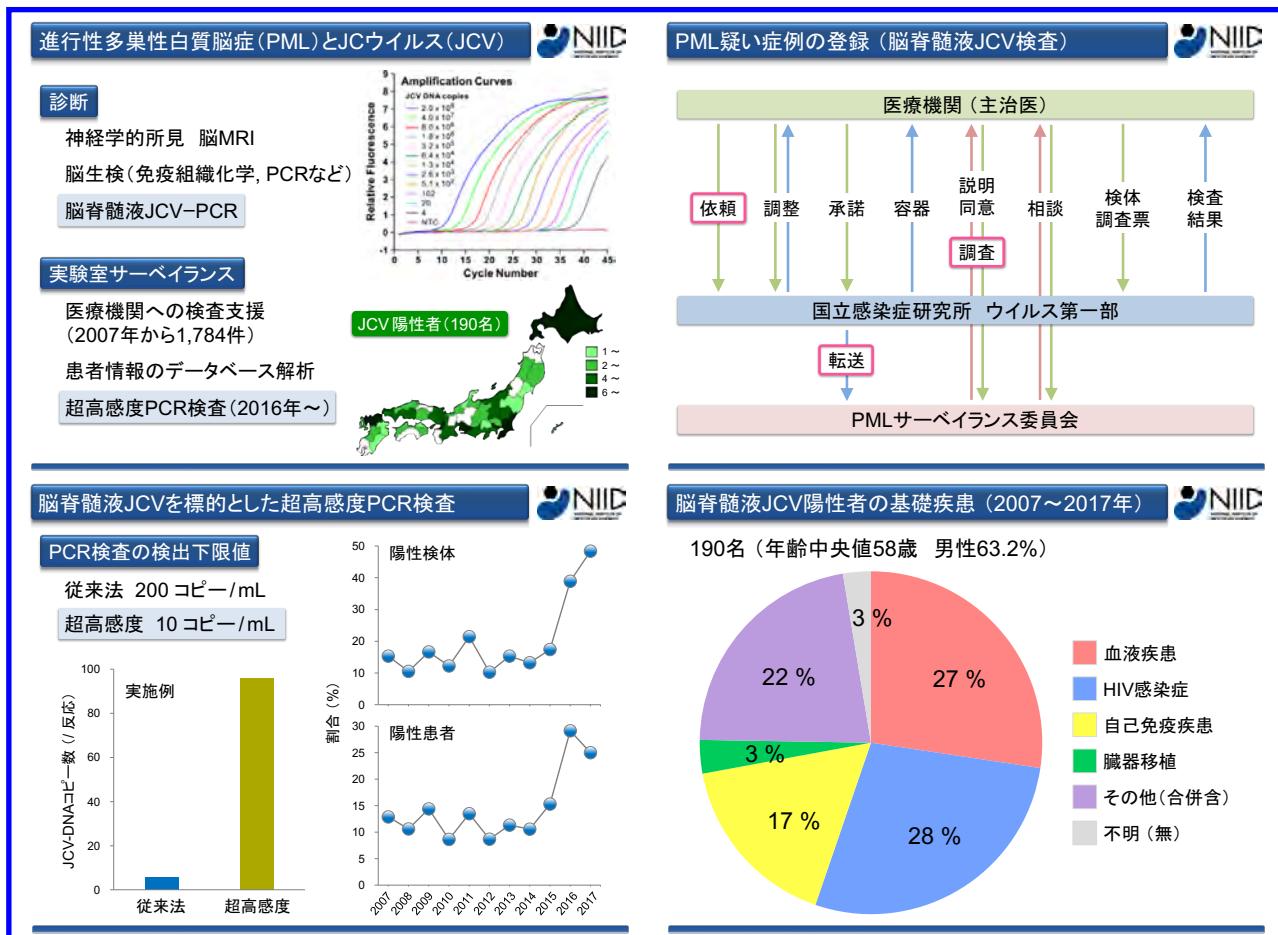


解 説

1. SSPE患者発症について、特定疾患治療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。精査の上、**流行ごとの分析を実施し、流行ごとに発生頻度が異なる要因の分析も実施予定**

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

研究分担者: 国立感染症研究所ウイルス第一部 西條政幸



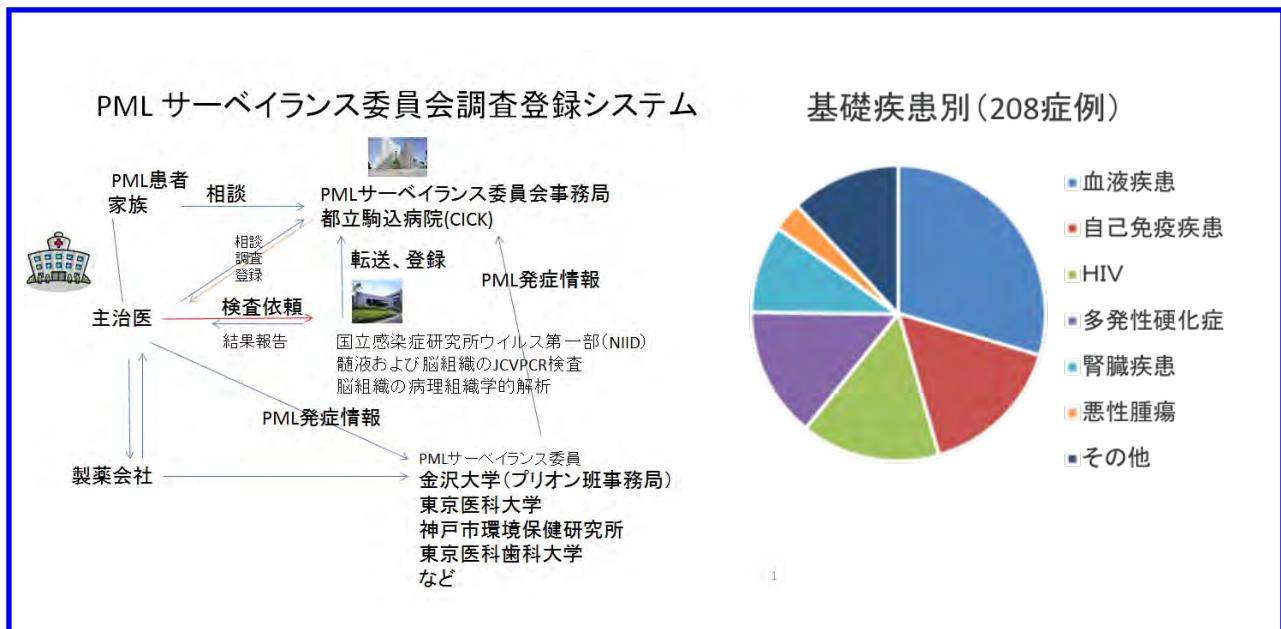
解 説

- 医療機関から進行性多巣性白質脳症(PML)の診療のための脳脊髄液中JCウイルス(JCV)のPCR検査を受け付け、PMLサーベイランスを継続した。平成19～29年度においてPML疑い患者1,434名の検査(1,784件)を実施し、うち190名が陽性を呈した。
- 実験室サーベイランスにおいて、平成28年度より脳脊髄液中JCVの超高感度PCR検査(検出下限値10コピー/mL)を採用したところ、陽性検体および陽性患者の割合が増加した。

「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」

PMLサーベイランス委員会症例登録システムによる疫学集計研究

研究分担者: 東京都立駒込病院脳神経内科 三浦義治

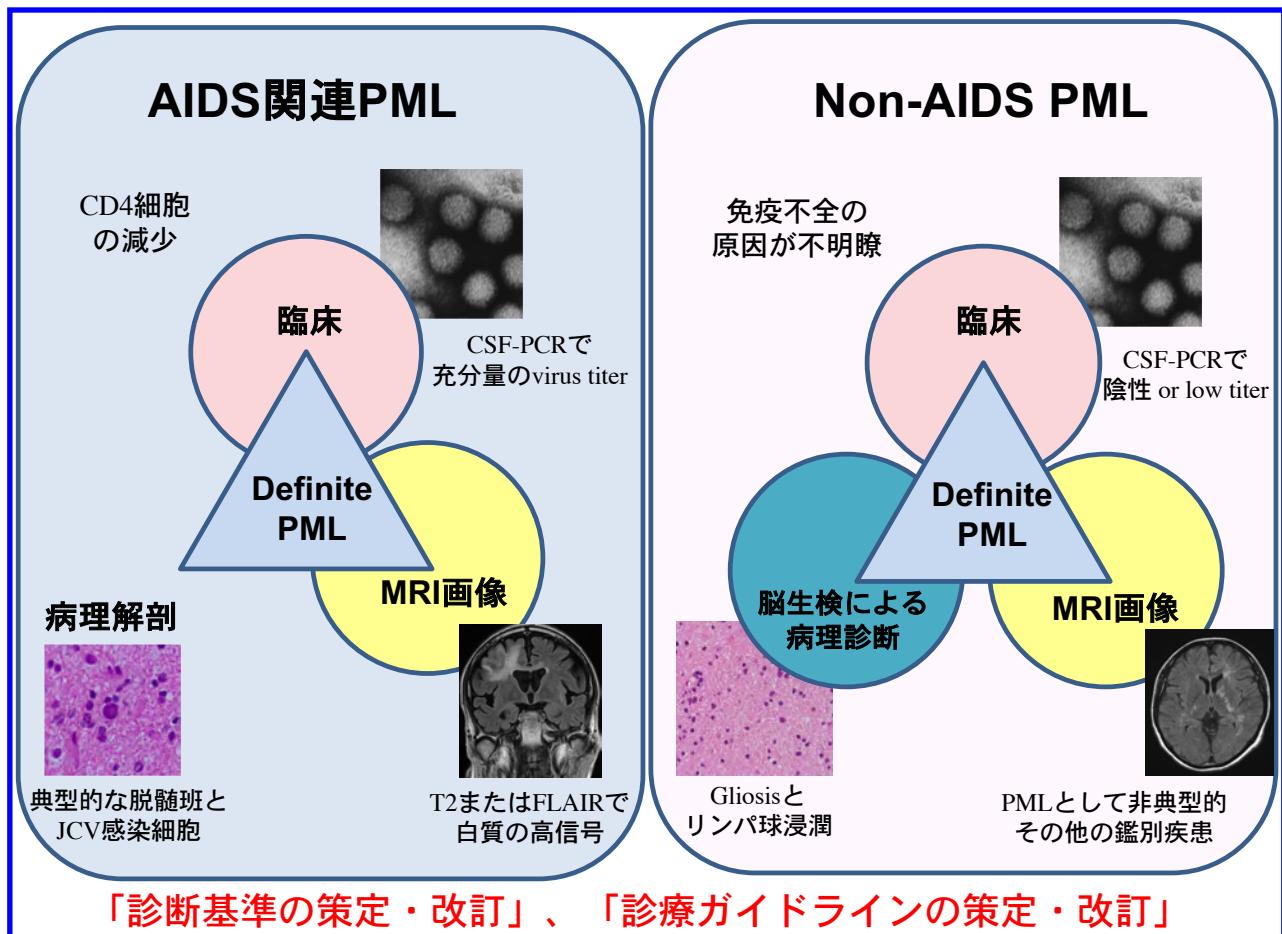


解 說

1. 本研究の目的は、従来のPML調査システムを改善し、新規サーベイランスシステムを構築してPMLの診断基準、重症度分類策定、改訂のための疫学調査を行うことである。
 2. 平成28年1月よりPMLサーベイランス委員会による新規症例登録システムを開始し、平成29年12月までに208症例の情報収集が行われた。(平成29年4月以降96症例)。84件の主治医承諾書取得(登録)、80件の調査票取得、84件の脳MRI画像取得がなされた。このうち髄液JCV DNA PCR陽性でProbable PML以上が47例で、この中に多発性硬化症の再発予防薬であるフィンゴリモド使用に伴う進行性多巣性白質脳症が4例(臨床的確定診断)含まれていた。疑い症例を含む集計では基礎疾患は血液疾患37、自己免疫疾患20、HIV感染症19、多発性硬化症18、腎疾患12、悪性腫瘍4であった。脳生検など病理組織学的検査は19症例で施行されていた。

