

厚生労働科学研究費補助金 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

平成 29～令和元年度 総合研究報告書

研究代表者 山田正仁

令和 2 (2020) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金 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

平成 29～令和元年度 総合研究報告書

The 2017-2019 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

令和 2 (2020) 年 3 月  
March, 2020

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（脳神経内科学）  
Department of Neurology and Neurobiology of Aging,  
Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences

# 目 次

## 〔I〕 総合研究報告

|   |     |
|---|-----|
| 平成 29～令和元年度総合研究報告書 .....  | 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<br>研究代表者 山田正仁<br>金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）                 |     |
| 資料 平成 29 年度 総括研究報告書 .....   | 27  |
| 平成 30 年度 総括研究報告書 .....  | 43  |
| 令和元年度 総括研究報告書 .....   | 59  |
| プリオン病診療ガイドライン 2020 .....  | 79  |
| 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis : SSPE)<br>診療ガイドライン 2020 .....       | 131 |
| 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)<br>診療ガイドライン 2020 ..... | 179 |

## 〔II〕 研究分担者ごとの総合研究報告

|   |     |
|---|-----|
| 1. プリオン病診療ガイドラインの作成 .....                             | 239 |
| 山田正仁 金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）                         |     |
| 2. プリオン病のサーベイランス・感染予防に関する調査・研究の報告, JACOP の推進 .....    | 251 |
| 水澤英洋 国立精神・神経医療研究センター・理事長                              |     |
| 3. プリオン病患者の髄液中のバイオマーカーの検討<br>および消化管組織のプリオン活性の検討 ..... | 259 |
| 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                       |     |
| 4. 拡散強調画像によるプリオン病早期病変の診断能向上に関する研究 .....               | 263 |
| 佐々木真理 岩手医科大学医歯薬総合研究所                                  |     |
| 5. プリオン病の二次感染予防に関する研究 .....                           | 265 |
| 齊藤延人 東京大学医学部附属病院                                      |     |
| 6. クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床経過の検討 .....                        | 267 |
| 岩崎 靖 愛知医科大学 加齢医科学研究所                                  |     |
| 7. プリオン病の剖検率向上を目指した体制構築とプリオン病剖検リソースの確立 .....          | 275 |
| 高尾昌樹 埼玉医科大学医学部（国際医療センター）                              |     |

|  |     |
|--|-----|
| 8. Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病の集積地域である九州の臨床疫学調査.....          | 279 |
| 坪井義夫 福岡大学・医学部  |     |
| 9. 医原性プリオン病と FFI プリオンの研究.....                                      | 281 |
| 北本哲之 東北大学大学院医学系研究科   |     |
| 10. 新しい MM2 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案作成.....                | 287 |
| 濱口 毅 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学 (脳神経内科)                                |     |
| 11. 亜急性硬化性全脳炎における髄液麻疹抗体 EIA 価の検討.....                              | 295 |
| 細矢光亮 公立大学法人福島県立医科大学医学部小児科学講座                                       |     |
| 12. 亜急性硬化性全脳炎における髄液麻疹抗体価による診断基準の改善.....                            | 301 |
| 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                                      |     |
| 13. SSPE 発症における宿主側要因の解明.....                                       | 307 |
| 楠原浩一 産業医科大学小児科   |     |
| 14. 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<br>及び亜急性硬化性全脳炎の患者レジストリに関する研究..... | 311 |
| 野村恵子 熊本大学病院小児科   |     |
| 15. 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.....                           | 313 |
| 岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学  |     |
| 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                                       |     |
| 16. 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<br>およびその臨床的・疫学的特徴.....             | 321 |
| 西條政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部   |     |
| 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-令和元年度).....                 | 327 |
| 三浦義治 東京都立駒込病院脳神経内科   |     |
| 18. 進行性多巣性白質脳症 (PML) 診療, 1 年間の進歩<br>(平成 29-令和元年度総合研究報告).....       | 333 |
| 雪竹基弘 国際医療福祉大学福岡保健医療学部医学検査学科  |     |
| 19. サーベイランス結果に基づく本邦の進行性多巣性白質脳症の疫学.....                             | 341 |
| 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. 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.....                          | 347 |
| 鈴木忠樹 国立感染症研究所感染病理部   |     |

|   |     |
|---|-----|
| 21. 多巣性白質脳症（PML）を含む遅発性ウイルス感染症の像診断の向上に関する研究..... | 349 |
| 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                   |     |
| 22. PML のサーベイランスと予後予測因子の解明 .....                | 351 |
| 三條伸夫    東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野                     |     |
| 23. 薬剤関連進行性多巣性白質脳症の治療.....                      | 357 |
| 野村恭一    埼玉医科大学総合医療センター神経内科                      |     |
| 24. フィンゴリモド関連 PML リスク要因の検討 .....                | 359 |
| 高橋和也    国立病院機構医王病院                              |     |
| <br>  |     |
| [Ⅲ] 研究成果の刊行に関する一覧表.....                         | 361 |
| <br>  |     |
| [Ⅳ] 研究班名簿.....                                  | 375 |

## [ I ] 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
平成 29～令和元年度 総合研究報告書

## プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究

研究代表者 山田正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(脳神経内科学) 教授

**研究要旨** プリオン病、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)、進行性多巣性白質脳症(PML)について、疫学・臨床病態の解明に基づき診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの作成・整備することを目的に調査研究を実施し以下の成果を得た：

**I. プリオン病**：プリオン病サーベイランスデータの検討、二次感染リスクのある症例の抽出・監視、剖検率向上のためのシステム構築等を継続した。プリオン病コンソーシアム(JACOP)におけるプリオン病自然歴登録を推進し、サーベイランス調査と統合することでより充実した臨床疫学調査を目指した。MRI 拡散強調画像(DWI)による診断能向上、プリオン病剖検体制の整備による診断精度の向上などを報告した。『プリオン病診療ガイドライン 2020』を発刊した。

**II. SSPE**：2018年に新たな全国疫学調査を行い、66名のSSPE患者を報告した。その中で、前回の2012年以降の発症者は7名であった。診断・治療法最適化のために患者レジストリの作成、麻疹ウイルス抗体価測定法の比較等を行った。『亜急性硬化性全脳炎(SSPE)診療ガイドライン 2020』を発刊した。

**III. PML**：PMLサーベイランス調査を継続し、137例のPML疑い例を検討し、77例をPMLと診断した。それらを含むPML症例を診断・調査し、わが国における本症の背景疾患、臨床的特徴等に関する最新情報を得た。『PML診療ガイドライン 2020』を発刊した。

### 研究分担者

|       |   |          |                            |
|-------|---|----------|----------------------------|
| 水澤英洋  | 国立精神・神経医療研究センター<br>理事長                    | 長谷川俊史    | 山口大学大学院医学系研究科小児<br>科学講座 教授 |
| 西田教行  | 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科<br>感染分子解析学 教授            | 楠原浩一     | 産業医科大学医学部小児科学講座<br>教授      |
| 佐々木真理 | 岩手医科大学医歯薬総合研究所<br>超高磁場MRI 診断・病態研究部門<br>教授 | 野村恵子     | 熊本大学医学部附属病院小児科<br>助教       |
| 齊藤延人  | 東京大学医学部附属病院脳神経外科<br>教授                    | 岡 明      | 東京大学大学院医学系研究科小児<br>科学 教授   |
| 岩崎 靖  | 愛知医科大学加齢医科学研究所<br>准教授                     | 遠藤文香     | 岡山大学病院小児神経科 講師             |
| 高尾昌樹  | 埼玉医科大学国際医療センター<br>神経内科・脳卒中内科 教授           | 鈴木保宏     | 大阪府立母子医療センター小児神<br>経科 主任部長 |
| 坪井義夫  | 福岡大学医学部神経内科学教室<br>教授                      | 砂川富正     | 国立感染症研究所感染症疫学セン<br>ター 室長   |
| 北本哲之  | 東北大学大学院医学系研究科 教授                          | 西條政幸     | 国立感染症研究所ウイルス第一部<br>部長      |
| 濱口 毅  | 金沢大学附属病院脳神経内科 講師                          | 三浦義治     | 東京都立駒込病院脳神経内科<br>医長        |
| 細矢光亮  | 福島県立医科大学医学部小児科学<br>講座 教授                  | 穴戸-原 由紀子 | 東京医科大学人体病理学分野<br>准教授       |

|      |   |
|------|---|
| 船田信顕 | 東京都立駒込病院病理科<br>非常勤医師                              |
| 雪竹基弘 | 国際医療福祉大学福岡保健医療学<br>部医学検査学科 特任准教授                  |
| 阿江竜介 | 自治医科大学地域医療学センター<br>公衆衛生学 講師                       |
| 鈴木忠樹 | 国立感染症研究所感染病理部 部長                                  |
| 原田雅史 | 徳島大学大学院医歯薬学研究部<br>放射線医学分野 教授                      |
| 三條伸夫 | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合<br>研究科脳神経病態学分野(神経内科)<br>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<br>内科 教授                         |
| 高橋和也 | 国立病院機構医王病院統括診療部<br>統括診療部長                         |

## A. 研究目的

プリオン病、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)、進行性多巣性白質脳症(PML)について、疫学・臨床病態の解明に基づき診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの作成・整備することを目的とする。

プリオン病は人獣共通感染症であり、牛海綿状脳症からの感染である変異型 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)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 年に初めて変異型 CJD(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、我が国のプリオン病の疫学・臨床病態の解明に基づく診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの作成・整備を行う。

SSPE については、わが国は先進国中で唯一の麻疹流行国であり 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、神経細胞における麻疹ウイルス(MV)の持続感染機序は未だ不明で

ある。本研究により、我が国の SSPE の疫学・臨床病態の解明に基づく診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの作成・整備を行う。

PML は 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、臨床病態の解明に基づく診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの作成・整備を行う。

## B. 研究方法

疾患それぞれに設置した分科会により、サーベイランス及び臨床研究を推進し世界最高水準のデータベースを構築し、臨床病態の解明に基づく診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの作成・整備を行う。各分科会の計画は以下の通りである。

### I. プリオン病：

#### 1) プリオン病のサーベイランスと臨床病態：

「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究」指定班(水澤)と連携し、サーベイランス委員会、インシデント委員会により、発症動向調査、2 次感染予防活動を行うと共に、サーベイランスデータ、検体を病態解明、診断法開発等に活用する(山田、濱口、水澤、齊藤、坪井)。

#### 2) プリオン病の診断基準についての研究：

MRI 拡散強調画像(DWI)を用いた定量評価法の精度と汎用性の向上を試みた。まず、独自の解析対象領域マスクングを用い、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。次いで、これまで開発してきた拡散異常域自動定量化手法の各モジュール(解剖学的標準化、領域分割/抽出、信号ムラ補正、信号値規格化、非線形変換、解析対象領域マスクング、差分抽出)を連携させ、単一実行ファイルとした。さらに、DICOM データの読み込み・受信、拡散強調画像の自動識別などの機能を公開ツールを用いて実装しパッケージ化した(佐々木)。孤発性プリオン病 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。脳脊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)を行った。また孤発性プリオン病患者 4 症例と遺伝性プリオン 2 症例の消化管組



織のプリオン活性を測定した。孤発性 CJD 患者から作成した 10%脳乳剤(BH)をヒト化プリオンタンパクノックインマウスに接種し終末期に解剖した。マウスの半脳はパラフィン包埋して組織切片を、残りの半脳からは BH を作成した。脳組織切片は脱パラ後、組織からタンパクを抽出し、RT-QUIC 法で PrP<sup>Sc</sup>を検出した。DTT (200mM)と SDS (2%)を含む溶液に組織を入れて、99°C、500 rpm で 60 分振盪することでパラフィン切片からタンパク質を抽出し、この条件を基に RT-QUIC 法に適したタンパク抽出条件を検討した(西田)。硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (dCJD) プラーク型は、プリオンタンパク質 (PrP) 遺伝子コドン 129 がメチオニン(M)ホモ接合体、プロテアーゼ抵抗性 PrP が intermediate タイプ(タイプ i)、脳の Kuru 斑を特徴とし (MMiK)、その病型を呈することは獲得性プリオン病である可能性が報告されている。そこで、これまで我が国の CJD サーベイランス委員会で孤発性 CJD または分類不能の CJD と診断されている症例の臨床像を脳外科手術歴の有無によって分けて比較を行い、脳外科手術歴を有する症例の中の非典型例について解析し、MMiK 型と同様の臨床症候を持つ医原性 CJD 症例が含まれている可能性について検討した(山田)。dCJD 症例の頭部 MRI DWI を用いて、移植部位と DWI の異常信号を呈した部位との関連および dCJD のタイプ別における画像所見の相違について検討した(山田)。1999 年 4 月から 2019 年 9 月までに CJD サーベイランス委員会に登録された、プリオン蛋白遺伝子や脳の異常プリオン蛋白のタイプ、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 254 例のプリオン病確実例(MM2 皮質型 sCJD 9 例、MM2 視床型 10 例を含む)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病否定例 607 例を対象とした(濱口)。剖検数の増加を目指すことを目標として、可能な範囲での剖検を継続し、その体制を確立した。プリオン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も継続した。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抗体以外の抗体による組織診断精度を確立した(高尾)。

### 3) プリオン病の重症度及び治療法最適化についての研究 :

無動性無言状態に至る前に死亡した V180I CJD 自験例について、神経所見、臨床経過、画像所見を検討し、病理所見と比較した。V180I CJD の発症早期の病態について、以前の検討結果も加えて考察した(岩崎)。当施設で病理学的検索を施行したプリオン病症例で、PrP 遺伝子解析およびプロテアーゼ抵抗性 PrP (PrP<sup>Sc</sup>)のウエスタンブロット解析も施行した連続 100 例において、患者背景、臨床所見、各解析結果を後方視的に検討した(岩崎)。無動性無言状態で長期延命した MM1 型孤発性 CJD 自験例について、神経所見、臨床経過、画像所見を経時的に観察し、PrP 遺伝子および PrP<sup>Sc</sup>のウエスタンブロット解析結果、病理学的所見も加えて検討し、CJD における対症療法の効果、生存期間に影響する因子についても、以前の検討結果を加えて考察した(岩崎)。

### 4) プリオン病の診療ガイドライン改訂のための研究 :

硬膜移植後 CJD の 30%を占める V2 プリオン感染に関して従来からの消毒法が有効か否かを検討するため、サルペトリエール病院から、hGH-CJD と診断された 5 症例の凍結脳を手に入れた。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。それらを用いて感染実験を行った(北本)。さらに、わが国で剖検された視床型 CJD10 例に関して組織学的検討を加え、そのうち 3 症例の感染実験を行った(北本)。ガイドラインを完成し Web 上で公開及び冊子として発刊した(プリオン分科会全員)。

## II. SSPE :

### 1) SSPE のサーベイランスと臨床病態 :

亜急性硬化性全脳炎(SSPE)患者に関する疫学調査として、全国の神経内科および小児神経の医療機関を対象に、郵送によるサーベイランス調査を実施した。一次調査では、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、患者数と新規発症患者の調査を行った。二次調査として SSPE 患者を診療していると回答があった全国の小児科・小児神経科医療機関、神経内

科医療機関合計 55 施設のうち 2 次調査にご同意した 50 施設(患者数 62 名)に郵送にて依頼しその回答内容を解析した。調査内容は指定難病の臨床個人調査票に該当する内容(ADL、生活状況、検査結果、治療など)に準じた内容を依頼した(岡、鈴木、吉永、野村、遠藤)。特定疾患治療研究事業による SSPE 臨床調査個人票の分析、沖縄における麻疹罹患患者からの SSPE 発症に関する調査を行った(砂川)。調査用紙を作成し、熊本大学大学院生命科学研究部での倫理委員会の審査で承認を得、SSPE に対して新規にリバビリン治療を実施した施設に、転帰、現在の治療状況、予防接種歴、麻疹罹患歴、発症時期と初発症状、診断時期と症状・病期(Jabbour 分類による)・検査結果、治療開始時期と症状・病期・検査結果、リバビリン治療を開始した経緯、倫理委員会承認の経緯、リバビリン投与方法、脳脊髄液中リバビリン濃度、症状・病期の経過と検査結果の推移、治療効果、治療経過中に見られた有害事象、有害事象に影響を及ぼした他の要因、併用薬、その他について調査を行った。患者レジストリの作成については、既存のレジストリについて調査を行い、亜急性硬化性全脳炎の患者レジストリについて登録方法を検討し、必要書類を作成した(野村)。

## 2) SSPE の診断基準についての研究 :

平成 30 年度は「SSPE サーベイランス 2007」の個人調査票による 1979 年から 2006 年に発症した SSPE 患者情報 118 例の内、SSPE 診断時に脳脊髄液麻疹 EIA 価を測定していた 10 例、福島県立医科大でリバビリン・インターフェロン  $\alpha$  脳室内持続輸注療法中の SSPE 患者 3 例(初診時 3 検体、経過中 58 検体)、2000 年から 2017 年に株式会社エスアールエル(以下、S 社)に脳脊髄液麻疹 EIA 価測定を依頼された検体を検討した。平成 31 年度(令和元年度)は福島県立医科大で治療した SSPE 患者 3 例の初診時 3 組、経過中 56 組の脳脊髄液および血清検体と、1990 年から 2019 年まで S 社で同一日に血清と脳脊髄液の麻疹 EIA 価測定を依頼された 2,618 組、5,236 検体の脳脊髄液血清抗体比を検討した(細矢)。SSPE 群 30 名、および疾患対照群 30 名を対象として、脳脊髄液麻疹抗体価は酵素抗体法(Enzyme immunoassay: EIA)法、赤血球凝集抑制法(Hemagglutination inhibition: HI)、中和反応

(Neutralization test: NT)を用いて測定し、相関、感度および特異度について検討した。またトルコ共和国では SSPE の診断に Medizinische Labordiagnostika AG (Euroimmun, Germany) の ELISA kit が使用されており、あわせて検討した(長谷川)。

## 3) SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究:

SSPE 発症の宿主側要因を解明するために、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)。診療ガイドラインの改訂作業を進めた(SSPE 分科会全員)。

## III. PML :

### 1) PML のサーベイランスと臨床病態 :

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駒込事務局を中心に事務局症例登録して情報収集を行い、さらに自治医科大学公衆衛生学部門登録データ解析部門にて解析を行う登録システムである(三浦、西條、雪竹、阿江、鈴木、船田、原田、三條、高橋、野村、濱口)。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た(西條)。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い、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診断を行った(鈴木)。

### 2) PML の診療ガイドライン改訂のための研究:

各施設から収集したサーベイランス症例では、DICOM の個人情報情報を削除して、データベースに集積して閲覧できるシステムを構築した。自験例の 5 症例に、サーベイランスにおける確定症例も追加して解析を行った。多施設における画像評価では、視覚的評価を優先して、画像所見をまとめた。自験例では ADC や CBF 値も含めた定量画像も利用して、経時的変化を含めて評価を行った(原田)。Disease modifying drugs (DMD) 治療を行っている多発性硬化症の症例

における薬剤関連 PML の発生頻度について明らかとすることを目的として、DMD を含む薬剤関連 PML について症例報告、文献レビューを行い、DMD による再発予防治療を行っている多発性硬化症の症例における薬剤関連 PML の発生頻度、それにかかわる臨床的特徴について検討した(野村)。一般にフィンゴリモド(FTY)関連 PML は 2 年以上の長期処方例に生じやすいとされているが、FTY によるリンパ球サブセットの変動は主に投与初期について検討されている。今回、長期処方例でのリンパ球サブセットの変動を文献と比較検討を行った。さらに、多発性硬化症(MS)の疾患修飾薬(DMD)である FTY 関連 PML が報告された 2016 年の DMD 処方状況と 2019 年時点の DMD 処方状況を比較検討することで 2018 年以降本邦において FTY 関連 PML の発症が認められていない原因を明らかにした(高橋)。PML の診断・治療に関する論文を中心に検索を行い PML 診療に関する最新の知見を収集した(雪竹)。診療ガイドラインの改訂作業を進めた(PML 分科会全員)。

#### (倫理面への配慮)

本研究は臨床研究、疫学研究、ヒトゲノム・遺伝子解析研究等を含み感染性疾患を扱うため、当該倫理指針を遵守し、所属施設の倫理審査委員会の承認の上、患者(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に十分留意して実施する。

### C. 研究結果

#### I. プリオン病：

##### 1) プリオン病のサーベイランスと臨床病態：

1999 年 4 月より実施しているクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)サーベイランス調査は、2020 年 1 月現在 7,483 件の登録を得、同年 2 月 8 日までに 3,755 人をプリオン病と診断し、各病型の発生数や分布を調査分析するなど、わが国のプリオン病の発生の実態解明に大きく寄与している。このサーベイランスに加え、2013 年よりプリオン病の治験・臨床研究を実施することを旨としたオールジャパン体制でのコンソーシアムである JACOP (Japanese Consortium of Prion Disease)を設立・運営しており、プリオン病と診断された患者の自然歴を調査している。

JACOP への登録症例数を増やすために全国の神経内科専門医・医療機関に向けて複数回のダイレクトメールを送付するなど様々な努力をしたが、登録症例数の増加に結びついていないと言えなかった。2016 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、2020 年 3 月現在の累積で 1,000 名を超えている。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。また、2018 年度はサーベイランス委員会での紙資料を減量するため、また今後の調査票の電子化データベースに役立てるために、クラウド上に調査票を保管し、サーベイランス委員会をペーパーレスで行う取り組みを開始し、2019 年 2 月からの委員会はペーパーレスで施行している。

平成29年度～令和元年度は新規インシデント可能性事案が8件あったが、その内、7件は、調査して委員会協議を行い、インシデント症例ではないと判断した。新規のインシデント事案が1件あり、現地調査を行った。この症例は、CJD 症例に対して発症後に慢性硬膜下血腫の手術を行った事例が報告された。当該病院に関して、手術器具の滅菌条件の確認が行われたが、感染予防ガイドラインに準拠していない箇所を認めた。従って、本事例は、インシデント事例と判断し、当該病院の訪問調査を行った。継続して、フォローアップ支援の対応中である。

日本における GSS 家系の居住地は九州に偏在し特に北部九州(佐賀・福岡)および南部九州(鹿児島、宮崎)に2大集積地があることが判明した。解析した GSS の遺伝子変異はすべて P102L であったが、地域別で分けた場合に北部九州群と南部九州群は臨床症状がやや異なり、検査所見は類似し、九州外の GSS は九州内に比べて罹病期間が短く小脳性運動失調以外の初発症状が多く、さらに脳脊髄液総タウ濃度が高い傾向にあり、遺伝的背景がそれぞれ異なる可

能性がある。九州におけるGSSの初期診断は脊髄小脳変性症であることが多く、診断の啓蒙が必要である。

## 2) プリオン病の診断基準についての研究：

DWIを初診時に撮像した早期の孤発性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1.5 Tesla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。今まで我々が開発・最適化してきた、解剖学的標準化法、領域分割/抽出法、信号ムラ補正法、信号値規格化法、非線形変換による重ね合わせ法、差分抽出法、可視化法などの一連の処理に加え、新たにアーティファクト除外を目的とした解析対象領域テンプレートマスキングを開発し、コンパイルして単一実行ファイルを生成するとともに、DICOMデータの読み込み・受信、拡散強調画像の自動識別などの機能を公開ツールを用いて実装し、汎用パッケージ化した。上記パッケージを用いて孤発性CJD患者、健常者の種々のDICOMデータを解析し、良好な定量解析結果を平易に取得可能かどうか検証した。独自の種々の画像処理法と公開ツールによるパイプラインを単一実行ファイルにコンパイルしたパッケージを用いることで、プリオン病早期病変およびその経時変化の高精度かつ平易な定量評価を実現することができた。

平成28年度までにサーベイランス委員会において孤発性プリオン病と診断されたのは533例、非プリオン病が621例で脳脊髄液中のバイオマーカーの14-3-3についてELISA法の感度は78.7%、タウ蛋白は75.4%、RT-QUIC法が70.1%であった。剖検時の主要臓器では、腎臓、肝臓等にも脳の1万分の1程度の活性が見られた。また消化管は食道から大腸までいずれも活性を認めた。シード活性の定量的に評価においてはendpoint RT-QUIC法では $n=8$ 以上のサンプルデータをもとに算出すべきことがわかった。またパラフィン包埋検体からもRT-QUIC法にてプリオン活性を調べることに成功した。

‘孤発性Creutzfeldt-Jakob病’と診断されている症例の中に医原性Creutzfeldt-Jakob病症例が含まれている可能性についての検討では、2016年2月までにCJDサーベイランス委員会に孤発

性CJD(確実例、ほぼ確実例)として登録された1,162例と脳外科手術歴があり硬膜移植の有無が不明なため分類不能のCJDと診断された3例を対象とした。1,165例中36例に脳外科手術歴を認めたが、36例中9例はCJD発症前1年以内または発症後の脳外科手術例で、今回の検討からは除外した。脳外科手術歴のある症例とない症例の2群の比較では、性別、CJD発症年齢、コドン129多型、CJDの罹病期間(CJD発症から無動無言または死亡までの期間)、脳脊髄液14-3-3蛋白陽性率、脳脊髄液タウ蛋白陽性率(cut off 1200 pg/ml)に有意差を認めなかったが、脳波上の周期性同期性放電(PSD)は脳外科手術歴のある症例の81.5%(22例/27例)にみられ、脳外科手術歴のない症例の94.2%(1,057例/1,122例)と比較して有意に低かった( $p=0.021$ )。脳外科手術歴がありPSDを認めない5例中全例のコドン129多型はMet/Metであった。脳外科手術歴のある非典型例5例中病理解剖をされている症例は3例あり、1例はMM2視床型、1例はMM2皮質型であったが、1例はプラークを伴うMMiK症例であった。MMiK型の症例は頭部MRI拡散強調画像(DWI)にて両側視床に高信号を認めた。病理解剖されていない2例中1例にも頭部MRI DWIにて両側視床に高信号を認める症例が存在した。脳外科手術歴のない症例では、1,122例中4例にコドン129MMで両側視床に高信号病変を認めた。

dCJD の頭部 MRI 拡散強調画像の検討では、1999年4月より2018年2月までにdCJDと判定された症例は96例であった。移植部位に関する情報とDWI画像を収集できた11例について解析を行った。8例は非プラーク型で、3例はプラーク型であった。11例(男性7例、女性4例)の発症時年齢は41歳(中央値)(分布:26-76歳)、移植時年齢は19(10-53)歳、移植から発症までは22(16-29)年であった。発症からDWI撮影までは3(1-22)ヶ月であった。非プラーク型では発症後2.5(1-5)ヶ月で初回の頭部MRIが撮影された。大脳皮質や基底核にDWI高信号が認められ、7例で移植された側とDWI高信号が優位であった側が一致していた。視床に高信号を認めた症例はなかった。経時的なMRIでは、急速に両側の大脳皮質や基底核に高信号の拡大する所見が認められた。プラーク型では発症後10(7-24)ヶ月で初回の頭部MRIが撮影さ

れ、非プラーク型の症例よりも有意に遅かった ( $p=0.012$ )。1 例では帯状回や基底核、視床に高信号が認められたが、1 例では基底核のみで、1 例では初回の画像で明らかな高信号は認められなかった。プラーク型の経時的画像では異常信号は視床や基底核に局限していた。

WHOまたはEU診断基準では、MM2C sCJD 9 例中4例、MM2T sCJD 10 例中8例は存命中に sCJDと診断出来なかった。他の病型のsCJDと比較すると、MM2C sCJDは罹病期間が長く、頭部MRIの拡散強調画像(DWI)で大脳皮質のみに高信号を認める例が多かった。MM2T sCJDも罹病期間が長く、脳波、脳脊髄液、頭部MRIともにプリオン病で見られる異常所見を認めなかった。MM1+2C/MV1+2C sCJDは、脳波、脳脊髄液、頭部MRIにおいて他の病型のsCJDとほぼ同等の頻度でプリオン病診断で使用している異常所見を認めた。MM2C sCJDの新しい診断基準として、1.進行性の認知症、2.PrP遺伝子に変異がなく、コドン129多型がMM、3.頭部MRI拡散強調画像で大脳皮質のみに高信号を認める、4.発症6ヶ月後の時点で、a.ミオクローヌス、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、頭部MRIが行われなかったMM2T sCJD1例を除く今回検討した全症例(全861例：MM2C sCJD 9 例、MM2C sCJD以外 852例)に適用したところ、MM2皮質型の診断感度88.9%、特異度98.5%であった。

3年間の研究終了時点で、凍結脳組織を含むプリオン病のリソースは67例となった。研究班3年の期間で、平成29年度5例、平成30年度5例、平成31年度(10月18日時点)9例のプリオン病の病理解剖を行った。他院での解剖例の診断支援をした。病理診断の技術的な面は、抗プリオン抗体3F4(109-112)と12F10抗体(144-152)をルーチンで行い、病理標本の質的面も安定した。分子生物学的検索を東北大学(北本博士)で行い、病型を確認した。療養型施設等からも病理解剖同意を取得できるようになった。ご遺体の搬送による病理解剖は、静岡、茨城からの依頼も増加した。今後、病理解剖を担当することが決定した施設もある。網膜の採取もほぼ全例で施行した。平成30年度に施行した、医師を除く多職種に対するプリオン病の教育講演の内容に対す

る自由記載のアンケートをテキストマイニングの手法(KH Coder、樋口耕一)を用いて解析した。プリオン病は感染するといった漠然としたとらえ方をされていることが多いことがわかるが、同時に、病理解剖の重要性への理解も深まった。職種による捉えかたの違いも明らかである。

### 3) プリオン病の重症度及び治療法最適化についての研究：

無動性無言状態に至る前に死亡した V180I CJD 自験例は、死亡時 87 歳女性でプリオン病の家族歴はなかった。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・拡散強調像(diffusion-weighted image: DWI)で大脳皮質に高信号を認め、同部位は T2 強調像と FLAIR 像では淡い高信号と腫脹像を呈していた。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(periodic synchronous discharge: PSD)は認めなかった。発症 9 ヶ月後には、DWI 高信号はより広範囲、高輝度となっていたが、後頭葉内側面は保たれていた。次第に経口摂取量が減少し、無動性無言状態に至る前に全経過 10 ヶ月で衰弱により死亡した。脳重は 1,050g。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。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。組織学的には大脳皮質に広範な海綿状変化を認めたが、グリオーシスや肥胖性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。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。中心前回は比較的保たれ、Betz 巨細胞はよく残存していた。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。固有海馬、海馬支脚にはほとんど海綿状変化を認めなかったが、海馬傍回に移行すると高度の海綿状変化を認めた。基底核領域では被殻や尾状核に、視床領域では前核や内側核に、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

なかった。脳幹にも著変はなく、下オリーブ核は保たれていた。抗 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ス型沈着を極めて軽度に認めた。PrP 遺伝子解析でバリン(Val)からイソロイシン(Ile)への点変異を認め、codon129 多型は Met/Met、codon219 多型は Glu/Glu を示した。PrP<sup>Sc</sup> のウエスタンブロット解析では、V180I CJD に特徴的な所見を認めた。

病理学的検索を施行したプリオン病症例で、PrP 遺伝子解析およびプロテアーゼ抵抗性 PrP(PrP<sup>Sc</sup>)のウエスタンブロット解析も施行した連続100例の内訳は、男性が52例、女性が48例だった。最も若い発症例は32歳発症のMM2-視床型孤発性CJD例、最も高齢の発症例は89歳発症のMM1型孤発性CJD例で、平均は68.1歳だった。全経過は平均18.2ヵ月で、最も経過が短かったのは1ヵ月のMM1型孤発性CJD例、最も経過が長かったのは120ヵ月の Gerstmann-Sträussler-Scheinker病(GSS)例だった。平均脳重は1,021.3gで、最も重かったのは1,770gのプラーク型硬膜移植後CJD例、最も軽かったのは590gのMM1型孤発性CJD例だった。孤発性CJDは83例で、発症年齢は平均68.5歳だった。遺伝性CJDは10例(V180I変異 7例、M232R変異 3例)で、発症年齢は59歳から86歳、平均74.2歳だった。硬膜移植後CJDは5例で、プラーク型が1例、非プラーク型が4例で、発症年齢は38歳から75歳、平均56.2歳だった。GSS例は2例ともP102L変異で、発症年齢は46歳と54歳だった。コドン129多型はMet/Metが96例、Met/Valが4例(孤発性CJD 2例、V180I変異CJD 2例)だった。Met/Val多型を有するV180I変異遺伝性CJD例では、2例ともV180I変異とVal多型は異なるアリル上に存在していた。コドン219多型は99例がGlu/Gluで、GSSの1例がGlu/Lysだった(P102L変異とLys多型は異なるアリル上に存在)。PrP<sup>Sc</sup>のウエスタンブロット解析は、基本的に前頭葉または側頭葉の1カ所のみから施行していた。孤発性CJD 83例においては、Type 1 PrP<sup>Sc</sup>のみ検出された例が59例、Type 1 PrP<sup>Sc</sup> と Type 2 PrP<sup>Sc</sup>の両方が検出された例が18例(Type 1 PrP<sup>Sc</sup> > Type 2 PrP<sup>Sc</sup>が12例、Type 1 PrP<sup>Sc</sup> = 2 Type 2 PrP<sup>Sc</sup>が2例、Type 1 PrP<sup>Sc</sup> < Type 2 PrP<sup>Sc</sup>が4例)、Type 2 PrP<sup>Sc</sup>のみ検出された例が5例、Intermediate(19-20kDa)-type PrP<sup>Sc</sup>が検出された例が1例だった。孤発性CJDはMM型が大部分を

占め、病理学的にも1型PrPと2型PrPの混在例(MM1+2型)が多数存在した。ウエスタンブロット解析でtype 1 PrP<sup>Sc</sup>と判定されても、病理学的にtype 1 PrPとtype 2 PrPが混在している症例がしばしば存在していた。MV1型とMV2型は各1例で、MV2型例はMV2C+K型に分類された。ApoE遺伝子多型はE2/E3が7例、E2/E4が3例、E3/E3が71例、E3/E4が18例、E4/E4が1例で、E4アリルを保有している症例は22例だった。

無動性無言状態で長期延命した MM1 型孤発性 CJD 自験例は、死亡時 51 歳の男性。48 歳時に精神症状で発症し、急速進行性の認知機能障害を呈した。発症 1 ヶ月後にはミオクローヌス、PSD、DWI で大脳皮質・線条体に高信号を認め、CJD が疑われた。脳脊髄液の総タウ蛋白、14-3-3 蛋白、RT-QuIC (real-time quaking-induced conversion)はいずれも陽性だった。PrP 遺伝子解析では変異を認めず、コドン129多型はMet/Met、コドン219多型はGlu/Gluだった。DWIでの高信号域は、経過とともに拡大、進展、消退し、MRI上は次第に白質病変が出現し、脳萎縮が進行した。発症2ヵ月で無動性無言状態に至ってからは、経管栄養が施行され、胃瘻造設後は安定した全身状態が2年以上続いた。頸部後屈、四肢屈曲拘縮肢位を呈し、中枢性呼吸不全のため全経過30ヵ月で死亡した。末期まで対光反射、嚥下反射、咳嗽反射は保たれていた。脳重は960g。肉眼的に大脳皮質・白質、線条体、視床内側核、小脳皮質・白質は高度の萎縮を呈していたが、淡蒼球や視床外側核、固有海馬、小脳歯状核の萎縮は目立たなかった。脳幹部は橋底部の萎縮と錐体路変性が見られたが、全体的には萎縮は相対的に軽かった。組織学的には、大脳新皮質には広範なグリオシスと高度の神経細胞脱落を認め、肥胖性アストロサイトの増生が強く、深層にinflated neuronを認めた。線条体、視床内側核の変性も強かったが、淡蒼球、視床外側核は比較的保たれていた。固有海馬から海馬支脚には海綿状変化を認めるものの、グリオシスは軽く、神経細胞脱落は明らかでなかった。大脳白質は広範に髄鞘淡明化、グリオシス、粗鬆化を呈していた。脳幹部では、橋核の神経細胞脱落とグリオシス、大脳脚、橋縦束、延髄錐体の髄鞘淡明化とマクロファージの出現が高度だった。小脳は分子層の萎

縮、顆粒細胞層の脱落が高度であったが、プルキンエ細胞、歯状核は比較的保たれていた。小脳白質の髄鞘淡明化も認められたが、歯状核門は保たれる傾向があった。免疫染色では、大脳皮質、基底核、視床に加え、小脳では皮質、歯状核に、脳幹では黒質や上丘、橋核、下オリーブ核にシナプス型 PrP 沈着を認めた。PrP<sup>Sc</sup> のウエスタンブロット解析では 1 型 PrP を認めた。

#### 4) プリオン病診療ガイドライン改訂のための研究 :

hGH-CJD 剖検脳の感染実験の結果は、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 マウスも Ki-129V/V より常に遅れた潜伏期間を示している。また、末梢ルートでは圧倒的に VV2 プリオンの感染が成立しやすいことを示すデータであった。視床型 CJD 剖検脳を用いた感染実験では、感染実験に使用した 3 例は、いずれの症例もヒト型ノックインマウスには感染が成立しなかった。また、視床型 CJD が FFI の孤発性と呼ばれるように、典型的 FFI と同様に全ての症例で Ki-ChM に感染が成立した。

『プリオン病診療ガイドライン 2020』を作成し、令和 2 年 3 月に完成版を冊子体で出版し、更にホームページ上に公表した (<http://prion.umin.jp/>)。

## II. SSPE :

### 1) SSPE のサーベイランスと臨床病態 :

一次調査では患者数と新規発症患者の調査を行ったが、把握することができた全国の患者総数は 66 名で、本研究班による過去の調査結果と比較して漸減傾向にあることが示された。一方で患者の平均年齢は 29 歳であり、罹病期間の長期化と、平均年齢の上昇が認められた。新規発症については、2012 年以降の新規発症は 7 名であり、依然として SSPE の発症が持続している状況であった。二次調査として患者を現在診療している 55 施設に郵送による調査を実施し、現時点で 21 施設 40 名分の回答があった。これまでに回答のあった 40 名の患者のうち、一部に病期がⅡ期の比較的安定した患者がいることが明らかとなったが、残りの患者についてはⅢ期かⅣ期であり、特にⅣ期の進行した病期の

患者が多かった。胃瘻からの経管栄養や気管切開、人工呼吸などの医療的ケアを要する要介護の状態の患者が多く、半数を占める在宅の患者では介護負担が大きいことが示唆された。抗ウイルス治療としては、イノシンプラノブクスの内服治療は継続できている患者がほとんどであったが、インターフェロン髄注およびリバビリン脳室内投与については継続している患者は少なく、今後有効性の高い SSPE ウイルスに特異的な治療法の開発が必要と考えられた。

特定疾患治療研究事業のもとの医療受給者証を所持している SSPE 症例を対象とした疫学的分析では、SSPE は 1998 年度から特定疾患治療研究事業による医療費受給の対象となり、2001 年度から当該事業において臨床調査個人票(以下、個人票)の内容を自治体が入力し、このデータが厚生労働省に送られるシステムが開始(2003 年度から本格的に実施)されており、本研究では、この個人票データにより、SSPE の疫学および療養状況、臨床情報等を把握し、主に、様式が現在の方式と同じである 2003 年度以降分に絞って解析を行ってきた。2018 末時点で 2015 年の更新例(2014 年は 14 例、2013 年は 36 例)、新規症例の登録について、情報の集計作業が行われていなかったことを確認した。

沖縄県内で把握出来ている SSPE 患者(1994～2005 年発症)15 名のうち、麻疹罹患年が分かっている 14 名について、1986～2005 年 10 年間全体の推計麻疹患者数 63,108 名(95%信頼区間 18,754～111,915 名)のうち、流行時(年)である 1990 年の流行では 16,500 人の推計麻疹患者数に対して SSPE の発症が 9 人(麻疹罹患 1,833 人に SSPE 1 人の発症)、1993 年の流行では同様に麻疹罹患 12,000 人に SSPE 1 人の発症と分析された。

平成 31 年 4 月～令和 2 年 1 月の期間に、SSPE の患者の新規発症は確認できなかった。SSPE の患者レジストリについては、研究参加への同意書(患者用、主治医用)と患者登録用紙(新規用、更新用)を作成し、当研究班で承認を得てから、レジストリのサイトを開設し、学会や地域の医師会、患者会などで周知するという手続きが必要と考えられた。実際の新規登録方法としては、研究参加への同意

書と新規患者登録用紙をレジストリのサイトからダウンロードし、記入の上、患者が事務局へ簡易書留で送付する。事務局は患者の個人情報を匿名化してデータを登録する。また更新方法としては、年 1 回、事務局より登録済み患者宛に更新のためのお知らせを出し、患者が更新用患者登録用紙に記入の上、事務局へ簡易書留で送付する。事務局は患者の個人情報を匿名化してデータを登録する。これにより、個人情報の保護に務める。登録用紙の内容としては、氏名、住所、電話番号、メールアドレス、生年月日、性別、麻疹罹患年齢・麻疹の重症度、予防接種歴、亜急性硬化性全脳炎発症年齢、初発症状、診断確定時の年齢・症状・病期・検査結果、治療内容、現在の症状・病期・検査結果などとした。

## 2) SSPE の診断基準についての研究：

平成 30 年度の解析において、サーベイランスの SSPE 診断時および福島県立医科大学にて加療の患児の初診時の脳脊髄液麻疹 EIA 価は全て 12 以上であった。福島県立医科大学にて加療した SSPE 患者の経過中の脳脊髄液麻疹 EIA 価はすべて 10 以上であった。S 社に依頼の脳脊髄液麻疹 EIA 価は、S 社基準により 54.3%が陰性、13.4%が判定保留、32.3%が陽性であった。さらに陽性例のうち 10.8%が 12 以上であった。平成 31 年度の解析において、福島県立医科大学でフォローした SSPE3 例のうち初診時の 3 組では脳脊髄液血清抗体比が 0.07 以上、脳脊髄液麻疹 EIA 価が 12.8 以上であった。経過中も全ての脳脊髄液麻疹 EIA 価が 10 以上であったのに対し、S 社検体で脳脊髄液麻疹 EIA 価 10 以上は 45 検体(1.7%, 45/2618)と少数であった。治療中を含む経過中の 56 組では脳脊髄液血清抗体比 0.05 以上は 54/56 組(96.4%)、0.04 以上は 56/56 組(100%)であった。S 社に依頼されたのべ 2618 組のうち EIA 価が確定した 951 組(36.3%)の脳脊髄液血清抗体比は 0.04 以上 0.05 未満で最少 39 組(1.5%)となり、0.05 以上は 94 組(3.6%)であった。

脳脊髄液麻疹抗体価は EIA 法において SSPE 群では検出感度未満 1 名、境界域 1 名、上限以上 24 名、疾患対照群では検出感度未満 28 名、境界域 2 名、HI 法において SSPE 群では検出感度未満 2 名、疾患対照群では検出感度未満 30 名、

NT 法において SSPE 群では検出感度未満 1 名、疾患対照群では検出感度未満 30 名であった。いずれの検査法間でも強い正の相関を示した。EIA 法では SSPE 群の多くは測定上限を超える高値だったが、陰性～境界域が少数おり、臨床経過により再検査が必要と考えられた。また SSPE で境界域を示す症例が含まれていたため、脳脊髄液 IgG が上昇する疾患の偽陽性に注意してカットオフ値を決定する必要があると考えた。また臨床経過から SSPE 診断が確定している群 15 名および疾患対照群 34 名で CSQ<sub>rel</sub>を検討した。SSPE 群は全例 CSQ<sub>rel</sub> は >1.5 であった。疾患対照群で脳脊髄液麻疹抗体価が検出されたのは 4 名で、うち 2 名が CSQ<sub>rel</sub> が >1.5 であった。

## 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。本遺伝子を SSPE の疾患感受性候補遺伝子として、フィリピン人 SSPE 患者 60 名の解析を行った。2 家系に共通する複合ヘテロ変異を構成する 3 つの変異は認められず、これらが位置する 3 エクソンに見出された新たな 3 つの変異は複合ヘテロではなかった。また、家系ごとのエキソーム解析を行い、患者にホモ変異もしくは複合ヘテロ変異があり、かつ両親またはいずれかの親にヘテロ変異がある遺伝子を検索した結果、*CCDC150* 遺伝子以外に 20 の SSPE 疾患感受性候補遺伝子を見出した。

『SSPE 診療ガイドライン 2020』を作成し、令和 2 年 3 月に完成版を冊子体で出版し、更にホームページ上に公表した (<http://prion.umin.jp/>)。

## III. PML：

### 1) PML のサーベイランスと臨床病態：

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ード使用



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。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。平成 30 年度第 1 回 PML サーベイランス委員会(8 月)では 29 例、第 2 回 PML サーベイランス委員会(12 月)では 25 例の症例検討を行った。平成 30 年度 PML 病理小委員会(6 月)では 8 症例の検討を行った。令和元年度は計 3 回の PML サーベイランス委員会と 1 回の PML 病理小委員会を開催した。令和元年度第 1 回 PML サーベイランス委員会(8 月)では 25 例、第 2 回 PML サーベイランス委員会(12 月)では 22 例、第 3 回 PML サーベイランス委員会では 10 例の症例検討を行った。また令和元年度 PML 病理小委員会では 12 症例の検討を行った。令和 2 年 3 月までに計 407 件の PML 疑い症例(疑いや最終診断否定症例を含む。)の事務局覚知があり、計 228 例の事務局症例登録となった。

サーベイランス方法についても検討を行い、改訂した。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、平成 30 年度より新たな調査票の改訂、令和元年度に部分改訂となった。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・症例発表を行うシステムとした。④委員会開催に際し、開催 1 か月前に集計し、資料を事前製本配布をする方向となった。また令和元年度より PDF 化し、配布とした。

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。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。SLE を基礎疾患とした PML で、SLE の治療薬の一つであるヒドロキシクロロキン併用療法の有用性が報告された。原発性免疫不全症のうち Good 症候群を基礎疾患とした PML では高ウイルス量を呈して治療抵抗性であることを確認し、リンパ球幼若化反応が低下していることを確認した。ホジキンリンパ腫を基礎疾患として骨髄移植した PML 疑い症例では脳 PET のうち 18F-THK5351 が有用であることが示唆された。

2016 年 12 月から 2019 年 11 月までの期間に収集された 137 例の患者情報が PML サーベイランス委員会で検討され、77 例が PML としてデータベースに登録された。PML として登録された 77 例のうち、男が 38 例(49%)、女が 39 例(51%)だった。発病年齢の平均(中央値)は 60 歳(63 歳)だった。発病者の年次推移を観察すると、発病者は 2018 年が 24 例(31%)で最も多く、2016 年の 16 例(21%)、2017 年の 14 例(18%)、2019 年の 13 例(17%)が続いた。発病者の居住地を都道府県別に集計すると、最も発病者が多かったのは東京都の 10 例(13%)だった。神奈川県、千葉県、大阪府、北海道の 6 例(8%)、千葉県の 3 例(8%)が続いた。診断の確実度は、「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」の診断基準に基づく診断の確実度は、確実例が 69 例(90%)、ほぼ確実例が 4 例(5%)、疑い例が 4 例(5%)だった。確実例とほぼ確実例で 90%以上を占めていた。脳生検は 29 例(38%)で、剖検は 9 例(12%)で施行されていた。PML 発病者の基礎疾患は、HIV 感染症が 9 例(12%)、血液疾患が 27 例(35%)、多発性硬化症が 4 例(5%)、膠原病が 17 例(23%)、人工透析が 11 例(14%)、固形がんが 10 例(13%)、臓器移植 7 例(9%)だった。免疫不全を来すその他の疾患は 9 例(12%)に認めた。血液疾患のうち、15 例(血液疾患全体の 56%)が悪性リンパ腫であった。また多発性硬化症を基礎疾患に持つ 4 例全てに Fingolimod が投与されていたが、Natalizumab を投与されていた症例はなかった。免疫不全を来すその他の疾患では、特発性 CD4 陽性リンパ球減少症を 4 例(その他の疾患全体の 44%)に認めた。

JCV DNA 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た実験室サーベイランスでは、平成 19 年度より定量的リア

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 年度から令和元年度(12 月現在)までに合計 2,344 件の検査を実施し、296 名の PML 患者を確認した。また、平成 28 年 4 月より、検査受付時に主治医に対して本研究班の PML 疑い症例登録について説明し、PML サーベイランス委員会に主治医の連絡先を転送している。登録開始から現在までに、370 名以上の情報を同委員会に転送し、当研究班の PML サーベイランスを支援した。本研究期間においては、CSF-JCV を標的とした 619 件の超高感度 PCR 検査を実施して PML の診療を支援するとともに、調査票を介して提供された情報に基づいて国内における PML の動向を解析した。当検査を実施した被検者 391 名のうち、116 名が CSF-JCV 陽性を呈した。陽性者は、HIV 感染症(16 名)、血液腫瘍系疾患(31 名)、自己免疫疾患(23 名)、およびその他の疾患等(34 名)の様々な基礎疾患を有した。また、70 代以上の高齢者を中心として、明らかな基礎疾患が認められない患者 12 名が陽性反応を呈した。自己免疫疾患を有する JCV 陽性者は、全身性エリテマトーデスを有する女性を中心として確認され、患者数は増加傾向にあった。フィンゴリモドの投与を受けた患者 3 名が CSF-JCV 陽性を呈したが、PML の確定診断がなされた患者は 1 名であった。さらに、本研究期間においては、これまで発生がほとんど認められなかった多発性骨髄腫患者 7 名において CSF-JCV 陽性者が確認され、治療薬との関連性が示唆された。

国立感染症研究所感染病理部では、1988 年から 2019 年 12 月末までの全 135 例を検討し、83 例の PML の診断を確定した。2017-2019 年は 48 例の検索依頼があり、27 例で PML と確定された。2017-2019 年の 48 例については、脳生検検体からの解析が 32 例、剖検検体からの解析が 6 例で、PML 確定時の年齢は平均 63.0 歳であり、血液系悪性疾患が 10 例、自己免疫性疾患が 5 例、後天性免疫不全症候群、腎移植後が各 2 例に認められたが、多発性硬化症での natalizumab あるいは fingolimod 使用症例は認めなかった。また、脳の組織学的検索で PML の確定に至った症例の中には、脳組織採取前の脳脊髄液からのリアルタイム PCR 検索において、JCV ゲノムが検出

限界以下であったものも含まれていた。なお、研究実施期間の依頼症例中 47 例全例で PML 症例登録システムへの登録協力が得られた。

予後良好例と予後不良例の解析では、病理学的解析では CD4 陽性 T 細胞数、CD138 陽性細胞数が GP グループで有意に多く、CD4:CD8 比が維持されていた。回帰分析では、CD138 陽性形質細胞数と PD-1 陽性細胞数に強い相関性がみられた( $R^2=0.80$ )。70 歳の HTLV-1 陽性の女性の剖検例の一部を病理学的に解析した。皮髄境界を中心に、小型の脱髄斑が多数見られ、HE 染色では脱髄斑周囲に核の腫大したグリア細胞が散在し、dot 状の封入体を有する細胞見られた。脱髄斑は皮質付近まで広がっており、細胞には JC ウイルス・VP2/3 抗体による免疫染色性陽性の細胞があり、in situ hybridization で JC ウイルス陽性であった。

## 2) PML の診療ガイドライン改訂のための研究:

徳島大学病院症例については、経時的な変化を含めて検討した。テント上の白質に異常信号を認めたものが多いが、小脳に異常信号を認めた症例が少数あった。背景疾患は、多発性骨髄腫、血管内リンパ腫症、サルコイドーシス及び胸腺癌であった。非造影灌流 MRI である ASL 法が施行され、辺縁に高信号を認めた。また、FDG-PET が施行され、病変の低集積を認め、1 例にメチオニン-PET が行われて低集積が認められた。経時的な画像所見の変化では、拡散強調像や FLAIR で皮質下白質から深部白質を中心に高信号を認め、次第に拡大や移動しながら、経時的に信号の緩徐な低下を認めた。信号低下に伴って、脳実質の萎縮傾向が増強した。造影では、ほとんど増強効果を認めないか、辺縁の淡い増強を認めた。サーベイランス症例で、免疫再構築症候群における非典型的と考えられた症例では、小脳や基底核の病変が多く認められ、浮腫や mass effect を認めることが多かった。さらに造影では、比較的明瞭な増強を認めることがあり、特徴と考えられた。Punctate pattern と呼ばれる造影効果を伴う小さな病変も特徴的である。

DMD を含む薬剤関連 PML について症例報告、文献レビューを行い、「PML 診療ガイドライン 2020」のうち、「CQ4-3. 薬剤関連 PML の治療はどうするのか？」をまとめ、以下が示された。

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

24 ヶ月以上 FTY の投与を継続されている 8 例からの血液検体 22 サンプルを解析し、リンパ球数、CD4 陽性 T 細胞数、CD4/CD8 細胞比は欧米からの論文や九州大学からの報告と差はなかったが、CD8 細胞数に関しては九州大学からの報告と異なり FTY 開始前と有意な差は認めなかった。FTY 開始後早期に減量された場合比較的速度やかにリンパ球数が回復するが、投与開始後 24 ヶ月以上経過後に減量された場合一部の患者ではリンパ球数の回復が抑制されていた。

多数の神経免疫を専門としている医師が参加している「神経と免疫を語る会」に e-mail アドレスを登録している医師の所属している 49 施設に向けて 2016 年 4 月時点と 2019 年 4 月時点の MS 患者数及び使用している DMD について e-mail でのアンケート調査を行い、23 施設より回答を得た。2016 年 4 月時点の総患者数は、1801 名、2019 年 4 月時点で 2168 名であった。そのうち FTY 投与患者は 2016 年で 376 名 (20.9%)、2019 年で 386 名 (17.8%) であった。またなんらかの形で FTY の減量投与を行われていたのは 2016 年で 86 名 (FTY 投与患者の 22.9%)、2019 年で 101 名 (同 22.3%) であった。ナタリズマブ (NTZ) 投与患者は 2016 年で 36 名 (2.0%)、2019 年で 71 名 (3.3%) であった。またなんらかの形で NTZ の減量投与を行われていたのは 2016 年で 5 名 (NTZ 投与患者の 15.1%)、2019 年で 38 名 (同 53.5%) であった。また 2016 年時点で未発売であったフマル酸ジメチル (BG12) は、2019 年時点で 393 名 (18.1%)、うち減量投与患者 31 名 (BG12 投与患者の 7.9%) に投与されていた。

平成 29-令和 1 年度の PML の診断・治療に関する論文を中心に検索を行い、PML 診療に関する最新の知見を収集した。薬剤関連 PML に関しては、MS の新規の疾患修飾療法に伴う PML は、ナタリズマブ、フィンゴリモドおよびフマル酸のどの薬剤においても発生しており、その

動向は注目していく必要がある。前 2 者においては国内の発生も認めており、PML の最新情報を今後も収集することは重要である。治療においては引き続き塩酸メフロキンの評価は特に非 HIV-PML において検討が必要であり、PML サーベイランス委員会で症例が集積されている。その他の薬剤ではマラビロクのほか、ペムブロリズマブの報告があった。

『PML 病診療ガイドライン 2020』を作成し、令和 2 年 3 月に完成版を冊子体で出版し、更にホームページ上に公表した (<http://prion.umin.jp/>)。

## D. 考察

### I. プリオン病：

#### 1) プリオン病のサーベイランスと臨床病態：

プリオン病サーベイランスと自然歴調査の連携で、後者の登録者数が増加した。今後は質を改善する工夫が必要である。電子化で情報活用が容易になったが、過去の紙の調査票の電子化も重要課題である。データ活用の簡便化と画像データベース構築により多くの研究成果が期待される。今後も、サーベイランス委員・分担者等の意見を集約し、システムを使いやすいものに改善する。

孤発性 CJD 症例に対して、発症後に、慢性硬膜下血腫の手術を行った事例が報告された。当該病院に関して、手術器具の滅菌条件の確認が行われた。ウォッシュャーディスインファクターとして、サクラ精機の WUS-3100 が使用されていたが、サクラ精機に問い合わせ、熱水処理が 93 度 10 分行われており、感染予防ガイドラインに準拠している事が確認された。CJD 症例のルンバルに関しての問い合わせがあった。ルンバルで使用した圧棒がガラス棒であり、当該症例後も、別の症例で使用していたとの事であった。同様のケースに関しては、過去にもインシデント委員会で協議された事があり、脳脊髄液が逆流する事は考えにくいいため、このようなケースは、インシデントには該当しないという結論であった。従って、本症例も、インシデント事例ではない事が確認された。CJD 疑い患者に対して、発症 11 か月前に、正常圧水頭症疑いで VP シャント術が行われた事案に関して、協議された。当該手術の手術機器の滅菌条件を確認すると、ほとんどすべて感染予防ガイドラ

インに準拠されていることが確認された。一つだけ、バーホールエコーのみ、ガイドラインに準拠しない条件で滅菌されていたが、当該手術で使用していないことが、確認された。以上より、本事案は、インシデント事案ではないと判断された。1980 年台に、髄膜腫手術に対して、Lyodura が使用された症例で、最近、髄膜腫が再発したために、手術を行う予定で、問い合わせがあった事案が協議された。当初、オートクレーブ滅菌出来ない、CUSA を使用して、腫瘍吸引する予定であった。しかし、本症例は、他の病院に移り、CUSA を使用せず、腫瘍摘出術を行った。出血量が多く、輸血を行ったが、神経所見は改善して独歩退院をする事ができた。本会議で、過去に Lyodura が使用されたとわかっている症例に対して、インシデント委員会としての対応が協議された。過去に、Lyodura が使用されたのが、約 10 万人ぐらいおり、その中から、dCJD が 100 人以上発生している。従って、当委員会としては、過去に Lyodura が使用されたとわかっている症例にたいしては、可能な限り、プリオン病患者と同様の滅菌対応を行うことをすすめていく方針となった。

九州の 2 大集積地、他の地域で発症した GSS の臨床症状、検査データはそれぞれ特徴があることが判明した。これら研究をもとに論文作成と新診断基準・重症度分類策定の段階まで到達を目指す。さらに発症素因 (at risk) 家族調査と早期診断の倫理的体制構築を模索しているが、遺伝カウンセリング等の整備が困難であり倫理的同意を得るに至っていない。

## 2) プリオン病の診断基準についての研究：

今回開発した DWI を用いた定量評価法パッケージによって、複雑な高度画像処理を意識せず、プリオン病早期病変の自動検出と定量評価を極めて平易に実施することが可能となった。DWI は、原理上画質不良でありアーティファクトや歪みも大きいため、通常的手法ではプリオン病早期病変の客観評価が極めて困難である。今回確立したパッケージを用いることで、高精度で簡便な自動定量評価が多くの施設で実施可能となり、早期診断基準の均てん化に寄与することが期待される。

脳脊髄液検査におけるバイオマーカーの感度特異度を正確に把握した。実臨床にマーカー

検索の意味を正確に理解してもらう可能になったと考える。特に RT-QUIC の特異度は非常に高いものの感度は 70%にとどまることからより高感度な手法の開発が望まれる。末梢臓器において比較的高いシード活性を定量的に評価できることから診断検査における有用性があるかもしれない。また患者臓器や生体サンプルの取り扱いにおける危険性をより正しく評価できると考えられる。将来的には発症前のプリオンキャリア探索も可能になると考えられる。基礎実験ではホルマリン固定しパラフィン包埋した脳からも固定前の臓器同様の活性を検出できることが確認されたことから、今後発症早期での各種生検サンプルを用いた RT-QUIC 診断が可能になると考えられる。

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

dCJD における非プラーク型とプラーク型では頭部 MRI の DWI で異なる進展形式をとることが明らかとなった。非プラーク型の 8 例中 7 例で移植された側の大脳皮質および基底核で優位な DWI 高信号が認められ、経過の DWI 画像では大脳皮質や基底核に広範囲な DWI 高信号の拡大が認められた。プリオン病における DWI 高信号は、PrP<sup>Sc</sup> の沈着や海綿状変化、神経細胞脱落やグリオシスの程度といったプリオン病における病理学的変化と関連していると考えられており、非プラーク型では、移植直下の脳実質に PrP<sup>Sc</sup> が感染し、その後脳全体に伝播した可能性が考えられた。プラーク型では今回検討した症例を含め、初回の DWI で異常信号を認めない報告があり、異常信号を認めた症例では異常信号は基底核や視床に概ね限局

していた。プラーク型の DWI 高信号は経過でも視床や基底核に概ね限局し、大脳皮質などへの異常信号の拡大は認められなかった。このような DWI 高信号のパターンはプラーク型の診断や硬膜の移植歴が不明である場合にプラーク型である事を臨床的に疑うために有用な所見であると考えられた。プラーク型は V2 prion や Mi prion が 129MM に感染して生じたと考えられており、孤発性 CJD の MV2 や VV2 といった V2 prion が認められる病型では視床に高信号を認めることが報告されている。Cross-sequence transmission で新たに生じた PrP<sup>Sc</sup> は以前の性質を保持していることが証明されており (traceback phenomenon)、プラーク型では孤発性 CJD の MV2 や VV2 と類似の画像所見を呈していると考えられた。

MM2C 型および MM2T 型 sCJD の病型は他の病型の sCJD とは異なり、特に病初期には WHO や EU 診断基準では臨床診断が困難であった。MM2C 型 sCJD は以前の報告と同様に認知機能障害以外の神経症候に乏しく、頭部 MRI DWI にて大脳皮質にのみ高信号を認める症例が多かった。それらの特徴をもとに、MM2C 型 sCJD を診断するための新たな臨床診断基準を作成し、今回検討した症例をその新たな臨床診断基準で診断を行ってみると 'probable' MM2C 型 sCJD と診断する感度は 77.8%で、特異度は 98.5%であった。MM2T 型 sCJD については、頭部 MRI、脳波、脳脊髄液検査など sCJD の診断に有用とされている検査の全てで異常を認めなかった。今回の研究では、MM2T 型 sCJD に特異的な所見を見出すことが出来ず、MM2T 型 sCJD の新たな臨床診断基準を作成することは出来なかった。

3 年間で、順調にプリオン病の病理解剖を継続することで、目的であるリソース構築を継続できた。また、病理診断の体制などが構築したことから、安定した病理診断が可能となった。プリオン病の病理解剖には、依然として医師の抵抗感が存在し、多くの施設における解剖体制は進んでいない。この点に関して、引き続き病理医に対して、理解を求めていく必要がある。また、医師だけではなく、様々な医療職種に対して、適切な内容での啓発活動を継続することも重要であると考えられた。リソースの活用と

しても、論文発表をふまえ、順調の活用できているものと考えられる。

### 3) プリオン病の重症度及び治療法最適化についての研究 :

無動性無言状態に至る前に死亡した V180I CJD 自験例の臨床的特徴は、高齢発症、家族歴を認めない、比較的緩徐な進行、ミオクローヌスは軽度、PSD を認めない、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であり、これらは V180I CJD 既報告の指摘と合致していた。DWI で高信号を認めなかっ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、PSD を認めなかった点は、グリオーシスや肥胖性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。V180I CJD においても、臨床所見と病理所見はよく関連していた。

発症早期の死亡例の病理所見から PrP 沈着が海綿状変化の出現に先行していること、海綿状変化の出現はグリオーシスの出現に先行していることが示唆された。海綿状変化を認めるもののグリオーシスを認めなかった部位(島葉など)でも DWI 高信号はみられ、DWI 高信号はグリオーシスや神経線維網の粗鬆化ではなく、海綿状変化を反映していることが推定された。大脳新皮質では軽度の肥胖性アストロサイトの増生を認めるものの神経線維網の粗鬆化や神経細胞脱落はなく、ミオクローヌスの出現は肥胖性アストロサイトの増生を反映していることが推定された。CJD 発症前から DWI 高信号を呈した症例の報告が散見され、CJD における前駆期(prodromal stage)の存在が指摘されている。前駆期は PrP 沈着と海綿状変化があり、DWI 高信号を呈するが臨床症候が未出現の状態をとらえていると推定される。それ以前には PrP 沈着があるものの海綿状変化が出現しておらず、DWI 高信号も示さない前臨床段階(preclinical stage)の存在も推定される。

病理学的検索を施行したプリオン病症例で、PrP 遺伝子解析およびプロテアーゼ抵抗性

PrP (PrP<sup>Sc</sup>)のウエスタンブロット解析も施行した連続 100 例の検討では、PrP 遺伝子解析およびプロテアーゼ抵抗性 PrP (PrP<sup>Sc</sup>)のウエスタンブロット解析も施行した連続 100 例の検討では、MM1+2 型の症例では、1 型 PrP と 2 型 PrP の混在程度は症例によって様々だった。少量の凍結サンプルを解析するウエスタンブロット解析よりも、広範に病変を観察可能な病理学的検索の方が混在例の診断に有用と思われる。また、孤発性 CJD の MM 型症例においては、ウエスタンブロット解析で Type 2 PrP<sup>Sc</sup> と判定されても、視床型か皮質型か皮質+視床型かは神経病理所見を見ないと判定できなかった。

無動性無言状態で長期延命した MM1 型孤発性 CJD 自験例は、大脳新皮質や線条体、小脳皮質は高度の変性を示したが、固有海馬や淡蒼球、視床外側核は比較的保たれ、長期経過にもかかわらず病変は系統変性像を維持していた。大脳白質病変や錐体路変性を伴う本邦に多い全脳型(panencephalopathic-type)の病理像を示した。灰白質には広範に PrP 沈着を認め、異常 PrP に対する神経細胞変性や病変の進展に対して抵抗性を呈する部位と、脆弱性を呈する部位、灰白質病変による二次変性を呈する部位があることが示唆された。病理学的に終末期の中枢性呼吸不全の責任病変を指摘することは困難だった。

#### 4) プリオン病診療ガイドライン改訂のための研究 :

現時点での感染実験の結果は、フランスの成長ホルモン製剤投与後 CJD はすべて V2 プリオンとして矛盾しないという結果である。途中経過ながら、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

トからの投与であるのに比較して、硬膜は頭蓋内で直接使用されれば脳内投与と考えてよい。さらに V2 プリオンと M1 プリオンの感染性を末梢ルートによって感染成立の比率を比較した。圧倒的に V2 プリオンの感染が成立しやすいことが明らかとなった。

さらにもう 1 つの研究では、従来、視床型 CJD と診断された症例の中にも、FFI の非典型例で検出された新しいプリオンをもつ症例が存在することが明らかとなった。今後は、この新しいプリオンが視床型 CJD 以外にも検出できるかを検討する必要がある。

『プリオン病診療ガイドライン 2020』はわが国におけるプリオン病の医療水準向上に寄与する。

## II. SSPE :

### 1) SSPE のサーベイランスと臨床病態 :

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

新規発症は年間 1 名程度と漸減傾向にあった。

2018 年 1 月に施行した医療機関を対象としたサーベイランス調査の二次調査を行った。患者を現在診療している 55 施設のうち、現時点で 21 施設 40 名分の回答があった。SSPE の発症に関し、麻疹の罹患年齢および発症時期については、過去の調査と同様の結果であり、生後 12 か月未満での麻疹のリスクが多く、SSPE の発症は多くが 6 歳から 15 歳であった。ただし、麻疹の発生状況が抑制されてきており、今後、年齢の高い 16 歳以降の発症に注意が必要と考えられる。病期分類では、今回の調査ではⅡ期との回答が 4 名あり、約 10% の患者が安定した状態で推移していることが分かった。一方で、残りの患者についてはⅢ期かⅣ期であり、特にⅣ期の進行した病期の患者が多かった。それを反映して身体状態に関する回答でも、寝たきりで介助を要する患者がほとんどであった。また、精神状態に関する質問で痛みがあると回答した患者は約 3 分の 1 であり、本症に特異的な筋緊張に伴う痛み症状の負担が強いことが示唆された。療養場所としては約半数が在宅であり、進行した状態で在宅での療養を行っていた。必要とする医療的ケアとしては栄養に関するものとして 75% が経管栄養を要し、多くは胃瘻からの栄養法を使用していた。また、約 60% が気管切開後であり、30% に人工呼吸器管理が必要となっており、医療的ケアの必要度が高い状態にあった。抗ウイルス治療としては、イノシンプラノベクスの内服治療は継続できている患者がほとんどであったが、インターフェロン髄注およびリバビリン脳室内投与については継続している患者は少なく、特にリバビリン脳室内投与については 1 名のみであった。リバビリン使用患者の減少の背景として医療倫理の規則の変更により、未承認薬の使用が困難になっている背景が示唆された。なお、治療薬の効果についても質問をして回答を得たが、あくまでも現在の主治医の主観的な判断であり、その解釈については慎重に行う必要がある。しかし今後有効性の高い SSPE ウイルスに特異的な治療法の開発が必要と考えられた。その他の治療としては、てんかん発作に対する抗てんかん薬の治療および抗痙縮薬などが使用されていた。

わが国では体系的・網羅的に SSPE 新規発生

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

我が国の SSPE 発症率は、最近の海外の報告にほぼ匹敵、あるいはそれよりも高い発生頻度となる結果である。流行ごとに発生頻度が異なっている要因の分析が必要である一方、制限について十分考慮する必要がある。すなわち、分母となる麻疹患者数推計精度について、麻疹患者報告はあくまで臨床診断であること、推計の元となる麻疹患者数報告が保健所ごとであること、幾つかの年次では推定の近似が良くないこと(信頼下限が定点報告数より低く推定されている部分がある)について、さらに検討を行う必要がある。

SSPE 患者レジストリについては、サイトの安全性を高める程、維持管理費用が高くなり、サイト上で直接登録を行う方法は個人情報保護の点で危険性が高いと言える。

## 2) SSPE の診断基準についての研究：

S 社に依頼された検体の脳脊髄液麻疹 EIA 価は、0.2 以下に大きなピークを、12.8 以上に小さなピークを作った。サーベイランス例と福島県立医科大学にて加療中の SSPE 患者の初診時、経過中脳脊髄液麻疹 EIA 価はすべて 10 以上であったことを合わせると、S 社に依頼された検体の患者背景は不明ではあるが、陽性例のうち脳脊髄液麻疹 EIA 価 10 以上の検体は SSPE 患者由来の可能性が高い。また、S 社の検体では脳脊髄液血清麻疹抗体比は 0.01 以上 0.02 未満に大きなピークを、0.05 以上に小さなピークを認めた。一方、福島県立医科大学で治療した SSPE 患者の初診時治療前の脳脊髄液血清抗体比は全て 0.07 以上であり、経過中の脳脊髄液血清抗体比は 0.05 以上が 96.4% と高率であった。従って、S 社検体の大きなピークは抗体の血液から脳脊髄液への移行を、0.05 以上の場合には髄腔内での麻疹特異抗体産生を示すと考えられた。以上の結果より脳脊髄液麻疹 EIA 価 10 以上では SSPE の可能性が高く、それに加え脳脊髄液血清麻疹抗体比 0.05 以上の場合、髄腔内での麻疹特異抗体産生が示唆され、SSPE と診断して良いのではないかと考えられた。今後、国

内の SSPE 患者情報を集積し、SSPE 診断のための脳脊髄液麻疹 IgG EIA 価および脳脊髄液血液抗体比の参考基準値を確定したい。

EIA 法では SSPE 群の多くは測定上限を超える高値だが、陰性～境界域が少数おり、臨床経過により再検査が必要と考えられる。また今回は急性散在性脳脊髄炎で境界域を示す症例が含まれていたが、多発性硬化症で脳脊髄液麻疹抗体価が軽度の上昇を示すという報告があり、脳脊髄液 IgG が上昇する疾患の偽陽性に注意してカットオフ値を決定する必要があると考えた。またトルコ共和国では SSPE の診断に Medizinsche Labordiagnostika AG の ELISA kit による CSQ<sub>rel</sub> 値が用いられている。この診断法により SSPE 群では全例基準値(>1.5)を超えていた。一方疾患対照群では脳脊髄液麻疹抗体価が検出感度以下の場合、CSQ<sub>rel</sub> 基準値を用いることはできないが、SSPE は否定的であった。また疾患対照群で脳脊髄液麻疹抗体価が検出された 4 名のうち、2 名は SSPE 診断の基準(>1.5)を超えており、偽陽性と考えられた。

### 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では、解析した 3 家系中 2 家系で *CCDC150* 遺伝子に複合ヘテロ変異を認め、SSPE 疾患感受性に関わる最も可能性が高い候補遺伝子と考えられた。しかし、フィリピン人 SSPE 患者 60 名の *CCDC150* 遺伝子解析では、複合ヘテロ変異は認められず、本遺伝子と SSPE 発症との関連を明らかにすることはできなかった。家系ごとのエキソーム解析により、*CCDC150* 以外に 20 個の SSPE 疾患感受性候補遺伝子を見出した。

『SSPE 診療ガイドライン 2020』はわが国における SSPE の医療水準向上に寄与する。

## III. 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にて多数の症例情報の収集が可能となり、より有効な症例情報収集が可能となった。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、調査票の改訂も検討してゆく。また自治医科大学での疫学解析が可能となり、現在進んでいる。事務局覚知 PML 疑い症例数と登録症例数までの差異が問題であるが、これについてはフォロー

アップ・重複症例の確認等を行ってゆく方針とした。また追跡調査症例についても追跡調査が重要な症例を重点的にフォローする方針とした。また初期の集計結果から PML および疑い症例の基礎疾患では多発性硬化症(フィンゴリモード使用後)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 検査もミクログリア活性化およびアストロ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いてゆく可能性がある。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り、現在すすめている。SLE を基礎疾患とした PML ではヒドロキシクロロキン併用療法が有用である可能性が見いだされた。Good 症候群を基礎疾患とした PML では PML 発症に T リンパ球の機能低下が重要である可能性があり、PML 病態の一部を形成している可能性があり、引き続き症例の解析が重要であると考えられた。

新たに構築された PML サーベイランス事業から得られたデータベースを解析し、2019 年 11 月時点での本邦の PML の疫学像を明らかにした。本邦で 1999 年から 2003 年に行われた疫学調査では、52 例の PML 発病者が確認され、PML の罹患率は約 0.9(人口 1000 万人対年間)だった。基礎疾患は HIV 感染症が 21 例と 40%を占めており、血液系悪性腫瘍の 13 例、膠原病の 7 例が続いた。本研究において最も PML 発病者が多かった 2018 年の患者数を 2015 年の本邦の人口(平成 27 年国勢調査)で除して求めた罹患率は 1.9(人口 1000 万人対年間)であり、以前の調査の値を上回った。ただし本サーベイランス委員会は発足して間もないため、全国からの報告例が過小評価されている可能性はある。今後も患者情報の収集を継続することによって(全国の患者主治医への認知向上に伴って)、患者数および罹患率も本研究で報告した値よりも増加すると予想される。基礎疾患の分布も以前の調査と概ね類似しているが、過去の調査と比較



すると HIV 感染症の占める割合が減少していた。これは PML 発病者が増加しているという予想と併せて考えると、分子標的薬や免疫抑制薬の使用の増加を反映して、薬剤の副作用としての PML が相対的に増加している可能性を示唆する結果と考えられる。しかし、前述のように現時点で本サーベイランスが本邦の PML の発症を十分に補足できているとは考えがたく、PML の基礎疾患の変遷を評価するためにはさらなる症例の蓄積が必要である。近年注目されている多発性硬化症治療薬の副作用としての PML に関しても、現時点の症例数では薬剤の影響を評価するには不十分であるため、症例の蓄積が待たれる。本研究の強みは第一に診断の妥当性が高い点にある。PML サーベイランス委員会では収集された患者情報を複数の分野の専門家が同一の診断基準に基づいて議論し、診断を確定している。患者情報が不足している場合は診断を保留し、追加情報を収集している。この方法により、診断については高い妥当性が保証されている。第二に特定の医療機関を対象とせず、全国の医療機関から患者情報を収集している点である。このため、本サーベイランスは対象とした医療機関の特性による選択バイアスの少ないデータを収集できていると考えられる。本研究にはいくつかの限界がある。第一にサーベイランス事業が発足して間もないため、登録症例数が少なく、本邦の疫学像を正確に反映していない可能性が高いという点である。この点については今後もサーベイランスを継続することで、症例を蓄積していくことで解決できよう。ただ以前の疫学調査と比較して、登録された患者数は概ね同じであり、本研究でも本邦の PML の疫学像の概観は可能と考えている。第二に経過や予後について十分な解析が出来ていない点である。PML サーベイランス事業は実質的には疾病登録事業であり、PML の発症以外にも経過や予後を含めた追跡調査を行う体制を整えている。しかし現時点では登録された症例について、経過や予後を解析できる程には追跡データが収集できていない。この点に関しては、今後も該当患者の担当医に継続的に連絡をとり、患者情報を収集していく必要がある。

CSF-JCV の検査支援を介した PML の実験室サーベイランスは、その調査研究において検査

の労力や費用を要するが、PML 疑い患者の発生をリアルタイムで把握することができるという利点を有する。また、PML 患者だけでなく疑い患者を含めた広範な情報が集積されるため、基礎疾患や治療歴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。さらに、実験室サーベイランスを起点として受け付けた症例は、本研究班の PML サーベイランス委員会において多面的な分析ならびにデータの共有がなされている。令和元年度の本実験室サーベイランスにおいては、平成 28 年度に導入した超高感度 PCR 検査を継続した。一般的な CSF-JCV の PCR 検査(検出下限値 200 コピー/mL)と比較した場合、本検査は下限値 10 コピー/mL までの JCV-DNA を検出することが可能である。超高感度検査の導入前の平成 27 年度までは被検者に占める陽性者の割合が 15%程度であったが、平成 28 年度以降は約 30%を占めている。本検査では超高感度化を目的として多くの工程を手作業で実施しているため、その実施数には限界がある。しかしながら、実験室サーベイランスが 13 年目を迎えた現在では、医療機関の担当医から民間検査会社に CSF が提出されて迅速検査が実施された後、陽性であればフォローアップ検査が、陰性であれば確認検査が研究分担者所属施設(国立感染症研究所)に依頼されるケースが増えてきた。つまり、民間検査が本実験室サーベイランスにおける一次スクリーニングとして機能していることが推察された。前年度までの実験室サーベイランスに引き続き、本研究期間においても血液腫瘍系疾患や HIV 感染症、自己免疫疾患、臓器移植等の様々な背景を有する患者において CSF-JCV 陽性者が認められた。ただし、例年と異なる特徴としては、①陽性者全体において HIV 感染症を有する患者の割合が減少傾向にあり(平成元年度では 3 名のみ)、本研究の範囲内では国内の PML における主たる背景になっていないこと、②自己免疫疾患(SLE、関節リウマチ、皮膚筋炎、落葉天疱瘡、ANCA 関連血管炎等)を有する患者の割合が増加傾向にあること、③前年度までの 10 年間で 3 名しか確認されていなかった多発性骨髄腫を有する陽性者が直近 3 年間で増加傾向にあることが挙げられる。上記①の HIV 関連 PML については、そのリスクや診

療における対応が周知されるとともに、一般的なリアルタイム PCR 検査によっても検出することが可能なコピー数の JCV が脳脊髄液中に放出されることが多いため、民間企業において検査が完結している可能性を否定しえない。ただし、抗レトロウイルス療法が施行された状態で PML を発症した場合には一般的なリアルタイム PCR 検査では JCV を検出することが困難な場合があるため、超高感度検査による確認の重要性を説明する必要がある。上記②の自己免疫疾患を背景とした PML については、フィンゴリモドの長期投与を受けた患者 3 名が CSF-JCV 陽性を呈したが、PML の確定診断に至ったのは 1 名のみであった。残りの 2 名では極微量の JCV が CSF 中に検出された後、速やかに消失し、以後は陰性を維持し続けた。また臨床及び画像の所見は PML として非典型的であった。この現象の背景や機序の多くは不明であるが、PML の診断における CSF-JCV 検査の意義についてさらなる検討の必要性が示唆された。また、自己免疫疾患を有し CSF-JCV 陽性を呈した患者の半数程度は SLE に対して治療を受けており、国内症例の集積と分析、および医師や患者への情報の伝達の重要性が明示された。上記③の多発性骨髄腫を背景とした PML については、実験室サーベイランスを開始した平成 19 年度からの 13 年間において同疾患を有した CSF-JCV 陽性者は 10 名であり、うち 7 名 (70%) が本研究期間において確認された。多発性骨髄腫を有する CSF-JCV 陽性者の治療歴等について解析したところ、平成 29 年度以降に確認された陽性者においてはレナリドミドやポマリドミド、エロツヅマブといった免疫調節薬の投与を受けていたことが分かった。レナリドミドおよびポマリドミドはサリドマイド誘導体であり、エロツヅマブは Signaling lymphocytic activation molecule family member 7 (SLAMF7) に対するモノクローナル抗体製剤である。これらの免疫調節薬が使用され始めたのは平成 21 年以降であり、平成 29 年以降からの多発性骨髄腫を背景とした PML の増加傾向との間で時間的な相違が認められる。同疾患を有する陽性者について臨床面からのより詳細な分析等が必要である。また、これらの薬剤の添付文書において PML のリスクが記載され始めている。PML は免疫の異

常や抑制を生じる様々な疾患を背景として引き起こされる疾患であり、長期間のサーベイランスにおいては動向や特徴を把握することが重要である。また、本研究期間はその必要性を示唆する事象が多く認められた。多発性硬化症に対する疾患修飾薬に関連した PML の場合には欧米が先行する形でその発生が報告されたが、多発性骨髄腫に対する免疫調節薬に関連した PML の場合には日本国内と海外での発生の時間的相違が小さく、ほぼ同時期に発生していることが推察された。加えて、前年度までの研究に引き続き、本研究期間においても PML のリスクとして明らかな基礎疾患が認められない高齢者における CSF-JCV 陽性者が確認された。高齢者における PML の発生要因についても分析する必要性がある。

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

脳脊髄液中の JC ウイルス量、CD4・CD8 陽性細胞によりコントロールされた炎症反応、形質細胞数が PML の予後に関連していた。さらに、CD138 陽性の制御性形質細胞が PD-1/PD-L1 免疫チェックポイント系を介して過度の炎症反応の拡大を抑制している可能性が考えられた。無症候の高齢者の脳の JCV 感染に関して、解析した既報はないが、今回の研究結果で、臨床症状で PML 様の症状を呈しておらず、脳 MRI 上 PML 病変を呈していない場合でも、病理学的解析にて神経細胞への感染が確認できることがあることが明らかとなった。

## 2) PML の診療ガイドライン改訂のための研究:

PML の診断には MRI が有用であり、中でも FLAIR と SE 法 T2 強調像は必須である。PML の典型的な画像は下記の通りである。大脳を主体とした皮質下白質を含む白質の大小不同・癒合した不整形高信号であるが、時に小脳や脳幹のテ

ント下病変や灰白質病変を認めることがあるが、必ず白質病変を伴う。通常、浮腫やmass effectを示さず、白質方向の辺縁は不鮮明造影で、通常増強されないことが多いが、一部は淡く増強効果を伴う。微小嚢胞病変(milky way appearance)や空洞化を伴う病変もある。DWIでの高信号は急性や活動性の脱髄を反映する所見と考えられ、慢性的な多発性硬化症の病変と新規PML病変の鑑別に役立つ。FDGやメチオニンの代謝は病変では低下している。一方でPMLの治療に伴う免疫再構築(IRIS)や生物由来製品によって生じた場合には、造影による増強効果やmass effectを伴うことが多く、深部灰白質病変や脳幹部の病変が増加する傾向が認められる。

FTYを長期投与してもリンパ球数の変動はあまりなく、投与初期同様の値を推移している。しかし、FTY投与を2年以上継続した場合、フィンゴリモード減量後のリンパ球数回復が抑制されている患者が海外文献と比較しても日本人のほうが多いと考えられる。これはFTYの蓄積効果による可能性がある。一方、2018年以降本邦においてFTY関連PMLの発症が認められていない原因として上記結果を踏まえ、日本人ではFTYが過量投与になっている可能性を考え減量投与が行われていたり、PMLリスク軽減のため多剤への変更されている可能性を考えたが、FTY投与患者数や減量投与患者数は大きな変化を認めなかった。NTZやBG12の投与患者数増加は新規投与患者またはインターフェロン製剤などからの切り替えが多かったと思われる。多くのFTY投与患者が継続維持されていると考え、PML発症リスクである2年以上の長期投与となっていると考えられる。2年以上の長期投与はFTY関連PML発症のリスク要因であるにもかかわらず、FTY関連PML患者の新規登録は2018年以降なく、PML感受性の低い患者はPMLを引き起こしにくい可能性がある。

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

『PML診療ガイドライン2020』はわが国におけるPMLの医療水準向上に寄与する。

## E. 結論

### I. プリオン病：

プリオン病のサーベイランスと臨床病態についての研究、プリオン病の診断基準についての研究、プリオン病の重症度及び治療法最適化についての研究、プリオン病診療ガイドライン改訂のための研究に成果を得た。『プリオン病診療ガイドライン2020』を作成した。

### II. SSPE：

SSPEのサーベイランスと臨床病態についての研究、SSPEの診断基準についての研究、SSPEの重症度についての研究、SSPEの診療ガイドライン改訂のための研究に成果を得た。『SSPE診療ガイドライン2020』を作成した。

### III. PML：

PMLのサーベイランスと臨床病態についての研究、PMLの診療ガイドライン改訂のための研究に成果を得た。『PML診療ガイドライン2020』を作成した。

## F. 健康危険情報

1. 通報日時：令和元年5月15日

2. 通報者：山田正仁(「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究」研究代表者)

3. 報告内容：2016年6月に多発性骨髄腫と診断され、レナリドミド(抗悪性腫瘍薬)およびエロツズマブ(生物由来製剤)で治療を受けていた患者において、2019年1月より急速に進行する顔面を含む左半身の麻痺、構音障害、高次機能障害を認めた。進行性の神経症状を認めた点、頭部MRIにおいて拡大する広範囲の白質病変を認めた点、脳脊髄液中よりJCウイルス(JCV)-DNAを検出し、そのJCV-DNAはPML型の変異を有していた点から「進行性多巣性白質脳症(PML)診療ガイドライン2017」の診断基準により、definite PMLと診断した。治療によって多発性骨髄腫は部分寛解の状態で、レナリドミドおよびエロツズマブの使用中に発症したPMLであったため、レナリドミドまたはエロツズマブが発症に関与した可能性を疑った。レナリドミド投与中にPMLを発症した多発性骨髄腫患者が報告され添付文書に「重大な副作用」として記載されているが、エロツズマブ投薬多発性骨髄腫患者において、PMLを発症した報告はなく添付文書にも重大な副作用

用として PML は記載されておらず、健康危険情報として通報する。本報告はグレード A に分類され、緊急性の高い状況であると考ええる。

## G. 研究発表

(各年度の主要原著論文を下に示す。)

平成 29 年度

- 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 val<sub>129</sub>-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  $\alpha$ -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 <sup>11</sup>C-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  $\alpha$ -enolase. *Prion* 11:454-464, 2017.
- 10) Ishibashi K, Miura Y, Toyohara J, Ishii K, Ishiwata K. Comparison of imaging using <sup>11</sup>C-ITMM and <sup>18</sup>F-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- $\beta$  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,  $^{11}\text{C}$ -methionine,  $^{11}\text{C}$ -flumazenil, and  $^{11}\text{C}$ -4DST in progressive multifocal leukoencephalopathy: a case report. *Intern Med* 56:1219-1223, 2017.
  - 20) 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.
- 平成 30 年度
- 1) Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S, Kitamoto T. A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein. *Brain Pathol* 29:155-163, 2019.
  - 2) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid- $\beta$ 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion* 12:315-319, 2018.
  - 3) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schoenberger LB. Update. dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease-Japan, 1975-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 67:274-278, 2018.
  - 4) Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N. Prion-like seeding of misfolded  $\alpha$ -synuclein in the brains of dementia with Lewy body patients in RT-QUIC. *Mol Neurobiol* 55:3916-3930, 2018.
  - 5) Taguchi Y, Lu L, Marrero-Winkens C, Otaki H, Nishida N, Schatzl HM. Disulfide-crosslink scanning reveals prion-induced conformational changes and prionstrain-specific structures of the pathological prion protein PrPSc. *J Biol Chem* 293:12730-12740, 2018.
  - 6) Taguchi Y, Lu L, Marrero-Winkens C, Otaki H, Nishida N, Schatzl HM. Correction: Disulfide-crosslink scanning reveals prion-induced conformational changes and prion strain-specific structures of the pathological prion protein PrPSc. *J Biol Chem* 293:14925, 2018.
  - 7) Miyazaki Y, Ishikawa T, Kamatari YO, Nakagaki T, Takatsuki H, Ishibashi D, Kuwata K, Nishida N, Atarashi R. Identification of alprenolol hydrochloride as an anti-prion compound using surface plasmon resonance imaging. *Mol Neurobiol* 56:367-377, 2019.
  - 8) Iwasaki Y, Imamura K, Iwai K, Kobayashi Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of non-plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease presenting with extensive amyloid- $\beta$  deposition. *Neuropathology* 38:549-556, 2018.
  - 9) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsy case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with early disease pathology. *Neuropathology* 38:638-645, 2018.
  - 10) Iwasaki Y, Hashimoto R, Saito Y, Aiba I, Inukai A, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with pathology of Wernicke encephalopathy. *Prion* 13:13-20, 2019.

- 11) Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol*, 153:207-218, 2018.
  - 12) Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B. PrP<sup>res</sup> deposition in the retina is a common finding of sporadic, familial and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob diseases(CJD). *Acta Neuropathol Commun* 6:78, 2018.
  - 13) Ishizawa K, Mitsufuji T, Shioda K, Kobayashi A, Komori T, Nakazato Y, Kitamoto T, Araki N, Yamamoto T, Sasaki A. An autopsy report of three kindred in a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease P105L family with a special reference to prion protein, tau, and  $\beta$ -amyloid. *Brain Behav* 8:e01117, 2018.
  - 14) Miyake K, Hara T, Oshima E, Kawada K, Ishizu H, Yamauchi Y, Satoh K, Kitamoto T, Takenoshita S, Terada S, Yamada N. Creutzfeldt-Jakob disease with Alzheimer pathology, presenting with status epilepticus following repeated partial seizures: a case report and literature review. *BMC Neurol* 18:54, 2018.
  - 15) Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol* 153:207-218, 2018.
  - 16) Teruya K, Nishizawa K, Oguma A, Sakasegawa Y, Kitamoto T, Doh-Ura K. Intermolecular crosslinking of abnormal prion protein is efficiently induced by a primuline-sensitized photoreaction. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 1863:384-394, 2019.
  - 17) Ishiki A, Harada R, Kai H, Sato N, Totsune T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Furumoto S, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Kudo Y, Yanai K, Furukawa K, Okamura N, Arai H. Neuroimaging-pathological correlations of [<sup>18</sup>F]THK5351 PET in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol Commun* 6:53, 2018.
  - 18) Kobayashi A, Qi Z, Shimazaki T, Munesue Y, Miyamoto T, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Yamashita T, Miyoshi I. Ganglioside synthase knock-out reduces prion disease incubation time in mouse models. *Am J Pathol* 189:677-686, 2019.
  - 19) Wang Z, Yuan J, Shen P, Abskharon R, Lang Y, Dang J, Adornato A, Xu L, Chen J, Feng J, Moudjou M, Kitamoto T, Langeveld J, Appleby B, Ma J, Kong Q, Petersen RB, Zou WQ, Cui L. In vitro seeding activity of glycoform-deficient prions from variably protease-sensitive prionopathy and familial CJD associated with PrP<sup>V180I</sup> mutation. *Mol Neurobiol* 35:55-58, 2019.
  - 20) Kinoshita H, Nakamichi K, Lim CK, Takayama-Ito M, Wang L, Iizuka I, Kurane I, Saijo M. A loop-mediated isothermal amplification assay for the detection and quantification of JC polyomavirus in cerebrospinal fluid: a diagnostic and clinical management tool and technique for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Virol J* 15:136, 2018.
- 令和元年度
- 1) Ishibashi D, Homma T, Nakagaki T, Fuse T, Sano K, Satoh K, Mori T, Atarashi R, Nishida N. Type I interferon protects neurons from prions in in vivo models. *Brain* 142:1035-1050, 2019.
  - 2) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haïk S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology* 93:e125-e134, 2019.
  - 3) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of “sporadic CJD” with history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis*, in press.
  - 4) Ishibashi K, Miura Y, Hirata K, Toyohara J, Ishii K. 18F-THK5351 PET can identify

- astrogliosis in multiple sclerosis plaques. *Clin Nucl Med* 45:e98-100, 2020.
- 5) Hamaguchi M, Suzuki K, Fujita H, Uzuka T, Matsuda H, Shishido-Hara Y, Arai S, Nakamura T, Kikuchi S, Nakamichi K, Saijo M, Hirata K. Successful treatment of non-HIV progressive multifocal leukoencephalopathy: case report and literature review. *J Neurol* 267:731-738, 2020.
  - 6) Kobayashi A, Iwasaki Y, Takao M, Saito Y, Iwaki T, Qi Z, Torimoto R, Shimazaki T, Munesue Y, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Kondo H, Mohri S, Kitamoto T. A novel combination of prion strain co-occurrence in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol* 189:1276-1283, 2019.
  - 7) Satoh K, Fuse T, Nonaka T, Dong T, Takao M, Nakagaki T, Ishibashi D, Taguchi Y, Mihara B, Iwasaki Y, Yoshida M, Nishida N. Postmortem quantitative analysis of prion seeding activity in the digestive system. *Molecules* 24:4601, 2019.
  - 8) Inoue H, Matsushige T, Ichiyama T, Okuno A, Takikawa O, Tomonaga S, Anlar B, Yüksel D, Otsuka Y, Kohno F, Hoshide M, Ohga S, Hasegawa S. Elevated quinolinic acid levels in cerebrospinal fluid in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol* 339:577088, 2020.
  - 9) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K. Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept. *Prog Mol Biol Transl Sci* 168:85-95, 2019.
  - 10) Matsuura Y, Ishikawa Y, Murayama Y, Yokoyama T, Somerville RA, Kitamoto T, Mohri S. Eliminating transmissibility of bovine spongiform encephalopathy by dry-heat treatment. *J Gen Virol* 101:136-142, 2020.
  - 11) Matsubara T, Satoh K, Homma T, Nakagaki T, Yamaguchi N, Atarashi R, Sudo Y, Uezono Y, Ishibashi D, Nishida N. Prion protein interacts with the metabotropic glutamate receptor 1 and regulates the organization of Ca<sup>2+</sup> signaling. *Biochem Biophys Res Commun*, in press.
  - 12) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *J Neurol Sci* 399:3-5, 2019.
  - 13) Ikeda T, Iwasaki Y, Sakurai K, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Matsukawa N, Yoshida M. Correlating diffusion-weighted MRI intensity with type 2 pathology in mixed MM-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 408:116515, 2020.
  - 14) Akagi A, Iwasaki Y, Hashimoto R, Aiba I, Inukai A, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. A case of M232R genetic Creutzfeldt-Jakob disease with Lewy bodies. *J Neurol Sci* 409:116605, 2020.
  - 15) Nakamichi K, Kawamoto M, Ishii J, Saijo M. Improving detection of JC virus by ultrafiltration of cerebrospinal fluid before polymerase chain reaction for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *BMC Neurol* 19:252, 2019.
  - 16) Ishii K, Yamamoto F, Homma S, Okada Y, Nakamichi K, Saijo M, Tamaoka A. Probable progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with immunosuppressant dose reduction following lung transplantation: a case report and literature review. *BMC Neurol* 19:263, 2019.
  - 17) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease classified as MM1+2C-type. *Neuropathology* 39:240-247, 2019.
  - 18) Iwasaki Y, Hiraga K, Ito S, Ando T, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsy case of MV2K-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with spongiform changes of the cerebral cortex. *Neuropathology* 39:452-460, 2019.
  - 19) Katsuse K, Akiyama K, Ishida T, Kitayama C, Ishibashi Y, Ochi M, Kumasaka T, Takahashi K, Suzuki T, Nakamichi K, Saijo M, Hashida H.

- Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with primary amyloid light-chain amyloidosis. *Clin Neurol Neurosurg* 192:105709, 2020.
- 20) Iwasaki Y, Hashimoto R, Saito Y, Aiba I, Inukai A, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with pathology of Wernicke encephalopathy. *Prion* 13:13-20, 2019.
- 21) Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Shibata H, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T. Clinicopathological findings of an MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patient with cortical blindness during a course of glaucoma and age-related macular degeneration. *Prion* 13:124-131, 2019.
- 22) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y. A case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with conspicuous facial mimicry. *Prion* 13:151-155, 2019.
- 23) Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Kato S, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T. Clinicopathological findings of a long-term survivor of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 14:109-117, 2020.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

###### 1) 発明の名称：プリオン病治療薬

出願人：長崎大学

発明者：石橋大輔, 西田教行

出願番号(出願年月日)：特願 2018-177224  
(2018.9.21)

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし



## [Ⅱ] 分担総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金 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 総合研究報告書

## プリオン病診療ガイドラインの作成

|            |                            |
|------------|----------------------------|
| 研究代表者：山田正仁 | 金沢大学大学院脳老化・神経病態学(脳神経内科学)   |
| 研究分担者：濱口 毅 | 金沢大学大学院脳老化・神経病態学(脳神経内科学)   |
| 研究協力者：坂井健二 | 金沢大学大学院脳老化・神経病態学(脳神経内科学)   |
| 研究協力者：小林篤史 | 北海道大学大学院獣医学研究科比較病理学教室      |
| 研究分担者：北本哲之 | 東北大学大学院病態神経学分野             |
| 研究分担者：阿江竜介 | 自治医科大学公衆衛生学部門              |
| 研究協力者：中村好一 | 自治医科大学公衆衛生学部門              |
| 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：新井公人 | 国立病院機構千葉東病院神経内科            |
| 研究協力者：小出瑞穂 | 国立病院機構千葉東病院神経内科            |
| 研究協力者：片多史明 | 亀田総合病院神経内科                 |
| 研究分担者：原田雅史 | 徳島大学医歯薬学研究部放射線医学分野         |
| 研究協力者：村井弘之 | 国際医療福祉大学神経内科               |
| 研究協力者：村山繁雄 | 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 |
| 研究協力者：塚本 忠 | 国立精神・神経医療研究センター            |
| 研究分担者：水澤英洋 | 国立精神・神経医療研究センター            |

**研究要旨** プリオン病診療ガイドラインの作成を行うために以下の3つの研究を行なった。

(1)「プリオン病診療ガイドライン 2020」クリニカルクエスション案の提案：令和2年度に発汗する予定の「プリオン病診療ガイドライン 2020」のクリニカルクエスションを「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」事務局で検討し、クリニカルクエスション案を提案した。

(2)‘孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病’と診断されている症例の中に医原性 Creutzfeldt-Jakob 病症例が含まれている可能性についての検討：硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)プラーク型は、プリオンタンパク質(PrP)遺伝子コドン 129 がメチオニン(M)ホモ接合体、プロテアーゼ抵抗性 PrP が intermediate タイプ(タイプ i)、脳の Kuru 斑を特徴とし(MMiK)、その病型を呈することは獲得性プリオン病である可能性が報告されている。そこで、これまで我が国の CJD サーベイランス委員会で孤発性 CJD または分類不能の CJD と診断されている症例の臨床像を脳外科手術歴の有無によって分けて比較を行い、脳外科手術歴を有する症例の中の非典型例について解析し、MMiK 型と同様の臨床症候を持つ医原性 CJD 症例が含まれている可能性について検討した。孤発性 CJD または分類不能の CJD と診断されている症例の中には、硬膜移植を伴わない脳外科手術歴があり、CJD-MMiK と同様の非典型的な臨床症候、病理所見、プロテアーゼ抵抗性 PrP を呈する症例が存在し、プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で頭部 MRI DWI で両側視床に高信号を認めることが CJD-MMiK の診断マーカーとなる可能性があることを明らかにした。

(3)硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討：硬膜移植後 CJD(dCJD)症例の頭部 MRI 拡散強調画像(DWI)を用いて、移植部位と DWI の異常信号を呈した部位との関連および dCJD のタイプ別における画像所見の相違について検討した。非プラーク型では DWI の異常信号は両側の大脳皮質や基底核に拡大したが、プラーク型では視床や基底核に限局しており、非プラーク型では移植部位と初回の DWI 高信号の領域には関連があり、プラーク型の DWI 高信号は視床や基底核に限局することを明らかにした。

## A. 研究目的

(1)「プリオン病診療ガイドライン 2020」クリニカルレビュー案の提案：本研究班では、「プリオン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、「プリオン病診療ガイドライン 2017」とは異なりクリニカルレビュー形式を採用することとした。ただ、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 が推奨するクリニカルレビュー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をクリニカルレビュー形式に取り上げることとした。

(2) ‘孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病’ と診断されている症例の中に医原性 Creutzfeldt-Jakob 病症例が含まれている可能性についての検討：硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) (dCJD) プラーク型は、プリオンタンパク質 (PrP) 遺伝子コドン 129 がメチオニン (M) ホモ接合体、プロテアーゼ抵抗性 PrP が intermediate タイプ (タイプ i)、脳の Kuru 斑を特徴とするが (MMiK)<sup>1)</sup>、従来、“孤発性”CJD と診断されていた例の中に同様の所見 (MMiK) を有する例が、硬膜移植を伴わない脳外科手術例や医療従事者 (脳神経外科医) に見出され、医療行為に伴う V2 プリオンの感染の可能性が示唆された<sup>2)</sup>。そこで、これまで我が国の CJD サーベイランス委員会が孤発性 CJD または分類不能の CJD と診断されている症例の臨床像を脳外科手術歴の有無によって分けて比較を行い、脳外科手術歴を有する症例の中の非典型例について解析し、MMiK 型と同様の臨床症候を持つ医原性 CJD 症例が含まれている可能性について検討する。

(3) 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討：dCJD では移植されたヒト屍体由来硬膜に含まれていた異常プリオン蛋白 (PrP<sup>Sc</sup>) が中枢神経組織へ感染し CJD を発症したと考えられている。dCJD はプラーク型と非プラーク型に分けられ、感染して生じた PrP<sup>Sc</sup> 株の違いによると考えられている。これまでの報告では硬膜移植の部位と dCJD の初発症状に関連が

あること<sup>4),5)</sup>、dCJD のタイプによって臨床症状の進展形式が異なることが報告されている<sup>5)</sup>。今回の研究は、プリオン病の病変を高感度で描出可能である MRI の拡散強調画像 (DWI) を用いて、移植部位と異常信号を呈した部位の関連を検討し、PrP<sup>Sc</sup> の中枢神経系における伝播機構を明らかにすることと、dCJD のタイプ別の DWI 所見の特徴を明らかにする事を目的とした。本研究は「診断基準の策定・改訂」、「診療ガイドラインの策定・改訂」に関する研究である。

## B. 研究方法

(1)「プリオン病診療ガイドライン 2020」クリニカルレビュー案の提案：「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」事務局で、クリニカルレビュー案を検討した。

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

2016 年 2 月までに CJD サーベイランス委員会に孤発性 CJD (確実例、ほぼ確実例) として登録された 1162 例と脳外科手術歴があり硬膜移植の有無が不明なため分類不能の CJD と診断された 3 例を対象とした。脳外科手術歴の有無によって CJD の臨床病理像に差があるかを比較検討し、MMiK 症例と類似した症例の有無を検討した。

(3) 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討：1999 年 4 月より 2018 年 2 月までに「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」・CJD サーベイランス委員会による検討の結果で dCJD と判定された症例を対象とした。dCJD についてはプラーク型と非プラーク型に分類した<sup>3)</sup>。DWI 画像の異常信号の評価については、dCJD である事は伝えられているが、移植部位やタイプ分類の情報を知らされていない 2 名の読影によって決定した。

### (倫理面への配慮)

(1)「プリオン病診療ガイドライン 2020」クリニカルレビュー案の提案：本研究では、特に倫理面で配慮すべき問題点はない。

(2) ‘孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病’ と診断されている症例の中に医原性 Creutzfeldt-Jakob 病症例が含まれている可能性についての検討：CJD サーベイランスと匿名化した収集データの

研究利用については金沢大学および東京医科歯科大学、国立精神・神経医療研究センターの医学倫理委員会の承認を得ている。

**(3) 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討:** 本研究では、「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」・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、東京医科歯科大学および国立精神・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

**(1) 「プリオン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:** 以下のクリニカルクエスチョン案を提案する。

プリオン病概説

CQ1-1 プリオン病とはどのような疾患か？

CQ1-2 プリオン病をどのように診療するか？

プリオン病の病型

CQ2-1 孤発性プリオン病とはどのような疾患か？

CQ2-2 遺伝性プリオン病とはどのような疾患か？

CQ2-3 獲得性プリオン病とはどのような疾患か？

プリオン病の診断

CQ3-1 孤発性プリオン病はどのように診断するか？

CQ3-2 遺伝性プリオン病はどのように診断するか？

CQ3-3 獲得性プリオン病はどのように診断するか？

プリオン病の重症度分類

CQ4-1 プリオン病の重症度はどのように評価するか？

プリオン病の治療

CQ5-1 プリオン病はどのように治療するか？

プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援

CQ6-1 プリオン病の患者・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？

プリオン病の感染予防

CQ7-1 プリオン病の感染予防法にはどのようなものがあるか？

プリオン病の診療支援

CQ8-1 プリオン病の診療支援にはどのようなものがあるか？

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

1165 例中 36 例に脳外科手術歴を認めたが、36 例中 9 例は CJD 発症前 1 年以内または発症後の脳外科手術例で、今回の検討からは除外した。脳外科手術歴のある症例とない症例の 2 群の比較では、性別、CJD 発症年齢、コドン 129 多型、CJD の罹病期間(CJD 発症から無動無言または死亡までの期間)、脳脊髄液 14-3-3 蛋白陽性率、脳脊髄液タウ蛋白陽性率(cut off 1200 pg/ml)に有意差を認めなかったが、脳波上の周期性同期性放電(PSD)は脳外科手術歴のある症例の 81.5%(22 例/27 例)にみられ、脳外科手術歴のない症例の 94.2%(1057 例/1122 例)と比較して有意に低かった( $p=0.021$ )。脳外科手術歴があり PSD を認めない 5 例中全例のコドン 129 多型は Met/Met であった。脳外科手術歴のある非典型例 5 例中病理解剖をされている症例は 3 例あり、1 例は MM2 視床型、1 例は MM2 皮質型であったが、1 例はプラークを伴う MMiK 症例であった。MMiK 型の症例は頭部 MRI 拡散強調画像(DWI)にて両側視床に高信号を認めた。病理解剖されていない 2 例中 1 例にも頭部 MRI DWI にて両側視床に高信号を認める症例が存在した。脳外科手術歴のない症例では、1122 例中 4 例にコドン 129MM で両側視床に高信号病変を認めた。

**(3) 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討:** 1999 年 4 月より 2018 年 2 月までに dCJD と判定された症例は 96 例であった。移植部位に関する情報と DWI 画像を収集できた 11 例について解析を行った。8 例は非プラーク型で、3 例はプラーク型であった。11 例(男性 7 例、女性 4 例)の発症時年齢は 41 歳(中央値)(分布:26-76 歳)、移植時年齢は 19 (10-53)歳、移植から発症までは 22 (16-29)年であった。発症から DWI 撮影までは 3 (1-22)ヶ月であった。

非プラーク型では発症後 2.5 (1-5)ヶ月で初回

の頭部 MRI が撮影された。大脳皮質や基底核に DWI 高信号が認められ、7 例で移植された側と DWI 高信号が優位であった側が一致していた。視床に高信号を認めた症例はなかった。経時的な MRI では、急速に両側の大脳皮質や基底核に高信号の拡大する所見が認められた。

プラーク型では発症後 10(7-24)ヶ月で初回の頭部 MRI が撮影され、非プラーク型の症例よりも有意に遅かった( $p=0.012$ )。1 例では帯状回や基底核、視床に高信号が認められたが、1 例では基底核のみで、1 例では初回の画像で明らかな高信号は認められなかった。プラーク型の経時的画像では異常信号は視床や基底核に限局していた。

#### D. 考察

(1)「プリオン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：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」と同様に、背景知識に関する問いをクリニカルクエスチョンとして取り上げることとした。

(2) ‘孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病’ と診断されている症例の中に医原性 Creutzfeldt-Jakob 病症例が含まれている可能性についての検討：今回の検討では、脳外科手術歴のある症例では、無い症例と比較して脳波上の PSD の頻度が少なかった。以前の我々の研究では、MMiK 型 CJD を呈するプラーク型硬膜移植後 CJD 症例では脳波上の PSD の頻度が少なく<sup>3)</sup>、本研究の脳外科手術歴のある症例の特徴と類似していた。27 例の脳外科手術歴のある症例中の 5 例で脳波上の PSD を認めず、それらは全例プリオン蛋白遺伝子コドン 129MM であった。その 5 例中 3 例で剖検が行われ、2 例は MM2 型孤発性 CJD で、1 例は以前に報告した MMiK 型 CJD<sup>2)</sup>であった。MMiK 型 CJD 症例の頭部 MRI では、両側視床に DWI で高信号を認めた。剖検が行われていな

い 2 例中 1 例でも両側視床に DWI で高信号を認めた。

(3)硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討：今回の研究結果より、dCJD における非プラーク型とプラーク型では頭部 MRI の DWI で異なる進展形式をとることが明らかとなった。

非プラーク型の 8 例中 7 例で移植された側の大脳皮質および基底核で優位な DWI 高信号が認められ、経過の DWI 画像では大脳皮質や基底核に広範囲な DWI 高信号の拡大が認められた。プリオン病における DWI 高信号は、PrP<sup>Sc</sup> の沈着や海綿状変化、神経細胞脱落やグリオーシスの程度といったプリオン病における病理学的変化と関連していると考えられており、非プラーク型では、移植直下の脳実質に PrP<sup>Sc</sup> が感染し、その後脳全体に伝播した可能性が考えられた。

プラーク型では今回検討した症例を含め、初回の DWI で異常信号を認めない報告があり 6)、異常信号を認めた症例では異常信号は基底核や視床に概ね限局していた。プラーク型の DWI 高信号は経過でも視床や基底核に概ね限局し、大脳皮質などへの異常信号の拡大は認められなかった。このような DWI 高信号のパターンはプラーク型の診断や硬膜の移植歴が不明である場合にプラーク型である事を臨床的に疑うために有用な所見であると考えられた。

プラーク型は V2 prion や Mi prion が 129MM に感染して生じたと考えられており、孤発性 CJD の MV2 や VV2 といった V2 prion が認められる病型では視床に高信号を認めることが報告されている。Cross-sequence transmission で新たに生じた PrP<sup>Sc</sup> は以前の性質を保持していることが証明されており (traceback phenomenon)<sup>2)</sup>、プラーク型では孤発性 CJD の MV2 や VV2 と類似の画像所見を呈していると考えられた。

#### E. 結論

(1)「プリオン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：「プリオン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。

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

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

(3) 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討：非プラーク型では移植部位と初回の DWI 高信号の領域には関連があり、急速に大脳全体に DWI の高信号が拡大していた。プラーク型では DWI 高信号は視床や基底核に局限しており、これらは PrP<sup>Sc</sup> 株の相違による伝播形式を反映していると考えられた。

#### [参考文献]

- 1) Kobayashi A, Asano M, Mohri S, et al. Cross-sequence transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease creates a new prion strain. *J Biol Chem* 282:30022-30028, 2007.
- 2) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, et al. Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology? *J Virol* 89:3939-3946, 2015.
- 3) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, et al. Clinical features and diagnosis of dura mater graft associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 69:360-367, 2007.
- 4) Nishida Y, Yamada M, Hara K, Tsunemi T, Yamawaki M, Shimokawa R, Okeda R, Tsutsumi T, Mizusawa H. Creutzfeldt-Jakob disease after Jannetta's operation with cadaveric dura mater graft: initial manifestations related to the grafted site. *J Neurol* 249:480-483, 2002.
- 5) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. *BMJ Open* 3:e003400, 2013.
- 6) Kimura K, Nonaka A, Tashiro M, Yaginuma M, Shimokawa R, Okeda R, Yamada M. Atypical form of dural graft associated Creutzfeldt-Jakob

disease: report of a postmortem case with review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:696-699, 2001.

#### F. 健康危険情報

1. 通報日時：令和元年 5 月 15 日
2. 通報者：山田正仁（「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究」研究代表者）
3. 報告内容：2016 年 6 月に多発性骨髄腫と診断され、レナリドミド（抗悪性腫瘍薬）およびエロツズマブ（生物由来製剤）で治療を受けていた患者において、2019 年 1 月より急速に進行する顔面を含む左半身の麻痺、構音障害、高次機能障害を認めた。進行性の神経症状を認めた点、頭部 MRI において拡大する広範囲の白質病変を認めた点、脳脊髄液中より JC ウイルス (JCV) -DNA を検出し、その JCV-DNA は PML 型の変異を有していた点から「進行性多巣性白質脳症 (PML) 診療ガイドライン 2017」の診断基準により、definite PML と診断した。治療によって多発性骨髄腫は部分寛解の状態、レナリドミドおよびエロツズマブの使用中に発症した PML であったため、レナリドミドまたはエロツズマブが発症に関与した可能性を疑った。レナリドミド投与中に PML を発症した多発性骨髄腫患者が報告され添付文書に「重大な副作用」として記載されているが、エロツズマブ投薬多発性骨髄腫患者において、PML を発症した報告はなく添付文書にも重大な副作用として PML は記載されておらず、健康危険情報として通報する。

本報告はグレード A に分類され、緊急性の高い状況であると考えられる。

#### 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) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schoenberger LB. Update. dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease-Japan, 1975-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 67:274-278, 2018.
  - 4) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid- $\beta$ 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion* 12:315-319, 2018.
  - 5) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *J Neurol Sci* 399:3-5, 2019.
  - 6) Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S, Kitamoto T. A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein. *Brain Pathol* 29:155-163, 2019.
  - 7) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Inga Z, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology* 93:e125-e134, 2019.
  - 8) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K. Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept. *Prog Mol Biol Transl Sci* 168:85-95, 2019.
  - 9) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of “sporadic CJD” with history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis*, in press.
  - 10) 濱口 毅, 山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局* 68:772-776, 2017.
  - 11) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. *Neuroinfection* 22:94-100, 2017.
  - 12) 濱口 毅, 山田正仁. 獲得性プリオン病. *Pharma Medica* 35:27-32, 2017.
  - 13) 山田正仁. 医原性 Creutzfeldt-Jakob 病におけるプリオン及びプリオン様タンパク質の伝播. *Neuroinfection* 22:1-5, 2017.
  - 14) 山田正仁. プリオン病及び遅発性ウイルス感染症 (プリオン病/SSPE/PML) 診療ガイドライン 2017. *Neuroinfection* 23:12-20, 2018.
  - 15) 坂井健二, 山田正仁. プリオン病の神経病理. *神経内科* 88:468-476, 2018.
  - 16) 濱口 毅, 山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局 (増刊号: 病気とくすり)* 69:770-774, 2018.
  - 17) 濱口 毅, 山田正仁. アミロイド  $\beta$  タンパクの伝播. *Dementia Japan* 33:31-38, 2019.
  - 18) 濱口 毅, 山田正仁. プリオンとプリオン様タンパク質の伝播. *老年期認知症研究会誌* 22:79-86, 2019.
  - 19) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病[指定難病 23]. *日本医師会雑誌* 148:S98, 2019.
  - 20) 村松大輝, 濱口 毅, 坂井健二, 山田正仁. Creutzfeldt-Jakob (クロイツフェルト-ヤコブ) 病. *精神治療学* 34:126-128, 2019.
  - 21) 山田正仁, 濱口 毅. 伝播からみたプリオン病と神経変性疾患. *日本内科学会雑誌* 108:1979-1984, 2019.
  - 22) 山田正仁. プリオン病診療ガイドライン 2017 と今後の課題. *Neuroinfection* 24:19-23, 2019.
  - 23) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 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.
  - 24) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 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.
  - 25) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病にはどの

- ような疾患があり、どのくらいの頻度で見られるのですか。鈴木則宏（監），亀井 聡（編）神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経感染症，中外医学社，東京，pp255-262，2017.
- 26) 濱口 毅，山田正仁. Case approach 家族性 Creutzfeldt-Jakob 病症例. 鈴木則宏（監），亀井 聡（編）神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経感染症，中外医学社，東京，pp274-276，2017.
- 27) 山田正仁. プリオン病. 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.
- 28) 太組一朗，斉藤延人，山田正仁，中村好一，森田明夫. 器機の洗浄・滅菌. 松谷雅生，田村 晃，藤巻高光，森田明夫（編）脳神経外科 周術期管理のすべて 第 5 版，メジカルビュー社，東京，pp9-16，2019.
- 29) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病：亜急性硬化性全脳炎. 南岳正臣（総編集）内科学書 改訂第 9 版，中山書店，東京，pp388-389，2019.
- 30) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病：進行性多巣性白質脳症. 南岳正臣（総編集）内科学書 改訂第 9 版，中山書店，東京，pp389-390，2019.
- 31) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病：プリオン病. 南岳正臣（総編集）内科学書 改訂第 9 版，中山書店，東京，pp390-392，2019.
- 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 clinicoepidemiological 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  $\beta$ -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. XX III 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,

## 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-



- Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Periodic encephalographic study in nation-wide Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Japan. XX III 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” 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  $\beta$ . 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) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. 19th International Congress of Neuropathology/ 4th Asian Congress of Neuropathology/ 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology/ 36th Annual Meeting of the Japan Society of Brain Tumor Pathology (ICN2018), Tokyo, September 23-27, 2018.
  - 14) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of “sporadic CJD” with history of neurosurgery to identify iatrogenic case. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.
  - 15) Nakamura Y, Ae R, Kosami K, Kitamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Epidemiological features of prion diseases in Japan: Current situation. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.
  - 16) Furukawa F, Ishizawa K, Hatano T, Yanagisawa C, Suzuki M, Goto Y, Mano K, Iwasaki Y, Satoh K, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation from prospective 19-year surveillance in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.
  - 17) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Clinicopathological study of cerebral amyloid angiopathy-related cerebrovascular diseases in young adults about 3 decades after neurosurgeries in the early childhood. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.
  - 18) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of “sporadic CJD” with history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. Asian Pacific Prion Symposium 2019 (APPS2019), Wako, October 3-4, 2019.
  - 19) Matsubayashi T, Akaza M, Sanjo N, Hamaguchi T, Hayashi Y, Shimohata T, Yamada M, Yokota T. Focal sharp waves are specific in the early stage of MM2 cortical form of sCJD. Asian Pacific Prion Symposium 2019 (APPS2019), Wako, October 3-4, 2019
  - 20) Mizusawa H, Hamaguchi H, Yamada M. Iatrogenic A $\beta$  transmission. 24<sup>th</sup> World Congress

- of Neurology, Dubai, October 27-31, 2019.
- 21) 濱口 毅, 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.
  - 22) Hamaguchi T, Yamada M. Possible transmission of cerebral  $\beta$ -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.
  - 23) 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.
  - 24) 濱口 毅, 山田正仁. アミロイド  $\beta$  の伝播. 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢, 11.24-26, 2017.
  - 25) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の分類・診断基準の問題点と今後の課題. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
  - 26) 濱口 毅, 坂井健二, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. Proposing diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
  - 27) 赤木明生, 岩崎 靖, 三室マヤ, 山田正仁, 吉田眞理. V180I 変異クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的進行過程について. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
  - 28) 黒岩義之, 太組一朗, 村井弘之, 春日健作, 中村好一, 平井利明, 藤野公裕, 川端雄一, 黒川隆史, 馬場泰尚, 佐藤克也, 原田雅史, 北本哲也, 塚本 忠, 山田正仁, 水澤英洋. Clinical significance of PSDs learned from nation-wide Creutzfeldt Jakob disease surveillance. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
  - 29) 三浦義治, 阿江竜介, 高橋和也, 濱口 毅, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 宍戸-原由紀子, 松村 謙, 石橋賢士, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 中村好一, 野村恭一, 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と報告. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
  - 30) 黒岩義之, 太組一朗, 村井弘之, 春日健作, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 北本哲也, 塚本 忠, 山田正仁, 水澤英洋. 本邦プリオン病サーベイランスにおける周期性脳波異常の臨床的意義. 第 21 回日本薬物脳波学会, 南房総, 9.14-15, 2018.
  - 31) 濱口 毅, 坂井健二, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 高尾昌樹, 村山繁雄, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の提案. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-14, 2018.
  - 32) 赤木明生, 岩崎 靖, 宮原弘明, 三室マヤ, 山田正仁, 吉田眞理. V180I 変異クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的進行について. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-14, 2018.
  - 33) 三條伸夫, 日詰正樹, 伊藤陽子, 小林篤史, 佐藤克也, 大上哲也, 濱口 毅, 山田正仁, 北本哲之, 水澤英洋, 横田隆徳. 遺伝性 CJD-V180I の脳に蓄積するプリオン蛋白の解明. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-14, 2018.
  - 34) 山田正仁. プリオン病診療ガイドライン 2017 と今後の課題. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 東京, 10.19-20, 2018.
  - 35) 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁, 桑田一夫, 北本哲之, 中村好一, 佐藤克也, プリオン病サーベイランス委員会, JACOP 運営委員会. プリオン病のサーベイランス研究と自然歴研究の一体化による自然歴研究登録数の増加. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 東京, 10.19-20, 2018.
  - 36) 村井弘之, 中村好一, 坪井義夫, 松下拓也, 三條伸夫, 北本哲之, 山田正仁, 水澤英洋. P102L 変異を有する GSS の臨床疫学的検討: V180I 変異を有する遺伝性 CJD および孤発性 CJD との比較検討. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 東京, 10.19-20, 2018.

- 37) 黒岩義之, 太組一朗, 村井弘之, 春日健作, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 北本哲之, 塚本 忠, 山田正仁, 水澤英洋. 本邦の厚労省プリオン病サーベイランス活動から学んだ周期性脳波異常の臨床的意義. *Clinical significance of periodic EEGs learned from MHLW prion surveillance activity in Japan*. 第 48 回日本臨床神経生理学会, 東京, 11.8-10, 2018.
- 38) 濱口 毅, 山田正仁. プリオンとプリオン様タンパク質の伝播. 第 22 回中部老年期認知症研究会, 名古屋, 12.1, 2018.
- 39) 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 牧野伸子, 青山泰子, 松原優里, 濱口 毅, 山田正仁, 水澤英洋. ヒトプリオン病における長期生存例の疫学的特徴. 第 29 回日本疫学会学術総会, 東京, 1.30-2.1, 2019.
- 40) 濱口 毅, 山田正仁. プリオンとしてのアミロイド  $\beta$  蛋白. 平成 30 年度プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議, 東京, 2.8, 2019.
- 41) 山田正仁. 伝播から見たプリオン病と神経変性疾患. 第 116 回日本内科学会総会・講演会, 名古屋, 4.26-28, 2019.
- 42) Hamaguchi T, Goto R, Ono K, Yamada M. Cross-seeding effect of protein aggregates derived from foods on A $\beta$  deposition in mouse brain. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
- 43) 三浦義治, 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 濱口 毅, 中道一生, 高橋健太, 鈴木忠樹, 高橋和也, 雪竹基弘, 野村恭一, 原田雅史, 三條伸夫, 船田信顕, 岸田修二, 西條政幸, 水澤英洋, 山田正仁. 日本国内発症進行性多巣性白質脳症患者の疫学調査と解析. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
- 44) 山田正仁, 濱口 毅. ヒトにおけるプリオン病と類縁疾患の伝播. 第 60 回日本神経病理学会総会学術研究会, 名古屋, 7.14-16, 2019.
- 45) 濱口 毅, 山田正仁. 脳アミロイドアンギオパチーの個体間伝播の可能性. 第 7 回日本アミロイドーシス学会学術集会, 東京, 8.30, 2019.
- 46) 坂井健二, 濱口 毅, 三條伸夫, 村井弘之, 岩崎 靖, 濱野忠則, 本間真理, 篠原もえ子, 野崎一朗, 中村好一, 北本哲之, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated CJD. 第 7 回日本アミロイドーシス学会学術集会, 東京, 8.30, 2019.
- 47) 碓井雄大, 中野博人, 小松潤史, 中道一生, 西條政幸, 高野誠一郎, 神谷健一, 濱口 毅, 山田正仁. 多発性骨髄腫に対するレナリドミド及びエロツズマブの併用療法中に発症した進行性多巣性白質脳症 (PML) の 1 例. 第 239 回日本内科学会北陸地方会, 金沢, 9.1, 2019.
- 48) 濱口 毅, 山田正仁. 医療行為によるアミロイド  $\beta$  タンパク質病理の個体間伝播. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 49) 濱口 毅, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄, 高尾昌樹, 佐藤克也, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. MM2 視床型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床像. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 50) 三浦義治, 中道一生, 小佐見光樹, 阿江竜介, 濱口 毅, 中村好一, 西條政幸, 山田正仁. 日本国内発症 PML サーベイランス疫学調査と解析. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 51) 碓井雄大, 中野博人, 小松潤史, 中道一生, 西條政幸, 高野誠一郎, 神谷健一, 濱口 毅, 山田正仁. 多発性骨髄腫に対するレナリドミド及びエロツズマブの併用療法中に発症した進行性多巣性白質脳症 (PML) の 1 例. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 52) 坂井健二, 三條伸夫, 村井弘之, 岩崎 靖, 濱野忠則, 本間真理, 中村好一, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated CJD. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 53) 濱口 毅, 小松潤史, 坂井健二, 篠原もえ子, 山田正仁, 青木 悟, 池内 健. 若年発症脳

- アミロイドアンギオパチー関連脳出血の 2 例. 第 155 回日本神経学会東海北陸地方会, 金沢, 10.26, 2019.
- 54) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura CJD. 第 38 回日本認知症学会学術集会, 東京, 11.7-9, 2019.
- 55) 濱口 毅, 後藤律子, 小野賢二郎, 山田正仁. 食品由来蛋白質凝集体の Ab との cross-seeding 効果の検証. 第 38 回日本認知症学会学術集会, 東京, 11.7-9, 2019.
- 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 総合研究報告書

## プリオン病のサーベイランス・感染予防に関する 調査・研究の報告, JACOP の推進

|             |                                 |
|-------------|---------------------------------|
| 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             |
| 研究協力者：塚本 忠  | 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科          |
| 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(神経内科学)        |
| 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  | 徳島大学医歯薬学研究部放射線医学分野              |
| 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  | 日本医科大学武蔵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  | 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(脳神経内科学) |
| 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、2020年1月現在7,483件の登録を得、同年2月8日までに3,755人をプリオン病と診断し、各病型の発生数や分布を調査分析するなど、わが国のプリオン病の発生の実態解明に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、プリオン病と診断された患者の自然歴を調査している。JACOP への登録症例数を増やすために全国の神経内科専門医・医療機関に向けて複数回のダイレクトメールを送付するなど様々な努力をしたが、登録症例数の増加に結びついていないと言えなかった。2016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、2020年3月現在の累積で1,000名

を超えている。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。また、2018年度はサーベイランス委員会での紙資料を減量するため、また今後の調査票の電子化データベースに役立てるために、クラウド上に調査票を保管し、サーベイランス委員会をペーパーレスで行う取り組みを開始し、2019年2月からの委員会はペーパーレスで施行している。

## 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。同調査の書類の電子化を推進し、データをクラウド上のデータベースに蓄積するシステムを構築する。同システムによるペーパーレスでのサーベイランス委員会を実施する。

## 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、ネット上のデータベースにアップロード可能とする。
- 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)の中でも、特に多数を占める検査依頼時の調査書を中心に共通化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画像については委員が簡便にMRI等の画像を判読できるように、新たに岩手医科大学に設置されたVERIDICOMシステム上にアップロードする。

### (倫理面への配慮)

プリオ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。

## C. 研究結果

- ①サーベイランスと自然歴調査の一体化により自然歴調査の登録数が著増した。2017年3月末までの3年間の登録数が65件であったが、2020年3

月末には計1,000例を超える登録数を得ることができた。

- ②サーベイランス、自然歴調査の調査票・同意書を電子化版を作成し、クラウド上のデータベースにアップロード可能とした。
- ③2018年度から試験的にタブレット端末での委員会を行い、2019年度にはペーパーレスで施行完遂した。
- ④書類とデータベースは分担者の意見を踏まえて改良を重ねた。

なお、画像情報のストレージシステムを平成30年度は国立精神・神経医療研究センター統合脳画像センター内のIBISSシステム上に構築したが、平成31年度は閲覧の簡便化を図って岩手医科大学VERIDICOMに接続した。

## D. 考察

- ①サーベイランスと自然歴調査の連携で、後者の登録者数が増加した。今後は質を改善する工夫が必要である。
- ②電子化で情報活用が容易になったが、過去の紙の調査票の電子化も重要課題である。
- ③データ活用の簡便化と画像データベース構築により多くの研究成果が期待される。
- ④今後も、サーベイランス委員・分担者等の意見を集約し、システムを使いやすいものに改善する。

## E. 結論

プリオン病サーベイランス調査と自然歴調査の連携・一体化、および調査票の電子化、さらにそのデータのクラウド上データベースへの取り込みによるサーベイランス委員会の運営がほぼペーパーレスで行われるようになり、データの活用が容易になった。また、自然歴調査の登録症例数も順調に増加している。画像ストレージに関しても判読にあたっての簡便性を向上させることができた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

- 1) Numasawa Y, Hattori T, Ishiai S, Kobayashi Z, Kamata T, Kotera M, Ishibashi S, Sanjo N, Mizusawa H, Yokota T. Depressive disorder may be associated with raphe nuclei lesions in patients with brainstem infarction. *J Affect Disord* 213:191-198, 2017.
- 2) Ishiguro T, Sato N, Ueyama M, Fujikake N, Sellier C, Kanegami A, Tokuda E, Zamiri B, Gall-Duncan T, Mirceta M, Furukawa Y, Yokota T, Wada K, Taylor JP, Pearson CE, Charlet-Berguerand N, Mizusawa H, Nagai Y, Ishikawa K. Regulatory role of RNA chaperone TDP-43 for RNA misfolding and repeat-associated translation in SCA31. *Neuron* 94:108-124, 2017.
- 3) 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.
- 4) 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- $\alpha$  and APP- $\beta$  in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for early diagnosis of dementia disorders. *Biomarker Research* 5:28, 2017.
- 5) Anraku Y, Kuwahara H, Fukusato Y, Mizoguchi A, Ishii T, Nitta K, Matsumoto Y, Toh K, Miyata K, Uchida S, Nishina K, Osada K, Itaka K, Nishiyama N, Mizusawa H, Yamasoba T, Yokota T, Kataoka K. Glycaemic control boosts glucosylated nanocarrier crossing the BBB into the brain. *Nat Commun* 8:1001, 2017.
- 6) 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 electroencephalographic study in nation-wide Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Japan. *Neurol Sci* 381:142, 2017.
- 7) 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.
- 8) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schoenberger LB. Update: dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease-Japan, 1975-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 67:274-278, 2018.
- 9) Higashi M, Ozaki K, Hattori T, Ishii T, Soga K, Sato N, Tomita M, Mizusawa H, Ishikawa K, Yokota T. A diagnostic decision tree for adult cerebellar ataxia based on pontine magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci* 387:187-195, 2018.
- 10) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid- $\beta$ 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion* 12:315-319, 2018.
- 11) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haïk S, Laplanche JL, Inga Z, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology* 93:e125-e134, 2019.
- 12) 水澤英洋. プリオン病の現状と展望. *Neuroinfection* 24:7-18, 2019.
- 13) 塚本 忠, 水澤英洋. プリオン病. 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.
- 14) 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 聡(編) 神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経感染症, 中外医学社, 東京, pp263-270, 2017.
- 15) 塚本 忠, 水澤英洋. プリオン病. 水澤英洋(編) 神経変性疾患ハンドブック- 神経難病へのエキスパート・アプローチ, 南江堂, 東京, pp143-156, 2018.
- 16) Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab Df, Pocchiari M, Mamsom J, chapter 12 Series. Handb Clin Neurol 153 (3<sup>rd</sup> Series), ELSEVIER, Netherlands, pp207-218, 2018.
- 17) 塚本 忠, 水澤英洋. § 8-38 プリオン病. 水澤英洋(編) 私の治療 2019-20 年度版 § 8 神経・筋疾患, 日本医事新報社, 東京, pp584-586, 2019.
- 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) 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 electroencephalographic study in nation-wide Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Japan. XX III World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Mizusawa H. Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease. 2018 International Congress on Space and Dementia. The 20th Zeelandia Symposium on Behavioral Neuroscience: 20th

## 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,

- Anniversary, Taipei, March 17, 2018.
- 11) Mizusawa H. The Japanese experience of research of Creutzfeldt-Jakob disease-an update. 2018 International Congress on Space and Dementia. The 20<sup>th</sup> Zeelandia Symposium on Behavioral Neuroscience: 20<sup>th</sup> Anniversary, Taipei, March 17, 2018.
  - 12) Mizusawa H. Prion and prion disease: An overview and challenges. 19th International Congress of Neuropathology/4th Asian Congress of Neuropathology/59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology/ 36th Annual Meeting of the Japan Society of Brain Tumor Pathology (ICN2018), Tokyo, September 23-27, 2018.
  - 13) Furukawa F, Ishizawa K, Hatano T, Yanagisawa C, Suzuki M, Goto Y, Mano K, Iwasaki Y, Satoh K, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation from prospective 19-year surveillance in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.
  - 14) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Iwasaki Y, Ae R, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease Surveillance Committee. Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.
  - 15) Furusawa Y, Miyazaki M, Takahashi Y, Mizusawa H. Japan's initiative on rare and undiagnosed diseases (IRUD): challenge for diagnostic odyssey. 16<sup>th</sup> Asian Oceanian Congress of Neurology (AOCN2018), Seoul, November 8-11, 2018.
  - 16) Tsukamoto T, Yabu-uchi N, Uchiyama Y, Kizaki N, Nakagawa I, Mizusawa H. Application of the cloud database in the management of prion disease surveillance questionnaire. American Academy of Neurology 71st Annual Meeting (AAN2019), Philadelphia, May 4-10, 2019.
  - 17) Mizusawa H. Nanbyo (Rare disease) policy in Japan. 2019 Annual Meeting of the Society for Neurological Rare Disorders-Taiwan (SNeRD-T), Taipei, September 8, 2019.
  - 18) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi, A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of “sporadic CJD” with history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. Asian Pacific Prion Symposium 2019 (APPS2019), Wako, October 3-4, 2019.
  - 19) Mizusawa H. Iatrogenic abeta transmission. 24th World Congress of Neurology (WCN2019), Dubai, October 27-31, 2019.
  - 20) 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ブレインバンク年次報告. 第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6.1-3, 2017.
  - 21) 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.
  - 22) 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.
  - 23) 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 毅, 原由紀子, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 澤 洋文, 奴久妻聡一, 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.
  - 24) 濱口 毅, 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.
- 25) 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 毅, 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, さいたま, 11.16-18, 2017.
- 26) 水澤英洋. プリオ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.
- 27) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Hirai T, Fujino K, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Clinical significance of Periodic Synchronous Discharges learned from Nationwide Creutzfeldt Jakob Disease Surveillance in Japan. 第 60 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
- 28) 水澤英洋. 認知症のトピックス: アルツハイマー病もプリオン病か? 認知症を伴うパーキンソン症候群早期診断と対処法, 立川, 7.8, 2018.
- 29) 黒岩義之, 太組一朗, 村井弘之, 春日健作, 中村好一, 平井利明, 藤野公裕, 佐藤克也, 原田雅史, 北本哲也, 塚本 忠, 山田正仁, 水澤英洋. 本邦プリオン病サーベイランスにおける周期性脳波異常の臨床的意義. 第 21 回日本薬物脳波学会学術集会, 千葉, 9.14-15, 2018
- 30) 水澤英洋. プリオン病の現状と展望. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.
- 31) 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁, 桑田一夫, 北本哲之, 中村好一, 佐藤克也, プリオン病サーベイランス委員会, JACOP 運営委員会. プリオン病のサーベイランス研究と自然歴研究の一体化による自然歴研究登録数の増加. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.
- 32) 小松奏子, 佐野輝典, 徳岡健太郎, 塚本 忠, 高橋祐二, 村田美穂, 村山繁雄, 水澤英洋, 齊藤祐子. うつ病で発症し全経緯 50 か月で死亡した孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (MM1) の剖検例. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.
- 33) 黒岩義之, 太組一朗, 村井弘之, 春日健作, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 北本哲之, 塚本 忠, 山田正仁, 水澤英洋. 本邦の厚労省プリオン病サーベイランス活動から学んだ周期性脳波異常の臨床的意義. 第 48 回日本臨床神経生理学会, 東京, 11.8-10, 2018
- 34) Mizusawa H. Prion disease as a neurological disease. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
- 35) 三浦義治, 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 濱口 毅, 中道一生, 高橋健太, 鈴木忠樹, 高橋和也, 雪竹基弘, 野村恭一, 原田雅史, 三條伸夫, 船田信顕, 岸田修二, 西條政幸, 水澤英洋, 山田正仁. 日本国内発症進行性多巣性白質脳症患者の疫学調査と解析. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
- 36) 水澤英洋. 本邦のプリオン病のサーベイランスとその実態. 第 60 回日本神経病理学会総会学術研究会, 名古屋, 7.14-16, 2019.
- 37) 水澤英洋. 脳科学の研究と今後の動向などについて. 長崎大学脳科学ユニットキックオフシンポジウム, 長崎, 8.26, 2019.
- 38) 坂井健二, 濱口 毅, 三条伸夫, 村井弘之, 岩崎 靖, 濱野忠則, 本間真理, 篠原もえ子, 野崎一朗, 中村好一, 北本哲之, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated CJD. 第 7 回日本アミロイドーシス学会学術集会, 東京, 8.30, 2019.
- 39) 塚本 忠, 藪内奈津子, 内山裕子, 木崎菜津子, 中川いづみ, 水澤英洋. プリオン病サーベイランス調査票のデジタル化およびクラウド化. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 40) 濱口 毅, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄, 高尾昌樹, 佐藤克也, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. MM2 視床型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床像. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.

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 総合研究報告書

## プリオン病患者の髄液中のバイオマーカーの検討 および消化管組織のプリオン活性の検討

|            |                                |
|------------|--------------------------------|
| 研究分担者：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      |
| 研究協力者：中垣岳大 | 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      |
| 研究協力者：石橋大輔 | 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      |
| 研究協力者：布施隆行 | 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      |
| 研究協力者：佐藤克也 | 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科運動リハビリテーション学分野 |
| 研究分担者：岩崎 靖 | 愛知医科大学加齢医科学研究所                 |
| 研究分担者：高尾昌樹 | 埼玉医科大学医学部（国際医療センター）            |
| 研究協力者：美原 盤 | 脳血管研究所附属美原記念病院                 |
| 研究協力者：村山繁雄 | 東京都健康長寿医療センター研究所               |

**研究要旨** プリオン病の診断には髄液マーカーが有用であるが、感度が十分に高いとは言い切れない。特に RT-QUIC 法での異常プリオンの検出感度を向上させることが望ましい。剖検時の消化管、各種臓器から比較的高いシード活性を認められることから診断への応用可能性が見込まれるが、生前の検体は入手が困難である。そこで通常診療の一環として得られた生検組織のパラフィン包埋標本を用いることを検討した。基礎実験ではホルマリン固定しパラフィン包埋した脳からも固定前の臓器同様の活性を検出できることが確認されたことから、今後発症早期での各種生検サンプルを用いた RT-QUIC 診断が可能になると考えられる。

### A. 研究目的

プリオン病患者の髄液中バイオマーカーの検討と問題点を明らかにし、かつ全身の臓器におけるプリオン活性の分布を明らかにする。プリオン活性の定量的な評価の検討および固定臓器からの検出方法を確立する。

BH を作成した。脳組織切片は脱パラ後、組織からタンパクを抽出し、RT-QUIC 法で PrPSc を検出した。DTT (200mM) と SDS (2%) を含む溶液に組織を入れて、99℃、500 rpm で 60 分振盪することでパラフィン切片からタンパク質を抽出し、この条件を基に RT-QUIC 法に適したタンパク抽出条件を検討した。

### B. 研究方法

孤発性プリオン病 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。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蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC 法) を行った。また孤発性プリオン病患者 4 症例と遺伝性プリオン 2 症例の消化管組織のプリオン活性を測定した。

孤発性 CJD 患者から作成した 10%脳乳剤 (BH) をヒト化プリオンタンパクノックインマウスに接種し終末期に解剖した。マウスの半脳はパラフィン包埋して組織切片を、残りの半脳からは

#### (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

平成28年度までにサーベイランス委員会において孤発性プリオン病と診断されたのは533例、非プリオン病が621例で髄液中のバイオマーカーの14-3-3についてELISA法の感度は78.7%、タウ蛋白は75.4%、RT-QUIC法が70.1%であった。剖検時の主要臓器では、腎臓、肝臓等にも脳の1万分の1程度の活性が見られた。また消化管は食道から大腸までいずれも活性を認めた。シード活性の定量的に評価においてはendpoint RT-QUIC法ではn=8以上のサンプルデータをもとに算出すべきことがわかった。またパラフィン包埋検体からもRT-QUIC法にてプリオン活性を調べることに成功した。

### D. 考察

髄液検査におけるバイオマーカーの感度特異度を正確に把握した。実臨床にマーカー検索の意味を正確に理解してもらう可能になったと考える。特に RT-QUIC の特異度は非常に高いものの感度は70%にとどまることからより高感度な手法の開発が望まれる。末梢臓器において比較的高いシード活性を定量的に評価できることから診断検査における有用性があるかもしれない。また患者臓器や生体サンプルの取り扱いにおける危険性をより正しく評価できると考えられる。将来的には発症前のプリオンキャリア探索も可能になると考えられる。基礎実験ではホルマリン固定しパラフィン包埋した脳からも固定前の臓器同様の活性を検出できることが確認されたことから、今後発症早期での各種生検サンプルを用いた RT-QUIC 診断が可能になると考えられる。

### E. 結論

髄液中バイオマーカーの感度は70%を超えており一定の有用性を認めるが、RT-QUIC法は改善の余地があり、今後発症早期での各種生検サ

ンプルを用いた RT-QUIC 診断を検討する必要がある。

### [参考文献]

- 1) Takatsuki H, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Atarashi R, Nishida N, Satoh K. Prion-Seeding Activity Is widely Distributed in Tissues of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Patients. *EBio Medicine* 12:150-155, 2016.
- 2) Taguchi Y, Mohri S, Ironside JW, Muramoto T, Kitamoto T. Humanized knock-in mice expressing chimeric prion protein showed varied susceptibility to different human prions. *Am J Pathol* 163:2585-93, 2003.
- 3) Tanca A, Abbondio M, Pisanu S, Pagnozzi D, Uzzau S, Addis MF. Critical comparison of sample preparation strategies for shotgun proteomic analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded samples: insights from liver tissue. *Clin Proteomics* 11:28, 2014

### F. 健康危険情報

患者の非神経系臓器においてもプリオン活性が認められるため、臓器に取扱にはガイドラインに従ったプリオン不活化が必要である。また、ホルマリン固定-パラフィン包埋後のサンプルでもプリオン活性が認められるため、病理組織切片の取扱には注意し、ガイドラインに従ったプリオン不活化が必要である。

### 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  $\alpha$ -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. *Methods Mol Biol* 1658:305-310, 2017.
- 3) Taguchi Y, Lu L, Marrero-Winkens C, Otaki H, Nishida N, Schatzl HM. Disulfide-crosslink

- scanning reveals prion-induced conformational changes and prion strain-specific structures of the pathological prion protein PrP<sup>Sc</sup>. *J Biol Chem* 293:12730-12740, 2018.
- 4) Taguchi Y, Lu L, Marrero-Winkens C, Otaki H, Nishida N, Schatzl HM. Correction: Disulfide-crosslink scanning reveals prion-induced conformational changes and prion strain-specific structures of the pathological prion protein PrP<sup>Sc</sup>. *J Biol Chem* 293:14925, 2018.
  - 5) Miyazaki Y, Ishikawa T, Kamatari YO, Nakagaki T, Takatsuki H, Ishibashi D, Kuwata K, Nishida N, Atarashi R. Identification of alprenolol hydrochloride as an anti-prion compound using surface plasmon resonance imaging. *Mol Neurobiol* 56:367-377, 2019.
  - 6) Yamaguchi K, Kamatari YO, Ono F, Shibata H, Fuse T, Elhelaly AE, Fukuoka M, Kimura T, Hosokawa-Muto J, Ishikawa T, Tobiume M, Takeuchi Y, Matsuyama Y, Ishibashi D, Nishida N, Kuwata K. A designer molecular chaperone against transmissible spongiform encephalopathy slows disease progression in mice and macaques. *Nat Biomed Eng* 3:206-219, 2019.
  - 7) Ishibashi D, Homma T, Nakagaki T, Fuse T, Sano K, Satoh K, Mori T, Atarashi R, Nishida N. Type I interferon protects neurons from prions in in vivo models. *Brain* 142:1035-1050, 2019.
  - 8) Fuchigami T, Kawasaki M, Koyama R, Nakaie M, Nakagaki T, Sano K, Atarashi R, Yoshida S, Haratake M, Ono M, Nishida N, Nakayama M. Development of Radioiodinated Benzofuran Derivatives for in Vivo Imaging of Prion Deposits in the Brain. *ACS Infect Dis* 5:2003-2013, 2019.
  - 9) Satoh K, Fuse T, Nonaka T, Dong T, Takao M, Nakagaki T, Ishibashi D, Taguchi Y, Mihara B, Iwasaki Y, Yoshida M, Nishida N. Postmortem Quantitative Analysis of Prion Seeding Activity in the Digestive System. *Molecules* 24:4601, 2019.
  - 10) Makau JN, Watanabe K, Otaki H, Mizuta S, Ishikawa T, Kamatari YO, Nishida N. A Quinolinone Compound Inhibiting the Oligomerization of Nucleoprotein of Influenza A Virus Prevents the Selection of Escape Mutants. *Viruses* 12:E337, 2020.
  - 11) Matsubara T, Satoh K, Homma T, Nakagaki T, Yamaguchi N, Atarashi R, Sudo Y, Uezono Y, Ishibashi D, Nishida N. Prion protein interacts with the metabotropic glutamate receptor 1 and regulates the organization of Ca<sup>2+</sup> signaling. *Biochem Biophys Res Commun*, in press.
- ## 2. 学会発表
- 1) Miyazaki Y, Ishikawa T, Takatsuki H, Ishibashi D, Nishida N, Atarashi R. Drug discovery for prion diseases by using surface plasmon resonance imaging. The 16th Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji, September 5-8, 2017.
  - 2) 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.
  - 3) Nakagaki T, Nishida N. Administration of FK506 prolongs survival of mice expressing humanized prion protein infected with Creutzfeldt-Jakob disease agent. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.
  - 4) Nakagaki T, Nishida N. Investigation of the effect of dysbiosis caused by Ceftriaxone on the oral infection with mouse adapted BSE. Asian Pacific Prion Symposium 2019 (APPS2019), Wako, October 3-4, 2019.
  - 5) Taguchi Y, Nishida N. Molecular dynamics simulation for investigation of strain diversity of prions. Asian Pacific Prion Symposium 2019 (APPS2019), Wako, October 3-4, 2019.
  - 6) Otaki H, Taguchi Y, Nishida N. Computational study of the interaction and structural properties of  $\alpha$ -synuclein amyloids. Asian Pacific Prion Symposium 2019 (APPS2019), Wako, October 3-4, 2019.
  - 7) Tange H, Nakagaki T, Taguchi Y, Ishibashi D, Nishida N. Liquid phase separation of prion



- protein initiates amyloid formation. Asian Pacific Prion Symposium 2019 (APPS2019), Wako, October 3-4, 2019.
- 8) 西田教行. プリオンの高感度検出法開発とプリオンの体内分布再評価. 日本麻酔科学会第 64 回学術集会, 神戸, 6.8-10, 2017.
- 9) 石橋大輔, 石川岳志, 中垣岳大, 丹下寛也, 西田教行. プリオン病におけるインシリコ創薬開発. 第 70 回日本細菌学九州支部総会/第 54 回日本ウイルス学会九州支部総会, 那覇, 9.8-9, 2017.
- 10) 中垣岳大, 高月英恵, Elizer Tsvetkov, 西田教行. 腸内細菌叢がプリオン感染に及ぼす影響の解析. 第 70 回日本細菌学九州支部総会/第 54 回日本ウイルス学会九州支部総会, 那覇, 9.8-9, 2017.
- 11) 石橋大輔, 中垣岳大, 石川岳志, 水田賢志, 濱田 剛, 西田教行. *in silico* プリオン病創薬における薬効特異性の評価. 生体機能と創薬シンポジウム 2018, 福岡, 8.23-24, 2018.
- 12) 中垣岳大, 西田教行. FK506 の孤発性クロイツフェルトヤコブ病感染モデルにおける治療効果. 第 6 回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 松本, 8.25, 2018.
- 13) 渡邊 健, Juliann Nzembi Makau, 石川岳志, 大滝大樹, 水田賢志, 中垣岳大, 石橋大輔, 浦田秀造, 安田二郎, 西田教行. インフルエンザウイルス複製を標的とした蛋白質-蛋白質相互作用阻害剤の開発. 第 71 回日本細菌学九州支部総会/第 55 回日本ウイルス学会九州支部総会, 北九州, 9.7-8, 2018.
- 14) Makau JN, Watanabe K, Ishikawa T, Mizuta S, Kobayashi N, Nishida N. Identification of influenza A Virus inhibitors targeting viral uncleoprotein. 第 71 回日本細菌学九州支部総会/第 55 回日本ウイルス学会九州支部総会, 北九州, 9.7-8, 2018.
- 15) 中垣岳大, 的場苑子, 石橋大輔, 西田教行. 炭酸水素カルシウムメゾ構造体によるプリオン不活化能の検討. 第 71 回日本細菌学九州支部総会/第 55 回日本ウイルス学会九州支部総会, 北九州, 9.7-8, 2018.
- 16) 丹下寛也, 中垣岳大, 田口 謙, 石橋大輔, 西田教行. プリオン蛋白の液相分離. 第 72 回日本細菌学会九州支部総会・第 56 回日本ウイルス学会九州支部総会, 熊本, 9.13-14, 2019.
- 17) 中垣岳大, 西田教行. 病理組織切片からの高感度異常型プリオンタンパク検出法の開発. 第 72 回日本細菌学会九州支部総会・第 56 回日本ウイルス学会九州支部総会, 熊本, 9.13-14, 2019.
- 18) 四元 鉄, 中垣岳大, 西田教行. 炭酸水素カルシウムメゾ構造体を用いたプリオン不活化の検討. 第 72 回日本細菌学会九州支部総会・第 56 回日本ウイルス学会九州支部総会, 熊本, 9.13-14, 2019.
- 19) 石橋大輔, 中垣岳大, 西田教行. プリオン感染における I 型インターフェロン受容体の影響. 第 42 回日本分子生物学会年会, 福岡, 12-3-6, 2019.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

- 1) 発明の名称： $\alpha$ -シヌクレイン検出方法  
出願人：長崎大学, 福岡大学  
発明者：西田教行, 佐藤克也, 新竜一郎, 布施隆行, 佐野和憲  
出願番号(出願年月日)：特願 2017-228820 (2017.11.29)  
公開番号(公開年月日)：-  
特許番号(登録年月日)：-
- 2) 発明の名称：プリオン病治療薬  
出願人：国立大学法人長崎大学  
発明者：石橋大輔, 西田教行  
出願番号(出願年月日)：特願 2018-177224 (2018.9.21)  
公開番号(公開年月日)：-  
特許番号(登録年月日)：-

##### 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 総合研究報告書

## 拡散強調画像によるプリオン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** 早期プリオン病の精度の高い客観的判定法は十分確立されていない。そこで我々は、MRI 拡散強調画像 (DWI) を用いた定量評価法の精度と汎用性の向上を試みた。まず、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。次いで、これまで開発してきた拡散異常域自動定量化手法の各モジュール (解剖学的標準化、領域分割/抽出、信号ムラ補正、信号値規格化、非線形変換、解析対象領域マスキング、差分抽出) を連携させ、単一実行ファイルとした。さらに、DICOM データの読み込み・受信、拡散強調画像の自動識別などの機能を公開ツールを用いて実装しパッケージ化した。本手法によって、プリオン病の早期病変を正確かつ簡便に検出することが可能となった。本手法はプリオン病の早期診断基準の均てん化に寄与することが期待される。

### A. 研究目的

MRI 拡散強調画像(diffusion-weighted image: DWI)は Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) などのプリオン病の早期病変の描出に広く用いられており、DWI における皮質や線条体の異常高信号はプリオン病早期の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 DWI の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、病変として誤検出される場合が多かった。また、手法が煩雑であり、汎用性に難があった。

そこで、本研究では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るとともに、一連の処理パイプラインをコンパイルして単一実行ファイルとし、さらに DICOM データ関連の付加機能を実装してパッ

ッケージ化することで、複雑な画像処理を平易に実行可能な手法を確立し、精度向上のみならず汎用性向上を図ることを目的とした。

### B. 研究方法

DWI を初診時に撮像した早期の孤発性 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 1.5 Tesla 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。

今まで我々が開発・最適化してきた、解剖学的標準化法、領域分割/抽出法、信号ムラ補正法、信号値規格化法、非線形変換による重ね合わせ法、差分抽出法、可視化法などの一連の処理に加え、新たにアーティファクト除外を目的とした解析対象領域テンプレートマスキングを開発し、コンパイルして単一実行ファイルを生成するとともに、DICOM データの読み込み・受信、拡散強調画像の自動識別などの機能を公開ツールを用いて実装し、汎用パッケージ化した (図 1)。

上記パッケージを用いて孤発性 CJD 患者、健常者の種々の DICOM データを解析し、良好な定量解析結果を平易に取得可能かどうか検証した。

(倫理面への配慮)

画像データは匿名化後に画像処理に供した。

C. 研究結果

独自の種々の画像処理法と公開ツールによるパイプラインを単一実行ファイルにコンパイルしたパッケージを用いることで、プリオン病早期病変およびその経時変化の高精度かつ平易な定量評価を実現することができた。

D. 考察

今回開発したパッケージによって、複雑な高度画像処理を意識せずに、プリオン病早期病変の自動検出と定量評価を極めて平易に実施することが可能となった。DWI は、原理上画質不良でありアーティファクトや歪みも大きいいため、通常的手法ではプリオン病早期病変の客観評価が極めて困難である。今回確立したパッケージを用いることで、高精度で簡便な自動定量評価が多くの施設で実施可能となり、早期診断基準の均てん化に寄与することが期待される。

E. 結論

プリオン病の DWI 早期病変の自動検出に関する種々の独自解析手法と公開ツールを一つの実行ファイルとしたパッケージを開発することで、プリオン病早期病変を平易に定量評価することが可能となった。本手法は、早期プリオン病の診断基準の均てん化法として有望と思われた。

[参考文献]

- 1) Sasaki M, Ida M, Yamada K, et al. Standardizing display conditions of diffusion-weighted images using concurrent b0 images. *Magn Reson Med Sci* 6:133-137, 2007.
- 2) Fujita K, Harada M, Sasaki M, et al. 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

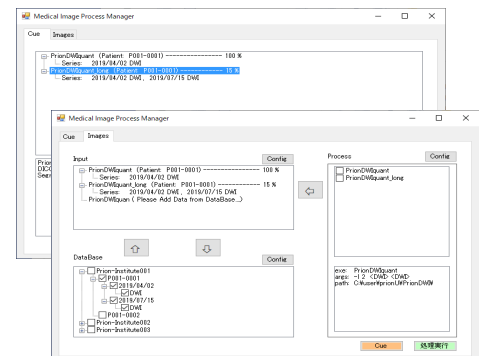
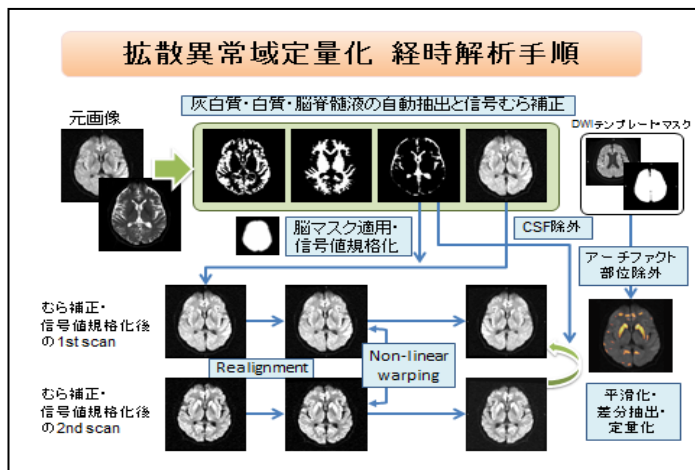


図1. 種々の独自画像処理を組み合わせたプリオン病早期病変定量化汎用パッケージ

厚生労働科学研究費補助金 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 総合研究報告書

## プリオン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 年度～令和元年度は新規インシデント可能性事案が 8 件あったが、その内、7 件は、調査して、委員会協議を行い、インシデント症例ではないと判断した。新規のインシデント事案が 1 件あり、現地調査を行った。

#### 【新規インシデント事例概要】

CJD 症例に対して、発症後に、慢性硬膜下血腫の手術を行った事例が報告された。当該病院に関して、手術器具の滅菌条件の確認が行われたが、感染予防ガイドラインに準拠していない箇所を認めた。従って、本事例は、インシデント事例と判断し、当該病院の訪問調査を行った。継続して、フォローアップ支援の対応中である。

### D. 考察

1) 孤発性 CJD 症例に対して、発症後に、慢性硬膜下血腫の手術を行った事例が報告された。当該病院に関して、手術器具の滅菌条件の確認が行われた。ウォッシャーディスインファクターとして、サクラ精機の WUS-3100 が使用されていたが、サクラ精機に問い合わせ、熱水処理が 93 度 10 分行われており、感染予防ガイドラインに準拠している事が確認された。

2) CJD 症例のルンバールに関しての問い合わせがあった。ルンバールで使用した圧棒がガラス棒であり、当該症例後も、別の症例で使用していたとの事であった。同様のケースに関しては、過去にもインシデント委員会で協議された事があり、髄液が逆流する事は考えにくいため、このようなケースは、インシデントには該当しないという結論であった。従って、本症例も、インシデント事例ではない事が確認された。

3) CJD 疑い患者に対して、発症 11 か月前に、正常圧水頭症疑いで VP シェント術が行われた事案に関して、協議された。当該手術の手術器具の滅菌条件を確認すると、ほとんどすべて感染予防ガイドラインに準拠されていることが確

認された。一つだけ、バーホールエコーのみ、ガイドラインに準拠しない条件で滅菌されていたが、当該手術で使用していないことが、確認された。以上より、本事案は、インシデント事案ではないと判断された。

4w) 1980 年台に、髄膜腫手術に対して、Lyodura が使用された症例で、最近、髄膜腫が再発したために、手術を行う予定で、問い合わせがあった事案が協議された。当初、オートクレーブ滅菌出来ない、CUSA を使用して、腫瘍吸引する予定であった。しかし、本症例は、他の病院に移り、CUSA を使用せず、腫瘍摘出術を行った。出血量が多く、輸血を行ったが、神経所見は改善して独歩退院をする事ができた。本会議で、過去に Lyodura が使用されたとわかっている症例に対して、インシデント委員会としての対応が協議された。過去に、Lyodura が使用されたのが、約 10 万人おり、その中から、dCJD が 100 人以上発生している。従って、当委員会としては、過去に Lyodura が使用されたとわかっている症例にたいしては、可能な限り、プリオン病患者と同様の滅菌対応を行うことをすすめていく方針となった。

## E. 結論

これまでのところ、18 事例をフォローアップしているが、プリオン病の二次感染事例はない。

引き続き、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例について、現地調査を含めてフォローを行い、日本脳神経外科学会などで啓発活動を行う。

## F. 健康危険情報

特になし

## 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 総合研究報告書

## クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床経過の検討

|            |                |
|------------|----------------|
| 研究分担者：岩崎 靖 | 愛知医科大学加齢医科学研究所 |
| 研究協力者：赤木明生 | 愛知医科大学加齢医科学研究所 |
| 研究協力者：陸 雄一 | 愛知医科大学加齢医科学研究所 |
| 研究協力者：三室マヤ | 愛知医科大学加齢医科学研究所 |
| 研究協力者：宮原弘明 | 愛知医科大学加齢医科学研究所 |
| 研究協力者：吉田眞理 | 愛知医科大学加齢医科学研究所 |

**研究要旨** プリオン病の診断基準および診療ガイドラインの策定・改訂のために、自験例の臨床経過や神経所見の検討を行った。(1)V180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)では、高齢発症、家族歴を認めない、比較的緩徐な進行、ミオクローヌスは軽度、周期性同期性放電(PSD)を認めない、MRI・拡散強調像(DWI)で大脳皮質の広範な高信号と T2 強調像・FLAIR 像で大脳皮質の腫脹像を認めるなど、特徴的な臨床所見を認めた。(2)プリオン病自験 100 例において、孤発性 CJD は 83 例、遺伝性 CJD は 10 例、硬膜移植後 CJD は 5 例、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病は 2 例で、平均発症年齢はそれぞれ 68.5 歳、74.2 歳、56.2 歳、50 歳だった。全経過は 1 ヶ月～120 ヶ月(平均 18.2 ヶ月)、発症年齢は 32 歳～89 歳(平均は 68.1 歳)だった。(3)MM1 型孤発性 CJD 自験例において、急速進行性の認知機能障害、ミオクローヌス、PSD、大脳皮質の DWI 高信号など典型的な臨床所見に加えて、長期間の無動性無言状態を認めた。経管栄養の施行や脳幹部が比較的保たれていたことが、長期延命の理由と考えられた。

### A. 研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease; CJD)の臨床症状と画像所見、検査所見を経時的に観察し、発症から死亡までの自然経過を明らかにし、病理所見との対比検討により、プリオ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・改訂の基礎データを得ることを目的とする。

(1)平成 29 年度；遺伝性 CJD としては本邦でも頻度が多い V180I 遺伝性 CJD(V180I CJD)の臨床所見を検討し、V180I CJD の自然経過を明らかにする。

(2)平成 30 年度；自験剖検例の臨床所見を後方視的に検討し、遺伝子解析結果、病理所見、ウエスタンブロット解析結果も含めて網羅的な検討を行う。

(3)令和 1 年度；長期経過を呈した CJD 例の臨床経過を検討し、遺伝子解析結果、病理所見、ウエスタンブロット解析結果と合わせた検討を行う。

### B. 研究方法

(1)無動性無言状態に至る前に死亡した V180I CJD 自験例について、神経所見、臨床経過、画像所見を検討し、病理所見と比較した。V180I CJD の発症早期の病態について、以前の検討結果も加えて考察した。

(2)当施設で病理学的検索を施行したプリオン病症例で、PrP 遺伝子解析およびプロテアーゼ抵抗性 PrP (PrP<sup>Sc</sup>)のウエスタンブロット解析も施行した連続 100 例において、患者背景、臨床所見、各解析結果を後方視的に検討した。

(3)無動性無言状態で長期延命した MM1 型孤発性 CJD 自験例について、神経所見、臨床経過、画像所見を経時的に観察し、PrP 遺伝子および PrP<sup>Sc</sup> のウエスタンブロット解析結果、病理学的所見も加えて検討した。CJD における対症療法の効果、生存期間に影響する因子についても、以前の検討結果を加えて考察した。

### (倫理面への配慮)

本検討は介入研究ではなく、主に臨床データ、剖検データ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っては、家族より文書同意を得て行った。各症例の臨床データは症例番号で管理し、患者の特定はできないよう配慮した。

### C. 研究結果

(1) 死亡時 87 歳女性。プリオン病の家族歴はない。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・拡散強調像 (diffusion-weighted image: DWI) で大脳皮質に高信号を認め(図 1A)、同部位は T2 強調像と FLAIR 像では淡い高信号と腫脹像を呈していた(図 1B)。発症 8 ヶ月後に軽度のミオクローヌスを認めしたが、経過中に脳波での周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge: PSD) は認めなかった。発症 9 ヶ月後には、DWI 高信号はより広範囲、高輝度となっていたが、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、無動性無言状態に至る前に全経過 10 ヶ月で衰弱により死亡した。

脳重は 1,050g。肉眼的には前頭葉萎縮を軽度で認めたが、小脳、脳幹の萎縮は明らかでなかった。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。組織学的には大脳皮質に広範な海綿状変化を認めたが、グリオーシスや肥性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。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。中心前回は比較的保たれ、Betz 巨細胞はよく残存していた。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。固有海馬、海馬支脚にはほとんど海綿状変化を認めなかったが、海馬傍回に移行すると高度の海綿状変化を認めた。基底核領域では被殻や尾状核に、視床領域では前核や内側核に、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った。脳幹にも著変はなく、下オリーブ核は保たれていた。抗 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ス型沈着を極めて軽度で認めた。

PrP 遺伝子解析でバリン (Val) からイソロイシン (Ile) への点変異を認め、codon129 多型は Met/Met、codon219 多型は Glu/Glu を示した。PrP<sup>Sc</sup> のウエスタンブロット解析では、V180I CJD に特徴的な所見を認めた。

(2) 100 例の内訳は、男性が 52 例、女性が 48 例だった。最も若い発症例は 32 歳発症の MM2-視床型孤発性 CJD 例、最も高齢の発症例は 89 歳発症の MM1 型孤発性 CJD 例で、平均は 68.1 歳だった。全経過は平均 18.2 カ月で、最も経過が短かったのは 1 カ月の MM1 型孤発性 CJD 例、最も経過が長かったのは 120 カ月の Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) 例だった。平均脳重は 1,021.3g で、最も重かったのは 1,770g のプラーク型硬膜移植後 CJD 例、最も軽かったのは 590g の MM1 型孤発性 CJD 例だった。孤発性 CJD は 83 例で、発症年齢は平均 68.5 歳だった。遺伝性 CJD は 10 例 (V180I 変異 7 例、M232R 変異 3 例) で、発症年齢は 59 歳から 86 歳、平均 74.2 歳だった。硬膜移植後 CJD は 5 例で、プラーク型が 1 例、非プラーク型が 4 例で、発症年齢は 38 歳から 75 歳、平均 56.2 歳だった。GSS 例は 2 例とも P102L 変異で、発症年齢は 46 歳と 54 歳だった。

コドン 129 多型は Met/Met が 96 例、Met/Val が 4 例 (孤発性 CJD 2 例、V180I 変異 CJD 2 例) だった。Met/Val 多型を有する V180I 変異遺伝性 CJD 例では、2 例とも V180I 変異と Val 多型は異なるアリル上に存在していた。コドン 219 多型は 99 例が Glu/Glu で、GSS の 1 例が Glu/Lys だった (P102L 変異と Lys 多型は異なるアリル上に存在)。

PrP<sup>Sc</sup> のウエスタンブロット解析は、基本的に前頭葉または側頭葉の 1 カ所のみから施行していた。孤発性 CJD 83 例においては、Type 1 PrP<sup>Sc</sup> のみ検出された例が 59 例、Type 1 PrP<sup>Sc</sup> と Type 2 PrP<sup>Sc</sup> の両方が検出された例が 18 例 (Type 1 PrP<sup>Sc</sup> > Type 2 PrP<sup>Sc</sup> が 12 例、Type 1 PrP<sup>Sc</sup> = 2 Type 2 PrP<sup>Sc</sup> が 2 例、Type 1 PrP<sup>Sc</sup> < Type 2 PrP<sup>Sc</sup> が 4 例)、Type 2 PrP<sup>Sc</sup> のみ検出された例が 5 例、Intermediate (19-20kDa)-type PrP<sup>Sc</sup> が検出された例が 1 例だった。

孤発性 CJD は MM 型が大部分を占め、病理

学的にも 1 型 PrP と 2 型 PrP の混在例(MM1+2 型)が多数存在した。ウエスタンブロット解析で type 1 PrP<sup>Sc</sup> と判定されても、病理学的に type 1 PrP と type 2 PrP が混在している症例がしばしば存在していた。MV1 型と MV2 型は各 1 例で、MV2 型例は MV2C+K 型に分類された。

ApoE 遺伝子多型は E2/E3 が 7 例、E2/E4 が 3 例、E3/E3 が 71 例、E3/E4 が 18 例、E4/E4 が 1 例で、E4 アリルを保有している症例は 22 例だった。

(3) 死亡時 51 歳の男性。48 歳時に精神症状で発症し、急速進行性の認知機能障害を呈した。発症 1 ヶ月後にはミオクローヌス、PSD、DWI で大脳皮質・線条体に高信号を認め、CJD が疑われた。髄液の総タウ蛋白、14-3-3 蛋白、RT-QuIC (real-time quaking-induced conversion) はいずれも陽性だった。PrP 遺伝子解析では変異を認めず、コドン 129 多型は Met/Met、コドン 219 多型は Glu/Glu だった。DWI での高信号域は、経過とともに拡大、進展、消退し、MRI 上は次第に白質病変が出現し、脳萎縮が進行した(図 2)。発症 2 ヶ月で無動性無言状態に至ってからは、経管栄養が施行され、胃瘻造設後は安定した全身状態が 2 年以上続いた。頸部後屈、四肢屈曲拘縮肢位を呈し、中枢性呼吸不全のため全経過 30 ヶ月で死亡した。末期まで対光反射、嚥下反射、咳嗽反射は保たれていた。

脳重は 960g。肉眼的に大脳皮質・白質、線条体、視床内側核、小脳皮質・白質は高度の萎縮を呈していたが、淡蒼球や視床外側核、固有海馬、小脳歯状核の萎縮は目立たなかった(図2)。脳幹部は橋底部の萎縮と錐体路変性が見られたが、全体的には萎縮は相対的に軽かった。組織学的には、大脳新皮質には広範なグリオーシスと高度の神経細胞脱落を認め、肥胖性アストロサイトの増生が強く、深層に *inflated neuron* を認めた。線条体、視床内側核の変性も強かったが、淡蒼球、視床外側核は比較的保たれていた。固有海馬から海馬支脚には海綿状変化を認めるものの、グリオーシスは軽く、神経細胞脱落は明らかでなかった。大脳白質は広範に髄鞘淡明化、グリオーシス、粗鬆化を呈していた。脳幹部では、橋核の神経細胞脱落とグリオーシス、大脳脚、橋縦束、延髄錐体の髄鞘淡明化とマクロファージの出現が高度だった。小脳は分子層の萎縮、顆粒細胞層の脱落が高度であったが、プルキンエ細胞、

歯状核は比較的保たれていた。小脳白質の髄鞘淡明化も認めたが、歯状核門は保たれる傾向があった。免疫染色では、大脳皮質、基底核、視床に加え、小脳では皮質、歯状核に、脳幹では黒質や上丘、橋核、下オリーブ核にシナプス型 PrP 沈着を認めた。PrP<sup>Sc</sup> のウエスタンブロット解析では 1 型 PrP を認めた。

#### D. 考察

(1) 本症例の臨床の特徴は、高齢発症、家族歴を認めない、比較的緩徐な進行、ミオクローヌスは軽度、PSD を認めない、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であり、これらは V180I CJD 既報告の指摘と合致していた。

DWI で高信号を認めなかっ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、PSD を認めなかった点は、グリオーシスや肥胖性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。V180I CJD においても、臨床所見と病理所見はよく相関していた。

(2) MM1+2 型の症例では、1 型 PrP と 2 型 PrP の混在程度は症例によって様々だった。少量の凍結サンプルを解析するウエスタンブロット解析よりも、広範に病変を観察可能な病理学的検索の方が混在例の診断に有用と思われる。また、孤発性 CJD の MM 型症例においては、ウエスタンブロット解析で Type 2 PrP<sup>Sc</sup> と判定されても、視床型か皮質型か皮質+視床型かは神経病理所見を見ないと判定できなかった。

(3) 大脳新皮質や線条体、小脳皮質は高度の変性を示したが、固有海馬や淡蒼球、視床外側核は比較的保たれ、長期経過にもかかわらず病変は系統変性像を維持していた。大脳白質病変や錐体路変性を伴う本邦に多い全脳型 (panencephalopathic-type) の病理像を示した。灰白質には広範に PrP 沈着を認め、異常 PrP に対する神経細胞変性や病変の進展に対して抵抗性を呈する部位と、脆弱性を呈する部位、灰白質病変による二次変性を呈する部位があることが示



唆された(表 1)。病理学的に終末期の中枢性呼吸不全の責任病変を指摘することは困難だった。

## E. 結論

(1)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、プリオン病の病態解明、治療法開発の手掛かりとなることが期待される。

(2)Type 1 PrP と Type 2 PrP の混在例における最終的なタイピングは、臨床所見、病理所見、PrP 遺伝子解析結果、ウエスタンブロット所見を総合的に検討して判定する必要がある。プリオン病の詳細な臨床経過の対比検討、病態解析のためには、臨床病理学的検索だけでなく、PrP 遺伝子解析、PrP<sup>Sc</sup> のウエスタンブロット解析も加えた網羅的な検討が重要である。

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

## [参考文献]

- 1) Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Kitamoto T, Hashizume Y. Survival to akinetic mutism state in Japanese cases of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease is similar to Caucasians. *Eur J Neurol* 18:999-1002, 2011.
- 2) 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.
- 3) Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Factors influencing the survival period in Japanese patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 357:63-68, 2015.

## F. 健康危険情報

本研究は臨床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 disease presenting with widespread cerebral cortical involvement and Kuru plaques. *Neuropathology* 37:241-248, 2017.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Iwasaki Y, Imamura K, Iwai K, Kobayashi Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of non-plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease presenting with extensive amyloid- $\beta$

- deposition. *Neuropathology* 38:549-556, 2018.
- 9) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsy case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with early disease pathology. *Neuropathology* 38:638-645, 2018.
  - 10) Iwasaki Y, Hashimoto R, Saito Y, Aiba I, Inukai A, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with pathology of Wernicke encephalopathy. *Prion* 13:13-20, 2019.
  - 11) Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Shibata H, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T. Clinicopathological findings of an MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patient with cortical blindness during a course of glaucoma and age-related macular degeneration. *Prion* 13:124-131, 2019.
  - 12) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y. A case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with conspicuous facial mimicry. *Prion* 13:151-155, 2019.
  - 13) Kobayashi A, Iwasaki Y, Takao M, Saito Y, Iwaki T, Qi Z, Torimoto R, Shimazaki T, Munesue Y, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Kondo H, Mohri S, Kitamoto T. A novel combination of prion strain co-occurrence in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol* 189:1276-1283, 2019.
  - 14) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease classified as MM1+2C-type. *Neuropathology* 39:240-247, 2019.
  - 15) Iwasaki Y, Hiraga K, Ito S, Ando T, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsy case of MV2K-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with spongiform changes of the cerebral cortex. *Neuropathology* 39:452-460, 2019.
  - 16) Satoh K, Fuse T, Nonaka T, Dong T, Takao M, Nakagaki T, Ishibashi D, Taguchi Y, Mihara B, Iwasaki Y, Yoshida M, Nishida N. Postmortem quantitative analysis of prion seeding activity in the digestive system. *Molecules* 24:4601, 2019.
  - 17) Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Kato S, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T. Clinicopathological findings of a long-term survivor of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 14:109-117, 2020.
  - 18) Ikeda T, Iwasaki Y, Sakurai K, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Matsukawa N, Yoshida M. Correlating diffusion-weighted MRI intensity with type 2 pathology in mixed MM-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 408:116515, 2020.
  - 19) Akagi A, Iwasaki Y, Hashimoto R, Aiba I, Inukai A, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. A case of M232R genetic Creutzfeldt-Jakob disease with Lewy bodies. *J Neurol Sci* 409:116605, 2020.
  - 20) 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.
  - 21) 岩崎 靖. Creutzfeldt-Jakob 病(プリオン病). 澁谷和俊, 蛇澤 晶, 伊藤 誠, 宮崎義継, 長谷川秀樹(編) 感染性疾患の病理, 文光堂, 東京, pp110-115, 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) Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M. Relationship between clinical findings and progression of cerebral cortical pathology in MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. XX III World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
  - 3) Iwasaki Y. Clinicopathology of human prion diseases. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.
  - 4) Iwasaki Y. Neuropathology of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease. 19th International

- Congress of Neuropathology/ 4th Asian Congress of Neuropathology/ 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology/ 36th Annual Meeting of the Japan Society of Brain Tumor Pathology (ICN2018), Tokyo, September 23-27, 2018.
- 5) Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Yoshida M. Progression of neuropathology of Creutzfeldt-Jakob disease and its relation to clinical findings. 19th International Congress of Neuropathology/ 4th Asian Congress of Neuropathology/ 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology/ 36th Annual Meeting of the Japan Society of Brain Tumor Pathology (ICN2018), Tokyo, September 23-27, 2018.
  - 6) Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. A study of 100 cases of prion diseases at our facility. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.
  - 7) Iwasaki Y, Hiraga K, Ito S, Ando T, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of MV2K-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with cerebral cortical spongiform change. Asian Pacific Prion Symposium 2019 (APPS2019), Wako, October 3-4, 2019.
  - 8) 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 歳台女性例. 第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6.1-3, 2017.
  - 9) 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.
  - 10) 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 9 回日本神経病理学会東海・北陸地方会, 名古屋, 9.9, 2017.
  - 11) 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.
  - 12) 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.
  - 13) 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.
  - 14) 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理, 当施設におけるプリオン病 100 剖検例の検討. 第 150 回日本神経学会東海北陸地方会, 名古屋, 3.3, 2018.
  - 15) 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理. Clinical progression of Creutzfeldt-Jakob disease and its relation to cerebral cortical pathology. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
  - 16) 岩崎 靖. クロイツフェルト・ヤコブ病の多様性. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
  - 17) 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理. Creutzfeldt-Jakob 病の臨床症状と大脳皮質病変の進展との関連についての検討. 第 107 回日本病理学会総会, 6.21-23, 札幌, 2018.
  - 18) 岩崎 靖, 赤木明生, 三室マヤ, 宮原弘明, 吉田眞理. 当施設におけるプリオン病 100 剖検例の検討. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-14, 2018.
  - 19) 岩崎 靖, 赤木明生, 三室マヤ, 宮原弘明, 吉田眞理. 当施設におけるプリオン病 100 剖検例の検討. 第 23 回日本神経感染症学総会・学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.
  - 20) 岩崎 靖, 赤木明生, 三室マヤ, 宮原弘明, 大上哲也, 小林篤史, 北本哲之, 吉田眞理. 発症前の MRI 拡散強調像で高信号域を認めた、MM1+2 皮質+視床型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の 1 剖検例. 第 25 回東北病理研究会, 秋田, 11.10, 2018.