Natalizumab時代のPML病理診断

研究分担者: 東京医科大学人体病理学分野 宮戸-原 由紀子



解説

1. AIDS関連PMLでは、宿主免疫不全の原因が明瞭で、CSF-PCRで充分量のJCウイルスが検出され、MRIで白質病変が確認されれば、PMLとして診療した。脳生検の機会は少なく、病理解剖で典型的なJCV感染細胞が確認された。
2. Non-AIDS PML(薬剤関連PMLを含む)では、免疫不全の原因が不明瞭で、CSF-PCRが陰性またはlow virus titer、画像もPMLとしては非典型的な場合が少なくない。脳生検で、典型的病理所見が得られないこともある。
3. MRIと同様、病理診断も初期病変に対応できる「診断基準の策定・改訂」、「ガイドラインの策定・改訂」が必要となってきた。

進行性多巣性白質脳症(PML)診療、1年間の進歩 -国内の多発性硬化症患者における薬剤関連PMLの情報-

研究分担者: 佐賀中部病院神経内科 雪竹基弘

本邦の多発性硬化症(MS)患者における薬剤関連PMLの発症は

1. ナタリズマブで1名(2016年)
2. フィンゴリモドで4名(2016年2例、2017年2例)
3. フマル酸での国内発生はないが海外では5例の発生を認める。

表. MSにおけるフマル酸関連PMLの概要

Gieselbach RJ et al. *J Neurol.* 2017; **264**: 1155-1164.

	Other immunosuppressive drugs in previous 5 years.	Duration of FAE use until diagnosis of PML, in months.	Range of lymphocyte count (/mm ³)	PML-IRIS	Outcome
54 yo (f)	Glatiramer acetate	54	At PML diagnosis: 481. CD4, 106; CD8, 38.	No	Death
61 yo (f)	Natalizumab	22	600	NA	Survived
58 yo (m)	NA	24	476-486	No	Survived
59 yo (m)	NA	17	414-728 At PML diagnosis: 414	Yes	Survived
64 yo (m)	Interferon-β	26	NA At PML diagnosis: CD4, 96; CD8, 14.	No	Survived

これらの研究は「診療ガイドラインの策定・改訂」に有用である。

解 説

1. 国内でも2016年以降、複数の薬剤でMS患者に薬剤関連PMLが発生している。
2. MS患者のフマル酸関連PMLは国内では発生がないが、フマル酸の使用が急増しており、注意が必要である。
3. フマル酸関連PMLも末梢血リンパ球数の減少がPML発症リスクのひとつである可能性がある。

本邦で発症したフィンゴリモド治療に起因するPML患者の発症頻度:第2報—統計学的手法を用いた諸外国との比較—

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

	フィンゴリモド処方件数	PML発病数
諸外国	2170,000 例	12 例 (昨年+3例)
日本	5,800 例	4 例 (昨年+2例)

* 諸外国のPML発病率 = 12例/217,000例 = 0.000055

* 日本におけるPML期待発病数 = 5,800例 × 0.000055 = 0.321例

* 0.321例を平均(ν)としてポアソン分布による日本のPML発病率を算出

PML発病数	確率 (p値)	累積確率
0人	0.7256	0.7256
1人	0.2327	0.9583
2人	0.0373	0.9957
3人	0.0040	0.9997
4人	0.0003	1.0000

3人以上の発病に有意差あり (p<0.01)

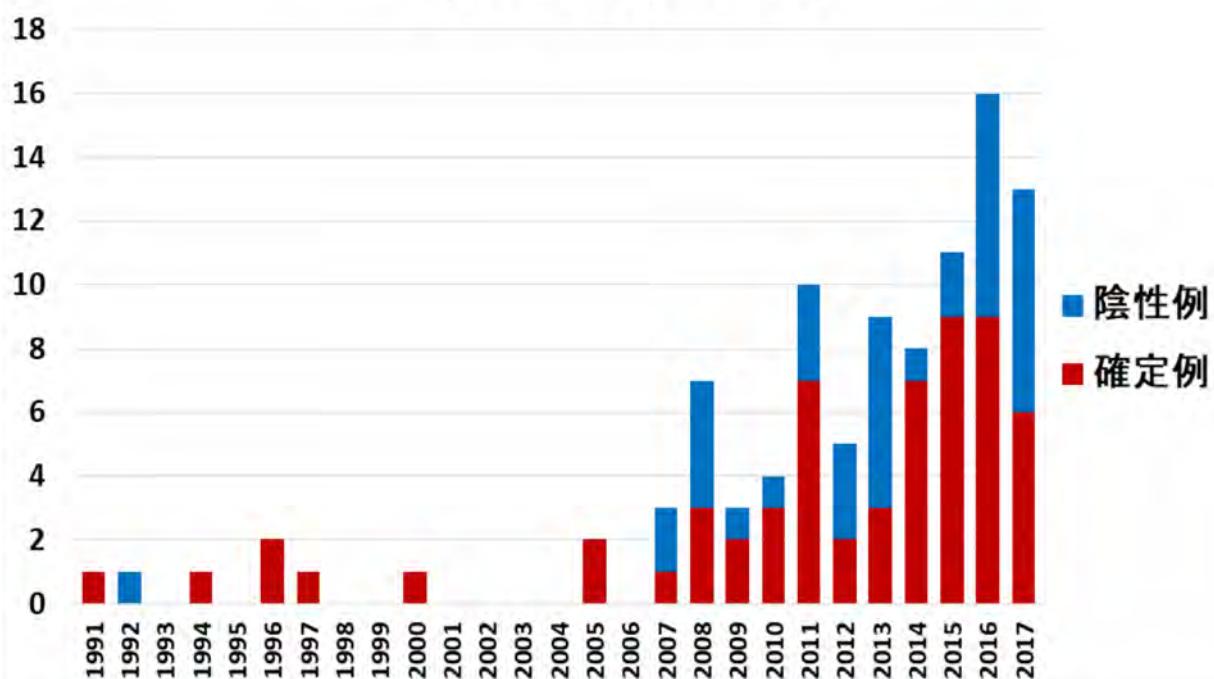
解 説

1. 2016年10月末時点で把握できているフィンゴリモド処方件数とフィンゴリモド治療に起因するPML(フィンゴリモド関連PML)発病数の情報を取得した。
2. 諸外国におけるフィンゴリモド関連PMLの発病率と本邦の発病率が同様であると仮定して、本邦のPML期待発病数を算出した。
3. 本邦のPML期待発病数を平均(ν)としてポアソン分布によるPML発病率を算出した。
4. 本邦ではすでに4例のフィンゴリモド関連PMLが確認されているが、諸外国の発病率に準じた場合、PMLが4例以上の発病する確率(発病率)は $p<0.01$ であり、このことは「本邦では諸外国と比較してフィンゴリモド関連PMLの発病頻度が有意に高い」と解釈できる。昨年度と同様の傾向が本年度でも認められた。

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=98, うち確定60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98例のPMLの検索依頼を受け60例で診断確定されており、平成29年は13例の解析を行って、6例で診断が確定された。
3. 脳脊髄液検索ではJCVが検出されなかつたが、脳組織からの病理学的解析にてはじめて診断確定された症例も認めた。

プリオント病及び遅発性ウイルス感染症の 画像診断の向上に関する研究

研究分担者:徳島大学医歯薬学研究部 原田雅史

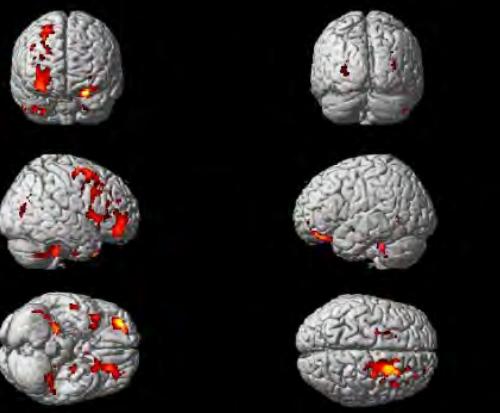


Fig.1 sCJD<Control

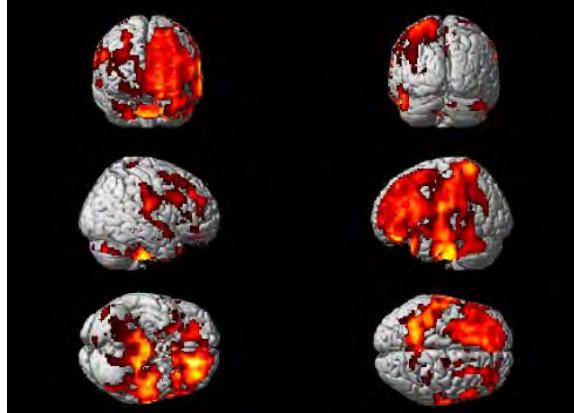


Fig.2 gCJD<Control

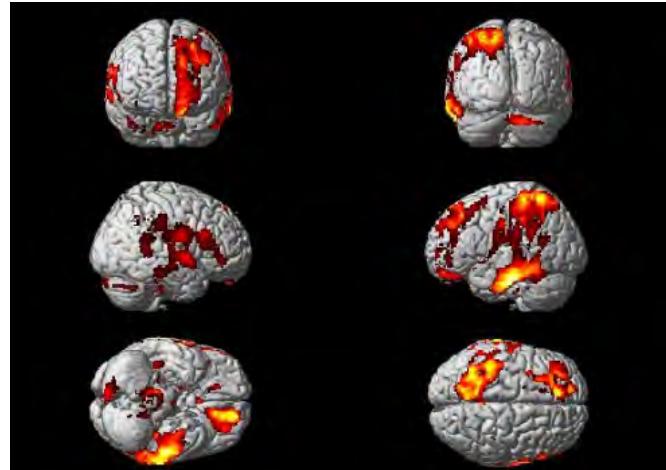


Fig.3 gCJD<sCJD

解 説

ASL法における定量CBFマップの統計学的群間比較結果。

Fig.1:健常コントロールにくらべて弧発性CJD症例における脳血流定量値の低下領域を表示。前頭葉皮質の一部に限局して血流が低下。

Fig.2:健常コントロールに対する遺伝性CJD症例における脳血流定量値の低下領域。前頭葉と側頭葉皮質の広い領域にわたっている。

Fig.3:弧発性CJD症例に対する遺伝性CJD症例における脳血流低下領域。

炎症を伴ったPMLの分類

研究分担者: 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 三條伸夫

診療ガイドラインの策定・改訂

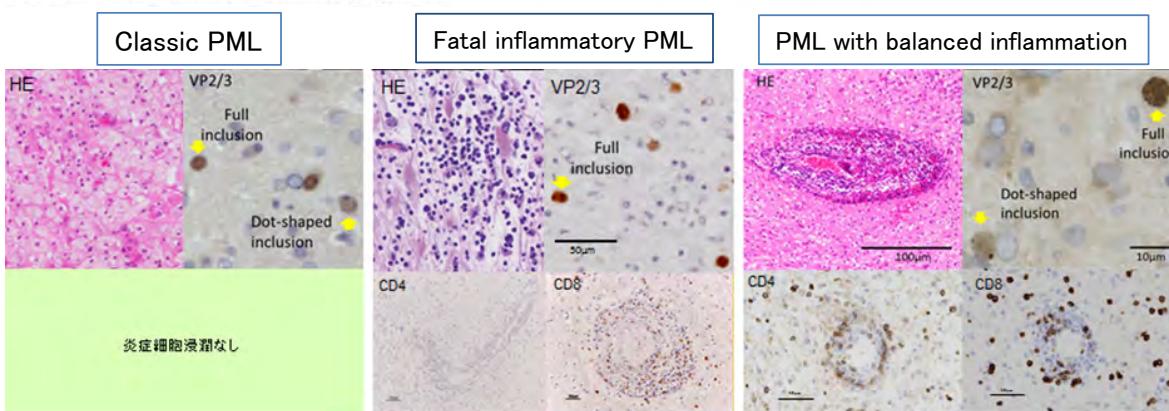
Table. Classification of PML by Inflammation Pattern.

	classic PML	Fatal Inflammatory PML*	PML with balanced inflammation
MRI			
Brain oedema	-	+ to ++	± to +
Peripheral Gd enhancement at the lesion	-	Speckles and/or linear	Speckles and/or linear
Brain pathology			
T cell profile	No infiltration	CD8 predominant	CD4 >= CD8
Inclusions in infected oligodendrocyte	Dotlike to full inclusion	Dotlike to full inclusion	Dotlike predominant
Treatment			
Steroid	Not recommend	Recommend	Not recommend
Mefloquine	Recommend	Recommend	Recommend

PML: Progressive multifocal leukoencephalopathy, MRI: magnetic resonance imaging, Gd: gadolinium

* Including Fatal PML-IRIS in the context of this manuscript.

IRIS: immune reconstitution inflammatory syndrome

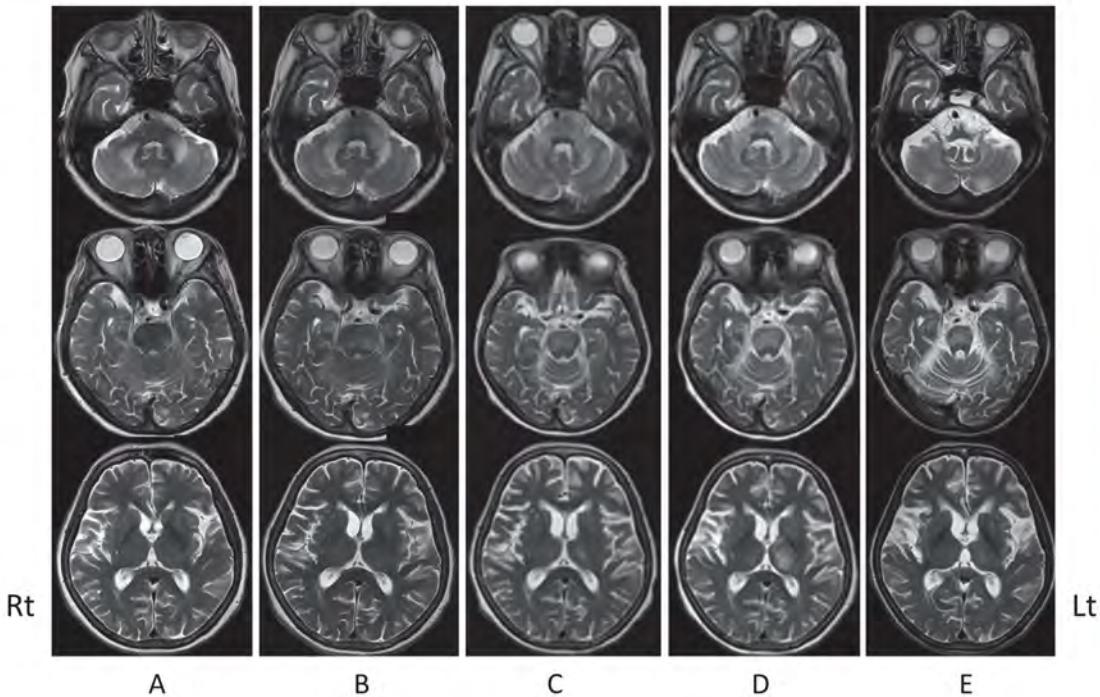


解説

1. 脳生検結果より炎症性PMLと診断し、いわゆるfatal immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)とは異なる病態であることを病理学的に示した。
2. Fatal inflammatory PMLとPML with balanced inflammationは治療方針、予後が異なっており、正確な診断が重要である。

特発性CD4+リンパ球減少症の関連が示唆された小脳・脳幹型 進行性多巣性白質脳症の1例(症例報告)

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



Chronological changes on brain MRI findings.

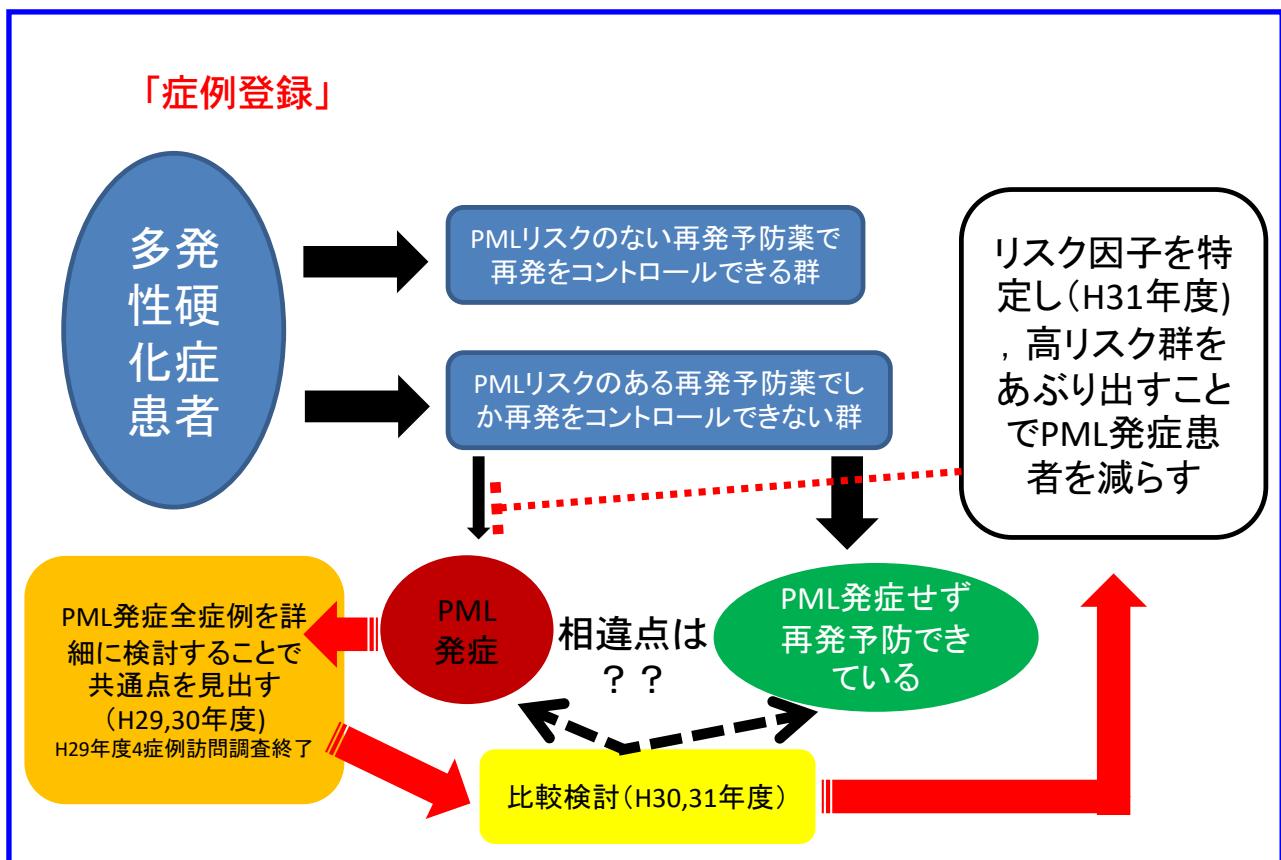
The initial T₂-weighted brain MRIs reveal high signal intensity in the bilateral cerebellar peduncles and in the left upper dorsal pons but no signal abnormality in the cerebral hemisphere (A). However, the follow-up MRIs reveal continuous spread of high intense lesions into the pons (B, C) and new lesion in the left thalamus (C, D). After the treatment with mefloquine, the follow-up MRIs reveal partial resolution of high signal intensity with marked brainstem atrophy (E). MRIs were obtained on admission (A), day 31 (B), day 102 (C), day 140 (D), and day 380 (E), respectively.