- 21) 岩崎 靖, 赤木明生, 陸 雄一, 三室マヤ, 宮原弘明, 吉田眞理. プリオン病自験 100 剖検例の網羅的検討. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
- 22) 岩崎 靖. Prion 病と Braak 仮説. 第 60 回日本神経病理学会総会学術研究会, 名古屋, 7.14-16, 2019.
- 23) 岩崎 靖. プリオン病の剖検と病理. 第 60 回日本神経病理学会総会学術研究会, 名古屋, 7.14-16, 2019.
- 24) 岩崎 靖, 川合圭成, 伊藤益美, 森 恵子, 赤木明生, 陸 雄一, 三室マヤ, 宮原弘明, 吉田眞理. 精神症状で発症し, 急速進行性の認知機能障害を呈した, 40 歳代発症の孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の長期経過例. 第 56 回名古屋臨床神経病理アカデミー, 名古屋, 8.3, 2019.
- 25) 岩崎 靖, 伊藤翔太, 平賀圭太, 安藤哲朗, 赤木明生, 陸 雄一, 宮原弘明, 三室マヤ, 吉田眞理. 広範な大脳皮質病変を呈した, MV2K 型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の 1 剖検例. 第 47 回臨床神経病理懇話会, 倉敷, 11.23-24, 2019.
- 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

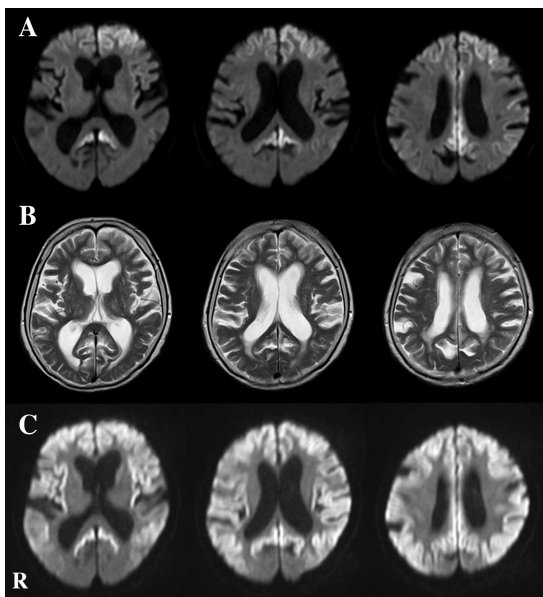


図 1. V180I CJD の頭部 MRI 像

- (A) 発症 1 週間後の DWI 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 ヶ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。

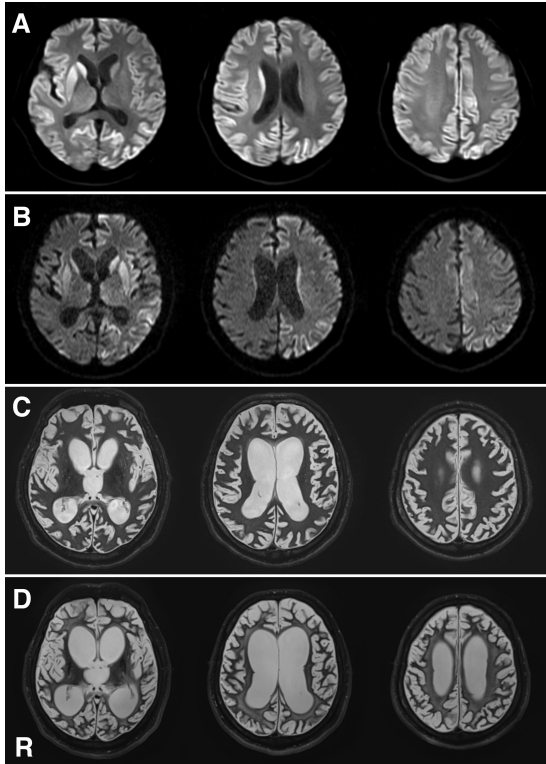


図 2. MM1 型孤発性 CJD の頭部 MRI 像

(A) 発症 1 ヶ月後の DWI で大脳皮質、線条体に、右側優位に高信号を認める。

(B) 発症 5 ヶ月後の DWI では大脳皮質、線条体の高信号は左側優位になり、脳萎縮が進行している。

(C) 発症 12 ヶ月後の T2 強調像では、脳萎縮が進行しているが、白質病変はまだ目立たない。

(D) 発症 24 ヶ月後の T2 強調像では、広範な白質病変が出現し、脳萎縮が進行している。

R：右側。

表 1. 本症例、既報告例から検討した MM1 型孤発性 CJD の病変分布

(1) PrP 沈着がみられ、変性が強い部位

- ・ 変性が最も強い：大脳新皮質、線条体、視床内側核、小脳皮質
- ・ 変性が大脳新皮質よりは軽い：島葉、海馬傍回、四丘体、橋核  
→ PrP 沈着による変性の進行に対して脆弱性がある（発生学的に新しい部位）

(2) PrP 沈着がみられるが、変性が軽い部位

- ・ 変性が非常に軽い：固有海馬、海馬支脚、淡蒼球、視床外側核、側坐核、下オリーブ核、脊髓前角、脊髓後角
- ・ 変性が固有海馬よりは強い：扁桃核、黒質、小脳歯状核  
→ PrP 沈着による病変の進行に対して抵抗性がある（発生学的に古い部位）

(3) PrP 沈着がみられないが、長期経過例で変性がみられる部位

- ・ 大脳白質、内包、大脳脚、橋縦束、延髄錐体、小脳白質、脊髓錐体路  
→ 灰白質病変による二次性の変性と思われる

(4) PrP 沈着がみられず、変性もみられない部位

- ・ 内側毛帯、内側縦束、中心被蓋路、脊髓後索、脳弓

厚生労働科学研究費補助金 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 総合研究報告書

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

|            |   |
|------------|---|
| 研究分担者：高尾昌樹 | 埼玉医科大学医学部（国際医療センター）<br>公益財団法人脳血管研究所美原記念病院 |
| 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：井上拓也 | 公益財団法人脳血管研究所美原記念病院                        |
| 研究協力者：布施 葵 | 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：高橋陽子 | 公益財団法人脳血管研究所美原記念病院                        |
| 研究協力者：白吉孝匡 | 公益財団法人脳血管研究所美原記念病院                        |
| 研究協力者：金井光康 | 公益財団法人脳血管研究所美原記念病院                        |
| 研究協力者：古井 啓 | 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** 感染性への危惧などから剖検率が極めて低いプリオン病の病理解剖（剖検）を、他施設からの剖検依頼も引き受けること、正確な神経病理診断を提供し、プリオン病剖検リソースを構築することを継続した。凍結脳組織を含めたプリオン病のリソースは 67 例となった。リソースにより、5 編の英文論文を報告した。3 年の期間で、平成 29 年度 5 例、平成 30 年度 5 例、令和元年度 9 例のプリオン病の病理解剖を行った。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関する倫理指針」に沿って、倫理再審査、承認を受けたので（公益財団法人脳血管研究所 085-01）、今後も永続性をもって継続できる。それにより「プリオン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」への貢献も継続できた。

### 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することである。それにより、全身剖検を含めプリオン病試料のリソース構築を継続し、安定した剖検・診断体制とプリオン病の剖検重要性の啓発をすすめることを、永続性をもって行うことを目的とした。

### B. 研究方法

プリオン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も継続した。

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ている。平成 29 年に改訂された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に沿って、倫理再審査、承認を受けたので（公益財団法人脳血管研究所 085-01）、今後も本研究を継続できる。

## C. 研究結果

### リソース構築における成果

- ◆ 3年間の研究終了時点で、凍結脳組織を含むプリオン病のリソースは67例となった。
- ◆ 研究班3年の期間で、平成29年度5例、平成30年度5例、平成31年度（10月18日時点）9例のプリオン病の病理解剖を行った。他院での解剖例の診断支援をした。
- ◆ 病理診断の技術的な面は、抗プリオン抗体3F4(109-112)と12F10抗体(144-152)をルーチンで行い、病理標本の質的面も安定した。
- ◆ 分子生物学的検索を東北大学（北本博士）で行い、病型を確認した。
- ◆ 療養型施設等からも病理解剖同意を取得できるようになった。
- ◆ ご遺体の搬送による病理解剖は、静岡、茨城からの依頼も増加した。今後、病理解剖を担当することが決定した施設もある。
- ◆ 昨年度報告した、網膜の採取もほぼ全例で施行した。

### リソースの活用

リソースの提供により、5編の英文論文と学会発表がなされた（論文発表1～5）。

### プリオン病の理解のための啓発活動

- ◆ 平成30年度に施行した、医師を除く多職種に対するプリオン病の教育講演の内容に対する自由記載のアンケートをテキストマイニングの手法（KH Coder、樋口耕一）を用いて解析した。プリオン病は感染するといった漠然としたとらえ方をされていることが多いことがわかるが、同時に、病理解剖の重要性への理解も深まった。職種による捉えかたの違いも明らかである。
- ◆ 医師、看護師、介護者等への啓発活動として、以下の発表を行った。
  1. 「プリオン病について」第14回埼玉県難病医療連絡協議会。2018年10月23日。埼玉県医師会。対象：看護師、介護支援専門員、医師。
  2. 「プリオン病に関して」2018年11月19日。群馬県内田病院。対象：医師、看護師、介護職、事務、介護支援専門員、患者家族。
  3. プリオン病について及び4例の臨床病理カ

ンファレンス。第150回常陸神経懇話会。2019年5月27日。独立行政法人国立病院機構水戸医療センター。対象：医師。

4. 神経疾患の症状・画像と病理。独立行政法人国立病院機構：令和元年度良質な医師を育てる研修「神経・筋（神経難病）診療中級研修」。2019年9月27日。独立行政法人国立病院機構静岡医療センター。対象：後期研修医など。
5. 病理解剖からみた神経病理 脳神経内科医の立場から。第84回日本病理学会関東支部学術集会2019年9月14日。杏林大学医学部。対象：病理医。
6. 認知症の基礎と病理。第38回日本認知症学会学術集会。2019年11月8日。対象：医師（認知症専門医受験前）。

## D. 考察

3年間で、順調にプリオン病の病理解剖を継続することで、目的であるリソース構築を継続できた。また、病理診断の体制などが構築したことから、安定した病理診断が可能となった。

プリオン病の病理解剖には、依然として医師の抵抗感が存在し、多くの施設における解剖体制は進んでいない。この点に関して、引き続き病理医に対して、理解を求めていく必要がある。また、医師だけではなく、様々な医療職種に対して、適切な内容での啓発活動を継続することも重要であると考えられた。

リソースの活用としても、論文発表をふまえ、順調の活用できているものと考えられる。

## E. 結論

3年間の期間で、プリオン病の病理解剖と、リソース構築が継続し、永続性も担保できてきた。リソース構築には、多職種や多くの施設との共同体制が不可欠であり、同時にプリオン病に関して様々な医療関連職種や家族へも啓発をすることが重要である。

以上より、当初の目的はおおむね達成でき、「プリオン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」への貢献を継続できており、最終年度も引き続き貢献できたものである。

## 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) Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B. PrP<sup>res</sup> deposition in the retina is a common finding of sporadic, familial and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob diseases (CJD). *Acta Neuropathol Commun* 6:78, 2018.
  - 3) Kobayashi A, Iwasaki Y, Takao M, Saito Y, Iwaki T, Qi Z, Torimoto R, Shimazaki T, Munesue Y, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Kondo H, Mohri S, Kitamoto T. A novel combination of prion strain co-occurrence in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol* 189:1276-1283, 2019.
  - 4) Tanaka Y, Ikeda M, Mihara B, Ikeda Y, Sato K, Kitamoto T, Takao M. Importance of neuropathological diagnosis of dementia patients in family practice. *JMA Journal* 2:148-154, 2019.
  - 5) Satoh K, Fuse T, Nonaka T, Dong T, Takao M, Nakagaki T, Ishibashi D, Taguchi Y, Mihara B, Iwasaki Y, Yoshida M, Nishida N. Postmortem quantitative analysis of prion seeding activity in the digestive system. *Molecules* 24:4601, 2019.
- 3) Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B. PrP<sup>res</sup> deposition in the retina of sporadic, familial and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob diseases (CJD). 19th International Congress of Neuropathology/ 4th Asian Congress of Neuropathology/ 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology/ 36th Annual Meeting of the Japan Society of Brain Tumor Pathology (ICN2018), Tokyo, September 23-27, 2018.
  - 4) Takao M, Honda K, Koide M, Arai K, Mihara B, Kitamoto T. Prion disease associated with a novel 96bp insertional mutation in the octapeptide repeat region. The 95th Annual Meeting, Atlanta, June 6-9, 2019.
  - 5) 本田和弘, 高尾昌樹, 小出瑞穂, 荒木信之, 武田貴裕, 磯瀬沙希里, 伊藤喜美子, 新井公人. 新規のプリオン遺伝子 96 塩基挿入変異クロイツフェルト・ヤコブ病の 1 例. 日本内科学会第 651 回関東地方会, 東京, 6.8, 2019.

## 2. 学会発表

- 1) 高尾昌樹. プリオン病. 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,

## 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 総合研究報告書

## Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病の 集積地域である九州の臨床疫学調査

研究分担者：坪井義夫 福岡大学医学部

**研究要旨** プリオン病サーベイランスデータによれば日本の Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) 患者のうち在住者として約半数、出身地として約 7 割の患者が九州地区から発生している。また九州の中でも福岡・佐賀地区および鹿児島・宮崎の発症が多く、我々は 2 大集積地と位置付けた。

この研究の目的は日本におけるコドン 102 変異を有する GSS の特徴をまとめ診断性を高めるために疫学的特徴および GSS の地域別臨床症状、検査所見の特徴を検討し、新たな診断基準、診療ガイドラインを作成する。

### A. 研究目的

プリオン病疫学的検討から、全国で報告された GSS 患者のうち在住者として約半数、出身地として約 7 割の患者が九州地区で発症し、特に福岡-佐賀地区・鹿児島に集積している。九州発症の GSS 者の臨床特徴と Japanese Consortium of Prion disease (JACOP) との連携による縦断的調査により、日本人 GSS 患者の自然歴、診断マーカーの確立を行う。

### B. 研究方法

サーベイランスデータ、遺伝子検査および髄液マーカーのデータを集積することにより日本の GSS 患者における地理的特異性、臨床特徴を明確にする。GSS 病家系の中で発症素因 (at risk) 家族実態調査および遺伝子検査の倫理的妥当性を検討する。

#### (倫理面への配慮)

研究実施時には、対象患者および患者家族に対して十分に説明を行い、理解を得た上で同意された患者にのみ本研究を実施する。本研究に対して同意を得る場合は人権保護の立場から慎重に検討する。

### C. 研究結果

日本における GSS 家系の居住地は九州に偏在し特に北部九州(佐賀・福岡)および南部九州

(鹿児島、宮崎)に 2 大集積地があることが判明した。解析した GSS の遺伝子変異はすべて P102L であったが、地域別で分けた場合に北部九州群と南部九州群は臨床症状がやや異なり、検査所見は類似し、九州外の GSS は九州内に比べて罹病期間が短く小脳性運動失調以外の初発症状が多く、さらに髄液総タウ濃度が高い傾向にあり、遺伝的背景がそれぞれ異なる可能性がある。九州における GSS の初期診断は脊髄小脳変性症であることが多く、診断の啓蒙が必要である。

### D. 考察

九州の 2 大集積地、他の地域で発症した GSS の臨床症状、検査データはそれぞれ特徴があることが判明した。これら研究をもとにサー論文作成と新診断基準・重症度分類策定の段階まで到達を目指す。さらに発症素因 (at risk) 家族調査と早期診断の倫理的体制構築を模索しているが、遺伝カウンセリング等の整備が困難であり倫理的同意を得るに至っていない

### E. 結論

九州発症の GSS 者の臨床特徴と臨床マーカーの特徴を明らかにした。

### 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 総合研究報告書

## 医原性プリオン病と FFI プリオンの研究

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  
 研究協力者：竹内敦子 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 プリオン感染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。硬膜移植後 CJD と比較して V2 プリオンの感染が多いと報告されている英国例ではなく、フランス症例と同様に V2 プリオン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。現時点での感染実験結果からは、接種したプリオンはすべて V2 プリオンと判断して良い。フランスの成長ホルモン製剤投与後 CJD は、MV2 症例が 2 例、MMiK 症例が 3 例であった。また、腹腔内投与による MM1 プリオンと VV2 プリオンの感染成立の効率を検討したところ、圧倒的に VV2 プリオンの感染の成立する確率が高いことが明らかとなった。

さらにもう 1 つの研究として、従来大脳皮質で典型的な spongiform changes を示し、免疫染色でシナプス型の沈着を示すのは、MM1/MV1 をはじめとする M1 プリオンと信じていたが、今回同様の病理所見でタイプ 2 のプリオンが存在することを明らかとした。従来、タイプ 2 の皮質型は、大きな vacuolations を示し免疫染色で Perivacuolar deposits を示す MM2C とのみ考えていたが、典型的な spongiform changes を示す MM2C も存在する。現時点で MM2C (lv: large vacuole)、MM2C (sv: small vacuole) と区別した分類法を提唱するが、将来的には個々のプリオンの感染性が同じなのか、異なるのかを詳細に検討すべきである。

### 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 (hGH) による医原性プリオン病を検索してきた。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 sCJD の M1(70%)と V2 プリオン(30%)の頻度どおり、M1 プリオンが 70%、V2 プリオンが 30%であるのに比較して、英国の hGH-CJD では M1 プリオンが 5%、V2 プリオンが 95%と全く sCJD の頻度と異なっている(参考文献)。本当にフランスの hGH 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。

さらにもう 1 つの研究として、本研究のきっかけは、FFI らしくない症例の感染実験である。FFI の親子例で、典型的な FFI の子供と、海綿状脳症が主な病理像の非典型例の母親の感染実験をすると全く異なる感染性が示された。子供は Ki-ChM への感染実験に成功し、Ki-bank vole には感染が成立せず、母親の方は、全くその逆で Ki-bank vole にのみ感染が成立したのである。そこで、これらの感染性の違いが視床型 CJD でも見られるのかを検討した。

### B. 研究方法

{材料}

サルペトリエール病院から、hGH-CJD と診断された 5 症例の凍結脳を手に入れた。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。

さらにもう1つの研究として、わが国で剖検された視床型 CJD 10 例に関して組織学的検討を加え、そのうち3症例の感染実験を行った。

#### {方法}

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。

さらにもう1つの研究では、感染実験は、ヒト型ノックインマウスである Ki-129Met/Met と Ki-129Val/Val マウスに加えて、Ki-ChM、Ki-bank vole に関しても頭蓋内に症例の脳乳剤を投与した。

#### (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

|                  |           |                              |
|------------------|-----------|------------------------------|
| J-43 MM genotype | Ki-129V/V | 311.6±25.4 days(6/6)         |
|                  | Ki-129M/M | 674.6±50.9 days(6/6)         |
| J-44 MV genotype | Ki-129V/V | 433.4±81.7 days(5/5)         |
|                  | Ki-129M/M | 758.5±26.6 days(4/4)         |
| J-45 MV genotype | Ki-129V/V | 374.6±22.7 days(5/5)         |
|                  | Ki-129M/M | 613, 715 days(2/2)on going   |
| J-46 MM genotype | Ki-129V/V | 352.7±43 days(4/4)           |
|                  | Ki-129M/M | 360, 528 days (2/2) on going |
| J-47 MM genotype | Ki-129V/V | 325.8±8.6 days(5/5)          |
|                  | Ki-129M/M | 689.6±15.5days(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 マウスも Ki-129V/V より常に遅れた潜伏期間を示している。ウエスタンブロットの図 1 を示す。

#### 末梢ルートからの感染実験

MM1 と VV2 を頭蓋内に投与すると感染が成立する頻度は、Ki-129M/M でも Ki-129V/V でも 100%であった。しかしながら、腹腔内投与による MM1 と VV2 の感染成立の頻度は表 1 の通りであった。

つまり、末梢ルートでは圧倒的に VV2 プリオンの感染が成立しやすいことを示すデータであった。

さらにもう1つの研究として、感染実験に使用した3例は、いずれの症例もヒト型ノックインマウスには感染が成立しなかった。また、視床型 CJD が FFI の孤発性と呼ばれるように、典型的 FFI と同様に全ての症例で Ki-ChM に感染が成立した。詳細は表 2 に示した。(352d)は平均の潜伏期間が 352 日であることを示している。

表 2 の T00/06 症例は、興味あることに Ki-bank vole への感染も認められた。この症例を詳細に検討したところ、ウエスタンブロットでも、非典型例の FFI と同様に PrP<sup>res</sup> の量が多く、また組織学的にも spongiform changes が中等度に認められた。つまり、T00/06 症例は、典型的な視床型 CJD の病変である視床変性と下オリブ核の変性に加えて、大脳皮質病変も強いことが明らかとなった。

また、感染実験は未施行であるが、視床型 CJD 10 例のうち、2 例で大脳皮質に広範な spongiform changes を認め、その 2 例に関しては明らかに PrP<sup>res</sup> の量も多いことが判明した。

### D. 考察

現時点での感染実験の結果は、フランスの成長ホルモン製剤投与後 CJD はすべて V2 プリオンとして矛盾しないという結果である。途中経過ながら、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。さらに V2 プリオンと M1 プリオンの感染性を末梢ルートによって感染成立の比率を比較した。圧倒的に V2 プリオンの感染が成立しやすいことが明らかとなった。

さらにもう1つの研究では、従来、視床型CJDと診断された症例の中にも、FFIの非典型例で検出された新しいプリオンをもつ症例が存在することが明らかとなった。今後は、この新しいプリオンが視床型CJD以外にも検出できるかを検討する必要がある。

## 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。また、末梢ルートでの感染性を直接チェックするとV2プリオンの感染成立がM1プリオンと比較して高いことが明らかとなった。さらにもう1つの研究では、タイプ2の分子量を示し、大脳皮質に典型的な海綿状脳症を引き起こす新しいプリオンが存在することを世界で初めて証明した。

## [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.
- 2) Takeuchi A, Mohri S, Kai H, Tamaoka A, Kobayashi A, Mizusawa H, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Murayama S, Kuroda S, Morita M, Parchi P and Kitamoto T. Two distinct prions in fatal familial insomnia and its sporadic form. *Brain Commun*, in press.
- 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 widespread cerebral cortical involvement and Kuru plaques. *Neuropathology* 37:241-248, 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 val<sub>129</sub>-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) 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  $\alpha$ -enolase *Prion* 11:454-464, 2017.
- 8) Harada R, Ishiki A, Kai H, Sato N, Furukawa K, Furumoto S, Tago T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Nakamura T, Yoshikawa T, Iwata R, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Yanai K, Arai H, Kudo Y, Okamura N. Correlations of <sup>18</sup>F-THK5351 PET with post-mortem burden of tau and astrogliosis in Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 59:671-674, 2018.

## 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

- 2018.
- 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, Haik 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- $\beta$  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.
  - 13) Ishizawa K, Mitsufoji T, Shioda K, Kobayashi A, Komori T, Nakazato Y, Kitamoto T, Araki N, Yamamoto T, Sasaki A. An autopsy report of three kindred in a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease P105L family with a special reference to prion protein, tau, and  $\beta$ -amyloid. *Brain Behav* 8:e01117, 2018.
  - 14) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsy case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with early disease pathology. *Neuropathology* 38:638-645, 2018.
  - 15) Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B. PrP<sub>res</sub> deposition in the retina is a common finding of sporadic, familial and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob diseases(CJD). *Acta Neuropathol Commun* 6:78, 2018.
  - 16) Iwasaki Y, Imamura K, Iwai K, Kobayashi Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of non-plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease presenting with extensive amyloid- $\beta$  deposition. *Neuropathology* 38:549-556, 2018.
  - 17) Miyake K, Hara T, Oshima E, Kawada K, Ishizu H, Yamauchi Y, Satoh K, Kitamoto T, Takenoshita S, Terada S, Yamada N. Creutzfeldt-Jakob disease with Alzheimer pathology, presenting with status epilepticus following repeated partial seizures: a case report and literature review. *BMC Neurol* 18:54, 2018.
  - 18) Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol* 153:207-218, 2018.
  - 19) Ishiki A, Harada R, Kai H, Sato N, Totsune T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Furumoto S, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Kudo Y, Yanai K, Furukawa K, Okamura N, Arai H. Neuroimaging-pathological correlations of [<sup>18</sup>F]THK5351 PET in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol Commun* 6:53, 2018.
  - 20) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid- $\beta$ 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion* 12:315-319, 2018.
  - 21) Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S, Kitamoto T. A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein. *Brain Pathol* 29:155-163, 2019.
  - 22) Iwasaki Y, Hashimoto R, Saito Y, Aiba I, Inukai A, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

- with pathology of Wernicke encephalopathy. *Prion* 13:13-20, 2019.
- 23) Teruya K, Nishizawa K, Oguma A, Sakasegawa Y, Kitamoto T, Doh-Ura K. Intermolecular crosslinking of abnormal prion protein is efficiently induced by a primuline-sensitized photoreaction. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 1863:384-394, 2019.
- 24) Iwasaki Y, Hiraga K, Ito S, Ando T, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsy case of MV2K-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with spongiform changes of the cerebral cortex. *Neuropathology* 39:452-460, 2019.
- 25) Wang Z, Yuan J, Shen P, Abskharon R, Lang Y, Dang J, Adornato A, Xu L, Chen J, Feng J, Moudjou M, Kitamoto T, Langeveld J, Appleby B, Ma J, Kong Q, Petersen RB, Zou WQ, Cui L. In Vitro Seeding Activity of Glycoform-Deficient Prions from Variably Protease-Sensitive Prionopathy and Familial CJD Associated with PrP<sup>V180I</sup> Mutation. *Mol Neurobiol* 56:5456-5469, 2019.
- 26) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology* 93:e125-e134, 2019.
- 27) Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Shibata H, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T. Clinicopathological findings of an MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patient with cortical blindness during a course of glaucoma and age-related macular degeneration. *Prion* 13:124-131, 2019.
- 28) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease classified as MM1+2C-type. *Neuropathology* 39:240-247, 2019.
- 29) Rossi M, Kai H, Baiardi S, Bartoletti-Stella A, Carlà B, Zenesini C, Capellari S, Kitamoto T, Parchi P. The characterization of AD/PART co-pathology in CJD suggests independent pathogenic mechanisms and no cross-seeding between misfolded A $\beta$  and prion proteins. *Acta Neuropathol Commun.* 7:53, 2019.
- 30) Kobayashi A, Iwasaki Y, Takao M, Saito Y, Iwaki T, Qi Z, Torimoto R, Shimazaki T, Munesue Y, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Kondo H, Mohri S, Kitamoto T. A novel combination of prion strain co-occurrence in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol* 189:1276-1283, 2019.
- 31) Akagi A, Iwasaki Y, Hashimoto R, Aiba I, Inukai A, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. A case of M232R genetic Creutzfeldt-Jakob disease with Lewy bodies. *J Neurol Sci* 409:116605, 2020.
- 32) Matsuura Y, Ishikawa Y, Murayama Y, Yokoyama T, Somerville RA, Kitamoto T, Mohri S. Eliminating transmissibility of bovine spongiform encephalopathy by dry-heat treatment. *J Gen Virol* 101:136-142, 2020.
- 33) Ikeda T, Iwasaki Y, Sakurai K, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Matsukawa N, Yoshida M. Correlating diffusion-weighted MRI intensity with type 2 pathology in mixed MM-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 408:116515, 2020.
- 34) Kobayashi A, Qi Z, Shimazaki T, Munesue Y, Miyamoto T, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Yamashita T, Miyoshi I. Ganglioside Synthase Knockout Reduces Prion Disease Incubation Time in Mouse Models. *Am J Pathol* 189:677-686, 2019.



2. 学会発表

なし

2. 実用新案登録

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

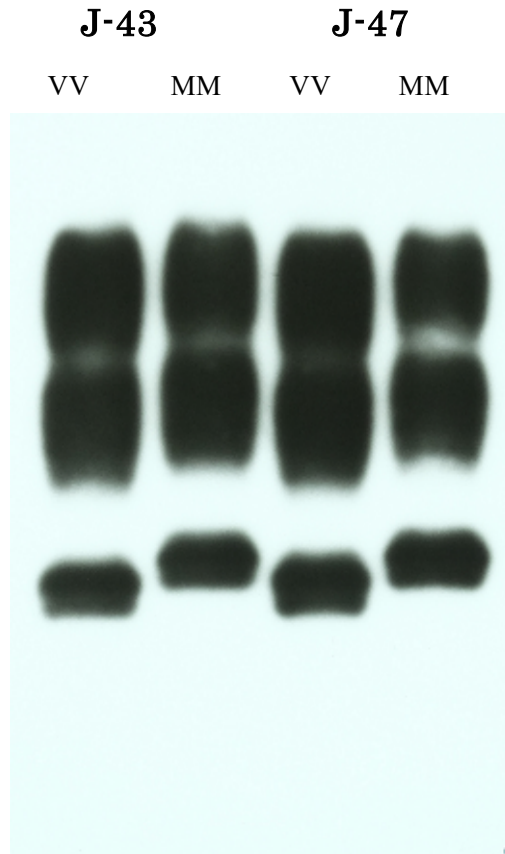
1. 特許取得

なし

3. その他

なし

【図 1】



上の図は、MM 遺伝子型をもつ成長ホルモン症例の感染実験結果である。J-43、J-47 とも Ki-129V/V マウスではタイプ 2 を Ki-129M/M マウスではタイプ i の異常プリオン蛋白の分子量を呈する。

【表 1】

|     | Ki-129M/M | Ki-129V/V |
|-----|-----------|-----------|
| MM1 | 0%        | 37.50%    |
| VV2 | 57%       | 94%       |

【表 2】

|        | Ki-ChM     | Ki-Bank vole |
|--------|------------|--------------|
| H-91   | 4/6 (352d) | 0/7          |
| I-110  | 3/6 (393d) | 0/4          |
| T00/06 | 5/6 (536d) | 2/6(698d)    |

厚生労働科学研究費補助金 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 総合研究報告書

## 新しい MM2 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案作成

|            |                                  |
|------------|----------------------------------|
| 研究分担者：濱口 毅 | 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学(脳神経内科)    |
| 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(脳神経内科)         |
| 研究分担者：阿江竜介 | 自治医科大学公衆衛生                       |
| 研究協力者：中村好一 | 自治医科大学公衆衛生                       |
| 研究分担者：北本哲之 | 東北大学大学院病態神経学分野                   |
| 研究協力者：坂井健二 | 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学(脳神経内科)    |
| 研究分担者：高尾昌樹 | 埼玉医科大学国際医療センター脳卒中内科              |
| 研究協力者：村山繁雄 | 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 |
| 研究分担者：岩崎 靖 | 愛知医科大学加齢医科学研究所                   |
| 研究協力者：佐藤克也 | 長崎大学医歯薬学総合研究感染分子                 |
| 研究分担者：原田雅史 | 徳島大学医歯薬学研究部放射線医学分野               |
| 研究協力者：塚本 忠 | 国立精神・神経医療研究センター                  |
| 研究分担者：水澤英洋 | 国立精神・神経医療研究センター                  |
| 研究代表者：山田正仁 | 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学(脳神経内科)    |

**研究要旨** 【目的】 WHO や EU の孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) 診断基準では診断が困難な MM2 皮質 (MM2C) 型および MM2 視床型 sCJD の臨床的特徴を明らかにし、その臨床診断基準案を作成する。【方法】 1999 年 4 月から 2019 年 9 月までに CJD サーベイランス委員会に登録された、プリオン蛋白遺伝子や脳の異常プリオン蛋白のタイプ、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 254 例のプリオン病確実例 (MM2 皮質型 sCJD 9 例、MM2 視床型 10 例を含む) 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病否定例 607 例を対象とした。【結果】 WHO または EU 診断基準では、MM2C sCJD 9 例中 4 例、MM2T sCJD 10 例中 8 例は存命中に sCJD と診断出来なかった。他の病型の sCJD と比較すると、MM2C sCJD は罹病期間が長く、頭部 MRI の拡散強調画像 (DWI) で大脳皮質のみに高信号を認める例が多かった。MM2T sCJD も罹病期間が長く、脳波、脳脊髄液、頭部 MRI とともにプリオン病で見られる異常所見を認めなかった。MM1+2C/MV1+2C sCJD は、脳波、脳脊髄液、頭部 MRI において他の病型の sCJD とほぼ同等の頻度でプリオン病診断で使用している異常所見を認めた。MM2C sCJD の新しい診断基準として、1.進行性の認知症、2.PrP 遺伝子に変異がなく、コドン 129 多型が MM、3.頭部 MRI 拡散強調画像で大脳皮質のみに高信号を認める、4.発症 6 ヶ月後の時点で、a.ミオクローヌス、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、頭部 MRI が行われなかった MM2T sCJD 1 例を除く今回検討した全症例 (全 861 例：MM2C sCJD 9 例、MM2C sCJD 以外 852 例) に適用したところ、MM2 皮質型の診断感度 88.9%、特異度 98.5%であった。【結論】 感度・特異度の高い MM2C sCJD の診断基準案を提案した。MM2T sCJD の診断基準案を作成するにはさらに研究を進める必要がある。

### A. 研究目的

孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) はプリオン蛋白 (PrP) 遺伝子のコドン 129 多型 (メチオニンとバリン [V]) の 2 種類のアリル、MM、MV、VV

の 3 種類の遺伝子型が存在する) とプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロットパターン (1 型または 2 型に大別される) により 6 型 (MM1/MM2/MV1/MV2/VV1/VV2) に分類され、

それぞれ特徴的な臨床症状、病理像を呈する<sup>1)</sup>。sCJD の約 70%は、急速な進行の認知症やミオクロヌス、脳波での周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge: PSD) の出現など典型的な sCJD 病像を呈し、それらの多くは MM1 型または MV1 型に含まれる<sup>1)</sup>。しかし、MM2 型、MV2 型、VV1 型、VV2 型の 4 型は、典型的な sCJD の病像をとらず、非典型的な病像がその臨床診断を困難にしている。日本人の 90%以上はコドン 129 多型が MM で<sup>2)</sup>、わが国の sCJD 症例の 96.8%のコドン 129 も MM であり、わが国で最も多い非典型例は MM2 型である<sup>3)</sup>。MM2 型 sCJD は病理学的に MM2 皮質 (MM2C) 型と MM2 視床 (MM2T) 型 sCJD に分けられるが、そのどちらも現在利用されている WHO や EU の sCJD 診断基準では診断が困難である。本研究は、MM2C 型および MM2T 型 sCJD を病初期に正確に臨床診断するために、それらの症例の臨床症候や検査所見を検討し、新たな臨床診断基準案を作成することを目的とする。

## B. 研究方法

1999 年 4 月から 2019 年 9 月までに CJD サーベイランス委員会に登録された、プリオン蛋白遺伝子や脳の異常プリオン蛋白のタイプ、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プリオン病確実例と 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病否定例を対象とした。MM2 皮質型 (MM2C) 型 sCJD (n=9) 及び MM2 視床型 (MM2T) sCJD (n=10)、MM1+2C/MV1+2C 型 (n=20)、その他の型の sCJD (n=118)、sCJD 以外のプリオン病 (n=98)、非プリオン病コントロール (n=607) を比較検討した。

### (倫理面への配慮)

CJD サーベイランスと匿名化した収集データの研究利用については金沢大学および東京医科歯科大学、国立精神・神経医療研究センターの医学倫理委員会の承認を得ている。

## C. 研究結果

WHO または EU 診断基準では、MM2C sCJD 9 例中 4 例、MM2T sCJD 10 例中 8 例は存命中に

sCJD と診断出来なかった。存命中に sCJD と診断可能であった MM2C 型 sCJD 5 例全例が EU 診断基準で probable sCJD と診断出来たが、発症から診断が出来るまでの期間は  $20.8 \pm 11.2$  ヶ月 (6-36 ヶ月) と長期間を要した。存命中に sCJD と診断可能であった MM2T 型 sCJD 2 例は EU 診断基準で probable sCJD と診断できたが、診断までに 6 ヶ月または 15 ヶ月の期間が必要であった。

MM2C、MM2T、MM1+2C/MV1+2C 型以外 (MM1 [n=108]、MV1 [n=1]、MV2 [n=7]、VV2 [n=2]) の sCJD と比較すると、MM2C sCJD は罹病期間が長く、頭部 MRI の拡散強調画像 (DWI) で大脳皮質のみに高信号を認める例が多かった。MM2T sCJD は脳波、脳脊髄液、頭部 MRI とともにプリオン病で見られる異常所見を認めなかった。MM1+2C/MV1+2C sCJD は、脳波、脳脊髄液、頭部 MRI において MM2C、MM2T、MM1+2C/MV1+2C 型以外の sCJD とほぼ同等の頻度でプリオン病診断で使用している異常所見を認めた。

MM2C sCJD の新しい診断基準として、1. 進行性の認知症、2. PrP 遺伝子に変異がなく、コドン 129 多型が MM、3. 頭部 MRI DWI 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. ミオクロヌス、b. 錐体路/錐体外路症候、c. 視覚異常/小脳症候、d. 無動無言、の 4 項目中 2 項目以上の症候を認めないを、頭部 MRI が行われなかった MM2T sCJD 1 例を除く今回検討した全症例 (全 861 例: MM2C sCJD 9 例、MM2C sCJD 以外 852 例) に適用したところ、MM2 皮質型の診断感度 77.8%、特異度 98.5% であった。

## D. 考察

MM2C 型および MM2T 型 sCJD の病型は他の病型の sCJD とは異なり、特に病初期には WHO や EU 診断基準では臨床診断が困難であった。

MM2C 型 sCJD は以前の報告<sup>4)</sup>と同様に認知機能障害以外の神経症候に乏しく、頭部 MRI DWI にて大脳皮質にのみ高信号を認める症例が多かった。それらの特徴をもとに、MM2C 型 sCJD を診断するための新たな臨床診断基準を作成し、今回検討した症例をその新たな臨床診断基準で診断を行ってみると 'probable' MM2C 型 sCJD と診断する感度は 77.8% で、特異度は 98.5% であった。

MM2T 型 sCJD についても以前の報告<sup>4)</sup>と同様に、頭部 MRI、脳波、脳脊髄液検査など sCJD の診断に有用とされている検査の全てで異常を認めなかった。今回の研究では、MM2T 型 sCJD に特異的な所見を見出すことが出来ず、MM2T 型 sCJD の新たな臨床診断基準を作成することは出来なかった。

## E. 結論

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

## [参考文献]

- 1) Parchi P, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 46:224-233, 1999.
- 2) Doh-ura K, et al. CJD discrepancy. *Nature* 353:801-802, 1991.
- 3) Nozaki I, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 133:3043-3057, 2010.
- 4) Hamaguchi T, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 64:643-648, 2005.
- 5) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid- $\beta$ 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion* 12:315-319, 2018.
- 6) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *J Neurol Sci* 399:3-5, 2019.
- 7) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haïk S, Laplanche JL, Inga Z, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology* 93:e125-e134, 2019.
- 8) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K. Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept. *Prog Mol Biol Transl Sci* 168:85-95, 2019.
- 9) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of “sporadic CJD” with history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis*, in

## 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) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED,

- press.
- 10) 濱口 毅, 山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局* 68:772-776, 2017.
  - 11) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. *Neuroinfection* 22:94-100, 2017.
  - 12) 濱口 毅, 山田正仁. 獲得性プリオン病. *Pharma Medica* 35:27-32, 2017.
  - 13) 濱口 毅, 山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局(増刊号:病気とくすり)* 69:770-774, 2018.
  - 14) 濱口 毅, 山田正仁. アミロイドβタンパクの伝播. *Dementia Japan* 33:31-38, 2019.
  - 15) 濱口 毅, 山田正仁. プリオンとプリオン様タンパク質の伝播. *老年期認知症研究会誌* 22:79-86, 2019.
  - 16) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病[指定難病23]. *日本医師会雑誌* 148:S98, 2019.
  - 17) 村松大輝, 濱口 毅, 坂井健二, 山田正仁. Creutzfeldt-Jakob (クロイツフェルト-ヤコブ) 病. *精神科治療学* 34:126-128, 2019.
  - 18) 山田正仁, 濱口 毅. 伝播からみたプリオン病と神経変性疾患. *日本内科学会雑誌* 108:1979-1984, 2019.
  - 19) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 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.
  - 20) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 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.
  - 21) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病にはどのような疾患があり, どのくらいの頻度で見られるのですか. 鈴木則宏(監), 亀井 聡(編) 神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経感染症, 中外医学社, 東京, pp255-262, 2017.
  - 22) 濱口 毅, 山田正仁. Case approach 家族性 Creutzfeldt-Jakob 病症例. 鈴木則宏(監), 亀井 聡(編) 神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経感染症, 中外医学社, 東京, pp274-276, 2017.
- ## 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 clinicoepidemiological 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) 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.
  - 6) 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. XX III World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology,

- Kyoto, September 16-21, 2017.
- 7) 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" 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) Hamaguchi T, Yamada M. Transmission of amyloid  $\beta$ . Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.
  - 9) 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.
  - 10) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of "sporadic CJD" with history of neurosurgery to identify iatrogenic case. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.
  - 11) Nakamura Y, Ae R, Kosami K, Kitamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Epidemiological features of prion diseases in Japan: Current situation. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.
  - 12) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Clinicopathological study of cerebral amyloid angiopathy-related cerebrovascular diseases in young adults about 3 decades after neurosurgeries in the early childhood. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.
  - 13) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of "sporadic CJD" with history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. Asian Pacific Prion Symposium 2019 (APPS2019), Wako, October 3-4, 2019.
  - 14) Matsubayashi T, Akaza M, Sanjo N, Hamaguchi T, Hayashi Y, Shimohata T, Yamada M, Yokota T. Focal sharp waves are specific in the early stage of MM2 cortical form of sCJD. Asian Pacific Prion Symposium 2019 (APPS2019), Wako, October 3-4, 2019.
  - 15) Mizusawa H, Hamaguchi H, Yamada M. Iatrogenic A $\beta$  transmission. 24<sup>th</sup> World Congress of Neurology, Dubai, October 27-31, 2019.
  - 16) 濱口 毅, 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.
  - 17) Hamaguchi T, Yamada M. Possible transmission of cerebral  $\beta$ -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.
  - 18) 濱口 毅, 山田正仁. アミロイド  $\beta$  の伝播. 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢, 11.24-26, 2017.
  - 19) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の分類・診断基準の問題点と今後の課題. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
  - 20) 濱口 毅, 坂井健二, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. Proposing diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
  - 21) 三浦義治, 阿江竜介, 高橋和也, 濱口 毅, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 宍戸-原由紀子, 松村 謙, 石橋賢士, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 中村好一, 野村恭一, 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

- ランスの現状と報告. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
- 22) 濱口 毅, 坂井健二, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 高尾昌樹, 村山繁雄, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の提案. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-14, 2018.
- 23) 三條伸夫, 日詰正樹, 伊藤陽子, 小林篤史, 佐藤克也, 大上哲也, 濱口 毅, 山田正仁, 北本哲之, 水澤英洋, 横田隆徳. 遺伝性 CJD-V180I の脳に蓄積するプリオン蛋白の解明. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-14, 2018.
- 24) 濱口 毅, 山田正仁. プリオンとプリオン様タンパク質の伝播. 第 22 回中部老年期認知症研究会, 名古屋, 12.1, 2018.
- 25) 濱口 毅, 山田正仁. プリオンとしてのアミロイドβ蛋白. 平成 30 年度プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議, 東京, 2.8, 2019.
- 26) Hamaguchi T, Goto R, Ono K, Yamada M. Cross-seeding effect of protein aggregates derived from foods on Aβ deposition in mouse brain. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
- 27) 山田正仁, 濱口 毅. ヒトにおけるプリオン病と類縁疾患の伝播. 第 60 回日本神経病理学会総会学術研究会, 名古屋, 7.14-16, 2019.
- 28) 濱口 毅, 山田正仁. 脳アミロイドアンギオパチーの個体間伝播の可能性. 第 7 回日本アミロイドーシス学会学術集会, 東京, 8.30, 2019.
- 29) 坂井健二, 濱口 毅, 三條伸夫, 村井弘之, 岩崎 靖, 濱野忠則, 本間真理, 篠原もえ子, 野崎一朗, 中村好一, 北本哲之, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated CJD. 第 7 回日本アミロイドーシス学会学術集会, 東京, 8.30, 2019.
- 30) 碓井雄大, 中野博人, 小松潤史, 中道一生, 西條政幸, 高野誠一郎, 神谷健一, 濱口 毅, 山田正仁. 多発性骨髄腫に対するレナリドミド及びエロツズマブの併用療法中に発症した進行性多巣性白質脳症 (PML) の 1 例. 第 239 回日本内科学会北陸地方会, 金沢, 9.1, 2019.
- 31) 濱口 毅, 山田正仁. 医療行為によるアミロイドβタンパク質病理の個体間伝播. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 32) 濱口 毅, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄, 高尾昌樹, 佐藤克也, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. MM2 視床型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床像. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 33) 三浦義治, 中道一生, 小佐見光樹, 阿江竜介, 濱口 毅, 中村好一, 西條政幸, 山田正仁. 日本国内発症 PML サーベイランス疫学調査と解析. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 34) 碓井雄大, 中野博人, 小松潤史, 中道一生, 西條政幸, 高野誠一郎, 神谷健一, 濱口 毅, 山田正仁. 多発性骨髄腫に対するレナリドミド及びエロツズマブの併用療法中に発症した進行性多巣性白質脳症 (PML) の 1 例. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 35) 坂井健二, 三條伸夫, 村井弘之, 岩崎 靖, 濱野忠則, 本間真理, 中村好一, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated CJD. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 36) 濱口 毅, 小松潤史, 坂井健二, 篠原もえ子, 山田正仁, 青木 悟, 池内 健. 若年発症脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血の 2 例. 第 155 回日本神経学会東海北陸地方会, 金沢, 10.26, 2019.
- 37) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura CJD. 第 38 回日本認知症学会学術集会, 東京, 11.7-9,

2019.

- 38) 濱口 毅, 後藤律子, 小野賢二郎, 山田正仁.  
食品由来蛋白質凝集体の Ab との cross-seeding 効果の検証. 第 38 回日本認知症学会  
学術集会, 東京, 11.7-9, 2019.

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 総合研究報告書

## 亜急性硬化性全脳炎における髄液麻疹抗体 EIA 価の検討

研究分担者：細矢光亮 公立大学法人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 公立大学法人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 公立大学法人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 公立大学法人福島県立医科大学医学部小児科学講座  
 研究協力者：久米庸平 公立大学法人福島県立医科大学医学部小児科学講座

### 研究要旨

【背景】亜急性硬化性全脳炎（SSPE）患者の髄液麻疹特異抗体価の高値は、診断的意義が高いとされているが、明確な基準はない。近年、麻疹特異抗体価は酵素免疫法（EIA 法）を用いて測定される傾向にあり、EIA 法による診断基準を作成する必要がある。「SSPE 診断基準の策定・改訂」を目的に SSPE 患者における髄液麻疹 IgG 抗体（EIA 価）について検討した。

【対象と方法】平成 30 年度は「SSPE サーベイランス 2007」の個人調査票による 1979 年から 2006 年に発症した SSPE 患者情報 118 例の内、SSPE 診断時に髄液麻疹 EIA 価を測定していた 10 例、当科でリバビリン・インターフェロン  $\alpha$  脳室内持続輸注療法中の SSPE 患者 3 例（初診時 3 検体、経過中 58 検体）、2000 年から 2017 年に株式会社エスアールエル（以下、S 社）に髄液麻疹 EIA 価測定を依頼された検体を検討した。平成 31 年度（令和元年度）は当科で治療した SSPE 患者 3 例の初診時 3 組、経過中 56 組の髄液および血清検体と、1990 年から 2019 年まで S 社で同一日に血清と髄液の麻疹 EIA 価測定を依頼された 2,618 組、5,236 検体の髄液血清抗体比を検討した。

【結果】平成 30 年度の解析において、サーベイランスの SSPE 診断時および当科加療の患児の初診時の髄液麻疹 EIA 価は全て 12 以上であった。当科加療 SSPE 患者の経過中の髄液麻疹 EIA 価はすべて 10 以上であった。S 社に依頼の髄液麻疹 EIA 価は、S 社基準により 54.3%が陰性、13.4%が判定保留、32.3%が陽性であった。さらに陽性例のうち 10.8%が 12 以上であった。平成 31 年度の解析において、当科でフォローした SSPE 3 例のうち初診時の 3 組では髄液血清抗体比が 0.07 以上、髄液麻疹 EIA 価が 12.8 以上であった。経過中も全ての髄液麻疹 EIA 価が 10 以上であったのに対し、S 社検体で髄液麻疹 EIA 価 10 以上は 45 検体（1.7%、45/2,618）と少数であった。治療中を含む経過中の 56 組では髄液血清抗体比 0.05 以上は 54/56 組（96.4%）、0.04 以上は 56/56 組（100%）であった。S 社に依頼されたのべ 2,618 組のうち EIA 価が確定した 951 組（36.3%）の髄液血清抗体比は 0.04 以上 0.05 未満で最少 39 組（1.5%）となり、0.05 以上は 94 組（3.6%）であった。

【結論】髄液麻疹 EIA 価 10 以上では SSPE の可能性が高く、それに加え髄液血清抗体比 0.05 以上の場合、髄腔内での麻疹特異抗体産生を示し、SSPE の診断に有用と考えられた。

### A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）は、麻疹ウイルス変異株の持続感染により生じる遅発性中枢神経合併症である<sup>1)</sup>。SSPE の診断には、特徴的な臨床症状、脳波、頭部画像検査とともに血清・髄液麻疹特異抗体価が用いられている<sup>2)</sup>。髄液麻疹特異抗体価の高値は、診断的意義が高いとされているが<sup>3)</sup>、髄液麻疹抗体価の明確な基準は

ない。近年、麻疹特異抗体価は酵素免疫法（EIA 法）を用いて測定される傾向にあり、EIA 法による診断基準を作成する必要がある。一方、ヘルペス脳炎では髄液血清抗体比  $>0.05$  が髄腔内での抗体産生を示唆し、診断に有用とされている<sup>4)</sup>。「SSPE 診断基準の策定・改訂」を目的に SSPE 患者における髄液麻疹 IgG 抗体（EIA 価）について検討した。

## B. 研究方法

平成 30 年度は「SSPE サーベイランス 2007」の個人調査票による 1979 年から 2006 年に発症した SSPE 患者情報 118 例の内、SSPE 診断時に髄液麻疹 EIA 価を測定していた 10 例、当科でリバビリン・インターフェロン  $\alpha$  脳室内持続輸注療法中の SSPE 患者 3 例(初診時 3 検体、経過中 58 検体)、2000 年から 2017 年に株式会社エスアールエル(以下、S 社)に髄液麻疹 EIA 価測定を依頼された検体を検討対象とした。平成 31 年度は、当科で治療した SSPE 患者 3 例の初診時 3 組、経過中 56 組の髄液および血清検体と 1990 年から 2019 年まで S 社で同一日に血清と髄液の麻疹 EIA 価測定を依頼された 2618 組、5,236 検体の髄液血清抗体比を解析した。なお、自験例の 3 症例は、他医療機関より診断、加療目的に当科へ紹介された。いずれも前医での診断(疑い)の 1 か月以内に当科を初診し、その際の採血結果を初診時採血結果とした。また、S 社に依頼された検体の患者背景は不明である。当科および S 社に依頼された EIA 価は、ウイルス抗体 EIA「生研」麻疹 IgG(デンカ生研株式会社)により測定された。

### (倫理面への配慮)

本調査は福島県立医科大学倫理委員会より承認を受けて実施された。協力医療機関の担当医が患者あるいは保護者へ本調査の概要を説明し、本研究への協力の承諾を確認した。また、個人を特定できるような解析結果は掲載していない。

## C. 研究結果

平成30年度に解析したサーベイランスの SSPE 診断時および当科加療の患児の初診時の髄液麻疹 EIA 価はいずれも全て 12 以上であった(図1)。当科加療中の SSPE 患者の経過中の髄液麻疹 EIA 価はすべて 10 以上であった(図2)。S 社では髄液麻疹 EIA 価の基準値を、 $<0.2$  を陰性、 $0.2-0.4$  を判定保留、 $\geq 0.4$  を陽性と定めている。S 社に依頼された検体の髄液麻疹 EIA 価は、54.3% が陰性、13.4% が判定保留、32.3% が陽性であった(図3)。特に陽性例のうち 10.8% が 12 以上であった(測定範囲上限 12.8)(図3)。

平成31年度においては、当科でフォローした SSPE 3 例のうち初診時の 3 組では髄液血清抗体

比が 0.07 以上、髄液麻疹 EIA 価が 12.8 以上であった(表1)。また経過中も全ての髄液麻疹 EIA 価が 10 以上であったのに対し、S 社検体で髄液麻疹 EIA 価 10 以上は 45 検体(1.7%, 45/2,618)と少数であった(図4)。SSPE の 3 症例は治療中を含む経過中の 56 組では髄液血清抗体比 0.05 以上は 54/56 組(96.4%)、0.04 以上は 56/56 組(100%)であった。S 社に依頼されたのべ 2,618 組の髄液血清検体のうち、髄液麻疹 EIA 価が検出感度以下だったものが 1,667 検体(63.7%)あり、髄液血清抗体比を解析できた 951 組(36.3%)において、髄液血清抗体比のピークは 0.01 以上 0.02 未満(265 組 10.1%)に認めた。0.04 以上 0.05 未満で最少 39 組(1.5%)となり、0.05 以上(94 組 3.6%)に再びピークを認めた(図5)。

## D. 考察

S 社に依頼された検体の髄液麻疹 EIA 価は、0.2 以下に大きなピークを、12.8 以上に小さなピークを作った。サーベイランス例と当科加療中の SSPE 患者の初診時、経過中髄液麻疹 EIA 価はすべて 10 以上であったことを合わせると、S 社に依頼された検体の患者背景は不明ではあるが、陽性例のうち髄液麻疹 EIA 価 10 以上の検体は SSPE 患者由来の可能性が高い。

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

## E. 結論

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

## [参考文献]

- 1) Rota PA, Rota JS, Goodson JL. Subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Infect Dis* 65:233-234, 2017.
- 2) Häusler M, Aksoy A, Alber M, Altunbasak S, Angay A, Arsene OT, et al. A multinational survey on actual diagnostics and treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Neuropediatrics* 46:377-384, 2015.
- 3) Kapil A, Broor S, Seth P. Prevalence of SSPE: a serological study. *Indian Pediatr* 29:731-734, 1992.
- 4) Nahmias AJ, Whitely RJ, Visintine AN, Takei Y, Alford CA Jr. Herpes simplex virus encephalitis: laboratory evaluations and their diagnostic significance. *J Infect Dis* 145:829-36, 1982.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

- 1) Miyazaki K, Hashimoto K, Suyama K, Sato M, Abe Y, Watanabe M, Kanno S, Maeda H, Kawasaki Y, Hosoya M. Maintaining concentration of ribavirin in cerebrospinal fluid by a new dosage method; three cases of subacute sclerosing panencephalitis treated using a subcutaneous continuous infusion pump. *Pediatr Infect Dis J* 38:496-499, 2019.
- 2) Maeda H, Hashimoto K, Miyazaki K, Kanno S, Go H, Suyama K, Sato M, Kawasaki Y, Hosoya M. Utility of enzyme immunoassays to diagnose subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Int*, in press.

## 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.
- 3) 前田 創, 橋本浩一, 宮崎恭平, 菅野修人, 佐藤晶論, 川崎幸彦, 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23回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 10.19-20, 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

表 1 当院 SSPE 3 症例の各種麻疹 EIA 価

|     | 発症年齢<br>(歳) | 血清 (麻疹EIA価)         |          | 髄液 (麻疹EIA価)            |          | 髄液血清比                  |          |
|-----|-------------|---------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
|     |             | 中央値<br>(四分位範囲)      | 初診時(治療前) | 中央値<br>(四分位範囲)         | 初診時(治療前) | 中央値<br>(四分位範囲)         | 初診時(治療前) |
| 症例1 | 18          | 900<br>(861-995)    | 994      | 57.9<br>(52.1-65.9)    | 73.7     | 0.068<br>(0.062-0.073) | 0.074    |
| 症例2 | 13          | 2292<br>(1246-3416) | 728      | 197.9<br>(134.0-304.8) | 94       | 0.084<br>(0.073-0.108) | 0.129    |
| 症例3 | 14          | 644<br>(446-845)    | 95.4     | 96.8<br>(54.6-109.2)   | 42.5     | 0.139<br>(0.123-0.168) | 0.445    |

図 1 サーベイランス 2007、および当科加療の SSPE 患者の初診時の髄液麻疹 IgG (EIA 価) 測定結果

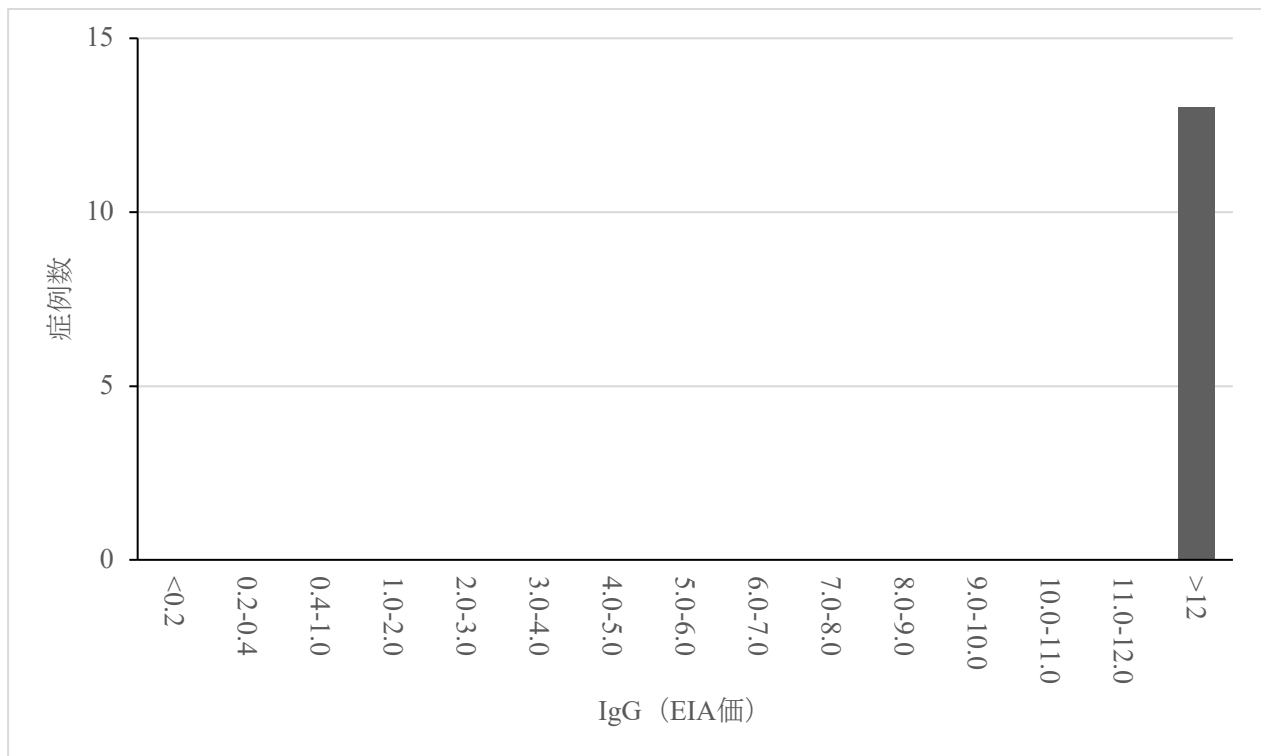


図 2 当科加療中の SSPE 患者の経過中の麻疹髄液 IgG (EIA 価) 測定結果

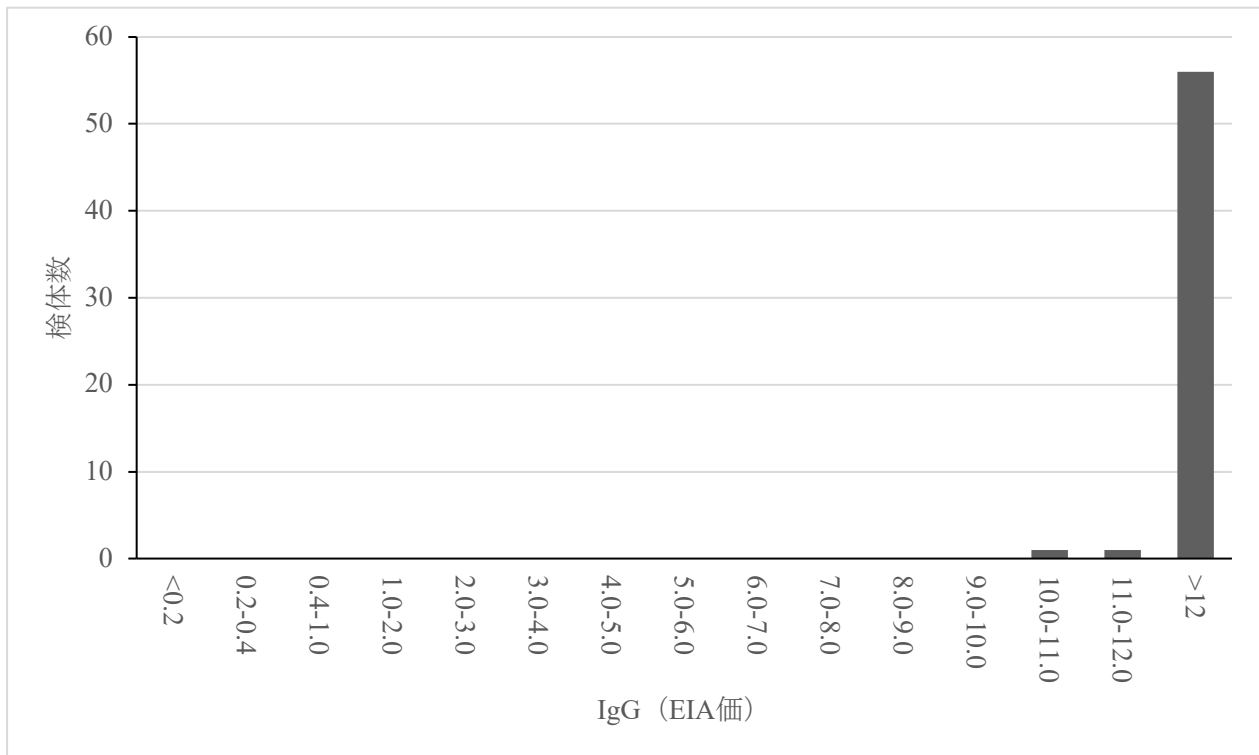


図 3 2000 年から 2017 年に S 社へ依頼された髄液麻疹 IgG (EIA 価) 測定結果

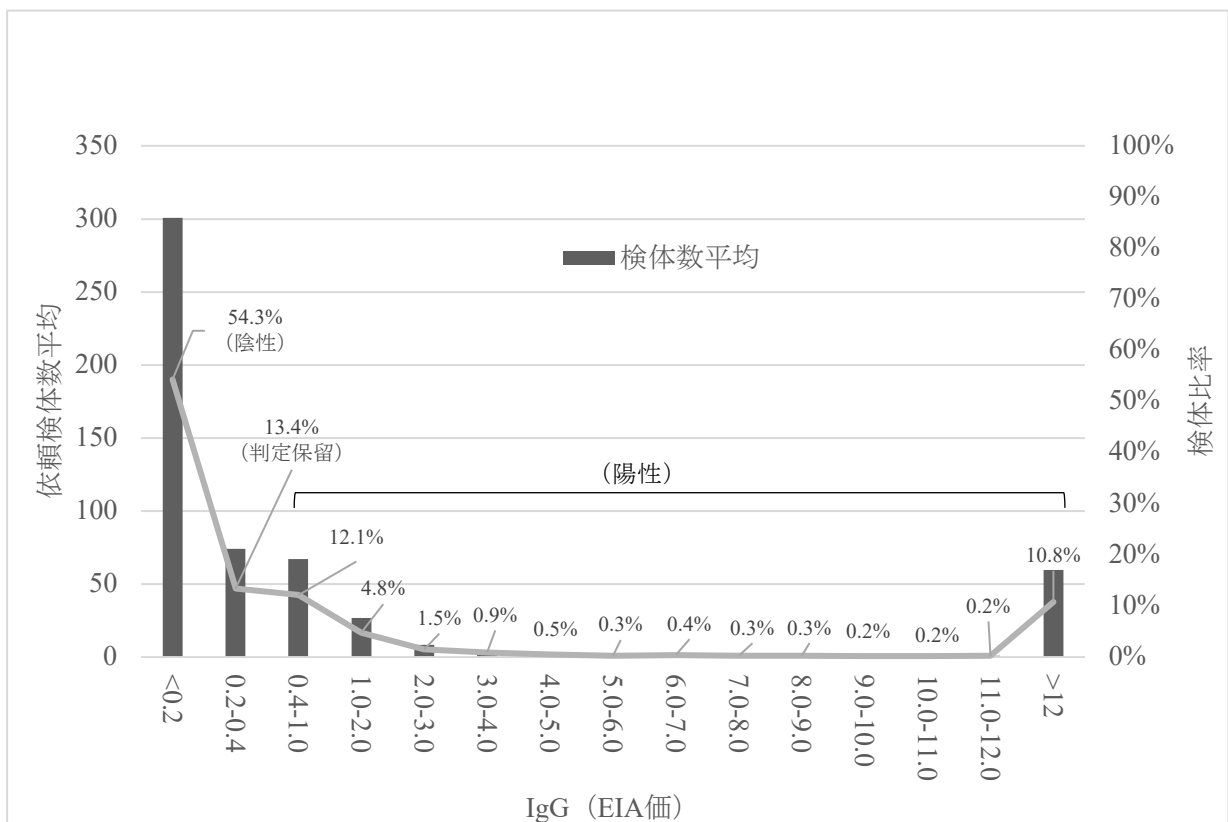


図 4 S 社に依頼された背景不明な 2,618 検体と当院 SSPE 患者 (3 症例 59 検体) の髄液麻疹 IgG (EIA 価) 測定結果

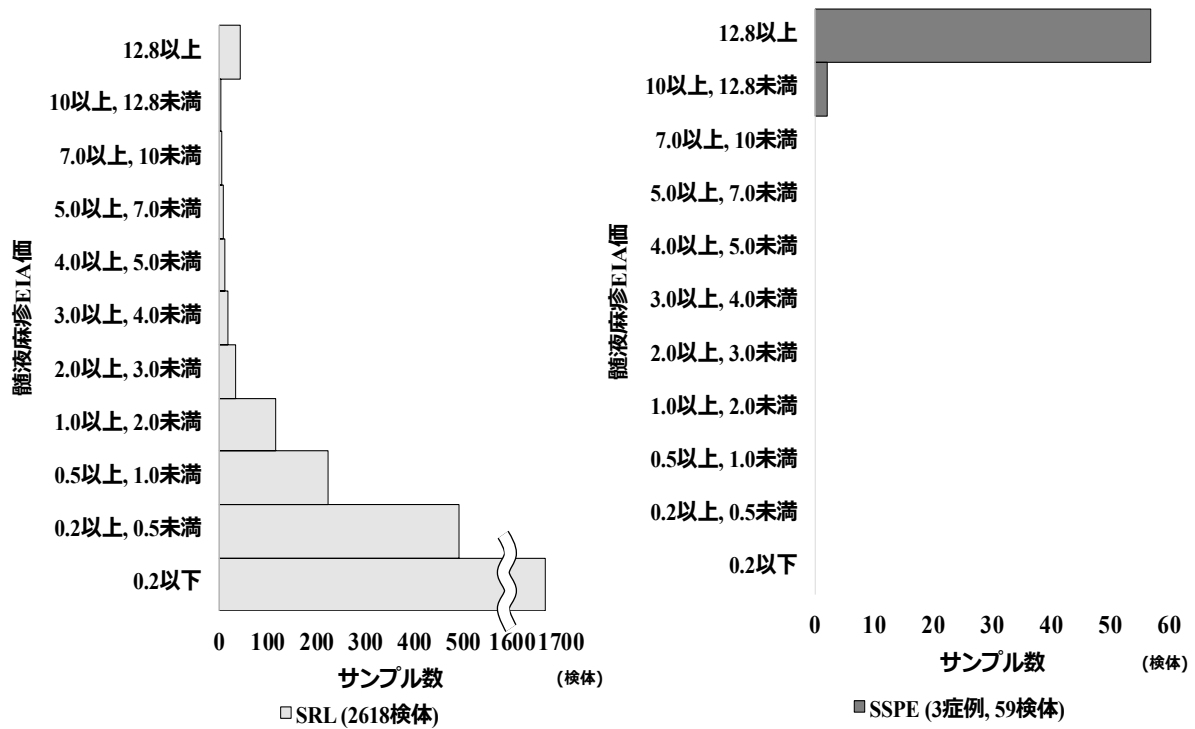
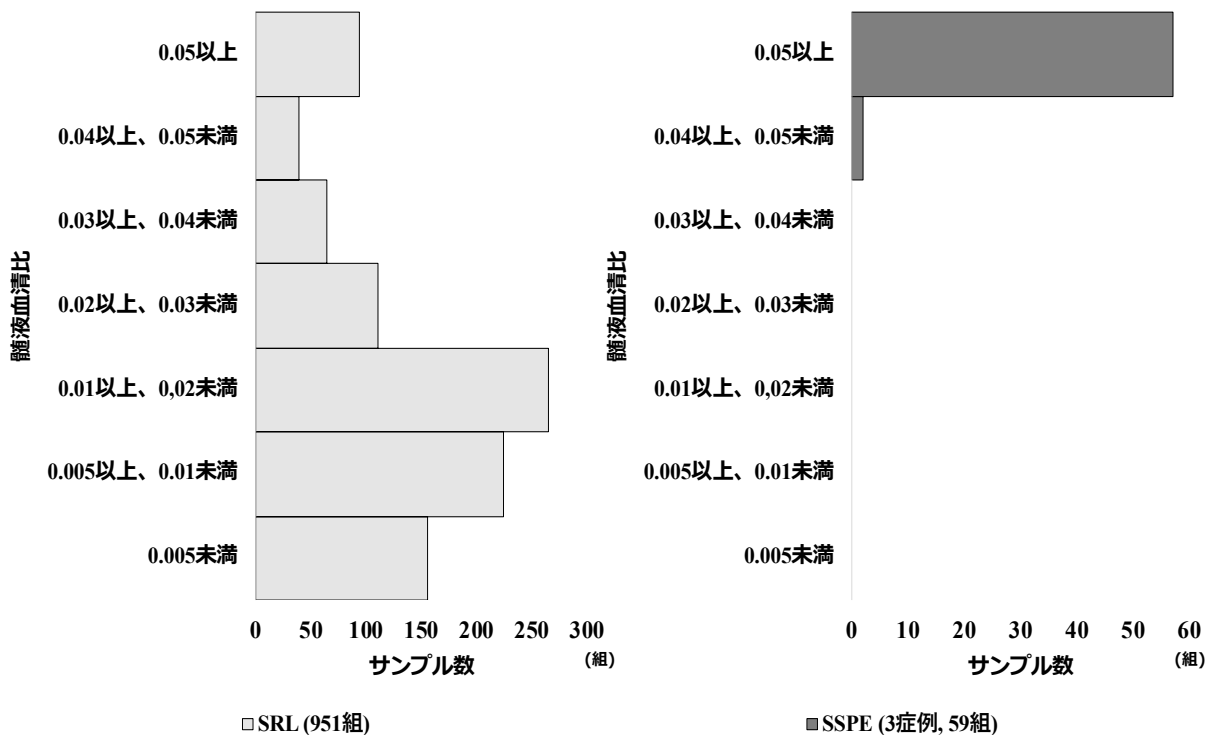


図 5 S 社に依頼された背景不明な 2,618 組と当院 SSPE 患 6 者 (3 症例 59 組) の麻疹 IgG の髄液血清比の測定結果



厚生労働科学研究費補助金 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 総合研究報告書

## 亜急性硬化性全脳炎における髄液麻疹抗体価による診断基準の改善

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：井上裕文 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** 亜急性硬化性全脳炎 (Subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) の診断において髄液麻疹抗体価は最も重要な位置を占めるが、ガイドラインでは測定法および基準値は設定されていない。

SSPE 群 30 名、および疾患対照群 30 名を対象として、髄液麻疹抗体価は酵素抗体法 (Enzyme immunoassay: EIA) 法、赤血球凝集抑制法 (Hemagglutination inhibition: HI)、中和反応 (Neutralization test: NT) を用いて測定し、相関、感度および特異度について検討した。またトルコ共和国では SSPE の診断に Medizinische Labordiagnostika AG (Euroimmun, Germany) の ELISA kit が使用されており、あわせて検討した。

髄液麻疹抗体価は EIA 法において SSPE 群では検出感度未満 1 名、境界域 1 名、上限以上 24 名、疾患対照群では検出感度未満 28 名、境界域 2 名、HI 法において SSPE 群では検出感度未満 2 名、疾患対照群では検出感度未満 30 名、NT 法において SSPE 群では検出感度未満 1 名、疾患対照群では検出感度未満 30 名であった。いずれの検査法間でも強い正の相関を示した。EIA 法では SSPE 群の多くは測定上限を超える高値だったが、陰性～境界域が少数おり、臨床経過により再検査が必要と考えられた。また SSPE で境界域を示す症例が含まれていたため、髄液 IgG が上昇する疾患の偽陽性に注意してカットオフ値を決定する必要があると考えた。また臨床経過から SSPE 診断が確定している群 15 名および疾患対照群 34 名で  $CSQ_{rel}$  を検討した。SSPE 群は全例  $CSQ_{rel}$  は  $>1.5$  であった。疾患対照群で髄液麻疹抗体価が検出されたのは 4 名で、うち 2 名が  $CSQ_{rel}$  が  $>1.5$  であった。

本邦およびトルコのいずれの SSPE の診断法を用いても非 SSPE 症例の紛れ込みを否定できなかったため、今後さらなる検討が必要である。

### A. 研究目的

髄液麻疹抗体価は亜急性硬化性全脳炎 (Subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) 診断で最も重要な位置を占めるが、ガイドラインでは検査法ごとに SSPE と診断するための陽性基準値は設定されていない。また近年の検査件数は酵素抗体法 (Enzyme immunoassay: EIA) が最多となっているが、本邦の EIA 法による麻疹抗体価は国際単位ではない。SSPE 患者と疾患対照で髄液麻疹抗体価を測定し、本邦での陽性基準値について検討する。

### B. 研究方法

トルコ Hacettepe 大学の協力で得られた SSPE 群 30 名 (Jabbour I 期 1 名、II 期 26 名、III 期 3 名)、および疾患対照群 30 名 (てんかん 10 名、熱性けいれん 5 名、脳炎・脳症 6 名、進行性神経疾患 3 名、非進行性神経疾患 6 名) を対象とした。髄液麻疹抗体価は EIA 法、赤血球凝集抑制法 (Hemagglutination inhibition: HI)、中和反応 (Neutralization test: NT) を測定し、相関、感度および特異度について求め、カットオフ値について検討した。統計学的解析は Mann-Whitney U 検定、 $\chi^2$  検定、Spearman 順位相関検定を使用



し、 $p < 0.05$  を有意とした。

また 2019 年 2 月 SSPE 患者検体提供元であるトルコ共和国を訪問し、トルコでの SSPE の診断法について情報を得た。トルコ共和国では Medizinische Labordiagnostika AG (Euroimmun, Germany) の ELISA kit が使用されており、髄液および血清の麻疹特異的 IgG、total IgG、albumin を検査依頼すると、以下のような計算式で自動的に relative CSF/serum quotient (CSQ<sub>rel</sub>) が算出される。

CSQ<sub>rel</sub> = (CSF measles IgG/serum measles IgG) / (CSF total IgG/serum total IgG) ※ただし、この計算式は髄液/血清 total IgG 比が CSQ<sub>lim</sub> (albumin を用いた IgG の拡散係数を考慮した複雑な計算式) を越えている場合、分母に CSQ<sub>lim</sub> が使用される。麻疹以外の病原体特異的 IgG での検討を元に、CSQ<sub>rel</sub> の判定基準は、0.6-1.3: 正常域、1.3-1.5: 境界域、>1.5: 髄液内産生となっている。

本研究では臨床経過から SSPE 診断が確定している群 15 名および疾患対照群 34 名 (麻疹罹患歴なし) で CSQ<sub>rel</sub> を検討した。

#### (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治験および人を対象とする医学系研究等倫理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

髄液麻疹抗体価は EIA 法、SSPE 群: <0.20~453.1 (検出感度未満 1 名、境界域 1 名、上限以上 (>12.8) 24 名)、疾患対照群: <0.20~0.30 (検出感度未満 28 名、境界域 2 名)、HI 法、SSPE 群: <1~128 倍 (検出感度未満 2 名)、疾患対照群: <1 (検出感度未満 30 名)、NT 法、SSPE 群: <1~32 倍 (検出感度未満 1 名)、疾患対照群: <1 (検出感度未満 30 名) であった (図 1)。相関係数は EIA と HI 法で 0.95 ( $p < 0.001$ )、HI 法と NT 法で 0.99 ( $p < 0.001$ )、EIA 法と NT 法で 0.94 ( $p < 0.001$ ) だった (図 2)。ROC 曲線を作成したところ各検査法の AUC は、EIA 法: 0.98、HI 法: 0.97、NT 法: 0.98 だった (図 3)。EIA 法においては、

カットオフ 0.4 以上で感度 0.93/特異度 1.0、0.3 以上で感度 0.97/特異度 0.97、0.2 以上で感度 0.97/特異度 0.93 だった。疾患対照群で境界域だった 2 名の臨床診断は急性散在性脳脊髄炎だった。

SSPE 群は麻疹特異的 IgG の検討では SSPE を疑って 80 名を検査したが、15 例が陽性を示し、そのうち 1.5-10: 54%、10-20: 13%、20 以上: 33% (CSQ<sub>rel</sub> 範囲 1.94-107.75) だった<sup>1)</sup>。疾患対照群は麻疹風疹 (MR) ワクチン未接種 11 名、MR ワクチン接種後 1 年未満 10 名、MR ワクチン接種後 1 年以上 12 名、MR ワクチン接種歴不明 1 名であった (図 4)。疾患対照群で髄液麻疹抗体価が検出されたのは 4 名で、うち 2 名 (急性脳症 1 名、急性散在性脳脊髄炎 1 名) が CSQ<sub>rel</sub> が >1.5 であった (図 5)。

### D. 考察

EIA 法では SSPE 群の多くは測定上限を超える高値だが、陰性~境界域が少数おり、臨床経過により再検査が必要と考えられる。また今回は急性散在性脳脊髄炎で境界域を示す症例が含まれていたが、多発性硬化症で髄液麻疹抗体価が軽度の上昇を示すという報告があり<sup>2)</sup>、髄液 IgG が上昇する疾患の偽陽性に注意してカットオフ値を決定する必要があると考えた。

またトルコ共和国では SSPE の診断に Medizinische Labordiagnostika AG の ELISA kit による CSQ<sub>rel</sub> 値が用いられている。この診断法により SSPE 群では全例基準値 (>1.5) を超えていた。一方疾患対照群では髄液麻疹抗体価が検出感度以下の場合、CSQ<sub>rel</sub> 基準値を用いることはできないが、SSPE は否定的であった。また疾患対照群で髄液麻疹抗体価が検出された 4 名のうち、2 名は SSPE 診断の基準 (>1.5) を超えており、偽陽性と考えられた。

### E. 結論

EIA 法では SSPE 群の一部が陰性~境界域を示し、臨床経過により再検査が必要と考えられ、偽陽性に注意してカットオフ値を決定する必要があると考えた。

さらにトルコ共和国で SSPE の診断に用いられている CSQ<sub>rel</sub> 値を用いても、MR ワクチン接種後の非 SSPE 患者の紛れ込みが見られた。今後さらなる検討を重ね、SSPE 診療ガイドラインの

診断基準に反映していきたいと考えている。

#### [参考文献]

- 1) Cosgun Y, Ozelci P, Altinsoy O, Korukluoglu G. Importance of measles-specific intrathecal antibody synthesis index results in the diagnosis of subacute sclerosing panencephalitis. *Turk Hij Den Biyol Derg* 76:335-340, 2019.
- 2) Vandvik B, Degré M. Measles virus antibodies in serum and cerebrospinal fluid in patients with multiple sclerosis and other neurological disorders, with special reference to measles antibody synthesis within the central nervous system. *J Neurol Sci.* 24:201-219, 1975.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Inoue H, Matsushige T, Ichiyama T, Okuno A, Takikawa O, Tomonaga S, Anlar B, Yüksel D, Otsuka Y, Kohno F, Hoshide M, Ohga S, Hasegawa S. Elevated quinolinic acid levels in cerebrospinal fluid in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol* 339:577088, 2020.

#### 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

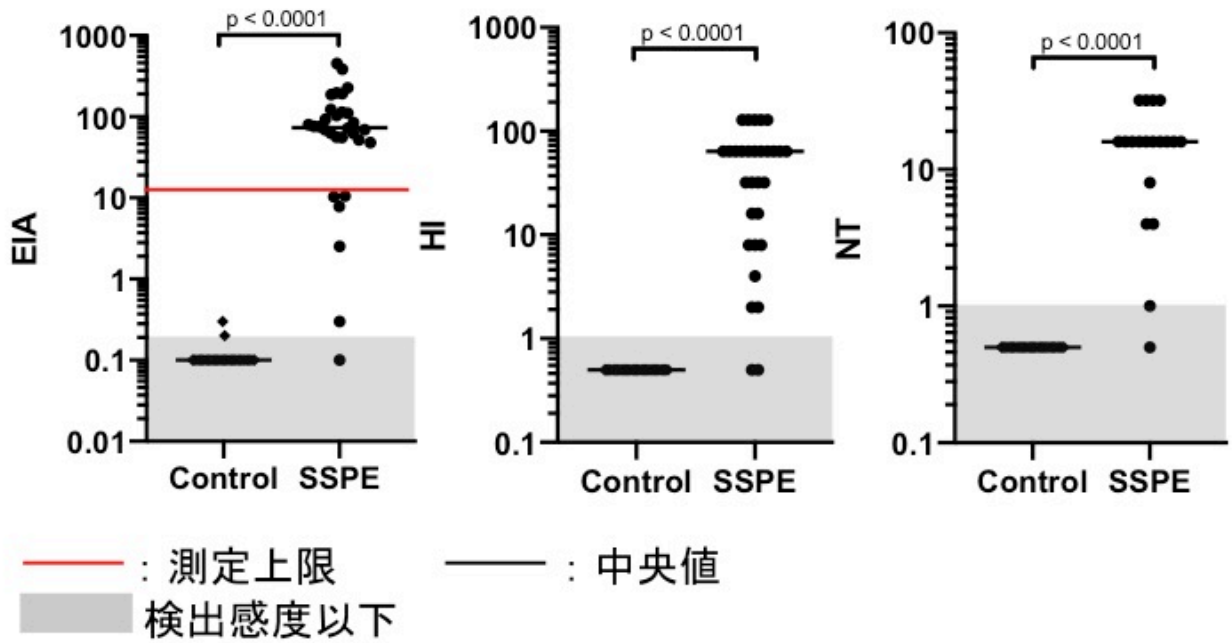


図 1 各検査法における SSPE 群と対照群の比較

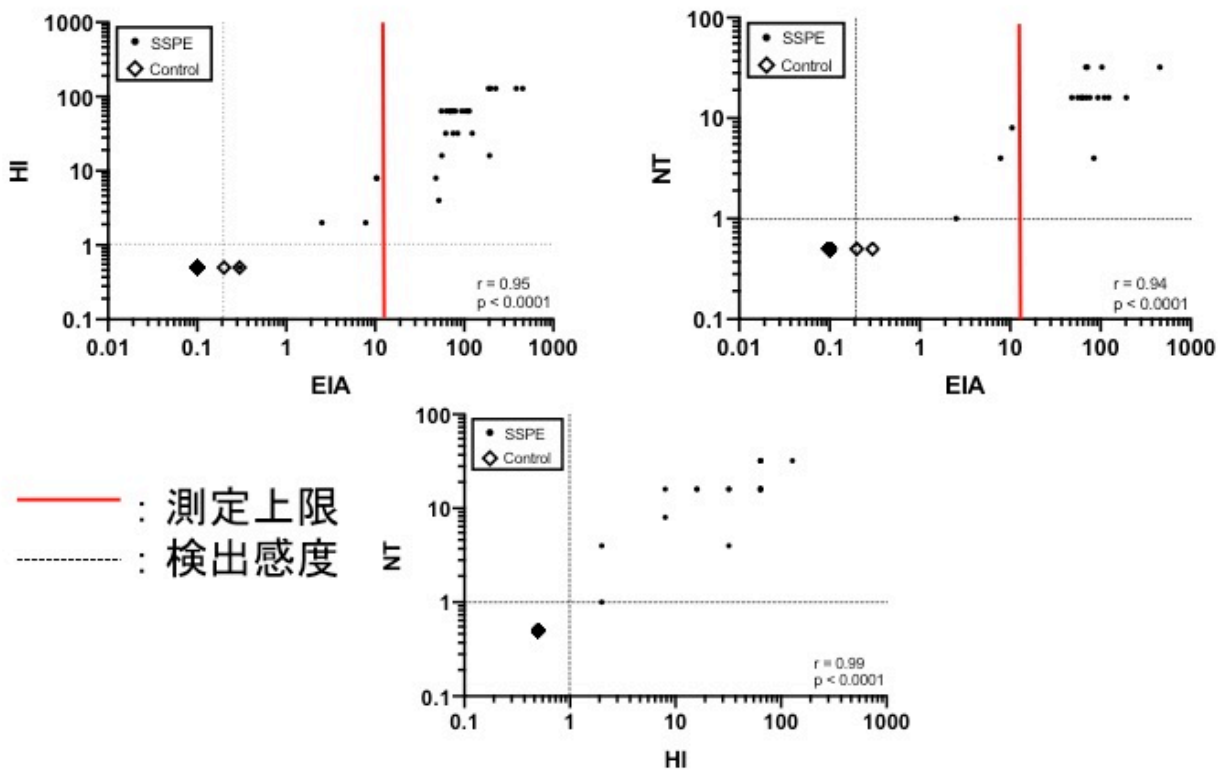
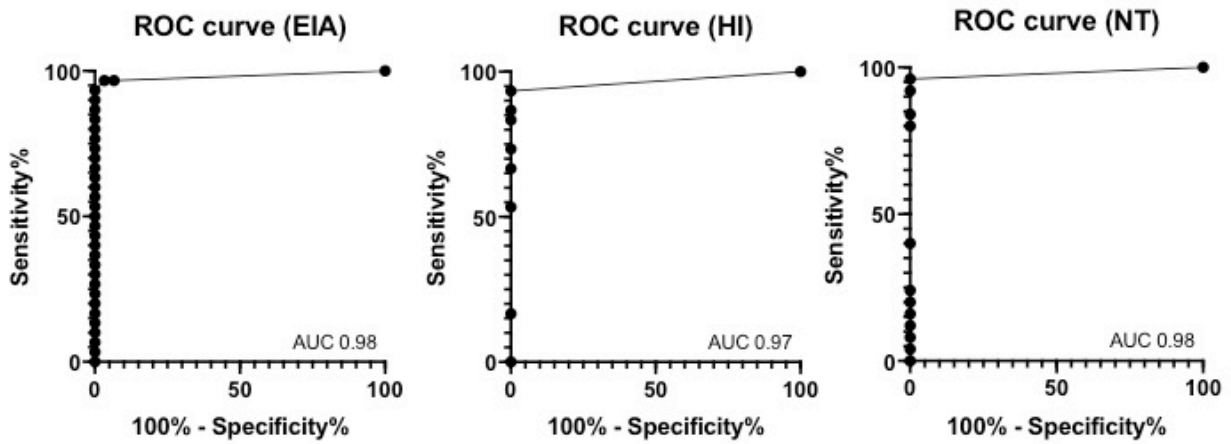
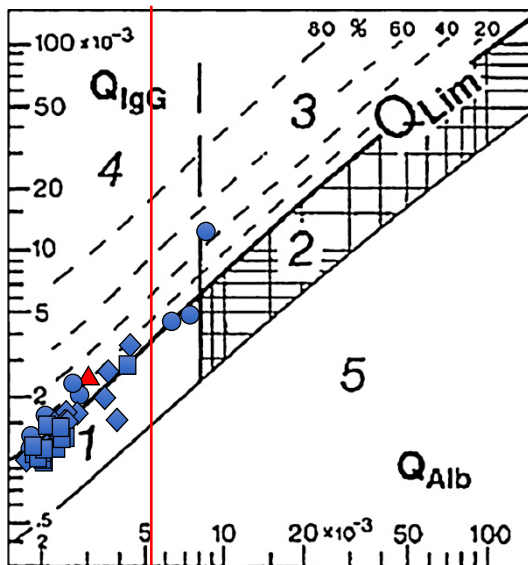


図 2 各検査法間の相関



ROC: Receiver operating characteristic  
AUC: Area under the curve

図3 各検査法のROC曲線



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

Reiber diagram

図4 疾患対照群のCSQ<sub>rel</sub>値

疾患対照群 (麻疹罹患歴なし) 34 例

- Group 1 (○) : MR ワクチン未接種 11 例
- Group 2 (◇) : MR ワクチン接種後 1 年未満 10 例
- Group 3 (□) : MR ワクチン接種後 1 年以上 12 例
- Group 4 (△) : MR ワクチン接種歴不明, 髄液麻疹抗体価境界域 1 例

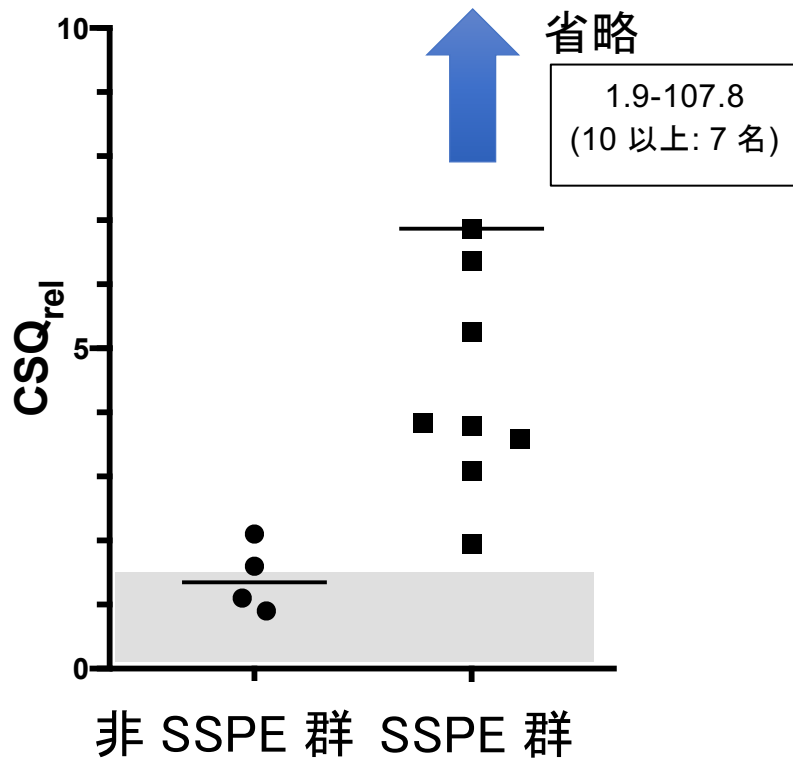


図 5 SSPE 群と疾患対照群の CSQ<sub>rel</sub> 値の比較

厚生労働科学研究費補助金 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 総合研究報告書

## SSPE 発症における宿主側要因の解明

研究分担者：楠原浩一 産業医科大学小児科  
 研究協力者：竹本竜一 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：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：酒井康成 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：大賀正一 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：Marissa B. Lukban Department of Pediatrics and Neurosciences, University of the Philippines – Philippine General Hospital

**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。本遺伝子を SSPE の疾患感受性候補遺伝子として、フィリピン人 SSPE 患者 60 名の解析を行った。2 家系に共通する複合ヘテロ変異を構成する 3 つの変異は認められず、これらが位置する 3 エクソンに見出された新たな 3 つの変異は複合ヘテロではなかった。また、家系ごとのエキソーム解析を行い、患者にホモ変異もしくは複合ヘテロ変異があり、かつ両親またはいずれかの親にヘテロ変異がある遺伝子を検索した結果、*CCDC150* 遺伝子以外に 20 の SSPE 疾患感受性候補遺伝子を見出した。

### 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 *PDI* 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、次世代シーケンサー技術とバイオフィオーマティックスの著しい進歩に伴い、ヒト遺伝子の全エクソムのシーケ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 発症における宿主側要因を解明するために、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。さらに、疾患感受性候補遺伝子として抽出された coiled-coil domain-containing protein 150 (*CCDC150*) 遺伝子 (*CCDC150*) について、フィリピン人患者 60 名の遺伝子解析を行った。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

#### <対象>

エキソーム解析には、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 検体を用いた。

*CCDC150* の遺伝子解析にはフィリピン人 SSPE 患者 60 名から採取した検体を用いた。

#### <方法>

##### 1) 3 家系のエキソーム解析

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。

## 2) *CCDC150* 遺伝子解析

*CCDC150* 遺伝子は 2 番染色体 (2q33.1) の 128kb の範囲に存在し 33 個のエクソンを持つサイズの大きい遺伝子であるため、エキソーム解析で認められた複合ヘテロ変異を構成する 3 つの変異 (p.Met365Val, p.His511Tyr, p.Val704Ile) が位置する exon10, 14, 19 について解析した。各 exon の塩基配列は PCR sequencing により決定した。

## 3) 家系ごとのエキソーム解析

上記 1) で得られたデータをもとに、家系ごとに、患者にホモ変異もしくは複合ヘテロ変異があり、かつ両親またはいずれかの親にヘテロ変異がある *CCDC150* 以外の遺伝子を検索した。

### (倫理面への配慮)

本研究における遺伝子解析は、所属施設の倫理委員会およびフィリピン大学 Research and Development Office 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

### 1) 3 家系のエキソーム解析

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 *CCDC150* 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。

### 2) *CCDC150* 遺伝子解析

フィリピン人 SSPE 患者 60 名の解析では 3 名にそれぞれ p.Gln375His、p.Ala524Glu、p.Ala674Val の 3 つのアミノ酸置換を伴う変異が認められたが、いずれも複合ヘテロ変異ではなかった。また、日本人患者家系のエキソーム解析で 2 家系に認められた複合ヘテロ変異を構成する 3 つの変異は認めなかった。

### 3) 家系ごとのエキソーム解析

Family 1 では、ホモ変異 2 遺伝子 (*AQP12A*, *GSPT1*)、複合ヘテロ変異 7 遺伝子 (*AHNAK2*, *C17orf97*, *CELSR1*, *FER1L6*, *FRAS1*, *NEB*, *OBSCN*) を見出した。Family 2 では、ホモ変異 2 遺伝子 (*ADARB2*, *FAM171A1*)、複合ヘテロ変異 9 遺伝子 (*DDX51*, *DSPP*, *EP400*, *GOLGA5*, *MYOM2*, *MRO*, *TBC1D3*, *SPEN*, *VPS13A*) を見出した。Family 3 では、ホモ変異 2 遺伝子 (*LOR*, *RAX*)、複合ヘテロ変異 4 遺伝子 (*CACNAIS*, *CYLC2*, *EXOG*, *LRIG1*) を見出した。

## D. 考察

*CCDC150* という分子は、Human Protein Reference Database では、Gene Symbol : *CCDC150* coiled coil domain containing protein 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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>。特に精巣での発現が高く、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<sup>3)</sup>の EF-Hand Domain-Containing Protein 1 (EFHC1) と *CCDC150* の間に相互作用があるとの記載がある。EFHC1 は神経細胞の細胞骨格に関わる分子で、ミオクロニーてんかんに関連しているため、高率にミオクロニーがみられる SSPE の病態を

考える上で興味深いデータと思われる。しかし、フィリピン人 SSPE 患者 60 名の *CCDC150* 遺伝子解析では、複合ヘテロ変異は認められず、本遺伝子と SSPE 発症との関連を明らかにすることはできなかった。今後、日本人 SSPE 患者における *CCDC150* 遺伝子の解析を進めていく予定である。

家系ごとのエキソーム解析の結果、新たに 20 の SSPE 疾患感受性候補遺伝子を見出した。

National Center for Biotechnology Information (NCBI) の遺伝子データベース<sup>1)</sup>によれば、これらのうち以下の遺伝子については、コードする蛋白の機能が明らかにされている。

*AHNAK2* : Ca チャネル蛋白を介して Ca シグナリングに作用。

*CELSR1* : 細胞間シグナル伝達に関与する細胞膜上の受容体。

*FRAS1* : 器官形成に関与する細胞外マトリクス蛋白。Fraser 症候群 1 の原因遺伝子。

*NEB* : 細胞骨格マトリクスの構成成分である巨大蛋白 (nebulin)。nemaline myopathy の原因遺伝子。

*OBSCN* : 筋原線維の形成や筋原線維と筋小胞体の相互作用に関わる蛋白 (obscurin)。

*ADARB2* : RNA-editing を制御する二本鎖 RNA アデノシンデアミナーゼ。

*DSPP* : 象牙質の石灰化に関わる蛋白。象牙質形成不全症の原因遺伝子。

*GOLGA5* : ゴルジ体局在蛋白である golgin ファミリーの 1 つ。

*MYOM2* : サルコメアに連結する巨大蛋白である titin の関連蛋白 (myomesin 2)。

*MRO* : 性分化に関与する蛋白 (maestro)。

*SPEN* : ホルモンで誘導される転写抑制因子。

*VPS13A* : エンドソーム、ライソゾーム、細胞膜に向かう trans-Golgi network を介して蛋白のサイクリンを制御。

*LOR* : 終末分化した表皮細胞の角化細胞エンベロープの主成分 (loricrin)。Vohwinkel 症候群の原因遺伝子。

*RAX* : 眼の形成に関わる転写因子。

*CACNA1S* : 骨格筋細胞の L 型電位依存性抑制性 Ca チャネルの構成成分。

*CYLC2* : 精子頭部の形態形成に関わる蛋白 (cyclin 2)。

*EXO2* : 5'-3'エキソヌクレアーゼ活性を持つエン

ドヌクレアーゼ/エキソヌクレアーゼ。

家系ごとのエキソーム解析で見出されたこれらの遺伝子 (コードする蛋白の機能が不明のものも含む) と昨年度に報告した *CCDC150* について変異/多型の関連解析を行うことにより、SSPE の新たな疾患感受性遺伝子を明らかにできる可能性がある。

## E. 結論

SSPE 患者とその両親のエキソーム解析では、解析した 3 家系中 2 家系で *CCDC150* 遺伝子に複合ヘテロ変異を認め、SSPE 疾患感受性に関わる最も可能性が高い候補遺伝子と考えられた。しかし、フィリピン人 SSPE 患者 60 名の *CCDC150* 遺伝子解析では、複合ヘテロ変異は認められず、本遺伝子と SSPE 発症との関連を明らかにすることはできなかった。家系ごとのエキソーム解析により、*CCDC150* 以外に 20 個の SSPE 疾患感受性候補遺伝子を見出した。

## [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

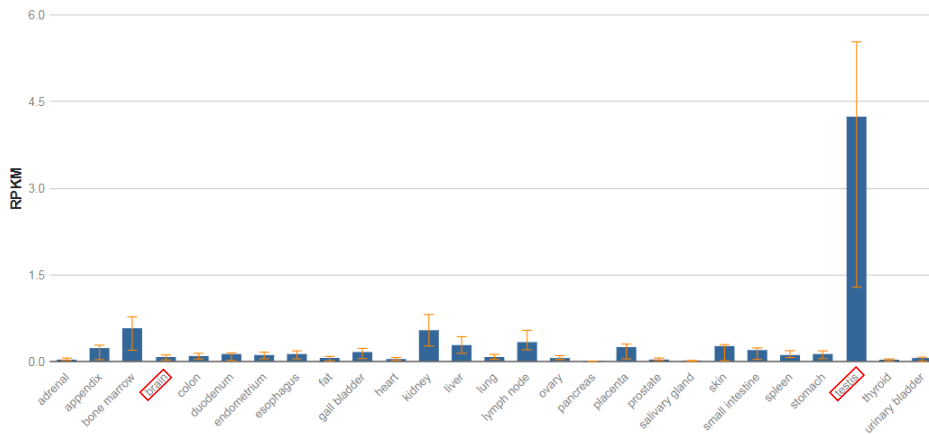
Proteins

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 総合研究報告書

## 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及び 亜急性硬化性全脳炎の患者レジストリに関する研究

研究分担者：野村恵子 熊本大学病院小児科

**研究要旨** 平成 29 年 4 月から令和 2 年 1 月の期間に、亜急性硬化性全脳炎の新規発症患者は確認できなかった。斯様に新規発症数の少ない亜急性硬化性全脳炎の全容把握のためには、患者レジストリの作成が必要と考え、新規登録方法や更新方法について倫理的な問題も検討しながら素案を作成し、必要書類となる同意書や登録用紙の原案を作成した。

### A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎の診療ガイドラインを改訂するために、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を実施し、その効果と問題点について検討する。また、新規発症数の少ない亜急性硬化性全脳炎の全容を把握するためには、患者レジストリを作成することが必要と考えられ、その原案を作成する。

### B. 研究方法

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

患者レジストリの作成については、既存のレジストリについて調査を行い、亜急性硬化性全脳炎の患者レジストリについて登録方法を検討し、必要書類を作成する。

#### （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研究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十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くこととした。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た。

患者レジストリ作成の原案作りについては、書類の送付は書留扱いとし、データ処理については記号化することで患者を特定できないように配慮する。

### C. 研究結果

平成31年4月～令和2年1月の期間に、亜急性硬化性全脳炎の患者の新規発症は確認できなかった。

亜急性硬化性全脳炎の患者レジストリについては、研究参加への同意書（患者用、主治医用）と患者登録用紙（新規用、更新用）を作成し、当研究班で承認を得てから、レジストリのサイトを開設し、学会や地域の医師会、患者会などで周知するという手続きが必要と考えられた。

実際の新規登録方法としては、研究参加への同意書と新規患者登録用紙をレジストリのサイトからダウンロードし、記入の上、患者が事務局へ簡易書留で送付する。事務局は患者の個人情報情報を匿名化してデータを登録する。また更新方法としては、年1回、事務局より登録済み患者宛に更新のためのお知らせを出し、患者が更新用患者登録用紙に記入の上、事務局へ簡易書留

で送付する。事務局は患者の個人情報を匿名化してデータを登録する。これにより、個人情報の保護に務める。

登録用紙の内容としては、氏名、住所、電話番号、メールアドレス、生年月日、性別、麻疹罹患年齢・麻疹の重症度、予防接種歴、亜急性硬化性全脳炎発症年齢、初発症状、診断確定時の年齢・症状・病期・検査結果、治療内容、現在の症状・病期・検査結果などとした。

#### D. 考察

患者レジストリについては、サイトの安全性を高める程、維持管理費用が高くなり、サイト上で直接登録を行う方法は個人情報保護の点で危険性が高いと言える。

#### E. 結論

平成 29 年度～平成 31 年度の期間、亜急性硬化性全脳炎の新規患者は確認できなかった。

新規発症患者の少ない亜急性硬化性全脳炎では、その全容を把握するために患者レジストリを作成する必要があると考えられる。

#### 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 総合研究報告書

## 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 2018

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：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  
 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 暁 東京大学大学院医学系研究科小児科学

**研究要旨** 亜急性硬化性全脳炎（SSPE）患者に関する疫学調査として、全国の神経内科および小児神経の医療機関を対象に、郵送によるサーベイランス調査を実施した。一次調査では患者数と新規発症患者の調査を行ったが、把握することができた全国の患者総数は 66 名で、本研究班による過去の調査結果と比較して漸減傾向にあることが示された。一方で患者の平均年齢は 29 歳であり、罹病期間の長期化と、平均年齢の上昇が認められた。新規発症については、2012 年以降の新規発症は 7 名であり、依然として SSPE の発症が持続している状況であった。二次調査として患者を現在診療している 55 施設に郵送による調査を実施し、現時点で 21 施設 40 名分の回答があった。これまでに回答のあった 40 名の患者のうち、一部に病期がⅡ期の比較的安定した患者がいることが明らかとなったが、残りの患者についてはⅢ期かⅣ期であり、特にⅣ期の進行した病期の患者が多かった。胃瘻からの経管栄養や気管切開、人工呼吸などの医療的ケアを要する要介護の状態の患者が多く、半数を占める在宅の患者では介護負担が大きいことが示唆された。抗ウイルス治療としては、イノシプラノベクスの内服治療は継続できている患者がほとんどであったが、インターフェロン髄注およびリバビリン脳室内投与については継続している患者は少なく、今後有効性の高い SSPE ウイルスに特異的な治療法の開発が必要と考えられた。

### A. 研究目的

我が国は平成 19 年に国は麻疹排除計画を策定し、予防接種対策などの予防事業を進めてきており、平成 21 年以降は麻疹の総数は激減し、国内での水平感染による新規発症はほぼ抑制された状況となっている。現在の発生例は海外からの持ち込みによる麻疹であり、海外での麻疹の増加が報告されており、それに対する警戒が引き続き必要な状況となっている。

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、新規発生例は減少しているものの、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、我が国の麻疹撲滅対策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い。小児慢性特定疾病事業や特定疾患治療研究事業の対象となっている。小児慢性特定疾病事業では、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症数の把握と、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（2018 年 1 月）に全国調査一次調査を実施し、その後引き続き二次調査を実施した。

## B. 研究方法

【一次調査】平成 29 年度に郵送にて質問紙を送付し、はがきに記入の上回答を求めるサーベイランス調査を実施した。回答率を上げるために、患者数と新規発症患者を把握に質問内容を限定し、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 1,595 施設に一次調査票を送付した。

【二次調査】二次調査として SSPE 患者を診療していると回答があった全国の小児科・小児神経科医療機関、神経内科医療機関合計 55 施設のうち二次調査にご同意した 50 施設(患者数 62 名)に郵送にて依頼し、その回答内容を解析した。調査内容は指定難病の臨床個人調査票に該当する内容(ADL、生活状況、検査結果、治療など)に準じた内容を依頼した。

### (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

### <一次調査>

【回答状況】1,036 施設(65%)より回答があった。前回調査の回答率が 60.9%であり、ほぼ前回と同様の回答を得ることができた。

【患者数】現時点で診療中の患者総数は 66 名の患者の報告が得られた。

地域分布について表 1 に示す。

【患者平均年齢】患者の調査時年齢は 15 歳から 48 歳で、平均年齢 29 歳であった。(図 1)

【新規発症例】2012 年以降の発症者数として報告されたのは 7 名であった。調査時年齢は 15 歳から 31 歳であった。仮に 2013 年発症としても発症年齢は少なくとも 2 名は成人期発症と考えられる。

【新規発症例地域分布】新規発症者の報告は特に関東が 5 名と多かった(表 2)。

### <二次調査>

【回答状況】二次調査を依頼した 55 施設のうち、令和 2 年(2020 年)1 月までに 32 施設 40 名の回答(回答率 65%)より回答があった。

【麻疹罹患時年齢】原因となった麻疹の罹患については 12 か月未満が多く、最高で 4 歳半までに罹患をしていた(図 2)。

【SSPE 発症時年齢】SSPE の発症は一部に 5 歳以下の早期発症が含まれていたが、6 歳から 15 歳がほとんどであり、16 歳以降の発症も含まれていた(図 3)。

【診断】診断方法については、全例、典型的症状と髄液中麻疹抗体価高値により SSPE と確定診断されていた。脳波上周期性同期性放電および髄液中 IgG index 高値も記載されていた。

【病期別分類】4 名が Jabbour 病期分類でⅡ度と比較的安定していたが、残りの患者はⅢ度以上の進行した状態で、多くはⅣ期であった(表 3)。生活自立度についても

【身体状態】37 名中 32 名が寝たきりの状態であった(図 4)。生活自立度についても 4 名を除く 33 名が要介助の状態であった(図 5)。

【精神状態】痛みに関する質問では、36 名の回答の中で 13 名が痛みありと回答していた(図 6)。SSPE では筋緊張に伴い痛み等の不快な症状を呈し患者にとり大きな負担となるが、そうした状態を反映しているものと考えられる。

【療養場所】現在の療養場所については約半数は在宅で療養していた(表 4)。

【医療的ケアの状態】現在の医療的ケアの必要度については、約 60%が気管切開後であり、30%が人工呼吸管理と行っている(図 7)。75%に経管栄養を行っており、その多くは胃瘻造設を受けている状態である。

【抗ウイルス治療内容】抗ウイルス薬としては多くの患者がイノシンプラノベクスの内服治療を継続していた(図 8)。効果の評価としては、症状改善 4 例(10%)、症状不変 19 例(48%)、症状悪化 9 例(23%)であった。インターフェロン髄注およびリバビリン脳室内投与については現在も使用中との回答数は少なく特にリバビリンについては 1 名のみとなっている。インターフェロン髄注については症状改善 6 例(15%)、症状不変 12 例(30%)、症状悪化 7 例(18%)、リバビリンについては症状改 4 例(10%)、症状不

変 7 例(18%)、症状悪化 6 例(15%)と回答されており、一部の患者では効果が認められていた。

【併用治療薬】併用治療薬としては TRH 療法、免疫グロブリン療法、ドパミン製剤などの特殊治療、抗てんかん薬、抗痙縮薬などが使用されていた(表 5)。

#### D. 考察

＜一次調査＞平成 24 年の本研究班の調査と同様に、全国のサーベイランス調査を神経疾患の成人および小児の専門診療科に対して郵送での調査を行った。65%の回答を得ることができた。

把握することができた患者数は 66 名で、前回の調査結果 81 名と比較してやや減少をしていた。過去の調査結果と比較しても、調査方法は異なるが 1990 年の 151 名(二瓶等)、2003 年の 125 名(中村等)、さらに今回と基本的に同じ方法での本研究班での調査である 2007 年の 118 名(細矢等)と比較して漸減傾向にあると考えられた。

調査時の年齢については、調査とともに平均年齢が上昇している傾向が認められた。

| 本研究班調査       | 平均年齢(分布)      |
|--------------|---------------|
| サーベイランス 2007 | 21 歳(4~39 歳)  |
| サーベイランス 2012 | 24 歳(10~48 歳) |
| 今回           | 29 歳(15~48 歳) |

前回の調査以降の発症者について回答を求めたところ 7 名の新規発症者の報告が得られた。2012 年以降も、新規発症がまだ持続していることがうかがわれた。注目すべき点として、調査時の年齢は 15 歳から 31 歳であり、SSPE の発症年齢としては高い傾向にあり、乳幼児期の麻疹罹患後とすると 1990 年代を中心とした麻疹罹患に引き続く SSPE の発症と想定された。新規発症の 7 名のうち 5 名が関東の医療施設からの報告であり、今後二次調査で一次麻疹罹患時の状況などについて調査する必要がある。

本研究班での 2012 年のサーベイランス調査では、2007 年の調査以降の発症例数を質問し、15 例が報告されている。6 年間で 7 名の新規発症であり、新規発症は年間 1 名程度と漸減傾向にあった。

＜二次調査＞2018 年 1 月に施行した医療機関を対象としたサーベイランス調査の二次調査を

行った。患者を現在診療している 55 施設のうち、現時点で 21 施設 40 名分の回答があった。

SSPE の発症に関し、麻疹の罹患年齢および発症時期については、過去の調査と同様の結果であり、生後 12 か月未満での麻疹のリスクが多く、SSPE の発症は多くが 6 歳から 15 歳であった。ただし、麻疹の発生状況が抑制されてきており、今後、年齢の高い 16 歳以降の発症に注意が必要と考えられる。

病期分類では、今回の調査ではⅡ期との回答が 4 名あり、約 10%の患者が安定した状態で推移していることが分かった。一方で、残りの患者についてはⅢ期かⅣ期であり、特にⅣ期の進行した病期の患者が多かった。それを反映して身体状態に関する回答でも、寝たきりで介助を要する患者がほとんどであった。また、精神状態に関する質問で痛みがあると回答した患者は約 3 分の 1 であり、本症に特異的な筋緊張に伴う痛み症状の負担が強いことが示唆された。

療養場所としては約半数が在宅であり、進行した状態で在宅での療養を行っていた。

必要とする医療的ケアとしては栄養に関するものとして 75%が経管栄養を要し、多くは胃瘻からの栄養法を使用していた。また、約 60%が気管切開後であり、30%が人工呼吸器管理が必要となっており、医療的ケアの必要度が高い状態にあった。

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

## E. 結論

SSPE 患者について全国調査を実施した。

把握された患者総数は 66 名で、過去の調査結果と比較して漸減傾向にあることが示された。

患者の平均年齢は 29 歳であり、罹病期間の長期化と、平均年齢の上昇が認められた。

2012 年以降の新規発症は 7 名と報告され、依然として SSPE の発症が持続している状況であった。

二次調査でこれまでに回答のあった 40 名の患者のうち、一部に病期がⅡ期の比較的安定した患者がいることが明らかとなったが、全体としてはほとんどの患者がⅣ期の進行した状態であった。

胃瘻からの経管栄養や気管切開、人工呼吸などの医療的ケアを要する要介護の状態の患者が多く、半数を占める在宅の患者では介護負担が大きいことが示唆された。

## 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 調査時の患者年齢

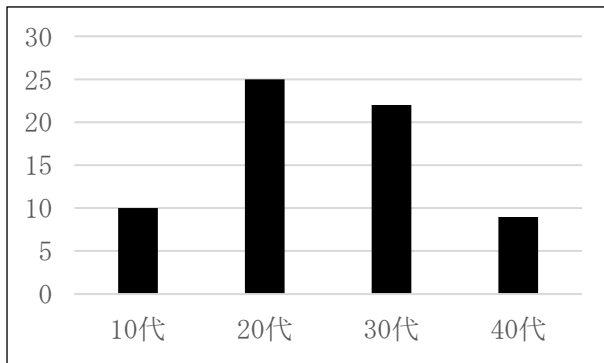


図 2 麻疹罹患時の年齢

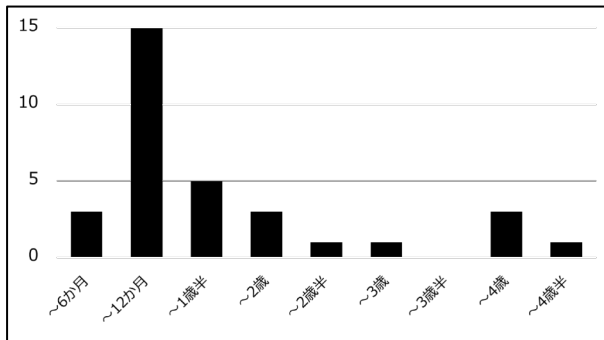


図 3 SSPE 発症時年齢

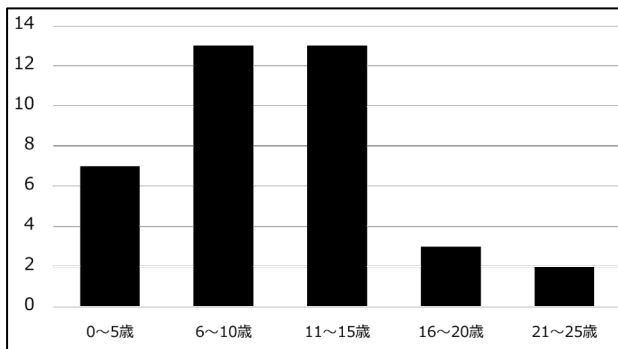


図 4 身体状態 寝たきり度

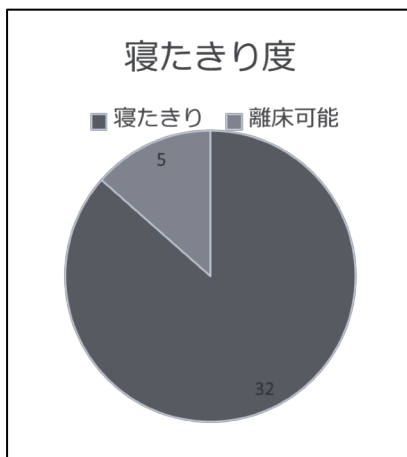




図5 身体状態 要介助

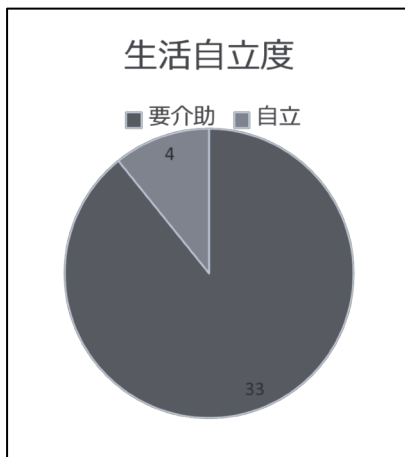


図6 精神状態 痛み

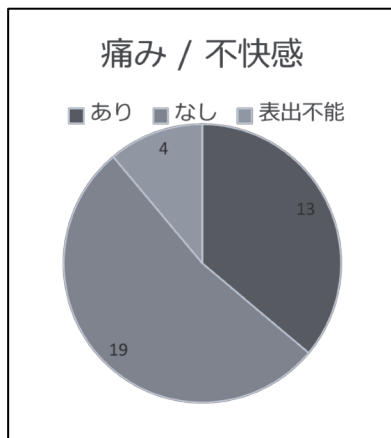


図7 医療的ケアの状態

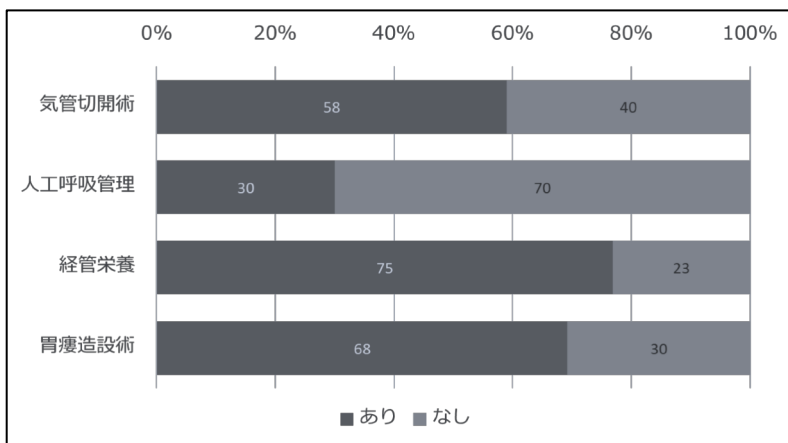


図 8 抗ウイルス治療内容

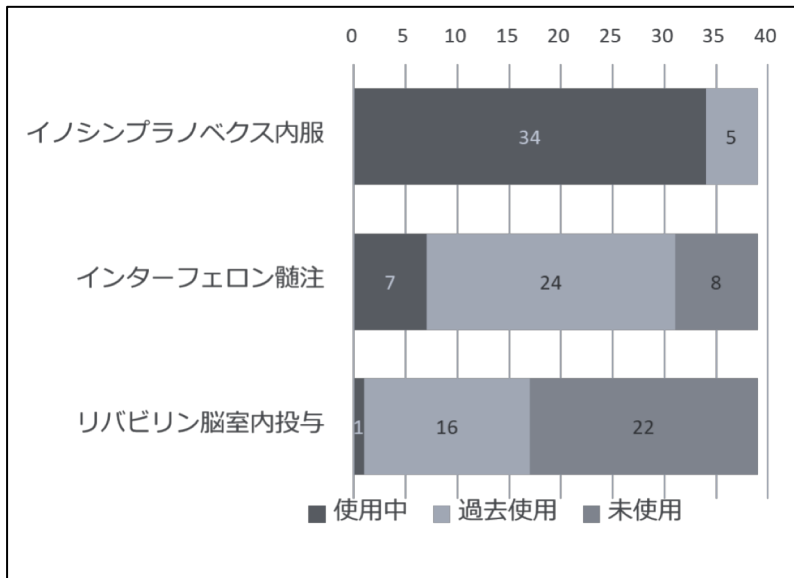


表 1 地域別患者数

| 地域    | 回答患者数 |
|-------|-------|
| 北海道   | 9     |
| 東北    | 6     |
| 関東    | 13    |
| 中部    | 10    |
| 近畿    | 6     |
| 中国    | 3     |
| 四国    | 4     |
| 九州    | 15    |
| 全国 合計 | 66    |

表 2 新規発症例地域分布

| 地域    | 新規発症者 |
|-------|-------|
| 北海道   | 0     |
| 東北    | 1     |
| 関東    | 5     |
| 中部    | 0     |
| 近畿    | 0     |
| 中国    | 0     |
| 四国    | 0     |
| 九州    | 1     |
| 全国 合計 | 7     |

表 3 病期別分類

|       | I期 | II期 | III期 | IV期 | 不明 | 総計  |
|-------|----|-----|------|-----|----|-----|
| 人数    | 0  | 4   | 5    | 26  | 3  | 38  |
| 割合(%) | 0  | 10  | 13   | 65  | 8  | 100 |

表 4 療養場所

| 療養場所  | 病院 | 在宅 | 不明 |
|-------|----|----|----|
| 人数    | 14 | 21 | 2  |
| 割合(%) | 35 | 53 | 5  |

表 5 併用薬治療

|         |  |
|---------|--|
| 特殊治療    | TRH療法(2), IVIg療法, ドパミン製剤                                     |
| 抗てんかん薬  | VPA(11), CZP(5), CLB(2), LTG(2), PB(2), CBZ(1), PHT(1)       |
| 抗痙縮薬    | バクロフェン(6), チザニジン(5), ピラセタム(3), ジアゼパム(1), ダントロレン(1), エペリゾン(1) |
| 尿酸抑制薬   | アロプリノール(2), タルチレリン(2), ベンズブロマロン(1)                           |
| 線毛機能改善薬 | EM(1), CAM(1)  |

TRH：甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン

IVIg：免疫グロブリン療法

VPA：バルプロ酸

CZP：クロナゼパム

CLB：クロバザム

LTG：ラモトリジン

PB：フェノバルビタール

CBZ：カルバマゼピン

PHT：フェニトイン

EM：エリスロマイシン

CAM：クラリスロマイシン

厚生労働科学研究費補助金 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 総合研究報告書

## 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 ウイルス（JCV）に起因する致死的な脱髄疾患であり、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。研究分担者らは、平成 19 年度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 年度から令和元年度（12 月現在）までに合計 2,344 件の検査を実施し、296 名の PML 患者を確認した。また、平成 28 年 4 月より、検査受付時に主治医に対して本研究班の PML 疑い症例登録について説明し、PML サーベイランス委員会に主治医の連絡先を転送している。登録開始から現在までに、370 名以上の情報を同委員会に転送し、当研究班の PML サーベイランスを支援した。本研究期間においては、CSF-JCV を標的とした 619 件の超高感度 PCR 検査を実施して PML の診療を支援するとともに、調査票を介して提供された情報に基づいて国内における PML の動向を解析した。当検査を実施した被検者 391 名のうち、116 名が CSF-JCV 陽性を呈した。陽性者は、HIV 感染症（16 名）、血液腫瘍系疾患（31 名）、自己免疫疾患（23 名）、およびその他の疾患等（34 名）の様々な基礎疾患を有した。また、70 代以上の高齢者を中心として、明らかな基礎疾患が認められない患者 12 名が陽性反応を呈した。自己免疫疾患を有する JCV 陽性者は、全身性エリテマトーデスを有する女性を中心として確認され、患者数は増加傾向にあった。フィンゴリモドの投与を受けた患者 3 名が CSF-JCV 陽性を呈したが、PML の確定診断がなされた患者は 1 名であった。さらに、本研究期間においては、これまで発生がほとんど認められなかった多発性骨髄腫患者 7 名において CSF-JCV 陽性者が確認され、治療薬との関連性が示唆された。本研究成績は、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りうる。

### 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 ウイルス（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、①国内の医療機関から依頼された CSF-JCV の

PCR 検査を支援すること、②検査を介した実験室サーベイランスによって PML の動向およびその背景を解析すること、③本研究班が国内における PML 疑い症例を把握する際の起点を提供することを目的とする。

### 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、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

本実験室サーベイランスを開始した平成 19 年 4 月から令和元年 12 月現在までに、2,344 件の CSF-JCV の PCR 検査を実施した。被検者 1,785 名のうち 296 名の CSF において JCV-DNA を検出した。また、平成 28 年 4 月より、検査受付時に主治医に対して本研究班の PML 疑い症例登録について説明し、PML サーベイランス委員会に主治医の連絡先を転送している。登録開始から平成 30 年 12 月現在までに、370 名以上の主治医の情報を同委員会に転送し、本研究班における PML サーベイランスを支援した。平成 29 年 1 月から令和元年 12 月までの本研究期間においては、619 件の検査を実施し 116 名の新規陽性者を確認した。また、当研究部での超高感度 JCV 検査において陽性を呈した 51 名の患者は、

民間検査会社等においても PCR による CSF-JCV 検査が実施されており、30 名 (約 59%) が陽性、および 21 名 (41%) が陰性と判定された。

### 2) CSF-JCV 陽性者の内訳

本研究期間 (平成 29 年 1 月から令和元年 12 月現在) 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 116 名の臨床情報を解析した。陽性者数は男女共に 58 名であり、年齢の中央値は男性 61.5 歳および女性 69 歳であった。また、陽性者のうち 104 名が、①血液腫瘍系疾患 (悪性リンパ腫、白血病等 31 名)、② HIV 感染症 (16 名)、③自己免疫疾患 (SLE、関節リウマチ等 23 名)、④その他もしくは合併症等 (腎移植、Good 症候群、慢性腎不全等 34 名) の基礎疾患を有した。12 名の陽性者においては免疫抑制に関連した明らかな基礎疾患が認められなかったが、約 70% の患者が 65 歳以上の高齢者であった。

### 3) CSF-JCV 陽性者の特徴および傾向

前年度までの実験室サーベイランスにおいて HIV 感染症を有する新規陽性者は全体の 25% 程度を占めていたが、本研究期間における陽性者の割合は 13.8% に留まった。また、直近の令和元年度において確認された新規陽性者は 3 名であった。自己免疫疾患を有する JCV 陽性者は、全身性エリテマトーデス (SLE) を有する女性を中心として確認され、前年度までのデータと比較して患者数は増加傾向にあった。加えて、フィンゴリモドの投与を受けた患者 3 名が CSF 中 JCV 陽性を呈したが、うちに 2 名においては初回検査において極微量の JCV-DNA が検出された後で速やかに陰性化し PML の診断には至らなかった。また、1 名の患者においては PML の確定診断がなされた。本研究期間においては、前年度までの約 10 年間の実験室サーベイランスにて発生がほとんど認められなかった多発性骨髄腫を有する患者において 7 名が CSF-JCV 陽性を呈した。これらの患者は、レナリドミドやポマリドミド、エロツズマブといった免疫調節薬による治療歴を有し、うち 5 名の年齢は 70 歳以上であった。

#### D. 考察

CSF-JCV の検査支援を介した PML の実験室サーベイランスは、その調査研究において検査の労力や費用を要するが、PML 疑い患者の発生をリアルタイムで把握することができるという利点を有する。また、PML 患者だけでなく疑い患者を含めた広範な情報が集積されるため、基礎疾患や治療歴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。さらに、実験室サーベイランスを起点として受け付けた症例は、本研究班の PML サーベイランス委員会において多面的な分析ならびにデータの共有がなされている。

令和元年度の本実験室サーベイランスにおいては、平成 28 年度に導入した超高感度 PCR 検査を継続した。一般的な CSF-JCV の PCR 検査（検出下限値 200 コピー/mL）と比較した場合、本検査は下限値 10 コピー/mL までの JCV-DNA を検出することが可能である。超高感度検査の導入前の平成 27 年度までは被検者に占める陽性者の割合が 15%程度であったが、平成 28 年度以降は約 30%を占めている。本検査では超高感度化を目的として多くの工程を手作業で実施しているため、その実施数には限界がある。しかしながら、実験室サーベイランスが 13 年目を迎えた現在では、医療機関の担当医から民間検査会社に CSF が提出されて迅速検査が実施された後、陽性であればフォローアップ検査が、陰性であれば確認検査が当研究部に依頼されるケースが増えてきた。つまり、民間検査が本実験室サーベイランスにおける一次スクリーニングとして機能していることが推察された。

前年度までの実験室サーベイランスに引き続き、本研究期間においても血液腫瘍系疾患や HIV 感染症、自己免疫疾患、臓器移植等の様々な背景を有する患者において CSF-JCV 陽性者が認められた。ただし、例年と異なる特徴としては、①陽性者全体において HIV 感染症を有する患者の割合が減少傾向にあり（平成元年度では 3 名のみ）、本研究の範囲内では国内の PML における主たる背景になっていないこと、②自己免疫疾患（SLE、関節リウマチ、皮膚筋炎、落葉天疱瘡、ANCA 関連血管炎等）を有する患者の割合が増加傾向にあること、③前年度までの 10 年間で 3 名しか確認されていなかった多発性骨

髄腫を有する陽性者が直近 3 年間で増加傾向にあることが挙げられる。

上記①の HIV 関連 PML については、そのリスクや診療における対応が周知されるとともに、一般的リアルタイム PCR 検査によっても検出することが可能なコピー数の JCV が脳脊髄液中に放出されることが多いため、民間企業において検査が完結している可能性を否定しえない。ただし、抗レトロウイルス療法が施行された状態で PML を発症した場合には一般的リアルタイム PCR 検査では JCV を検出することが困難な場合があるため、超高感度検査による確認の重要性を説明する必要がある。

上記②の自己免疫疾患を背景とした PML については、フィンゴリモドの長期投与を受けた患者 3 名が CSF-JCV 陽性を呈したが、PML の確定診断に至ったのは 1 名のみであった。残りの 2 名では極微量の JCV が CSF 中に検出された後、速やかに消失し、以後は陰性を維持し続けた。また臨床及び画像の所見は PML として非典型的であった。この現象の背景や機序の多くは不明であるが、PML の診断における CSF-JCV 検査の意義についてさらなる検討の必要性が示唆された。また、自己免疫疾患を有し CSF-JCV 陽性を呈した患者の半数程度は SLE に対して治療を受けており、国内症例の集積と分析、および医師や患者への情報の伝達の重要性が明示された。

上記③の多発性骨髄腫を背景とした PML については、実験室サーベイランスを開始した平成 19 年度からの 13 年間に於いて同疾患を有した CSF-JCV 陽性者は 10 名であり、うち 7 名（70%）が本研究期間において確認された。多発性骨髄腫を有する CSF-JCV 陽性者の治療歴等について解析したところ、平成 29 年度以降に確認された陽性者においてはレナリドミドやポマリドミド、エロツヅマブといった免疫調節薬の投与を受けていたことが分かった。レナリドミドおよびポマリドミドはサリドマイド誘導体であり、エロツヅマブは Signaling lymphocytic activation molecule family member 7 (SLAMF7) に対するモノクローナル抗体製剤である。これらの免疫調節薬が使用され始めたのは平成 21 年以降であり、平成 29 年以降からの多発性骨髄腫を背景とした PML の増加傾向との間で時間的な相違が

認められる。同疾患を有する陽性者について臨床面からのより詳細な分析等が必要である。また、これらの薬剤の添付文書において PML のリスクが記載され始めている。

PML は免疫の異常や抑制を生じる様々な疾患を背景として引き起こされる疾患であり、長期間のサーベイランスにおいては動向や特徴を把握することが重要である。また、本研究期間はその必要性を示唆する事象が多く認められた。多発性硬化症に対する疾患修飾薬に関連した PML の場合には欧米が先行する形でその発生が報告されたが、多発性骨髄腫に対する免疫調節薬に関連した PML の場合には日本国内と海外での発生の時間的相違が小さく、ほぼ同時期に発生していることが推察された。加えて、前年度までの研究に引き続き、本研究期間においても PML のリスクとして明らかな基礎疾患が認められない高齢者における CSF-JCV 陽性者が確認された。高齢者における PML の発生要因についても分析する必要がある。

## 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。本年度に確認された CSF-JCV 陽性者においては、HIV 感染症を有する患者の割合が小さく、自己免疫疾患を有する患者の割合が大きい傾向が認められた。また、多発性骨髄腫を有する患者および明らかな基礎疾患が認められない高齢者における CSF-JCV 陽性例が増加傾向にあった。PML の背景や特徴に変化が生じている可能性があることから、今後の注視、分析および対応の重要性が示唆された。

## 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  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{11}\text{C}$ -methionine,  $^{11}\text{C}$ -flumazenil and  $^{11}\text{C}$ -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.
- 4) Kinoshita H, Nakamichi K, Lim CK, Takayama-Ito M, Wang L, Iizuka I, Kurane I, Saijo M. A loop-mediated isothermal amplification assay for the detection and quantification of JC polyomavirus in cerebrospinal fluid: a diagnostic and clinical management tool and technique for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Virology* 15:136, 2018.
- 5) Ueno T, Sato N, Kon T, Haga R, Nunomura JI, Nakamichi K, Saijo M, Tomiyama M. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with thymoma with immunodeficiency: a case report and literature review. *BMC Neurol* 18:37, 2018.
- 6) Nakamichi K, Kawamoto M, Ishii J, Saijo M. Improving detection of JC virus by ultrafiltration of cerebrospinal fluid before polymerase chain reaction for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *BMC Neurol* 19:252, 2019.
- 7) Ishii K, Yamamoto F, Homma S, Okada Y, Nakamichi K, Saijo M, Tamaoka A. Probable progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with immunosuppressant dose reduction following lung transplantation: a case report and literature review. *BMC Neurol* 19:263, 2019.
- 8) Hamaguchi M, Suzuki K, Fujita H, Uzuka T, Matsuda H, Shishido-Hara Y, Arai S, Nakamura T, Kikuchi S, Nakamichi K, Saijo M,

Hirata K. Successful treatment of non-HIV progressive multifocal leukoencephalopathy: case report and literature review. *J Neurol* 267:731-738, 2020.

## 2. 学会発表

- 1) 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 JointECTRIMS ACTRIMS Meeting 2017, October 25-28, 2017.
- 2) 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.
- 3) 穴戸-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.
- 4) 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 毅, 原由紀子, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 澤 洋文, 奴久妻聡一, 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.
- 5) 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.
- 6) 中道一生, 西條政幸. 進行性多巣性白質脳症が疑われた自己免疫疾患患者の脳脊髄液における JC ウイルスゲノム DNA の検出. 第23回日本神経感染症学会学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.
- 7) 徳井啓介, 丹羽淳一, 林 未久, 比嘉智子, 中道一生, 西條政幸, 道勇 学. 成人 T 細胞白血病を背景に当初非典型的な頭部 MRI 所見を呈し、脳生検にて診断確定に至った進行性多巣性白質脳症の1例. 第23回日本神経感染症学会学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.
- 8) 竹腰 顕, 吉倉延亮, 小澤憲司, 大槻美佳, 中道一生, 西條政幸, 下畑享良. 経過中にバーリント症候群を呈し、塩酸メフロキンとミルタザピンの併用療法により改善した進行性多巣性白質脳症の1例. 第23回日本神経感染症学会学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.
- 9) 中道一生, 西條政幸. 進行性多巣性白質脳症の原因と診断. 第36回日本神経治療学会学術集会, 東京, 11.23-25, 2018.
- 10) Saijo M, Nakamichi K. JC virus detection methods in the cerebrospinal fluid for PML-diagnosis; past, present, and future. 第60回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
- 11) 三浦義治, 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 濱口 毅, 中道一生, 高橋健太, 鈴木忠樹, 高橋和也, 雪竹基弘, 野村恭一, 原田雅史, 三條伸夫, 船田信頭, 岸田修二, 西條政幸, 水澤英洋, 山田正仁. 日本国内発症進行性多巣性白質脳症の疫学調査と解析. 第60回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
- 12) 徳井啓介, 丹羽淳一, 林 未久, 比嘉智子, 中道一生, 西條政幸, 吉田真理, 道勇 学. 成人 T 細胞白血病を背景に入院時頭部 MRI で急性炎症性脱髄性疾患が疑われたが、脳生検にて進行性多巣性白質脳症と診断された1例. 第60回日本神経病理学会総会学術研究会, 名古屋, 7.14-16, 2019.
- 13) 江頭終平, 角元利行, 作石かおり, 久保田暁, 岩田 淳, 中道一生, 西條政幸, 戸田達史. 抗ドナー抗体陽性の生体肝移植後に発症した進行性多巣性白質脳症の1例. 第24回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 14) 三浦義治, 中道一生, 小佐見光樹, 阿江竜介, 濱口 毅, 中村好一, 西條政幸, 山田正仁. 日本国内発症 PML サーベイランス疫学調査と解析. 第24回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 15) 中道一生, 西條政幸. 自己免疫疾患を背景



として生じる進行性多巣性白質脳症の実験室サーベイランス. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 10.29-31, 2019.

- 16) 下田 学, 矢崎夏美, 廣瀬友城, 中野滋文, 諸井文子, 高杉知明, 堀場昌英, 芳賀孝之, 太田康男, 末廣大知, 高尾昌樹, 中道一生, 西條政幸. 頭部 MRI で小脳、脳幹部に病変が局在し肺胞低換気を生じた進行性多巣性白質脳症の 1 剖検例. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 熊本, 11.27-29, 2019.

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 総合研究報告書

## 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—令和元年度)

|             |                               |
|-------------|-------------------------------|
| 研究分担者：三浦義治  | 東京都立駒込病院脳神経内科                 |
| 研究協力者：中道一生  | 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：阿江竜介  | 自治医科大学公衆衛生学                   |
| 研究協力者：小佐見光樹 | 自治医科大学公衆衛生学                   |
| 研究分担者：濱口 毅  | 金沢大学医薬保健研究域脳老化・神経病態学(脳神経内科学)  |
| 研究分担者：船田信顕  | 東京都立駒込病院病理科                   |
| 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：伊崎祥子  | 埼玉医科大学総合医療センター神経内科            |
| 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：鈴木忠樹  | 国立感染症研究所感染病理部                 |
| 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：中村好一  | 自治医科大学公衆衛生学                   |
| 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：奴久妻聡一 | 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(神経内科学)      |
| 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  | 金沢大学医薬保健研究域脳老化・神経病態学(脳神経内科学)  |

**研究要旨** 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を継続し、計 8 回の PML サーベイランス委員会を開催して計 157 例の症例検討を行った。また、計 2 回の PML サーベイランス病理小委員会を開催し、20 例の病理症例を検討した。またこれらの検討を含めて計 413 例の駒込病院事務局症例覚知と 238 例の自治医科大学への登録症例情報転送がなされた。本年のサーベイランスの検討から、調査票の改訂、システムの改善を図ってゆく。また①患者血清抗 JCV 抗体測定検査も重要であること、②SLE を基礎疾患とした PML に対してヒドロキシクロロキン併用療法が有効である可能性、③原発性免疫不全症のうち Good 症候群を基礎疾患とした PML では高ウイルス量を呈して治療抵抗性であること、また④PML では脳 PET 検査のうち 11C-CB184 (ミクログリアイメージング)、18F-THK5351 (グリアイメージング)、11C-4DST (DNA 合成イメージング) が有用であることが示唆された。

### 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、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

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駒込事務局を中心に事務局症例登録して情報収集を行い、さらに自治医科大学公衆衛生学部門登録データ解析部門にて解析を行う登録システムである。

#### (倫理面への配慮)

PML サーベイランス委員会駒込病院事務局から登録専用の患者同意承諾書と主治医同意確認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、担当医が同意確認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)、自治医科大学(登録データ解析部門)、金沢大学(プリオン遅発班事務局)、国立感染症研究所(検査受付部門)の多施設共同研究とし、他施設のサーベイランス委員が協力する形とした。以上を駒込病院倫理委員会および協同研究施設にて審査し、承認を得た。

### C. 研究結果

結果1. 令和2年3月までに計407件のPML疑い症例(疑いや最終診断否定症例を含む。)の事務局覚知があり、計228例の事務局症例登録となった。

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ード使用後発症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。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ード使用後発症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。

平成30年度第1回PMLサーベイランス委員会(8月)では29例、第2回PMLサーベイランス委員会(12月)では25例の症例検討を行った。平成30年度PML病理小委員会(6月)では8症

例の検討を行った。

令和元年度は計3回のPMLサーベイランス委員会と1回のPML病理小委員会を開催した。令和元年度第1回PMLサーベイランス委員会(8月)では25例、第2回PMLサーベイランス委員会(12月)では22例、第3回PMLサーベイランス委員会では10例の症例検討を行った。また令和元年度PML病理小委員会では12症例の検討を行った。

結果3. サーベイランス方法についても検討を行い、改訂した。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、平成30年度より新たな調査票の改訂、令和元年度に部分改訂となった。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・症例発表を行うシステムとした。④委員会開催に際し、開催1か月前に集計し、資料を事前製本配布をする方向となった。また令和元年度よりPDF化し、配布とした。

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)

結果6. SLEを基礎疾患としたPMLで、SLEの治療薬の一つであるヒドロキシクロロキン併用療法の有用性が報告された。

結果7. 原発性免疫不全症のうちGood症候群を基礎疾患としたPMLでは高ウイルス量を呈して治療抵抗性であることを確認し、リンパ球幼若化反応が低下していることを確認した。

結果8. ホジキンリンパ腫を基礎疾患として骨髄移植したPML疑い症例では脳PETのうち18F-THK5351が有用であることが示唆された。

## D. 考察

本サーベイランスシステムにて多数の症例情報の収集が可能となり、より有効な症例情報収集が可能となった。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、調査票の改訂も検討してゆく。また自治医科大学での疫学解析が可能となり、現在進んでいる。事務局覚知 PML 疑い症例数と登録症例数までの差異が問題であるが、これについてはフォローアップ・重複症例の確認等を行ってゆく方針とした。また追跡調査症例についても追跡調査が重要な症例を重点的にフォローする方針とした。また初期の集計結果から 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 検査もミクログリア活性化およびアストロ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シスの評価へと結びついてゆく可能性がある。

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り、現在すすめている。

SLE を基礎疾患とした PML ではヒドロキシクロロキン併用療法が有用である可能性が見いだされた。Good 症候群を基礎疾患とした PML では PML 発症に T リンパ球の機能低下が重要である可能性があり、PML 病態の一部を形成している可能性があり、引き続き症例の解析が重要であると考えられた。

## 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。今後、調査票の改訂、登録システムの改善を図り、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。

また SLE を基礎疾患とした新規治療薬候補としてヒドロキシクロロキンの併用療法も有用な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, Saijou 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

これまで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。(2019 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, <sup>11</sup>C-methionine, <sup>11</sup>C-flumazenil, and <sup>11</sup>C-4DST in progressive multifocal leukoencephalopathy: a case report. *Intern Med* 56:1219-1223, 2017.
- 2) Ishibashi K, Miura Y, Wagatsuma K, Ishiwata K, Ishii K. Changes in brain amyloid- $\beta$  accumulation after donepezil administration. *J Clin Neurosci* 45:328-329, 2017.
- 3) Ishibashi K, Miura Y, Toyohara J, Ishii K, Ishiwata K. Comparison of imaging using <sup>11</sup>C-

- ITMM and <sup>18</sup>F-FDG for the detection of cerebellar ataxia. *J Neurol Sci* 375:97-102, 2017.
- 4) Ishibashi K, Miura Y, Imamura A, Toyohara J, Ishii K. Microglial activation on <sup>11</sup>C-CB184 PET in a patient with cerebellar ataxia associated with HIV Infection. *Clin Nucl Med* 43:e82-e84. 2018.
  - 5) Nosaki Y, Ohyama K, Watanabe M, Yokoi T, Nakamichi K, Saijo M, Miura Y, Iwai K. Simultaneous Development of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Cryptococcal Meningitis during Methotrexate and Infliximab Treatment. *Intern Med* 58:2703-2709, 2019.
  - 6) Ishibashi K, Miura Y, Hirata K, Toyohara J, Ishii K. <sup>18</sup>F-THK5351 PET can identify astrogliosis in multiple sclerosis plaques. *Clin Nucl Med* 45:e98-100, 2020.
  - 7) 三浦義治. PML の新規薬物療法. *神経内科* 87:384-389, 2017.
  - 8) 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.
  - 9) 三浦義治, 岸田修二. 神経疾患治療ノート 進行性多巣性白質脳症. *Clinical Neuroscience* 36:119-121, 2018.
  - 10) 三浦義治. JC ウイルス-PML の疫学と治療法. *感染 炎症 免疫* 48:49-51, 2018.
  - 11) 三浦義治. 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. *神経治療学* 35:508-512, 2018.
  - 12) 三浦義治. 日本国内発症 PML サーベイランス疫学調査と解析. *Neuroinfection* 25:81-83, 2020.
  - 13) 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.
  - 14) 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? 亀井聡, 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.
  - 15) 三浦義治. プリオン病, 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.
  - 16) 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 聡, 塩川芳昭 (編) *Annual Review 神経* 2018, 中外医学社, 東京, pp126-135, 2018.
  - 17) 三浦義治. 進行性多巣性白質脳症. 堀 進悟, 今村 聡, 中西洋一, 下川宏明, 三浦総一郎, 下瀬川徹, 鈴木洋通, 水澤英洋, 直江知樹, 片山茂裕, 宮坂信之, 舘田一博, 竹内 勤, 清水 宏, 越智光夫, 村井 勝, 木下 茂, 森山 寛, 柴原孝彦, 青木大輔, 吉村泰典, 五十嵐 隆, 樋口輝彦 (編) *私の治療 2019-2020 年度版*, 日本医事新報社, pp658-661, 2018.
  - 18) 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 聡, 塩川芳昭 (編) *Annual Review 神経* 2018, 中外医学社, 東京, pp126-135, 2018.
  - 19) 三浦義治. HIV 感染症に伴う神経合併症. 水澤英洋 (編) *今日の疾患辞典, エイド出版*, 東京, 電子版, 2019.
  - 20) 三浦義治. がん薬物治療の副作用対策; 神経系. 神澤輝実 (編) *がん診療の最前線*, 講談社, 東京. pp134-137, 2020.
- ## 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. XX III 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. XXIII 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, 宍戸-原由紀子, 阿江竜介, 濱口 毅, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 澤 洋文, 奴久妻聡一, 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 毅, 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.
  - 5) 三浦義治, 阿江竜介, 高橋和也, 濱口 毅, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 宍戸-原由紀子, 松村 謙, 石橋賢士, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 野村恭一, 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と報告. 第59回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
  - 6) 松村 謙, 渡邊稔之, 板谷早希子, 一條真彦, 鎌田智幸, 三浦 義治. 全身性エリテマトーデスを背景に進行性多巣性白質脳症を発症し、メフロキン、オランザピン、リスペリドン、ヒドロキシクロロキンによる治療で進行抑制を認めた55歳女性例. 第23回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.
  - 7) 三浦 義治, 岸田修二. HIV感染に伴う神経合併症. 第23回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.
  - 8) Kosami K, Miura Y, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Nakamichi K, Takahashi K, Suzuki T, Takahashi K, Yukitake M, Nomura K, Harada M, Sanjo N, Funada N, Kishida S, Saijo M, Mizusawa H, Yamada M. Epidemiological survey and analysis of Progressive multifocal leukoencephalopathy in Japan. 第60回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
  - 9) 谷口俊太郎, 金澤俊郎, 山形直毅, 丸子真奈美, 下田 浩, 関口輝彦, 田中宏明, 三浦義治. 無治療のSLEを背景に片側小脳半球にPMLを発症した72歳女性例. 第230回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, 9.7, 2019.
  - 10) 山田隼人, 青山尚史, 曾我一将, 中道一生, 上野祐司, 服部信孝, 三浦義治. 人間ドックを契機に診断されたGood症候群を基礎疾患とし、進行性の経過をたどった進行性多巣性白質脳症の61歳女性例. 第231回日本神経学会関東地方会, 東京, 12.7, 2019.
- 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 総合研究報告書

## 進行性多巣性白質脳症（PML）診療，1年間の進歩 （平成 29-令和元年度総合研究報告）

研究分担者：雪竹基弘 国際医療福祉大学福岡保健医療学部医学検査学科

**研究要旨** 平成 29-令和年度の PML の診断・治療に関する論文を中心に検索を行い PML 診療に関する最新の知見を収集した。薬剤関連 PML に関しては、多発性硬化症（MS）の新規の疾患修飾療法に伴う PML は、ナタリズマブ、フィンゴリモドおよびフマル酸のどの薬剤においても発生しており、その動向は注目していく必要がある。前 2 者においては国内の発生も認めており、PML の最新情報を今後も収集することは重要である。治療においては引き続き塩酸メフロキンの評価は特に非 HIV-PML において検討が必要であり、PML サーベイランス委員会で症例が集積されている。その他の薬剤ではマラビロクのほか、ペムブロリズマブの報告があった。

本研究の結果の多くが「進行性多巣性白質脳症 (Progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) 診療ガイドライン 2020」の内容に反映された。

### 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、生物由来製品などの新規疾患修飾療法に伴う PML 発生など注目すべき疾患となっている<sup>1)</sup>。2016 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 4 例の発生があり、本邦での発生率は有意に高い。フマル酸関連 PML は本邦での発生はない。治療では画期的な治療法は確立していない。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、平成 29-令和年度に発表された PML の診療に関する論文を毎年度レビューした。

また、2020 年の PML 診療ガイドラインの改訂をめざし、クリニカルクエスチョンタイプのガイドラインが完成する。

### B. 研究方法

主に PubMed を利用して、各年度に報告された PML の診断および治療に関する論文等を検索した。平成 29-令和年度の各年度において単年度の収集した論文をレビューし、各年度

における最新の PML 情報を集積した。

### （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

平成 29 年度

1. 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（図 1）。
2. 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 1）。
3. 「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 の治療はどうするか？
- CQ4-3 薬剤関連 PML の治療はどうするか？
- CQ4-4 薬剤関連 PML 以外の非 HIV 関連 PML の治療はどうするか？
- CQ4-5 免疫再構築症候群 (IRIS) の治療はどうするか？

### 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？

### 平成 30 年度

1. フィンゴリモド関連 PML に関しては国内で 4 名の発生があることが重要であり、一例の論文報告が出た<sup>2)</sup> (図 2)。また、15 名の PML 発生時のデータを用いたレビューも報告された<sup>3)</sup>。

2. ナタリズマブ関連 PML の MRI で特徴と示される punctate lesion は、フマル酸関連 PML の他、平成 30 年度は SLE を基礎疾患とした PML 画像でも認められることが報告された<sup>4)</sup> (図 3)。
3. 治療に関しては、maraviroc (CCR5 阻害剤) 使用例が複数報告された。PML-IRIS および PML に有効、無効ともに報告された<sup>5-8)</sup>。
4. 「PML 診療ガイドライン 2020」はクリニカルクエスト方式での作成を開始し、平成 31 年度は、改訂版を作成し、パブリックコメントを求めている段階であった。

### 令和元年度

1. ナタリズマブ関連 PML に関しては 2019 年 8 月 30 日現在、全世界で約 202,300 名に投与されており (図 4)、825 名の PML の発生 (MS: 822、クローン病: 3) が認められる。本邦でも 2 例の発症を認める。有病率は 4.08/1000 患者であり、死亡率は 24.0%である。また、ナタリズマブ関連 PML に関しては血漿交換による治療の効果に疑問を呈する報告も出てきている<sup>9,10)</sup>。
2. フィンゴリモドは 2019 年 8 月 31 日現在、全世界で約 293,400 名に投与されており (図 4)、30 名の PML の発生が認められる。有病率は 0.102/1000 患者であり、死亡率は 10.0% (3/30) である。フィンゴリモド関連 PML に関しては国内で 4 名の発生があることが重要である。
3. フマル酸は 2019 年 6 月 26 日現在、全世界で約 415,000 名に投与されている (図 4)。PML は海外において本年も MS 患者に 1 名新たに発生し、計 21 名の PML 発生 (MS: 7 名、乾癬: 14 名) となった。また本年、上記とは別に連続してリンパ球数が 800 を下回る事がなかったフマル酸関連 PML の MS 患者の報告があった。
4. 治療に関しては、免疫チェックポイント阻害薬 (PD-1 阻害薬) であるペムブロリズマブ (適応は悪性黒色腫、進行・再発の非小細胞肺癌など) による PML 治療の報告がでた<sup>11)</sup>。対象は PML 8 例 (CLL 2 名、HIV 2 名、ホジキンリンパ腫 1 名、非ホジキンリンパ腫 1 名、特発性リンパ球減少症 2 名) で、

5 例において臨床症状の改善や停止、および脳脊髄液内 JCV ウイルス量の減少を認めた (図 5)。同じ免疫チェックポイント阻害薬 (PD-1 阻害薬) のニボルバムに関しては、PML 発症<sup>12)</sup>および治療<sup>13)</sup>の可能性を論じる報告があった。

#### D. 考察

- MS における PML は本邦で上梓されている新規病態修飾薬のどれもが引き起こす可能性があり、その使用頻度の増加から今後も注目していく必要がある。
- 治療薬に関しては塩酸メフロキン、ミルタザピンのほか、マラビロクやペムブロリズマブの報告があった。
- これらの知見は 2020 年度末までの「PML 診療ガイドラインの改訂」に反映される。

#### E. 結論

- 平成 29-令和年度に発表された PML の診療に関する論文を毎年度レビューした。
- 2020 年の PML 診療ガイドラインの改訂を進め、クリニカルクエスチョンタイプのガイドラインが完成する。

#### [参考文献]

- Yukitake M. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A comprehensive review. *Clin Exp Neuroimmunol* 9:37-47, 2018.
- Nishiyama S, Misu T, Shishido-Hara Y, et al. Fingolimod-associated PML with mild IRIS in MS: A clinicopathologic study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 5:e415, 2017.
- Berger JR, Cree BA, Greenberg B, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology* 90:e1815-e1821, 2018.
- Ishii J, Shishido-Hara Y, Kawamoto M, et al. A Punctate Magnetic Resonance Imaging Pattern in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus Is an Early Sign of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: A Clinicopathological Study. *Intern Med* 57:2727-2734, 2018.
- Harel A, Horng S, Gustafson T, et al. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with recombinant interleukin-7 and maraviroc in a patient with idiopathic CD4 lymphocytopenia. *J Neurovirol* 24:652-655, 2018.
- Hodecker SC, Stürner KH, Becker V, et al. Maraviroc as possible treatment for PML-IRIS in natalizumab-treated patients with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 4:e325, 2017.
- Scarpazza C, Prosperini L, Mancinelli CR, et al. Is maraviroc useful in multiple sclerosis patients with natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy? *Neurol Sci* 378:233-237, 2017.
- Scabini S, Trunfio M, Pirriatore V, et al. Antiviral activity of maraviroc plus mirtazapine in a low-risk HIV-negative patient with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Infez Med* 26:160-163, 2018.
- Landi D, De Rossi N, Zagaglia S, Scarpazza C, Prosperini L, Albanese M, Buttari F, Mori F, Marfia GA, Sormani MP, Capra R, Centonze D; Italian PML study group. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. *Neurology* 88:1144-1152, 2017.
- Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, Moiola L, Sormani MP, Gerevini S, Capra R; Italian PML group. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 82:697-705, 2017.
- Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, Ha SK, Smith B, Monaco M, Ryschkewitsch C, Major EO, Ohayon J, Schindler MK, Beck E, Reoma LB, Jacobson S, Reich DS, Nath A. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 380:1597-1605, 2019.
- Martinot M, Ahle G, Petrosyan I, Martinez C, Gorun DM, Mohseni-Zadeh M, Fafi-Kremer S, Tebacher-Alt M. Progressive Multifocal

Leukoencephalopathy after Treatment with Nivolumab. *Emerg Infect Dis* 24:1594-1596, 2018.

- 13) Hoang E, Bartlett NL, Goyal MS, Schmidt RE, Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy treated with nivolumab. *J Neurovirol* 25:284-287, 2019.

## 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 Neuroimmun* 9:37-47, 2018.
- 2) 雪竹基弘. SLE と PML. *BRAIN and NERVE* 71:495-505, 2019.

### 2. 学会発表

- 1) 雪竹基弘. 進行性多巣性白質脳症 (Progressive multifocal leukoencephalopathy: PML). 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
- 2) 日高敬介, 末次南月, 森法 道, 雪竹基弘. クロイツフェルト・ヤコブ病様の発症をしたゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病の 1 例～佐賀・福岡に本疾患が多いことについて～. 第 14 回九州地区研究発表会, 大川, 12.2, 2018.
- 3) Yukitake M. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis 2018. The 5<sup>th</sup> MS Summer College, Tokyo, August 4, 2018.
- 4) 末次南月, 雪竹基弘, 森法道, 上床希久, 吉川正章, 原 英夫. GSS では DAT scan の

線条体への集積は臨床病期中盤まで保たれる. DAT scan indicates preserved dopamine transporter until the middle stage of clinical course in GSS. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.

- 5) 三浦義治, 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 濱口 毅, 中道一生, 高橋健太, 鈴木忠樹, 高橋和也, 雪竹基弘, 野村恭一, 原田雅史, 三條伸夫, 船田信頭, 岸田修二, 西條政幸, 水澤英洋, 山田正仁. 日本国内発症進行性多巣性白質脳症患者の疫学調査と解析. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
- 6) 雪竹基弘. 多発性硬化症 PML 神経感染症専門医の立場から. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 7) 雪竹基弘. 進行性多巣性白質脳症 (概説と最近の話題). 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 8) 日高敬介, 末次南月, 美奈川 拓, 雪竹基弘. クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) 様の臨床病型を呈したゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (GSS) (症例提示と疫学的考察). 第 327 回日本内科学会九州地方会, 佐賀, 11.17, 2019.

## 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

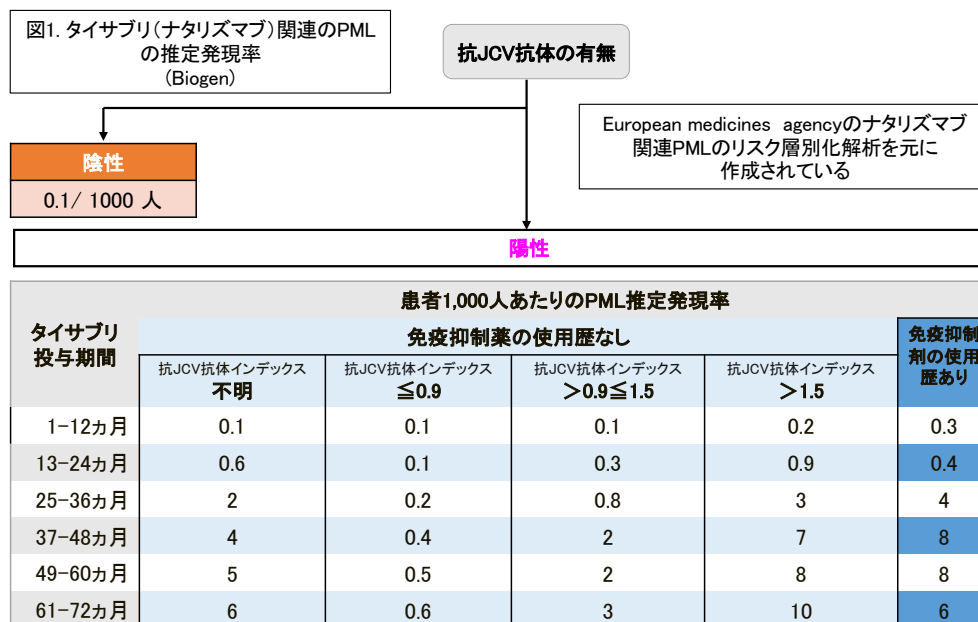
なし

### 3. その他

表 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              |
|--|--|--|------------------------------|--|
| <b>Class I -high potential risk of PML</b>             | No   | Yes  | <b>High</b>                  |  |
| <b>Natalizumab</b>                                     | <b>MS</b> and Crohn disease  | None <8 months; > 85% of cases >24 months    | 1/100-1/1000                 | 161,300 patients-527,159 PY (September 30, 2016) |
| <b>Class II -low potential risk of PML</b>             | No   | Yes  | <b>Low/infrequent</b>        |  |
| <b>Dimethyl fumarate</b>                               | <b>MS</b> and psoriasis  | 18-54 months                                 | ~1/50,000                    | 224,542 patients<br>308,732 PY                   |
| <b>Fingolimod</b>                                      | <b>MS</b>  | 18-54 months                                 | ~1/18,000                    | 160,000 patients<br>368,000 PY                   |
| <b>Class III -no or very low potential risk of PML</b> | Yes  | No   |                              |  |
| Alemtuzumab  | Hematological malignancies, transplantation  |  | Unknown; no cases with MS    | ~11,000 patients<br>~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<br>96,909 PY                     |
| Daclizumab   | No PML observed with MS or as prophylaxis for renal transplant                       |  |                              | 1516 patients<br>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.



## 図2 Fingolimod-associated PML with mild IRIS in MS

Nishiyama S, et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 5:e415, 2018.

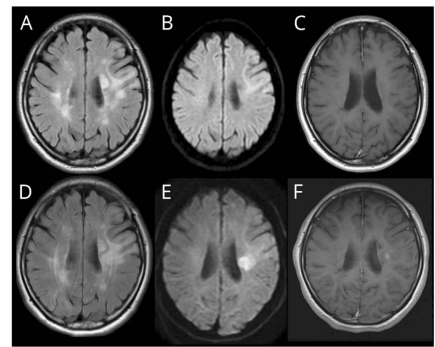
**Objective:** To clarify the clinical, neuropathologic, and virologic characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and its immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in a patient with fingolimod-treated MS.

**Methods:** A case study.

**Results:** A 34-year-old patient with MS using fingolimod for 4 years had a gradual progression of right hemiparesis and aphasia with a new subcortical white matter lesion in the precentral gyrus by initial MRI. Blood tests were normal, except for lymphopenia (160 cells/ $\mu$ L). One month after the cessation of fingolimod, brain MRI depicted a diffusely exacerbated hyperintensity on fluid-attenuated inversion recovery and diffusion-weighted imaging in the white matter with punctate gadolinium enhancement, suggesting PML-IRIS. A very low level of JC virus (JCV)-DNA (1.5 copies/mL) was detected in the CSF as judged by quantitative PCR. Brain tissues were biopsied from the left frontal lesion, which showed some small demyelinated foci with predominant loss of myelin-associated glycoprotein with infiltrations of lymphocytes and macrophages, but clear viral inclusion was not observed with hematoxylin-eosin staining. JCV-DNA was uniquely detectable in an active inflammatory demyelinating lesion by in situ hybridization, possibly suggesting an early phase of PML. DNA extracted from the brain sample was positive for JCV-DNA (1.51 copies/cell). It took 3 months to normalize the blood lymphocyte count. The patient was treated with 1 g of IV methylprednisolone for 3 days and a weekly oral dose (375 mg) of mefloquine, and her symptoms gradually improved.

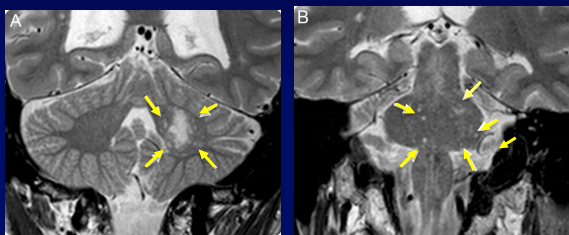
**Conclusion:** Low CSF JCV-DNA and unfound viral inclusions initially made her diagnosis difficult. The clinical course of fingolimod-associated PML may be associated with mild immune reconstitution.

フィンゴリモド関連PML  
: 日本人症例

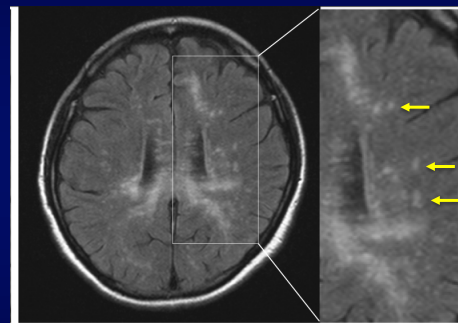


## 図3 Punctate patternはナタリズマブ関連PMLに特異的な所見ではない

無症候性ナタリズマブ関連PML



非HIV PML (SLE)



フマル酸関連PML  
(乾癬症例)

“At least five cases displayed small punctate lesions, an imaging sign which has recently been shown to be very specific for PML “.

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

Ishii J, et al. *Intern Med* 57: 2727-2734, 2018.

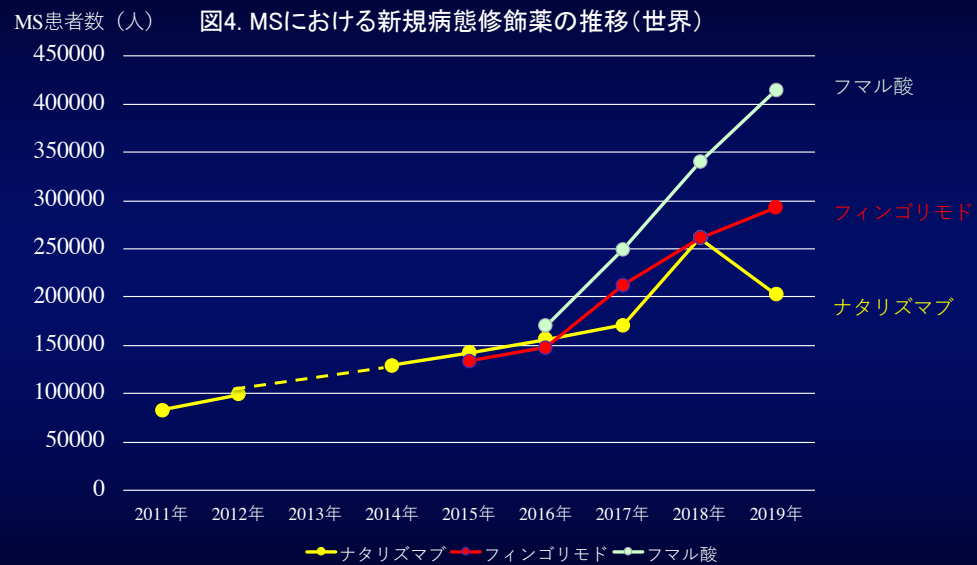


図5. ペムブロリズマブによるPML治療の可能性



Cortese I, et al. N Engl J Med. 380:1597-1605,2019.

ペムブロリズマブ(キイトルーダ®)は免疫チェックポイント阻害薬(PD-1阻害薬)であり、悪性黒色腫、進行・再発の非小細胞肺癌などに使用される。2016年9月に日本でも承認された、

対象はPML8例(CLL 2名, HIV 2名, ホジキンリンパ腫 1名, 非ホジキンリンパ腫 1名, 特発性リンパ球減少症 2名)

5例において臨床症状の改善や停止, および脳脊髄液内JCVウイルス量の減少を認めた。

効果を認めた症例ではin vitroでCD4+およびCD8+細胞の抗JCV活性の上昇を認めた。



厚生労働科学研究費補助金 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 総合研究報告書

## サーベイランス結果に基づく本邦の進行性多巣性白質脳症の疫学

|             |                                   |
|-------------|-----------------------------------|
| 研究代表者：山田正仁  | 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(脳神経内科学)   |
| 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：雪竹基弘  | 国際医療福祉大学臨床医学研修センター                |
| 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医歯薬学総合研究科脳神経病態学(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統括診療部                   |
| 研究協力者：小佐見光樹 | 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：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：奴久妻聡一 | 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** 2015年に新たに発足したPMLサーベイランス事業においてPMLサーベイランス委員会を組織した。2016年12月から2019年11月までの期間に137例の患者情報を収集し、そのうち77例をPMLとして登録した。PMLとして登録された77例のうち、男が38例(49%)、女が39例(51%)で、発病年齢の平均(中央値)は60(63)歳だった。PML発病者の基礎疾患は、HIV感染症が9例(12%)、血液疾患が27例(35%)、多発性硬化症が4例(5%)、膠原病が17例(23%)、人工透析が11例(14%)、固形がんが10例(13%)だった。近年注目されている多発性硬化症治療薬の副作用によるPMLの発病について、多発性硬化症を基礎疾患に持つ4例すべてにFingolimodが投与されていた。今後は症例数の増加とともにより精緻な疫学像が明らかになると推察できる。しかし一方で、診断(判定)が非常に困難な症例も存在しており、診断精度の向上を含めた主治医への支援体制の構築が今後の課題である。

### A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy; PML)は、本邦では1000万人に1人が発病する稀な脱髄性疾患である。<sup>1)</sup> PMLの本態は免疫能の低下に伴う脳内のJCウイルスの再活性化である。従来、PMLはAIDS診断の指標疾患として知られていたが、近年では多発性硬化症治療薬のNatalizumabやFingolimodを始めとした分子標的薬や免疫抑制薬の副作用として注目されている。<sup>2)-5)</sup>

抗がん剤や分子標的薬の使用頻度の増加に伴い、今後はPMLの国内発症例は増加すると予想され、PMLの発症動向の把握は重要である。

本研究の目的は、平成27年度に構築されたPMLサーベイランス事業から得られたデータベースを解析し、本邦のPMLの疫学像を概観することにある。



## B. 研究方法

### (サーベイランス体制)

平成 27 年度に、PML 研究班 [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]において「PML サーベイランス委員会」が設置され、独自の疾病登録事業が発足した（PML サーベイランス事業）。本事業の目的は以下の 3 点である。

- (1) 全国の医療機関から収集された PML の発病が疑われる患者情報を研究班内で議論し、PML の診断支援を行う。
- (2) PML の疾病登録事業を行う。
- (3) 疾病登録データベースを解析し、本邦の PML の疫学像を明らかにする。

本サーベイランスでは、全国すべての医療機関で PML の発症が疑われた患者を対象としている。PML の発症が疑われる患者が発生した場合、東京都立駒込病院に設置されたサーベイランス事務局は以下の 2 つのルートを経て患者情報を収集している。

- (1) 担当医から直接サーベイランス事務局に情報が提供されるルート
- (2) 国立感染症研究所に寄せられる PML の特異的検査 (JCV 検査) の依頼を経由して事務局に情報が提供されるルート

PML の発症が疑われる患者の情報を得た場合、サーベイランス事務局から該当患者の担当医に連絡し、担当医を介して該当患者にサーベイランスへの参加を提案している。書面によるインフォームド・コンセントが取得できた場合は、事務局から担当医に患者調査票を送付する。担当医には患者情報が記載された患者調査票に加え、可能であれば個人情報除外した患者サマリーや検査結果（血液検査、髄液検査、MRI 検査など）の提供を依頼している。

収集された患者情報は、年 2 回開催される「PML サーベイランス委員会」で現行の診断基準<sup>1)</sup>に基づいて症例を詳細に検討し、PML と認定されればデータベースに登録している。委員会は神経内科学、放射線医学、神経病理学、疫学などの専門家で構成されている。PML と認定された症例に関しては、死亡例を除いて定期的に担

当医に調査票を送付して追跡調査を行っている。

### (解析対象・解析方法)

2016 年 12 月から 2019 年 11 月までの期間に収集された 137 例の患者情報が PML サーベイランス委員会で検討され、77 例が PML としてデータベースに登録された。

本研究では、PML として登録された 77 例を解析対象とし、性、発病年齢、発病者の年次推移、地域分布、診断の確実度、基礎疾患、脳生検と剖検の有無について解析した。

### (倫理面への配慮)

本研究への参加に際して、患者の主治医が該当患者個人から書面によるインフォームド・コンセントを取得した。主治医から当研究班に患者情報が提供される際、全ての情報から患者の個人情報を削除した。

本研究の実施については自治医科大学の倫理審査委員会承認を受けている。

## C. 研究結果

PML として登録された 77 例のうち、男が 38 例(49%)、女が 39 例(51%)だった。発病年齢の平均(中央値)は 60 歳(63 歳)だった。

発病者の年次推移を観察すると、発病者は 2018 年が 24 例(31%)で最も多く、2016 年の 16 例(21%)、2017 年の 14 例(18%)、2019 年の 13 例(17%)が続いた。(図 1)

発病者の居住地を都道府県別に集計すると、最も発病者が多かったのは東京都の 10 例(13%)だった。神奈川県、千葉県、大阪府、北海道の 6 例(8%)、千葉県の 3 例(8%)が続いた。(表 1)

診断の確実度は、プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班の診断基準<sup>1)</sup>に基づく診断の確実度は、確実例が 69 例(90%)、ほぼ確実例が 4 例(5%)、疑い例が 4 例(5%)だった。確実例とほぼ確実例で 90%以上を占めていた。脳生検は 29 例(38%)で、剖検は 9 例(12%)で施行されていた。

PML 発病者の基礎疾患は、HIV 感染症が 9 例(12%)、血液疾患が 27 例(35%)、多発性硬化症が 4 例(5%)、膠原病が 17 例(23%)、人工透析が 11 例(14%)、固形がんが 10 例(13%)、臓器移植 7 例(9%)だった。免疫不全を来すその他の疾患は 9 例(12%)に認めた。血液疾患のうち、15 例

(血液疾患全体の 56%)が悪性リンパ腫であった。また多発性硬化症を基礎疾患に持つ 4 例全てに Fingolimod が投与されていたが、Natalizumab を投与されていた症例はなかった。免疫不全を来すその他の疾患では、特発性 CD4 陽性リンパ球減少症を 4 例(その他の疾患全体の 44%)に認めた。(表 2)

#### D. 考察

新たに構築された PML サーベイランス事業から得られたデータベースを解析し、2019 年 11 月時点での本邦の PML の疫学像を明らかにした。

本邦で 1999 年から 2003 年に行われた疫学調査では、52 例の PML 発病者が確認され、PML の罹患率は約 0.9(人口 1000 万人対年間)だった。基礎疾患は HIV 感染症が 21 例と 40%を占めており、血液系悪性腫瘍の 13 例、膠原病の 7 例が続いた。<sup>6)</sup>

本研究において最も PML 発病者が多かった 2018 年の患者数を 2015 年の本邦の人口(平成 27 年国勢調査)で除して求めた罹患率は 1.9(人口 1000 万人対年間)であり、以前の調査の値を上回った。ただし本サーベイランス委員会は発足して間もないため、全国からの報告例が過小評価されている可能性はある。今後も患者情報の収集を継続することによって(全国の患者主治医への認知向上に伴って)、患者数および罹患率も本研究で報告した値よりも増加すると予想される。

基礎疾患の分布も以前の調査と概ね類似しているが、過去の調査と比較すると HIV 感染症の占める割合が減少していた。これは PML 発病者が増加しているという予想と併せて考えると、分子標的薬や免疫抑制薬の使用の増加を反映して、薬剤の副作用としての PML が相対的に増加している可能性を示唆する結果と考えられる。しかし、前述のように現時点で本サーベイランスが本邦の PML の発症を十分に補足できているとは考えがたく、PML の基礎疾患の変遷を評価するためにはさらなる症例の蓄積が必要である。近年注目されている多発性硬化症治療薬の副作用としての PML に関しても、現時点の症例数では薬剤の影響を評価するには不十分であるため、症例の蓄積が待たれる。

本研究の強みは第一に診断の妥当性が高い点

にある。PML サーベイランス委員会では収集された患者情報を複数の分野の専門家が同一の診断基準に基づいて議論し、診断を確定している。患者情報が不足している場合は診断を保留し、追加情報を収集している。この方法により、診断については高い妥当性が保証されている。第二に特定の医療機関を対象とせず、全国の医療機関から患者情報を収集している点である。このため、本サーベイランスは対象とした医療機関の特性による選択バイアスの少ないデータを収集できていると考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。第一にサーベイランス事業が発足して間もないため、登録症例数が少なく、本邦の疫学像を正確に反映していない可能性が高いという点である。この点については今後もサーベイランスを継続することで、症例を蓄積していくことで解決できよう。ただ以前の疫学調査と比較して、登録された患者数は概ね同じであり、本研究でも本邦の PML の疫学像の概観は可能と考えている。第二に経過や予後について十分な解析が出来ていない点である。PML サーベイランス事業は実質的には疾病登録事業であり、PML の発症以外にも経過や予後を含めた追跡調査を行う体制を整えている。しかし現時点では登録された症例について、経過や予後を解析できる程には追跡データが収集できていない。この点に関しては、今後も該当患者の担当医に継続的に連絡をとり、患者情報を収集していく必要がある。

#### E. 結論

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

#### [参考文献]

- 1) 進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン.  
[http://prion.umin.jp/guideline/guideline\\_PML\\_2017.pdf](http://prion.umin.jp/guideline/guideline_PML_2017.pdf)
- 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.

reatment 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.
- 6) 岸田修二, 黒田康夫, 余郷嘉明, 保井孝太郎, 長嶋和郎, 水澤英洋. 進行性多巣性白質脳症の診断基準に基づいた全国疫学調査結果. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 プリオン及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班 平成 15 年度研究報告書. pp227-232, 2004.