解 說

1. 特発性CD4+リンパ球減少症の関連が示唆された小脳・脳幹型進行性多巣性白質脳症の1例を提示する。
 2. メフロキンを使用し、髄液中JC virus DNAが陰転化した。
 3. 臨床症状に改善が見られたが、MRI画像は脳萎縮は進行した。
 4. 本研究班の「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」において貴重な症例と考えられる。

多発性硬化症再発予防薬関連進行性多巣性白質脳症 サーベランス

研究分担者: 国立病院機構医王病院 高橋和也



解説

1. 多発性硬化症は若年者に発症しやすい中枢神経系の自己免疫疾患であり患者数が増加している。
2. 近年再発予防薬が数種類開発されており有効性を認めているが、致死的な疾患であるPMLを発症する患者が特に日本人で多い傾向にある。
3. サーベランスに登録された多発性硬化症再発予防薬関連PMLの詳細を検討することでPML発症のリスク因子を特定する(H29,30年度)。
4. 今後の投薬適応基準を適正なものに変更すること(H31年度)でPML発症を抑制することができる。

[IV] 平成 29 年度活動狀況

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）
プリオントロフィー病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班

平成 29 年度 第 1 回 進行性多巣性白質脳症（PML）サーベイランス委員会

議事録

日時：平成 29 年 8 月 26 日（土）9：00～15：20

場所：がん・感染症センター都立駒込病院 本館 2 階 特別会議室 2
〒113-0021 東京都文京区本駒込 3 丁目 18 番 22 号

出席者：

PML サーベイランス委員会委員：山田正仁（「プリオントロフィー病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」研究代表者）、水澤英洋、三浦義治（委員長）、宍戸-原 由紀子、雪竹基弘、中道一生、鈴木忠樹、高橋健太、三條伸夫、伊崎祥子（野村恭一 代理）、阿江竜介、岸田修二、船田信顕、奴久妻聰一、原田雅史、高橋和也、浜口 毅

PML サーベイランス委員以外の研究協力者：中村好一（「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班」研究代表者）

陪席者：田中彰子（厚生労働省健康局難病対策課）、福井 亮（厚生労働省健康局難病対策課）

欠席者：西條政幸、野村恭一、澤 洋文、長嶋和郎

（敬称略、順不同）

議事

[1] 「プリオントロフィー病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」研究代表者挨拶（山田正仁）、「PML サーベイランス委員会」委員長挨拶（三浦義治）

「プリオントロフィー病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」研究代表の山田正仁および「PML サーベイランス委員会」委員長の三浦義治が挨拶を行った。特に、多発性硬化症に対する薬剤に関する進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy: PML）と診断された症例や疑われる症例が増加してきていることが報告された。

[2] 症例検討（座長：三浦義治）（参考資料 1）

E0130: definite PML（調査票未提出）（参考資料 2）

E0003: definite PML（参考資料 2）

E0083: definite PML（調査票未提出）（参考資料 3）

E0049: definite PML（参考資料 3）

E0097: definite PML（調査票未提出）（参考資料 3）

E0101: definite PML（参考資料 3）：産業医大に未染を問い合わせて炎症評価

E0127: PML 否定、肺腺癌脳転移（参考資料 3）

E0117: PML 否定、要追加情報（病理診断名）：小円形細胞増加。島根県立中央病院に問い合わせてグリアかリンパ球かを調べる

[3] 厚生労働省健康局難病対策課ご挨拶（田中彰子 課長補佐）

厚生労働省健康局難病対策課の田中彰子課長補佐よりご挨拶を頂いた。

[4] 症例検討（座長：三浦義治）（参考資料 1）

E0037: 診断保留、要追加情報(画像、抗 JCV 抗体価、病理所見とりよせ)

E0047: PML 否定、多発性硬化症疑い、要追加情報(画像の follow)

E0048: 診断保留、要追加情報(抗 JCV 抗体価、リンパ球数等の臨床情報)

E0058: PML 否定、多発性硬化症(参考資料 3): 脱髓性疾患(Granular mitosis クロイツフェルト細胞+)

E0090: definite PML(フィンゴリモド使用例)

E0108: PML 否定、脱髓性疾患: 脳幹部に脱髓が広がり死亡。解剖承諾とれず。(原先生コメント)

E0111: PML 否定、多発性硬化症

[5] 症例検討（座長：三浦義治）（参考資料 1）

E0022: definite PML、要追加情報(画像所見)(参考資料 3)

E0035: definite PML(参考資料 3)

E0056: PML 否定、脳炎疑い、要追加情報(臨床経過、病理所見)(参考資料 3): 病理または未染標本取り寄せ。

E0057: PML 否定、診断不明、要追加情報(病理レポート、所見)(参考資料 3): HE染色で肉芽形成あり。

E0034: definite PML: 病理見直し。

E0001: definite PML、要追加情報(病理レポート。所見)

E0008: possible PML(参考資料 3)

[6] PML サーベイランスについて（座長：三浦義治）

1. 痘学：阿江竜介先生（参考資料 4）

PML サーベイランスに関する今後の倫理面での対応と新しいサーベイランス調査票の改訂案について説明があった。

2. ウィルス病理：高橋健太先生、鈴木忠樹先生（参考資料 5）

国立感染症研究所における脳組織検体を用いた JC ウィルス検査について報告があった。

3. 神経病理：宍戸-原 由紀子先生（参考資料 6）

PML サーベイランスにおける診断支援システムの改善点、より正確な診断を行うために重要なと考えるポイントについて提案があった。

4. 脳脊髄液 JCV PCR 検査：中道一生先生

脳脊髄液 JCV DNA 検査は 2017 年度に入って 103 件で、全検体超高感度検査を行っており、40 件で陽性となっている。検査対象症例は 80 例で、そのうち陽性症例は 23 例、新規症例は 16 例であったと報告があった。

5. 今後の予定

2017 年 12 月 23 日土曜日に第 2 回 PML サーベイランス委員会が都立駒込病院で開催される予定であると連絡があった。

平成 29 年度プリオン病関係班等連絡会議

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）

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

厚生労働行政推進調査事業費 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

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班

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業

プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発班

Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP)

日 時：平成 29 年 10 月 21 日（土）15：00～16：00

場 所：Melbourne Brain Centre

出席者：水澤英洋、西田教行、岩崎 靖、八谷如美、小林篤史、堂浦克美、田中元雅、
堀内基広、塚本 忠、田村智英子、浜口 毅（敬称略、順不同）

[1] 当番議長からの挨拶（当番議長：水澤英洋）

本年の当番議長である「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班」研究代表者水澤英洋から挨拶があった。

[2] 各研究班から

① 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から（担当：浜口 毅）

当研究班は診療ガイドライン作成が使命であり、今年度より「プリオン病診療ガイドライン 2017」の改訂を始めて、最終的には「プリオン病診療ガイドライン 2020」を作成する予定である。今年度前半に、研究分担者の先生方から診療ガイドライン改訂についてのご意見を頂き、「プリオン病診療ガイドライン 2020」はクリニカルクエスチョン（CQ）方式で作成することとした。現在、CQ 案を作成しているところで、今年度の合同研究報告会で討議し、CQ を決定した後に、執筆作業が本格的に開始される予定である。

② 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班から（担当：水澤英洋）

プリオン病のサーベイランスは概ね順調に進んでいるが、悉皆性にまだ問題があり、繰り返しサーベイランス調査への協力をお願いし続けている。また、剖検率が低いことも問題で、現在も約 15%程度しか剖検が得られていない。欧米諸国では 70%近くを達成しており、わが国の診断精度が低いことが問題である。

「プリオン病感染予防ガイドライン」の改訂については、手術器具の洗浄、脳外科、歯科、眼科などといった様々な分野の専門家の力が必要で、厚生労働省から働きかけて頂いて、これらの専門家に協力して頂く体制を作らないといけない。先日、厚生労働省からガイドライン改訂について進めて良いと指示が出たので、今後進行していく予定である。

治験等のために、プリオン病の自然歴の調査をしているが、なかなか症例数が増えていなかった。そこで、今年度からプリオン病のサーベイランス調査と自然歴調査を統合したところ、これまで 3 年間で 64 例であったものが、半年で 160 例と 100 例の増加があった。期待通りに症例数は増えてきているが、研究費が十分ではない点が問題である。

プリオント病サーベイランス委員会時の冊子がかなり大きくなってきており、電子化することを考えているが、研究費が足りず今年度中の電子化は出来なかった。電子化は必要と考えており、来年度以降にできるように努力している。

③ プリオント病に対する低分子シャペロン治療薬の開発班から（担当：水澤英洋）

今年度は、マウスやサルを用いた動物実験を行うことになっており、ヒトの第1相、第2相試験は平成30年度から福岡大学で行う予定となっている。

[4] 共同研究プロジェクト

① プリオント病合同画像委員会から（担当：浜口 毅、塚本 忠）

金沢大学が中心となって、硬膜移植後CJD症例の頭部MRI画像の解析を行っているところである。またそれと関連して、孤発性CJD症例でプリオント蛋白遺伝子codon129多型がMMの症例で、視床病変を認める症例の特徴についても検討を行っている（浜口）。

岩手医科大学の佐々木先生の協力の下、MRI storage systemの構築を行っていたが、なかなかうまくいかなかった。そこで、国立精神・神経医療センターの画像storage systemを利用する方針に変更して、画像storage systemを作成する方向で動いている。また、脳波についても登録できるようなものにしたいと考えている（塚本）。

② JACOPから（担当：水澤英洋）

「②プリオント病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班から」のところで述べた通りで、今年度からプリオント病のサーベイランス調査と自然歴調査を統合したところ、それまで3年間で64例であったものが、半年で160例と100例の増加があった。期待通りに症例数は増えてきているが、研究費が十分ではない点が問題である。

[5] その他

プリオント病のサーベイランステータは積極的に活用して、研究を行って欲しい（水澤）。

[6] 今後の予定（現在判明分）

① 平成30年1月15日（月）、16日（火）

「プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」

「プリオント病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」

平成29年度 合同研究報告会（班会議）

② 平成30年2月8日（木） CJDサーベイランス委員会・JACOP運営委員会合同会議

CJDインシデント委員会

2月9日（金） CJDサーベイランス委員会・JACOP運営委員会合同会議

プリオント病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議

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）
プリオントロフィー病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班

平成 29 年度 第 2 回 進行性多巣性白質脳症（PML）サーベイランス委員会

議事録

日時：平成 29 年 12 月 23 日（土）9：00～17：00

場所：がん・感染症センター都立駒込病院 別館一階 講堂
〒113-0021 東京都文京区本駒込 3 丁目 18 番 22 号

出席者：

PML サーベイランス委員会委員：山田正仁（「プリオントロフィー病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」研究代表者）、水澤英洋、三浦義治（委員長）、宍戸-原 由紀子、雪竹基弘、西條政幸、中道一生、鈴木忠樹、高橋健太、三條伸夫、野村恭一、阿江竜介、岸田修二、船田信顯、奴久妻聰一、原田雅史、高橋和也、浜口 毅

PML サーベイランス委員以外の研究協力者：中村好一（「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班」研究代表者）

陪席者：中原 仁（慶應大学神経内科）、伊崎祥子（埼玉医科大学神経内科）、石井淳子（神戸市立医療センター中央市民病院神経内科）

欠席者：澤 洋文、長嶋和郎

（敬称略、順不同）

議事

[1] 「プリオントロフィー病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」研究代表者挨拶（山田正仁）、
「PML サーベイランス委員会」 委員長挨拶（三浦義治）

「プリオントロフィー病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」研究代表の山田正仁および「PML サーベイランス委員会」 委員長の三浦義治が挨拶を行った。特に、多発性硬化症に対する薬剤に関する進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy: PML）と診断された症例や疑われる症例が増加しており、PML サーベイランス委員会に登録される症例が増加してきていることが報告された。

[2] 症例検討（座長：三浦義治）（参考資料 1）

E0090: definite PML、フィンゴリモド関連 PML（参考資料 2）

E0195: 診断保留、フィンゴリモド使用例

E0119: PML 否定、遷延性脳脊髄炎の疑い

E0143: PML 否定、視神経脊髄炎関連疾患

E0153: 診断保留、調査票なし

[3] 症例検討（座長：三浦義治）（参考資料 1）

E0037: 診断保留、ナタリズマブ、フィンゴリモド使用例、要追加情報（病理所見）

E0047: PML 否定、フィンゴリモド使用例、多発性硬化症

E0048: PML 否定、フィンゴリモド、テクフィデラ使用例、多発性硬化症（非典型例）

E0058: PML 否定、フィンゴリモド使用例、tumefactive demyelinating disease

E0108: 診断保留、要追加情報(病理所見)

E0111: PML 否定、フィンゴリモド使用例、多発性硬化症

E0166: definite PML (臨床・画像診断基準 definite、病理診断基準 possible)(参考資料 3)

[4] 症例検討 (座長: 三浦義治) (参考資料 1)

E0183: definite PML (調査票を確認)(参考資料 3)

E0205: definite PML (臨床・画像診断基準 possible、病理診断基準 definite)、CSF JCV PCR 陰性(調査票では陽性となっているが記載間違い、PCR でわずかに反応が見られており再検のため新たな検体提出あり)(参考資料 3)

E0086: definite PML(参考資料 3)

E0036: possible PML(ガイドライン上は当てはまる状態が無い症例。臨床症状があり、脳脊髄液 PCR 陽性だが、頭部 MRI が非典型的で、他の疾患の可能性を除外出来ない)

E0038: definite PML

E0039: definite PML

E0042: 診断保留(要追加情報)

[5] 症例検討 (座長: 三浦義治) (参考資料 1)

E0061: 診断保留(要経過 follow)

E0076: PML 否定、EBV 感染症(CLIPPERS 症候群)

E0079: PML 否定、可逆性脳症疑い、要追加情報

E0080: 診断保留、要追加情報(病理所見)

[6] PML サーベイランスについて (座長: 三浦義治)

1. 脳脊髄液 JCV PCR 検査: 中道一生先生

脳脊髄液 JCV DNA 検査は 2017 年に 168 件を行い、全検体超高感度検査を行っており、68 件で陽性となっている。検査対象症例は 129 例で、そのうち陽性症例は 39 例、新規症例は 30 例であった。フィンゴリモド投与例は 7 例で検査され、そのうち 2 例が陽性であったと報告があった。

2. 神経病理: 宮戸-原 由紀子先生

HIV 関連 PML の診断は典型例が多いが、非 HIV 関連 PML は非典型例が多く、脳生検での診断は困難なことがしばしばある。免疫染色で陽性細胞が少なく、*in situ hybridization* でやっと診断できる場合もある。非 HIV 関連 PML は予後が良い例が多く、生検診断は非常に重要である。予後良好となる因子としては、1. ウィルス量が少ない、2. dot-shaped inclusions を認める、3. inflammatory reaction with balanced CD4/CD8 ratio を認めるなどが挙げられるという報告があった。

3. ウィルス病理: 高橋健太先生、鈴木忠樹先生 (参考資料 5)

国立感染症研究所における脳組織検体を用いた JC ウィルス検査について報告があり、今年度は 14 例の依頼があり、6 例が陽性であった。JC ウィルス陰性の症例のうち 3 例は、陰性の返事をするとその後連絡が取れなくなり、サーベイランス委員会にそれらの症例が登録されていない点が問題であると報告があった。

4. 疫学：阿江竜介先生

PML サーベイランスに関する今後の倫理面での対応と新しいサーベイランス調査票の改訂案について説明があった。現在の PML サーベイランスの倫理審査は今年度で一旦終了するため、平成 30 年度からの PML サーベイランス委員会に向けて、自治医科大学の倫理審査委員会で承認を受けるように準備を行っている。平成 30 年 3 月末までに倫理審査を終えて、4 月からは新たな調査票でサーベイランス調査が行えるようにしたいと考えていると報告があった。

5. 今後の予定

2018 年 1 月 16 日火曜日に第 3 回 PML サーベイランス委員会がアルカディア市ヶ谷で開催される予定であると連絡があった。

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)

プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班

厚生労働行政推進調査事業補助金
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

プリオント病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

平成 29 年度 合同研究報告会 プログラム・抄録集

日時：平成 30 年 1 月 15 日（月） 10：00～17：50
平成 30 年 1 月 16 日（火） 10：30～14：19

場所：アルカディア市ヶ谷 5 階 大雪
〒102-0073 東京都千代田区九段北 4-2-25
TEL:03-3261-9921, FAX:03-3261-7760

プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班
研究代表者 山田正仁

事務局：〒920-8640 石川県金沢市宝町 13-1
金沢大学大学院 脳老化・神経病態学（神経内科学）
TEL:076-265-2293, FAX:076-234-4253
E-mail: prion@med.kanazawa-u.ac.jp
<http://prion.umin.jp/index.html>

プリオント病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班
研究代表者 水澤英洋

事務局：〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
TEL:042-341-2711, FAX:042-346-1762
E-mail: prion-ncnp@ncnp.go.jp
<http://prion.umin.jp/index.html>

平成30年1月15日(月) 10:00~17:50

開始時間	演題番号	研究分担者	演題	演者
10:00		研究代表者 挨拶 (プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 山田正仁)		
10:05		研究代表者 挨拶 (プリオント病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 水澤英洋)		
10:10		厚生労働省健康局難病対策課／国立保健医療科学院(FA事務局)／日本医療研究開発機構(AMED) ご挨拶		
		I. プリオント病のサーベイランスと感染予防 Part 1 (10:25~11:05) 【プリオント病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班】		座長：中村好一
10:25	1-1	中村好一	サーベイランス結果に基づくわが国のプリオント病の実態	阿江竜介
10:35	1-2	金谷泰宏	プリオント病サーベイランスデータの管理・運用の研究	金谷泰宏
10:45	1-3	塙本忠	サーベイランスの諸課題、特に未回収問題とその対策について	塙本忠
10:55	1-4	水澤英洋	サーベイランス調査票・画像の電子化とストレージ、そのネットワーク化について	塙本忠
		II. プリオント病のサーベイランスと感染予防 Part 2 (11:05~11:35) 【プリオント病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班】		座長：田中章景
11:05	1-5	佐々木秀直	平成29年度 北海道地区のサーベイランス状況について	矢部一郎
11:15	1-6	青木正志	平成29年度 東北地方におけるプリオント病のサーベイランス状況	青木正志
11:25	1-7	田中章景	最近の神奈川、静岡、山梨3県のサーベイランス調査結果	岸田日帶
		III. プリオント病のサーベイランスと感染予防 Part 3 (11:35~12:15) 【プリオント病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班】		座長：村井弘之
11:35	1-8	阿部康二	中国四国地区におけるプリオント病サーベイランス	佐藤恒太
11:45	1-9	望月秀樹	Gerstmann-Sträussler-Scheinker病(GSS)症例の経験と今年度の近畿ブロックにおけるプリオント病サーベイランス状況	小仲邦
11:55	1-10	松下拓也	最近5年間の九州・山口・沖縄地区的プリオント病サーベイランス解析結果	松下拓也
12:05	1-11	村井弘之	P102L変異を有するGSSの臨床疫学的検討(続報)	村井弘之
12:15~13:15		昼食 * プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 研究者会議(プリオント分科会) * プリオント病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 研究者会議		
		IV. プリオント病のサーベイランスと感染予防 Part 4 (13:15~13:45) 【プリオント病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班】		座長：原田雅史
13:15	1-12	黒岩義之	本邦のCJDサーベイランスにおけるプリオント病の脳波診断(続報)	黒岩義之
13:25	1-13	原田雅史	3DASL法によるCJDにおける脳灌流異常にについて：弧発性と遺伝性の相違を含めて	原田雅史
13:35	1-14	山田正仁	プリオント蛋白遺伝子CJD129多型がMMで、脳波上周期性同期性放電を認めず、頭部MRI拡散強調像にて両側視床に高信号を認める弧発性または分類不能のCreutzfeldt-Jakob病の検討	浜口毅
		V. プリオント病のサーベイランスと感染予防 Part 5 (13:45~14:15) 【プリオント病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班】		座長：小野寺理
13:45	1-15	小野寺理	脳脊髄液バイオマーカーの解析におけるpreanalytical factorsの影響	春日健作
13:55	1-16	佐藤克也	プリオント病サーベイランスにおける、ヒトプリオント病の患者の脳液中のバイオマーカーと異常プリオント蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC法)の解析	佐藤克也
14:05	1-17	道勇学	RT-QUIC法偽陽性と考えられた症例の報告	安藤宏明
		VI. プリオント病のサーベイランスと感染予防 Part 6 (14:15~14:55) 【プリオント病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班】		座長：三條伸夫
14:15	1-18	北本哲之	サーベイランス遺伝子解析	北本哲之
14:25	1-19	村山繁雄	家族性CJD V180Iの臨床・画像・病理	坂下泰浩
14:35	1-20	三條伸夫	V180I PrP ^{Sc} の生化学的特徴	三條伸夫
14:45	1-21	田村智英子	遺伝性プリオント病の発症前診断について話し合う遺伝カウンセリングを実施した家族との面談事例から	田村智英子
		VII. プリオント病のサーベイランスと感染予防 Part 7 (14:55~15:25) 【プリオント病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班】		座長：齊藤延人
14:55	1-22	齊藤延人	プリオント病の二次感染リスク者のフォローアップに関する研究	齊藤延人
15:05	1-23	太組一朗	CJDインシデント調査困難事例への対応から考えるCJDインシデントリスク保有可能性者へのリスク周知方法の向上	太組一朗
15:15	1-24	桑田一夫	プリオント蛋白質の天然状態の異常化抑制作用	本田諒
15:25~15:40		休憩		
		VIII. プリオント病診療ガイドラインの改訂 Part 1 (15:40~16:32) 【プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班】		座長：岩崎靖
15:40	1-25	水澤英洋	プリオント病のサーベイランス・感染予防調査・研究報告：自然歴研究(JACOP)の推進	水澤英洋
15:53	1-26	坪井義夫	Gerstmann-Sträussler-Scheinker病と脊髄小脳変性症	坪井義夫
16:06	1-27	三條伸夫	下肢筋力低下を呈するGerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome P102L変異患者の臨床的特徴の検討	古川迪子
16:19	1-28	浜口毅	MM2皮質型弧発性Creutzfeldt-Jakob病の臨床診断基準案の提案	浜口毅

* プリオント病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班：発表時間 10分 (発表7分、質疑応答3分)
プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班：発表時間 13分 (発表9分、質疑応答4分)

(敬称略)

開始時間	演題番号	研究分担者	演題	演者
			IX. プリオント病診療ガイドラインの改訂 Part 2 (16:32~17:11) 【プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班】	座長： 高尾昌樹
16:32	1-29	西田教行	遺伝性ヒトプリオント病剖検時の各臓器におけるprion seeding activity	西田教行
16:45	1-30	佐々木真理	早期プリオント病のMRI拡散異常域定量化における解析除外領域の検討【診断基準の策定・改訂】	山下典生
16:58	1-31	北本哲之	医原性プリオント病である、硬膜移植後CJDと成長ホルモン製剤投与後CJDについて	北本哲之
			X. プリオント病診療ガイドラインの改訂 Part 3 (17:11~17:50) 【プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班】	座長： 坪井義夫
17:11	1-32	岩崎 靖	全経過10ヶ月のV180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病剖検例における臨床所見の検討	岩崎 靖
17:24	1-33	高尾昌樹	プリオント病の剖検率向上を目指した体制構築とプリオント病剖検リソースの確立	高尾昌樹
17:37	1-34	山田正仁	「プリオント病診療ガイドライン2020」クリニカルクエスチョン案の提案	浜口 毅
17:50 終了				