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

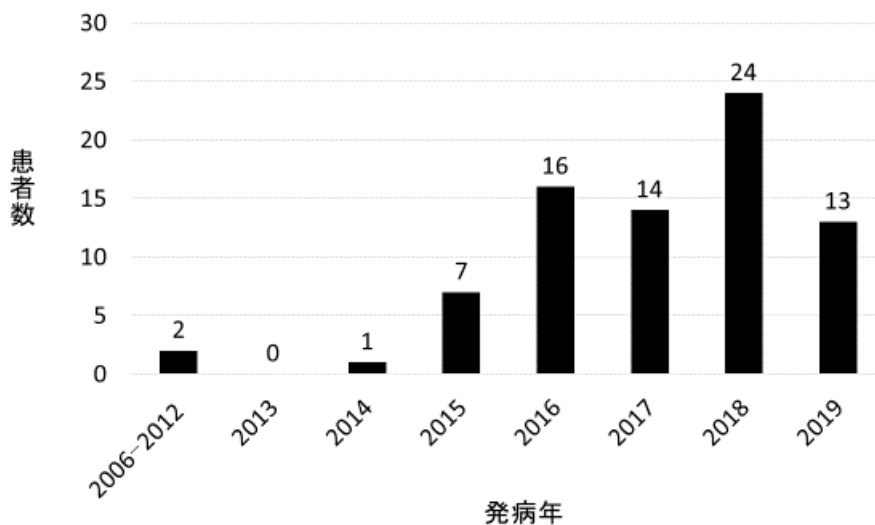
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

【図1】 PML 発病者数の推移 (N=77)



【表1】 PML 発病者の居住地の都道府県別集計 (N=77)

| 居住地 | 患者数 | (%)  |
|-----|-----|------|
| 東京  | 10  | (13) |
| 神奈川 | 6   | (8)  |
| 千葉  | 6   | (8)  |
| 大阪  | 6   | (8)  |
| 北海道 | 6   | (8)  |
| 岡山  | 5   | (6)  |
| 宮城  | 4   | (5)  |
| 香川  | 4   | (5)  |
| 兵庫  | 4   | (5)  |
| 愛知  | 3   | (4)  |

【表2】 PML 発病者の基礎疾患\* (N=77)

| 基礎疾患                 | 患者数 | (%)  |
|----------------------|-----|------|
| HIV感染症               | 9   | (12) |
| 血液疾患 <sup>1)</sup>   | 27  | (35) |
| 多発性硬化症 <sup>2)</sup> | 4   | (5)  |
| 膠原病                  | 17  | (23) |
| 人工透析                 | 11  | (14) |
| 固形がん                 | 10  | (13) |
| 臓器移植                 | 7   | (9)  |
| 免疫不全を来す<br>その他の疾患    | 9   | (12) |

\* 基礎疾患は重複する場合がある。

2) 悪性リンパ腫が最多の 15例 (56%)。

3) 4例すべてにFingolimod投与歴あり。Natalizumab投与例なし。



厚生労働科学研究費補助金 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 総合研究報告書

## 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、1988 年から 2019 年 12 月末までに 83 例が PML と確定された。2017-2019 年は 48 例の検索依頼があり、27 例で PML と確定された。27 例の PML 確定時の年齢は平均 63.0 歳で、基礎疾患では血液系悪性疾患が 10 例、自己免疫性疾患が 5 例、後天性免疫不全症候群、腎移植後が各 2 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、脱髄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、1988 年から 2019 年 12 月末までの全 135 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135症例中、83例でPMLと確定された。2017-2019年は48例の検索依頼があり、27例でPMLと確定された。2017-2019年の48例については、脳生検検体からの解析が32例、剖検検体からの解析が6例で、PML確定時の年齢は平均63.0歳であり、血液系悪性疾患が10例、自己免疫性疾患が5例、後天性免疫不全症候群、腎移植後が各2例に認められたが、多発性硬化症でのnatalizumabあるいはfingolimod使用症例は認めなかった。また、脳の組織学的検索でPMLの確定に至った症例の中には、脳組織採取前の脳脊髄液からのリアルタイムPCR検索において、JCVゲノムが検出限界以下であったものも含まれていた。なお、研究実施期間の依頼症例中47例全例で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も含まれたこと、また、脳脊髄液の採取時期や病変部位との関係等の要素が関与する可能性が考えられた。

### 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 83 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

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Katsuse K, Akiyama K, Ishida T, Kitayama C, Ishibashi Y, Ochi M, Kumasaka T, Takahashi K, Suzuki T, Nakamichi K, Saijo M, Hashida H. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient With Primary Amyloid Light-Chain Amyloidosis. *Clin Neurol Neurosurg* 192:105709, 2020.
- 2) 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.
- 3) 高橋健太, 鈴木忠樹, 片野晴隆, 長谷川秀樹. 進行性多巣性白質脳症. *病理と臨床* 36(臨時増刊号):116-119, 2018.

#### 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. 次世代シーケンサーが明らかにした JC ウイ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 総合研究報告書

## 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：藤田浩司 徳島大学病院神経内科

**研究要旨** PML サーベイランスにおける多施設の画像のデータベースを作成して多人数で閲覧、評価できるシステムを開発した。これを利用して PML の画像所見の特徴を発症からの経時的変化もふくめて明らかにした。拡散強調像（DWI）や非造影脳灌流画像（ASL）に加えて FDG やメチオニンを用いた PET 検査の特徴を検討して、有用性を評価した。皮質下白質の信号変化や造影効果が乏しい点が一般的であるが、DWI や ASL の経時的な変化を明らかにした。また、FDG やメチオニンの集積は病変で低下を認めた。

### A. 研究目的

PML サーベイランスにおける画像評価のシステムを構築し、PML の画像の特徴をまとめるとともに、新たな代謝画像や機能画像の有用性について明らかにする。

### B. 研究方法

各施設から収集したサーベイランス症例では、DICOM の個人情報情報を削除して、データベースに集積して閲覧できるシステムを構築した。自験例の 5 症例に、サーベイランスにおける確定症例も追加して解析を行った。多施設における画像評価では、視覚的評価を優先して、画像所見をまとめた。自験例では ADC や CBF 値も含めた定量画像も利用して、経時的変化を含めて評価を行った。

#### （倫理面への配慮）

DICOM のヘッダーにある個人情報情報を削除することで、匿名化を行った。

### C. 研究結果

徳島大学病院症例については、経時的な変化を含めて検討した。テント上の白質に異常信号を認めたものが多いが、小脳に異常信号を認めた症例が少数あった。背景疾患は、多発性骨髄腫、血管内リンパ腫症、サルコイドーシス及び胸腺癌であった。

非造影灌流MRIであるASL法が施行され、辺縁に高信号を認めた。また、FDG-PETが施行され、病変の低集積を認め、1例にメチオニン-PETが行われて低集積が認められた。

経時的な画像所見の変化では、拡散強調像やFLAIRで皮質下白質から深部白質を中心に高信号を認め、次第に拡大や移動しながら、経時的に信号の緩徐な低下を認めた。信号低下に伴って、脳実質の萎縮傾向が増強した。造影では、ほとんど増強効果を認めないか、辺縁の淡い増強を認めた。

サーベイランス症例で、免疫再構築症候群における非典型的と考えられた症例では、小脳や基底核の病変が多く認められ、浮腫やmass effectを認めることが多かった。さらに造影では、比較的明瞭な増強を認めることがあり、特徴と考えられた。Punctate patternと呼ばれる造影効果を伴う小さな病変も特徴的である。

### D. 考察

進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy: PML）の診断には MRI が有用であり、中でも FLAIR と SE 法 T2 強調像は必須である。PML の典型的な画像は下記の通りである。大脳を主体とした皮質下白質を含む白質の大小不同・癒合した不整形高信号であるが、時に小脳や脳幹のテント下病変や灰白質病変を認めることがあるが、必ず白質病変を伴う。



- ・通常、浮腫や mass effect を示さず、白質方向の辺縁は不鮮明
- ・造影で、通常増強されないことが多いが、一部は淡く増強効果を伴う
- ・微小嚢胞病変（milky way appearance）や空洞化を伴う病変もある

DWI での高信号は急性や活動性の脱髄を反映する所見と考えられ、慢性的な多発性硬化症の病変と新規 PML 病変の鑑別に役立つ。FDG やメチオニンの代謝は病変では低下している。

一方で PML の治療に伴う免疫再構築 (IRIS) や生物由来製品によって生じた場合には、造影による増強効果や mass effect を伴うことが多く、深部灰白質病変や脳幹部の病変が増加する傾向が認められる。

#### E. 結論

PML の MRI を中心に特徴的な所見を検討し、得られた結果は PML 診療ガイドライン 2020 にもまとめて、情報を共有できるようにした。

#### [参考文献]

- 1) Fournier A, Martin-Blondel G, Lechapt-Zalcman E, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome unmasking or worsening AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy: A literature review. *Front Immunol* 8:577, 2017.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 原田雅史. MRI 検査が診断の決め手となる認知症. *Rad Fan* 17:51-54, 2019.

##### 2. 学会発表

- 1) 坂本優子, 阿部考志, 音見暢一, 東航平, 松崎紗弥, 三橋遼太, 大友真姫, 和泉唯信, 原田雅史. 進行性多巣性白質脳症の画像所見. 第 131 回日本医学放射線学会中国・四国地方会, 高松, 12. 7 -8, 2018.
- 2) 原田雅史. Characteristics of MR imaging on progressive multifocal leukoencephalopathy and recent advance. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.

#### 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 総合研究報告書

## PML のサーベイランスと予後予測因子の解明

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

**研究要旨** PML の予後良好例と予後不良例の解析では、CD4 陽性 T 細胞数、CD138 陽性細胞数が予後良好グループで有意に多く、CD4:CD8 比が維持されていた。回帰分析では、CD138 陽性形質細胞数と PD-1 陽性細胞数に強い相関性がみられ ( $R^2=.80$ )、PML の予後には髄液中の JC ウイルス量、CD4・CD8 陽性細胞によりコントロールされた炎症反応、形質細胞数が関与し、免疫チェックポイント系を介して過度の炎症反応の拡大を抑制していると考えられる。無症候性高齢者の脳解析では、脳 MRI にて明らかな PML 病変を認めないものの、髄液 JC ウイルス PCR では 6700/ml を認め、脳には皮髄境界を中心に、JC ウイルス陽性細胞を認めたことより、無症候の高齢者で髄液 JC ウイルス陽性例では、神経系細胞への感染を伴っている場合があると考えられる。

### A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症 (PML) の我が国における疫学的研究を行い、倫理面に配慮しながら、必要に応じて現地調査等を行い、近年増加しつつある薬剤関連 PML の動向を調査するとともに、リスク因子、治療薬候補薬剤の有効性、病理メカニズムを統計学的解析で明らかにする。さらに、剖検症例の病理学的解析を介して、JC ウイルスに対する免疫応答メカニズムや免疫再構築症候群における過剰な免疫反応のメカニズムを解明する。

### B. 研究方法

年 2-4 回のサーベイランス委員会に出席して、各症例のデータを 1 例ごとに検討した。強固な情報入手制限があったため、可能な範囲で、入手した資料から、薬剤関連 PML の現状を報告した。強固な標本入手制限があったため、可能な範囲で、入手した剖検症例の脳標本や生検標本の病理学的解析を行った。

#### (倫理面への配慮)

剖検に際し、ご家族より病理解剖の同意をいただき、東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会の承認を受け、各症例の個人情報情報は削除し、匿名化して解析を行った。

### C. 研究結果

予後良好例と予後不良例の解析では、病理学的解析では CD4 陽性 T 細胞数、CD138 陽性細胞数が GP グループで有意に多く、CD4:CD8 比が維持されていた。回帰分析では、CD138 陽性形質細胞数と PD-1 陽性細胞数に強い相関性がみられた ( $R^2=.80$ )。70 歳の HTLV-1 陽性の女性の剖検例の一部を病理学的に解析した。皮髄境界を中心に、小型の脱髄斑が多数見られ、HE 染色では脱髄斑周囲に核の腫大したグリア細胞が散在し、dot 状の封入体を有する細胞見られた。脱髄斑は皮質付近まで広がっており、細胞には JC ウイルス・VP2/3 抗体による免疫染色性陽性の細胞があり、in situ hybridization で JC ウイルス陽性であった。

### D. 考察

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

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

## E. 結論

PML の予後には髄液中の JC ウイルス量、CD4・CD8 陽性細胞によりコントロールされた炎症反応、形質細胞数が関与している。基礎疾患のある高齢症例では、無症候でも神経系細胞への感染を伴っている場合がある。

## [参考文献]

- 1) Sanjo N, Kina S, Shishido-Hara Y, Nose Y, Ishibashi S, Fukuda T, Maehara T, Eishi Y, Mizusawa H, Yokota T. A Case of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Balanced CD4/CD8 T-Cell Infiltration and Good Response to Mefloquine Treatment. *Intern Med* 55:1631-1635, 2016.
- 2) 宍戸-原由紀子, 内原俊記, 三條伸夫. 炎症反応を伴った進行性多巣性白質脳症 ～免疫不全の原因の多様性と病理所見～. *BRAIN and NERVE* 68:479-88, 2016.
- 3) Sanjo N, Nose Y, Shishido-Hara Y, Mizutani S, Sekijima Y, Aizawa H, Tanizawa T, Yokota T. A controlled inflammation and a regulatory immune system are associated with favorable prognosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol* 266:369-377, 2018.

## F. 健康危険情報

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) Sanjo N, Nose Y, Shishido-Hara Y, Mizutani S, Sekijima Y, Aizawa H, Tanizawa T, Yokota T. A controlled inflammation and a regulatory immune system are associated with favorable prognosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol* 266:369-377, 2018.
- 6) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid- $\beta$ 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion* 12:315-319, 2018.
- 7) Amano E, Ozaki K, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T. Remarkable improvement in progressive multifocal leukoencephalopathy following acute pyelonephritis with bacteremia. *J Clin Neurosci* 62:226-228, 2019.
- 8) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Inga Z, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology* 93:e125-e134, 2019.
- 9) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H,

- Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of “sporadic CJD” with history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis*, in press.
- 10) 伊藤陽子, 三條伸夫. 遺伝性プリオン病. *Pharma Medica* 35:21-25, 2017.
- 11) 三條伸夫. Creutzfeldt-Jakob 病. *内科* 120:263-266, 2017.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 天野晶子, 三條伸夫. アルツハイマー病の創薬の展望. 特集: 神経難病と創薬 *医薬ジャーナル* 54:113-118, 2018.
- 15) 齋藤明日香, 三條伸夫. プリオン病. 生涯教育シリーズ 95 認知症トータルケア. *日本医師会雑誌* 147 特別号:S122-S124, 2018.
- 16) 西田陽一郎, 桑原宏哉, 三條伸夫, 横田隆徳. 血液脳関門通過型 A $\beta$  オリゴマー抗体の開発. *神経治療*, in press.
- 17) 三條伸夫. Creutzfeldt-Jakob 病. アルツハイマー病 認知症疾患 臨床医のための実践ガイド, 朝倉書店, 東京, pp119-123, 2017.
- 18) 三條伸夫. 慢性外傷性脳症. アルツハイマー病 認知症疾患 臨床医のための実践ガイド, 朝倉書店, 東京, pp124-130, 2017.
- 19) 三條伸夫. 排尿障害・排便障害(尿失禁・便秘を含む)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: 中枢脱髄性疾患*, 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  $\beta$  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  $\beta$ -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. XX III 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. XX III 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. XX III 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. XX III 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. XX III 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) Nakamura M, Shinohara S, Omiya Y, Member, IEEE, Higuchi M, Hagiwara N, Takano T, Mitsuyoshi S, Sanjo N, Tokuno S. Feasibility Study on screening for dementia using voice analysis. International Engineering in Medicine and Biology Conference 2018, Honolulu, July 17-21, 2018.
  - 16) Sanjo N, Kuwahara VH, Nagata T, Nishida Y, Amano A, Furukawa F, Hirata K, Maruoka H, Nakakido M, Tsumoto K, Anraku Y, Kataoka K, Aoki I, Matsubara E, Tomiyama T, Yokota T. Molecular imaging and treatment of Alzheimer's disease by developing amyloid- $\beta$  oligomer antibodies that cross the blood-brain barrier. Alzheimer's Association International Conference 2018, Chicago, July 22-26, 2018.
  - 17) Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Furukawa F, Nagata T, Nishida Y, Kuwahara H, Hirata K, Maruoka H, Yokota T. Dot blot assay for quantitative measurement of amyloid beta oligomer. Alzheimer's Association International Conference 2018, Chicago, IL, USA, July 22-26, 2018.
  - 18) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of "sporadic CJD" with history of neurosurgery to indentify iatrogenic case. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.
  - 19) Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Nishida Y, Hattori T, Nagata T,

- Tomiyama T, Yokota T. Quantitative measurement of amyloid beta oligomer in mouse brain using dot blot assay. Alzheimer's Association International Conference 2019 (AAIC2019), Los Angeles, July 14-18, 2019.
- 20) Matsubayashi T, Akaza M, Sanjo N, Hamaguchi T, Hayashi Y, Shimohata T, Yamada M, Yokota T. Focal sharp waves are specific in the early stage of MM2 cortical form of sCJD. Asian Pacific Prion Symposium 2019 (APPS2019), Wako, October 3-4, 2019.
- 21) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi, A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of “sporadic CJD” with history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. Asian Pacific Prion Symposium 2019 (APPS2019), Wako, October 3-4, 2019.
- 22) 齊藤明日香, 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.
- 23) 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, さいたま, 11.16-18, 2017.
- 24) 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.
- 25) 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. Brief international cognitive assessment for multiple sclerosis in Japanese population. 第59回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
- 26) Sanjo N, Shishido-Hara Y, Nose1 Y, Ono D, Sekijima Y, Yokota T. Protective effect of programmed cell death-1 during inflammatory John Cunningham virus infection of the central nervous system. 第59回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
- 27) Hamaguchi T, Sakai K, Sanjo N, Ae R, YosikazuNakamura, Y Kitamoto T, Murayama S, Satoh K, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Proposing diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第59回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
- 28) Yokota T, Kuwahara H, Nagata T, Anraku Y, Nakakido M, Sanjo N, Tsumoto K, Kataoka K, Matsubara E. Development of blood-brain barrier-crossing amyloid-beta oligomer antibody. 第59回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
- 29) Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Yokota T. Quantitative measurement of amyloid beta oligomer using dot blot assay. 第41回日本神経科学大会, 神戸, 7.26-29, 2018.
- 30) 大原正裕, 三條伸夫, 福島明子, 横田隆徳. 下オリブ核肥大を呈した5症例の原因疾患と病態の検討. 第30回日本免疫学会学術集会, 郡山, 9.20-21, 2018.
- 31) 野田浩太郎, 西田陽一郎, 八木洋輔, 尾崎心, 石橋哲, 三條伸夫, 高橋利幸, 横田隆徳. 抗MOG抗体陽性大脳皮質性脳炎でのステロイド治療に関する検討. 第30回日本免疫学会学術集会, 郡山, 9.20-21, 2018.
- 32) 玉木香菜, 阿部圭輔, 西田陽一郎, 三條伸夫, 横田隆徳. 抗アセチルコリンレセプター抗体陽性全身型重症筋無力症に対してEFTを試み急性増悪した72歳女性の一例. 第30回日本免疫学会学術集会, 郡山, 9.20-21, 2018.
- 33) 横手裕明, 天野稜太, 融衆太, 服部高明, 西田陽一郎, 三條伸夫, 横田隆徳. 多発性硬化症における脳萎縮は末梢の血清アミロイドA値と関連している. 第30回日本免疫学会学術集会, 郡山, 9.20-21, 2018.
- 34) 三條伸夫, 日詰正樹, 伊藤陽子, 小林篤史, 佐藤克也, 大上哲也, 濱口毅, 山田正仁, 北本哲之, 水澤英洋, 横田隆徳. 遺伝性CJD-V180Iの脳に蓄積するプリオン蛋白の解明. 第37回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-15, 2018.
- 35) 濱口毅, 坂井健二, 三條伸夫, 阿江竜介,

- 中村好一, 北本哲之, 高尾昌樹, 村山繁雄, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の提案. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-15, 2018.
- 36) 三條伸夫, 宍戸-原由紀子, 能勢裕里江, 宮本翔平, 齋藤達也, 福田哲也, 山本くらら, 小林大輔, 横田隆徳. 髄液 JC ウイルス陽性の高齢者では中枢神経系細胞への JC ウイルス感染が起こっている. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京. 10.19-20, 2018.
- 37) 張 由絹, 宮本翔平, 八木洋輔, 尾崎 心, 西田陽一郎, 石橋 哲, 野老翔雲, 横関博雄, 石川欽也, 三條伸夫, 横田隆徳. 不全型ベータセツト病に伴うステロイド反応性不良のミオパチーに対しアダリムマブを使用した一例. 第 36 回日本神経治療学会学術集会, 東京, 11.23-25, 2018.
- 38) Kori K, Sanjo N, Yagi Y, Sato T, Yokota T. Distinguishing Multiple Sclerosis and Primary CNS Lymphoma by quantifying micro RNA in cell-free CSF. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
- 39) Takahashi S, Miyamoto S, Sanjo N, Yokota T. Width of the third ventricle is a high-sensitive biomarker for deep grey matter atrophy in chronic progressive type of neuro-Behçet's disease. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
- 40) 野田浩太郎, 八木洋輔, 西田陽一郎, 石橋 哲, 三條伸夫, 横田隆徳. IVIg 投与に関連して血栓症を起こした 3 例の報告と血栓症発症リスクの考察. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
- 41) 玉木香菜, 三條伸夫, 西田陽一郎, 横田孝徳. 抗アクアポリン 4(AQP4)抗体陽性視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)における脊髄病変と臨床所見の解離の特徴. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会, 千葉, 9.26-27, 2019.
- 42) 野田浩太郎, 八木洋輔, 西田陽一郎, 石橋 哲, 三條伸夫, 横田隆徳. 神経免疫疾患に対する IVIg 施行に関連した血栓症発症リスクの考察. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会, 千葉, 9.26-27, 2019.
- 43) 柳平 貢, 西田陽一郎, 石橋 哲, 三條伸夫, 横田隆規. エクリズマブ加療中に臨床症状と血清補体価を経時的に評価した重症筋無力症の一例. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会, 千葉, 9.26-27, 2019.
- 44) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura CJD. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 45) 藤田明日菜, 三條伸夫, 西田陽一郎, 今井耕輔, 松林泰毅, 森 友宏, 横田隆徳. 非血縁者間同種造血幹細胞移植に伴う免疫異常を背景とした重症肺炎球菌性髄膜炎の 37 歳女性例. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 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 総合研究報告書

## 薬剤関連進行性多巣性白質脳症の治療

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

**研究要旨** Disease modifying drugs (DMD) 治療を行っている多発性硬化症の症例における薬剤関連進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の発生頻度について明らかとすることを目的とし、DMD を含む薬剤関連 PML について症例報告、文献レビューを行い、PML 診療ガイドライン 2020 のうち、「CQ4-3. 薬剤関連 PML の治療はどうするのか?」をまとめた。

### A. 研究目的

Disease modifying drugs (DMD) 治療を行っている多発性硬化症の症例における薬剤関連進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の発生頻度について明らかとすることを目的とする。

### B. 研究方法

DMD を含む薬剤関連 PML について症例報告、文献レビューを行い、DMD による再発予防治療を行っている多発性硬化症の症例における薬剤関連 PML の発生頻度、それにかかわる臨床的特徴について検討する。

(倫理面への配慮)

なし

### C. 研究結果

DMD を含む薬剤関連 PML について症例報告、文献レビューを行い、PML 診療ガイドライン 2020 のうち、「CQ4-3. 薬剤関連 PML の治療はどうするのか?」をまとめた。以下が示された。

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

### D. 考察

薬剤関連 PML に関連する DMD は、主に

Natalizumab、Fingolimod があり、いずれの場合も無症候性 PML の段階で治療を開始することが望まれる。無症候性 PML をより早期に診断するために、今後も症例の蓄積を通じて、薬剤関連 PML の臨床的特徴についての検討を要すると思われた。

### E. 結論

DMD による再発予防治療を行っている多発性硬化症の症例における薬剤関連 PML の発生頻度、それにかかわる臨床的特徴が明らかとなり、PML 予防に寄与しうると思われた。

### [参考文献]

1) Berger JR. Classifying PML Risk With Disease Modifying Therapies. *Mult Scler Relat Disord* 12:59-63, 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

1) 三浦義治, 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 濱口 毅, 中道一生, 高橋健太, 鈴木忠樹, 高橋和也, 雪竹基弘, 野村恭一, 原田雅史, 三條伸夫, 船田信顕, 岸田修二, 西條政幸, 水澤英洋, 山田正仁. 日本国内発症進行性多巣性白質脳症患者の疫学調査と解析. 第



- 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.23, 2019.
- 2) 池田 桂, 中里良彦, 横山 立, 大田一路, 高橋一司, 石澤圭介, 野村恭一, 山元敏正. 自己免疫性溶血性貧血に対して低用量ステロイド内服中に発症した進行性多巣性白質脳症の 78 歳女性. 第 230 回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, 9.7, 2019.

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 総合研究報告書

## フィンゴリモド関連 PML リスク要因の検討

研究分担者：高橋和也 国立病院機構医王病院

**研究要旨** フィンゴリモド (FTY) の 2 年以上の長期投与は PML 発症のリスクとされている。FTY の 2 年以上の長期投与 MS 患者では、FTY 開始後早期に減量された場合比較的速やかにリンパ球数が回復するが、投与開始後 24 ヶ月以上経過後に減量された場合一部の患者ではリンパ球数の回復が抑制されていた。次に MS 疾患修飾薬関連 PML の新規発症が 2018 年以降報告されていないことと神経免疫専門医の多発性硬化症に対する疾患修飾薬処方の変化を検討した。処方内容の大きな変化はなく多 MS 疾患修飾薬関連 PML の新規発症例の減少は、処方減少によるものではないことがわかった。

### A. 研究目的

一般にフィンゴリモド (FTY) 関連 PML は 2 年以上の長期処方例に生じやすいとされているが、FTY によるリンパ球サブセットの変動は主に投与初期について検討されているため長期処方例でのリンパ球サブセットの変動を文献と比較検討する。さらに、多発性硬化症 (MS) の疾患修飾薬 (DMD) である FTY 関連 PML が報告された 2016 年の DMD 処方状況と 2019 年時点の DMD 処方状況を比較検討することで 2018 年以降本邦において FTY 関連 PML の発症が認められていない原因を明らかにする。

### B. 研究方法

24 ヶ月以上 FTY の投与を継続されている 8 例からの血液検体 22 サンプルを解析した。さらに FTY 投与中に様々な理由で投与量を減量した患者について、FTY 開始後早期に減量された場合と 2 年以上の投与後に減量された場合のリンパ球数の影響も検討した。

多数の神経免疫を専門としている医師が参加している「神経と免疫を語る会」に e-mail アドレスを登録している医師の所属している 49 施設に向けて 2016 年 4 月時点と 2019 年 4 月時点の MS 患者数及び使用している DMD について e-mail でのアンケート調査を行った。

### (倫理面への配慮)

研究は医王病院倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

リンパ球数、CD4陽性T細胞数、CD4/CD8細胞比は欧米からの論文や九州大学からの報告と差はなかったが、CD8細胞数に関しては九州大学からの報告と異なりFTY開始前と有意な差は認めなかった (1-4)。FTY開始後早期に減量された場合比較的速やかにリンパ球数が回復するが、投与開始後24ヶ月以上経過後に減量された場合一部の患者ではリンパ球数の回復が抑制されていた。

アンケート調査は、49施設に向けEメールを送付し、23施設より回答を得た。2016年4月時点の総患者数は、1801名、2019年4月時点で2168名であった。そのうちFTY投与患者は2016年で376名 (20.9%)、2019年で386名 (17.8%)であった。またなんらかの形でFTYの減量投与を行われていたのは2016年で86名 (FTY投与患者の22.9%)、2019年で101名 (同22.3%)であった。ナタリズマブ (NTZ) 投与患者は2016年で36名 (2.0%)、2019年で71名 (3.3%)であった。またなんらかの形でNTZの減量投与を行われていたのは2016年で5名 (NTZ投与患者の15.1%)、2019年で38名 (同53.5%)であった。また2016年時点で未発売であったフマル酸ジメチル (BG12) は、2019年時点で393名 (18.1%)、うち減量投与患者31名 (BG12投与患者の7.9%)に投与されていた。

### D. 考察

FTY を長期投与してもリンパ球数の変動は

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

一方、2018年以降本邦においてFTY関連PMLの発症が認められていない原因として上記結果を踏まえ、日本人ではFTYが過量投与になっている可能性を考え減量投与が行われていたり、PMLリスク軽減のため多剤への変更されている可能性を考えたが、FTY投与患者数や減量投与患者数は大きな変化を認めなかった。NTZやBG12の投与患者数増加は新規投与患者またはインターフェロン製剤などからの切り替えが多かったと思われる。多くのFTY投与患者が継続維持されていると考えるとPML発症リスクである2年以上の長期投与となっていると考えられる。2年以上の長期投与はFTY関連PML発症のリスク要因であるにもかかわらず、FTY関連PML患者の新規登録は2018年以降なく、PML感受性の低い患者はPMLを引き起こしにくい可能性がある。

## E. 結論

FTYを長期投与している場合、一部患者では過量投与になっている可能性がある。

多くのMSを診察している脳神経内科医にアンケート調査を行ったところ、日本人DMD関連PML発症後もFTY投与患者数は大きく減っていないことが判明した。2018年度以降FTY関連PMLの新規発症例がないのは、患者側に何らかの素因がある可能性があることが想定された。

## [参考文献]

- 1) Henault D, Galleguillos L, Moore C, Johnson T, Bar-Or A, Antel J. Basis for fluctuations in lymphocyte counts in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology* 81:1768-1772, 2013.
  - 2) Rudnicka J, Czerwiec M, Grywalska E, Siwicka-Gieroba D, Walankiewicz M, Grafka A, Zgurski M, Surdacka A, Bartosik-Psujek H, Roliński J. Influence of fingolimod on basic lymphocyte subsets frequencies in the peripheral blood of multiple sclerosis patients-preliminary study. *Cent Eur J Immunol* 40:354-359, 2015.
  - 3) Song ZY, Yamasaki R, Kawano Y, Sato S, Masaki K, Yoshimura S, Matsuse D, Murai H, Matsushita T, Kira J. Peripheral blood T cell dynamics predict relapse in multiple sclerosis patients on fingolimod. *PLoS One* 10:e0124923, 2015.
  - 4) Saida T, Itoyama Y, Kikuchi S, Hao Q, Kurosawa T, Ueda K, Auberson LZ, Tsumiyama I, Nagato K, Kira JI. Long-term efficacy and safety of fingolimod in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis: 3-year results of the phase 2 extension study. *BMC Neurol* 17:17, 2017.
- F. 健康危険情報  
なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
    - 1) Takahashi K. Effect of dosage reduction on peripheral blood lymphocyte count in patients with multiple sclerosis receiving long-term fingolimod therapy. *J Clin Neurosci* 63:91-94, 2019.
    - 2) 高橋和也, 三浦義治. 多発性硬化症の疾患修飾療法に伴う進行性多巣性白質脳症. *脳神経内科* 90:454-459, 2019.
  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  |
|--|---|------------------|-----|-----------|------|
| 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 <sup>129</sup> -PrP against bovine spongiform encephalopathy but not variant Creutzfeldt-Jakob disease.  | Emerg Infect Dis | 23  | 1522-1530 | 2017 |
| 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 |
| 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 $\alpha$ -enolase.                           | Prion            | 11  | 454-464   | 2017 |
| Ishibashi K, Miura Y, Toyohara J, Ishii K, Ishiwata K  | Comparison of imaging using <sup>11</sup> C-ITMM and <sup>18</sup> F-FDG for the detection of cerebellar ataxia.  | J Neurol Sci     | 375 | 97-102    | 2017 |
| 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- $\beta$ accumulation after donepezil administration.  | J Clin Neurosci  | 45  | 328-329   | 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  |
|--|--|------------------------------|-----|-------------------|------|
| 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, 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 |
| 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 |
| 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   | 25521-73177-29688 | 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   | 25521-73177-48972 | 2017 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |

| 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 |
| Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T  | Specific amyloid- $\beta$ 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene.           | Prion                            | 12  | 315-319     | 2018 |
| Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schonberger LB   | Update. Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease-Japan, 1975-2017.   | MMWR Morb Mortal Wkly Rep        | 67  | 274-278     | 2018 |
| 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 $\alpha$ -synuclein in the brains of dementia with Lewy body patients in RT-QUIC.   | Mol Neurobiol                    | 55  | 3916-3930   | 2018 |
| Taguchi Y, Lu L, Marrero-Winkens C, Otaki H, Nishida N, Schatzl HM   | Disulfide-crosslink scanning reveals prion-induced conformational changes and prionstrain-specific structures of the pathological prion protein PrP <sup>Sc</sup> . | J Biol Chem                      | 293 | 12730-12740 | 2018 |
| Iwasaki Y, Imamura K, Iwai K, Kobayashi Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M  | Autopsied case of non-plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease presenting with extensive amyloid- $\beta$ deposition.                      | Neuropathology                   | 38  | 549-556     | 2018 |
| Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M  | Autopsy case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with early disease pathology.  | Neuropathology                   | 38  | 638-645     | 2018 |
| Takao M, Kimura H, Kitamoto T, Mihara B  | PrP <sup>res</sup> deposition in the retina is a common finding of sporadic, familial and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob diseases (CJD).                              | Acta Neuropathol Commun          | 6   | 78          | 2018 |
| Ishizawa K, Mitsufuji T, Shioda K, Kobayashi A, Komori T, Nakazato Y, Kitamoto T, Araki N, Yamamoto T, Sasaki A  | An autopsy report of three kindred in a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease P105L family with a special reference to prion protein, tau, and beta-amyloid.       | Brain Behav                      | 8   | e01117      | 2018 |
| Miyake K, Hara T, Oshima E, Kawada K, Ishizu H, Yamauchi Y, Satoh K, Kitamoto T, Takenoshita S, Terada S, Yamada N   | Creutzfeldt-Jakob disease with Alzheimer pathology, presenting with status epilepticus following repeated partial seizures: a case report and literature review.    | BMC Neurol                       | 18  | 54          | 2018 |
| Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H  | Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease.   | Handb Clin Neurol                | 153 | 207-218     | 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  |
|---|--|-------------------------------|------|-----------|------|
| Ishiki A, Harada R, Kai H, Sato N, Totsune T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Furumoto S, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Kudo Y, Yanai K, Furukawa K, Okamura N, Arai H | Neuroimaging-pathological correlations of [ <sup>18</sup> F]THK5351 PET in progressive supranuclear palsy.   | Acta Neuropathol Commun       | 6    | 53        | 2018 |
| Kinoshita H, Nakamichi K, Lim CK, Takayama-Ito M, Wang L, Iizuka I, Kurane I, Saijo M   | A loop-mediated isothermal amplification assay for the detection and quantification of JC polyomavirus in cerebrospinal fluid: a diagnostic and clinical management tool and technique for progressive multifocal leukoencephalopathy. | Virology                      | 15   | 136       | 2018 |
| Ueno T, Sato N, Kon T, Haga R, Nunomura JI, Nakamichi K, Saijo M, Tomiyama M  | Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with thymoma with immunodeficiency: a case report and literature review.   | BMC Neurol                    | 18   | 37        | 2018 |
| Yukitake M  | Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A comprehensive review.   | Clin Exp Neuroimmunol         | 9    | 37-47     | 2018 |
| Sanjo N, Nose Y, Shishido-Hara Y, Mizutani S, Sekijima Y, Aizawa H, Tanizawa T, Yokota T  | A controlled inflammation and a regulatory immune system are associated with favorable prognosis of progressive multifocal leukoencephalopathy.  | J Neurol                      | 266  | 369-377   | 2018 |
| 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                    | 57   | 2727-2734 | 2018 |
| Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S, Kitamoto T   | A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein.  | Brain Pathol                  | 29   | 155-163   | 2019 |
| Miyazaki Y, Ishikawa T, Kamatari YO, Nakagaki T, Takatsuki H, Ishibashi D, Kuwata K, Nishida N, Atarashi R.   | Identification of alprenolol hydrochloride as an anti-prion compound using surface plasmon resonance imaging.  | Mol Neurobiol                 | 56   | 367-377   | 2019 |
| Iwasaki Y, Hashimoto R, Saito Y, Aiba I, Inukai A, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M   | An autopsied case of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with pathology of Wernicke encephalopathy.  | Prion                         | 13   | 13-20     | 2019 |
| Teruya K, Nishizawa K, Oguma A, Sakasegawa Y, Kitamoto T, Doh-Ura K   | Intermolecular crosslinking of abnormal prion protein is efficiently induced by a primuline-sensitized photoreaction.  | Biochim Biophys Acta Gen Subj | 1863 | 384-394   | 2019 |



| 発表者氏名   | 論文タイトル名   | 発表誌名                 | 巻号  | ページ       | 出版年  |
|---|---|----------------------|-----|-----------|------|
| Kobayashi A, Qi Z, Shimazaki T, Munesue Y, Miyamoto T, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Yamashita T, Miyoshi I  | Ganglioside synthase knock-out reduces prion disease incubation time in mouse models.   | Am J Pathol          | 189 | 677-686   | 2019 |
| Wang Z, Yuan J, Shen P, Abskharon R, Lang Y, Dang J, Adornato A, Xu L, Chen J, Feng J, Moudjou M, Kitamoto T, Langeveld J, Appleby B, Ma J, Kong Q, Petersen RB, Zou WQ, Cui L  | In vitro seeding activity of glycoform-deficient prions from variably protease-sensitive prionopathy and familial CJD associated with PrP <sup>V180I</sup> mutation.                            | Mol Neurobiol        | 35  | 55-58     | 2019 |
| Miyazaki K, Hashimoto K, Suyama K, Sato M, Abe Y, Watanabe M, Kanno S, Maeda H, Kawasaki Y, Hosoya M  | Maintaining concentration of ribavirin in cerebrospinal fluid by a new dosage method; three cases of subacute sclerosing panencephalitis treated using a subcutaneous continuous infusion pump. | Pediatr Infect Dis J | 35  | 496-499   | 2019 |
| Takahashi K   | Effect of dosage reduction on peripheral blood lymphocyte count in patients with multiple sclerosis receiving long-term fingolimod therapy.   | J Clin Neurosci      | 63  | 91-94     | 2019 |
| Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S | Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials.   | Neurology            | 93  | e125-e134 | 2019 |
| Ishibashi D, Homma T, Nakagaki T, Fuse T, Sano K, Satoh K, Mori T, Atarashi R, Nishida N  | Type I interferon protects neurons from prions in in vivo models.   | Brain                | 142 | 1035-1050 | 2019 |
| Fuchigami T, Kawasaki M, Koyama R, Nakaie M, Nakagaki T, Sano K, Atarashi R, Yoshida S, Haratake M, Ono M, Nishida N, Nakayama M  | Development of radioiodinated benzofuran derivatives for in vivo imaging of prion deposits in the brain   | ACS Infect Dis       | 5   | 2003-2013 | 2019 |

| 発表者氏名   | 論文タイトル名   | 発表誌名                     | 巻号  | ページ       | 出版年  |
|---|---|--------------------------|-----|-----------|------|
| Satoh K, Fuse T, Nonaka T, Dong T, Takao M, Nakagaki T, Ishibashi D, Taguchi Y, Mihara B, Iwasaki Y, Yoshida M, Nishida N                                       | Postmortem Quantitative Analysis of Prion Seeding Activity in the Digestive System.   | Molecules                | 24  | 4601      | 2019 |
| Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Shibata H, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T  | Clinicopathological findings of an MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patient with cortical blindness during a course of glaucoma and age-related macular degeneration. | Prion                    | 13  | 124-131   | 2019 |
| Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y   | A case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with conspicuous facial mimicry.   | Prion                    | 13  | 151-155   | 2019 |
| Kobayashi A, Iwasaki Y, Takao M, Saito Y, Iwaki T, Qi Z, Torimoto R, Shimazaki T, Munesue Y, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Kondo H, Mohri S, Kitamoto T | A Novel Combination of Prion Strain Co-Occurrence in Patients with Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease.  | Am J Pathol              | 189 | 1276-1283 | 2019 |
| Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M  | Autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease classified as MM1+2C-type.   | Neuropathology           | 39  | 240-247   | 2019 |
| Iwasaki Y, Hiraga K, Ito S, Ando T, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M   | Autopsy case of MV2K-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with spongiform changes of the cerebral cortex.  | Neuropathology           | 39  | 452-460   | 2019 |
| Tanaka Y, Ikeda M, Mihara B, Ikeda Y, Sato K, Kitamoto T, Takao M   | Importance of Neuropathological Diagnosis of Dementia Patients in Family Practice.  | JMA Journal              | 2   | 148-154   | 2019 |
| Rossi M, Kai H, Baiardi S, Bartoletti-Stella A, Carlà B, Zenesini C, Capellari S, Kitamoto T, Parchi P.   | The characterization of AD/PART co-pathology in CJD suggests independent pathogenic mechanisms and no cross-seeding between misfolded A $\beta$ and prion proteins.                       | Acta Neuropathol Commun. | 7   | 53        | 2019 |
| Kobayashi A, Qi Z, Shimazaki T, Munesue Y, Miyamoto T, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Yamashita T, Miyoshi I.                       | Ganglioside Synthase Knockout Reduces Prion Disease Incubation Time in Mouse Models.  | Am J Pathol              | 189 | 677-686   | 2019 |
| Hamaguchi, T, Komatsu J, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M  | Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy.  | J Neurol Sci             | 399 | 3-5       | 2019 |
| Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K  | Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept.  | Prog Mol Biol Transl Sci | 168 | 85-95     | 2019 |

| 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名            | 巻号  | ページ       | 出版年  |
|---|--|-----------------|-----|-----------|------|
| Nakamichi K, Kawamoto M, Ishii J, Saijo M   | Improving detection of JC virus by ultrafiltration of cerebrospinal fluid before polymerase chain reaction for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy.                                | BMC Neurol      | 19  | 252       | 2019 |
| Ishii K, Yamamoto F, Homma S, Okada Y, Nakamichi K, Saijo M, Tamaoka A  | Probable progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with immunosuppressant dose reduction following lung transplantation: a case report and literature review. | BMC Neurol      | 19  | 263       | 2019 |
| Nosaki Y, Ohyama K, Watanabe M, Yokoi T, Nakamichi K, Saijou M, Miura Y, Iwai K   | Simultaneous Development of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy and Cryptococcal Meningitis during Methotrexate and Infliximab Treatment.   | Intern Med      | 58  | 2703-2709 | 2019 |
| Amano E, Ozaki K, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T  | Remarkable improvement in progressive multifocal leukoencephalopathy following acute pyelonephritis with bacteremia.   | J Clin Neurosci | 62  | 226-228   | 2019 |
| Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Kato S, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T                         | Clinicopathological findings of a long-term survivor of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease.   | Prion           | 14  | 109-117   | 2020 |
| Ikeda T, Iwasaki Y, Sakurai K, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Matsukawa N, Yoshida M                                | Correlating diffusion-weighted MRI intensity with type 2 pathology in mixed MM-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.  | J Neurol Sci    | 408 | 116515    | 2020 |
| Akagi A, Iwasaki Y, Hashimoto R, Aiba I, Inukai A, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M                                  | A case of M232R genetic Creutzfeldt-Jakob disease with Lewy bodies.  | J Neurol Sci    | 409 | 116605    | 2020 |
| Matsuura Y, Ishikawa Y, Murayama Y, Yokoyama T, Somerville RA, Kitamoto T, Mohri S  | Eliminating transmissibility of bovine spongiform encephalopathy by dry-heat treatment.  | J Gen Virol     | 101 | 136-142   | 2020 |
| Inoue H, Matsushige T, Ichiyama T, Okuno A, Takikawa O, Tomonaga S, Anlar B, Yüksel D, Otsuka Y, Kohno F, Hoshida M, Ohga S, Hasegawa S | Elevated quinolinic acid levels in cerebrospinal fluid in subacute sclerosing panencephalitis.   | J Neuroimmunol  | 339 | 577088    | 2020 |
| Hamaguchi M, Suzuki K, Fujita H, Uzuka T, Matsuda H, Shishido-Hara Y, Arai S, Nakamura T, Kikuchi S, Nakamichi K, Saijo M, Hirata K     | Successful treatment of non-HIV progressive multifocal leukoencephalopathy: case report and literature review.   | J Neurol        | 267 | 731-738   | 2020 |

| 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名                       | 巻号  | ページ      | 出版年      |
|---|--|----------------------------|-----|----------|----------|
| Ishibashi K, Miura Y, Hirata K, Toyohara J, Ishii K   | 18F-THK5351 PET can identify astrogliosis in multiple sclerosis plaques.   | Clin Nucl Med              | 45  | e98-e100 | 2020     |
| Katsuse K, Akiyama K, Ishida T, Kitayama C, Ishibashi Y, Ochi M, Kumasaka T, Takahashi K, Suzuki T, Nakamichi K, Saijo M, Hashida H                                   | Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient With Primary Amyloid Light-Chain Amyloidosis.                            | Clin Neurol Neurosurg      | 192 | 105709   | 2020     |
| Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M | Characterization of “sporadic CJD” with history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases.                        | Emerg Infect Dis           |     |          | In press |
| Matsubara T, Satoh K, Homma T, Nakagaki T, Yamaguchi N, Atarashi R, Sudo Y, Uezono Y, Ishibashi D, Nishida N  | Prion protein interacts with the metabotropic glutamate receptor 1 and regulates the organization of Ca <sup>2+</sup> signaling. | Biochem Biophys Res Commun |     |          | In press |
| Maeda H, Hashimoto K, Miyazaki K, Kanno S, Go H, Suyama K, Sato M, Kawasaki Y, Hosoya M   | Utility of enzyme immunoassays to diagnose subacute sclerosing panencephalitis.  | Pediatr Int                |     |          | In press |
| 濱口 毅, 山田正仁  | クロイツフェルト・ヤコブ病  | 薬局                         | 68  | 772-776  | 2017     |
| 濱口 毅, 山田正仁  | プリオン病  | Neuroinfection             | 22  | 94-100   | 2017     |
| 濱口 毅, 山田正仁  | 獲得性プリオン病   | Pharma Medica              | 35  | 27-32    | 2017     |
| 山田正仁  | 医原性 Creutzfeldt-Jakob 病におけるプリオン及びプリオン様タンパク質の伝播   | Neuroinfection             | 22  | 1-5      | 2017     |
| 坪井義夫, 藤岡伸助  | プリオン病の治療   | 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     |
| 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     |
| 伊藤陽子, 三條伸夫  | 遺伝性プリオン病   | Pharma Medica              | 35  | 21-25    | 2017     |
| 三條伸夫  | Creutzfeldt-Jakob 病  | 内科                         | 120 | 263-266  | 2017     |
| 三條伸夫, 穴戸-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     |

| 発表者氏名  | 論文タイトル名  | 発表誌名                     | 巻号  | ページ           | 出版年  |
|--|--|--------------------------|-----|---------------|------|
| 伊崎祥子, 田中 覚,<br>田島孝士, 中道一生,<br>西條政幸, 高橋健太,<br>長谷川秀樹, 野村恭一 | 特発性 CD4+リンパ球減少症と関連<br>しメフロキンが有効で、変異型ウイ<br>ルスを証明した小脳・脳幹型進行性<br>多巣性白質脳症の 1 剖検例 | Neuroinfection           | 22  | 162-<br>168   | 2017 |
| 岩崎 靖   | クロイツフェルト・ヤコブ病  | 老年精神医学<br>雑誌             | 29  | 189-<br>197   | 2018 |
| 三浦義治, 岸田修二   | 進行性多巣性白質脳症   | Clinical<br>Neuroscience | 36  | 119-<br>121   | 2018 |
| 山田正仁   | プリオン病及び遅発性ウイルス感染<br>症(プリオン病/SSPE/PML)診療ガイ<br>ドライン 2017                       | Neuroinfection           | 23  | 12-20         | 2018 |
| 坂井健二, 山田正仁   | プリオン病の神経病理   | 神経内科                     | 88  | 468-<br>476   | 2018 |
| 濱口 毅, 山田正仁   | クロイツフェルト・ヤコブ病  | 薬局(増刊号:<br>病気とくすり)       | 69  | 770-<br>774   | 2018 |
| 三浦義治   | JC ウイルス-PML の疫学と治療法  | 感染 炎症 免<br>疫             | 48  | 49-51         | 2018 |
| 三浦義治   | 日本国内発症進行性多巣性白質脳症<br>(PML) のサーベイランスの現状<br>と DMD 治療に伴う PML                     | 神経治療学                    | 35  | 508-<br>512   | 2018 |
| 高橋健太, 鈴木忠樹,<br>片野晴隆, 長谷川秀樹                               | 進行性多巣性白質脳症   | 病理と臨床                    | 36  | 116-<br>119   | 2018 |
| 天野晶子, 三條伸夫   | アルツハイマー病の創薬の展望、特<br>集：神経難病と創薬  | 医薬ジャーナ<br>ル              | 54  | 113-<br>118   | 2018 |
| 齋藤明日香, 三條伸夫  | プリオン病  | 日本医師会雑<br>誌              | 147 | S122-<br>S124 | 2018 |
| 西田陽一郎, 桑原宏哉,<br>三條伸夫, 横田隆徳                               | 血液脳関門通過型 A $\beta$ オリゴマー抗<br>体の開発  | 神経治療学                    | 36  | 532-<br>536   | 2019 |
| 濱口 毅, 山田正仁   | アミロイド $\beta$ タンパクの伝播  | Dementia Japan           | 33  | 31-38         | 2019 |
| 濱口 毅, 山田正仁   | プリオンとプリオン様タンパク質の<br>伝播   | 老年期認知症<br>研究会誌           | 22  | 79-86         | 2019 |
| 濱口 毅, 山田正仁   | プリオン病[指定難病 23]   | 日本医師会雑<br>誌              | 148 | S98           | 2019 |
| 村松大輝, 濱口 毅,<br>坂井健二, 山田正仁                                | Creutzfeldt-Jakob (クロイツフェルト<br>-ヤコブ) 病                                       | 精神治療学                    | 34  | 126-<br>128   | 2019 |
| 山田正仁, 濱口 毅   | 伝播からみたプリオン病と神経変性<br>疾患   | 日本内科学会<br>雑誌             | 108 | 1979-<br>1984 | 2019 |
| 山田正仁   | プリオン病診療ガイドライン 2017<br>と今後の課題   | Neuroinfection           | 24  | 19-23         | 2019 |
| 水澤英洋   | プリオン病の現状と展望  | Neuroinfection           | 24  | 7-18          | 2019 |
| 三浦 義治  | 日本国内発症 PML サーベイランス<br>疫学調査と解析  | Neuroinfection           | 25  | 81-83         | 2020 |

| 発表者氏名      | 論文タイトル名                    | 発表誌名            | 巻号 | ページ     | 出版年  |
|------------|----------------------------|-----------------|----|---------|------|
| 雪竹基弘       | SLE と PML                  | BRAIN and NERVE | 71 | 495-505 | 2019 |
| 原田雅史       | MRI 検査が診断の決め手となる認知症        | Rad Fan         | 17 | 51-54   | 2019 |
| 高橋和也, 三浦義治 | 多発性硬化症の疾患修飾療法に伴う進行性多巣性白質脳症 | 脳神経内科           | 90 | 454-459 | 2019 |

研究成果の刊行に関する一覧表

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   |
| Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H | Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease.                                | Aminoff MJ, Boller F, Swaab Df, Pocchiari M, Mamsom J | chapter12 Series. Handb Clin Neurol     | ELSEVIER | Netherlands | 2018 | 207-218   |
| 濱口 毅, 山田正仁                          | プリオン病  | 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 毅, 山田正仁                          | プリオン病  | 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 毅, 山田正仁                          | プリオン病にはどのような疾患があり、どのくらいの頻度で見られるのですか？                                 | 鈴木則宏, 亀井 聡  | 神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経感染症 | 中外医学社    | 東京          | 2017 | 255-262   |
| 濱口 毅, 山田正仁                          | Case approach 家族性 Creutzfeldt-Jakob 病症例                              | 鈴木則宏, 亀井 聡  | 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                                | プリオン病  | 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 |
| 塚本 忠, 水澤英洋                          | プリオン病  | 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 聡  | 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   |

| 著者氏名          | 論文タイトル名   | 書籍全体の<br>編集者名                             | 書籍名  | 出版社名  | 出版地 | 出版年  | ページ         |
|---------------|---|---|--|-------|-----|------|-------------|
| 三浦義治,<br>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 聡,<br>鈴木則宏                             | 神経内科<br>Clinical<br>questions and<br>pearls: 神経感<br>染症 | 中外医学社 | 東京  | 2017 | 218-<br>226 |
| 三浦義治          | プリオン病, 遅発性ウイルス感染症                               | 水澤英洋,<br>山口修平,<br>園生雅弘                    | 神経疾患 最新の治療<br>2018-2020                                | 南江堂   | 東京  | 2017 | 143-<br>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,<br>荒木信夫,<br>宇川儀一,<br>桑原 聡,<br>塩川芳昭  | Annual Review<br>神経 2018                               | 中外医学社 | 東京  | 2018 | 126-<br>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,<br>鈴木則宏                             | 神経内科<br>Clinical<br>Questions &<br>Pearls: 中枢脱<br>髓性疾患 | 中外医学社 | 東京  | 2018 | 390-<br>394 |
| 塚本 忠,<br>水澤英洋 | プリオン病   | 水澤英洋                                      | 神経変性疾患<br>ハンドブック-<br>神経難病への<br>エキスパート<br>・アプローチ        | 南江堂   | 東京  | 2018 | 143-<br>156 |
| 岩崎 靖          | Creutzfeldt-Jakob 病<br>(プリオン病)                  | 澁谷和俊,<br>蛇澤 晶,<br>伊藤 誠,<br>宮崎義継,<br>長谷川秀樹 | 感染性疾患の<br>病理   | 文光堂   | 東京  | 2018 | 110-<br>115 |



| 著者氏名                                     | 論文タイトル名                             | 書籍全体の<br>編集者名   | 書籍名                         | 出版社名         | 出版地 | 出版年  | ページ         |
|--|-------------------------------------|---|-----------------------------|--------------|-----|------|-------------|
| 三浦義治                                     | 進行性多巣性白質<br>脳症                      | 堀 進悟,<br>今村 聡,<br>中西洋一,<br>下川宏明,<br>三浦総一郎,<br>下瀬川徹,<br>鈴木洋通,<br>水澤英洋,<br>直江知樹,<br>片山茂裕,<br>宮坂信之,<br>舘田一博,<br>竹内 勤,<br>清水 宏,<br>越智光夫,<br>村井 勝,<br>木下 茂,<br>森山 寛,<br>柴原孝彦,<br>青木大輔,<br>吉村泰典,<br>五十嵐隆,<br>樋口輝彦 | 私の治療<br>2019-2020 年<br>度版   | 日本医事新<br>報   | 東京  | 2018 | 658-<br>661 |
| 三浦義治                                     | 進行性多巣性白質<br>脳症の診断と治療                | 鈴木則宏,<br>荒木信夫,<br>宇川儀一,<br>桑原 聡,<br>塩川芳昭  | Annual Review<br>神経 2018    | 中外医学社        | 東京  | 2018 | 126-<br>135 |
| 塚本 忠,<br>水澤英洋                            | § 8-38 プリオン病                        | 猿田享男,<br>北村惣一郎  | 私の治療 2019-<br>20 年度版        | 日本医事新<br>報社  | 東京  | 2019 | 584-<br>586 |
| 太組一朗,<br>斉藤延人,<br>山田正仁,<br>中村好一,<br>森田明夫 | 器機の洗浄・滅菌                            | 松谷雅生,<br>田村 晃,<br>藤巻高光,<br>森田明夫   | 脳神経外科 周<br>術期管理のす<br>べて 第5版 | メジカルビ<br>ュー社 | 東京  | 2019 | 9-16        |
| 山田正仁                                     | 遅発性ウイルス感染<br>症とプリオン病：亜<br>急性硬化性全脳炎  | 南岳正臣  | 内科学書 改訂<br>第9版              | 中山書店         | 東京  | 2019 | 388-<br>389 |
| 山田正仁                                     | 遅発性ウイルス感染<br>症とプリオン病：進<br>行性多巣性白質脳症 | 南岳正臣  | 内科学書 改訂<br>第9版              | 中山書店         | 東京  | 2019 | 389-<br>390 |
| 山田正仁                                     | 遅発性ウイルス感染<br>症とプリオン病：プ<br>リオン病      | 南岳正臣  | 内科学書 改訂<br>第9版              | 中山書店         | 東京  | 2019 | 390-<br>392 |
| 三浦義治                                     | HIV 感染症に伴う神<br>経合併症                 | 水澤英洋  | 今日の疾患辞<br>典                 | エイド出版        | 東京  | 2019 | 電子版         |
| 三浦義治                                     | がん薬物治療の副作<br>用対策；神経系                | 神澤輝実  | がん診療の最<br>前線                | 講談社          | 東京  | 2020 | 134-<br>137 |



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
平成 29 年度 総括研究報告書

## プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究

研究代表者 山田正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学) 教授

**研究要旨** プリオン病、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)、進行性多巣性白質脳症(PML)について、疫学・臨床病態の解明に基づき診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの作成・整備することを目的に調査研究を実施し以下の成果を得た：(1) プリオン病：プリオン病のサーベイランス・感染予防に関する調査・研究、二次感染リスクのある症例の抽出・監視、剖検率向上のためのシステム構築等を継続した。プリオン病コンソーシアムである Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP)におけるプリオン病自然歴登録を推進し、サーベイランス調査と統合することでより充実した臨床疫学調査を目指した。遺伝性プリオン病の一つである 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。リハビリ治療例 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」のクリニカルケース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<br>理事長                     | 坪井義夫  | 福岡大学医学部神経内科学教室<br>教授       |
| 西田教行  | 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科<br>感染分子解析学 教授             | 北本哲之  | 東北大学大学院医学系研究科 教授           |
| 佐々木真理 | 岩手医科大学医歯薬総合研究所<br>超高磁場 MRI 診断・病態研究部門<br>教授 | 濱口 毅  | 金沢大学附属病院神経内科 講師            |
| 齊藤延人  | 東京大学医学部附属病院脳神経外科<br>教授                     | 細矢光亮  | 福島県立医科大学医学部小児科学<br>講座 教授   |
| 岩崎 靖  | 愛知医科大学加齢医科学研究所<br>准教授                      | 長谷川俊史 | 山口大学大学院医学系研究科小児科<br>学講座 教授 |
| 高尾昌樹  | 埼玉医科大学国際医療センター<br>神経内科・脳卒中内科 教授            | 楠原浩一  | 産業医科大学医学部小児科学講座<br>教授      |
|       |  | 野村恵子  | 熊本大学医学部附属病院小児科<br>助教       |
|       |  | 岡 明   | 東京大学大学院医学系研究科小児科学<br>教授    |

|          |   |
|----------|---|
| 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<br>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<br>室長                   |
| 西條政幸     | 国立感染症研究所ウイルス第一部<br>部長                     |
| 三浦義治     | 東京都立駒込病院脳神経内科<br>医長                       |
| 宍戸-原 由紀子 | 東京医科大学人体病理学分野<br>准教授                      |
| 雪竹基弘     | 佐賀中部病院神経内科<br>部長                          |
| 阿江竜介     | 自治医科大学地域医療学センター<br>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<br>室長                    |
| 原田雅史     | 徳島大学大学院医歯薬学研究部<br>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<br>学分野(神経内科)<br>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<br>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<br>統括診療部                 |

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。

## A. 研究目的

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

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

プリオン病は人獣共通感染症であり、牛海綿状脳症からの感染である変異型 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

## B. 研究方法

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

### 1) プリオン病

① プリオン病のサーベイランスと臨床病態：1999 年 4 月より実施されている CJD サーベイランスの結果を用いて、我が国のプリオン病の

状況を調査した(水澤、山田、ほか)。CJD サーベイランスの状況を確認するためにサーベイランス調査票の回収率を調査し、プリオン病自然歴調査である Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP) への症例登録を促進する方法を検討した(水澤)。CJD サーベイランスで検討された症例で、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討した(齊藤)。

② プリオン病の診断基準についての研究：画像診断については、MRI 拡散強調画像 (DWI) によるプリオン病の早期病変の経時的変化の定量的判定法を開発した(佐々木)。プリオン病の脳脊髄液 (CSF) 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蛋白の検出の感度の検討を行った(西田)。またプリオン病患者の 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)。プリオン病の診断精度を向上させる目的で、プリオン病の剖検体制を最適化した(高尾)。

③ プリオン病の重症度及び治療法最適化についての研究：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 プリオン病の診療ガイドライン改訂のための研究：医原性プリオン病の感染予防法確立のために、V2 プリオン病の感染に関する検討を行った(北本)。「プリオン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、分析可能であった 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ー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) プリオン病

① プリオン病のサーベイランスと臨床病態 : 1999 年 4 月より実施している CJD サーベイランス調査は、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 人をプリオン病と診断し、各病型の発生数や分布を調査分析するなど、わが国のプリオン病の発生の実態解明に寄与している。このサーベイランスに加え、2013 年よりプリオン病の治験・臨床研究を実施することを目指したオールジャパン体制でのコンソーシアムである JACOP を設立・運営しており、プリオン病と診断された患者の自然歴を調査している。JACOP への登録症例数を増やすために全国の神経内科専門医・医療機関に向けて複数回のダイレクトメールを送付するなど様々な努力をしたが、登録症例数の増加に結びついていないとは言えなかった。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<sup>®</sup>)した。その結

果、自然歴調査参加者は着実に増加し、今年度のみですでに 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 プリオン病の診断基準についての研究 : 頭部 MRI DWI を用いたプリオン病早期の客観的判定法の検討では、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。CSF 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。ヒトプリオン病の患者における孤発性プリオン病の 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。ヒトプリオン病の患者における CSF 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%であった。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。

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 TENT 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 拡散強調像で大脳皮質に局限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病のリソースは 40 例を超え、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 では早期から大脳皮質の高信号を、

T2 強調像と FLAIR 像では大脳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、高輝度となったが、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った点は、V180I 遺伝性 CJD 既報告例と合致していた。大脳皮質には広範に、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った。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。

④ プリオン病の診療ガイドライン改訂のための研究：「プリオン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った。

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、カルテ調査を行った。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 SSPE 1 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 SSPE 1 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、錐体外路徴候、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<sup>11</sup>C-CB184(ミクログリアイメージング)<sup>11</sup>C-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( $\bar{v}$ )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PML3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/ $\mu$ L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。

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 ビューワ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にした。

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ー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 関連の中樞神経病変や 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。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。フィンゴリモードは 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。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、フィンゴリモードとフマル酸は 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。

「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) プリオン病

① プリオン病のサーベイランスと臨床病態：サーベイランス事業は我が国で発症するプリオ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いことを確認した。2008年のプリオ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いため、通常的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、 TENT 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。そういった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 ヶ月は 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っ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。またミオクロヌスが目立たない点や、脳波で PSD を認めなかった点は、グリオーシスや肥性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)；①MRI DWI での大脳皮質高信  
号はグリオース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、グリオーススの出現  
や神経線維網の粗鬆化に先行する。③ミオクロ  
ームスは肥胖性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関している  
と思われた。

③ プリオン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を 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ため、この負荷を少なくとも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 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：麻疹ウイルス抗体価 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 $\geq 0.05$  という基準は SSPE においても有用であると思われる。また、CSF/血清抗体比は、CSF 抗体価と比較して、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、特に精巣での発現が高く、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の 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、ミオクロニーてんかんに関連しているため、高率にミオクロニーがみられる SSPE の病態を考える上で興味深いデータと思われる。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マ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量し、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マ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 (フィンゴリモード使用後) 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。

フィンゴリモードに起因して 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ードに起因する 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、フィンゴリモードに起因する 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ー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ード治療に起因する 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、フィンゴリモー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ード関連 PML の検討では、発症時リンパ球数が  $160/\mu\text{L}$  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ード投与中の 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、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ト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。

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マル酸関連 PML に応用が出来るかなど課題は多い。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。「SSPE 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 val<sub>129</sub>-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  $\alpha$ -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 <sup>11</sup>C-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  $\alpha$ -enolase. *Prion* 11:454-464, 2017.
- 10) Ishibashi K, Miura Y, Toyohara J, Ishii K, Ishiwata K. Comparison of imaging using  $^{11}\text{C}$ -ITMM and  $^{18}\text{F}$ -FDG for the detection of cerebellar ataxia. *J Neurol Sci* 375:97-102, 2017.
- 11) Munosue 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- $\beta$  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-human 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  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{11}\text{C}$ -methionine,  $^{11}\text{C}$ -flumazenil, and  $^{11}\text{C}$ -4DST in progressive multifocal leukoencephalopathy: a case report. *Intern Med* 56:1219-1223, 2017.
- 20) 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

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

## プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究

研究代表者 山田正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学) 教授

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

### 研究分担者

|       |  |       |                                 |
|-------|--|-------|---------------------------------|
| 水澤英洋  | 国立精神・神経医療研究センター<br>理事長                     | 高尾昌樹  | 埼玉医科大学国際医療センター<br>神経内科・脳卒中内科 教授 |
| 西田教行  | 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科<br>感染分子解析学 教授             | 坪井義夫  | 福岡大学医学部神経内科学教室<br>教授            |
| 佐々木真理 | 岩手医科大学医歯薬総合研究所<br>超高磁場 MRI 診断・病態研究部門<br>教授 | 北本哲之  | 東北大学大学院医学系研究科 教授                |
| 齊藤延人  | 東京大学医学部附属病院脳神経外科<br>教授                     | 濱口 毅  | 金沢大学附属病院神経内科 講師                 |
| 岩崎 靖  | 愛知医科大学加齢医科学研究所<br>准教授                      | 細矢光亮  | 福島県立医科大学医学部<br>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<br>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<br>教授           |

|      |   |
|------|---|
| 野村恵子 | 熊本大学医学部附属病院小児科<br>助教                              |
| 岡 明  | 東京大学大学院医学系研究科<br>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<br>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<br>室長                           |
| 西條政幸 | 国立感染症研究所ウイルス第一部<br>部長                             |
| 三浦義治 | 東京都立駒込病院脳神経内科<br>医長                               |
| 船田信顕 | 東京都立駒込病院病理科<br>非常勤医師                              |
| 雪竹基弘 | 国際医療福祉大学臨床医学研究セン<br>ター 特任准教授                      |
| 阿江竜介 | 自治医科大学地域医療学センター<br>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<br>室長                            |
| 原田雅史 | 徳島大学大学院医歯薬学研究部<br>放射線医学分野 教授                      |
| 三條伸夫 | 東京医科歯科大学大学院医歯薬学総<br>研究科脳神経病態学分野(神経内科)<br>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<br>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<br>統括診療部長                         |

## A. 研究目的

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

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

プリオン病は人獣共通感染症であり、牛海綿

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

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

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

## B. 研究方法

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

## 1) プリオン病

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

## 2) SSPE

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

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

- ② SSPE の診断基準についての研究：SSPE 群 30 名および疾患対照群 30 名を対象として、脳脊髄液 (CSF) 麻疹抗体価を EIA 法、赤血球凝集抑制法 (Hemagglutination inhibition: HI)、中和反応法 (Neutralization test: NT) で測定し、相関、感度および特異度について求め、カットオフ値について検討した(長谷川)。SSPE 患者における CSF 麻疹 IgG (EIA 価) について検討した(細矢)。
- ③ SSPE の重症度についての研究：SSPE の患者登録サイト設置に関する検討を行った(野村恵子)。
- ④ SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究：SSPE に対する疾患感受性の解明のために、SSPE 患者とその両親の家系ごとのエキソーム解析を行い、患者にホモ変異もしくは複合ヘテロ変異があり、かつ両親またはいずれかの親にヘテロ変異がある遺伝子を検索した(楠原)。

## 3) PML

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

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

#### 4) 診療ガイドラインの整備等

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

#### (倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

#### 1) プリオン病

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

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

CJD サーベイランスで検討された症例で、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討したところ、平成 30 年度の新規インシデント可能性事例が 5 件あった。このうち、4 件は当該症例の調査を行った後、委員会協議を行い、インシデント症例ではないと判断した、残り 1 例はインシデント事案と判断し、今後当該病院の訪問調査を予定している。また、これまでに 17 事例がフォローアップの対象となっている。このうち今年度末までに 10 事例の 10 年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、二次感染の発生はない。

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

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

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

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

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

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

部施設からの依頼によるものであった。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2) SSPE

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

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

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

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

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



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

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

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

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

### 3) PML

① PML のサーベイランスと臨床病態：平成 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4) 診療ガイドラインの整備等

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

### D. 考察

#### 1) プリオン病

##### ① プリオン病のサーベイランスと臨床病態：

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

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

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

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

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

し、早期診断精度の向上を達成することが期待される。

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

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

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

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

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

孤発性プリオン病患者における感染性プリオンは過去の動物実験の結果から感染性異常プリオン蛋白は中枢神経系に限局すると考えられてきたが、脳の 100 分の 1~1000 分の 1 程度の微量のプリオン活性が各種末梢臓器にも認められる。微量な活性を正確に定量的に評価するには、希釈サンプルを最低 N=8 用いて陽性率を求める必要があることがわかった。末梢臓器におけるシード活性を正確かつ定量的に評価し、患者臓器や生体サンプルの取り扱いにおける危険性を

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

## 2) SSPE

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

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

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

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

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

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

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

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

ものも含む)と昨年度に報告した *CCDC150* について変異/多型の関連解析を行うことにより、*SSPE* の新たな疾患感受性遺伝子を明らかにすることができるものと思われる。

### 3) PML

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

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

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

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

② PML の診療ガイドライン改定のための研究：PML の診断には MRI が多く用いられ、中でも FLAIR と SE 法 T2 強調像が有用とされている。PML の典型的な画像は、大脳を主体とした皮質下白質を含む白質の大小不同・癒合した不整形高信号、通常、浮腫や mass effect を示さず、白質方向の辺縁は不鮮明、造影で、通常増強されないことが多いが、一部は淡く増強効果を伴う、微小嚢胞病変 (milky way appearance) や空洞化を伴う病変もある、小脳や脳幹のテント下病変や灰白質病変を認めることがあるが、必ず白質病変を伴う。また、DWI での高信号は急性や活動性の脱髄を反映する所見と考えられ、慢性的な

MS の病変と新規 PML 病変の鑑別に役立つ。FDG やメチオニンの代謝は病変では低下している。一方で PML の治療に伴う免疫再構築 (IRIS) が生じた場合には、造影による増強効果や mass effect を伴うことが多く、深部灰白質病変や脳幹部の病変が増加する傾向が認められる。

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

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

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

#### 4) 診療ガイドラインの整備等

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

## E. 結論

### 1) プリオン病

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

した。二次感染予防リスクのある 17 事例をフォローアップしているが、これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。sCJD または分類不能の CJD と診断されている症例の中には、硬膜移植を伴わない脳外科手術歴があり、CJD-MMiK と同様の非典型的な臨床症候、病理所見、プロテアーゼ抵抗性 PrP を呈する症例が存在する。プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で頭部 MRI DWI で両側視床に高信号を認めることが CJD-MMiK の診断マーカーとなる可能性がある。プリオン病の DWI 早期病変の自動検出に関する種々の独自解析手法の一つの実行ファイルとしたソフトウェアを開発することで、プリオン病早期病変を平易に定量評価することが可能となった。本手法は、早期プリオン病の診断指標の一つとして有望と思われた。九州発症の GSS 者の臨床特徴と臨床マーカーの特徴を明らかにした。MM2 視床型 sCJD はそれ以外の sCJD と比較して、男性が多く、発症年齢が若く、罹病期間が長く、脳波上の PSD の出現頻度や頭部 MRI での高信号の頻度、CSF 14-3-3 蛋白の陽性頻度、CSF タウ蛋白の陽性頻度が低かった。両側視床の脳血流または糖代謝の低下が臨床診断マーカーとなる可能性がある。プリオン病の病理解剖と、リソース構築が継続できた。リソース構築には、多職種や多くの施設との共同体制が不可欠であり、同時にプリオン病に関して様々な医療関連職種や家族へも啓発をすることが重要である。リソース構築による研究成果も得られると同時に、新規遺伝子変異症例も確認できた。Type 1 PrP と Type 2 PrP の混在例における最終的なタイピングは、臨床所見、病理所見、PrP 遺伝子解析結果、ウエスタンブロット所見を総合的に検討して判定する必要があると思われた。dCJD と比較して、成長ホルモン製剤投与後 CJD では圧倒的に V2 プリオン感染の比率が多い。また、末梢ルートでの感染性を直接チェックすると V2 プリオンの感染成立が M1 プリオンと比較して高いことが明らかとなった。各種末梢臓器にも認められる微量なプリオンシード活性を正確に定量的に評価するには、希釈サンプルを N=8 以上用いて RT-QUIC を行い、陽性率を求める必要がある。

## 2) SSPE

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

## 3) PML

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

PML(ナタリズマブ、フィンゴリモド、フマル酸)の最新情報を収集した。

## 4) 診療ガイドラインの整備等

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

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

(主要論文のみを下に示す。発表の詳細は分担研究報告を参照のこと)

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



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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

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

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
令和元年度 総括研究報告書

## プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究

研究代表者 山田正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(脳神経内科学) 教授

**研究要旨** プリオン病、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)、進行性多巣性白質脳症(PML)について、疫学・臨床病態の解明に基づき診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの作成・整備することを目的に調査研究を実施し以下の成果を得た：(1) プリオン病：プリオン病のサーベイランス・感染予防に関する調査・研究、二次感染リスクのある症例の抽出・監視、剖検率向上のためのシステム構築等を継続した。プリオン病コンソーシアムである Japanese Consortium of Prion Disease におけるプリオン病自然歴登録を推進し、サーベイランス調査と統合することでより充実した臨床疫学調査を目指した。MRI 拡散強調画像による診断能向上、MM2 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)の診断基準案の作成、遺伝性プリオン病の一つである Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病の臨床疫学研究、硬膜移植後 CJD の頭部 MRI 拡散強調像の検討、プリオン病剖検体制の最適化、MM2 型孤発性 CJD 長期経過例の検討、致死性家族性不眠症症例の大脳皮質の異常プリオン蛋白の型の検討、パラフィン包埋組織からの異常プリオン蛋白検出法の検討を報告した。(2) SSPE：平成 30 年度に行った SSPE の全国調査の二次調査を行い、現在診療している SSPE 症例の情報を収集し検討した。特定疾患治療研究事業データを用いた疫学調査を行った。沖縄における SSPE 発生状況の解析から麻疹罹患 1,833 人に SSPE1 人の発症と推定された。SSPE に対するリバビリン治療に関する全国調査及び SSPE の患者レジストリ作成に関する研究を行った。診断最適化の観点からの SSPE 患者脳脊髄液麻疹抗体価陽性基準の検討、SSPE 疾患感受性候補遺伝子の検索を行った。(3) PML：PML サーベイランス委員会による全国疫学調査を継続した。JC ウイルスゲノム検査を介した全国サーベイランスで 13 年間に 296 名の患者を確認し、さらに病理検体の解析によって、最近の PML 発症の背景や臨床的特徴を明らかにした。PML の画像所見や臨床病理所見の検討を行なった。(4) 診療ガイドラインの整備等：「プリオン病診療ガイドライン 2020」、「SSPE 診療ガイドライン 2020」、「PML 診療ガイドライン 2020」を発刊した。

### 研究分担者

|       |  |       |                            |
|-------|--|-------|----------------------------|
| 水澤英洋  | 国立精神・神経医療研究センター<br>理事長                     | 坪井義夫  | 福岡大学医学部神経内科学教室<br>教授       |
| 西田教行  | 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科<br>感染分子解析学 教授             | 北本哲之  | 東北大学大学院医学系研究科 教授           |
| 佐々木真理 | 岩手医科大学医歯薬総合研究所<br>超高磁場 MRI 診断・病態研究部門<br>教授 | 濱口 毅  | 金沢大学附属病院脳神経内科 講師           |
| 齊藤延人  | 東京大学医学部附属病院脳神経外科<br>教授                     | 細矢光亮  | 福島県立医科大学医学部小児科学<br>講座 教授   |
| 岩崎 靖  | 愛知医科大学加齢医科学研究所<br>准教授                      | 長谷川俊史 | 山口大学大学院医学系研究科小児<br>科学講座 教授 |
| 高尾昌樹  | 埼玉医科大学国際医療センター<br>神経内科・脳卒中内科 教授            | 楠原浩一  | 産業医科大学医学部小児科学講座<br>教授      |
|       |  | 野村恵子  | 熊本大学医学部附属病院小児科<br>助教       |
|       |  | 岡 明   | 東京大学大学院医学系研究科小児科<br>学 教授   |

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

## A. 研究目的

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

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

プリオン病は人獣共通感染症であり、牛海綿状脳症からの感染である変異型 CJD (vCJD) や医原性の硬膜移植後 CJD (dCJD) 等が社会的問題になっている。有効な治療法や感染・発症予防法はなく、平均 18 ヶ月で死亡する。わが国では、2005 年に初めて vCJD が同定され (Yamada

*et al. Lancet* 2006)、また、dCJD の症例数が全世界の約 2/3 を占め、現在も発症が続いている (Nozaki, Yamada *et al. Brain* 2010)。1980 年代に硬膜移植を受けリスクが高い約 20 万人にも及ぶ患者が潜在する。本研究により診断基準・重症度分類を含む診療ガイドラインを確立することによって、本疾患の医療水準を改善し、国民の不安の軽減にも貢献する。

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

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

## B. 研究方法

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

### 1) プリオン病

① プリオン病のサーベイランスと臨床病態：1999 年 4 月より実施されている CJD サーベイランスの結果を用いて、我が国のプリオン病の状況を調査した (水澤、山田、ほか)。CJD サーベイランスの状況を確認するためにサーベイラ

ンス調査票の回収率を調査し、プリオン病自然歴調査である Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP) への症例登録を促進する方法を検討した(水澤)。CJD サーベイランスで検討された症例で、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討した(齊藤)。

② プリオン病の診断基準についての研究：画像診断については、MRI 拡散強調画像(DWI)によるプリオン病の早期病変の拡散異常域自動定量化手法の複数のモジュールを連携させ、一つのソフトウェアパッケージ化を行った(佐々木)。現在使用されている診断基準では臨床診断が困難な MM2 型 sCJD の臨床像の検討と MM2 皮質型 sCJD 診断基準案の提案を行った(山田、濱口)。Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(GSS)の集積地である九州の臨床疫学調査を行った(坪井)。dCJD の頭部 MRI DWI 像の検討を行った(山田)。プリオン病の診断精度を向上させる目的で、プリオン病の剖検体制を最適化した(高尾)。

③ プリオン病の重症度及び治療法最適化についての研究：精神症状で発症し、急速進行性の認知機能障害を呈した 40 歳代発症の MM1 孤発性 CJD の長期経過例の検討を行った(岩崎)。

④ プリオン病の診療ガイドライン改訂のための研究：致死性家族性不眠症(FFI)症例の大脳皮質で典型的な海綿状変化を呈し免疫染色でシナプス型の異常プリオン蛋白質を呈する部位の異常プリオン蛋白の型を検討した(北本)。プリオン病患者の全身臓器の異常プリオン蛋白の分布と活性を定量的に評価するために、パラフィン包埋組織からのプリオン検出法の基礎検討を行った(西田)。

## 2) SSPE

① SSPE のサーベイランスと臨床病態：平成 30 年度に行った SSPE の全国調査で患者を現在診療していると回答のあった 55 施設に郵送による二次調査を実施した(岡、細矢、鈴木保宏、遠藤)。特定疾患治療研究事業データについて、厚生労働省に毎年申請した(砂川)。SSPE 発症が多いことが示唆されている沖縄において SSPE 発症者の検討を行った(砂川)。

② SSPE の診断基準についての研究：トルコ共和国で SSPE の診断に使用されている Medizinische Labordiagnostika AG (Euroimmun,

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

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

④ SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究：平成 30 年度に抽出した SSPE に対する疾患感受性候補遺伝子についてフィリンピン人 SSPE 症例 60 名で検討を行った(楠原)。

## 3) PML

① PML のサーベイランスと臨床病態：我が国で PML が疑われた全症例の登録を目標とした PML サーベイランス委員会を令和元年度は 3 回開催した(三浦、山田、水澤、西條、船田、雪竹、阿江、鈴木忠樹、原田、三條、野村恭一、高橋和也、濱口、中道、高橋健太、岸田、奴久妻)。PML サーベイランス委員会の登録データを検討し、我が国の PML の疫学的特徴を検討した(阿江)。PML の診断においては CSF を用いた JC ウイルス(JCV)ゲノム DNA の PCR 検査が有用である。国立感染症研究所において迅速性および定量性、信頼性において優れた定量的リアルタイム PCR 検査系を確立し、JCV 検査を介したわが国の PML のサーベイランスを行い、平成 19～令和元年度のデータを集積した(西條)。さらに、病理組織検査によって PML と診断された症例を集

積、解析した(鈴木忠樹)。

② PMLの診療ガイドライン改訂のための研究：  
PML サーベイランスで収集された MRI 画像や PET 検査を用いて PML 症例の画像所見の特徴を検討した(原田)。フィンゴリモド (FTY) 関連 PML のわが国での発症例報告後の多発性硬化症 (MS) 患者の治療薬選択の推移について検討を行なった(高橋和也)。脳脊髄液中の JCV DNA 陽性であるが頭部 MRI で病変を認めなかった症例の剖検脳の検討を行った(三條)。診療ガイドライン改訂のために、2018 年 11 月から 2019 年 10 月に報告された PML 診療に関する論文について、特にナタリズマブやフィンゴリモドといった疾患修飾療法関連 PML に注目して解析した(雪竹)。

#### 4) 診療ガイドラインの整備等

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

##### (倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

#### 1) プリオン病

① プリオン病のサーベイランスと臨床病態：  
1999 年 4 月より実施している CJD サーベイランス調査は、2020 年 2 月現在 7,483 件の登録を得、3,755 人をプリオン病と診断し、各病型の発生数や分布を調査分析するなど、わが国のプリオン病の発生の実態解明に寄与している。このサーベイランスに加え、2013 年よりプリオン病の治験・臨床研究を実施することを目指したオールジャパン体制でのコンソーシアムである JACOP を設立・運営しており、プリオン病と診断された患者の自然歴を調査している。JACOP への登録症例数を増やすために全国の神経内科専門医・医療機関に向けて複数回のダイレクトメールを送付するなど様々な努力をしたが、登録症例数の増加に結びついていないと言えなかった。2017 年 4 月から患者登録であるサーベイ

ランス登録時に自然歴調査研究について主治医から説明をして同意取得をしてもらう方式に変更した。自然歴調査は、定期的な研究事務局 CRC からの主治医・患者家族への電話調査と主治医による診察を実施している。さらに、主治医の労力を軽減するために、複数の調査票を共通化・電子化(エクセル®)した。その結果、自然歴調査参加者は着実に増加し、2020 年 3 月までに 1,000 名を超えている。サーベイランス委員会での紙資料を減量するため、また今後の調査票の電子化データベースに役立てるために、クラウド上に調査票を蓄積し、サーベイランス委員会をペーパーレスで行う取り組みをし、2019 年 2 月からの委員会はペーパーレスで施行している。

CJD サーベイランスで検討された症例で、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討したところ、令和元年度は新規のインシデント事案が 1 件あり、現地調査を行った。この例は CJD 発症後に、慢性硬膜下血腫の手術を行った事例で、当該病院に関して手術器具の滅菌条件の確認を行い、感染予防ガイドラインに準拠していない箇所を認めた。従って、本事例は、インシデント事例と判断し、当該病院の訪問調査を行った。継続して、フォローアップ支援の対応中である。また、その他に 2 例についてインシデントの可能性について検討を行った。1 例目は、CJD 疑い患者に対して、発症 11 か月前に、正常圧水頭症疑いで VP シャント術が行われた事案に関して、協議した。当該手術の手術機器の滅菌条件を確認すると、ほとんどすべて感染予防ガイドラインに準拠されていることが確認された。一つだけ、バーホールエコーのみ、ガイドラインに準拠しない条件で滅菌されていたが、当該手術で使用していないことが確認された。以上より、本事案は、インシデント事案ではないと判断された。もう 1 例は、1980 年台に、髄膜腫手術に対して、Lyodura が使用された症例で、最近、髄膜腫が再発したために、手術を行う予定で、問い合わせがあった事案が協議された。当初、オートクレーブ滅菌出来ない、CUSA を使用して、腫瘍吸引する予定であった。しかし、本症例は、他の病院に移り、CUSA を使用せず、腫瘍摘出術を行った。出血量が多く、輸血を行ったが、神経所見は改善して独歩退院をする事ができた。

② プリオン病の診断基準についての研究：頭部 MRI DWI を用いたプリオン病早期の客観的判定法の検討では、拡散異常域自動量化手法の種々の画像処理法のパイプラインを単一実行ファイルにコンパイルしたソフトウェアを開発することで、プリオン病早期病変およびその経時変化を高精度かつ平易に安定して定量評価することが可能となった。

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

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

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

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

令和元年度に 9 例の剖検が追加され、凍結脳組織を含めたプリオン病のリソースは 67 例となった。このリソースを用いて 3 編の英文論文を報告した。病理診断の技術的な面は、抗プリオン抗体 3F4(109-112)と 12F10 抗体(144-152)をルーチンで行うことを継続し、病理標本の質的な面も安定して準備できるようになった。療養型施設等からも病理解剖同意を取得できるようになった。ご遺体の搬送による病理解剖は、静岡、茨城からの依頼も増加し、すでに、今後、搬送を行って病理解剖を担当することが決定した施設もある。昨年度報告した、網膜の採取もほぼ全例で施行できるようになった。

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

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

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

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

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



## 2) SSPE

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

特定疾患治療研究事業のもとでの医療受給者

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

沖縄県内で把握出来ている SSPE 患者(1994~2005 年発症)15 名のうち、麻疹罹患年が分かっている 14 名について、1986~2005 年 10 年間全体の推計麻疹患者数 63,108 名(95%信頼区間 18,754~111,915 名)のうち、流行時(年)である 1990 年の流行では 16,500 人の推計麻疹患者数に対して SSPE の発症が 9 人(麻疹 1,833 人に SSPE 1 人の発症)、1993 年の流行では同様に麻疹 12,000 人に SSPE 1 人の発症と分析された。