平成30年1月16日(火) 10:30~14:19

開始時間	演題番号	研究分担者	演題	演者
			XI. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)のサーベイランスと診療ガイドラインの改訂 Part 1 (10:30~11:09) 【プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班】	座長： 長谷川俊史
10:30	2-1	岡 明	亜急性硬化性全脳炎患者に関する疫学調査 サーベイランス2018	岡 明
10:43	2-2	野村恵子	亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン治療に関する全国調査	野村恵子
10:56	2-3	砂川富正	亜急性硬化性全脳炎(SSPE)の発生状況(続報) —特定疾患治療研究事業データの解析及びSSPE発生率の推定—	砂川富正
			XII. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)のサーベイランスと診療ガイドラインの改訂 Part 2 (11:09~11:48) 【プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班】	座長： 細矢光亮
11:09	2-4	長谷川俊史	亜急性硬化性全脳炎における髄液プロテオーム解析の試み(第2報)	松重武志
11:22	2-5	楠原浩一	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	楠原浩一
11:35	2-6	細矢光亮	「亜急性硬化性全脳炎(SSPE)診療ガイドライン2020」クリニカルクエスチョン(CQ)案の作成	細矢光亮
11:48~12:48			昼 食 * プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 研究者会議(SSPE分科会・PML分科会)	
			XIII. 進行性多巣性白質脳症(PML)のサーベイランスと診療ガイドラインの改訂 Part 1 (12:48~13:40) 【プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班】	座長： 西條政幸
12:48	2-7	三浦義治	本邦発症PML患者に対するサーベイランス調査(平成29年度)	三浦義治
13:01	2-8	西條政幸	日本における進行性多巣性白質脳症の実験室サーベイランスおよびその臨床的・疫学的特徴	中道一生
13:14	2-9	阿江竜介	本邦で発症したフィンゴリモド治療に起因するPML患者の発症頻度・第2報 —統計学的手法を用いた諸外国との比較—	阿江竜介
13:27	2-10	高橋和也	本邦発症フィンゴリモド関連PMLの臨床的特徴の検討	高橋和也
			XIV. 進行性多巣性白質脳症(PML)のサーベイランスと診療ガイドラインの改訂 Part 2 (13:40~14:19) 【プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班】	座長： 三浦義治
13:40	2-11	鈴木忠樹	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	高橋健太
13:53	2-12	宍戸-原 由紀子	進行性多巣性白質脳症の病理診断と、鑑別疾患:Punctate pattern -初期MRI所見に対応する病理像-	宍戸-原 由紀子
14:06	2-13	雪竹基弘	進行性多巣性白質脳症(PML)診療、1年間の進歩 - 薬剤関連PMLの情報および診療ガイドライン2020への提案 -	雪竹基弘
14:19 終了				

* プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班:発表時間 13分 (発表9分、質疑応答4分)

(敬称略)

平成 29 年度

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）

プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班

プリオント分科会研究分担者会議（平成 30 年 1 月 15 日（月））

議事録

1. 研究の概要について

研究代表者の山田より、「プリオント病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」と共同でプリオント病の疫学や発症の病態について調査研究を行い、臨床病態解明・早期診断・診断基準作成、治療法やケアの方法を開発するような研究を行い、3 年後の 2020 年に「プリオント病診療ガイドライン 2017」を改訂するという本研究班の研究の概要について説明があった。

2. 平成 29 年度の活動について

研究代表者の山田より、平成 29 年度のプリオント分科会の活動について以下の報告があった。

- 「プリオント病診療ガイドライン 2020」作成に向けて、「プリオント病診療ガイドライン 2017」の問題点とその解決法について研究分担者より意見を集めた（平成 29 年 8 月 31 日締め切り）
 - プリオント病関係班連絡会議を「プリオント病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」、「プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」、「プリオント病に対する低分子シヤペロン治療薬の開発班」、「Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP)」の合同で開催（平成 29 年 10 月 21 日、メルボルン）
 - 「プリオント病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」、「プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」の平成 29 年度合同研究報告会を開催（平成 30 年 1 月 15 日、16 日、東京）
 - プリオント分科会、研究分担者会議を開催（平成 30 年 1 月 15 日、東京）
3. 「プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」及び「プリオント病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」が共同で作成する「プリオント病診療ガイドライン 2020」作成について
- A. 「プリオント病診療ガイドライン 2020」作成のために、両班の研究分担者から集められた「プリオント病診療ガイドライン 2017」の問題点とその解決法について
- 研究代表者の山田より、「プリオント病診療ガイドライン 2020」作成のために、両班の研究分担者から集められた「プリオント病診療ガイドライン 2017」の問題点とその解決法について以下の意見があったことが紹介された。
- 「プリオント病診療ガイドライン 2020」と「プリオント病感染予防ガイドライン」は 1 冊にまとまっていた方が良い
 - 症状や検査についてもエビデンスベースのグレーディングをすべきである
 - 詳細版を作成すべきである
 - 正常型プリオント蛋白についても解説すべきである
 - クリニカルクエスチョン形式にすべきである

B. 「プリオント病診療ガイドライン 2020」作成の方針

研究代表者の山田より、「プリオント病診療ガイドライン 2020」作成について、以下のような方針が示された。

- Minds診療ガイドライン作成マニュアルVer. 2.0 (2016. 03. 15)に準拠し、クリニカルクエスチョン形式とする
- プリオン病診療を専門としない一般医師向けに作成する
- 科学的根拠に基づき、コンパクトに分かりやすく記載する

C. 「プリオン病診療ガイドライン 2020」作成のロードマップ案

研究代表者の山田より、「プリオン病診療ガイドライン 2020」作成のロードマップ案（表 1）の提案があり、承認が得られた。

表1 「プリオン病診療ガイドライン 2020」のロードマップ（案）

平成 29 年	
8 月	「改訂すべき問題点とその解決法」についての意見を集める
10 月	執筆要項作成、クリニカルクエスチョン(CQ)案を依頼
11 月	CQ 案締切
平成 30 年	
1 月	合同研究報告会で今後の作成ロードマップと CQ 案を討議し、その上で決定
2 月	執筆担当者に、原案執筆依頼
4 月	原案締切
5 月	原案を両班の研究分担者、研究協力者全員に送付し、コメントを頂く
6 月	コメント締切
7 月	編集会議、原案執筆者に改訂を依頼
9 月	改訂原稿の締切
10 月	改訂原稿を両班の研究分担者、研究協力者全員に送付し、コメントを頂く
12 月	コメント締切・原案執筆者に再改訂を依頼
平成 31 年	
2 月	再改訂原稿締切
4 月	ガイドライン暫定版作成
5 月	ガイドライン暫定版についてパブリックコメントを募集する
7 月	コメント締切、原案執筆者に最終改訂を依頼
8 月	最終改訂締切
9 月	日本神経学会、日本神経感染症学会による承認を依頼する
平成 32 年	
2 月	「プリオン病診療ガイドライン 2020」発行

平成 29 年度

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）

プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班

SSPE/PML 分科会研究分担者会議（平成 30 年 1 月 16 日（火））

議事録

SSPE 分科会

1. 研究の概要について

研究代表者の山田より、本研究班では亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の疫学や発症の病態について調査研究を行い、臨床病態解明・早期診断・診断基準作成、治療法やケアの方法を開発するような研究を行い、3 年後の 2020 年に「SSPE 診療ガイドライン 2017」を改訂するという本研究班の研究の概要について説明があった。

2. 平成 29 年度の活動について

研究代表者の山田より、平成 29 年度の SSPE 分科会の活動について以下の報告があった。

- ・ 「SSPE 診療ガイドライン 2020」作成に向けて、「SSPE 診療ガイドライン 2017」の問題点とその解決法について研究分担者より意見を集めた（平成 29 年 8 月 31 日締め切り）
- ・ 「プリオント病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」、「プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」の平成 29 年度合同研究報告会を開催（平成 30 年 1 月 15 日、16 日、東京）
- ・ SSPE 分科会・PML 分科会、研究分担者会議を開催（平成 30 年 1 月 16 日、東京）

3. 研究班として取り組むべき課題

研究代表者の山田より、研究班として今後 3 年間で取り組むべき課題として、「診断基準の作成、重症度分類の作成、診療ガイドラインの作成」と「全国サーベイランス調査等の疫学調査」の 2 つの課題があり、「SSPE 診療ガイドライン 2017」を改訂して、関係学会から承認を受けた上で、平成 31 年度中に「SSPE 診療ガイドライン 2020」を発刊し、サーベイランス調査や臨床個人調査票による疫学調査を継続していくことが示された。

4. 「SSPE 診療ガイドライン 2020」作成について

A. 「SSPE 診療ガイドライン 2020」作成のために、研究分担者から集められた「SSPE 診療ガイドライン 2017」の問題点とその解決法について

研究代表者の山田より、「SSPE 診療ガイドライン 2020」作成のために、研究分担者から集められた「SSPE 診療ガイドライン 2017」の問題点とその解決法について以下のような意見があったことが紹介された。

- ・ クリニカルクエスチョン形式にすべきである

B. 「SSPE 診療ガイドライン 2020」作成の方針

研究代表者の山田より、「SSPE 診療ガイドライン 2020」作成について、以下のような方針が示された。

- ・ エビデンスのある文献が少なく、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver. 2.0 (2016. 03. 15) に準拠したクリニカルクエスチョンを設定することは困難であるが、形式はクリニカルクエス

- チョン形式とし、治療の項についてはMinds診療ガイドライン作成マニュアルのエビデンスレベルや推奨グレードを用いて記載する
- SSPE 診療を専門としない一般医師向けに作成する
 - 科学的根拠に基づき、コンパクトに分かりやすく記載する

C. 「SSPE 診療ガイドライン 2020」作成のロードマップ案

研究代表者の山田より、「SSPE 診療ガイドライン 2020」作成のロードマップ案（表 1）の提案があり、承認が得られた。

PML 分科会

1. 研究の概要について

研究代表者の山田より、本研究班では進行性多巣性白質脳症（PML）の疫学や発症の病態について調査研究を行い、臨床病態解明・早期診断・診断基準作成、治療法やケアの方法を開発するような研究を行い、3 年後の 2020 年に「PML 診療ガイドライン 2017」を改訂するという本研究班の研究の概要について説明があった。

2. 平成 29 年度の活動について

研究代表者の山田より、平成 29 年度の PML 分科会の活動について以下の報告があった。

- 「PML 診療ガイドライン 2020」作成に向けて、「PML 診療ガイドライン 2017」の問題点とその解決法について研究分担者より意見を集めた（平成 29 年 8 月 31 日締め切り）
- 「平成 29 年度第 1 回 PML サーベイランス委員会」を開催（平成 29 年 8 月 26 日、東京）
- 「平成 29 年度第 2 回 PML サーベイランス委員会」を開催（平成 29 年 12 月 23 日、東京）
- 「プリオント病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」、「プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」の平成 29 年度合同研究報告会を開催（平成 30 年 1 月 15 日、16 日、東京）
- SSPE 分科会・PML 分科会、研究分担者会議を開催（平成 30 年 1 月 16 日、東京）
- 「平成 29 年度第 3 回 PML サーベイランス委員会」を開催（平成 30 年 11 月 16 日、東京）