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

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

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

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

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

れた複合ヘテロ変異を構成する 3 つの変異は認めなかった。

### 3) PML

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

PML として登録された 77 例のうち、男が 38 例(49%)、女が 39 例(51%)だった。発病年齢の平均(中央値)は 60 歳(63 歳)だった。発病者の年次推移を観察すると、発病者は 2018 年が 24 例(31%)で最も多く、2016 年の 16 例(21%)、2017 年の 14 例(18%)、2019 年の 13 例(17%)が続いた。発病者の居住地を都道府県別に集計すると、最も発病者が多かったのは東京都の 10 例(13%)だった。神奈川県、千葉県、大阪府、北海道の 6 例(8%)、千葉県の 3 例(8%)が続いた。診断の確実度は、プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班の診断基準に基づく診断の確実度は、

確実例が69例(90%)、ほぼ確実例が4例(5%)、疑い例が4例(5%)だった。確実例とほぼ確実例で90%以上を占めていた。脳生検は29例(38%)で、剖検は9例(12%)で施行されていた。PML発病者の基礎疾患は、HIV感染症が9例(12%)、血液疾患が27例(35%)、多発性硬化症が4例(5%)、膠原病が17例(23%)、人工透析が11例(14%)、固形がんが10例(13%)、臓器移植7例(9%)だった。免疫不全を来すその他の疾患は9例(12%)に認めた。血液疾患のうち、15例(血液疾患全体の56%)が悪性リンパ腫であった。また多発性硬化症を基礎疾患に持つ4例全てにFingolimodが投与されていたが、Natalizumabを投与されていた症例はなかった。免疫不全を来すその他の疾患では、特発性CD4陽性リンパ球減少症を4例(その他の疾患全体の44%)に認めた。

平成19年4月から令和元年12月現在までに、2,344件の脳脊髄液(CSF)中JCVのPCR検査を実施した。被検者1,785名のうち296名のCSFにおいてJCV-DNAを検出した。また、平成28年4月より、検査受付時に主治医に対して本研究班のPML疑い症例登録について説明し、PMLサーベイランス委員会に主治医の連絡先を転送している。登録開始から令和元年12月現在までに、370名以上の主治医の情報を同委員会に転送し、本研究班におけるPMLサーベイランスを支援した。平成31年1月から令和元年12月までの1年間においては、242件の検査を実施し、90検体(陽性後のフォローアップ検査を含む)においてJCV-DNAを検出した。同期間において当検査を実施した被検者126名のうち、42名がCSF-JCV陽性を呈し、新規陽性者として確認された。また、22名の陽性者においては、民間検査会社でのCSF中JCV検査が実施されていたが、9例がJCV陰性と判定されており、研究分担者所属施設(国立感染症研究所)での超高感度検査によってJCV陽性であることが判明した。平成31年1月から令和元年12月における1年間の実験室サーベイランスにおいて確認されたCSF-JCV陽性者42名の臨床情報を解析した。陽性者の年齢の中央値は69歳であり、男性が約40%(17名)であった。陽性者42名の基礎疾患の内訳は、①血液腫瘍系疾患11名(悪性リンパ腫、白血病等)、②HIV感染症3名、③自己免疫疾患13名(SLE、関節リウマチ等)、④その他(腎移植、

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

臨床的にPMLが疑われ国立感染症感染病理部に解析依頼のあった生検脳あるいは剖検脳のホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)検体あるいは凍結検体で、1988年から2019年12月までの全135例について、FFPE検体の未染標本からHE染色、特殊染色にて形態学的解析を行い、免疫組織化学にてJCVタンパク質の発現を確認した。またFFPE切片あるいは脳凍結検体より核酸を抽出して、JCVゲノムについて組織からのリアルタイムPCRにてコピー数の定量を行った。全135症例中、83例でPMLと確定された。2019年は20例の検索依頼があり、13例でPMLと確定された。2019年の20例については、脳生検検体からの解析が17例、剖検検体からの解析が3例で、PML確定時の年齢は平均64.1歳であり、基礎疾患として血液系悪性腫瘍が6例、腎移植後が2例、ANCA関連血管炎、自己免疫性溶血性貧血、無ガンマグロブリン血症、サルコイドーシス、腎癌が1例に認められたが、多発性硬化症でのnatalizumabあるいはfingolimod使用症例は認めなかった。また、脳の組織学的検索でPMLの確定に至った症例の中には、脳組織採取前の脳脊髄液からのリアルタイムPCR検索において、JCVゲノムが検出限界以下であったものも含まれていた。なお2019年は、検索依頼20例全例でPML症例登録システムへの登録協力が得られた。

② PMLの診療ガイドライン改訂のための研究: これまで徳島大学病院で経験した5症例を中心に、サーベイランスにおける確定症例も追加してMRIおよびPET所見についての解析を行った。古典的なPML症例では、テント上の白質に異常信号を認め、少数の症例で小脳に異常信号を認めた。非造影灌流MRIであるASL法では、辺縁に高信号を認めた。FDG-PETでは、病変の低集積を認め、メチオニン-PETでも低集積が認められた。経時的な画像所見の変化では、拡散強調像やFLAIRで皮質下白質から深部白質を中心に高信号を認め、次第に拡大や移動しながら、経時的に信号の緩徐な低下を認めた。信号低下

に伴って、脳実質の萎縮傾向が増強した。造影では、ほとんど増強効果を認めないか、辺縁の淡い増強を認めた。免疫再構築症候群 (IRIS) における非典型的な PML 症例では、小脳や基底核での異常信号の頻度が高く、造影による増強効果や浮腫の増強による圧迫所見が特徴と考えられた。大脳や小脳における点状の FLAIR 高信号である punched out lesion も特徴的所見と考えられたが、PML 以外でも類似の所見を呈することがある。

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

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

ナタリズマブ関連 PML に関しては 2019 年 8 月 30 日現在、全世界で約 202,300 名に投与されており、825 名の PML の発生 (MS : 822、クローン病 : 3) が認められる。本邦でも 2 例の発症を認める。有病率は 4.08/1000 患者であり、死亡率は 24.0% である。また、ナタリズマブ関連 PML に関しては血漿交換による治療の効果に疑問を呈する報告も出てきている。フィンゴリモドは 2019 年 8 月 31 日現在、全世界で約 293,400 名に投与されており、30 名の PML の発生が認められる。有病率は 0.102/1000 患者であり、死亡率は 10.0% (3/30) である。フィンゴリモド関連 PML に関しては国内で 4 名の発生があることが重要である。フマル酸は 2019 年 6 月 26 日現在、全世界で約 415,000 名に投与されている。PML は海外において本年も MS 患者に 1 名新たに発生し、計 21 名の PML 発生 (MS : 7 名、乾癬 : 14 名) となった。また本年、上記とは別に連続してリンパ球数が 800 を下回ることがなかったフマル酸関連 PML の MS 患者の報告があった。治療に関しては、免疫チェックポイント阻害薬 (PD-1 阻害薬) であるペムブロリズマブ (適応は悪性黒色腫、進行・再発の非小細胞肺癌など) による PML 治療の報告がでた。対象は PML 8 例 (CLL 2 名、HIV 2 名、ホジキンリンパ腫 1 名、非ホジキンリンパ腫 1 名、特発性リンパ球減少症 2 名) で、5 例において臨床症状の改善や停止、および脳脊髄液内 JCV ウイルス量の減少を認めた。同じ免疫チェックポイント阻害薬 (PD-1 阻害薬) のニボルバムに関しては、PML 発症および治療の可能性を論じる報告があった。

#### 4) 診療ガイドラインの整備等

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

## D. 考察

### 1) プリオン病

① プリオン病のサーベイランスと臨床病態：プリオン病サーベイランス事業ではわが国で発症するプリオン病の悉皆調査を理想としているが、調査書の記載を事務局から依頼して主治医から返送される返書率が低いことが近年問題となっている。さらに剖検率も低く、その原因の一つに、患者が転院を繰り返し、追跡が困難となっている現状が考えられる。サーベイランスと自然歴調査の連携によって、自然歴調査の登録症例数が増加した。さらに、転院などによる研究の中断を防ぐ工夫を行う必要がある。電子化した情報を研究に活用し、データの訂正などを簡便に可能とするためにデータベースの構築作業を行っているが、今までの紙ペースの調査票の電子化も重要な課題となっている。

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

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

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

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

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

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

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

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

③ プリオン病の重症度及び治療法最適化についての研究：発症初期の神経所見は典型的な古典型 CJD の臨床像を呈したが、無動性無言状態に至ってからは長期経過を呈した。病理学的に終末期の中枢性呼吸不全の責任病変を指摘することは困難だった。大脳新皮質や線条体、小脳皮質は高度の変性を示したが、固有海馬や淡蒼球、視床外側核は比較的保たれ、長期経過にもかかわらず病変は系統変性像を維持していた。大脳白質病変や錐体路変性を伴う本邦に多い全脳型 (panencephalopathic-type) の病理像を示した。灰白質には広範に PrP 沈着を認め、異常 PrP に対する神経細胞変性や病変の進展に対して抵抗性を呈する部位と、脆弱性を呈する部位、灰白

質病変による二次変性を呈する部位があることが示唆された。

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

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

## 2) SSPE

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

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

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

我が国のSSPE発症率は、最近の海外の報告にはほぼ匹敵、あるいはそれよりも高い発生頻度となる結果である。流行ごとに発生頻度が異なっている要因の分析が必要である一方、制限について十分考慮する必要がある。すなわち、分母となる麻疹患者数推計精度について、麻疹患者報告はあくまで臨床診断であること、推計の元となる麻疹患者数報告が保健所ごとであること、幾つかの年次では推定の近似が良くないこと(信頼下限が定点報告数より低く推定されている部分がある)について、さらに検討を行う必要がある。

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

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

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

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

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

### 3) PML

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

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

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

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

本サーベイランスは PML 患者数の規模が限られる反面、詳細な臨床情報をリアルタイムで収集することができるという利点を有する。また、PML 患者だけでなく被検者全体の情報が集積されるため、基礎疾患や性別といった様々な角度から PML 発生の背景を解析することが可能である。令和元年度の本実験室サーベイランスにおいては、平成 28 年度に導入した超高感度 PCR 検査を継続した。一般的な CSF-JCV の PCR 検査 (検出下限値 200 コピー/mL) と比較した場合、本検査は下限値 10 コピー/mL までの JCV-DNA を検出することが可能である。超高感度検査の導入前の平成 27 年度までは被検者に占める陽性者の割合が 15% 程度であったが、平成 28 年度以降は約 30% を占めている。令和元年度における陽性者の割合も同程度であり、より多く



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

国立感染症研究所感染病理部で病理学的に検

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

② PML の診療ガイドライン改定のための研究 : 今回の検討から、PML の画像所見として下記のようにまとめることができる。MRI での FLAIR と T2 強調像に加えて DWI や ASL も特徴的所見を呈する。古典的 PML の画像所見は次に述べる通りである。大脳を主体とした皮質下白質を含む白質の大小不同・癒合した不整形高信号である。通常、浮腫や mass effect を示さず、白質方向の辺縁は不鮮明。造影で、通常増強されないことが多いが、一部は淡く増強効果を伴う。微小嚢胞病変 (milky way appearance) や空洞化を伴う病変もある。小脳や脳幹のテント下病変や灰白質病変を認めることがあるが、必ず白質病変を伴う。また、DWI での高信号は急性や活動性の脱髄を反映する所見と考えられ、慢性的な多発性硬化症の病変と新規 PML 病変の鑑別に役立つ。FDG やメチオニンの代謝は病変では低下している。生物由来製品や IRIS に伴う PML の場合には、造影による増強効果や mass effect を伴うことが多く、深部灰白質病変や脳幹部の病変が増加する傾向が認められる。

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

ある。

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

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

#### 4) 診療ガイドラインの整備等

3 対象疾患それぞれの「診療ガイドライン 2020」を発刊した。

### E. 結論

#### 1) プリオン病

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

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

プリオン病の DWI 早期病変の自動検出に関する種々の独自解析手法や公開ツールを汎用パッケージ化することで、プリオン病早期病変を平易に定量評価することが可能となった。本手法は、早期プリオン病の診断基準の均てん化法として有望と思われた。

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

九州発症の GSS 者の臨床特徴と臨床マーカー

の特徴を明らかにした。

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

最終年度も、プリオン病の病理解剖と、リソース構築が継続し、永続性も担保できてきた。リソース構築には、多職種や多くの施設との共同体制が不可欠であり、同時にプリオン病に関して様々な医療関連職種や家族へも啓発をすることが重要である。

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

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

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

#### 2) SSPE

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

SSPE 疫学研究において個人票のデータは有用であり、今後も情報の把握を行う方針であり、診療や家族支援等の基礎データとして、入力率の更なる向上に向けたポイントの明確化と分析の継続が重要である。沖縄県の SSPE 発症割合は本研究における暫定情報として麻疹罹患 1,833 人に SSPE1 人の発症と推定された。

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

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

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

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

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

### 3) PML

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

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

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

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

古典的な PML と非典型的な PML の画像所見

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

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

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

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

### 4) 診療ガイドラインの整備等

3 対象疾患それぞれの「診療ガイドライン 2020」を発刊した。

## F. 健康危険情報

1. 通報日時：令和元年 5 月 15 日

2. 通報者：山田正仁（「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究」研究代表者）

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

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

### G. 研究発表

(主要論文のみを下に示す。発表の詳細は分担研究報告を参照のこと)

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

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



# プリオン病診療ガイドライン 2020

厚生労働科学研究費補助金 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

研究代表者 山 田 正 仁

厚生労働行政推進調査事業費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
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

研究代表者 水 澤 英 洋





## 発行にあたって

このたび、厚生労働科学研究費補助金 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』並びに厚生労働行政推進調査事業費補助金 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』では、『プリオン病診療ガイドライン 2020』を発行する運びとなりました。両研究班は協力してプリオン病の疫学・臨床病態解明、診断や治療の最適化、感染予防等の調査研究を行い、さらに国立研究開発法人・日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業のプリオン病関連研究班との連携によってプリオン病の発症機序や分子病態の解明に基づく新たな診断法や治療法の開発に貢献し、プリオン病を克服することを使命としております。その重要な活動の1つに最新の診療ガイドラインの作成と提供があります。本ガイドラインはプリオン病を専門としない一般医師向けにプリオン病に関する最新の情報を提供し、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おります。2020年版は、2017年発行の『プリオン病診療ガイドライン 2017』をアップデートしCQ形式で作成されました。

本ガイドラインは、『プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班』のプリオン分科会及び『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』のメンバーによって原案が執筆され、両研究班全体による検討に基づき改訂を繰り返しました。さらに、広くパブリックコメントを求め、また、患者支援団体であるヤコブ病サポートネットワークおよび全国プリオン病患者・家族の会からご意見をいただき、必要な改訂を加えた後、関連学会である日本神経学会および日本神経感染症学会による承認を得て、発刊に至りました。関係各位のご尽力に心より感謝いたします。

プリオン病の臨床においては、患者さんの診療ばかりでなく感染予防も重要です。感染予防については『プリオン病感染防御ガイドライン（2008年版）』がありましたが、2020年には『プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班』によって『プリオン病感染予防ガイドライン 2020』が発刊されます。本診療ガイドラインは、2017年版の診療ガイドラインと同様に、診療面に特化した内容になっております。

本ガイドラインは、プリオン病診療に関する最新の情報をなるべく分かりやすくコンパクトに盛り込むという編集方針のもとに作成されました。プリオン病は難病中の難病で、現在、有効性が証明された根本的治療法はありませんが、1日も早く有効な治療法が確立されることを目指して、病態解明や早期診断法・治療法開発のための研究や、新規治療薬の治験を念頭においたプリオン病自然歴調査研究（JACOP）が進行しております。

本ガイドラインは小冊子として、また研究班ホームページ（<http://prion.umin.jp/index.html>）上に公表されます。本ガイドラインをプリオン病の診療に携わる諸先生方のご診療に役立てていただければ誠に幸いに存じます。

2020年3月

厚生労働科学研究費補助金 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  
研究代表者 山田正仁  
(金沢大学)

厚生労働行政推進調査事業費補助金 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  
研究代表者 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)

## 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

研究代表者 山田 正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（脳神経内科学）

研究分担者 [プリオン分科会]

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  
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  
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  
齊藤 延人 東京大学医学部附属病院脳神経外科  
岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所  
高尾 昌樹 埼玉医科大学国際医療センター脳神経内科・脳卒中内科  
坪井 義夫 福岡大学医学部脳神経内科学教室  
北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野  
濱口 毅 金沢大学附属病院脳神経内科

[SSPE 分科会]

細矢 光亮 福島県立医科大学医学部小児科学講座  
長谷川俊史 山口大学大学院医学系研究科小児科学講座  
楠原 浩一 産業医科大学医学部小児科学講座  
野村 恵子 熊本大学病院小児科  
岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学  
遠藤 文香 岡山大学病院小児神経科  
鈴木 保宏 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター小児神経科  
砂川 富正 国立感染症研究所感染症疫学センター

[PML 分科会]

西條 政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部  
三浦 義治 東京都立駒込病院脳神経内科  
船田 顕信 東京都立駒込病院病理科  
雪竹 基弘 国際医療福祉大学臨床医学研修センター  
阿江 竜介 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生部門  
鈴木 忠樹 国立感染症研究所感染病理部  
原田 雅史 徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線診断科  
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（脳神経内科）  
野村 恭一 埼玉医科大学総合医療センター神経内科  
高橋 和也 独立行政法人国立病院機構医王病院統括診療部

研究協力者 [PML 分科会]

中道 一生 国立感染症研究所ウイルス第一部第三室  
高橋 健太 国立感染症研究所感染病理部第四室  
岸田 修二 成田富里徳洲会病院脳神経内科  
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  
長嶋 和郎 北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野  
奴久妻聡一 神戸市環境保健研究所感染症部

## 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 | 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター                            |
| 研究分担者 | 山田 正仁 | 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（脳神経内科学）                    |
|       | 齊藤 延人 | 東京大学医学部附属病院脳神経外科                                   |
|       | 北本 哲之 | 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野                               |
|       | 中村 好一 | 自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門                              |
|       | 金谷 泰宏 | 東海大学医学部基盤診療学系臨床学理学                                 |
|       | 原田 雅史 | 徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線診断科                               |
|       | 佐藤 克也 | 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野<br>（脳神経内科学）           |
|       | 村山 繁雄 | 東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・<br>高齢者ブレインバンク（神経病理） |
|       | 太組 一朗 | 聖マリアンナ医科大学脳神経外科                                    |
|       | 佐々木秀直 | 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室                        |
|       | 青木 正志 | 東北大学大学院医学系研究科神経内科学                                 |
|       | 小野寺 理 | 新潟大学脳研究所神経内科学                                      |
|       | 三條 伸夫 | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学（脳神経内科）                   |
|       | 村井 弘之 | 国際医療福祉大学医学部脳神経内科学                                  |
|       | 塚本 忠  | 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院<br>脳神経内科・医療連携福祉部         |
|       | 田中 章景 | 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学                          |
|       | 道勇 学  | 愛知医科大学内科学講座神経内科                                    |
|       | 望月 秀樹 | 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学                                 |
|       | 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                             |
|       | 松下 拓也 | 九州大学病院神経内科   |
| 研究協力者 | 黒岩 義之 | 財務省診療所   |
|       | 高橋 良輔 | 京都大学医学研究科臨床神経学                                     |
|       | 田村智英子 | FMC 東京クリニック医療情報・遺伝カウンセリング部                         |

## プリオン病診療ガイドライン 2020 執筆担当者一覧

|       |  |
|-------|--|
| 岩崎 靖  | 愛知医科大学加齢医科学研究所                             |
| 塚本 忠  | 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院<br>脳神経内科・医療連携福祉部 |
| 北本 哲之 | 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野                       |
| 佐藤 克也 | 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野<br>（脳神経内科学）   |
| 三條 伸夫 | 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学（脳神経内科）           |
| 濱口 毅  | 金沢大学附属病院脳神経内科                              |
| 村井 弘之 | 国際医療福祉大学医学部脳神経内科学                          |
| 坪井 義夫 | 福岡大学医学部脳神経内科学教室                            |
| 田村智英子 | FMC 東京クリニック医療情報・遺伝カウンセリング部                 |
| 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                    |
| 山田 正仁 | 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（脳神経内科学）            |



# 目 次

|   |     |
|---|-----|
| 発行にあたって   | i   |
| 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                        | ii  |
| 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                       | iii |
| プリオン病診療ガイドライン 2020 執筆担当者一覧                        | iii |
| ガイドライン作成の目的と方法                                    | 1   |
| CQ 1. プリオン病の概説                                    |     |
| CQ 1-1. プリオン病とはどのような疾患か?                          | 4   |
| CQ 1-2. プリオン病をどのように診療するか?                         | 7   |
| CQ 2. プリオン病の病型                                    |     |
| CQ 2-1. 孤発性プリオン病とはどのような疾患か?                       | 9   |
| CQ 2-2. 遺伝性プリオン病とはどのような疾患か?                       | 13  |
| CQ 2-3. 獲得性プリオン病とはどのような疾患か?                       | 16  |
| CQ 3. プリオン病の診断                                    |     |
| CQ 3-1. 孤発性プリオン病はどのように診断するか?                      | 17  |
| CQ 3-2. 遺伝性プリオン病はどのように診断するか?                      | 21  |
| CQ 3-3. 獲得性プリオン病はどのように診断するか?                      | 25  |
| CQ 4. プリオン病の重症度分類                                 |     |
| CQ 4-1. プリオン病の重症度はどのように評価するか?                     | 29  |
| CQ 5. プリオン病の治療                                    |     |
| CQ 5-1. プリオン病はどのように治療するか?                         | 32  |
| CQ 6. プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援                      |     |
| CQ 6-1. プリオン病の患者・家族の心理的、社会的問題に対して<br>どのような支援を行うか? | 34  |
| CQ 7. プリオン病の感染予防                                  |     |
| CQ 7-1. プリオン病の感染予防法にはどのようなものがあるか?                 | 38  |
| CQ 8. プリオン病の診療支援                                  |     |
| CQ 8-1. プリオン病の診療支援にはどのようなものがあるか?                  | 39  |
| 略語集   | 42  |



# ガイドライン作成の目的と方法

## 1. 本ガイドライン作成の目的と対象

厚生労働科学研究費補助金 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」および厚生労働行政推進調査事業費補助金 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」は、プリオン病の疫学、感染リスク、臨床、検査、病理・病態、治療・療養状況等を調査研究し、早期診断を可能にする診断マーカーや診断基準、病態評価マーカー・重症度基準、最適な治療・ケア、感染予防法等のエビデンスを確立し、それらを踏まえた診療ガイドラインや感染予防ガイドライン等を作成することによって、プリオン病の診療、予防、克服へ向けた研究に貢献することを使命としている。

プリオン病は進行性で致死的な神経変性疾患である。近年、画像検査や脳脊髄液検査等によるプリオン病の診断技術は著しく進歩してきた。ヒトのプリオン病の一部は感染因子プリオンがヒトあるいは動物から伝播することによって発症するので、プリオン病の正確な早期診断は患者からの2次感染予防のためにも重要である。治療に関しては現時点では有効性が確立した治療法はないが、基礎研究では様々な候補薬物が見出され、今後の臨床試験に向けた取り組みが進展している。

この「プリオン病診療ガイドライン 2020」は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ものである。本症の診断および治療に関するガイドラインが普及することにより、本症が早期に診断され、患者がより早く最適な診療を受けることができる機会が増えることを期待する。

## 2. 本ガイドライン作成の経緯と作成方法

本ガイドラインは「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」と「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」の両班の研究代表者、研究分担者、研究協力者が共同で作成した[班員名簿(ii~iiiページ参照)]。具体的な作成の経緯としては、まず、プリオン病関係班によるプリオン病関係班連絡会議(平成29年10月21日、Melbourne, Australia)にて、「プリオン病診療ガイドライン2017」を改訂し、「プリオン病診療ガイドライン2020」をクリニカルクエスチョン(CQ)形式で作成することを決定した。次に、平成29年度両研究班合同の研究報告会(平成30年1月15日、東京)時の研究者会議にて、「プリオン病診療ガイドライン2020」の構成、ガイドライン作成の方法や手順(編集の方針等)について基本的な合意を得て、CQ形式で作成することを確認した。その後、両研究班合同の編集委員会で問題点を討議しながら編集作業を行った。具体的なガイドラインの作成方法・手順は以下の通りである。

### (1) 本診療ガイドラインの構成と原案執筆担当者

|                                      |
|--------------------------------------|
| ガイドライン作成の目的と方法(山田正仁/水澤英洋)            |
| CQ 1. プリオン病の概説                       |
| CQ 1-1. プリオン病とはどのような疾患か?(山田正仁/水澤英洋)  |
| CQ 1-2. プリオン病をどのように診療するか?(山田正仁/水澤英洋) |
| CQ 2. プリオン病の病型                       |
| CQ 2-1. 孤発性プリオン病とはどのような疾患か?(岩崎 靖)    |
| CQ 2-2. 遺伝性プリオン病とはどのような疾患か?(塚本 忠)    |
| CQ 2-3. 獲得性プリオン病とはどのような疾患か?(北本哲之)    |
| CQ 3. プリオン病の診断                       |
| CQ 3-1. 孤発性プリオン病はどのように診断するか?(佐藤克也)   |
| CQ 3-2. 遺伝性プリオン病はどのように診断するか?(三條伸夫)   |
| CQ 3-3. 獲得性プリオン病はどのように診断するか?(浜口 毅)   |

- CQ 4. プリオン病の重症度分類  
CQ 4-1. プリオン病の重症度はどのように評価するか？(村井弘之)
- CQ 5. プリオン病の治療  
CQ 5-1. プリオン病はどのように治療するか？(坪井義夫)
- CQ 6. プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援  
CQ 6-1. プリオン病の患者・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？(田村智英子)
- CQ 7. プリオン病の感染予防  
CQ 7-1. プリオン病の感染予防法にはどのようなものがあるか？(研究班事務局)
- CQ 8. プリオン病の診療支援  
CQ 8-1. プリオン病の診療支援にはどのようなものがあるか？(研究班事務局)
- 略語集(研究班事務局)

## (2) 作成手順

- 1) 原案執筆担当者は原案となる初稿を作成した(2018年8月)。
- 2) 研究班事務局は、すべての原稿をまとめて、それを両研究班関係者全員に原稿を閲覧し、意見を求めた(2018年8月)。
- 3) 研究班事務局は、寄せられた意見を原案執筆者に送付し、原稿の検討・改訂を依頼した(2018年9月)。
- 4) 研究班事務局は、改訂した原稿をまとめて、それを両研究班関係者全員に原稿を閲覧し、再度、意見を求めた(2018年11月)。
- 5) 研究班事務局は、再度、寄せられた意見を原案執筆者に送付し、原稿の検討・改訂を依頼した(2018年12月)。
- 6) 研究班事務局は、すべての改訂原稿をまとめ(暫定版)、暫定版をホームページで公開し、広くパブリックコメントを求めた(2019年2月)。患者支援団体であるヤコブ病サポートネットワークおよび全国プリオン病患者・家族の会からも、意見を求めた(2019年3月)。
- 7) 研究班事務局は、パブリックコメントおよび患者支援団体より寄せられた意見に基づき必要な改訂を加え、関連学会である日本神経学会および日本神経感染症学会による承認を求めた(2019年4月)。両学会からの改訂意見に基づき、改訂し最終版を作成し、両学会の承認を得た(日本神経学会 2019年7月、日本神経感染症学会 2020年1月)。
- 8) 承認を得たものを完成版とし、冊子体及びホームページ等で公開した(2020年3月)。

## (3) 原案作成のために文献検索を行った電子的データベースと検索対象期間

Medlineを用いて2018年7月3日までの文献が検索された。

## 3. 本ガイドラインに使用するエビデンスレベル、推奨グレード

診療ガイドラインでは、治療の項において、下記に示す「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」<sup>1</sup>によるエビデンスレベル、推奨グレードを使用する。

### 推奨の強さの記載方法

1. 推奨の強さ:強く推奨する
2. 推奨の強さ:弱く推奨する(提案する)  
(推奨の強さ「なし」:明確な推奨ができない)



#### 推奨決定のための、アウトカム全般のエビデンスの強さ

|           |                                |
|-----------|--------------------------------|
| A(強い):    | 効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある      |
| B(中程度):   | 効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある    |
| C(弱い):    | 効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である |
| D(非常に弱い): | 効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない   |

#### 推奨文の記載方法

推奨文は、推奨の強さと、エビデンスの確実性(強さ)を併記する。

文例:

- 1) 患者 P に対して治療 I を行うことを強く推奨する(推奨の強さ 1、エビデンスの確実性 A)
- 2) 患者 P に対して治療 I を行うことを条件付きで推奨する(推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)
- 3) 患者 P に対して治療 I を行わないことを提案する(推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 D)
- 4) 患者 P に対して治療 I を行わないことを強く推奨する(推奨の強さ 1、エビデンスの確実性 B)

## 4. 本ガイドライン作成上の問題点とその対応

### (1) 本ガイドラインにおける CQ 形式の採用について

本疾患については、エビデンスレベルの高い研究に乏しいため、本来の意味で CQ を設定することが困難であり、実質的にはバックグラウンドクエスチョン(BQ)に相当するものがほとんどとなるが、『プリオン病診療ガイドライン 2017』に対する日本医療機能評価機構の評価結果等に基づき、形式としては CQ 形式を採用することを両班合同の平成 29 年度合同研究報告会時の研究者会議で決定、確認した。

### (2) 保険診療外の検査・治療の取扱いについて

保険診療外の検査・治療についてもガイドラインに含め、保険診療で認められていない場合は、それを明示するという方針をとった。

### (3) 資金源および利益相反の問題について

本ガイドライン作成の資金源は本研究班に交付された厚生労働科学研究費補助金による。本ガイドライン作成に従事した研究代表者、研究分担者は利益相反に関する審査を受けた。報告すべき利益相反事項はなかった。

## 文献/URL

1. 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫, 山口直人, 吉田雅博(編) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2017 公益財団法人日本医療機能評価機関 ([https://minds.jcqh.or.jp/s/guidance\\_2017](https://minds.jcqh.or.jp/s/guidance_2017))

## CQ 1. プリオン病の概説

### CQ 1-1. プリオン病とはどのような疾患か？

#### 【回答】

- プリオン病は“感染”因子プリオンによる人獣共通感染症で、進行性で致死的な神経変性疾患の一群である。
- プリオンの本態はプリオン蛋白(prion protein: PrP)の正常型(cellular prion protein: PrP<sup>C</sup>)の立体構造が変化して生じる異常型 PrP(scrapie prion protein: PrP<sup>Sc</sup>)とされている。
- ヒトのプリオン病は約 1~人/100 万人・年の発症率で、(1) 特発性[孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)](原因不明)、(2) 遺伝性[遺伝性 CJD、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(GSS)、致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia: FFI)](PrP 遺伝子変異による)、(3) 獲得性 [医原性 CJD(硬膜移植後 CJD (dura mater graft-associated CJD: dCJD)など)、変異型 CJD (variant CJD: vCJD)ほか ](プリオンへの曝露による)に分類される。
- 孤発性 CJD の典型例は急速進行性の認知症、運動失調、ミオクローヌスなどを示し無動性無言に至るが、比較的緩徐進行性の非典型例もある。

#### 【解説】

##### (1) プリオン病の概念

プリオン病は“感染”因子プリオンによる“感染性”(伝達性)で致死的な神経変性疾患の一群である。特徴的な病理像を併せて伝達性海綿状脳症(transmissible spongiform encephalopathies: TSE)とも呼ばれる。プリオン病は種の壁を越えて伝播する人獣共通感染症である(表 1)。プリオンは宿主の正常蛋白質である PrP<sup>C</sup> の構造が変化した PrP<sup>Sc</sup> そのものであり、それによるプリオン病発病機序(プリオン仮説)は多数の研究によって裏付けられてきた<sup>1)</sup>。

PrP<sup>C</sup> は、第 20 染色体上にある PrP 遺伝子(*PRNP*)からつくられ、主に中枢神経系で、少量はリンパ系組織で発現しており、プロテアーゼ感受性で感染性はない。PrP<sup>C</sup> は 253 アミノ酸のポリペプチドとして産生され、最初の 22 アミノ酸(シグナルペプチド)が翻訳時に除去され、さらに翻訳後に 230 残基の位置に GPI アンカーが付加される。181 及び 197 残基は糖鎖付加部位である。第 51~91 残基の間に 8 アミノ酸の反復配列部が存在する。一方、プリオン病では、PrP<sup>C</sup> がプロテアーゼ抵抗性の PrP<sup>Sc</sup> に変換し、脳内で神経細胞を障害し発症する\*。PrP<sup>C</sup> から PrP<sup>Sc</sup> への変換は PrP の立体構造の変化と考えられており(β シート構造に富むようになる)、プリオン感染細胞由来の PrP<sup>Sc</sup> と接触した宿主細胞の PrP<sup>C</sup> は、PrP<sup>Sc</sup> を鋳型にして PrP<sup>Sc</sup> に構造変換するものと考えられている。

構造の違う PrP<sup>Sc</sup> はそれぞれ株(strain)とも呼ばれプリオン病の病像の違いに関与する。*PRNP* の多型(コドン 129、219)はプリオン病の疾患感受性や病像に、変異は遺伝性プリオン病に関連している。

---

#### 【脚注】

\*プロテアーゼに対して様々な感受性を示す非典型的な孤発性プリオン病の一群が“variably protease-sensitive prionopathy”(VPSPr)として近年報告されている(Zou WQ, et al. Ann Neurol 2010; 68:162-172 ほか)

表 1. プリオン病の分類

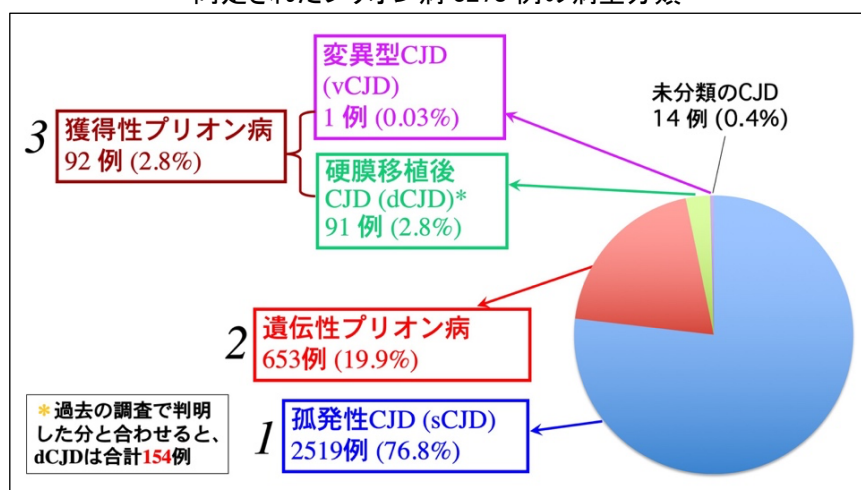
| 疾患   | 宿主                                 |
|--|------------------------------------|
| <b>A. 動物のプリオン病</b><br>スクレイピー (scrapie)<br>ウシ海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy: BSE)<br>慢性消耗病 (chronic wasting disease: CWD)<br>ネコ海綿状脳症<br>伝染性ミンク脳症<br>ほか   | ヒツジ、ヤギ<br>ウシ、ヤギ<br>シカ<br>ネコ<br>ミンク |
| <b>B. ヒトのプリオン病</b><br>特発性 孤発性Creutzfeldt-Jakob病 (CJD)<br>"Variably protease-sensitive prionopathy" (VPSPr)*<br>遺伝性 遺伝性CJD<br>Gerstmann-Sträussler-Scheinker病 (GSS)<br>致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia: FFI)<br>全身性PrPアミロイドーシス**<br>獲得性 クールー (kuru)<br>医原性CJD (硬膜移植、下垂体製剤、角膜移植、脳深部電極、<br>脳外科手術ほか、変異型CJDでは輸血)<br>変異型CJD (variant CJD: vCJD) | ヒト                                 |

(2) ヒトのプリオン病

ヒトのプリオン病は①特発性[孤発性 CJD]\*(原因不明)、②遺伝性(PrP 遺伝子変異に関連)、③獲得性(プリオンへの曝露とその獲得による)に大別される(表 1)。

プリオン病の発症率は、人口 100 万人あたり年間ほぼ1人であり、近年わが国では 2 人近くに増加しつつある<sup>2</sup>。わが国のサーベイランスにおける病型毎の頻度では、孤発性 CJD 76.8%、遺伝性プリオン病 19.9%、獲得性プリオン病 2.8%の順であった(図 1)。わが国の獲得性プリオン病は vCJD 1 例<sup>3</sup>を除き、すべて dCJD であり、dCJD は過去の調査による患者数を総計すると 154 例である(2018 年 2 月現在)。vCJD は英国を中心に欧州に多発したが近年は発症人数が減少しており、英国でも 2014 年の発症(2016 年に報告)を最後に発症していない<sup>4</sup>。わが国の dCJD も 1995 年をピークとして発症数は減少している<sup>5</sup>。各病型の臨床像の概要を表 2 に示す。

図 1. CJD サーベイランス委員会(1999 年 4 月～2018 年 2 月)で同定されたプリオン病 3278 例の病型分類



【脚注】

\*\*近年、PRNP Y163Xほかの変異を伴い、中年期に自律神経・末梢神経障害を主徴として発症し、後に認知症を呈し、全身臓器に PrP アミロイド沈着を認める全身性 PrP アミロイドーシスの家系が報告された (Mead S, et al. N Engl J Med 2013; 369:1904-1914; Matsuzono K, et al. Eur J Neurol 2013; 20: e67-69 ほか)

表 2. ヒトのプリオン病の病型の概要(詳細は各病型の解説の項を参照)

(1) 孤発性 CJD (sporadic CJD):

原因不明の特発性のプリオン病。孤発性 CJD の典型例は、認知機能障害、運動失調、視覚異常等で発症、さらに錐体路・錐体外路症候、ミオクローヌスなどの神経精神症候が急速に進行し、平均 3~4 か月で無動性無言に至る。一方で、比較的緩徐な進行を示す非典型例も存在する。病像の違いは、PrP 遺伝子コドン 129 多型とプロテアーゼ抵抗性異常 PrP の違いに関連している。近年、プロテアーゼに様々な感受性を示す異常 PrP を特徴とする非典型例の一群 (VPSPr) も報告されている(脚注\*参照)。

(2) 遺伝性プリオン病 (genetic prion diseases):

遺伝性プリオン病は PrP 遺伝子の変異に起因し、多数の変異が知られている。遺伝形式は常染色体優性遺伝であるが、遺伝的浸透率が低く変異を有していても発症せず、臨床的には家系内に発症者がいない孤発例として認識される変異もある。変異の種類により、比較的進行が緩徐で脳に PrP アミロイド斑を有するもの[GSS 病型]、CJD 様の臨床や病理を示すもの[CJD 型 (遺伝性 CJD)]、致死性家族性不眠症 (FFI)、それ以外に大別される。近年、全身性 PrP アミロイドーシスの病型が報告された(脚注\*\*参照)。

(3) 獲得性プリオン病 (environmentally acquired prion diseases):

獲得性プリオン病は、プリオンに曝露されそれを獲得することによって発症する。わが国で多発している硬膜移植後 CJD (dCJD) は、プリオンに汚染されたヒト屍体由来硬膜の移植による。変異型 CJD (vCJD) は、ウシのプリオン病であるウシ海綿状脳症 (BSE) のプリオンに汚染された食品からの伝達と考えられている。わが国の vCJD 例は英国短期滞在中に BSE プリオンに汚染しているリスクのある食品への曝露歴を有していた<sup>3</sup>。

## 文献/URL

1. Colby DW, Prusiner SB. Prions. Cold Spring Harb Perspect Biol 2011; 3: a006833. Review.
2. Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. Brain 2010; 133: 3043-3057.
3. Yamada M, Variant CJD Working Group, Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Committee, Japan. The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. Lancet 2006; 367: 874.
4. National CJD Research and Surveillance Unit. Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in the UK. <http://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/report26.pdf> Accessed on June 12, 2019
5. Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, et al. Update: dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease-Japan, 1975-2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018; 67: 274-278.

## CQ 1-2. プリオン病をどのように診療するか？

### 【回答】

- プリオン病の可能性を疑うことが診断の第一歩である。急速進行性の認知症などの神経・精神症候を示すCreutzfeldt-Jakob病(Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)典型例以外に、比較的緩徐な進行を示す非典型例があり、原因不明の神経変性疾患の診断ではプリオン病を必ず鑑別診断に入れる(図2)。
- 根本的治療法はなく、対症的・支持的治療、ケアを行う。研究班等から診療支援を受けることができる。

### 【解説】

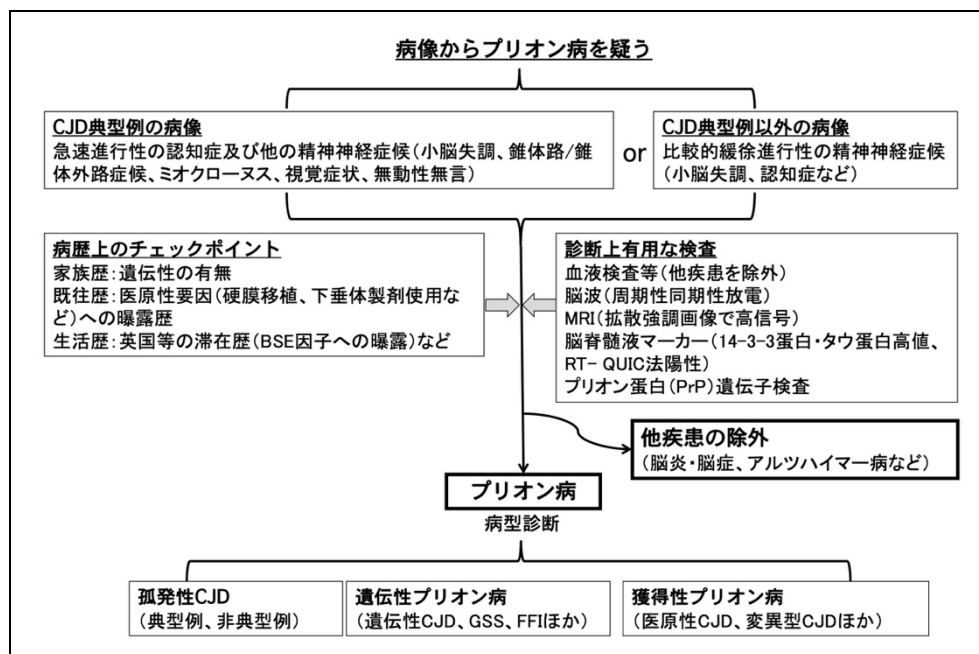
#### (1) プリオン病をどう診療するか？

図2に診断への道筋を示す。現病歴と診察所見からプリオン病の可能性を疑うことが診断の第一歩である。急速進行性の認知症などの神経・精神症候を示すCJD典型例以外に、比較的緩徐な進行を示す非典型例があり、原因不明の神経変性疾患の診断ではプリオン病を鑑別診断に入れる。正確な病歴(家族歴、移植歴、渡航歴等)の把握、検査[脳波、MRI、脳脊髄液マーカー、プリオン蛋白(prion protein: PrP)遺伝子(PRNP)]所見等によって、他疾患を除外し、プリオン病とその病型を診断する。

現時点で有効性が証明された根本的治療法はなく、対症的・支持的な治療やケア面が重要である。現在、PrPの分子病態を標的とした治療法が開発中である。

詳細は各病型の診断と治療の項を参照されたい。

図2. プリオン病診断への道筋



CJD: Creutzfeldt-Jakob 病、GSS: Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病、FFI: 家族性致死性不眠症、RT-QUIC 法: real-time quaking-induced conversion 法(異常プリオン蛋白の増幅による高感度検出法)

#### (2) プリオン病の患者・家族支援、診療支援

プリオン病は「難病の患者に対する医療等に関する法律」(難病法)の指定難病の1つであり、医療費助成を受けることができる。難病情報ホームページセンターのHPには、医療費助成を含め、一般向け及

び医療従事者向け情報が掲載されている<sup>1</sup>。

ヤコブ病サポートネットワークの HP に患者家族支援情報が掲載されている<sup>2</sup>。全てのプリオン病を対象とする全国プリオン病患者・家族会でも相談が可能である。

研究班はプリオン病のサーベイランス等を通じてプリオン病の診療支援を行っている。CJD サーベイランス委員会を通じて CJD サーベイランス委員や厚生労働省が定める各都道府県の CJD 担当専門医等による支援(各種検査を含む)を受けることができる<sup>3</sup>。さらに患者や家族に対する心理面の支援も行っている<sup>3</sup>。

プリオン病は第 5 類感染症に指定されており、医師は診断後 7 日以内に保健所に届け出ることが義務づけられている(届出票:<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/pdf/01-05-05.pdf>)。なお、プリオン病の正確な診断、発生状況の把握、感染予防対策には、剖検による病理検査が重要である。プリオン病症例の剖検費用については厚生労働省や研究班の支援が受けられ、また、患者入院施設でプリオン病症例の剖検ができない場合も、プリオン病症例剖検受け入れ可能な施設について研究班に問い合わせが可能である(問い合わせ先:プリオン病サーベイランス及び感染予防に関する調査研究班事務局 HP:<http://prion.umin.jp/index.html>)。

## 文献

1. 難病情報センター ホームページ(<http://www.nanbyou.or.jp/>) :  
プリオン病 (1) クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD) (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/80>)、(2)ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(GSS) (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/88>)、(3)致死性家族性不眠症(FFI) (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/51>)
2. ヤコブ病サポートネットワーク (<http://www.cjdnet.jp/>)
3. 全国プリオン病患者・家族会 (<http://nanbyo.jo/sapo/prion/>)
4. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「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」・「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」 (<http://prion.umin.jp/index.html>)

## CQ 2. プリオン病の病型

### CQ 2-1. 孤発性プリオン病とはどのような疾患か？

#### 【回答】

- わが国では孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)がプリオン病の約 4 分の 3 を占め、プリオン蛋白(prion protein: PrP)の感染を示唆する既往はなく、PrP 遺伝子(*PRNP*)に病的変異を認めない。
- 典型例では急速に進行する認知機能障害に加え、運動失調、錐体路・錐体外路症状、ミオクローヌスを呈し、発症から約 3-7 か月で無動性無言に至る。
- 脳波上の周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: PSD)、頭部 MRI 拡散強調像(diffusion weighted image: DWI)での大脳皮質や線条体の高信号、脳脊髄液中の総タウ蛋白や 14-3-3 蛋白の高値が臨床診断の参考となる。
- *PRNP* コドン 129 多型とプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析結果を組み合わせた分類が臨床経過や病理所見とよく対応し、MM1 型が最も典型的な所見を呈する。

#### 【解説】

孤発性プリオン病の大部分は孤発性 CJD であり、欧米を中心に報告されている variably protease-sensitive prionopathy (VPSPr) は、本邦では極めて稀である。孤発性 CJD はヒトプリオン病の約 8 割を占め、年間 100 万人に 1 人程度が発症し、発症率は全世界的にほぼ一定している。60 歳から 70 歳代の発症が多いが、80 歳以上での発症も稀ではない。世界保健機関(World Health Organization: WHO)の診断基準が広く用いられるが、確定診断には病理学的検索が必須である(表 3)<sup>1,2,3</sup>。典型例の臨床診断は比較的容易であるが、診断困難な非典型例もある<sup>4,5</sup>。病理学的には大脳皮質や線条体に、海綿状変化やグリオース、神経細胞脱落を認め、抗 PrP 抗体を用いた免疫染色を施行すれば、PrP 沈着が認められる<sup>5</sup>。

表 3. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の診断基準

#### I. 従来から用いられている診断基準(Masters ら<sup>1</sup>)

##### A. 確実例(definite)

特徴的な病理所見、またはウエスタンブロットや免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出。

##### B. ほぼ確実例(probable)

病理所見はないが、以下の 1-3 を満たす。

1. 急速進行性認知症
2. 次の 4 項目中 2 項目以上を満たす。
  - a. ミオクローヌス
  - b. 視覚または小脳症状
  - c. 錐体路または錐体外路症状
  - d. 無動性無言
3. 脳波上で周期性同期性放電(PSD)を認める。

##### C. 疑い例(possible)

上記の B の 1 及び 2 を満たすが、脳波上 PSD を欠く場合。

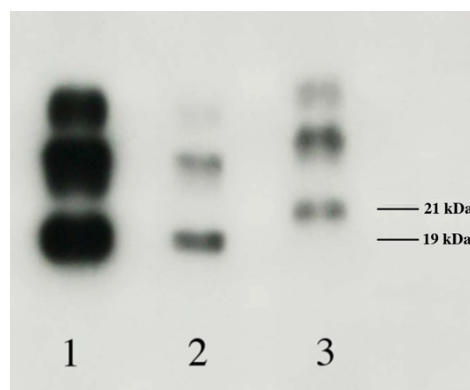
#### II. 拡大診断基準(WHO<sup>2</sup>)

上記の診断基準の C の疑い例(possible)に入る例で、脳波上 PSD がなくても、脳脊髄液中に 14-3-3 蛋白が検出され臨床経過が 2 年未満の場合、ほぼ確実例(probable)とする。

孤発性 CJD において中枢神経系に沈着するプロテアーゼ抵抗性の PrP<sup>Sc</sup> は、ウエスタンブロット解析により 1 型と 2 型に分けられる(図 3)。PRNP コドン 129 多型(メチオニンをホモで持つ MM 型、バリンをヘテロで持つ MV 型とホモで持つ VV 型)との組み合わせにより、MM1、MM2、MV1、MV2、VV1、VV2 の 6 型に分類され、MM2 型は臨床病理所見により皮質型と視床型に分けられる(表 4)<sup>6</sup>。MM1 型が最も頻度が多く、MV1 型とともに典型的な CJD の臨床経過と病理所見を呈する<sup>5,6</sup>。MM2-皮質型は認知症や大脳皮質症状を主体とした緩徐進行性の経過を呈し、MM2-視床型は視床変性症や孤発性致死性不眠症と呼ばれる亜型に対応する。MV2 型は運動失調症状で発症し、緩徐な経過を呈する。本邦では VV2 型は極めて稀であり、VV1 型の報告はない<sup>5,7</sup>。

孤発性 CJD の臨床経過は 3 期に分けられ、第 1 期には倦怠感、ふらつき、めまい、活動性の低下、視覚異常、抑うつ傾向等の非特異的症状が認められる。第 2 期に認知機能障害が急速に進行し、ミオクローヌスが出現する。神経学的所見では腱反射の亢進、病的反射の出現、運動失調、筋強剛、ジストニア、抵抗症、驚愕反応等が認められる。第 3 期に無動性無言状態となり、除皮質硬直や屈曲拘縮肢位を呈する。本邦では約半数が 1 年以上生存するが、無動性無言に至るまでの経過に欧米例との差はなく、経管栄養や対症療法により長期延命すると考えられている<sup>8,9</sup>。

図 3. プロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白(PrP<sup>Sc</sup>)のウエスタンブロット解析



異常プリオン蛋白を蛋白分解酵素で処理した後ウエスタンブロットすると、糖鎖の有無により 3 つのバンドが生じる。最も分子量の軽いバンドが 21kDa 付近に出現すれば 1 型プリオン蛋白(type 1 PrP<sup>Sc</sup>)、19kDa 付近に出現すれば 2 型プリオン蛋白(type 2 PrP<sup>Sc</sup>)とする(kDa: kilodalton)。

(Lane 1: MM2-皮質型孤発性 CJD 例、Lane 2: MM2-視床型孤発性 CJD 例、Lane 3: MM1 型孤発性 CJD 例)



表 4. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病各亜型別の頻度および臨床病理学的特徴

|                        | MM1 型                           |              | MV1 型                 |  | MM2-皮質型                       |              | MM2-視床型                       |              | MV2 型     |           | VV2 型     |                                   |
|------------------------|---------------------------------|--------------|-----------------------|--|-------------------------------|--------------|-------------------------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------------------------------|
|                        | Met / Met                       | Met / Val    | Met / Met             | Met / Val                                  | Met / Met                     | Met / Val    | Met / Met                     | Met / Val    | Met / Val | Met / Val | Val / Val | Val / Val                         |
| PrP 遺伝子<br>codon129 多型 |                                 |              |                       |  |                               |              |                               |              |           |           |           |                                   |
| PrP 型                  | Type 1                          | Type 1       | Type 2                | Type 2                                     | Type 2                        | Type 2       | Type 2                        | Type 2       | Type 2    | Type 1    | Type 2    | Type 2                            |
| 以前の分類                  | 古典型、ミオクローヌス型、<br>Heidenhain 型   |              | Not established       | Not established                            | 視床変性症<br>(孤発性致死性不眠症)          | Kuru 斑型      | Not established               |              |           |           |           | Brownwell-Oppenheimer 型<br>運動失調型、 |
| 頻度                     | 67.6                            | 2.7          | 2                     | 2  | 2                             | 9            | 1                             | 15.7         |           |           |           |                                   |
| 欧米例(%)                 | 85.3 (MM1+2 の 6.7%を含む)          | 2.7          | 6.7                   | 4.0 (MM2-皮質+視床型の 1.3%を含む)                  |                               | 1.3          | 0                             | 0            |           |           |           |                                   |
| 本邦例(%)*                |                                 |              |                       |  |                               |              |                               |              |           |           |           |                                   |
| 臨床所見                   | 65.5 (42-91)                    | 62.1 (51-72) | 64.3 (49-77)          | 52.3 (36-71)                               | 59.4 (40-81)                  | 59.4 (40-81) | 39.3 (24-49)                  | 61.3 (41-80) |           |           |           |                                   |
| 発症年齢                   | 3.9 (1-18)                      | 4.9 (2.5-9)  | 15.7 (9-36)           | 15.6 (8-24)                                | 17.1 (5-72)                   | 17.1 (5-72)  | 15.3 (14-16)                  | 6.5 (3-18)   |           |           |           |                                   |
| 全経過(月)                 | 典型的な CJD の経過、急速進行性の認知症、<br>視覚症状 |              | 進行性認知症                | 不眠、精神的過活動、<br>運動失調、認知症                     | 進行性の認知症と運動失調、<br>長期経過         |              | 比較的若年発症、<br>進行性認知症            |              |           |           |           |                                   |
| 臨床症候                   |                                 |              |                       |  |                               |              |                               |              |           |           |           | 運動失調で発症、認知症は後に出現                  |
| ミオクローヌスの<br>出現率(%)     | 97                              | 100          | 67                    | 50   | 77                            | 77           | 67                            | 66           |           |           |           |                                   |
| PSD の出現率(%)            | 80                              | 71.4         | 0                     | 0  | 7.7                           | 7.7          | 0                             | 7.1          |           |           |           |                                   |
| 脳脊髄液中の<br>14-3-3 蛋白    | 陽性                              | 陽性           | 陽性                    | 陰性   | 一部で陽性                         | 一部で陽性        | 陽性                            | 陽性           |           |           |           | 陽性                                |
| 病理学的所見                 | 典型的な海綿状変化、<br>病変はしばしば後頭葉に強い傾向   |              | 大型で癒合する空胞、<br>小脳は保たれる | 視床と下オリブ核の高度障害、<br>大脳皮質、基底核、<br>小脳病変はほとんどない | VV2 と類似、<br>小脳に Kuru 斑        |              | 大脳皮質と線条体の障害が強い、<br>小脳、脳幹は保たれる |              |           |           |           | 脳幹など皮質下諸核の障害が強い、<br>海綿状変化は皮質深層に限局 |
| 神経病理所見                 |                                 |              | 空胞周囲の沈着               | ほとんどない<br>(弱いシナプス型)                        | VV2 と類似するがブラーク型、<br>局所的沈着が目立つ |              | 極めて弱いシナプス型                    |              |           |           |           | ブラーク型、局所的沈着、<br>神経細胞周囲型           |
| PrP 沈着                 | シナプス型                           |              |                       |  |                               |              |                               |              |           |           |           |                                   |

文献 6 より一部改変

Met: methionine, Val: valine, PSD: 脳波上の周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge)、PrP: プリオン蛋白 (prion protein)

\*: 愛知医科大学 加齢医科学研究所の孤発性 CJD75 例の解析 (文献 5 より改変)

## 文献

1. Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Bernoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979; 5: 177-188.
2. WHO. WHO Manual for Strengthening Diagnosis and Surveillance of Creutzfeldt-Jakob Disease. World Health Organization. Geneva, 1998.
3. 厚生労働省特定疾患対策研究事業. 遅発性ウイルス感染症調査研究班. クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル (改訂版). 2002
4. Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Sobue G, Hashizume Y. Clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: Accuracy based on analysis of autopsy-confirmed cases. *J Neurol Sci* 2009; 277:119-123.
5. Iwasaki Y, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Sobue G. Clinicopathologic characteristics of sporadic Japanese Creutzfeldt-Jakob disease classified according to prion protein gene polymorphism and prion protein type. *Acta Neuropathol* 2006; 112: 561-571.
6. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46: 224-233.
7. Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 2010; 133: 3043-3057.
8. Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Kitamoto T, Hashizume Y. Survival to akinetic mutism state in Japanese cases of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease is similar to Caucasians. *Eur J Neurol* 2011; 18: 999-1002.
9. Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Factors influencing the survival period in Japanese patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 2015; 357: 63-68.

## CQ 2-2. 遺伝性プリオン病とはどのような疾患か？

### 【回答】

- 遺伝性プリオン病とは、プリオン蛋白(prion protein: PrP)をコードする PrP 遺伝子 (*PRNP*) の遺伝子変異により生じるプリオン病である。
- 亜分類として、①孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)に類似の臨床症候を呈する遺伝性 CJD、②脊髄小脳変性症や痙性対麻痺などに類似した臨床症候を呈し、罹病期間が長いゲルスマン・ストロイスラー・シャインカー病 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease: GSS)、③不眠など自律神経症状が顕著な致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia: FFI)、④その他に分かれる。
- 多数の遺伝子変異が報告されているが、欧米と日本では遺伝子変異の種類・構成比が異なる。特に、V180I、M232R、P105L は、主に日本から報告されている変異である<sup>1)</sup>。

### 【解説】

プリオン病の病因は、PrP とよばれる蛋白質が正常型 PrP (cellular prion protein: PrP<sup>C</sup>)から異常型 PrP (プロテアーゼ抵抗性) (scrapie prion protein: PrP<sup>Sc</sup>)へと構造転換し、その PrP<sup>Sc</sup>がさらに PrP<sup>C</sup>を PrP<sup>Sc</sup>へと構造転換させる(感染性・伝達性)ことにあるが、その *PRNP* に遺伝子変異が存在することでプリオン病が生じるときに、遺伝性プリオン病と総称する。

遺伝性プリオン病にはサブタイプがある。①孤発性 CJD に類似の臨床症候を呈する遺伝性 CJD、②脊髄小脳変性症や痙性対麻痺に似た臨床症候を有し、全罹患経過が数年間と長期間にわたる GSS、③不眠などの自律神経症状が顕著な FFI、④その他、である。それぞれのサブタイプと遺伝子変異を表にまとめた(表 5)。

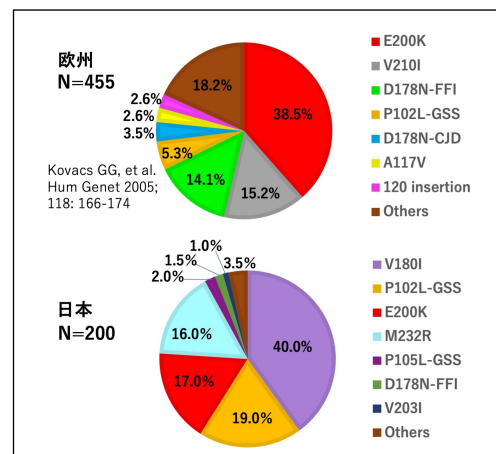
表 5. 遺伝性プリオン病のサブタイプと遺伝子変異

- ① 遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病 (gCJD) : P105T, G131V, R148H-129M, D178N-129V, V180I-129M, T183A-129M, T188A-129M, T188K, T188R, E196K-129M, E200K-129M, V203I-129M, R208H-129M, V210I-129M, E211Q-129M, M232R-129M, Condon51-91 ins
- ② Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) : P102L, P105L, P105T, P105S, G114V, A117V, G131V, M187R, H187R, F198S, D202N, Q212P, Q217R, Codon51-91ins
- ③ 致死性家族性不眠症 (FFI) : D178N-129M,
- ④ その他 : Y145stop, Q160stop, 2bp-del at 178[203stop], Duplication of an octapeptide repeat

遺伝子変異の種類については、欧州とわが国では大きくその種類・頻度が異なる。欧州では E200K が圧倒的に多く(39%)、次に V210I(15%)と D178N-129M(14%)が同程度に多い(遺伝子変異の表記について: D178N-129M は、*PRNP* のコドン 178 のアスパラギン酸(D)がアスパラギン(N)に変異し、さらに、変異のあるアレルの方のコドン 129 の多型がメチオニン(M)であることを表わす)。わが国では、V180I が一番多く(40%)、次いで P102L-129M(19%)、E200K(17%)、M232R(16%)、P105L(2%)と続く(図 4)。

これまでに報告されている遺伝子変異を *PRNP* 上に図示したものが図 5 である。多くがミスセンス変異であるが、ナン

図 4. 欧州とわが国の遺伝性プリオン病の遺伝子変異の分布

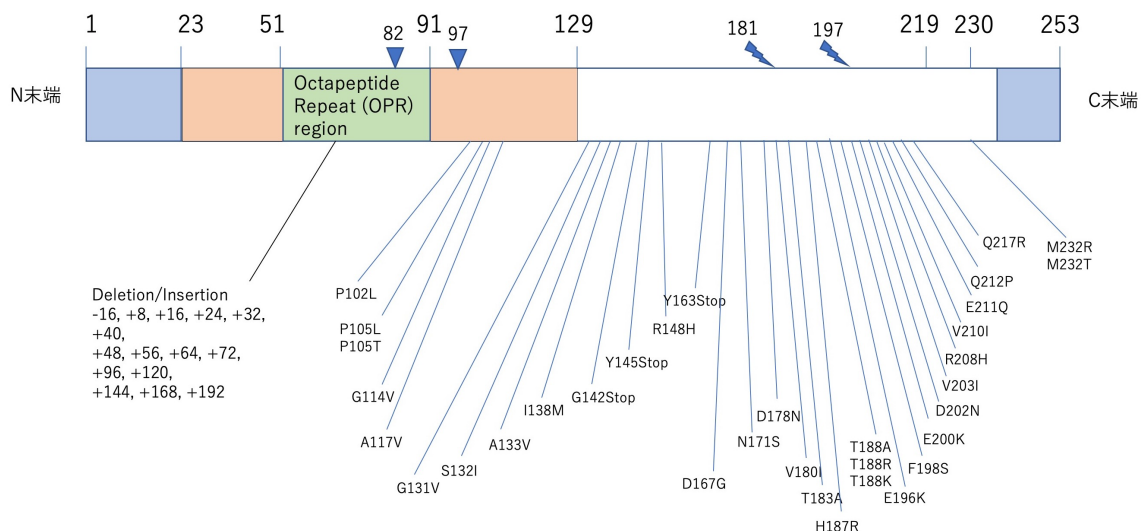


センス変異により蛋白の C 末端が短くなるもの、コドン 51-91 領域の 8 アミノ酸のリピート部位に欠失や挿入があるものも報告されている。

遺伝形式は常染色体優性をとるが、浸透率は変異により大きく異なり、V180I や M232R は家族内発症者の例は極めてまれであり、ほぼ孤発例として発症する。

わが国に多くみられる遺伝性プリオン病のサブタイプについて概説する。

図 5. 遺伝性プリオン病のプリオン蛋白遺伝子 (*PRNP*) 上の変異の局在



日本で多い遺伝子変異は、V180I(40%)、P102L(19%)、E200K(17%)、M232R(16%)、P105L(2%)であるが、欧州では E200K(38%)、V210I(15%)、D178N(FFI 型)(14%)、P102L(5%)、D178N(CJD 型)が主である。V180I、M232R、P105Lはわが国から主に報告される変異である<sup>1</sup>。

### (1) V180I 変異(遺伝性 CJD)

*PRNP* のコドン 180 のバリンがイソロイシンに置換したもので、日本を含む東アジアで頻度の高い遺伝性 CJD である。わが国の遺伝性プリオン病全体の約 40%を占める。発症年齢は 44-93 歳(平均 76 歳)、全罹病期間は約 1.9 年である。孤発性 CJD より発症年齢がやや高く、より緩徐な経過をとる。高次機能障害(失語・失行、記憶力障害など)で発症することが多い一方、初期にはミオクローヌスや運動失調、視覚障害はまれである。MRI 画像が特徴的であり、拡散強調画像で大脳皮質(後頭葉と中心溝を除く)・基底核にリボン状高信号が認められ、大脳皮質が浮腫調の所見を呈する<sup>2</sup>。脳波で周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: PSD)が認められる例は少ない(約 12%)。脳脊髄液(cerebrospinal fluid: CSF)中の 14-3-3 蛋白、総タウ蛋白、異常型プリオン蛋白高感度増幅法(real-time quaking-induced conversion: RT-QUIC)の陽性率は低い。家族内発症例は極めてまれであり、遺伝子検査が重要である。

### (2) P102L 変異(GSS)

P102L は九州地域(鹿児島、福岡・佐賀の有明海沿岸)に症例が偏在しており、鹿児島大の高嶋らによると<sup>3</sup>、初発年齢の平均は 55 歳(38-70 歳)で、全経過は 4-7 年であった。平均発症年齢は 55 歳である。歩行障害(運動失調性歩行)などの運動失調で発症する例がほとんど(約 90%)で、2, 3 年遅れて認知症(出現頻度は低い)やミオクローヌスが出現する。その後、急速に症状進行し無動性無言から死に至る。体幹運動失調、構音障害、下肢腱反射消失、下肢異常感覚がある。ミオクローヌスは一般に認めない。家族歴・神経学的所見から脊髄小脳変性症と誤診されることが多い。同一家族内で、同一のコドン 129 多型を持っていても症状に違いがあることがある。頭部 MRI の DWI は初期には異常は認められないが、症状の進行により大脳皮質に高信号を認める。脳血流 SPECT の統計画像では、病初期には小脳の血流低下は

認められない。PSD の出現率はかなり低く、CSF の 14-3-3 蛋白濃度上昇の陽性率も低い。なお、ほとんどの P102L 変異は同じアレルのコードン 129 にメチオニンをもつ P102L-129M であるが、P102L-129V の報告例<sup>4</sup>によると、129V では全罹病期間が 12 年と長期間であり、痙攣で発症し認知症を有しなかった。

### (3) 致死性家族性不眠症 (FFI)

わが国では FFI 症例は稀である。常染色体優性の遺伝形式をとり、疾患名の通り不眠症を呈するが、その他に日中の夢現(ゆめうつ)状態、幻覚、せん妄、自律神経障害など、様々な症状の出現の後、精神症状や運動症状が出現する。MM2 視床型と臨床症状が似ている。PRNP の遺伝子変異は、D178N-129M である。D178N と同じアレルのコードン 129 にバリン (V) が存在すると、その表現型は CJD と同様なものになる (D178N-129V)<sup>5</sup>。41 症例をまとめたドイツの報告<sup>6</sup>では、平均発症年齢は 56 歳、罹病期間の中央値は 11 か月であった。コードン 129 多型の種類により症状の相違は、MM では、幻覚やミオクロームが多く、MV 型では、球症状、眼振、運動失調などが見られた。全罹病期間は MM 型の方が総じて短かった。

## 文献

1. Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, et al. Genetic prion disease: the EUROCD experience. Hum Genet 2005; 118: 166-174.
2. Qina T, Sanjo N, Hizume M, Higuma M, Tomita M, Atarashi R, et al. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. BMJ Open 2014; 4: e004968.
3. 高嶋 博. ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病および遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」編, プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 金原出版株式会社; 東京, 2010. pp124-131.
4. Young K1, Clark HB, Piccardo P, Dlouhy SR, Ghetti B. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with the PRNP P102L mutation and valine at codon 129. Brain Res Mol Brain Res 1997; 44: 147-150.
5. Zarranz B, Jaso A, Aldana I, Monge A, Maurel S, Deharo E, et al. Synthesis and antimalarial activity of new 3-arylquinoxaline-2-carbonitrile derivatives. Arzneimittelforschung 2005; 55: 754-761.
6. Krasnianski A, Bartl M, Sanchez Juan PJ, Heinemann U, Meissner B, Varges D, et al. Fatal familial insomnia: clinical features and early identification. Ann Neurol 2008; 63: 658-661.

## CQ 2-3. 獲得性プリオン病とはどのような疾患か？

### 【回答】

- プリオン病を原因別に分類した場合の名称である。原因不明の孤発性、プリオン蛋白遺伝子異常の家族性(遺伝性)、他のヒトや動物から感染したと考えられるのがこの獲得性プリオン病である。
- 現時点で、100名を越える感染を引き起こした獲得性プリオン病は、以下の4つである。
  - ① パプアニューギニアの kuru で食人習慣により発病したもの。
  - ② ヒトの脳下垂体より精製した成長ホルモン製剤による英国、仏国を中心としたもの。
  - ③ わが国が世界の最多の発病を認めるヒト剖検の硬膜より得られた乾燥硬膜移植によるもの。
  - ④ ウシ海綿状脳症を発病した牛由来製品を摂取することで発病した変異型 Creutzfeldt-Jakob 病 (variant Creutzfeldt-Jakob disease: vCJD)。

### 【解説】

現時点で、感染はほとんど孤発性プリオン病に由来することが多い。プリオン蛋白 (prion protein: PrP) 遺伝子のコドン 129 がメチオニン (M) なのかバリン (V) なのか、それと異常型 PrP の分子量が 19KD のタイプ 2 なのか 21KD のタイプ 1 なのかで孤発性は分類されているが、主な感染を引き起こすのは、M1 プリオン (MM1 か MV1) か、V2 プリオン (MV2 か VV2) であると考えられている。

kuru は、経口が感染経路と考えられ、医師により確認された 1957 年からは毎年 200 名以上の発病が数年間見られたが(人口 2 万人の住民)、食人習慣を禁止してからは徐々に減少している。V2 プリオンの感染である。しかし、現在も発病が見られるという報告がなされている。

成長ホルモン症例は、英国、仏国の研究機関が作製した粗悪品に由来するもので、感染経路は、皮下(筋肉内)注射による。90%以上の症例は、V2 プリオンの感染である。

硬膜移植症例は、わが国で 150 名を超える患者を出した獲得性プリオン病であるが、これは世界のライオデュラ®の 60%をわが国で消費したことによって引き起こされたものであり、特にわが国の患者が感染しやすいという事実はない。主に、脳外科手術に使用されているのでほとんどが頭蓋内投与感染である。ヨーロッパの孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の比率通り、M1 プリオン感染が 70%、V2 プリオン感染が 30%の頻度で検出される。

vCJD は、世界で 180 名を越える患者を出しており、従来の孤発性プリオン病には全くなかった病型を示している。ウシ海綿状脳症感染牛の主に中枢神経系組織を食することによる経口感染である。vCJD のみは、感染しやすいヒトの遺伝子型が存在し、コドン 129Met/Met の遺伝子型が感染しやすい。また、わが国に多い遺伝子型であるコドン 219Lys も感染しやすい遺伝子型である。感染したプリオンは、ウシ海綿状脳症のプリオンの性質が残っているのが特徴である。

### 参考文献

1. Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. Handb Clin Neurol 2018; 153:207-218.

## CQ 3. プリオン病の診断

### CQ 3-1. 孤発性プリオン病はどのように診断するか？

#### 【回答】

- 臨床診断では病歴聴取、特に臨床経過と身体的および神経学的診察が重要である。認知機能検査、画像検査(特に MRI 検査)、脳脊髄液(cerebrospinal fluid: CSF)検査、脳波検査などを行い、他の疾患との鑑別を行った上で確定診断する。病型により臨床経過が異なることに注意しなければならない。
- 画像検査の中で、MRI 検査で得られる検査結果の中で拡散強調画像(diffusion weighted image: DWI)の異常所見は孤発性プリオン病の診断および鑑別診断に有用である。
- CSF 中の 14-3-3 蛋白や総タウ蛋白の上昇はプリオン病の診断および鑑別診断に有用である。
- 脳波検査では周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: PSD)が特徴的所見であり、プリオン病の診断および鑑別診断に有用である。

#### 【解説】

アルツハイマー型認知症をはじめとする認知機能低下を生じる病態を鑑別するために、認知機能検査、画像検査、CSF 検査、脳波検査などを行う<sup>1,2</sup>。(表 6)

表 6. 孤発性プリオン病と鑑別すべき疾患

|             |  |
|-------------|--|
| 1) 神経変性疾患   | ・アルツハイマー型認知症<br>・レビー小体型認知症<br>・進行性核上性麻痺<br>・大脳皮質基底核変性症   |
| 2) 代謝・内分泌疾患 | ・甲状腺機能低下症<br>・橋本病<br>・ミトコンドリア脳筋症<br>・ビタミン障害による認知機能障害   |
| 3) 感染症      | ・HIV 関連疾患<br>・神経梅毒<br>・進行性多巣性白質性脳症:PML(progressive multifocal leukoencephalopathy)<br>・単純性ヘルペス脳炎 |
| 4) 脳腫瘍・腫瘍   | ・脳腫瘍(特に悪性リンパ腫、グリオブラストーマ)<br>・傍腫瘍症候群  |
| 5) その他      | ・てんかん・てんかん重積・てんかん後脳症<br>・低酸素脳症<br>・アルコール関連脳症<br>・肝性脳症<br>・正常圧水頭症                                 |

臨床症状は多彩であるが、典型例(古典型 Creutzfeldt-Jakob 病(Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)、MM1)は進行性認知機能障害に加え、ミオクローヌス、構音障害、運動失調、歩行障害を合併し、約 3-7 ヶ月程度で無動性無言に至る<sup>3,4</sup>。非典型例(他の CJD サブタイプ)の症状は緩徐進行性に高次脳機能障害や認知機能障害を呈する例も有るが、症状は多彩である<sup>3,5-8</sup>。(表 4)

画像検査では頭部 MRI DWI が診断に有用である<sup>9-11</sup>。DWI では、大脳皮質(通常は複数個所)と基底核(特に線条体前半部)に異常信号を呈することが多いが、大脳白質に異常信号を示さない。また、頭部

MRI DWI の異常信号の部位では、apparent diffusion coefficient (ADC) 値は低下することが多い。非典型例いわゆるある種の CJD サブタイプでは DWI にて異常信号を示さない例もある。(表 4)

類似した画像所見を示す他の疾患もあり、鑑別診断を行う事が重要である<sup>12-14</sup>。特に原発性あるいは続発性てんかんと橋本脳症はプリオン病に類似した画像所見を示すため、arterial spin labeling (ASL) 画像や脳血流シンチグラフィなどの脳機能画像を同時に撮影することは診断の手助けになる。また、孤発性プリオン病では DWI の異常信号を来すが、同部位での FLAIR 画像では明らかな異常信号を認めないため、FLAIR 画像で明らかな異常信号がある場合はプリオン病以外の疾患も考慮すべきである。

CSF 検査では 14-3-3 蛋白が補助的診断基準項目の一つとして加えられている<sup>15</sup>。孤発性プリオン病患者の CSF 中の 14-3-3 蛋白と総タウ蛋白が診断に有効である<sup>16-19</sup>。しかし、罹病期間<sup>18</sup>と CJD サブタイプ<sup>19</sup>で、14-3-3 蛋白と総タウ蛋白の感度は異なる。また、孤発性プリオン病以外の疾患でも 14-3-3 蛋白や総タウ蛋白は陽性を示すことがある。異常型プリオン蛋白高感度増幅法 (real-time quaking-induced conversion: RT-QUIC) にて CJD 患者の CSF 中の異常型プリオン蛋白を検出することに成功し、診断上の有効性が示された<sup>20</sup>。(表 7)

表 7. 孤発性プリオン病における脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白と RT-QUIC による異常型プリオン蛋白の陽性率の検討

|                    | 探索的検討   |           | 確証的検討   |           | 総計      |           |      |
|--------------------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|------|
|                    | RT-QUIC | 14-3-3 蛋白 | RT-QUIC | 14-3-3 蛋白 | RT-QUIC | 14-3-3 蛋白 |      |
| 孤発性プリオン病患者数<br>検討数 | 51/56   | 52/56     | 58/67   | 64/67     | 109/123 | 116/123   |      |
| コントロール             | 1/52    | 23/52     | 0/51    | 13/51     | 1/103   | 36/103    |      |
| 感度                 | 合計      | 91%       | 93%     | 87%       | 96%     | 89%       | 94%  |
|                    | MM      | 90%       | 97%     | 90%       | 93%     | 90%       | 95%  |
|                    | MV      | 88%       | 82%     | 88%       | 100%    | 88%       | 95%  |
|                    | VV      | 100%      | 100%    | 92%       | 100%    | 95%       | 100% |
| 特異度                | 98%     | 56%       | 100%    | 75%       | 99%     | 65%       |      |

画像検査と CSF 検査との組み合わせにて診断精度をあげることができる<sup>21,22</sup>。

脳波検査では典型例で約 70%程度 PSD を呈するが、非典型例では PSD を示さない例もある<sup>23</sup>。

最後に、世界保健機関 (World Health Organization: WHO) 診断基準<sup>4</sup>(表 3)、EuroCJD 診断基準草案<sup>24</sup>(表 8)、NCJDRSU<sup>25</sup>(表 9)を示すが、検査結果を踏まえた鑑別を十分行なった上で本疾患の診断に至ることが重要である。



表 8. ヨーロッパ (EuroCJD) における孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の診断基準 (Zerr et al<sup>24</sup>)

|  |
|--|
| <p>I. 臨床症状</p> <p>A. ミオクローヌス</p> <p>B. 視覚異常または小脳症状</p> <p>C. 錐体路障害または錐体外路障害</p> <p>D. 無動性無言</p> <p>II. 検査所見</p> <p>A. 脳波上周期性同期性放電(PSD)を示す</p> <p>B. 脳脊髄液 14-3-3 蛋白陽性</p> <p>C. MRI 拡散強調画像(DWI)又は FLAIR 画像にて尾状核・被殻または大脳皮質領域に 2ヶ所以上高信号を認める</p> <p>probable CJD: 急速進行性認知症を呈し、I の 2 項目以上と II の 1 項目以上を満たすもの</p> <p>possible CJD: 急速進行性認知症を呈し、I の 2 項目以上陽性を示し、全臨床経過が 2 年未満であるもの</p> |
|--|

表 9. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の診断基準 (NCJDRSU<sup>25</sup>)

|  |   |
|--|---|
| <p>1. 確実例 (definite)</p> <p>進行性の神経症候群を呈し、特徴的な病理所見、またはウエスタンブロットや免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出。</p> <p>2. ほぼ確実例 (probable)</p> <p>(1) I + II + III</p> <p>(2) I + II + IV</p> <p>(3) I + II + 脳脊髄液 14-3-3 蛋白陽性</p> <p>(4) 進行性の神経症候群 + 脳脊髄液または他の臓器の RT-QuIC 陽性</p> <p>3. 疑い例 (possible)</p> <p>I + II + 経過が 2 年未満</p> | <p>I. 急速進行性認知症</p> <p>II. 次の 4 項目中 2 項目以上を満たす。</p> <p>A. ミオクローヌス</p> <p>B. 視覚または小脳症状</p> <p>C. 錐体路または錐体外路症状</p> <p>D. 無動性無言</p> <p>III. 脳波上で周期性同期性放電(PSD)を認める。</p> <p>IV. MRI 拡散強調画像(DWI)または FLAIR 画像にて尾状核・被殻にて高信号を認める。</p> |
|--|---|

## 文献/URL

1. Geschwind MD, Murray K. Differential diagnosis with other rapid progressive dementias in human prion diseases. *Handb Clin Neurol* 2018; 153: 371-397.
2. Zerr I, Parchi P. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol* 2018; 153: 155-174.
3. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46: 224-233.
4. Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 2010; 133: 3043-3057.
5. Krasnianski A, Kaune J, Jung K, Kretschmar HA, Zerr I. First symptom and initial diagnosis in sporadic CJD patients in Germany. *J Neurol* 2014; 261: 1811-1817.
6. Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Mizusawa H, Nakamura Y, Noguchi M, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2005; 64: 643-648.
7. Krasnianski A, Meissner B, Schulz-Schaeffer W, Kallenberg K, Bartl M, Heinemann U, et al. Clinical features and diagnosis of the MM2 cortical subtype of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 876-880.
8. Parchi P, Capellari S, Chin S, Schwarz HB, Schechter NP, Butts JD, et al. A subtype of sporadic prion disease mimicking fatal familial insomnia. *Neurology* 1999; 52: 1757-1763.
9. Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, Fukushima R, Shibuya S, Sato Y, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004; 63: 443-449.

10. Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, Collie D, Summers DM, Almonti S, et al. MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2009; 72: 1994-2001.
11. Caobelli F, Cobelli M, Pizzocaro C, Pavia M, Magnaldi S, Guerra UP. The role of neuroimaging in evaluating patients affected by Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of the literature. *J Neuroimaging* 2015; 25: 2-13.
12. Murray AD. Imaging approaches for dementia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 1836-1844.
13. Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, Henry RG, Haman A, Torres-Chae C, et al. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology* 2011; 76: 1711-1719.
14. Carswell C, Thompson A, Lukic A, Stevens J, Rudge P, Mead S, et al. MRI findings are often missed in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *BMC Neurol* 2012; 12: 153.
15. WHO. WHO Manual for Strengthening Diagnosis and Surveillance of Creutzfeldt-Jakob Disease. World Health Organization. Geneva, 1998.
16. Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Otto M, Poser S, Wiltfang J, et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1998; 43: 32-40.
17. Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sáanchez-Valle R, Mitrováa E, et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006; 67: 637-643.
18. Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sáanchez-Valle R, Mitrováa E, et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006; 67: 637-643.
19. Schmitz M, Ebert E, Stoeck K, Karch A, Collins S, Calero M, et al. Validation of 14-3-3 protein as a marker in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease diagnostic. *Mol Neurobiol* 2016; 53: 2189-2199.
20. Atarashi R, Satoh K, Sano K, Fuse T, Yamaguchi N, Ishibashi D, et al. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nat Med* 2011; 17: 175-178.
21. Satoh K, Shirabe S, Tsujino A, Eguchi H, Motomura M, Honda H, et al. Total tau protein in cerebrospinal fluid and diffusion-weighted MRI as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24:207-212.
22. Rudge P, Hyare H, Green A, Collinge J, Mead S. Imaging and CSF analyses effectively distinguish CJD from its mimics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 461-466.
23. Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, Poser S, Grosche S, Zerr I, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 162-166.
24. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2009.132(Pt 10):2659-2668. Erratum in *Brain* 2012;135(Pt 4):1335.
25. UK diagnostic criteria 2017 <https://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/diagnostic%20criteria.pdf>

## CQ 3-2. 遺伝性プリオン病はどのように診断するか？

### 【回答】

- 遺伝性プリオン病は臨床病型により遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)、Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease 病 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease: GSS)、致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia: FFI) に分類され、神経学的所見、家族歴、脳 MRI 画像、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 検査、遺伝子検索の結果を基に診断する。
- GSS における脊髄小脳変性症などを含めた家族歴の有無、CJD における頭部 MRI 拡散強調画像 (diffusion weighted image: DWI) での大脳皮質や基底核の高信号、全ての病型における CSF 検査での 14-3-3 蛋白とタウ蛋白測定や異常型プリオン蛋白高感度増幅法 (real-time quaking-induced conversion: RT-QUIC) が診断に有用である。
- 注意を要する病型として、D178N-FFI では不眠以外に認知症を主症状とする症例、P105L-GSS ではパーキンソニズムを主体とする症例、V180I-CJD では家族歴がなく、アルツハイマー病様の認知症経過を呈する症例、Y163X での遺伝性感覚自律神経障害の症例等がある。

### 【解説】

遺伝性プリオン病は臨床病型により遺伝性 CJD、GSS、FFI に分類されている (表 10)<sup>1</sup>。V180I や M232R などでは家族歴がないことがほとんどなので、診断に際して、遺伝子検索が必須となる。

表 10. 各臨床病型と報告されている遺伝子変異

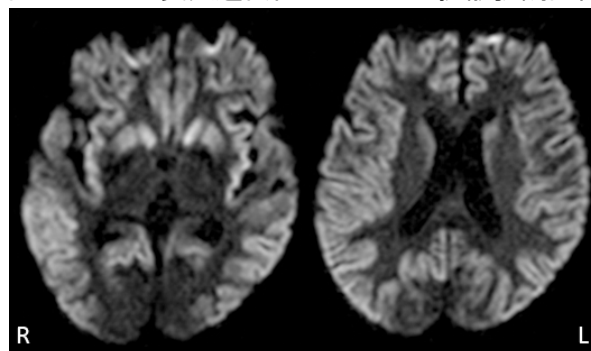
| 臨床病理像         | 変異を有するコドン | アミノ酸置換   | コドン 129 多型           | 文献   |
|---------------|-----------|--|----------------------|--|
| GSS           | 102       | proline → leucine                                | methionine           | Hsiao, 1989 <sup>12</sup>  |
|               | 105       | proline → leucine                                | valine               | Kitamoto, 1993 <sup>13</sup>   |
|               | 117       | alanine → valine                                 | valine               | Tranchant, 1989 <sup>14</sup>  |
| CJD           | 178       | aspartate → asparagine                           | valine               | Gambetti, 1995 <sup>15</sup>   |
|               | 180       | valine → isoleucine                              | methionine           | Kitamoto, 1993 <sup>16</sup>   |
|               | 180 + 232 | 180: Val → Ile<br>232: Met → Arg                 | methionine           | Hitoshi, 1993 <sup>17</sup>  |
|               | 200       | glutamate → lysine                               | valine or methionine | Goldgaber, 1989 <sup>18</sup>  |
|               | 210       | valine → isoleucine                              | methionine           | Pocchiari, 1993 <sup>19</sup>  |
|               | 232       | methionine → arginine                            | not stated           | Kitamoto, 1993 <sup>16</sup>   |
| GSS、CJD など多彩  |           | コドン 51-91 領域のペプチド反復配列部への 8 - 72 アミノ酸挿入、16 アミノ酸欠失 |                      | Laplanche, 1995 <sup>20</sup><br>Goldfarb, 1993 <sup>21</sup><br>Owen, 1989 <sup>22</sup><br>Goldfarb, 1991 <sup>23</sup><br>van Gool, 1995 <sup>24</sup><br>Beck 2001 <sup>25</sup> |
| FFI           | 178       | aspartate → asparagine                           | methionine           | Medori, 1992 <sup>26</sup>   |
| 自律神経障害、末梢神経障害 | 163       | tyrosine → others                                | valine               | Mead, 2013 <sup>27</sup>   |
|               | 178       | 2-bp deletion (CT)                               |                      | Matsuzono, 2013 <sup>28</sup>  |

本邦に多い病型である、V180I 変異 CJD の平均発症年齢は 76.5 歳と高齢発症で、頭部 MRI が特徴的であり、頭部 MRI DWI では後頭葉と中心溝前後を除いた大脳皮質全域にリボン状の高信号を認め、

基底核では左右差のある高信号を伴い、大脳皮質全体が浮腫状に腫脹する像を呈する(図 6)。記銘力障害が緩徐に進行する。家族歴を有することは稀である。脳波上周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: PSD)は約 9%にみられ、CSF 中の 14-3-3 蛋白は約 80%の陽性率である。RT-QUIC の陽性率は約 62%と低い<sup>2</sup>。

P102L 変異は、CJD 様の経過を呈する場合や<sup>3, 4</sup>、脊髄小脳変性症の診断を受けている場合があるので、丁寧な問診が重要である<sup>5</sup>。特定の地域に多く、平均発症年齢は 53.7 歳と若く、頭部 MRI では初期には変化を認めない。約 90%が運動失調で発症し、下肢の異常感覚を呈する症例もある<sup>6</sup>。脳波上 PSD は約 23%にみられ、CSF 中の 14-3-3 蛋白は約 25%が陽性である。RT-QUIC の陽性率は約 88%で有用である。GSS の診断基準を表 11 に示した。

図 6. V180I 変異遺伝性 CJD の MRI 拡散強調画像



後頭葉除いた大脳皮質全域にリボン状高信号を呈し、中心溝付近の大脳皮質は淡く高信号を呈している。基底核の高信号はやや左に強く見られている。大脳皮質全体は浮腫状に腫脹している様に見える。

表 11. GSS の診断基準

1. 確実例 (definite) : 進行性認知症、小脳症状、痙性対麻痺などを呈する。プリオン蛋白遺伝子の変異が認められ、脳組織において GSS に特徴的な病理所見を証明するか、またはウェスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。
2. ほぼ確実例 (probable) : 臨床症状とプリオン蛋白遺伝子の変異は確実例と同じであるが、病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。
3. 疑い例 (possible) : 家族歴があり、進行性認知症を呈し、小脳症状か痙性対麻痺を伴うが、プリオン蛋白遺伝子の変異や病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。

E200K 変異 CJD は平均発症年齢が 58.6 歳と若く、症状は古典型孤発性 CJD と酷似している。特定の地域に偏っていることが多い<sup>1,5</sup>。脳波上 PSD は約 92%にみられ、脳 MRI DWI の高信号は約 94%、CSF 中の 14-3-3 蛋白は約 87%で陽性である。RT-QUIC の陽性率は約 85%である<sup>5</sup>。

M232R 変異 CJD は古典型孤発性 CJD と類似する急速進行例と MM2 皮質型様の緩徐進行例がある(各々孤発性プリオン病の項を参照)<sup>5,7</sup>。

P105L 変異 GSS はほぼ本邦のみで報告されている変異で、平均発症年齢 44 歳と若年で、非常に緩徐な進行を呈する例が多く<sup>5,8,9</sup>、主に運動失調、痙性対麻痺、パーキンソニズムなどを呈する。脳 MRI や脳波上の PSD は陽性率が低いため、診断に有用ではない。

D178N-129MM は FFI、D178N-129MV は古典型 CJD を呈するとされているが、FFI であっても不眠を主訴としない例もある<sup>10,11</sup>。発症年齢は平均 52.3 歳である。FFI の診断基準を表 12 に示した。

表 12. FFI の診断基準

1. 確実例 (definite) : 臨床的に進行性不眠、認知症、交感神経興奮状態、ミオクローヌス、小脳症状、錐体路徴候、無動性無言など FFI として矛盾しない症状を呈し、プリオン蛋白遺伝子のコドン 178 の変異を有しコドン 129 が Met/Met である。さらに脳組織において FFI に特徴的な病理所見を証明するか、またはウェスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。
2. ほぼ確実例 (probable) : 臨床的に FFI として矛盾しない症状を呈し、プリオン蛋白遺伝子のコドン 178 の変異を有しコドン 129 が Met/Met であるが、病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。
3. 疑い例 (possible) : 臨床的に FFI として矛盾しない症状を呈しているが、プリオン蛋白遺伝子変異や病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。

## 文献

1. Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 2010; 133: 3043-3057.
2. Qina T, Sanjo N, Hizume M, Higuma M, Tomita M, Atarashi R, et al. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. *BMJ Open* 2014; 4: e004968.
3. Webb TE, Poulter M, Beck J, Uphill J, Adamson G, Campbell T, et al. Phenotypic heterogeneity and genetic modification of P102L inherited prion disease in an international series. *Brain* 2008; 131(Pt 10):2632-2646.
4. Wadsworth JDF, Joiner S, Linehan JM, Cooper S, Powell C, Mallinson G, et al. Phenotypic heterogeneity in inherited prion disease (P102L) is associated with differential propagation of protease-resistant wild-type and mutant prion protein. *Brain* 2006; 129: 1557-1569.
5. Higuma M, Sanjo N, Satoh K, Shiga Y, Sakai K, Nozaki I, et al. Relationships between clinicopathological features and cerebrospinal fluid biomarkers in Japanese patients with genetic Prion diseases. *PLoS One* 2013; 8: e60003.
6. Yamada M, Tomimitsu H, Yokota T, Tomi H, Sunohara N, Mukoyama M, et al. Involvement of the spinal posterior horn in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (PrP P102L). *Neurology* 1999; 52:260.
7. Shiga Y, Satoh K, Kitamoto T, Kanno S, Nakashima I, Sato S, et al. Two different clinical phenotypes of Creutzfeldt-Jakob disease with a M232R substitution. *J Neurol* 2007; 254: 1509-1517.
8. Iwasaki Y, Kizawa M, Hori N, Kitamoto T, Sobue G. A case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with the P105L prion protein gene mutation presenting with ataxia and extrapyramidal signs without spastic paraparesis. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 606-609.
9. Yamada M, Itoh Y, Inaba A, Wada Y, Takashima M, Satoh S, et al. An inherited prion disease with a PrP P105L mutation: clinicopathologic and PrP heterogeneity. *Neurology* 1999; 53: 181-188.
10. Zarranz JJ, Digon A, Atares B, Rodriguez-Martinez AB, Arce A, Carrera N, et al. Phenotypic variability in familial prion diseases due to the D178N mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1491-1496.
11. Taniwaki Y, Hara H, Doh-Ura K, Murakami I, Tashiro H, Yamasaki T, et al. Familial Creutzfeldt-Jakob disease with D178N-129M mutation of PRNP presenting as cerebellar ataxia without insomnia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 388.
12. Hsiao K, Baker HF, Crow TJ, Poulter M, Owen F, Terwilliger JD, et al. Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Sträussler syndrome. *Nature* 1989; 338: 342-345.
13. Kitamoto T, Amano N, Terao Y, Nakazato Y, Isshiki T, Mizutani T, et al. A new inherited prion disease (PrP-P105L mutation) showing spastic paraparesis. *Ann Neurol* 1993; 34: 808-813.
14. Tranchant C, Doh-Ura K, Steinmetz G, Chevalier Y, Kitamoto T, Tateishi J, et al. Mutation of codon 117 of the prion gene in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Rev Neurol (Paris)*. 1991; 147:274-278.
15. Gambetti P, Parchi P, Petersen RB, Chen SG, Lugaresi E. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: clinical, pathological and molecular features. *Brain Pathol* 1995; 5:43-51.
16. Kitamoto T, Ohta M, Doh-ura K, Hitoshi S, Terao Y, Tateishi J. Novel missense variants of prion protein in Creutzfeldt-Jakob disease or Gerstmann-Sträussler syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 191:709-714.
17. Hitoshi S, Nagura H, Yamanouchi H, Kitamoto T. Double mutations at codon 180 and codon 232 of the PRNP gene in an apparently sporadic case of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 1993; 120:208-212.
18. Goldgaber D, Goldfarb LG, Brown P, Asher DM, Brown WT, Lin S, et al. Mutations in familial Creutzfeldt-Jakob disease and Gerstmann-Sträussler-Scheinker's syndrome. *Exp Neurol* 1989; 106:204-206.
19. Pocchiari M, Salvatore M, Cutruzzola F, Genuardi M, Alloatelli CT, Masullo C, et al. A new point mutation of the prion protein gene in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1993; 34: 802-807.
20. Laplanche JL, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Dussaucy M, Chatelain J, Launay JM. Two novel insertions in the prion protein gene in patients with late-onset dementia. *Hum Mol Genet* 1995; 4:1109-1111.

21. Goldfarb LG, Brown P, Little BW, Cervenakova L, Kenney K, Gibbs CJ Jr, et al. A new (two-repeat) octapeptide coding insert mutation in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1993; 43:2392-2394.
22. Owen F, Poulter M, Lofthouse R, Collinge J, Crow TJ, Risby D, et al. Insertion in prion protein gene in familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1989; 1: 51-52.
23. Goldfarb LG, Brown P, McCombie WR, Goldgaber D, Swergold GD, Wills PR, et al. Transmissible familial Creutzfeldt-Jakob disease associated with five, seven, and eight extra octapeptide coding repeats in the PRNP gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 10926-10930.
24. van Gool WA, Hensels GW, Hoogerwaard EM, Wiezer JH, Wesseling P, Bolhuis PA. Hypokinesia and presenile dementia in a Dutch family with a novel insertion in the prion protein gene. *Brain* 1995; 118 (Pt 6):1565-1571.
25. Beck JA, Mead S, Campbell TA, Dickinson A, Wientjens DP, Croes EA, et al. Two-octapeptide repeat deletion of prion protein associated with rapidly progressive dementia. *Neurology* 2001; 57:354-356.
26. Medori R, Tritschler HJ, LeBlanc A, Villare F, Manetto V, Chen HY, et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 1992; 326:444-449.
27. Mead S, Gandhi S, Beck J, Caine D, Gajulapalli D, Carswell C, et al. A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy. *N Engl J Med* 2013; 369:1904-1914.
28. Matsuzono K, Ikeda Y, Liu W, Kurata T, Deguchi S, Deguchi K, et al. A novel familial prion disease causing pan-autonomic-sensory neuropathy and cognitive impairment. *Eur J Neurol* 2013; 20: e67-69.

### CQ 3-3. 獲得性プリオン病はどのように診断するか？

#### 【回答】

- 医原性 Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) の診断: 医療行為に伴うプリオン曝露歴に加えて、孤発性 CJD の診断基準(表 3)を適用して診断する。
- わが国で報告されている医原性 CJD は全て硬膜移植後 CJD (dura mater graft associated CJD: dCJD) である。
- dCJD の約 2/3 は CJD 典型例であるが、残りの約 1/3 は、プラーク型と呼ばれる非典型例で、進行が比較的遅く、発症早期には脳波上に周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge: PSD) が出現しないことに注意する(表 13)。
- 変異型 Creutzfeldt-Jakob 病 (variant Creutzfeldt-Jakob disease: vCJD) の診断: 精神症状で発症することが多く、病初期には認知機能障害が目立たないなど孤発性 CJD とは異なる臨床症候を呈し、頭部 MRI の T2 強調画像や FLAIR 画像で左右両側対称性の視床枕高信号がみられるなどの特徴的検査所見を示す。世界保健機構 (World Health Organization: WHO) 診断基準 (2001) (表 14)、それを改訂した EuroCJD (EU) の診断基準 (2008) (表 15) を用いて診断する。

#### 【解説】

現在までに報告されているヒトの獲得性プリオン病には、医原性 CJD、vCJD および kuru の 3 種類が存在する。この中で、わが国で発症が確認されているものは、医原性 CJD の中の dCJD と vCJD である。

#### (1) 硬膜移植後 CJD

dCJD の診断は、まず孤発性 CJD の診断基準(表 3)に沿って CJD の診断を行う。その後、過去に受けた医療行為を確認し、硬膜移植歴があれば dCJD と診断する。同時に、プリオン蛋白遺伝子検査で遺伝性プリオン病を除外する。

dCJD の約 2/3 は古典的な CJD の臨床病理像を呈する典型例である(非プラーク型)。一方、dCJD の約 1/3 は脳病理でプラーク状のプリオン蛋白沈着を認めるプラーク型であり、比較的緩徐進行性の運動失調症状などを呈し、典型例でみられる脳波上の PSD が発症 1 年以内には出現しないなど、臨床症候が典型例とは異なる<sup>1</sup>。そのため、プラーク型 dCJD の臨床診断基準(案)が提案されている(表 13)<sup>1,2</sup>。

表 13. プラーク型 dCJD の診断基準 (案)<sup>1, 2</sup>

孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の診断基準に準ずるが、ヒト屍体乾燥硬膜移植歴があり、進行性の失調症状を呈した症例は、脳波にて周期性同期性放電(PSD)を認めなくても、ほぼ確実例(probable)とする。

#### (2) 変異型 CJD

vCJD は精神症状で発症し、痛みや異常感覚などの感覚障害を発症初期に呈することが多い<sup>3</sup>。また孤発性 CJD 典型例と比較して臨床経過が長い<sup>3</sup>。診断は WHO 診断基準(2001) (表 14)<sup>4</sup>に従って行う。頭部 MRI の T2 強調画像や FLAIR 画像での左右対称性の視床枕高信号(pulvinar sign)は特徴的である(図 7)。わが国初の vCJD 症例では発症後期に脳波上 PSD を認めたため<sup>5</sup>、WHO の診断基準の「ほぼ確実例(probable)」の項に、「脳波にて後期には周期性全般性複合波が稀に見られることがある」が加筆された<sup>6</sup>。さらに、英国では輸血に関連した vCJD 罹患例(医原性症例)も報告され<sup>7</sup>、それらを踏まえて改訂した診断基準(2008)が EU から出された(表 15)<sup>8</sup>。確定診断では、脳における特徴的な異常プリオン蛋白の沈着(病理/ウェスタンブロット)を証明する必要がある。扁桃生検が行われることがあるが、その手技

に危険が伴うため、臨床経過は合致するが pulvinar sign がみられない例などに適応が限られる。

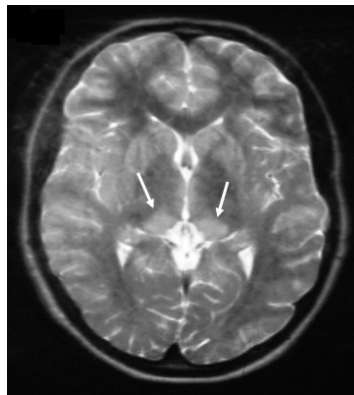
表 14. 変異型 CJD 診断基準 (WHO 2001) <sup>4</sup>

|                    |   |
|--------------------|---|
| I                  | A. 進行性の精神・神経症候<br>B. 経過が 6 ヶ月以上<br>C. 一般検査上、他の疾患が否定できる<br>D. 医原性の可能性がない<br>E. 家族性 Creutzfeldt-Jakob 病を否定できる |
| II                 | A. 発症初期の精神症状 (抑うつ、不安、無関心、自閉、妄想)<br>B. 持続する痛みや異常感覚 (あるいはその両者)<br>C. 失調<br>D. ミオクローヌス、コレア、ジストニア<br>E. 認知症     |
| III                | A. 脳波で周期性同期性放電 (PSD) 陰性<br>B. 頭部 MRI にて両側視床枕高信号   |
| IV                 | A. 扁桃生検で異常プリオン蛋白陽性*   |
| 確実例 (definite) :   | IA があり、かつ神経病理学的に確認されたもの**   |
| ほぼ確実例 (probable) : | I および II の 4/5 項目と III A と III B を満たすもの   |
| 疑い例 (possible) :   | I および II の 4/5 項目と III A を満たすもの   |

\*通常、扁桃生検は推奨しない。ただ、臨床症候が変異型 CJD に合致し、頭部 MRI で両側視床枕高信号を認めない例で有用である。

\*\*大脳および小脳に、海綿状変化と florid plaque を伴う異常プリオン蛋白の沈着を認める。

図 7. vCJD の MRI T2 強調画像



両側の視床枕(矢印)に高信号(pulvinar sign)が見られる。  
(英国 CJD サーベイランスユニット D.A. Collie 博士のご厚意による)



表 15. 変異型 CJD の診断基準 (EU 2008)<sup>8</sup>

|  |
|--|
| A. 必須条件  |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 経過が 6 ヶ月以上の進行性の精神・神経症候を呈する</li> <li>2. 一般検査上、他の疾患が否定できる</li> <li>3. ヒト由来の下垂体ホルモンや硬膜移植による治療歴がない</li> <li>4. 遺伝性の伝達性海綿状脳症が否定できる</li> </ol>   |
| B. 臨床症候  |
| <p>以下の 5 つの症候のうち少なくとも 4 つを認める</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 発症初期の精神症状(抑うつ、不安、無関心、自閉、妄想)</li> <li>2. 持続する痛みや異常感覚(あるいはその両者)</li> <li>3. 失調</li> <li>4. ミオクローヌス、コレア、ジストニア</li> <li>5. 認知症</li> </ol>  |
| C. 検査所見  |
| <p>確定診断</p> <p>大脳および小脳に、海綿状変化と florid plaque を伴う異常プリオン蛋白の沈着を認める</p> <p>その他の検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 脳波で周期性同期性放電(PSD)陰性*</li> <li>2. 頭部 MRI にて両側視床枕高信号</li> <li>3. 扁桃生検で異常プリオン蛋白陽性**</li> </ol>   |
| D. 疫学的所見   |
| <p>疫学的に関連が示されているヒトからヒトへの伝播(輸血など)</p>   |
| E. 診断  |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 確実例 (definite) <ol style="list-style-type: none"> <li>A. 必須条件と C. 検査所見の確定診断を満たす</li> </ol> </li> <li>2. ほぼ確実例 (probable) <ol style="list-style-type: none"> <li>A. 必須条件と B. 臨床症候を満たし、C. 検査所見で脳波上 PSD 陰性と頭部 MRI の両側視床枕高信号を満たす</li> <li>または</li> <li>A. 必須条件を満たし、C. 検査所見で扁桃生検による異常プリオン蛋白陽性が確認される</li> </ol> </li> <li>3. 疑い例 (possible) <ol style="list-style-type: none"> <li>A. 必須条件と B. 臨床症候を満たし、C. 検査所見で脳波上 PSD が陰性</li> </ol> </li> </ol> |

\* vCJD の発症後期には、稀に PSD を認めることがある。

\*\* 通常、扁桃生検は推奨しない。ただ、臨床症候が vCJD に合致し、頭部 MRI で両側視床枕高信号を認めない例で有用である。

## 文献/URL

1. Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H, et al. Clinical features and diagnosis of dura mater graft associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2007; 69: 360-367.
2. Yamada M, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki I, Kitamoto T, Sato T, et al. Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: clinicopathological and molecular characterization of the two distinct subtypes. *Neuropathology* 2009; 29: 609-618.
3. Will RG, Ward HJ. Clinical features of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2004; 284: 121-132.
4. World Health Organization. The revision of the surveillance case definition for variant CJD. 1 ed. Geneva, Switzerland. WHO 2001.
5. Yamada M. The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet* 2006; 367: 874.
6. World Health Organization. Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and variant CJD (vCJD). <http://www.who.int/zoonoses/diseas>

es/Creutzfeldt.pdf.

7. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363: 417-421.
8. 2008/426/EC: Commission Decision of 28 April 2008 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council (notified under document number C(2008) 1589) [cited 2012 May 14]. Available from <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:159:0046:01:EN:HTML>.

## CQ 4. プリオン病の重症度分類

### CQ 4-1. プリオン病の重症度はどのように評価するか？

#### 【回答】

- プリオン病には適切な重症度分類はないが、重症度評価スケールはいくつか存在している。
- わが国の厚生労働省難病対策事業（難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）に基づく難病医療費助成制度）では、プリオン病の重症度評価スケールとして Barthel Index<sup>1</sup> が用いられている。
- プリオン病自然歴調査研究（Japanese Consortium of Prion Disease: JACOP）では Medical Research Council Prion Disease Rating Scale (MRC Scale)<sup>2</sup> が使用されている。MRC Scale は主に日常生活動作を評価するスケールであるが、プリオン病に特徴的な言語機能や認知機能の評価が加わっており、無動性無言も評価可能であることから、現時点ではプリオン病の重症度を評価するのに最も適した重症度スケールである。

#### 【解説】

プリオン病は進行がきわめて速い。多くのケースにおいて症状は急激に増悪し、早ければ数か月以内に無動性無言に陥る。このため、重症度分類というものが成り立ちにくい。あえて重症度を規定するとすれば、進行の速度をもって急速進行性と緩徐進行性に分類するくらいであろう。したがって、重症度分類よりも特定の時点における重症度評価スケールを使用するのが現実的である。

現在わが国の厚生労働省難病対策事業で採用されているプリオン病の重症度評価は Barthel Index<sup>1</sup> である（表 16）。これは日常生活動作を評価するスケールに該当する。現在このスケールは脳卒中のリハビリテーションにおける評価指標として頻繁に用いられている。点数は 0 点（最重症）から 100 点に分布し、一般的に 80 点以上では患者はおおむね自立しており、40 点以下では著しく依存的とされる。

プリオン病に特化した重症度スケールとしては、Creutzfeldt-Jakob disease Neurological Symptoms (CJD-NS) scale<sup>3</sup> が最初であろう。これは主に障害度・症候を評価するスケールである。プリオン病に出現するさまざまな神経徴候を 8 つのカテゴリーに分けて計 26 項目を挙げ、それぞれの項目を 0 = なし、1 = 軽度、2 = 重度の 3 段階で評価し合計する。点数は 0 点から 52 点（最重症）に分布する。CJD-NS では発症からの時間経過とともに点数が上昇すると記載されているが、無動性無言の項目がない、項目ごとの点数配分の重みづけがなされていないなど、いくつかの問題点がある。

JACOP でも使用されている MRC Scale<sup>2</sup> はプリオン病に特徴的な言語機能や認知機能の評価が加わっており、無動性無言も評価可能である（表 17）。日常生活動作に関するカテゴリーが 7 項目、言語・認知機能・高次脳機能のカテゴリーが 4 項目あり、計 11 項目から成る。設問の内容に応じて 2～5 段階で評価する。点数は 0 点（最重症）から 20 点まで分布する。現時点ではプリオン病の重症度を評価するのに最も適した重症度スケールである。

表 16. Barthel Index

| 項目           | クライテリア                                      | 点数 |
|--------------|---|----|
| 食事           | 自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える                   | 10 |
|              | 部分介助（たとえば、おかずを切って細かくしてもらう）                  | 5  |
|              | 全介助   | 0  |
| 車いすからベッドへの移動 | 自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む（非行自立も含む）               | 15 |
|              | 軽度の部分介助または監視を要する                            | 10 |
|              | 座ることは可能であるがほぼ全介助                            | 5  |
|              | 全介助または不可能                                   | 0  |
| 整容           | 自立（洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り）                          | 5  |
|              | 部分介助または不可能                                  | 0  |
| トイレ動作        | 自立（衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む） | 10 |
|              | 部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する                    | 5  |
|              | 全介助または不可能                                   | 0  |
| 入浴           | 自立  | 5  |
|              | 部分介助または不可能                                  | 0  |
| 歩行           | 45m以上の歩行、補装具（車椅子、歩行器は除く）の使用の有無は問わず          | 15 |
|              | 45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む                        | 10 |
|              | 歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能                     | 5  |
|              | 上記以外  | 0  |
| 階段昇降         | 自立、手すりなどの使用の有無は問わない                         | 10 |
|              | 介助または監視を要する                                 | 5  |
|              | 不能  | 0  |
| 着替え          | 自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む                         | 10 |
|              | 部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える                    | 5  |
|              | 上記以外  | 0  |
| 排便コントロール     | 失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能                          | 10 |
|              | ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む               | 5  |
|              | 上記以外  | 0  |
| 排尿コントロール     | 失禁なし、収尿器の取り扱いも可能                            | 10 |
|              | ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む                 | 5  |
|              | 上記以外  | 0  |

表 17. MRC Scale

| 項目         | クライテリア  | 点数 |
|------------|---|----|
| 排便機能       | 直近の7日間で便失禁が一回以上あった  | 0  |
|            | 直近の7日間には便失禁なし   | 1  |
| 排尿機能       | 常に失禁しているかカテーテル処置をしている   | 0  |
|            | 排尿を制御できているかまれに失禁する  | 1  |
| トイレの使用     | 全介助   | 0  |
|            | 部分介助  | 1  |
|            | 自立  | 2  |
| 入浴         | 全介助あるいは部分介助   | 0  |
|            | 自立  | 1  |
| 食事         | 不能または経鼻/胃瘻栄養（経口では摂取できない）                                      | 0  |
|            | 介助で嚥下可能（嚥下の危険性の有無は問わない）                                       | 1  |
|            | 自立  | 2  |
| 移動         | 寝たきり、座ることもできない  | 0  |
|            | 座ることはできるが、移動は介助を要する（人による介助、杖による介助を問わず）                        | 1  |
|            | 自立  | 2  |
| 階段の昇降      | 不能  | 0  |
|            | 要介助   | 1  |
|            | 自立  | 2  |
| 言語反応性      | 無言  | 0  |
|            | 発声はあるが理解不能  | 1  |
|            | 単語レベルの発語  | 2  |
|            | 文章によっては受け答えするが、換語困難や不適切な単語の使用などがあり、しばしば見当識障害や混乱を認める           | 3  |
|            | 通常の会話が可能  | 4  |
| 記憶及び環境への順応 | 周囲の状況に関心がないか、過去の記憶が残っていない                                     | 0  |
|            | 親しい人物などよく知っている事柄を認識している形跡があるか、周囲の状況に気づいているが、新しい事柄を認識している形跡はない | 1  |
|            | 新しい状況を保持できているが、常に記憶に障害がある                                     | 2  |
|            | 記憶は正常か、ごく軽度のもの忘れがある   | 3  |
| 判断と問題解決能力  | 判断力や問題解決能力は全くない   | 0  |
|            | 判断力や問題解決能力が少しでも残っている  | 1  |
| 道具の使用      | 道具や器具の使用が全くできない   | 0  |
|            | 必要な場合には、介助があれば道具や器具を使用することができる                                | 1  |

## 文献

1. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. Md State Med J 1965; 14:61-65.
2. Thompson AG, Lowe J, Fox Z, Lukic A, Porter MC, Ford L, et al. The Medical Research Council prion disease rating scale: a new outcome measure for prion disease therapeutic trials developed and validated using systematic observational studies. Brain 2013; 136:1116-1127.
3. Cohen OS, Prohovnik I, Korczyn AD, Ephraty L, Nitsan Z, Tsabari R, et al. The Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) neurological status scale: a new tool for evaluation of disease severity and progression. Acta Neurol Scand 2011; 124:368-374.

## CQ 5. プリオン病の治療

### CQ 5-1 プリオン病はどのように治療するか？

#### 【回答】

- プリオン病はいったん発症すると致死的で不可逆的な経過をとる。疾患の症状改善、あるいは進行遅延効果が認められた薬剤はない。これまでに用いられてきた治療研究の中で、経口キナクリンは効果が証明されず、肝障害の出現が多かった。フルピルチンは明らかな疾患修飾効果は認められず、わが国では医薬品として承認されていない。ドキシサイクリン経口あるいは経管投与に関して、疾患修飾効果は証明されず、日本での使用経験もなく安全性が不明である。ペントサン硫酸脳室内持続投与方法による疾患修飾効果は証明されておらず、外科的手技を要するため推奨されない(いずれも推奨なし、エビデンスの確実性 D)。
- 一般的に治療は運動症状に対するリハビリテーションが施される。経口摂取が困難となった場合は、経鼻胃管などによって経管栄養が行われる。経過中に出現するミオクロヌスに対しては、一般にクロナゼパムやバルプロ酸が使用されている(推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)。

#### 【解説】

プリオン病の病態は、脳組織に存在する正常型プリオン蛋白 (cellular prion protein: PrP<sup>C</sup>) から不溶性の異常型プリオン蛋白 (scrapie prion protein: PrP<sup>Sc</sup>) への構造転換が生じ、PrP<sup>Sc</sup> の不溶化、異常凝集、細胞毒性により神経変性が進行する。したがって PrP<sup>Sc</sup> の凝集を抑制、あるいは代謝を促進する薬剤あるいは細胞変性を保護、抑制する作用を有する薬物がスクリーニングされてきた。

抗マラリア薬として使用されていたキナクリンは、実験的に PrP<sup>C</sup> から PrP<sup>Sc</sup> への構造転換や PrP<sup>Sc</sup> の蓄積を阻害する効果が認められ、プリオン病で臨床研究が行われた。英国で行われた PRION-1 study では当初予定したランダム化試験は行われず、治療群、非治療群に分けて比較試験の結果が報告された<sup>1</sup>。最終的に 107 例のプリオン病患者が対象となり、病型は 45 例の孤発性、2 例の医原性、18 例の変異型、42 例の家族性プリオン病であった。キナクリン治療群は 38 例、非治療群は 69 例で、治療法は 1 日 300mg で 2 年間の観察期間とした。78 例 (73%) が観察期間中に死亡し、生存率はキナクリン内服群で非内服群より高かったが、試験開始時の重症度で補正を行うと、両者に差はみられなかった。また肝機能障害が高率にみられ、9 例に皮疹、7 例に嘔気があり副作用も目立った。

フルピルチンは非麻薬性鎮痛薬として、NMDA 受容体阻害作用を有し、脳血液関門を容易に通過する薬剤で、28 名の Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) 患者を対象に、13 名に実薬が、15 名にプラセボが投与された<sup>2</sup>。認知機能検査で 2 群間に有意差がみられたが生命予後では差がなかった。

ペントサンポリサルフェート (pentosan polysulfate: PPS) はヘパリン類似の硫酸化多糖で、間質性膀胱炎や関節炎の治療に用いられてきた。動物感染実験では、感染前後の脳室内投与により発症遅延効果がある。PPS 脳室内持続投与方法は英国で変異型 CJD (variant CJD: vCJD) に対して初めて行われ<sup>3</sup>、本邦で、2004 年 11 月から 2007 年 3 月までに病型が異なるプリオン病 11 症例に対し PPS 脳室内投与が行われ、数例において長期生存がみられたが機能的回復を示した症例はみられなかった<sup>4</sup>。欧州でも 15 症例以上行われ、vCJD 患者の生存期間は、コントロールの vCJD 群よりも明らかに長い。進行を予防できるかは証明されていない。

テトラサイクリン系化合物は PrP<sup>Sc</sup> と結合し、アミロイド構造を不安定化、プロテアーゼによる分解を促進する<sup>5</sup>。感染動物実験でもドキシサイクリンは発症遅延効果、生存期間の延長がみられた。ドキシサイクリン

は病的 PrP<sup>Sc</sup> に結合するだけでなく、プリオンの感染抑制効果も期待されることから、臨床研究が行われている。フランス、イタリアの研究では 121 例のプリオン病患者をランダムに投与群とプラセボ群に分けて検討した。結果としてはドキシサイクリン 100mg の投与は安全に行われたが、生存期間を延長する効果は認められなかった<sup>6</sup>。しかしこの研究では罹病期間が 5 か月以上の患者が多く、すでに脳波上で *periodic sharp wave complex* が出現するなど進行期の CJD 患者が多く含まれていた。より早期の患者にて新たな研究が試みられたが、ランダム化比較は小数例での検討となり、観察研究を含めた解析で若干の生存期間の延長がみられたのみであった<sup>7</sup>。

症状が進行し経口摂取が困難となった場合は、経鼻胃管などによって経管栄養が行われることが多い。しかし、生命予後を改善するといった明確なエビデンスはない。

CJD の経過中にしばしば認めるミオクローヌスに対しても、皮質性あるいは皮質下性ミオクローヌスの治療としてクロナゼパムやバルプロ酸が使用されているが<sup>8</sup>、効果についての明確なエビデンスはない。

## 文献

1. Collinge J, Gorham M, Hudson F, Kennedy A, Keogh G, Pal S, et al. Safety and efficacy of quinacrine in human prion disease (PRION-1 study): a patient-preference trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 334-344.
2. Otto M, Cepek L, Ratzka P, Doehlinger S, Boekhoff I, Wiltfang J, et al. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. *Neurology* 2004; 62: 714-718.
3. Todd NV, Morrow J, Doh-ura K, Dealler S, O'Hare S, Farling P, et al. Cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate in human variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Infect* 2005; 50: 394-396.
4. Tsuboi Y, Doh-Ura K, Yamada T. Continuous intraventricular infusion of pentosan polysulfate: clinical trial against prion diseases. *Neuropathology* 2009; 29: 632-636.
5. De Luigi A, Colombo L, Diomedea L, Tettamanti M, Welaratne A, Giaccone G, et al. The efficacy of tetracyclines in peripheral and intracerebral prion infection. *PLoS One* 2008; 3: e1888.
6. Haïk S, Marcon G, Mallet A, Tettamanti M, Welaratne A, Giaccone G, et al. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 150-158.
7. Varges D, Manthey H, Heinemann U, Ponto C, Schmitz M, Schulz-Schaeffer WJ, et al. Doxycycline in early CJD: a double-blinded randomised phase II and observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:119-125.
8. Kojovic M, Cordivari C, Bhatia K. Myoclonus disorders: a practical approach for diagnosis and treatment. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4: 47-62.

## CQ 6. プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援

### CQ 6-1. プリオン病の患者・家族の心理的、社会的問題に対してどのような支援を行うか？

#### 【回答】

- プリオン病の患者やその家族には、様々な心理的、社会的問題が生じる。プリオン病の患者・家族に接する機会のある医療者は、プリオン病のように大きな困難に直面した人々が、怒り、悲嘆、苦悩、不安などを抱くのは自然なことだと理解し、否定せずに認めることが重要である。多くの人は、時間の経過とともに自ら事実に向き合い気持ちを整理していく力を持っているが、患者の病状も進行する中でその状況に対して心理的に適応するには時間がかかるため、医療者は、患者・家族の不安や心痛の軽減や解消を早急に目指すのではなく、そうした人々の心理的適応過程を理解し、患者・家族の気持ちを否定せずに聴き、落ち着いて見守ることが肝要である。
- また、人はたとえ厳しい内容でも状況が把握できていると感じられると気持ちが落ち着くことが多いので、疾患に関して正確で十分な情報を隠さずにわかりやすく何度でも伝えることは大きな心理支援となる。各種情報資源や当事者団体の紹介も有用である。
- さらに、患者・家族が、様々な行政上の制度や専門職による支援を利用することができるように援助することも重要であり、医師、看護師、心理専門職、医療ソーシャル・ワーカー、遺伝カウンセリング専門職などが連携しながら対応することが望ましい。患者・家族において抑うつ状態が疑われるときは、精神科医に相談することも有用である。

#### 【解説】

##### (1) 患者・家族が時間をかけて自身の力で心理的に状況に適応していく過程を理解し見守る<sup>1-4</sup>

大きな困難に直面した患者や家族が心理的ショックや怒り、悲嘆、不安などを感じることは自然なことである。しかし、ほとんどの人々は、時間の経過とともに自分の力で事実に向き合い気持ちを整理していく力を持っている。一般的にこうした心理的適応には 2～3 年かかるとされ、当初は大きな怒りや混乱などが続くこともあるが、深刻な疾患が目の前にある以上、患者・家族の悩みや苦しみをなくすことはできない。従って、心理支援の目標は、心理的問題の軽減や解消ではなく、プリオン病に直面した患者・家族の気持ちを理解し、心理的適応過程を見守ることである。その際、患者・家族の言葉に真摯に耳を傾けて人々の気持ちの理解に務め、問題解決に走らず、怒りや苦しみや混乱も否定せずに認めながら聴くことが望ましい。短い期間で病気を受け入れる必要はなく、気持ちの整理には時間が必要と伝えることも有用である。また、患者・家族が医療者に対する不満を述べたときには、心理支援上は、患者・家族の不満を否定せずに認めて理解しようとする姿勢を示すことが望ましい。表 18 にプリオン病の患者・家族に一般的によく見られる心理的状況の例を、表 19 に家族の要望の例を示す。



表 18. プリオン病の患者家族によく見られる心理的状況<sup>1,2,4</sup>

<プリオン病全般に関して>

- 突然の発症や急速な病状の進行、あるいは、精神症状や認知症のあらわれに対する精神的ショックや動揺、心痛
- 根本的な治療法がないことに対する絶望感
- 発症してから診断がつくまで時間がかかることが多く、状況が把握できないまま症状が悪化し、診断がついた後は不治の病であること、近い将来患者が死を迎えるということを知らされての精神的ショックや、それまで診断がつかなかったことに対する不信感、憤り
- 家族の状況に対する心理的適応には時間がかかるが、それよりも早いスピードで患者の症状が進行するために生じる、心理的に不安定な状態
- 病状の進行とともに家族が患者と意思疎通ができなくなることに対する心理的苦痛
- プリオン病に関する知識や理解が十分であるとは言い難い医療スタッフの言動に対する苛立ちや憤り、不満、不信感
- 心理的に余裕がない状態で、医療者や周囲の人々に対する様々な不満が生じた場合に見られる、強い怒りや苛立ち
- 療養型医療機関への転院を提案されることに対する憤りや不満
- 希少疾患ゆえ情報が不足していることや難解な疾患メカニズムなどによる混乱や不安
- 原因がわからないことによる苛立ちや、「なぜ?」「どうして?」という気持ち
- 社会や周囲の人々からの偏見を含む視線に対するとまどいや怒り
- 遺伝性プリオン病かもしれないといわれたときの、他の家族への遺伝の心配
- 患者が急に仕事ができなくなるなどの状況で、家族が経済的な困難に直面した場合の不安やストレス
- 患者の介護にあたる立場としてのストレス、精神的負担
- 患者が亡くなった後の家族の深い心痛、悲嘆
- 遺伝子解析や髄液検査、剖検やプリオン病研究に協力することに対する決断を求められる心理的負担、迷いや家族の中での意見の食い違い

<プリオン病の感染性に関連して>

- プリオン病の感染性に対する不安やとまどい
- どの程度の感染性かわからないことによる不安、混乱
- 介護上の感染に関する不安
- 感染予防のために他の患者と異なる扱いをされることの不快感
- 医療者や周囲の人々における感染性に関する過剰反応や誤解、偏見によって引き起こされる怒り、苛立ち、不快感
- 誤解や偏見を受けるかもしれないことから周囲の人々に対して患者の状況をオープンに話すことができないことによるストレス
- 状況を知った親族や周囲の人々が抱く感染性の不安に対して、患者の家族が気を使ったり説明したりしなければならないことに対するストレス
- 硬膜移植などによる感染が原因で家族がプリオン病を発症したときの怒りや無念さ、やるせなさなどの感情
- 手術などで感染しているかもしれないと伝えられた場合のストレス、不安、怒り
- 遺伝性プリオン病家系内の未発症者において、遺伝しているかもしれないので、他の疾患で脳外科手術を受けるときなどには感染予防のために医療者に伝えるようにといった注意をされることに伴う不安、不快感

人々は状況により様々な心理状況にあるが、医療者が一般的によく見られる状況を知っておくことで患者家族に対する理解が深まる。また、患者家族自身も同じような状況にある人々の状況を知ることで、「自分はひとりではない」「同じように思っている人もいるのだ」と感じることができる。自分とは異なる気持ちもあることを知って、視野が広がる場合もある。当事者団体（患者家族会）の活動に参加したり、過去の患者家族の意識調査の報告などを見たりすることで、同じような立場にいる人たちがどのような気持ちでいるのか知ることにも有意義である。

表 19. プリオン病患者の家族を対象とした聞き取り調査から得られた要望の例<sup>1,2,4</sup>

|   |
|---|
| <p>&lt;診療現場の医療者に対して&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 患者の急激な病状の悪化に対して、家族にいていねいに説明しフォローしてほしい</li> <li>● 病院全体が、病気に対して理解を深め、過剰な感染予防などで家族の身体的・精神的負担を増やさないように取り組んでほしい</li> <li>● 診断をした病院でできれば最期まで入院させてほしいが、無理であればその後も情報を共有するなど力になってほしい</li> </ul> <p>&lt;国や厚生労働省に対して&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 受け入れ病院を増やして欲しい</li> <li>● 各種制度を利用する際に、病状の変化が急速なので、手続きを速やかに行って欲しい</li> <li>● 医師や看護師の対応が一定のレベルに至るように情報提供、教育を行ってほしい</li> </ul> |
|---|

### (2) 情報提供の充実は心理支援となる<sup>1-4</sup>

人は、たとえ厳しい状況でも状況が把握できていると感じられるときのほうが、気持ちが落ち着くことが多い。従って、プライバシーが保たれた場所と時間をもうけて、疾患に関して正確で十分な情報を隠さずにわかりやすい言葉で伝えることが、大きな心理支援となる。診断当初は頭が真っ白になって説明が頭に入らない場合もあるので、一度話したことで伝わっているか随時確認しながら必要に応じて何度でも説明し、疑問に対して丁寧に答えていくことが望ましい。当事者団体を紹介したり、難病情報センターのサイトやプリオン病研究班のサイトなどの情報を伝えたりすることも有用である(表 20)。

表 20. プリオン病に関する情報サイト

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ プリオン病研究班のホームページ<br/><a href="http://prion.umin.jp/index.html">http://prion.umin.jp/index.html</a></li> <li>○ 難病情報センターの疾患情報ホームページ<br/>プリオン病 (1) クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD)<br/><a href="http://www.nanbyou.or.jp/entry/80">http://www.nanbyou.or.jp/entry/80</a><br/>プリオン病 (2) ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (GSS)<br/><a href="http://www.nanbyou.or.jp/entry/88">http://www.nanbyou.or.jp/entry/88</a><br/>プリオン病 (3) 致死性家族性不眠症 (FFI)<br/><a href="http://www.nanbyou.or.jp/entry/51">http://www.nanbyou.or.jp/entry/51</a></li> <li>○ プリオン病患者家族の方々、プリオン病のリスクの不安のある方々へのカウンセリング<br/>(プリオン病研究班ホームページ内)<br/><a href="http://prion.umin.jp/prion/counseling.html">http://prion.umin.jp/prion/counseling.html</a></li> <li>○ ヤコブ病サポートネットワーク (日本の当事者団体)<br/><a href="http://www.cjdnet.jp/">http://www.cjdnet.jp/</a></li> <li>○ 全国プリオン病患者・家族会 (日本の当事者団体)<br/><a href="http://nanbyo.jp/sapo/prion/">http://nanbyo.jp/sapo/prion/</a></li> <li>○ CJD Support Network (英国の当事者団体)<br/><a href="http://www.cjdsupport.net/">http://www.cjdsupport.net/</a></li> <li>○ Creutzfeldt-Jakob Disease Foundation (米国の当事者団体)<br/><a href="http://www.cjdfoundation.org/">http://www.cjdfoundation.org/</a></li> </ul> |
|--|

### (3) 様々な専門職の連携が有意義<sup>4</sup>

患者・家族の心理社会的支援について考える際には、医師、看護職のほか、心理専門職、医療ソーシャル・ワーカーなどが加わって話し合い、綿密に連携していくことが役に立つことが多い。遺伝性が疑われる症例では、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーとの連携も望まれる。

#### (4) 抑うつ状態が疑われるときは、精神科医に相談する<sup>1</sup>

患者・家族において、食欲不振、食欲過多や、不眠、睡眠過多、気分の変動、その他、抑うつ状態が疑われる状況がみられた場合は、精神科医や心療内科医に相談する。プリオン病に直面した患者や家族において食欲不振や不眠などがみられることはある程度は正常な心理反応であるが、それが極端に強かったり長く続いたりした場合には精神科的治療が有用な場合もある。プリオン病患者・家族に直接接する医療者は、いつでもそうした専門家が利用可能であることを伝えながら、食欲や睡眠の問題や気分変動などの兆候をチェックし、必要に応じて専門家に相談することが望ましい。

#### 文献

1. 田村智英子. 患者・家族に対する心理社会的支援 (第1部プリオン病, I. ヒト・プリオン病, 第21章). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「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」(編). プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 金原出版; 2010. pp213-219.
2. 田村智英子. 倫理的問題と心理支援 (第11章). プリオン病感染予防ガイドライン (2008年版), 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業 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 (主任研究者 水澤英洋、編集責任者 黒岩義之). 2008. pp123-140 (プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班のホームページなどからダウンロード可能) <http://prion.umin.jp/guideline/index.html>
3. 田村智英子. プリオン病患者家族の方々へのカウンセリング. 日本臨床 2007; 65: 1447-1453.
4. 田村智英子. プリオン病患者・家族の心理社会的サポートシステムに対する考察. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 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 平成17年度総括・分担研究報告書 (研究代表者 水澤英洋). 2006. pp99-111.

## CQ 7. プリオン病の感染予防

### CQ 7-1. プリオン病の感染予防法にはどのようなものがあるか？

#### 【回答】

- プリオン病の感染予防については、「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」によって「プリオン病感染予防ガイドライン（2008年度版）」が公開されている（<http://prion.umin.jp/guideline/index.html>）。このガイドラインに基づいて感染予防を行うことを推奨する。さらに、「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」によって「プリオン病感染予防ガイドライン（2020年度版）」が2020年に発刊予定である。

#### 【解説】

本ガイドラインでは、「プリオン病感染予防ガイドライン（2008年度版）」の目次を以下に紹介する。

#### プリオン病感染予防ガイドライン（2008年度版）

- 第1章 総論
- 第2章 非侵襲的医療行為と看護ケア
- 第3章 プリオンの滅菌
- 第4章 CJD か否か不明の患者のハイリスク手技に用いられた手術器械等に対する処理方法
- 第5章 消化管内視鏡検査
- 第6章 脳神経外科手術
- 第7章 歯科治療
- 第8章 眼科治療
- 第9章 整形外科治療
- 第10章 剖検・病理標本作製
- 第11章 倫理的問題と心理支援
- 第12章 社会的問題
- 付録 ハイリスク手技に用いた手術器具を介する CJD 二次感染予防について  
CJD 二次感染予防に関する対策検討会

## CQ 8. プリオン病の診療支援

### CQ 8-1. プリオン病の診療支援にはどのようなものがあるか？

#### 【回答】

- プリオン病の診療支援として、研究班による診療支援、本ガイドライン執筆者の所属施設で行なっている診療支援、難病情報センター(公益財団法人難病医学研究財団)による診療支援がある。

#### 【解説】

### 1. 研究班による診療支援

#### 研究班ホームページ

「プリオン病および遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」と「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」は、両研究班および「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班」合同でホームページ(<http://prion.umin.jp/index.html>)を開設し、本ガイドラインを含む各種ガイドラインや最新の研究成果などを提供している。

#### CJD サーベイランス委員会

プリオン病の特定疾患治療研究事業における医療受給者証交付を申請された症例、下記の脳脊髄液検査やプリオン蛋白遺伝子検査を希望された症例、感染症法に基づく届け出があり主治医が診療支援を希望された症例が CJD サーベイランス委員会に登録される。地域の CJD サーベイランス委員と各都道府県の CJD 担当専門医が調査を行った後、CJD サーベイランス委員会で診断が検討され、その結果が主治医に報告される。

プリオン病の診断等(病理学的探索を含む)で支援が必要な時は、下記 CJD サーベイランス委員会事務局で相談を受け付けている。

連絡先：CJDサーベイランス委員会事務局  
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター  
〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1  
TEL:042-341-2712(ダイヤルイン3131) FAX:042-346-1762  
E-mail : [prion-ncnp@ncnp.go.jp](mailto:prion-ncnp@ncnp.go.jp)  
<http://prion.umin.jp/survey/index.html>

また、CJD サーベイランス委員会の結果は自治医科大学地域医療学センター公衆衛生部門のホームページにて閲覧することが可能である。

<http://jichi.ac.jp/dph/inprogress/prion/>

#### CJD インシデント委員会

プリオン病を発症後にプリオン病の伝播に関わるような侵襲的な医療行為が行われた場合に、その医療行為が行われた医療器具を使用して医療行為が行われた症例を登録し、その後の経過を監視している。

連絡先：CJD インシデント委員会事務局

東京大学大学院医学系研究科 脳神経外科学  
〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1  
TEL:03-5800-8853(直通) FAX:03-5800-8849  
<http://prion.umin.jp/survey/index.html>

### プリオン病合同画像委員会

プリオン病の画像診断の支援を行う。  
「プリオン病画像診断の手引き(2019年5月)」を研究班ホームページにて閲覧することが可能である。  
[http://prion.umin.jp/file/image\\_diagnosis20190513.pdf](http://prion.umin.jp/file/image_diagnosis20190513.pdf)

連絡先：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  
〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1  
TEL:019-651-5111(3660、3733) FAX:019-622-1091  
連絡先：徳島大学大学院 医歯薬学研究部 放射線医学分野  
〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町 3-18-15  
TEL:088-633-9283 FAX:088-633-7174

### 脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白・総タウ蛋白測定、RT-QUIC 法

脳脊髄液検査にてプリオン病の診断を支援する。

連絡先：長崎大学医学部 感染分子解析学教室  
〒852-8523 長崎県長崎市坂本1-12-4 長崎大学医学部 基礎棟8F  
TEL:095-819-7059 FAX:095-819-7060  
E-mail : [nagasakiiprion@yahoo.co.jp](mailto:nagasakiiprion@yahoo.co.jp)  
<http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/mmi/cmb/prion/index.html>

### プリオン蛋白遺伝子検査

プリオン蛋白遺伝子検査にてプリオン病の診断を支援する。

連絡先：東北大学大学院医学系研究科 病態神経学分野  
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1  
TEL:022-717-8147 FAX:022-717-8148  
E-mail : [kitamoto@med.tohoku.ac.jp](mailto:kitamoto@med.tohoku.ac.jp)  
<http://www.prion.med.tohoku.ac.jp/geneticanalysis.html>

### 異常プリオン蛋白のウエスタンブロット解析

凍結脳組織をウエスタンブロット法にて異常プリオン蛋白の有無、および型の診断を行う。

連絡先：東北大学大学院医学系研究科 病態神経学分野  
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1  
TEL:022-717-8147 FAX:022-717-8148  
E-mail : [kitamoto@med.tohoku.ac.jp](mailto:kitamoto@med.tohoku.ac.jp)  
<http://www.prion.med.tohoku.ac.jp/geneticanalysis.html>

## 2. 難病情報センター(公益財団法人難病医学研究財団)による診療支援

プリオン病 : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/3665>

プリオン病(1)クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)

CJD 病気の解説(一般利用者向け) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/80>

CJD 診断・治療指針(医療従事者向け) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/240>

CJD FAQ(よくある質問と回答) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/385>

プリオン病(2)ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(GSS)

GSS 病気の解説(一般利用者向け) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/88>

GSS 診断・治療指針(医療従事者向け) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/247>

GSS FAQ(よくある質問と回答) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/386>

プリオン病(3)致死性家族性不眠症(FFI)

FFI 病気の解説(一般利用者向け) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/51>

FFI 診断・治療指針(医療従事者向け) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/213>

FFI FAQ(よくある質問と回答) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/387>

## 略語集

| 略語                | 原語  | 説明                               |
|-------------------|---|----------------------------------|
| BSE               | bovine spongiform encephalopathy                      | ウシ海綿状脳症                          |
| CJD               | Creutzfeldt-Jakob disease                             | Creutzfeldt-Jakob 病              |
| CSF               | cerebrospinal fluid                                   | 脳脊髄液                             |
| CWD               | chronic wasting disease                               | 慢性消耗病                            |
| dCJD              | dura mater graft associated Creutzfeldt-Jakob disease | 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病        |
| DWI               | diffusion weighted image                              | 拡散強調画像                           |
| FFI               | fatal familial insomnia                               | 致死性家族性不眠症                        |
| GSS               | Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease                | Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 |
| PPS               | pentosan polysulfate                                  | ペントサンポリサルフェート                    |
| <i>PRNP</i>       | prion protein gene                                    | プリオン蛋白遺伝子                        |
| PrP               | prion protein   | プリオン蛋白                           |
| PrP <sup>c</sup>  | cellular prion protein                                | 正常型プリオン蛋白                        |
| PrP <sup>Sc</sup> | scrapie prion protein                                 | 異常型プリオン蛋白                        |
| PSD               | periodic synchronous discharge                        | 周期性同期性放電                         |
| RT-QUIC           | real-time quaking-induced conversion                  | 異常型プリオン蛋白高感度増幅法                  |
| TSE               | transmissible spongiform encephalopathies             | 伝達性海綿状脳症                         |
| vCJD              | variant Creutzfeldt-Jakob disease                     | 変異型 Creutzfeldt-Jakob 病          |
| WHO               | World Health Organization                             | 世界保健機関                           |



## プリオン病診療ガイドライン2020

2020年3月23日 発行

### 編 集

厚生労働科学研究費補助金 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補助金 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

### 発 行

厚生労働科学研究費補助金 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補助金 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

### 研究班事務局

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（脳神経内科学）内

920-8640 石川県金沢市宝町 13-1

電話 076-265-2293 FAX 076-234-4253

国立研究開発法人 国立精神医療研究センター内

187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1

電話 042-341-2712（ダイヤルイン3131） FAX 042-346-1762



亜急性硬化性全脳炎  
(subacute sclerosing panencephalitis : SSPE)  
診療ガイドライン 2020

厚生労働科学研究費補助金 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  
研究代表者 山 田 正 仁



## 発行にあたって

このたび、厚生労働科学研究費補助金 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』では、『亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) 診療ガイドライン 2020』を発行する運びとなりました。本研究班は、プリオン病、SSPE、進行性多巣性白質脳症の3疾患を調査研究し、それらを克服することを使命としております。研究班は、本症に関する診療水準の向上を通じて社会に貢献することを求められており、その中の1つに最新の診療ガイドラインの作成と提供があります。本ガイドラインはSSPEを専門としない一般医師向けに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おります。2020年版は、2017年発行の『亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) 診療ガイドライン 2017』をアップデートしCQ形式で作成されました。

本ガイドラインは本研究班のSSPE分科会のメンバーにより執筆され、研究班全体による検討に基づき改訂を繰り返しました。さらに、広くパブリックコメントを求め、また、患者支援団体であるSSPE青空の会からご意見をいただき、必要な改訂を加えた後、さらに関連学会である日本神経学会、日本小児神経学会、日本神経感染症学会、日本小児感染症学会による承認を得て、発刊にいたしました。関係各位のご尽力に心より感謝いたします。

SSPEは先進国における発生が非常に少ないためエビデンスレベルの高い治療研究に乏しいことが問題です。治療の項ではエビデンスレベルと共に推奨グレードを記載し、さらに、合併症、介護、患者や家族に対する心理社会的支援などを掲載しております。

本ガイドラインは一般的な考え方の一例を示すものであり、実際の診療では、患者さん毎の病状や背景の違い、医師の経験、施設の特性ほかの要素が十分考慮されるべきであり、このガイドラインは個々の臨床家の診療にあたっての裁量権を規制するものではないことはいまでもありません。

本ガイドラインは本研究班が発行する小冊子として、また研究班ホームページ (<http://prion.umin.jp/index.html>) 上に公表されます。本ガイドラインを第一線で臨床に携わる諸先生方のご診療にお役立ていただければ誠に幸いに存じます。

2020年3月

厚生労働科学研究費補助金 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  
研究代表者 山田正仁  
(金沢大学)

## 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

研究代表者 山田 正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（脳神経内科学）

研究分担者 [プリオン分科会]

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  
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  
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  
齊藤 延人 東京大学医学部附属病院脳神経外科  
岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所  
高尾 昌樹 埼玉医科大学国際医療センター脳神経内科・脳卒中内科  
坪井 義夫 福岡大学医学部脳神経内科学教室  
北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野  
濱口 毅 金沢大学附属病院脳神経内科

[SSPE 分科会]

細矢 光亮 福島県立医科大学医学部小児科学講座  
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  
楠原 浩一 産業医科大学医学部小児科学講座  
野村 恵子 熊本大学病院小児科  
岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学  
遠藤 文香 岡山大学病院小児神経科  
鈴木 保宏 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター小児神経科  
砂川 富正 国立感染症研究所感染症疫学センター

[PML 分科会]

西條 政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部  
三浦 義治 東京都立駒込病院脳神経内科  
船田 顕信 東京都立駒込病院病理科  
雪竹 基弘 国際医療福祉大学臨床医学研修センター  
阿江 竜介 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生部門  
鈴木 忠樹 国立感染症研究所感染病理部  
原田 雅史 徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線診断科  
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（脳神経内科）  
野村 恭一 埼玉医科大学総合医療センター神経内科  
高橋 和也 独立行政法人国立病院機構医王病院統括診療部

研究協力者 [PML 分科会]

中道 一生 国立感染症研究所ウイルス第一部  
高橋 健太 国立感染症研究所感染病理部第四室  
岸田 修二 成田富里徳洲会病院脳神経内科  
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  
長嶋 和郎 北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野  
奴久妻聡一 神戸市環境保健研究所感染症部

## 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 診療ガイドライン 2020 執筆担当者一覧

細矢 光亮 福島県立医科大学医学部小児科学講座  
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  
楠原 浩一 産業医科大学医学部小児科学講座  
野村 恵子 熊本大学病院小児科  
岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学  
遠藤 文香 岡山大学病院小児神経科  
鈴木 保宏 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター小児神経科  
砂川 富正 国立感染症研究所感染症疫学センター  
山田 正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（脳神経内科学）

### 〔執筆協力者〕

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  
市山 高志 鼓ヶ浦こども医療福祉センター小児科

# 目 次

|  |    |
|--|----|
| 発行にあたって                                  | i  |
| 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               | ii |
| 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 診療ガイドライン 2020 執筆担当者一覧   | ii |
| ガイドライン作成の目的と方法                           | 1  |
| CQ 1. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) とはどのような疾患か？       |    |
| CQ 1-1. SSPE は遅発性ウイルス感染症と聞いたが、どのような疾患か？  | 4  |
| 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か？     | 6  |
| CQ 2. SSPE の症状はどのようなものか？                 |    |
| CQ 2-1. SSPE の初期はどのような症状か？何と診断されることが多いか？ | 8  |
| CQ 2-2. SSPE の症状の経過はどうか？                 | 10 |
| CQ 2-3. SSPE の重症度分類にはどのようなものがあるか？        | 12 |
| CQ 3. SSPE の病因はどのようなものか？                 |    |
| CQ 3-1. ウイルス側の要因は何か？                     | 13 |
| CQ 3-2. 生体側の要因は何か？                       | 15 |
| CQ 4. SSPE の診断に必要な検査は何か？                 |    |
| CQ 4-1. 脳脊髄液・血清の麻疹抗体価はどの方法で測定するのが良いか？    | 17 |
| CQ 4-2. 特徴的な脳波所見は何か？                     | 18 |
| CQ 4-3. 特徴的な頭部画像所見は何か？                   | 19 |
| CQ 4-4. その他に検査すべきものはあるか？                 | 20 |
| CQ 5. SSPE はどうやって診断するのか？                 |    |
| CQ 5-1. どのような時に疑い、どのように検査をすすめると良いか？      | 21 |
| CQ 5-2. 診断基準はあるか？                        | 22 |
| CQ 6. SSPE と鑑別が必要な疾患は何か？                 | 24 |
| CQ 7. SSPE の治療法は何か？                      |    |
| CQ 7-1. 標準的な治療は何か？                       | 26 |
| CQ 7-2. 新たな治療はあるか？                       | 28 |



|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| CQ 8. SSPE の合併症は何か？                   |    |
| CQ 8-1. どのような合併症があるか？                 | 29 |
| CQ 8-2. どのような介護が必要になるか？               | 31 |
| <br>                                  |    |
| CQ 9. SSPE の患者・家族に対する支援にはどのようなものがあるか？ |    |
| 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るか？   | 33 |
| 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るか？    | 34 |
| 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るか？  | 35 |
| <br>                                  |    |
| CQ 10. SSPE の支援体制にはどのようなものがあるか？       |    |
| CQ 10-1. 研究班等による支援はどのようなものがあるか？       | 36 |
| CQ 10-2. 家族会等による支援にはどのようなものがあるか？      | 38 |



# ガイドライン作成の目的と方法

## 1. 本ガイドライン作成の目的と対象

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) は麻疹ウイルスの中枢神経系内持続感染に伴う稀少疾患である。平成 27 年 3 月、WHO より日本が麻疹の排除状態にあることが認定されたが (厚生労働省プレスリリース平成 27 年 3 月 27 日)、我が国は先進国中で唯一の麻疹流行国であったため、SSPE の発症が持続している。研究班による調査では、多くの患者が重症で医療的ケアを必要としながら長期療養を続けていることが判明している。麻疹対策の推進はもちろん、SSPE の早期発見・早期治療開始が重要であり、初発症状を見落とさないことが必要である。

本ガイドラインは 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することを目的とした。また、本研究班による診療支援や、本ガイドライン執筆者の所属施設が行なっているリハビリ脳室内持続投与療法の臨床試験の情報も併せて掲載した。

## 2. 本ガイドライン作成の経緯と作成方法

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」の「SSPE 分科会」が中心となって本ガイドラインを作成する [班員名簿 (ii ページ) 参照]。

具体的な作成の経緯としては、まず、平成 29 年度研究報告会 (平成 30 年 1 月 16 日、東京) 時の研究者会議にて、「SSPE 診療ガイドライン 2017」を改訂し、「SSPE 診療ガイドライン 2020」をクリニカルクエスション (CQ) 形式で作成することを決定した。さらに、「SSPE 診療ガイドライン 2020」の構成、ガイドライン作成の方法や手順 (編集の方針等) について基本的な合意を得た。その後、編集委員会で問題点を討議しながら編集作業を行った。具体的なガイドラインの作成方法・手順は以下の通りである。

### (1) 本ガイドラインの構成と原案執筆担当者

ガイドライン作成の目的と方法 (山田正仁)

CQ 1. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) とはどのような疾患か? (砂川富正)

CQ 1-1. SSPE は遅発性ウイルス感染症と聞いたが、どのような疾患か?

CQ 1-2. SSPE のこれまでの発生状況と今後の発生見込みはどうか?

CQ 2. SSPE の症状はどのようなものか? (岡 明)

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

CQ 2-2. SSPE の症状の経過はどうか?

CQ 2-3. SSPE の重症度分類にはどのようなものがあるか?

CQ 3. SSPE の病因はどのようなものか? (楠原浩一)

CQ 3-1. ウイルス側の要因は何か?

CQ 3-2. 生体側の要因は何か?

CQ 4. SSPE の診断に必要な検査は何か? (長谷川俊史)

CQ 4-1. 脳脊髄液・血清の麻疹抗体価はどの方法で測定するのが良いか?

CQ 4-2. 特徴的な脳波所見は何か?

CQ 4-3. 特徴的な頭部画像所見は何か?

CQ 4-4. その他に検査すべきものはあるか?

CQ 5. SSPE はどうやって診断するのか? (鈴木保宏)

CQ 5-1. どのような時に疑い、どのように検査をすすめると良いか?

CQ 5-2. 診断基準はあるか?

CQ 6. SSPE と鑑別が必要な疾患は何か? (遠藤文香)

- CQ 7. SSPE の治療法は何か？(細矢光亮)  
 CQ 7-1. 標準的な治療は何か？  
 CQ 7-2. 新たな治療はあるか？
- CQ 8. SSPE の合併症は何か？(細矢光亮)  
 CQ 8-1. どのような合併症があるか？  
 CQ 8-2. どのような介護が必要になるか？
- CQ 9. SSPE の患者・家族に対する支援にはどのようなものがあるか？(野村恵子)  
 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るか？  
 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るか？  
 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るか？
- CQ 10. SSPE の支援体制にはどのようなものがあるか？(研究班事務局／野村恵子)  
 CQ 10-1. 研究班等による支援はどのようなものがあるか？(研究班事務局)  
 CQ 10-2. 家族会等による支援にはどのようなものがあるか？(野村恵子)

## (2) 作成手順

- 1) 原案執筆担当者は原案となる初稿を作成した(2018年7月)。
- 2) 研究班事務局は、初稿を元に編集会議を行い、原案執筆者に原稿の検討・改訂を依頼した(2018年7月)。
- 3) 研究班事務局は、改訂した原稿をまとめて、それを研究班全員に原稿を閲覧し、意見を求めた(2018年8月)。
- 4) 研究班事務局は、寄せられた意見を原案執筆者に送付し、再度、原稿の検討・改訂を依頼した(2018年9月)。
- 5) 研究班事務局は、改訂した原稿をまとめて(2018年10月)、それを研究班全員に原稿を閲覧し、再度、意見を求めた(2018年11月)。
- 6) 研究班事務局は、再々度、寄せられた意見を原案執筆者に送付し、原稿の検討・改訂を依頼した(2018年12月)。
- 7) 研究班事務局は、すべての改訂原稿をまとめ(暫定版)、暫定版をホームページで公開し、広くパブリックコメントを求めた(2019年2月)。患者支援団体であるSSPE 青空の会からも、意見を求めた(2019年3月)。
- 8) 研究班事務局は、パブリックコメントおよび患者支援団体より寄せられた意見に基づき必要な改訂を加え、関連学会である日本神経学会、日本小児神経学会、日本神経感染症学会、日本小児感染症学会による承認を求めた(2019年4月)。学会からの改訂意見に基づき、改訂し最終版を作成し、学会の承認を得た(日本小児感染症学会 2019年5月、日本神経学会 2019年7月、日本小児神経学会 2020年1月、日本神経感染症学会 2020年1月)。
- 9) 承認を得たものを完成版とし、冊子体及びホームページ等で公開した(2020年3月)。

## (3) 原案作成のために文献検索を行った電子的データベースと検索対象期間

Medlineを用いて2018年7月3日までの文献が検索された。

(文献を載せた項目には検索式を記載する)

## 3. 本ガイドラインに使用するエビデンスレベル、推奨グレード

診療ガイドラインでは、治療の項において、下記に示す「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」<sup>1</sup>によるエビデンスレベル、推奨グレードを使用する。

#### 推奨の強さの記載方法

1. 推奨の強さ: 強く推奨する
2. 推奨の強さ: 弱く推奨する(提案する)  
(推奨の強さ「なし」: 明確な推奨ができない)

#### 推奨決定のための、アウトカム全般のエビデンスの強さ

- |           |                                |
|-----------|--------------------------------|
| A(強い):    | 効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある      |
| B(中程度):   | 効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある    |
| C(弱い):    | 効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である |
| D(非常に弱い): | 効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない   |

#### 推奨文の記載方法

推奨文は、推奨の強さと、エビデンスの確実性(強さ)を併記する。

文例:

- 1) 患者 P に対して治療 I を行うことを強く推奨する(推奨の強さ 1、エビデンスの確実性 A)
- 2) 患者 P に対して治療 I を行うことを条件付きで推奨する(推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)
- 3) 患者 P に対して治療 I を行わないことを提案する(推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 D)
- 4) 患者 P に対して治療 I を行わないことを強く推奨する(推奨の強さ 1、エビデンスの確実性 B)

## 4. 本ガイドライン作成上の問題点とその対応

### (1) 本疾患に関する文献のエビデンスレベルの問題について

先進諸国では本疾患の発生頻度が極端に低く、ランダム化比較試験(RCT)などのエビデンスレベルの高い最近の文献はないため、本ガイドライン作成に当たっては、過去の文献などを基に、国内の専門家のコンセンサスに基づいて作成を行った。

### (2) 本ガイドラインにおける CQ 形式の採用について

本疾患については、エビデンスレベルの高い研究に乏しいため、本来の意味で CQ を設定することが困難であり、実質的にはバックグラウンドクエスチョン(BQ)に相当するものがほとんどとなるが、『SSPE 診療ガイドライン 2017』に対する日本医療機能評価機構の評価結果等に基づき、形式としては CQ 形式を採用することを平成 29 年度研究報告会時の研究者会議で決定した。

### (3) 保険診療外の検査・治療の取扱いについて

保険診療外の検査・治療についてもガイドラインに含め、保険診療で認められていない場合は、それを明示するという方針をとった。

### (4) 資金源および利益相反の問題について

本ガイドライン作成の資金源は本研究班に交付された厚生労働科学研究費補助金による。本ガイドライン作成に従事した研究代表者、研究分担者は利益相反に関する審査を受けた。報告すべき利益相反事項はなかった。

## 文献/URL

1. 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫, 山口直人, 吉田雅博(編) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2017 公益財団法人日本医療機能評価機構 ([https://minds.jcqh.or.jp/s/guidance\\_2017](https://minds.jcqh.or.jp/s/guidance_2017))

## CQ 1. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) とはどのような疾患か？

### CQ 1-1. SSPE は遅発性ウイルス感染症と聞いたが、どのような疾患か？

#### 【回答】

- 感染から発症までが長く、進行が遅い感染症を遅発性ウイルス感染症と呼ぶ。
- 亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)は麻疹に罹患、治癒後も麻疹ウイルスが脳内に持続感染し、国内では麻疹罹患後 5～10 年の間の発症が多い脳炎である(中央値 7.8 年)。好発年齢は 5～14 歳である(中央値 10 歳)<sup>1</sup>。
- SSPE 発症後は数ヶ月～十数年かけて悪化し、予後は一般に不良である。
- SSPE の臨床的特徴は慢性的に進行する知能、運動能力の低下や周期的な不随意運動(ミオクローヌス)である。
- 発症後は 4 期に分類される臨床経過をたどる。根治療法は確立されていない。
- 2 歳未満に麻疹に罹患した場合、SSPE を発症するリスクが高いとされる。
- 発症のリスクは国内で麻疹罹患患者約 8,000 人に一人程度とされているが、近年、もっと多いとする報告もある(CQ 1-2 にて詳述)。
- SSPE 患者からは一部の遺伝子に変異を持つ、特異な性状を持つ麻疹ウイルスが分離される(SSPE ウイルスと呼ばれる)。SSPE 発症の機構は十分に解明されていないがこれらの変異が関与していると考えられている。

#### 【解説】

SSPE は麻疹ウイルスの脳内持続感染による中枢神経合併症である。患者は麻疹に罹患、回復後、数年～十数年の潜伏期を経て SSPE を発症する。潜伏期間は国内では 2 カ月から 23.6 年にも及ぶことがあるとされ<sup>1</sup>、海外からは 40 代などの症例報告もある。成人発症の SSPE の鑑別について注意すべきである。2 歳未満の麻疹罹患患者が最も多く、また、免疫機能が低下している状態で麻疹に感染した場合に発症することがある。潜伏期間が長いこと、症状の進行が緩慢であることから SSPE は遅発性ウイルス感染症とされている。遅発性ウイルス感染症の概念は歴史的にはスクレイピーやクールー病等のプリオン病から提唱された。SSPE 以外のウイルス性の遅発性ウイルス感染症としては、ヒトでは JC ウイルスによる進行性多巣性白質脳症、動物ではヒツジ等の マエディ・ビスナウイルス感染症、ウマのウマ伝染性貧血症などが知られている。

SSPE 患者は発症後、Jabbour らによって 1 期～4 期に分類された臨床経過を経て、予後不良の経過を辿る<sup>2</sup>。根治的な治療法は確立されていない。2 歳未満の麻疹罹患患者の発症のリスクが高いのは、免疫系が未熟なため麻疹ウイルスが中枢神経系で持続感染しやすいためだと考えられている。

なお、WHO によると、遺伝子型の検証が行われたこれまでの情報からは、麻疹ワクチン株が SSPE を引き起こす可能性は示唆されない、としている<sup>3</sup>。

SSPE 患者から分離される麻疹ウイルス(SSPE ウイルス)は、その構成蛋白質である M 蛋白質、F 蛋白質、H 蛋白質をコードする遺伝子に変異がある場合が多く、これらの変異が粒子形成能の欠失や、神経病原性が高い等の SSPE ウイルスの特徴に関連していると考えられている<sup>4</sup>。SSPE 発症までの潜伏期間が長く、発症のリスクが比較的低いのは、SSPE の発症には脳内に持続感染した麻疹ウイルスが、これらの変異を獲得、蓄積する必要があるためではないかと考えられている。

## 文献

1. 中村好一、飯沼一字、岡 鏝次、二瓶健次、臨床調査個人票からみた亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の疫学像。脳と発達 2003; 35: 316-320.
2. Jabbour JT, Garcia JH, Lemmi H, Ragland J, Duenas DA, Sever JL. Subacute sclerosing panencephalitis. A multidisciplinary study of eight cases. JAMA 1969; 207: 2248-2254.
3. World Health Organization. Subacute sclerosing panencephalitis and measles vaccination. WER 2006; 81: 13-20.
4. 綾田 稔, 小倉 壽. 亜急性硬化性全脳炎 -麻疹ウイルスの変異と病原性-. ウイルス 2003; 53: 15-23.

## QQ 1-2. SSPE のこれまでの発生状況と今後の発生見込はどうか？

### 【回答】

- 我が国では現時点で体系的・網羅的に亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) の新規発生を把握する仕組みがない。
- 研究班等によると、わが国における SSPE 患者の年間発生数は、調査が開始された 1975 年以降 1985 年までは年間 13~27 名の発症があった<sup>1</sup>。1986 年以降患者発生数は減少傾向にあり、1991~2000 年は 3~11 名<sup>2</sup>、2001~2006 年は 1~5 名<sup>3</sup>、2007~2012 年は 0~2 名<sup>4</sup>であったとされる。
- 地域的には、全数について調査が実施された沖縄県における研究では、1997 年以降 2005 年までに 22 例の SSPE 患者を認めたと報告された<sup>5</sup>。
- SSPE の発生頻度を分析するうえでは、母数となる麻疹患者数の情報が必要だが、2007 年まで麻疹は定点把握疾患であり、麻疹の全数情報は不明であった。
- 麻疹ワクチンの定期接種化と接種率の向上に伴い麻疹の流行規模が小さくなり、最近の麻疹患者数は年間数百例程度になっており、今後の新たな SSPE 患者発生は極めて稀になると推測される。

### 【解説】

麻疹患者における SSPE の発症頻度については、わが国では Abe<sup>3</sup>らは、1985~2000 年における麻疹の年間推定患者数とその年に麻疹罹患し SSPE を発症した患者数との間には相関があり、麻疹推定患者数 8,000 人に SSPE 患者が約 1 人発生する割合と報告した。近年、麻疹患者における SSPE の発症頻度については、ドイツにおける報告では 10 万人当たり 30.3-58.8 人:1,700-3,300 人に 1 人<sup>6</sup>、米国カリフォルニア州においては 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)などを報告しており<sup>7</sup>、SSPE の発症頻度は従来考えられていたより高い可能性が考えられている。

国内において、沖縄県の情報に関しては改めて検証が進められており、同県流行年の 1990 年の推計麻疹患者数・SSPE 発症者数については、10 万人当たり 54.5 人:1,833 人に 1 人 (いずれも暫定値) の発症頻度が感染症発生動向調査に基づいて推定された<sup>4</sup>。当時の定点報告数から麻疹の全数を推定するには多くの制限があることについて十分考慮する必要があるが、海外の最近の報告と同様な発生頻度が示唆されたことは注目される。我が国は 2015 年に麻疹排除の認定を受け、SSPE の発生も非常に稀になることが考えられる。しかし、SSPE の発生頻度は実際には高いとする情報も踏まえ、近年の海外輸入例に基づく小規模な麻疹の国内発生であっても、SSPE の新規発生に対して注意を継続していく必要が考えられる。

### 文献

1. 上田重晴, 中尾 亨, 石田名香雄, 今野多助, 水谷裕迪, 福山幸夫ら. わが国における SSPE の発生実態. 神経研究の進歩 1986; 30: 541-548.
2. 二瓶健次. 【プリオン病と遅発性ウイルス感染症 最新の基礎・臨床研究】亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 疾患概念と発生状況. 日本臨床 2007; 65: 1460-1465.
3. Abe Y, Hashimoto K, Iinuma K, Ohtsuka Y, Ichiyama T, Kusuvara K, et al. Survey of subacute sclerosing panencephalitis in Japan. J Child Neurol 2012; 27: 1529-1533.
4. 砂川富正, 高橋琢理, 小林祐介, 神谷 元, 橋本修二. 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. 厚生労働省科学研究費補助金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」平成 29 年度 総括・分担研究報告書 2018. pp56-58.
5. 平安京美, 大城 聡, 仲田行克. 沖縄県における亜急性硬化性全脳炎の発生状況(1977~2005). 脳と発達 2010; 42: 427-431.
  6. 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 2013; 8: e68909.
  7. Wendorf KA, Winter K, Zipprich J, Schechter R, Hacker JK, Preas C, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: the devastating measles complication that might be more common than previously estimated. Clin Infect Dis 2017; 65: 226-232.

## CQ 2. SSPE の症状はどのようなものか？

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

#### 【回答】

- 初期症状として、認知障害、行動異常等の高次脳機能障害が典型的な症状である。
- 亜急性に進行し、特徴的なミオクローヌス症状が出現するまでは、精神疾患あるいは心理的な問題と診断される場合がある。
- ただし、非典型的な症状を呈するケースもあるので、その場合には亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) に特徴的な脳波所見の存在に注意する必要がある。

#### 【解説】

SSPE の初期症状は、成績の低下などの認知障害、落ち着きのなさ・易刺激性・無関心などの行動異常、記銘力低下といった高次脳機能障害が典型的な症状である<sup>1,2</sup>。その後、亜急性に症状は進行し、SSPE に特徴的な全身性のミオクローヌス症状が出現するまでは非特異的な症状であり、発達障害やうつ病・統合失調症などの精神疾患、不登校などの心理的な理由による行動障害、原因不明の脳炎・脳症などと診断される場合がある<sup>3</sup>。

ただし、視覚症状、運動麻痺、錐体外路症状、小脳失調などの神経巣症状、痙攣発作、頭痛などを初期症状とする非典型的な場合もあるので、初期の臨床症状だけでは鑑別は容易ではない<sup>4-8</sup>。実際に初期の臨床診断として、けいれんに関連した発作型や診断名、神経セロイドリポフスチン症、異染性白質ジストロフィー、多発性硬化症、神経変性疾患、ミトコンドリア異常症、ウイルス性脳炎など中枢神経疾患が多いが、栄養性弱視、網膜変性症など眼科領域、統合失調症、抑うつ、詐病など精神科領域など多岐にわたることが報告されている<sup>9</sup>。麻疹罹患患者数の激減により SSPE を鑑別診断の上位に挙げるのが難しくなってきたが、神経症状あるいは退行や精神症状が新たに出現してきた場合には、乳幼児期の麻疹の罹患歴を確認し、SSPE の可能性を念頭におく必要がある<sup>10</sup>。

SSPE に特徴的な初期症状はミオクローヌスである。ミオクローヌスは典型的には全身性である。下肢のミオクローヌスは転倒(失立発作)として気づかれる。時に眼瞼や眼球運動など局所性である場合もある。

## 文献

1. Jabbour JT, Garcia JH, Lemmi H, Ragland J, Duenas DA, Sever JL. Subacute sclerosing panencephalitis. A Multidisciplinary Study of Eight Cases. JAMA 1969; 207: 2248-2254.
2. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol 2008; 255: 1861-1871.
3. Kartal A, Kurt AN, Gürkaş E, Aydın K, Serdaroğlu A. Subacute sclerosing panencephalitis presenting as schizophrenia with an alpha coma pattern in a child. J Child Neurol 2014; 29: NP111-1113.
4. Oztürk AI, Gürses C, Baykan B, Gökyigit A, Eraksoy M. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical and magnetic resonance imaging evaluation of 36 patients. J Child Neurol 2002; 17: 25-29.
5. Serdaroğlu A, Gücüyener K, Dursun I, Aydın K, Okuyaz C, Subaşı M, et al. Macular retinitis as a first sign of subacute sclerosing panencephalitis: the importance of early diagnosis. Ocul Immunol Inflamm 2005; 13: 405-410.
6. Ayçiçek A, Işcan A, Çeçe H. Pseudotumor cerebri secondary to subacute sclerosing panencephalitis. Pediatr Neurol 2009; 40: 371-376.
7. Erturk O, Karlıgil B, Cokar O, Yapici Z, Demirbilek V, Gurses C, et al. Challenges in diagnosing SSPE. Childs Nerv Syst 2011; 27: 2041-2044.

8. Saini AG, Sankhyan N, Padmanabh H, Sahu JK, Vyas S, Singhi P. Subacute sclerosing panencephalitis presenting as acute cerebellar ataxia and brain stem hyperintensities. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20: 435-438.
9. Prashanth LK, Taly AB, Sinha S, Ravi V. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): an insight into the diagnostic errors from a tertiary care university hospital. *J Child Neurol* 2007; 22: 683-688.
10. Honarmand S, Glaser CA, Chow E, Sejvar JJ, Preas CP, Cosentino GC, et al. Subacute sclerosing panencephalitis in the differential diagnosis of encephalitis. *Neurology* 2004; 63: 1489-1493.

## CQ 2-2. SSPE の症状の経過はどうか？

### 【回答】

- 亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)は亜急性に進行を示すことが多く、特徴的な病像を病期に分けて記載した、Jabbour が 1969 年に発表した臨床報告の中で用いられた病期分類が、国際的な基準として認知されて使用されており、症状の経過の目安となる。
  - 1 期 大脳皮質徴候(精神、行動面):易刺激性 感動過多 傾眠  
記憶力低下 無関心 引きこもり 流涎 言語退行 言語緩慢
  - 2 期 痙攣、運動徴候:ミオクローヌス(頭部、体幹、四肢)  
失調(体幹、四肢) 不随意運動(舞踏病アテトーゼ様の姿勢や動き、振戦)
  - 3 期 昏睡、後弓反張:刺激に対する無反応 伸展位筋緊張亢進  
除皮質硬直 不規則で喘鳴を伴う呼吸
  - 4 期 無言症、大脳皮質機能やミオクローヌスの消失:病的な笑いや泣き  
眼球の遊走する運動 四肢の屈曲 筋緊張低下 頸部の片側への回転位 四肢のミオクローヌスを時々認める 音への驚愕反応
- ただし、SSPE の進行過程は多様であり、例えば急速に進行する劇症型(fulminant form)や、症状が自然経過で改善するケースも報告されている。

### 【解説】

SSPE は病変の進行に伴って、大脳皮質だけでなく皮質下の広範な症状を進行性に認める。時間経過に伴い類型的な神経症状を呈することが早期の時点から指摘されており、1969 年にテネシー大学の Jabbour がケースシリーズで最初に使用した病期分類が、現在でも用いられている<sup>1</sup>。その中で下記の記載がなされている。

1 期:精神的性格的な変化として易刺激性、挑戦的行動、記憶障害、引きこもりや臆病などが見られる。傾眠、感動過多、流涎、無言、言語緩慢などの症状も認める。

2 期:ミオクローヌス(頭部から始まり体幹や四肢に及ぶ)、失立発作、舞踏病アテトーゼ等の不随意運動、失調、筋緊張亢進、深部腱反射亢進、Babinski 反射陽性、振戦、全身痙攣が出現する。

3 期:筋緊張亢進が増強し不規則な呼吸を伴う後弓反張を呈する。痛み刺激への反応は次第に低下し、昏睡状態になる。顔面紅潮や蒼白、チアノーゼを伴う発汗、体温上昇などの症状を認め、経管栄養を要する。

4 期:筋緊張亢進やミオクローヌスは目立たなくなり、眼球の不規則な運動が現れ、病的な笑いや泣きなどの反応が見られる。除皮質硬直の肢位を呈するが、その後さらに筋緊張は低下する。

Jabbour の最初の記載では、2~6 月以内に 4 期に進行することが記載されているが、現在の治療で、特に 3 期以降の経過は遷延化してきており、2012 年に研究班で実施した調査でも、発症後 20 年以上経過している場合も多数あることが確認されている。

指定難病および小児慢性特定疾患では、Jabbour の 3 期にあたる病期を運動麻痺症状が進行するIII 期と、意識障害が進行し除皮質硬直となるIV期にさらに細分化している。

SSPE ではこうした典型例以外に、多様な経過を示すことがある。重症例として症状が急激に進行する劇症型(fulminant form)の存在が知られており、免疫不全などの基礎疾患がない場合でも急速に進行し重篤な予後を呈する場合もある<sup>2</sup>。また、10 年以上の緩徐な経過をとる緩徐進行型や、慢性再発一寛解の経過をとる患者や、少数の患者は自然経過で症状の改善がみられ、寝たきりの状態から歩行可能になるなどの予後良好例の存在も知られている<sup>3</sup>。

## 文献

1. Jabbour JT, Garcia JH, Lemmi H, Ragland J, Duenas DA, Sever JL. Subacute sclerosing panencephalitis. a multidisciplinary study of eight cases. *JAMA* 1969; 207: 2248-2254.
2. Kandadai RM, Yada P, Uppin MS, Jabeen SA, Cherian A, Kanikannan MA, et al. Fulminant subacute sclerosing panencephalitis presenting with acute ataxia and hemiparesis in a 15-year-old boy. *J Clin Neurol* 2014; 10: 354-357.
3. Prashanth LK, Taly AB, Ravi V, Sinha S, Rao S. Long term survival in subacute sclerosing panencephalitis: an enigma. *Brain Dev* 2006; 28:447-452.

## CQ 2-3. SSPE の重症度分類にはどのようなものがあるか？

### 【回答】

- 前項で触れた Jabbour の病期分類が、重症度の目安となるが、1982 年に Dyken らが発表した Neurological Disability Index (NDI) が、より細かい重症度の変化を見るために使用される<sup>1</sup>。
- 全般的な進行度を見る場合には、Jabbour の病期分類が用いられるが、例えば治療効果などを判断する場合には、スコア化された NDI が用いられている<sup>1-3</sup>。

### 【解説】

NDI スコアは、症状を 4 つのパートに分類し、各パートが 5 項目ずつを含んでいる<sup>1</sup>。この 4 つのパートは、Jabbour の病期の特徴的な症候をそれぞれ含むものとなっている。各項目ごとに異常なしを 0 点、最重度を 4 点として評価し、その合計点を 80 点中の％で表示する（無症状は 0％、100％は致命的と判断）。

- パート 1 Behavior and mental: (項目) Irritability, Personality, Withdrawal, Intelligence, Cognitive and higher cortical
- パート 2 Involuntary movements and seizures: (項目) Location, Repetition, Frequency, Synchrony, Seizures(major)
- パート 3 Motor and sensory: (項目) Reflexes and tone, Strength and bulk, Abnormal postures and movements, Incoordination, Sensory modalities
- パート 4 Vegetative and systemic: (項目) Vision, Hearing, Verbalizations, Autonomic, Nutritional

Jabbour の病期分類との対比では、NDI の 0～30％が 1 期、30～55％が 2 期、55～80％が 3 期、80％を越える場合が 4 期と記載されている。

### 文献

1. Dyken PR, Swift A, DuRant RH. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with inosiplex. *Ann Neurol* 1982; 11: 359-364.
2. Anlar B, Aydin OF, Guven A, Sonmez FM, Kose G, Herguner O. Retrospective evaluation of interferon-beta treatment in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Ther* 2004; 26: 1890-1894.
3. Hosoya M, Mori S, Tomoda A, Mori K, Sawaishi Y, Kimura H, et al. Pharmacokinetics and effects of ribavirin following intraventricular administration for treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4631-4635.

### CQ 3. SSPE の病因はどのようなものか？

#### CQ 3-1. ウイルス側の要因は何か？

##### 【回答】

- 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) は中枢神経系に持続感染している麻疹ウイルスの変異株 (SSPE ウイルスともよばれる) によっておこる。麻疹ウイルスがどのようにして宿主の免疫から逃れて中枢神経系で持続感染を起こすかについては、まだ明らかになっていない。
- SSPE 患者の脳から分離される麻疹ウイルスは、M、F、H 遺伝子に特有の変異を有しており、ウイルス学的には、1) ウイルス粒子 (ビリオン) 形成能を欠失している、2) 神経親和性・神経病原性を有する、という 2 つの特徴を持つ。
- SSPE 患者の脳から分離される麻疹ウイルスの塩基配列は、上記の特有の遺伝子変異の部分を除いて、患者が麻疹に罹患した時点で流行していた麻疹ウイルス野生株の塩基配列に対応しており、特有の遺伝子変異は、初感染時に侵入した麻疹ウイルスが脳内での持続感染の間に獲得したものであると考えられている。

##### 【解説】

SSPE は中枢神経系に持続感染している麻疹ウイルスの変異株 (SSPE ウイルスともよばれる) によっておこる。SSPE は麻疹ウイルスの初感染である麻疹の罹患後 3～12 年の潜伏期を経て発症するが、麻疹ウイルスがどのようにして宿主の免疫から逃れて中枢神経系で持続感染を起こすかについては、まだ明らかになっていない。

SSPE 患者の脳から分離される麻疹ウイルスは、M、F、H 遺伝子に特有の変異を有しており、ウイルス学的には、1) ウイルス粒子 (ビリオン) 形成能を欠失している、2) 神経親和性・神経病原性を有する、という 2 つの特徴を持つ<sup>1,3</sup>。M 遺伝子の特徴的な変異は、U-to-C biased hypermutation と read-through に関与する変異である。前者は、adenine と塩基対をなす相補鎖の uridine (U) が cytidine (C) に置換する変異が集積していることを指し、特に M 遺伝子で多くみられる。後者では、P 遺伝子の転写が 2 つの遺伝子間の介在配列の直前で終結しないまま下流の M 遺伝子の転写が行われる。これらの変異によって M 蛋白の機能や発現が障害されることが、ウイルス粒子形成能の欠失とそれによる免疫監視機構からの逃避、神経病原性につながっていると考えられている。F 遺伝子については、C 末端に種々の変異がみられ、ビリオン形成能の欠失に関与していると考えられている。さらに最近、F 蛋白の細胞外領域をコードする領域の変異も注目されており、この領域の変異により F 蛋白の構造不安定化と膜融合能亢進が起こり、ウイルスの神経細胞間での伝播が促進されると考えられている<sup>4,6</sup>。H 遺伝子については、C 末端の変異や上述の U-to-C biased hypermutation がみられ、H 蛋白の細胞内輸送が障害され、ウイルス粒子形成の阻害や神経親和性の獲得に関与していると考えられている。

SSPE 患者の脳から分離される麻疹ウイルスの塩基配列は、上記の特有の遺伝子変異の部分を除いて、患者が麻疹に罹患した時点で流行していた麻疹ウイルス野生株の塩基配列に対応している<sup>7,8</sup>。このことから、特有の遺伝子変異は、初感染時に侵入した麻疹ウイルスが脳内での持続感染の間に獲得したものであると考えられている。ヌードマウスを用いた *in vivo* の検討でも、脳内に接種された麻疹ウイルスが持続感染を起こしている間に上述の U-to-C biased hypermutation が特に M 蛋白において蓄積することが報告されている<sup>9</sup>。SSPE をおこしやすい特定のウイルス遺伝子型やウイルス株は知られていない。

## 文献

1. 綾田 稔, 小倉 壽. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE) —麻疹ウイルスの変異と神経病原性. ウイルス 2003; 53: 15-23.
2. Rima BK, Duprex WP. Molecular mechanisms of measles virus persistence. *Virus Res* 2005; 111: 132-147.
3. 堀田 博. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE) 2. 成因と発症機構. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「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」(編). プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 金原出版; 2010. pp261-269.
4. Watanabe S, Shirogane Y, Suzuki SO, Ikegame S, Koga R, Yanagi Y. Mutant fusion proteins with enhanced fusion activity promote measles virus spread in human neuronal cells and brains of suckling hamsters. *J Virol* 2013; 87: 2648-2559.
5. Watanabe S, Ohno S, Shirogane Y, Suzuki SO, Koga R, Yanagi Y. Measles virus mutants possessing the fusion protein with enhanced fusion activity spread effectively in neuronal cells, but not in other cells, without causing strong cytopathology. *J Virol* 2015; 89: 2710-2717.
6. Sato Y, Watanabe S, Fukuda Y, Hashiguchi T, Yanagi Y, Ohno S. Cell-to-cell measles virus spread between human neurons is dependent on hemagglutinin and hyperfusogenic fusion protein. *J Virol* 2018; 92: e02166-17.
7. Jin L, Beard S, Hunjan R, Brown DW, Miller E. Characterization of measles virus strains causing SSPE: a study of 11 cases. *J Neurovirol* 2002; 8: 335-344.
8. Rima BK, Earle JA, Yeo RP, Herlihy L, Baczko K, ter Meulen V, et al. Temporal and geographical distribution of measles virus genotypes. *J Gen Virol* 1995; 76: 1173-1180.
9. Abe Y, Hashimoto K, Watanabe M, Ohara S, Sato M, Kawasaki Y, et al. Characteristics of viruses derived from nude mice with persistent measles virus infection. *J Virol* 2013; 87: 4170-4175.