3. 研究班として取り組むべき課題

研究代表者の山田より、研究班として今後 3 年間で取り組むべき課題として、「診断基準の作成、重症度分類の作成、診療ガイドラインの作成」と「全国サーベイランス調査等の疫学調査」の 2 つの課題があり、「PML 診療ガイドライン 2017」を改訂して、関係学会から承認を受けた上で、平成 31 年度中に「PML 診療ガイドライン 2020」を発刊し、PML サーベイランス委員会による疫学調査を継続していくことが示された。

4. 「PML 診療ガイドライン 2020」作成について

A. 「PML 診療ガイドライン 2020」作成のために、研究分担者から集められた「PML 診療ガイドライン 2017」の問題点とその解決法について

研究代表者の山田より、「PML 診療ガイドライン 2020」作成のために、研究分担者から集められた「SSPE 診療ガイドライン 2017」の問題点とその解決法について以下のような意見があったことが紹介された。

- 臨床の現場で実際に診断基準として使用することが想定されるので、現段階で臨床研究レベルの内容については参考所見程度に留めることが望ましい
- 脳生検が増えており、進行病変の病理所見の記載では脳生検の病理診断には不十分である

- 一般的で基本的、教科書的な記載を重視すべきである
- 特定の研究者の研究成果を偏って引用、強調することは避けるべきである
- クリニカルクエスチョン形式とすべきである

B. 「PML 診療ガイドライン 2020」作成の方針

研究代表者の山田より、「PML 診療ガイドライン 2020」作成について、以下のような方針が示された。

- エビデンスのある文献が少なく、Minds診療ガイドライン作成マニュアルVer. 2.0 (2016. 03. 15) に準拠したクリニカルクエスチョンを設定することは困難であるが、形式はクリニカルクエスチョン形式とし、治療の項についてはMinds診療ガイドライン作成マニュアルのエビデンスレベルや推奨グレードを用いて記載する
- 診療を専門としない一般医師向けに作成する
- 科学的根拠に基づき、コンパクトに分かりやすく記載する

C. 「PML 診療ガイドライン 2020」作成のロードマップ案

研究代表者の山田より、「PML 診療ガイドライン 2020」作成のロードマップ案（表 2）の提案があり、承認が得られた。

表1 「SSPE 診療ガイドライン 2020」のロードマップ（案）

平成 29 年	
8 月	「改訂すべき問題点とその解決法」についての意見を集める
10 月	執筆要項作成、クリニカルクエスチョン(CQ)案を依頼
11 月	CQ 案締切
平成 30 年	
1 月	合同研究報告会で今後の作成ロードマップと CQ 案を討議し、その上で決定
2 月	執筆担当者に、原案執筆依頼
4 月	原案締切
5 月	原案を研究分担者、研究協力者全員に送付し、コメントを頂く
6 月	コメント締切
7 月	編集会議、原案執筆者に改訂を依頼
9 月	改訂原稿の締切
10 月	改訂原稿を研究分担者、研究協力者全員に送付し、コメントを頂く
12 月	コメント締切・原案執筆者に再改訂を依頼
平成 31 年	
2 月	再改訂原稿締切
4 月	ガイドライン暫定版作成
5 月	ガイドライン暫定版についてパブリックコメントを募集する
7 月	コメント締切、原案執筆者に最終改訂を依頼
8 月	最終改訂締切
9 月	日本神経学会、日本小児神経学会、日本神経感染症学会、日本小児神経感染症学会による承認を依頼する
平成 32 年	
2 月	「SSPE 診療ガイドライン 2020」発行

表2 「PML 診療ガイドライン 2020」のロードマップ（案）

平成 29 年	
8月	「改訂すべき問題点とその解決法」についての意見を集める
10月	執筆要項作成、クリニカルクエスチョン(CQ)案を依頼
11月	CQ 案締切
平成 30 年	
1月	合同研究報告会で今後の作成ロードマップと CQ 案を討議し、その上で決定
2月	執筆担当者に、原案執筆依頼
4月	原案締切
5月	原案を研究分担者、研究協力者全員に送付し、コメントを頂く
6月	コメント締切
7月	編集会議、原案執筆者に改訂を依頼
9月	改訂原稿の締切
10月	改訂原稿を研究分担者、研究協力者全員に送付し、コメントを頂く
12月	コメント締切・原案執筆者に再改訂を依頼
平成 31 年	
2月	再改訂原稿締切
4月	ガイドライン暫定版作成
5月	ガイドライン暫定版についてパブリックコメントを募集する
7月	コメント締切、原案執筆者に最終改訂を依頼
8月	最終改訂締切
9月	日本神経学会、日本神経感染症学会による承認を依頼する
平成 32 年	
2月	「SSPE 診療ガイドライン 2020」発行

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）
プリオントロフィー病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班

平成 29 年度 第 3 回 進行性多巣性白質脳症（PML）サーベイランス委員会

議事録

日時：平成 30 年 1 月 16 日（火）15：00～17：00

場所：アルカディア市ヶ谷 5 階 大雪

〒102-0073 東京都千代田区九段北 4-2-25

出席者：

PML サーベイランス委員会委員：山田正仁（「プリオントロフィー病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」研究代表者）、水澤英洋、三浦義治（委員長）、西條政幸、宍戸-原 由紀子、雪竹基弘、阿江竜介、鈴木忠樹、原田雅史、三條伸夫、野村恭一、高橋和也、中道一生、高橋健太、奴久妻聰一、浜口 毅

陪席者：石井淳子（神戸市立医療センター中央市民病院神経内科）

欠席者：岸田修二、船田信顕、澤 洋文、長嶋和郎

（敬称略、順不同）

議事

- [1] 「プリオントロフィー病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」研究代表者挨拶（山田正仁）、
「PML サーベイランス委員会」 委員長挨拶（三浦義治）

「プリオントロフィー病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」研究代表の山田正仁および「PML サーベイランス委員会」 委員長の三浦義治が挨拶を行った。今回は、症例検討は緊急に行う必要があるものに限定し、残った時間で今後の PML サーベイランス委員会の運営方法について議論すると説明があった。

- [2] 症例検討（座長：三浦義治）（参考資料 1）

E0195: probable PML、フィンゴリモド関連 PML、症状が進行性でない

無症状の場合の発症時期をいつとするのが良いか？ → 診断出来た時期を発症時期とする。

- [3] 今後の PML サーベイランス委員会について（座長：三浦義治）

1. 新しい「進行性多巣性白質脳症（PML）サーベイランス患者調査票」案

新しい「進行性多巣性白質脳症（PML）サーベイランス患者調査票」の案が提示され（参考資料 2）、更なる改訂に向けて様々な意見が出た。それぞれの意見を集約し、改訂したものをメール等で PML サーベイランス委員に回し、新しい「進行性多巣性白質脳症（PML）サーベイランス患者調査票」として承認を得る予定となった（阿江竜介）。

2. PML サーベイランス委員会での患者調査の方法（参考資料 1、参考資料 3）

a. PML 疑い例の情報収集

現在の PML サーベイランス委員会では、国立感染症研究所での脳脊髄液 JCV DNA 検査依頼や脳病理標本を用いた病原体検査依頼、東京医科大学での脳病理標本の病理検査依頼、駒込病院の PML 情報センタ

一への問い合わせ、「プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」への問い合わせなどで、PML 疑い例についての情報を得ている。現時点では、指定難病を介した情報収集は行えていない。PML 疑い例の情報が入ると、PML サーベイランス委員会事務局から主治医にPML サーベイランス調査の同意書が送り、同意の取得をお願いしている。2年間で約 230 例の PML 疑い例の情報を得たが、PML サーベイランスの同意が得られた症例は約 80 例と少ない。

→国立感染症研究所や東京医科大学での検査を受け付ける時に、同時に PML サーベイランス調査の同意をお願いすることは出来ないか？

現在でも業務量が非常に多い状態であり、検査を受け付ける際に PML サーベイランス調査の同意を得る作業を行うことは不可能である。

b. PML 疑い例の調査

現在は、全ての症例について、PML サーベイランス委員会の三浦委員長が主治医とやり取りをして調査を行っている。しかし、症例数も多く全ての症例の調査を行うことは不可能であり、今後は患者が受診している医療機関の所在地によって担当サーベイランス委員を決めて、そのサーベイランス委員が症例の調査を行うこととする。今後、PML サーベイランス委員会事務局が、「プリオント病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」と相談しながら地域のサーベイランスの人選を行っていくことになった。

地域のサーベイランス委員は、主治医と連絡を取りながら、臨床症候、血液・脳脊髄液検査所見、画像所見、脳脊髄液 JCV DNA 検査所見、脳病理所見などの情報を収集し、PML サーベイランス委員会で症例提示を行う。PML サーベイランス委員会では、その症例提示に基づいて議論を行い、PML サーベイランス委員会としての結論を出すことになった。

c. PML サーベイランス委員会での結論を主治医に連絡する方法

PML サーベイランス委員会で結論が出た症例については、疫学担当の PML サーベイランス委員である自治医科大学の阿江委員が主治医にその結論を送る。PML サーベイランス委員会で結論が出なかった症例(診断保留)については、地域のサーベイランス委員から主治医に結論を連絡し、更なる情報の収集を行うことになった。

PML サーベイランス委員会での結論を主治医が参考にできるが、それを診断として採用するかは主治医の判断であり責任であることが確認された。また、PML サーベイランス委員の先生方はそれぞれの所属施設で検査用検体を受け付け、報告書を出している(脳脊髄液 JCV DNA 検査、脳病理標本を用いた病原体検査、脳病理検査等)が、それらの報告書作成はそれぞれ先生方の活動であり、PML サーベイランス委員会の活動ではなく、PML サーベイランス委員会では、サーベイランスの同意が得られた例についてこれらの結果を症例検討に利用し、判定等を議論することが確認された。

→脳生検が行われた症例については、主治医は結論を急いでいる場合があり、年に 2-3 回しか行われない PML サーベイランス委員会を待つことが出来ない場合があるがどうすれば良いか？

PML サーベイランス委員会による判定結果が緊急に必要な場合は、PML サーベイランス委員会委員長に相談して、緊急サーベイランス委員会を開催してもらうことを考えると良い。

[V] 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Lionnet A, Leclair-Visonneau L, Neunlist M, Murayama S, Takao M, Adler CH, Derkinderen P, Beach TG	Does Parkinson's disease start in the gut?	Acta Neuropathol	135	1-12	2018
Fernández-Borges N, Espinosa JC, Marín-Moreno A, Aguilar-Calvo P, Asante EA, Kitamoto T, Mohri S, Andréoletti O, Torres JM	Protective effect of val ₁₂₉ -PrP against bovine spongiform encephalopathy but not variant Creutzfeldt-Jakob disease.	Emerg Infect Dis	23	1522-1530	2017
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	2017
Ishibashi K, Miura Y, Imamura A, Toyohara J, Ishii K	Microglial activation on 11C-CB184 PET in a patient with cerebellar ataxia associated with HIV infection.	Clin Nucl Med	43	e82-e84	2018
Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T	Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene.	Biochem Biophys Res Commun	496	1055-1061	2018
Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M	Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation.	Prion	12	54-62	2018
Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y, Hoshino K, Kawabata Y, Mimuro M, Yoshida M	Gastrostomy in patients with prion disease.	Prion	11	186-194	2017
Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T	An autopsy-verified case of steroid-responsive encephalopathy with convulsion and a false-positive result from the real-time quaking-induced conversion assay.	Prion	11	284-292	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hayashi Y, Yamada M, Kimura A, Asano T, Satoh K, Kitamoto T, Yoneda M, Inuzuka T	Clinical findings of a probable case of MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with antibodies to anti-N-terminus of α -enolase.	Prion	11	454-464	2017
Ishibashi K, Miura Y, Toyohara J, Ishii K, Ishiwata K	Comparison of imaging using ^{11}C -ITMM and ^{18}F -FDG for the detection of cerebellar ataxia.	J Neurol Sci	375	97-102	2017
Munesue Y, Shimazaki T, Qi Z, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Kobayashi A	Development of a quick bioassay for the evaluation of transmission properties of acquired prion diseases.	Neurosci Lett	668	43-47	2018
Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M	An autopsied case of MM1 + MM2-cortical with thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with hyperintensities on diffusion-weighted MRI before clinical onset.	Neuropathology	37	78-85	2017
Iwasaki Y	Creutzfeldt-Jakob disease.	Neuropathology	37	174-188	2017
Iwasaki Y, Saito Y, Aiba I, Kobayashi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M	An autopsied case of MV2K + C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with widespread cerebral cortical involvement and Kuru plaques.	Neuropathology	37	214-248	2017
Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M	MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with 1-month total disease duration and early pathologic indicators.	Neuropathology	37	420-425	2017
Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M	An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting with pathological laughing and an exaggerated startle reaction.	Neuropathology	37	575-581	2017
Ishibashi K, Miura Y, Wagatsuma K, Ishiwata K, Ishii K	Changes in brain amyloid- β accumulation after donepezil administration.	J Clin Neurosci	45	328-329	2017
Ohyagi M, Ishibashi S, Ohkubo T, Kobayashi Z, Emoto H, Kiyosawa M, Mizusawa H, Yokota T	Subacute supranuclear palsy in anti-hu paraneoplastic encephalitis.	Can J Neuro Sci	44	444-446	2017
Ishibashi K, Miura Y, Matsumura K, Kanemasa Y, Nakamichi K, Saito M, Toyohara J, Ishii K	PET imaging of ^{18}F -FDG, ^{11}C -methionine, ^{11}C -flumazenil, and ^{11}C -4DST in progressive multifocal leukoencephalopathy: a case report.	Intern Med	56	1219-1223	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishii J, Shishido-Hara Y, Kawamoto M, Fujiwara S, Funatsu T, Imai Y, Nakamichi K, Saijo M, Kohara N	Punctate MRI pattern in a patient with systemic lupus erythematosus demonstrates an early sign of progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinicopathological study.	Intern Med			In press
Ikeda J, Matsushima A, Ishii W, Goto T, Takahashi K, Nakamichi K, Saijo M, Sekijima Y, Ikeda SI	Brain biopsy is more reliable than the DNA test for JC virus in cerebrospinal fluid for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy.	Intern Med	56	1231-1234	2017
Araki W, Hattori K, Kanemaru K, Yokoi Y, Omachi Y, Takao H, Sakata M, Yoshida S, Tsukamoto T, Murata M, Saito Y, Kunugi H, Goto Y, Nagaoka U, Nagao M, Komori T, Arima K, Ishi K, Murayama S, Matsuda H, Tachimori H, Arai YM, Mizusawa H	Re-evaluation of soluble APP- α and APP- β in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for early diagnosis of dementia disorders.	Biomarker Research	5	28	2017
Takeuchi A, Kobayashi A, Morita M, Kitamoto T	Application of protein misfolding cyclic amplification for the rapid diagnosis of acquired Creutzfeldt-Jakob disease.	Med Res Arch	5	1-11	2017
Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H	Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease.	Handb Clin Neurol			In press
Cali I, Cohen ML, Haïk S, Parchi P, Giaccone G, Collins SJ, Kofskey D, Wang H, McLean CA, Brandel JP, Privat N, Sazdovitch V, Duyckaerts C, Kitamoto T, Belay ED, Maddox RA, Tagliavini F, Pocchiari M, Leschek E, Appleby BS, Safar JG, Schonberger LB, Gambetti P	Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with amyloid- β pathology: an international study.	Acta Neuropathol Commun	6	5	2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishiyama S, Misu T, Shishido-Hara Y, Nakamichi K, Saijo M, Takai Y, Takei K, Yamamoto N, Kuroda H, Saito R, Watanabe M, Tominaga T, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M	Fingolimod-associated PML with mild IRIS in MS.	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	5	e415	2018
Yukitake M	Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A comprehensive review.	Clin Exp Neuroimm			In press
Higuma M, Sanjo N, Mitoma H, Yoneyama M, Yokota T	Whole-day gait monitoring in patients with Alzheimer's disease: a relationship between attention and gait cycle.	J Alzheimers Dis Re	1	1-8	2017
Yokote H, Kamata T, Sanjo N, Yokota T	Serum retinol levels are associated with brain volume loss in patients with multiple sclerosis.	Mult Scler J Exp Transl Clin	3	2552173 1772968 8	2017
Niino M, Fukazawa T, Kira J, Okuno T, Mori M, Sanjo N, Ohashi T, Fukaura H, Fujimori J, Shimizu Y, Mifune N, Miyazaki Y, Takahashi E, Kikuchi S, Langdon D, Benedict RHB, Matsui M	Validation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis in Japan.	Mult Scler J Exp Transl Clin	3	2552173 1774897 2	2017
濱口 賀, 山田正仁	クロイツフェルト・ヤコブ病	薬局	68	772-776	2017
濱口 賀, 山田正仁	プリオント病	Neuroinfection	22	94-100	2017
濱口 賀, 山田正仁	獲得性プリオント病	Pharma Medica	35	27-32	2017
山田正仁	医原性 Creutzfeldt-Jakob 病におけるプリオント及びプリオント様タンパク質の伝播	Neuroinfection	22	1-5	2017
岩崎 靖	クロイツフェルト・ヤコブ病	老年精神医学雑誌	29	189-197	2018
坪井義夫, 藤岡伸助	プリオント病の治療	Pharma Medica	35	55-58	2017
三浦義治	PML の新規薬物療法	神経内科	87	384-389	2017
三浦義治, 岸田修二	進行性多巣性白質脳症	Clinical Neuroscience	36	119-121	2018
高橋健太, 鈴木忠樹, 片野晴隆, 長谷川秀樹	PML の脳生検の診断的価値	神経内科	87	377-383	2017

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
伊藤陽子, 三條伸夫	遺伝性プリオノ病	Pharma Medica	35	21-25	2017
三條伸夫	Creutzfeldt-Jakob 病	内科	120	263-266	2017
三條伸夫, 宍戸-原由紀子, 三浦義治	PML の基礎疾患の多様性：医原性を含めて	神経内科	87	365-371	2017
平田浩聖, 永田哲也, 三條伸夫, 横田隆徳	認知症に対する新規治療法の開発：タウを標的にした分子標的治療薬を中心に	Dementia Japan	31	361-369	2017
伊崎祥子, 田中 覚, 田島孝士, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 長谷川秀樹, 野村恭一	特発性 CD4+リンパ球減少症と関連しメフロキンが有効で、変異型ウイルスを証明した小脳・脳幹型進行性多巣性白質脳症の1剖検例	Neuroinfection	22	162-168	2017

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Satoh K, Atarashi R, Nishida N	Real-Time quaking-induced conversion for diagnosis of Prion disease.	Victoria A Lawson	Prions Methods and Protocols	Springer	USA	2017	305-310
濱口 豪, 山田正仁	プリオノ病	浦上克哉, 北村 伸, 小川敏英	図説 神経機能解剖テキスト	文光堂	東京	2017	154-156
濱口 豪, 山田正仁	プリオノ病	山田正仁	認知症診療実 践ハンドブック	中外医学社	東京	2017	324-333
濱口 豪, 山田正仁	プリオノ病にはど のような疾患があ り、どのくらいの頻 度でみられるので すか？	鈴木則宏, 亀井 聰	神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経 感染症	中外医学社	東京	2017	255-262
濱口 豪, 山田正仁	Case approach 家族 性 Creutzfeldt-Jakob 病症例	鈴木則宏, 亀井 聰	神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経 感染症	中外医学社	東京	2017	274-276
山田正仁	プリオノ病	日本感染症 学会	感染症専門医 テキスト：第 I部 解説編 改訂第2版	南江堂	東京	2017	1229- 1236

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
塚本 忠, 水澤英洋	プリオント病	猿田享男, 北村惣一郎	私の治療 2017-18 年度 版	日本時事新 報社	東京	2017	628-630
塚本 忠, 水澤英洋	Creutzfeldt-Jakob 病 はどのように診断 するのですか？	亀井 聰	神経内科 Clinical Questions & Pearls 神経感 染症	中外医学社	東京	2017	263-270
三浦義治	進行性多巣性白質 脳症	猿田享男, 北村惣一郎	1336 専門家 による私の治 療 2017-20 年 度版	日本医事新 報社	東京	2017	630-632
三浦義治, 岸田修二	HIV 感染症における 中枢神経系感染症 にはどんな疾患が あり、どのような治 療をするのでしょ うか？	亀井 聰, 鈴木則宏	神経内科 Clinical questions and pearls: 神経 感染症	中外医学社	東京	2017	218-226
三浦義治	プリオント病, 遅発性 ウイルス感染症	水澤英洋, 山口修平, 園生雅弘	神経疾患 最 新の治療 2018-2020	南江堂	東京	2017	143-150
三浦義治	進行性多巣性白質 脳症の診断と治療	鈴木則宏, 荒木信夫, 宇川儀一, 桑原 聰, 塩川芳昭	Annual Review 神経 2018	中外医学社	東京	2018	126-135
三條伸夫	排尿障害・排便障害 (尿失禁・便失禁を 含む) の治療はどう するのでしょうか	吉良潤一, 鈴木則宏	神経内科 Clinical Questions & Pearls: 中枢 脱髓性疾患	中外医学社	東京	2018	390-394

[VI] 研究班名簿

平成 29 年度プリオントロウ病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班名簿

区分	氏名	所属	役職名
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
研究分担者	水澤 英洋	国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター	理事長
	西田 教行	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染分子解析学分野	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
	齊藤 延人	東京大学脳神経外科	教授
	岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所	准教授
	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
	坪井 義夫	福岡大学医学部神経内科学教室	教授
	北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野	教授
	濱口 豊	金沢大学附属病院神経内科	講師
	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
	宍戸-原 由紀子	東京医科大学人体病理学分野	准教授

区分	氏名	所属	役職名
研究分担者	雪竹 基弘	佐賀中部病院神経内科	部長
	阿江 竜介	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門	講師
	鈴木 忠樹	国立感染症研究所感染病理部第四室	室長
	三條 伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経病態学（神経内科）	プロジェクト教授
	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
	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
研究協力者	中道 一生	国立感染症研究所ウイルス第一部	主任研究員
	高橋 健太	国立感染症研究所感染病理部第四室	研究員
	岸田 修二	成田富里徳洲会病院神経内科	医師
	澤 洋文	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター 分子病態・診断部門	教授
	長嶋 和郎	北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野	名誉教授
	奴久妻聰一	神戸市環境保健研究所感染症部	副部長