## CQ 3-2. 生体側の要因は何か？

### 【回答】

- 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) の発症に宿主側要因が関与していることを示唆する事実としては、2 歳未満での麻疹罹患では本症の発症リスクが高いことや発症が男児に多いことなどがある。
- SSPE 患者では麻疹ウイルスに対する免疫応答のアンバランスや低下がみられることから、遺伝的に規定された麻疹ウイルスに対する免疫応答の異常が SSPE の疾患感受性に関与している可能性が考えられている。
- SSPE の発症に関わる宿主側の遺伝的要因として、自然免疫に関わるものとしては、*MxA* 遺伝子、Toll-like receptor 3 (*TLR3*) 遺伝子、*TLR4* 遺伝子の 1 塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP)、獲得免疫に関わるものとしては、Interleukin-2 (*IL2*) 遺伝子、*IL4* 遺伝子、*IL17* 遺伝子、*IL18* 遺伝子、Granzyme B (*GZMB*) 遺伝子、Programmed cell death 1 (*PDCD1*) 遺伝子の SNP が報告されている。

### 【解説】

SSPE の発症に宿主側の要因が関与していることを示唆する事実として、まず、2 歳未満で麻疹に罹患した場合に本症の発症リスクが高くなることが挙げられる<sup>1</sup>。これは免疫系や中枢神経系がまだ十分発達していない幼少期に麻疹ウイルスの初感染を受けると、ウイルスの脳内での持続感染がおこりやすくなるためと考えられている。また、SSPE の発症が男児に多いこと (報告によって幅があるが、男女比は概ね 1.8~3:1) も本症の発症に宿主側の要因が関与していることを支持する<sup>2</sup>。

SSPE 患者の免疫能については、これまで種々の研究が行われている。SSPE 患者では血液や脳脊髄液中の麻疹ウイルス抗体価が高いことが以前からよく知られており、SSPE の診断基準の 1 つにもなっている。また、SSPE 患者では麻疹に罹患してから長期間経過しているにもかかわらず中枢神経系だけでなく末梢血白血球にも麻疹ウイルスが存在していることが報告されている<sup>3</sup>。さらに、SSPE 患者の中には、末梢血白血球をいくつかのウイルスで刺激した場合、麻疹ウイルスに対してのみインターフェロン  $\gamma$  産生能が低下している例があることも明らかになっている<sup>4</sup>。このように SSPE 患者では麻疹ウイルスに対する免疫応答のアンバランスや低下がみられることから、遺伝的に規定された麻疹ウイルスに対する免疫応答の異常が SSPE に対する疾患感受性に関与している可能性が考えられている。

これまで、わが国とトルコにおいて、免疫に関連する分子をコードする遺伝子の 1 塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) を用いた SSPE の関連解析 (疾患群と正常対照の間で各 SNP のアリル頻度と遺伝子型頻度を比較する解析方法) が行われ、SSPE の発症に関わる宿主側の遺伝的要因が少しずつ明らかになってきている。自然免疫に関わるものとしては、*MxA* 遺伝子<sup>5</sup>、Toll-like receptor 3 (*TLR3*) 遺伝子<sup>6</sup>、*TLR4* 遺伝子<sup>7</sup> の SNP、獲得免疫に関わるものとしては、Interleukin-2 (*IL2*) 遺伝子<sup>8</sup>、*IL4* 遺伝子<sup>9</sup>、*IL17* 遺伝子<sup>7</sup>、*IL18* 遺伝子<sup>10</sup>、Granzyme B (*GZMB*) 遺伝子<sup>11</sup>、Programmed cell death 1 (*PDCD1*) 遺伝子<sup>12,13</sup> の SNP が報告されている。これらの SNP によって生ずる、麻疹ウイルスに対する免疫応答の量的または質的な違いが、SSPE に対する疾患感受性に関与しているものと考えられる。

### 文献

1. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol* 2008; 255: 1861-1871.
2. Campbell H, Andrews N, Brown KE, Miller E. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 1334-1348.

3. Fournier JG, Tardieu M, Lebon P, Robain O, Ponsot G, Rozenblatt S, et al. Detection of measles virus RNA in lymphocytes from peripheral-blood and brain perivascular infiltrates of patients with subacute sclerosing panencephalitis. *N Engl J Med* 1985; 313: 910-915.
4. Hara T, Yamashita S, Aiba H, Nihei K, Koide N, Good RA, et al. Measles virus-specific T helper 1/T helper 2-cytokine production in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurovirol* 2000; 6: 121-126.
5. Torisu H, Kusuhara K, Kira R, Bassuny WM, Sakai Y, Sanefuji M, et al. Functional *Mx4* promoter polymorphism associated with subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *Neurology* 2004; 62: 457-460.
6. Ishizaki Y, Takemoto M, Kira R, Kusuhara K, Torisu H, Sakai Y, et al. Association of toll-like receptor 3 gene polymorphism with subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurovirol* 2008; 14: 486-491.
7. Karakas-Celik S, Piskin IE, Keni MF, Calik M, Iscan A, Dursun A. May TLR4 Asp299Gly and IL17 His161Arg polymorphism be associated with progression of primary measles infection to subacute sclerosing panencephalitis? *Gene* 2014; 547: 186-190.
8. Yilmaz V, Demirbilek V, Gürses C, Yentür SP, Uysal S, Yapici Z, et al. Interleukin (IL)-12, IL-2, interferon-gamma gene polymorphisms in subacute sclerosing panencephalitis patients. *J Neurovirol* 2007; 13: 410-415.
9. Inoue T, Kira R, Nakao F, Ihara K, Bassuny WM, Kusuhara K, et al. Contribution of the interleukin 4 gene to susceptibility to subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol* 2002; 59: 822-827.
10. Piskin IE, Karakas-Celik S, Calik M, Abuhandan M, Kolsal E, Gene GC, et al. Association of interleukin 18, interleukin 2, and tumor necrosis factor polymorphisms with subacute sclerosing panencephalitis. *DNA Cell Biol* 2013; 32: 336-340.
11. Yentur SP, Aydın HN, Gürses C, Demirbilek V, Kuru U, Uysal S, et al. Interleukin (IL)-12, IL-2, interferon-gamma gene polymorphisms in subacute Granzyme B gene polymorphism associated with subacute sclerosing panencephalitis. *Neuropediatrics* 2014; 45: 309-313.
12. Ishizaki Y, Yukaya N, Kusuhara K, Kira R, Torisu H, Ihara K, et al. PD1 as a common candidate susceptibility gene of subacute sclerosing panencephalitis. *Hum Genet* 2010; 127: 411-419.
13. Piskin IE, Calik M, Abuhandan M, Kolsal E, Celik SK, Iscan A. PD-1 gene polymorphism in children with subacute sclerosing panencephalitis. *Neuropediatrics* 2013; 44: 187-190.

## CQ 4. SSPE の診断に必要な検査は何か？

### CQ 4-1. 脳脊髄液・血清の麻疹抗体価はどの方法で測定するのが良いか？

#### 【回答】

- 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) では血清および脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 中の麻疹抗体価が上昇する。特に CSF 中の抗体価上昇は SSPE に特異的であり、検出されれば診断的意義は高い<sup>1</sup>。
- 以前は SSPE 患者の抗体価は異常高値が特徴とされていたが、軽度上昇にとどまる症例も多く、抗体価の推移と臨床経過は一致しない。
- 一般診療の中で行える麻疹抗体検査のうち、高感度であることから酵素抗体法 (enzyme immunoassay: EIA) あるいはゼラチン粒子凝集法 (particle agglutination: PA) が推奨される。
- 感度、特異度ともに高いことおよび測定値が定量的であることから EIA 法が良いと考えられる<sup>2</sup>。

#### 【解説】

本邦で一般的に麻疹抗体価の測定方法には EIA 法、PA 法のほか、赤血球凝集抑制法 (hemagglutination inhibition: HI)、中和法 (neutralization test: NT)、補体結合法 (complement fixation: CF) がある。国立感染症研究所から出されている『医療機関での麻疹対応ガイドライン 第七版』において麻疹抗体価の測定法として感度が低いこと、検査にかかる労力および時間の観点から CF 法、HI 法および NT 法は推奨されておらず<sup>3</sup>、EIA 法または PA 法が推奨されている<sup>3</sup>。また国際的にも感度および特異度が高い EIA 法がもっとも用いられている。

本邦で入手可能な EIA 法の測定キットはウイルス抗体 EIA「生研」麻疹 IgG (デンカ生研) およびエンザイグノスト®麻疹/IgG (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社) がある。測定原理は同様に、両者の結果には有意な相関を認めるが、結果が EIA 法は抗体指数で表示されるのに対し、後者は IU/mL で表示される。また本邦検査会社では EIA 法が用いられているが、測定の上限值があり (抗体指数上限値: 12.8)、SSPE 患者において CSF 麻疹 IgG 濃度は高値であることが多く、上限値以上であった検体については定量的に CSF 麻疹 IgG 濃度を把握ができない。一方で国際的には PA 法が用いられており、測定結果が IU/mL 表示であることにより、感度および定量性が有用であると考えられている。

#### 文献/URL

1. Lakshmi V, Malathy Y, Rao RR. Serodiagnosis of subacute sclerosing panencephalitis by enzyme linked immunosorbent assay. Indian J Pediatr 1993; 60: 37-41.
2. Bellini WJ, Helfand RF. The challenges and strategies for laboratory diagnosis of measles in an international setting. J Infect Dis 2003; 187 Suppl 1: S283-290.
3. 国立感染症研究所 感染症疫学センター. 医療機関での麻疹対応ガイドライン 第七版. [https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/measles/guideline/medical\\_201805.pdf](https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/measles/guideline/medical_201805.pdf)

## CQ 4-2. 特徴的な脳波所見は何か？

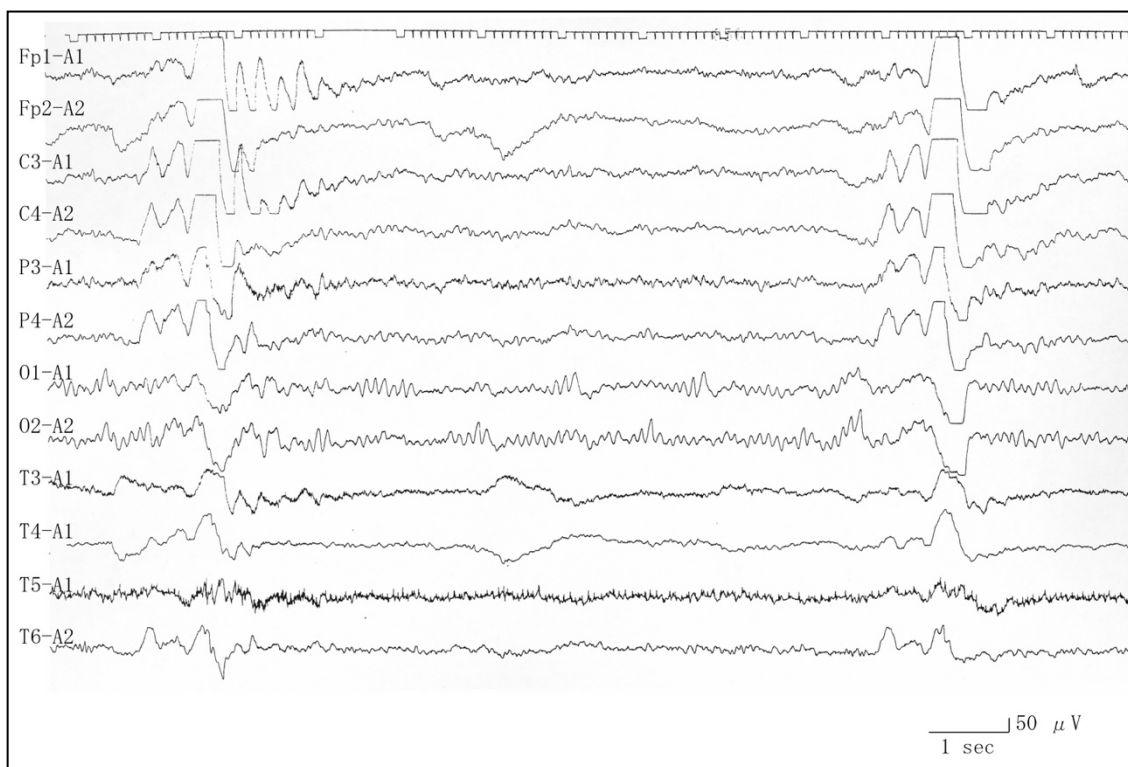
### 【回答】

- Jabbour II 期から III 期にかけて左右同期性または非同期性に 3~20 秒間隔で出現する周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: PSD)を多くの症例で認める(図 1)<sup>1,2</sup>。
- 臨床的にみられるミオクローヌスに一致して PSD が出現するが、ミオクローヌスを伴わない PSD も多く認める。
- Jabbour IV 期になると PSD は消失する。

### 【解説】

脳波上、亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)発症早期は異常を示さないか、SSPE に特異的な所見は認めない<sup>3</sup>。Jabbour II 期から III 期にかけて左右同期性または非同期性に 3~20 秒間隔で出現する PSD(100-1000  $\mu$ V, 1-3Hz)を多くの症例(65-83%)で認める(図 1)<sup>1,2</sup>。臨床的にみられるミオクローヌスに一致して PSD が出現するが、ミオクローヌスを伴わない PSD も多く認める。Jabbour IV 期になると PSD は消失する。

図 1. SSPE 患者(Jabbour II 期)の覚醒時脳波所見



ほぼ一定の 7-8 秒周期で全般性、左右同期性に 200-500  $\mu$ V, 1-3Hz の高振幅な  $\delta$  群発(周期性同期性放電 periodic synchronous discharge: PSD)を認める。(文献 1 より引用)

### 文献

1. 市山高志. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE). 症状・徴候と検査. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「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」(編). プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 金原出版; 2010. p278-282.
2. Gutierrez J, Issacson RS, Koppel BS. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. Dev Med Child Neurol 2010; 52: 901-907.
3. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol 2008; 255: 1861-1871.

### CQ 4-3. 特徴的な頭部画像所見は何か？

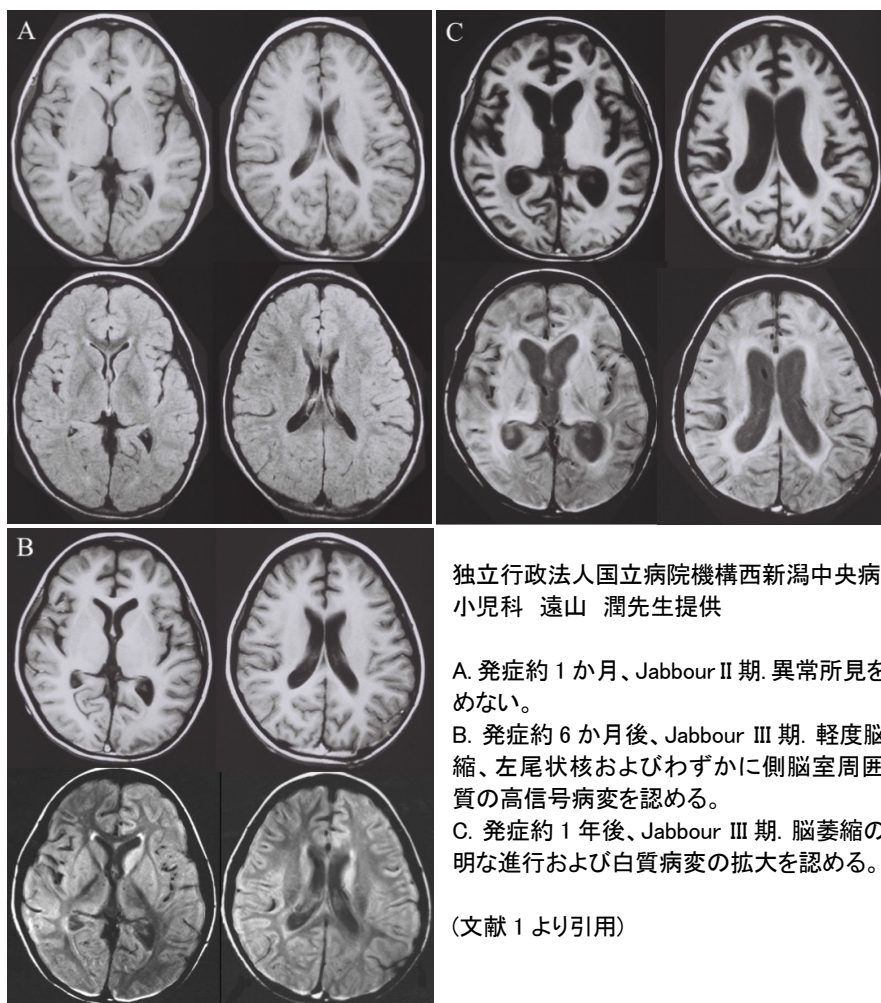
#### 【回答】

- MRI の T1 強調画像および FLAIR 画像において Jabbour II 期以降では頭頂-後頭葉の白質病変から出現することが多いが、前頭葉、基底核、視床、皮質病変などを認める症例もあり病巣は多彩である(図 2)<sup>1</sup>。
- 病期の進行とともに脳萎縮が進行し、白質病変は拡大する(図 2)<sup>1</sup>。

#### 【解説】

MRI は CT に比して早期診断に有用である。発症から数か月は MRI で異常を認めない(図 2A)<sup>1</sup>。Jabbour II 期以降では頭頂-後頭葉の白質に T1 強調で低信号病変および FLAIR 画像で高信号病変が出現することが多いが、前頭葉、基底核、視床、皮質病変などを認める症例もあり病巣は多彩である(図 2B)<sup>1</sup>。病期の進行とともに脳萎縮が著明に進行し、白質病変は拡大する(図 2C)<sup>1</sup>。

図 2. SSPE 患者の経時的頭部 MRI 所見 (T1 強調像、FLAIR 像)



#### 文献

1. 市山高志. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE). 症状・徴候と検査. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「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」(編). プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 金原出版; 2010. p278-282.

#### CQ 4-4. その他に検査すべきものはあるか？

##### 【回答】

- 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) 患者では脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 中IgG濃度およびIgG indexが上昇するため、診断の補助になる。
- 特殊な検査として脳生検による組織学的検査、脳組織からのSSPEウイルス分離などがあげられる。

##### 【解説】

SSPE患者ではCSF IgG-index ( $=[\text{CSF IgG濃度} \div \text{血清IgG濃度}] \div [\text{CSFアルブミン濃度} \div \text{血清アルブミン濃度}]$ ) が上昇する。非典型SSPE症例では生検あるいは剖検が必要になるため脳生検組織で炎症所見、細胞核内封入体、電顕による麻疹ウイルスヌクレオカプシド、蛍光抗体法による麻疹ウイルスの証明がなされれば、診断に有用である。また脳組織からSSPEウイルスを分離することができればSSPEの診断が確定する。

さらにハイブリダイゼーション法によるSSPEウイルスゲノムの脳内における証明は有用である。一方でPCR (polymerase chain reaction) 法ではSSPEでない者の脳でもしばしば陽性になるため、注意を要する。

## CQ 5. SSPE はどうやって診断するのか？

### CQ 5-1. どのような時に疑い、どのように検査をすすめると良いか？

#### 【回答】

- 正常に発達してきた幼児あるいは学童に精神症状、行動異常、知的退行が出現した場合に疑う。
- 検査は脳波、MRI で亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)が疑われれば、血液・脳脊髄液(cerebrospinal fluid: CSF)中の麻疹抗体価を測定する<sup>1,2</sup>。

#### 【解説】

今までに正常に発達してきた幼児あるいは学童に発症する。初期症状は性格変化、周囲に無関心、行動異常、記銘力低下、学力低下である。特に麻疹の2歳未満の罹患歴があればSSPEを疑う手掛かりとなる。しかし、病初期の症状は軽微で数週から数か月かけて緩徐に進行するため、けいれん、不随意運動、運動機能の退行を主訴として医療機関を受診することも多い。けいれん、不随意運動では特にミオクローヌス発作(四肢、体幹の筋肉が一瞬攣縮する発作)が特徴的である。脳波検査で特徴的な周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: PSD)を認める。SSPEが疑われる場合は、血液、CSF検査で麻疹抗体価を測定する。特にCSF中の麻疹抗体価の上昇を認めれば確定診断できる。頭部MRI検査は頭頂部、後頭部に白質病変を認めるが、病初期では正常のこともある。時間経過の非典型例(数か月以内に死亡する急速進行型、10年以上の緩徐な経過をとる緩徐進行型、一時的な進行の停止や症状の改善を認める慢性再発-寛解型など)、視力低下で発症する症例、乳児あるいは成人発症例の報告も散見され、注意が必要である。

#### 文献/URL

1. Gutierrez J, Sissacson R, Koppel B. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. Dev Med Child Neurol 2010; 52: 901-907.
2. 難病情報センター | 亜急性硬化性全脳炎(SSPE) (指定難病 24) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/204>

(PubMedを用いて2018年6月28日までの文献が検索された)

## CQ 5-2. 診断基準はあるか？

### 【回答】

- 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) の診断基準を示す。

#### 大項目

- (1) 麻疹抗体価 脳脊髄液中の麻疹抗体価高値
- (2) 臨床症状 典型: 急速進行型、亜急性進行型、緩徐進行型、慢性再発一寛解型  
非典型: 症状がけいれんだけの例、I 期が遷延する例、乳児あるいは成人例

#### 小項目

- (3) 脳波 周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge: PSD)
- (4) 脳脊髄液検査 IgG-index の上昇
- (5) 脳生検 全脳炎の所見
- (6) 分子生物学的診断 変異麻疹ウイルスゲノム同定

確実: 「大項目(1) + (2) (典型) に加え、小項目(3) ~ (6) の少なくとも1つ」あるいは「大項目(1) + (2) (非典型) に加え、小項目(5) ~ (6) の少なくとも1つ」

ほぼ確実: 大項目(1) + (2) (典型)

疑い: 大項目(1) + (2) (非典型)

### 【解説】

SSPE の診断は検査所見 (表の大項目(1)、小項目(3) - (6)) と臨床症状 (大項目(2)) から行われる。検査では脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 中の麻疹抗体価の上昇 (大項目(1)) は必須項目となる。小項目として①脳波の PSD、②CSF 中の IgG-index の上昇、③全脳炎の所見、④変異麻疹ウイルスゲノム同定の4つがある<sup>1)</sup>。臨床症状が典型的な症例では CSF 中の麻疹抗体価の上昇と小項目の少なくとも一つがあれば確実例とする。一方、CSF 中の麻疹抗体価の上昇のみが認められるが、臨床症状が非典型的な症例では脳生検 (あるいは剖検脳) で「病理学的に全脳炎所見」あるいは「分子生物学的に変異麻疹ウイルスゲノムの同定」のいずれかの証明が必要になる。

表 1. SSPE の診断基準

|              |   |
|--------------|---|
| 大項目          |   |
| (1) 麻疹抗体価    | 脳脊髄液中の麻疹抗体価高値   |
| (2) 臨床症状     | 典型: 急速進行型、亜急性進行型、緩徐進行型、慢性再発一寛解型<br>非典型: 症状がけいれんだけの例、I 期が遷延する例、乳児あるいは成人例 |
| 小項目          |   |
| (3) 脳波       | 周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge: PSD)                          |
| (4) 脳脊髄液検査   | IgG-index の上昇   |
| (5) 脳生検      | 全脳炎の所見  |
| (6) 分子生物学的診断 | 変異麻疹ウイルスゲノム同定   |

確実: 「大項目(1) + (2) (典型) に加え、小項目(3) ~ (6) の少なくとも1つ」あるいは「大項目(1) + (2) (非典型) に加え、小項目(5) ~ (6) の少なくとも1つ」 (文献 1 より一部改変)

ほぼ確実: 大項目(1) + (2) (典型)

疑い: 大項目(1) + (2) (非典型)



## 文献

1. Gutierrez J, Sissacson R, Koppel B. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. Dev Med Child Neurol 2010; 52:901-907.

(PubMedを用いて2018年6月28日までの文献が検索された)

## CQ 6. SSPE と鑑別が必要な疾患は何か？

### 【回答】

- 初期には学力低下や落ち着きのなさ、無関心、性格変化など高次脳機能の障害に伴う非特異的な症状を示すため、不登校や発達障害などが鑑別にあがり、思春期以降の症例ではうつ病や統合失調症なども鑑別にあがる。また原因不明の脳炎・脳症も鑑別すべき疾患である。
- 退行を示すことから神経変性代謝疾患が鑑別にあがり、とくにミオクローヌスと退行現象からは、進行性ミオクローヌステんかんが鑑別診断として考えられる。
- 頭部 MRI の白質病変からは、白質ジストロフィーが鑑別疾患の対象になり、急性散在性脳脊髄炎なども鑑別として考えられる。
- 非典型的な経過として、視力障害やけいれん発作が亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)に特徴的な症状に先行して出現することがある。このような場合、脈絡網膜炎や黄斑変性症など眼科的な疾患やてんかんなどと診断されることがある。

### 【解説】

非特異的な所見が主体の病初期や非典型的な経過を示す症例では、SSPE の診断は難しい。Prashanthら<sup>1</sup>は 307 例の SSPE 症例の後方視的研究で、78.8%は紹介時の診断が SSPE 以外であったと報告しており、診断はけいれんに関連した発作型や診断名、神経セロイドリポフスチン症、異染性白質ジストロフィー、多発性硬化症、神経変性疾患、ミトコンドリア異常症、ウイルス性脳炎など中枢神経疾患が多いが、栄養性弱視、網膜変性症など眼科領域、統合失調症、抑うつ、詐病など精神科領域など多岐にわたる。

第 I 期では、学力低下や性格変化、行動異常など非特異的な症状が主であり、注意欠如多動性障害、自閉スペクトラム障害など発達障害や不登校と診断されることがある。本澤ら<sup>2</sup>は学童期に学習困難や行動異常で発症した神経変性代謝疾患 19 例のうち SSPE を 3 例に認めたと報告しており、初期診断は学習困難と不登校であった。非特異的な精神症状に加え、抑うつや幻覚などを伴うこともあり、統合失調症や非定型精神病、気分障害などと診断されることもある<sup>3</sup>。臨床経過に注意し、症状の急激な出現や退行現象を認める場合には基礎疾患の存在を考える必要がある。

また Honarmandら<sup>4</sup>は、1998 年 6 月から 2003 年 12 月にカリフォルニア脳炎プロジェクトに登録された 1,000 例の中に SSPE を 5 例認めたと報告している。鑑別診断としては 5 例全例でウイルス性脳炎があげられ、ミトコンドリア異常症や急性散在性脳脊髄炎も 1 例ずつ考えられていたが、いずれも SSPE は考えられていなかった。発症頻度が低いということはあるが、原因不明の脳炎・脳症では SSPE も鑑別診断として考慮する必要がある。

SSPE ではミオクローヌスやミオクロニー発作だけでなく、様々なタイプの発作型を示すことがある。薬剤抵抗性のもてんかんや進行性ミオクローヌステんかんが疑われる症例では SSPE についても鑑別を考える<sup>5,6</sup>。

頭部 MRI は病初期には異常がみられないことがあるが、Jabbour II 期以降では頭頂-後頭葉の白質病変から出現することが多く、病期の進行とともに脳萎縮の進行や白質病変の拡大を認める。このような進行性の所見や画像の特徴などから白質ジストロフィーが鑑別にあがる。また急性散在性脳脊髄炎など脱髄性疾患も鑑別疾患として考えられる。

SSPE では 10-50%に眼症状(眼のかすみ、視力障害、半盲など)を伴う<sup>5-7</sup>。所見として脈絡網膜炎や黄斑変性が多いが、突然の視力障害で皮質盲を認めることもある。このような眼症状が他の中枢神経症状に数週から数か月先行して出現することがあり、注意が必要である。典型的な中枢神経症状が認められない

場合でも、突然の皮質盲や小児や若年成人の原因不明の網膜血管炎、脈絡網膜炎や黄斑変性ではSSPEを鑑別として考慮する必要がある。

SSPEを疑う時に鑑別にあがる疾患を表2に示す。

表2. SSPEを疑うときに鑑別にあがる疾患

| 病期<br>疾患領域 | 病初期                             | Jabbour II期以降  |
|------------|---------------------------------|--|
| 精神的・心理的疾患  | 学習困難、不登校、仮病抑うつ、統合失調症、非定型精神病など   |  |
| 発達障害関連     | 注意欠如多動性障害、自閉スペクトラム症など           |  |
| 神経疾患       |                                 |  |
| てんかん発作     | 各種てんかん症候群                       | 難治てんかん<br>進行性ミオクローヌステんかん(ミトコンドリア異常症、神経セロイドリポフスチン症など) |
| 白質病変       |                                 | 各種白質ジストロフィー、急性散在性脳脊髄炎、多発性硬化症など                       |
| 神経巣症状      | 脳内占拠性病変(脳腫瘍など)、小脳失調症、パーキンソニズムなど |  |
| 感染症        | 各種ウイルス性脳炎・脳症                    |  |
| 眼科疾患       | 脈絡網膜炎、黄斑変性症、皮質盲など               |  |

## 文献

1. Prashanth LK, Taly AB, Sinha S, Ravi V. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): an insight into the diagnostic errors form a tertiary care university hospital. J Child Neurol 2007; 22: 683-688.
2. 本澤志方, 須貝研司, 赤池洋人, 中山東城, 富士川善真, 小牧宏文ら. 学童期に学習困難や行動異常で初発した神経変性代謝疾患 19 例の検討. 脳と発達 2012; 44: 295-299.
3. Reddy B, Das S, Guruprasad S. Primary psychiatric manifestations of subacute sclerosing panencephalitis: a case report and literature review. Psychosomatics 2018; 59: 408-412.
4. Honarmand S, Glaser CA, Chow E, Sejvar JJ, Preas CP, Cosentino GC, et al. Subacute sclerosing panencephalitis in the differential diagnosis of encephalitis. Neurology 2004; 63: 1489-1493.
5. Garg RK. subacute sclerosing panencephalitis. Postgrad Med J 2002; 78: 63-70.
6. Garg RK. subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol 2008; 255: 1861-1871.
7. Yimenicioglu S, Yakut A, Erol N, Carman K, Ekici A. Chorioretinitis as a first sign of SSPE. Neuropediatrics 2012; 43: 149-151.

### 【検索式・参考にした二次資料】

PubMed (検索 2018 年 7 月 3 日)

#1. subacute sclerosing panencephalitis 2671 件

#1 and differential diagnosis 192 件

#1 and psychiatric 93 件

#1 and chorioretinitis 35 件

医中誌(検索 2018 年 7 月 3 日)

(全脳炎-亜急性硬化性/TH or 亜急性硬化性全脳炎/AL) and (鑑別診断/TH or 鑑別疾患/AL) and (PT=会議録除く) 23 件

## CQ 7. SSPE の治療法は何か？

### CQ 7-1. 標準的な治療は何か？

#### 【回答】

- 保険適用のあるイノシンプラノベクス(イソプリノシン)の内服療法(推奨の強さ 1、エビデンスの確実性 B)と、インターフェロンの脳室内投与療法の併用を推奨する(推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)。

#### 【解説】

先進国においては亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)の発生頻度が極めて低く、ランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)などのエビデンスレベルの高い最近の文献はない。比較的多数例において試みられ有効とされているのは、イノシンプラノベクス(イソプリノシン)内服療法とインターフェロン脳室内投与療法である。

#### (1)イノシンプラノベクス

イノシンプラノベクスは抗ウイルス作用と免疫賦活作用を併せ持つ薬剤である。一般には 50-100mg/kg を分3または分4で経口投与する。SSPE に対するイノシンプラノベクスの有効性を臨床症状から評価した場合、症状の改善した症例あるいは進行の止まった症例の割合は、報告により 33%(5/15)<sup>1</sup>、11%(2/18)<sup>2</sup>、66%(10/15)<sup>3</sup>とさまざまであるが、投与されなかった場合の自然寛解率は 4-10%とされており、その効果は確実とは言えないまでも、臨床症状の進行を抑制すると考えられている。生存率で評価すると、イノシンプラノベクスが投与された 98 例の 8 年生存率は 61%であるのに対し、ほぼ同時期の非投与例の生存率が 8%であることから、イノシンプラノベクスは SSPE の生存率を延長させる効果がある( $p<0.01$ )<sup>4</sup>とされている。本剤はイノシンから尿酸に代謝される結果、血中および尿中の尿酸値の上昇がみられることがある。その他の副作用として、肝機能障害、赤血球増加、血小板増加、消化管出血、尿路結石、白血球減少などが報告されている。我が国での保険適用のある治療法である。

#### (2)インターフェロン

インターフェロンは抗ウイルス作用を持つ薬剤である。インターフェロン( $\alpha$ または $\beta$ ) 100-300 万単位を週 1-3 回、髄腔内あるいは脳室内に投与する。イノシンプラノベクスとの併用により、有効であったとする報告が多い。臨床症状から有効性を評価すると、Yalaz ら<sup>5</sup>は、改善が 50%(11/22)、進行停止が 22%(5/22)、Gascon ら<sup>6</sup>は、改善が 17%(3/18)、進行停止が 28%(5/18)と報告している。イノシンプラノベクス単独投与と同様、効果は確実とは言えないが、無治療の場合に比較すると進行が止まる率が高い。しかし、Yalaz ら<sup>5</sup>が報告した症例をさらに 5-9 年間経過観察した結果は、改善の見られた 11 例中 8 例と進行の止まった 5 例全例がその後神経学的退向を示し、症状の悪化した 13 例中 7 例が死亡しており、治療効果は一時的であり、長期予後の改善は得られていない<sup>7</sup>。イノシンプラノベクス単独投与とイノシンプラノベクスとインターフェロン脳室内投与の併用療法を比較した報告では、進行が止まるか改善する率は、両群に有意な差は認めない(34%と 35%)が、無治療の場合に比較すると高いとしている<sup>8</sup>。副作用としては、発熱がほぼ全例でみられるほか、無菌性髄膜炎、髄液蛋白量の増加又は減少、まれにアレルギー反応を呈する症例もある。全身投与では、頭痛、筋肉痛、全身倦怠感、食思不振、意欲低下、白血球減少、血小板減少、甲状腺機能異常、耐糖能異常、間質性肺炎、不眠、うつ状態、網膜症、脱毛、皮膚掻痒、皮疹、一過性の低血圧、頻脈、上室性期外収縮、心筋炎等が報告されている。我が国ではスミフェロン<sup>®</sup>のみがイノシンプ

ラノベクスとの併用により保険適用される。

## 文献

1. Huttenlocher PR, Mattson RH. Isoprinosine in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1979; 29: 763-771.
2. Hddad FS, Risk WS. Isoprinosine treatment in 18 patients with subacute sclerosing panencephalitis: a controlled study. *Ann Neurol* 1980; 7: 185-188.
3. Dyken PR, Swift A, DuRant RH. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with inosiplex. *Ann Neurol* 1982; 11: 359-364.
4. Jones CE, Dyken PR, Huttenlocher PR, Jabbour JT, Maxwell KW. Inosiplex therapy in subacute sclerosing panencephalitis. A multicenter, non-randomized study in 98 patients. *Lancet* 1982; 8280: 1034-1037.
5. Yalaz K, Anlar B, Oktem F, Aysun S, Ustacelebi, Gurcay O, et al. Intraventricular interferon and oral inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1992; 42: 488-491.
6. Gascon G, Yamani S, Crowell J, Stigsby B, Nester M, Kanaan I, et al. Combined oral Isoprinosine-intraventricular  $\alpha$ -interferon therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* 1993; 15: 346-355.
7. Anlar B, Yalaz K, Oktem F, Köse G. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with intraventricular alpha-interferon. *Neurology* 1997; 50: 315-316.
8. Gascon GG, International Consortium on Subacute Sclerosing Panencephalitis. Randomized treatment study of inosiplex versusu combined inosiplex and intraventricular interferon-alpha in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): international multicenter study. *J Child Neurol* 2003; 18: 819-827.

### 【検索式・参考にした二次資料】

PubMed (検索 2018 年 6 月 19 日)

#1 antiviral drugs / treatment 233399 件

#2 subacute sclerosing panencephalitis 2668 件

#3 #1 and #2 220 件

## CQ 7-2. 新たな治療はあるか？

### 【回答】

- リバビリン脳室内投与療法は新たな治療法として試みられているが、未だ確立していない研究段階の治療法である(推奨の強さなし)。

### 【解説】

リバビリンは、広い抗ウイルススペクトルを有する薬剤であり、麻疹ウイルスおよび亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)ウイルス(SSPEの原因となった変異した麻疹ウイルス)に対しても優れた抗ウイルス作用を有する。リバビリン脳室内投与療法により、脳脊髄液(cerebrospinal fluid: CSF)中のリバビリン濃度はウイルスの増殖を完全に抑制する濃度(50-200 $\mu$ g/mL)に達し、重篤な副反応は認めず、少数例ではあるが臨床的有効性が報告されている<sup>1,2</sup>。さまざまな病期の10例に試みた結果は、7例において臨床症状の改善あるいはCSF中麻疹抗体価の減少が認められた<sup>2</sup>。特に、病期の比較的早い時期(Jabbourらの病期分類の第II期)にリバビリン治療が開始された場合は、臨床症状に明らかな改善が認められる症例が多い。リバビリンはSSPEに対する保険適用はなく、本療法は研究段階の治療法である(36ページ参照)。

### 文献

1. Hosoya M, Mori S, Tomoda A, Mori K, Sawaishi Y, Kimura H, et al. Pharmacokinetics and effects of ribavirin following intraventricular administration for treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4631-4635.
2. Tomoda A, Nomura K, Shiraishi S, Hamada A, Ohmura T, Hosoya M, et al. Trial of intraventricular ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *Brain Dev* 2003; 25: 514-517.

### 【検索式・参考にした二次資料】

PubMed (検索 2018年6月19日)

#1 antiviral drugs / treatment 233399件

#2 subacute sclerosing panencephalitis 2668件

#3 #1 and #2 220件

## CQ 8. SSPE の合併症は何か？

### CQ 8-1. どのような合併症があるか？

#### 【回答】

- 病期の進行とともに、重症心身障害に一般的にみられる経口摂取困難、自律神経障害、筋強直・関節拘縮、胃食道逆流現象、呼吸障害などの合併症が出現する。

#### 【解説】

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) に特異的な合併症はない。病期の進行とともに、知能低下や意識障害、随意運動障害や不随意運動、経口摂取困難、自律神経障害などが出現し、さらに、重症心身障害に一般的にみられる筋緊張亢進や関節拘縮、睡眠時閉塞性無呼吸、胃食道逆流現象や分泌物過多とそれによる呼吸障害などが加わるため、それぞれの症状に応じた対応が必要になる。<sup>1</sup>

消化器合併症: 食物の咀嚼から嚥下に至る摂食機能の障害から経口摂取困難となり、これは誤嚥性肺炎や窒息のリスクを増加させる。また、中枢神経障害、消化管の運動障害、腹筋の緊張亢進や臥床など多くの要因により胃食道逆流現象が生ずる。

自律神経障害: 中枢神経障害による体温調節中枢の異常のため体温調節障害がみられる。体温は筋緊張亢進や外気温の影響を受けやすい。また、入眠困難、夜間覚醒、概日リズム障害などの睡眠障害をきたす。

筋・骨・関節合併症: 筋強直により骨・関節の変形や拘縮をきたす。また、廃用性骨萎縮により骨組織は脆弱となり、骨折を起こしやすくなる。

呼吸障害: 上気道の通過障害、筋緊張の亢進、脊椎側彎症や胸郭の変形、中枢性の呼吸異常など種々の要因による呼吸障害が起こる。さらに、嚥下障害や胃食道逆流現象などの消化管の異常に気道の分泌物過多が加わり誤嚥性肺炎を繰り返し、慢性呼吸不全になる。

## 文献

1. Gutierrez J, Issacson RS, Koppel BS. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. Dev Med Child Neurol. 2010; 901-907.

#### 【検索式・参考にした二次資料】

PubMed (検索 2018 年 6 月 19 日)

#1 complications / subacute sclerosing panencephalitis 584 件

#2 Filters: Humans; Clinical Trial; Meta-Analysis; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Reviews: 93 件

医中誌 (検索 2018 年 6 月 25 日)

(全脳炎-亜急性硬化性/TH or 亜急性硬化性全脳炎/AL) and (合併症/TH or 合併症 AL) and (PT=症例報告除く) AND (PT=原著論文,解説,総説,会議録除く) 57 件

難病情報センター(公益財団法人難病医学研究財団)

SSPE 病気の解説(一般利用者向け): <http://www.nanbyou.or.jp/entry/42>

SSPE 診断・治療指針(医療従事者向け) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/204>

SSPE FAQ(よくある質問と回答) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/388>

重症心身障害看護・介護ガイドライン 2013 国立病院機構福岡病院看護・介護ガイドライン作成委員会作成



## CQ 8-2. どのような介護が必要になるか？

### 【回答】

- 重症度に応じた介護が必要である。
- Jabbour I～II期: 診断が確定したら直ちに治療計画を立て、治療を優先する。症状が安定したら、早期に在宅介護に移ることが望ましい。
- Jabbour III期: 経口摂取困難が見られるようになり、経鼻経管栄養や胃瘻栄養が必要となる。また不随意運動や筋強直、自律神経症状著明となり、対症療法が必要となる。症状が強い場合は、入院での治療を要する。
- Jabbour IV期: 筋強直が見られ、呼吸管理として気管切開や人工呼吸管理が必要となる。在宅介護が困難であれば、施設入所を検討する必要がある。

### 【解説】

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) 患者の介護に当たっては、重症度(病期)に応じた対応が必要となる<sup>1)</sup>。

Jabbour I～II期は、易刺激性、傾眠、記憶力低下、言語退行などの精神行動面の異常に加え、ミオクローヌス、不随意運動、失調などの運動徴候が出現し、SSPE と診断される時期にあたる。したがって、診断が確定したら直ちに治療計画を立て、治療を優先する。同時に痙攣やミオクローヌス、筋硬直に対する対症療法や関節拘縮予防の理学療法を開始する。また、一般的な介護として食事、排泄(トイレ介助、オムツ交換)、清潔(口腔ケア、清拭、入浴、衣類の交換)、整容(身だしなみ、散髪、爪切り、髭剃り)、運動・移動(歩行の介助、車椅子などによる移動の介助)、睡眠、遊び、リラクゼーションなどの介助を行う。症状は徐々に進行するので、小康が得られたら早期に在宅介護に移ることが望ましい。

Jabbour III期になると、経口摂取困難が見られるようになり、経鼻経管栄養や胃瘻栄養が必要となる。また不随意運動や筋硬直、自律神経症状(発汗過多、口腔内分泌亢進、高体温など)が著明となり、対症療法が必要となる。症状が強く自宅での対応が困難な場合は、入院での治療を要する。在宅あるいは入院においても一般的な介護を継続する。

Jabbour IV期では、筋強直から脊椎側彎症や胸郭の変形をきたし、中枢性の呼吸異常なども加わり呼吸障害が起こる。さらに、嚥下障害や胃食道逆流現象、分泌物過多による誤嚥性肺炎を繰り返し慢性呼吸不全となるため、呼吸管理として気管切開や人工呼吸管理が必要となる。在宅介護が困難であれば、施設入所を検討する必要がある。一般的な介護を継続する。

### 文献

1. Frank J, Loh K. SSPE: but we thought measles was gone! J Pediatr Nurs 1991; 6: 87-92.

### 【検索式・参考にした二次資料】

PubMed (検索 2018 年 6 月 19 日)

#1 care / nursing 305770 件

#2 subacute sclerosing panencephalitis 2668 件

#3 #1 and #2 7 件

医中誌(検索 2018 年 6 月 25 日)

(全脳炎-亜急性硬化性/TH or 亜急性硬化性全脳炎/AL) and (介護/TH or 介護/AL) 6 件



## CQ 9. SSPEの患者・家族に対する支援にはどのようなものがあるか？

### 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るか？

#### 【回答】

- 医療費助成としては、小児慢性特定疾病、特定疾患(難病)医療の制度がある。
- 障害者手帳としては、療育手帳、身体障害者手帳がある。
- 福祉手当としては、特別児童扶養手当、特別障害児扶養手当、障害者年金がある。

#### 【解説】

診断が確定したら、小児慢性特定疾病もしくは特定疾患(難病)医療の申請を行うことで、医療費の助成を受けることができる。また自治体によっては、日常生活用具の助成を受けることも可能である。小児慢性特定疾病は、18歳迄に申請すれば20歳迄継続できる。特定疾患(難病)医療は、小児・成人のどちらも申請することが可能である。

病状が進行した場合は、知的障害に対する療育手帳や、運動機能の障害に対する身体障害者手帳を取得することができる。医療費の助成だけでなく、車椅子等の日常生活用具を購入する際の助成、税金の減免、高速道路利用料金の割引、特別支援学校高等部への入学資格証明にもなる。療育手帳は地域の児童相談所へ申請し、検査を受けて判定がなされる。障害の程度に応じて、A1、A2、B1、B2に分けられている。身体障害者手帳は、資格のある医師による診断書を都道府県に提出して申請し、判定会議により判定がなされる。障害の程度に応じて1級～7級に分けられており、医療費助成の対象となるのは3級以上である。

更に障害の程度に応じて、小児であれば特別児童扶養手当や特別障害児扶養手当、成人であれば障害者年金を受給することができる。いずれも主治医の意見書が必要で、都道府県の判定会議により判定がなされる。

## 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るか？

### 【回答】

- 介護者への支援としては、在宅療養の場合、訪問看護やヘルパーの利用、患者本人を短期間施設等に預けるショートステイの利用があり、また長期的に預ける施設入所や、患者家族の支え合いの場としての患者家族の会がある。

### 【解説】

小児期発症の病気で在宅ケアを行う介護者を対象に我々が実施したアンケート調査では、全員が睡眠障害やうつなどの問題を抱えており、うつについては自覚がなかった。従って、在宅療養を続けるためには、介護者自身の心身の休息を積極的に取ることが重要である。

訪問看護やヘルパーの利用は、小児の場合は相談支援員に、成人の場合はケアマネージャーに相談する。主治医の訪問看護指示書が必要となる。人工呼吸器を装着している場合でも、訪問看護師がいれば家族は外出することも可能である。

ショートステイとは、レスパイトとも呼ばれ、重症心身障害児者施設などで付き添いなしで短期間預かってもらう仕組みで、一部の医療機関でも実施している。

また在宅でのケアを継続することが困難となった場合は、重症心身障害児者施設への入所という方法もある。

### 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るか？

#### 【回答】

- 日頃の家族の気遣いが大切であるが、きょうだい支援のためのイベント等に参加することも勧められる。各地の情報は相談支援員に相談を。

#### 【解説】

患者の看病やケアに家族が集中すると、忘れられがちなのがきょうだいの存在である。聞き分けの良い子程注意が必要で、思春期を迎えてからそれまでの我慢を爆発させたり精神的な不安定さを示すこともある。きょうだい理解できる範囲で病気のことを話してあげることが大切である。近年、きょうだい支援のための勉強会やイベントも各地で開催されるようになってきている。きょうだいの気持ちに寄り添い、スキンシップを行って、その声に耳を傾けることが大切と考えられる。

## CQ 10. SSPE の支援体制にはどのようなものがあるか？

### CQ 10-1. 研究班等による支援はどのようなものがあるか？

#### 【回答】

- 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) の診療支援として、研究班による診療支援、本ガイドライン執筆者の所属施設で行なっている診療支援、難病情報センター(公益財団法人難病医学研究財団)による診療支援がある。

#### 【解説】

##### 1. 研究班による診療支援

###### 研究班ホームページ

「プリオン病および遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」は、「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の病態解明・治療法開発に関する研究班」と「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」と合同で、ホームページ(<http://prion.umin.jp/index.html>)を開設し、本ガイドラインを含む各種ガイドラインや最新の研究成果などを提供している。

##### 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) サーベイランス

「プリオン病及び遅発性性ウイルス感染症に関する調査研究班」の研究の一環として、SSPE サーベイランス研究を行っている。SSPE の診断・治療等で支援が必要な時は、下記 SSPE 分科会事務局で相談を受け付けている。

連絡先:SSPE分科会事務局  
福島県立医科大学小児科学教室  
〒960-1295 福島県福島市光が丘1  
TEL:024-547-1295 FAX:024-548-6578

##### 2. 本ガイドライン執筆者の所属施設で行なっている診療支援

###### リバビリン脳室内投与による研究的治療

リバビリン脳室内投与の SSPE に対する有用性は期待されているが、現時点では研究的治療が不十分で、その治療効果は、現時点では確認されているわけではない。そのため、リバビリン脳室内投与の SSPE に対する有効性や副作用などを明らかにする目的で、リバビリン脳室内持続投与による研究的治療が行われてきた。リバビリン脳室内投与による SSPE に対する治療は、保険適用外使用にあたり、各施設で倫理委員会の承認を得る必要がある。リバビリン脳室内投与による研究的治療については、下記福島県立医科大学小児科学教室で相談を受け付けている。

連絡先:福島県立医科大学小児科学教室  
〒960-1295 福島県福島市光が丘1  
TEL:024-547-1295 FAX:024-548-6578

3. 難病情報センター（公益財団法人難病医学研究財団）による診療支援

SSPE 病気の解説（一般利用者向け）：<http://www.nanbyou.or.jp/entry/42>

SSPE 診断・治療指針（医療従事者向け）：<http://www.nanbyou.or.jp/entry/204>

SSPE FAQ（よくある質問と回答）：<http://www.nanbyou.or.jp/entry/388>

## CQ 10-2. 家族会等による支援にはどのようなものがあるか？

### 【回答】

- 患者家族の会として、「SSPE 青空の会」がある。
- 「難病のこども支援全国ネットワーク」でも患者家族の支援を行っている。
- 心理的サポートの一つとして、「公益財団法人メイク・ア・ウィッシュオブジャパン」がある。

### 【解説】

健康に育って来た子どもが亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)に罹患することで後天的に障害を持ち、病状が進行して行くことを受け入れることは大変困難なことである。同じ病気の子どもの持つ人と話をしたり情報を共有することで支えになることは多く、「SSPE 青空の会」(<http://sspe.main.jp/>)という患者家族の会がある。SSPE と闘う子どもたちとその家族が、最良の治療を受け、健全な家庭生活を送るべく、お互いに協力し合うことを目的として、機関誌の発行や総会、サマーキャンプ、電話相談など、幅広い活動が展開されている。

また、「難病のこども支援全国ネットワーク」(<https://www.nanbyonet.or.jp>)は認定NPO法人で、難病のこどもとその家族のために電話相談やピアサポート、家族同士の交流、親の会、研修会など、様々な形で難病のこどもたちを支援している。

「公益財団法人メイク・ア・ウィッシュオブジャパン」(<http://www.mawj.org/>)は、3歳から18歳未満の難病と闘う子どもたちの夢を叶えるボランティア団体で、本人が自分の夢について意思表示できることが条件となっている。



亜急性硬化性全脳炎  
(subacute sclerosing panencephalitis : SSPE)  
診療ガイドライン 2020

2020年3月23日 発行

編 集

厚生労働科学研究費補助金 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

発 行

厚生労働科学研究費補助金 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

研究班事務局

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（脳神経内科学）内  
920-8640 石川県金沢市宝町 13-1  
電話 076-265-2293 FAX 076-234-4253



進行性多巣性白質脳症  
(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)  
診療ガイドライン 2020

厚生労働科学研究費補助金 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  
研究代表者 山 田 正 仁



## 発行にあたって

このたび、厚生労働科学研究費補助金 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』では、『進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy: PML）診療ガイドライン 2020』を発行する運びとなりました。本研究班は、プリオン病、PML、亜急性硬化性全脳炎の3疾患を調査研究し、それらを克服することを使命としております。研究班は、本症に関する診療水準の向上を通じて社会に貢献することを求められており、その中の1つに最新の診療ガイドラインの作成と提供があります。本ガイドラインはPMLを専門としない一般医師向けに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おります。

PMLはJCウイルスによる亜急性の中枢神経系感染症で白質の多巣性の脱髄病変を特徴としますが、その背景には宿主の細胞性免疫の低下があります。免疫低下をきたす基礎疾患は、従来、血液系悪性腫瘍やヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症が多かったのですが、最近では抗体医薬（生物由来製品）を始めとする薬剤投与に関連するPMLが急増しております。薬剤関連PMLでは、多発性硬化症の治療薬ナタリズマブやフィンゴリモドやフマル酸ジメチルなどの投与に関連したPMLの発生が大きな問題になっています。本研究班では、PMLサーベイランス委員会[三浦義治・委員長（駒込病院）]を設置し、わが国のPML全例を登録することによってPMLの発生動向や臨床病態の変化を調査しております。本ガイドラインは、PMLの最新情報を踏まえて本研究班のPML分科会によって原案が執筆され、研究班全体による検討に基づき改訂を繰り返しました。その結果、作成された暫定版を公開しパブリックコメントを得て必要な改訂を加えた後、関連学会である日本神経学会、日本神経感染症学会から承認を得て発刊されたものです。関係各位のご尽力に心より感謝いたします。

PMLの診療ガイドラインにつきましては、本研究班は『PML診療ガイドライン 2017』を発行してはいたしましたが、本ガイドラインは内容を一段とアップデートし充実させ、CQ形式で作成いたしました。PMLの概説、診断、重症度分類、治療に加え、患者さん・ご家族のための社会資源や介護・心理社会的支援、脳脊髄液JCウイルスDNA検査やメフロキンによる臨床試験の案内など、診療を支援する実際的な情報を掲載しております。

本ガイドラインは一般的な考え方の一例を示すものであり、実際の診療では、患者さん毎の病状や背景の違い、医師の経験、施設の特性ほかの要素が十分考慮されるべきであり、このガイドラインは個々の臨床家の診療にあたっての裁量権を規制するものではないというまでもありません。

本ガイドラインは本研究班が発行する小冊子として、また研究班ホームページ (<http://prion.umin.jp/index.html>) 上に公表されます。本ガイドラインを第一線で臨床に携わる諸先生方のご診療にお役立ていただければ誠に幸いに存じます。

2020年3月

厚生労働科学研究費補助金 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  
研究代表者 山田正仁  
(金沢大学)

## 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

研究代表者 山田 正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（脳神経内科学）

研究分担者 [プリオン分科会]

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  
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  
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  
齊藤 延人 東京大学医学部附属病院脳神経外科  
岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所  
高尾 昌樹 埼玉医科大学国際医療センター脳神経内科・脳卒中内科  
坪井 義夫 福岡大学医学部脳神経内科学教室  
北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野  
濱口 毅 金沢大学附属病院脳神経内科

[SSPE 分科会]

細矢 光亮 福島県立医科大学医学部小児科学講座  
長谷川俊史 山口大学大学院医学系研究科小児科学講座  
楠原 浩一 産業医科大学医学部小児科学講座  
野村 恵子 熊本大学病院小児科  
岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学  
遠藤 文香 岡山大学病院小児神経科  
鈴木 保宏 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター小児神経科  
砂川 富正 国立感染症研究所感染症疫学センター

[PML 分科会]

西條 政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部  
三浦 義治 東京都立駒込病院脳神経内科  
船田 顕信 東京都立駒込病院病理科  
雪竹 基弘 国際医療福祉大学臨床医学研修センター  
阿江 竜介 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生部門  
鈴木 忠樹 国立感染症研究所感染病理部  
原田 雅史 徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線診断科  
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（脳神経内科）  
野村 恭一 埼玉医科大学総合医療センター神経内科  
高橋 和也 独立行政法人国立病院機構医王病院統括診療部

研究協力者 [PML 分科会]

中道 一生 国立感染症研究所ウイルス第一部第三室  
高橋 健太 国立感染症研究所感染病理部第四室  
岸田 修二 成田富里徳洲会病院脳神経内科  
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  
長嶋 和郎 北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野  
奴久妻聡一 神戸市環境保健研究所感染症部

## 進行性多巣性白質脳症(PML)診療ガイドライン 2020 執筆担当者一覧

|       |                                       |
|-------|---------------------------------------|
| 西條 政幸 | 国立感染症研究所ウイルス第一部                       |
| 三浦 義治 | 東京都立駒込病院脳神経内科                         |
| 船田 顕信 | 東京都立駒込病院病理科                           |
| 雪竹 基弘 | 国際医療福祉大学臨床医学研修センター                    |
| 阿江 竜介 | 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生部門                 |
| 鈴木 忠樹 | 国立感染症研究所感染病理部                         |
| 原田 雅史 | 徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線診断科                  |
| 三條 伸夫 | 東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科<br>脳神経病態学（脳神経内科） |
| 野村 恭一 | 埼玉医科大学総合医療センター神経内科                    |
| 高橋 和也 | 独立行政法人国立病院機構医王病院統括診療部                 |
| 山田 正仁 | 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（脳神経内科学）       |

### [執筆協力者]

|       |                        |
|-------|------------------------|
| 中道 一生 | 国立感染症研究所ウイルス第一部        |
| 小佐見光樹 | 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 |





# 目 次

|  |     |
|--|-----|
| 発行にあたって  | i   |
| 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                             | ii  |
| 進行性多巣性白質脳症（PML）診療ガイドライン 2020 執筆担当者一覧                   | iii |
| ガイドライン作成の目的と方法   | 1   |
| CQ 1. 進行性多巣性白質脳症（PML）の概説                               |     |
| CQ 1-1. PML はどのような疾患か？                                 | 4   |
| CQ 1-2. PML の疫学、基礎疾患や誘発因子はなにか？                         | 6   |
| CQ 1-3. PML はどのようにして発症するか？                             | 9   |
| CQ 2. PML の診断  |     |
| CQ 2-1. PML ではどのような症状や経過がみられるか？                        | 11  |
| CQ 2-2. PML の脳脊髄液検査で重要な項目はなにか？                         | 13  |
| CQ 2-3. PML の画像所見の特徴はなにか？                              | 15  |
| CQ 2-4. PML の病理所見の特徴はなにか？                              | 17  |
| CQ 2-5. 薬剤関連 PML の特徴はなにか？                              | 19  |
| CQ 2-6. PML はどのように診断するか？                               | 22  |
| CQ 3. PML の重症度分類                                       |     |
| CQ 3-1. PML の重症度はどのように評価するか？                           | 25  |
| CQ 4. PML の治療  |     |
| CQ 4-1. PML はどう治療するか？                                  | 31  |
| CQ 4-2. HIV 関連 PML の治療はどうするのか？                         | 35  |
| CQ 4-3. 薬剤関連 PML の治療はどうするのか？                           | 38  |
| CQ 4-4. 薬剤関連 PML 以外の非 HIV 関連 PML の治療はどうするのか？           | 42  |
| CQ 4-5. 免疫再構築症候群（IRIS）の治療はどうするのか？                      | 44  |
| CQ 5. PML における社会資源や介護・心理社会的支援                          |     |
| CQ 5-1. 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<br>どのようなものがあるか？ | 46  |
| CQ 6. PML の診療支援  |     |
| CQ 6-1. PML の診療支援にはどのようなものがあるか？                        | 48  |
| 略語集  | 50  |



# ガイドライン作成の目的と方法

## 1. 本ガイドライン作成の目的と対象

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) は免疫不全を背景に発症する稀少疾患である。基礎疾患はヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染症のほか、血液系悪性腫瘍疾患、自己免疫疾患など多岐にわたるが、特にわが国では欧米と較べて基礎疾患が多様である。また近年、多発性硬化症に対する治療薬ナタリズマブに関連する PML が多発するなど、抗体医薬 (生物由来製品) や移植医療に伴う免疫抑制薬の使用拡大によって PML 発症が増加しており、多くの領域の医療関係者にとって留意すべき疾患となっている。また、治療についても、近年、抗マalaria薬のメフロキンに抗 JC ウイルス (JC virus: JCV) \*作用があることが示され、PML 治療へ応用されているが、その有効性についてはさまざまな報告がある。

本ガイドラインは、PML 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診療ガイドラインを提供することを目的とした。また、本研究班が推進している PML サーベイランスの紹介、サーベイランスを通じた診断支援、メフロキンによる臨床試験等の情報も併せて掲載した。

## 2. 本ガイドライン作成の経緯と作成方法

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」の「PML 分科会」が中心となって本ガイドラインを作成した [班員名簿 (ii ページ) 参照]。

具体的な作成の経緯としては、まず、平成 29 年度研究報告会 (平成 30 年 1 月 16 日、東京) 時の研究者会議にて、「PML 診療ガイドライン 2017」を改訂し、「PML 診療ガイドライン 2020」をクリニカルクエスチョン (CQ) 形式で作成することを決定した。さらに、「PML 診療ガイドライン 2020」の構成、ガイドライン作成の方法や手順 (編集の方針等) について基本的な合意を得た。その後、編集委員会で問題点を討議しながら編集作業を行う。具体的なガイドラインの作成方法・手順は以下の通りである。

### (1) 本診療ガイドラインの構成と原案執筆担当者

|  |
|--|
| ガイドライン作成の目的と方法 (山田正仁)                  |
| CQ 1. 進行性多巣性白質脳症 (PML) の概説             |
| CQ 1-1. PML とはどのような疾患か? (雪竹基弘)         |
| CQ 1-2. PML の疫学、基礎疾患や誘発因子はなにか? (阿江竜介)  |
| CQ 1-3. PML はどのようにして発症するか? (鈴木忠樹)      |
| CQ 2. PML の診断                          |
| CQ 2-1. PML ではどのような症状や経過がみられるか? (三浦義治) |
| CQ 2-2. PML の脳脊髄液検査で重要な項目はなにか? (西條政幸)  |
| CQ 2-3. PML の画像所見の特徴はなにか? (原田雅史)       |
| CQ 2-4. PML の病理所見の特徴はなにか? (船田信頭)       |
| CQ 2-5. 薬剤関連 PML の特徴はなにか? (高橋和也)       |
| CQ 2-6. PML はどのように診断するか? (雪竹基弘)        |
| CQ 3. PML の重症度分類                       |
| CQ 3-1. PML の重症度はどのように評価するか? (雪竹基弘)    |

#### 【脚注】

\*名称につき、Polyomaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses による分類では *Human polyomavirus 2*, JC polyomavirus (JC virus; JCV; JCPyV) とされている<sup>1</sup>。

#### CQ 4. PML の治療

CQ 4-1. PML はどう治療するか？(三條伸夫)

CQ 4-2. HIV 関連 PML の治療はどうするのか？(三浦義治)

CQ 4-3. 薬剤関連 PML の治療はどうするのか？(野村恭一)

CQ 4-4. 薬剤関連 PML 以外の非 HIV 関連 PML の治療はどうするのか？(三浦義治)

CQ 4-5. 免疫再構築症候群(IRIS)の治療はどうするのか？(三浦義治)

#### CQ 5. PML における社会資源や介護・心理社会的支援

CQ 5-1. 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？  
(雪竹基弘)

#### CQ 6. PML の診療支援

CQ 6-1. PML の診療支援にはどのようなものがあるか？(研究班事務局)

略語集(研究班事務局)

## (2) 作成手順

- 1) 原案執筆担当者は原案となる初稿を作成した(2018年8月)。
- 2) 研究班事務局は、すべての原稿をまとめて、それを研究班全員に原稿を閲覧し、意見を求めた(2018年8月)。
- 3) 研究班事務局は、寄せられた意見を原案執筆者に送付し、原稿の検討・改訂を依頼した(2018年9月)。
- 4) 研究班事務局は、改訂した原稿をまとめて、それを研究班全員に原稿を閲覧し、再度、意見を求めた(2018年11月)。
- 5) 研究班事務局は、再度、寄せられた意見を原案執筆者に送付し、原稿の検討・改訂を依頼した(2018年12月)。
- 6) 研究班事務局は、すべての改訂原稿をまとめ(暫定版)、暫定版をホームページで公開し、広くパブリックコメントを求めた(2019年2月)。
- 7) 研究班事務局は、パブリックコメントにより寄せられた意見に基づき必要な改訂を加え、関連学会である日本神経学会、日本神経感染症学会による承認を求めた(2019年4月)。両学会からの改訂意見に基づき、改訂し最終版を作成し、両学会の承認を得た(日本神経学会 2019年7月、日本神経感染症学会 2020年1月)。
- 8) 承認を得たものを完成版とし、冊子体及びホームページ等で公開した(2020年3月)。

## (3) 原案作成のために文献検索を行った電子的データベースと検索対象期間

Medline を用いて 2018 年 7 月 3 日までの文献が検索された。その後、それ以降の文献についても必要と判断した文献は追加した。

## 3. 本ガイドラインに使用するエビデンスレベル、推奨グレード

診療ガイドラインでは、治療の項において、下記に示す「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」<sup>1</sup>によるエビデンスレベル、推奨グレードを使用する。

### 推奨の強さの記載方法

1. 推奨の強さ: 強く推奨する
2. 推奨の強さ: 弱く推奨する(提案する)  
(推奨の強さ「なし」: 明確な推奨ができない)

#### 推奨決定のための、アウトカム全般のエビデンスの強さ

|           |                                |
|-----------|--------------------------------|
| A(強い):    | 効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある      |
| B(中程度):   | 効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある    |
| C(弱い):    | 効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である |
| D(非常に弱い): | 効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない   |

#### 推奨文の記載方法

推奨文は、推奨の強さと、エビデンスの確実性(強さ)を併記する。

文例:

- 1) 患者 P に対して治療 I を行うことを強く推奨する(推奨の強さ 1、エビデンスの確実性 A)
- 2) 患者 P に対して治療 I を行うことを条件付きで推奨する(推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)
- 3) 患者 P に対して治療 I を行わないことを提案する(推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 D)
- 4) 患者 P に対して治療 I を行わないことを強く推奨する(推奨の強さ 1、エビデンスの確実性 B)

## 4. 本ガイドライン作成上の問題点とその対応

### (1) 本ガイドラインにおける CQ 形式の採用について

本疾患については、エビデンスレベルの高い研究に乏しいため、本来の意味で CQ を設定することが困難であり、実質的にはバックグラウンドクエスチョン(BQ)に相当するものがほとんどとなるが、『PML 診療ガイドライン 2017』に対する日本医療機能評価機構の評価結果等に基づき、形式としては CQ 形式を採用することを平成 29 年度研究報告会時の研究者会議で決定した。

### (2) 保険診療外の検査・治療の取扱いについて

保険診療外の検査・治療についてもガイドラインに含め、保険診療で認められていない場合は、それを明示するという方針をとった。

### (3) 資金源および利益相反の問題について

本ガイドライン作成の資金源は本研究班に交付された厚生労働科学研究費補助金による。本ガイドライン作成に従事した研究代表者、研究分担者は利益相反に関する審査を受けた。報告すべき利益相反事項はなかった。

## 文献/URL

1. Polyomaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, et al. A taxonomy update for the family *Polyomaviridae*. Arch Virol 2016; 161: 1739-1750.
2. 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫, 山口直人, 吉田雅博(編) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2017 公益財団法人日本医療機能評価機構 ([https://minds.jcqhc.or.jp/s/guidance\\_2017](https://minds.jcqhc.or.jp/s/guidance_2017))

## CQ 1. 進行性多巣性白質脳症 (PML) の概説

### CQ 1-1. PML はどのような疾患か？

#### 【回答】

- 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) は JC ウイルス (JC virus: JCV) による中枢神経感染症の一形態である。亜急性に様々な神経症候を呈し、多くは致死的とされるが、基礎疾患によっては長期生存例もある。ただし、その場合も機能障害を残すことが多い。
- 主に細胞性免疫の低下 (ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染症など) を背景に発症するが、近年は病態修飾療法による薬剤関連 PML が注目されている。
- PML の診断は、臨床症候、頭部 MRI/CT、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) の JCV DNA の検出、病理所見および除外診断を柱とするが、無症候性 PML も存在する。
- 根治に至る JCV に特異的な抗ウイルス薬などはなく、治療の基本は免疫機能の回復と免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) への対応である。

#### 【解説】

PML は JCV が脳のオリゴデンドロサイトで増殖し、多発性の脱髄病変を呈する。大脳白質が病変の主体だが、小脳や脳幹病変での発症もある<sup>1</sup>。本邦での PML 発症頻度は人口 1000 万人に対して約 0.9 人である<sup>2</sup>。

PML は主に細胞性免疫の低下を背景に発症するため、欧米では PML 患者の 85% 近くが HIV 感染症を基礎疾患とするが<sup>3</sup>、本邦の基礎疾患は多岐にわたる<sup>2</sup>。近年は病態修飾療法による薬剤関連 PML (特に多発性硬化症患者の再発予防に使用されるナタリズマブやフィンゴリモドなどによる PML) が注目されている<sup>4,5</sup>。生命予後は基礎疾患により異なり、HIV 関連 PML の中央生存期間は 1.8 年、非 HIV 関連 PML は 3 ヶ月とされているが、ナタリズマブ関連 PML の死亡率は約 23% である<sup>6</sup>。

PML の臨床症候は亜急性に進行する認知機能障害・構音障害・片麻痺や失語など多彩である<sup>3</sup>。細胞性免疫の低下を認める患者などがこのような症状を呈し、頭部 MRI で多巣性の白質病変を認めた場合に PML を疑う。臨床症状と MRI で PML を疑い、除外診断とともに CSF の JCV DNA 検査や脳生検の病理学的検査で診断を確定する。ただし、病態修飾療法による薬剤関連 PML では頭部 MRI で白質病変を認めるものの、臨床症状を欠く無症候性 PML が知られている<sup>7</sup>。

現在、JCV に対して確立された治療薬はなく、PML に唯一の効果的な治療は免疫再構築である。そのため HIV 関連 PML では原疾患の治療である抗レトロウイルス療法 (anti-retroviral therapy: ART) が有効である<sup>8,9</sup>。一方、非 HIV 関連 PML では免疫抑制状態の誘因薬剤などの中止が免疫機能の回復につながる。非 HIV 関連 PML のうち、モノクローナル抗体関連 PML は生物由来製品の中止とともに、血液浄化療法が有効と考えられる<sup>10</sup>。その他の非 HIV 関連 PML では抗がん剤や免疫抑制剤など誘因薬剤の使用は基礎疾患自体の治療につながっている。そのため、誘因薬剤の減量または中止により基礎疾患が増悪することもあり、非 HIV 関連 PML の生命予後が悪い一因となっている。また、PML 治療介入後に臨床症状の増悪、頭部 MRI でのガドリニウム (gadolinium: Gd) 増強効果や mass effect をみることがあり、IRIS と呼ばれる。IRIS も生命/機能予後に重要であり治療対象となる事が多い。

#### 文献/URL

1. Tan CS, Koranik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features

- and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 425-437.
2. 厚生労働省科学研究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（研究代表者 山田正仁）. 進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML）診療ガイドライン 2017. [http://prion.umin.jp/guideline/guideline\\_PML\\_2017.pdf](http://prion.umin.jp/guideline/guideline_PML_2017.pdf)
  3. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3761-3765.
  4. Piccinni C, Sacripanti C, Poluzzi E, Motola D, Magro L, Moretti U, et al. Stronger association of drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with biological immunomodulating agents. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 199-206.
  5. Yukitake M. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: a comprehensive review. *Clin Exp Neuroimmunol* 2018; 9 (suppl. 1): 37-47.
  6. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870-1880.
  7. Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, Wenten M, Gheuens S, Philip J, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 755-764.
  8. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf)
  9. Hernández B, Dronda F, Moreno S. Treatment options for AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 403-416.
  10. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; 9: 438-446.

## CQ 1-2. PML の疫学、基礎疾患や誘発因子はなにか？

### 【回答】

- わが国では 1979 年に初めて診断されて以降 2014 年までの間、累計 184 例が進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) に罹患し死亡した。
- 近年の死亡率 (≒罹患率) は人口 1,000 万あたりに年間約 0.9 人である。
- 諸外国での発病頻度もわが国とほぼ同様である。
- 死亡率 (≒罹患率) は年々上昇傾向にある。
- 男性が 6 割を占め、死亡時の年齢分布は 50-60 歳代が全体の約半数を占める。
- PML の大多数は、免疫不全を呈する基礎疾患を背景に発病するが、免疫不全の基礎疾患を有さない発病例も稀に報告されている。
- 欧米ではヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染症が PML の基礎疾患の約 85% を占める。
- 本邦のデータでは HIV 感染症は 40% にとどまり、血液系悪性腫瘍、膠原病、慢性腎不全、先天性免疫不全症などを多彩な基礎疾患をもとに PML が発症している。
- 免疫抑制薬や抗悪性腫瘍薬、モノクローナル抗体製剤などの薬物治療に起因する PML 発病例が世界中で報告されている。
- 多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) の再発予防薬による重大な副作用のひとつとして PML の発病が報告されている。

### 【解説】

本研究班による現段階での疫学データは、PML を原死因として死亡した患者情報 (人口動態統計) に基づく<sup>1</sup>。得られた結果は、厳密には PML の罹患状況ではなく死亡状況を反映している。しかし、PML は治療法が確立されていない致死性の疾患であるため、得られた結果は罹患状況に十分近似していると推察できる。このデータより、本邦では PML が 1979 年に初めて診断されて以降 2014 年までの間、累計 184 例が PML に罹患し死亡している<sup>1</sup>。男性が 6 割を占め、死亡時の平均年齢は 58 歳であり (最小 22 歳-最大 87 歳)、50-60 歳代が全体の約半数を占めた。直近 (2010-2014 年) の死亡率は、人口 1,000 万あたりに年間約 0.9 人であり、この値は本研究班が 1999-2003 年にかけて実施した全国疫学調査の罹患率とほぼ同等であった<sup>2</sup>。諸外国での発病頻度もわが国とほぼ同様である<sup>3</sup>。死亡者数と死亡率は年々上昇傾向にあり<sup>1</sup>、近年の MRI による診断技術や JC ウィルス量の測定技術の進歩が PML の適切な診断に寄与していることが推察できる。

本研究班は 2016 年以降、PML の正確な罹患状況を把握する目的で「PML 疾病登録事業 (PML サーベイランス事業)」を開始し、本邦で発病した PML の患者情報を継続的に蓄積している。これらの疫学データを分析することにより、今後さらに正確な罹患状況が把握できる。

PML の大多数は、免疫不全を呈する基礎疾患を背景に発病する。たとえば、HIV 感染症の 5%、血液疾患 (白血病や悪性リンパ腫など) の 0.1% が PML を発病し、臓器移植者では移植 1000 例あたり 1 例が発病する<sup>4,6</sup>。非常に稀だが免疫不全の基礎疾患を有さない発病例も報告されている<sup>7</sup>。

欧米では HIV 感染症が PML の基礎疾患の約 85% を占める<sup>8-10</sup>。一方で、本邦における PML の基礎疾患は多岐にわたっている<sup>11</sup>。本研究班が過去に実施した全国疫学調査 (n=52) では、HIV 感染症は 21 例 (40%) にとどまり、次いで血液系悪性腫瘍 13 例、膠原病/結合織病 7 例、慢性腎不全 (透析) 2 例、先天性免疫不全症、固形がん、肝障害が各 1 例、なし/不明が 6 例であった。近年では抗レトロウイルス療法の確立に伴い、HIV 感染症を基礎疾患とする PML の発病頻度は世界的に低下傾向にある<sup>12</sup>。



たとえば、腎移植後治療薬のミコフェノレート、ベラタセプト、抗悪性腫瘍薬のフルダラビン、イブルチニブのほか、モノクローナル抗体製剤ではナタリズマブ、リツキシマブ、インフリキシマブ、ブレンツキシマブ、エクリズマブ、オファツヌマブ、ナタリズマブなど、治療の副作用として PML を発病する薬剤は多岐にわたる。

MS の再発予防薬による重大な副作用のひとつとして PML の発病が報告されている<sup>13-15</sup>。特にナタリズマブは PML の発病頻度が比較的高い(治療患者 1,000 人に 1 人)<sup>13,14</sup>。近年、フィンゴリモドに起因する PML が報告されており<sup>15</sup>、本邦ではその頻度が諸外国と比較して有意に高く<sup>1</sup>、今後もその動向が注目されている。

## 文献

1. 阿江竜介. 人口動態統計に基づくわが国の進行性多巣性白質脳症の疫学像 — 本邦で発病したフィンゴリモド関連 PML の検討も含めた報告 —. 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)プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 平成 28(2016)年度(総合)分担研究報告書. pp175-182.
2. 岸田修二, 黒田康夫, 余郷嘉明, 保井孝太郎, 長嶋和郎, 水澤英洋. 進行性多巣性白質脳症の診断基準に基づいた全国疫学調査結果. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 プリオン及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班 平成 15 年度研究報告書 2004. pp227-232.
3. Iacobaeus E, Burkill S, Bahmanyar S, Hakim R, Byström C, Fored M, et al. The national incidence of PML in Sweden, 1988-2013. *Neurology* 2018; 90: e498-e506.
4. Power C, Gladden JG, Halliday W, Del Bigio MR, Nath A, Ni W, et al. AIDS- and non-AIDS-related PML association with distinct p53 polymorphism. *Neurology* 2000; 54: 743-746.
5. Martinez AJ, Ahdab-Barmada M. The neuropathology of liver transplantation: comparison of main complications in children and adults. *Mod Pathol* 1993; 6: 25-32.
6. Mateen FJ, Muralidharan R, Carone M, van de Beek D, Harrison DM, Aksamit AJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Ann Neurol* 2011; 70: 305-322.
7. Tan IL, Koralnik IJ, Rumbaugh JA, Burger PC, King-Rennie A, McArthur JC. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient without immunodeficiency. *Neurology* 2011; 77: 297-299.
8. Koralnik IJ, Schellingerhout D, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 14-2004. A 66-year-old man with progressive neurologic deficits. *N Engl J Med* 2004; 350: 1882-1893.
9. Amend KL, Turnbull B, Foskett N, Napalkov P, Kurth T, Seeger J. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. *Neurology* 2010; 75: 1326-1332.
10. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3761-3765.
11. Nakamichi K, Mizusawa H, Yamada M, Kishida S, Miura Y, Shimokawa T, et al. Characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy clarified through internet-assisted laboratory surveillance in Japan. *BMC Neurol* 2012; 12: 121.
12. Engsig FN, Hansen AB, Omland LH, Kronborg G, Gerstoft J, Laursen AL, et al. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. *J Infect Dis* 2009; 199: 77-83.
13. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N, Cutter G, Wiendl H. Natalizumab-associated PML: Challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. *Neurology* 2017; 88: 1197-1205.
14. Yousry TA, Major EO, Ryschewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354: 924-933.

15. Berger JR, Cree BA, Greenberg B, Hemmer B, Ward BJ, Dong VM, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology* 2018; 90: e1815-e1821.

## CQ 1-3. PML はどのようにして発症するか？

### 【回答】

- 中枢神経系の髄鞘形成細胞である乏突起膠細胞が JC ウイルス(JC virus: JCV)の溶解感染により傷害されることで脱髄が起こり、進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)が発症する。
- 多くの人は JCV に無症候性に感染しているが、細胞性免疫の低下が PML 発症の大きな要因となる。
- PML の発症機序として下記の 2 説が提唱されている。
  - 1) 脳内に潜伏していた JC ウイルス(JC virus: JCV)が再活性化する説(図 1 内①)。
  - 2) 骨髄・末梢リンパ球から PML 型の JCV が脳内に移行し増殖する説(図 1 内②)。

### 【解説】

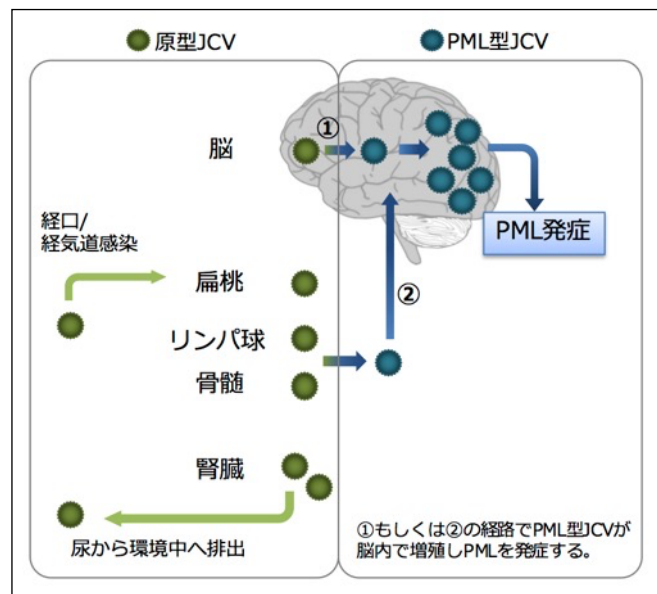
JCV は PML の原因ウイルスであり、その感染経路に関しては未だ不明な点が多いが、JCV が経口または経気道的に体内に侵入し、初感染が成立し、その後、扁桃及び、血行性に腎臓や骨髄に到達し、それらの臓器において潜伏感染することが予想されている<sup>1</sup>。これまでに実施された血清疫学研究では<sup>2</sup>、抗 JCV 抗体が半数以上の成人に認められているとの報告が多いことから、多くの人が無症候性に感染していると考えられている。

JCV は健常成人の尿中からも検出されており、尿を介して環境中に排出される。また、JCV のゲノム断片は腎臓、扁桃、末梢リンパ球、骨髄、脳等から検出されている。

JCV は、ゲノム上の調節領域の遺伝子構造により、原型(Archetype) JCV と PML 型(PML type) JCV に分類される。原型 JCV は、健常者及び PML 患者の尿から検出される。尿から検出される JCV の殆どが原型の調節領域を有し、PML 患者の脳において原型の JCV が検出されることは稀である。脳で検出される JCV の調節領域は主に PML 型 JCV のそれであり、その調節領域の塩基配列は多様であることが報告されている。JCV の調節領域の多様性は、原型 JCV の調節領域の遺伝子再構成により出現すると考えられている。

PML の発症機構は、不顕性感染していた JCV が宿主の免疫能低下に伴い再活性化し、中枢神経系の髄鞘形成細胞である乏突起膠細胞に溶解感染することで、乏突起膠細胞が特異的に傷害され脱髄巣が形成されることによると考えられている<sup>3</sup>。宿主の免疫不全状態を契機にして、JCV が再活性化し、中枢神経系の乏突起膠細胞、星細胞、及び神経細胞で増殖する機序については未だ不明な点が多く、脳内に潜伏している JCV が再活性化して PML が起こるとする説(図 1 内①)と、骨髄や末梢リンパ球に潜伏する PML 型 JCV が脳内に移行して増殖することにより PML が起こるとする説(図 2 内②)が提唱されている<sup>4</sup>。いずれの説においても、免疫不全によって細胞傷害性 T 細胞(cytotoxic T lymphocytes: CTLs)による細胞性免疫が低下し、宿主において、JCV の増殖を抑制出来なくなることが PML 発症の大きな要因となると考えられている<sup>5</sup>。PML の発症には、宿主免疫能低下という宿主側の要因の他に遺伝子再構成等の遺伝

図 1. PML の発症機序



子変異によるウイルス側の要因も関与していると考えられているが、宿主免疫能低下が最も重要な発症リスク因子である。また、免疫系分子を標的とした抗体医薬等の薬剤による PML 発症においても、同様に細胞性免疫の低下が重要な要因と考えられている<sup>6</sup>。

## 文献

1. Ferenczy MW, Marshall LJ, Nelson CD, Atwood WJ, Nath A, Khalili K, et al. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 471-506.
2. Bozic C, Richman S, Plavina T, Natarajan A, Scanlon JV, Subramanyam M, et al. Anti-John Cunningham virus antibody prevalence in multiple sclerosis patients: baseline results of STRATIFY-1. *Ann Neurol* 2011; 70: 742-750.
3. Richardson-Burns SM, Kleinschmidt-DeMasters BK, DeBiasi RL, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy and apoptosis of infected oligodendrocytes in the central nervous system of patients with and without AIDS. *Arch Neurol* 2002; 59: 1930-1936.
4. Wollebo HS, White MK, Gordon J, Berger JR, Khalili K. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol* 2015; 77: 560-570.
5. Du Pasquier RA, Kuroda MJ, Zheng Y, Jean-Jacques J, Letvin NL, Koralknik IJ. A prospective study demonstrates an association between JC virus-specific cytotoxic T lymphocytes and the early control of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain* 2004; 127: 1970-1978.
6. Pavlovic D, Patel MA, Patera AG, Peterson I. T cell deficiencies as a common risk factor for drug associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Immunobiology* 2018; 223: 508-517.

## CQ 2. PML の診断

### CQ 2-1. PML ではどのような症状や経過がみられるか？

#### 【回答】

- 大脳、小脳、脳幹に病巣が出現するため、その病巣を反映した多様な症状がみられる。
- 臨床症状としては認知機能障害や片麻痺、構音障害の頻度が高い。その他にも性格変化や異常行動などの精神症状や感覚障害などもみられるが、発熱や頭痛といった症状は稀である。
- 亜急性の臨床症状の進行が特徴的であり、初発症状は日や週の単位で増悪し、新規症状も加わり自然経過では数ヶ月で失外套状態に至る。
- 近年では多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) の疾患修飾薬であるナタリズマブやフィンゴリモド使用によりおこる進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) では定期的MRI検査で病巣が発見されて、無症候の場合もある。

#### 【解説】

PMLは大脳、脳幹、小脳いずれの場所にも白質病変として脱髄変化が起るため、それらの病変部位を反映した多様な神経症状を呈する一方で、視神経、脊髄は侵されにくい<sup>1</sup>。

Augstoらの報告<sup>2</sup>によると、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 関連PML患者21例のデータでは、片麻痺13例 (61.9%)、認知機能障害を含む精神症状10例 (41.7%)、構音障害8例 (38%)、同名半盲を含む視覚障害5例 (23.8%)、失調歩行3例 (14.3%)、眼振2例 (9.5%)、痙攣2例 (9.5%)、下肢異常感覚1例 (4.7%)、足底障害1例 (4.7%)であった。

Fournierらの報告<sup>3</sup>では、HIV関連PML患者の46例のデータを集め、運動障害69%、発話障害36%、認知障害33%、小脳失調28%、視覚障害23%であった。

Maasら<sup>4</sup>はPubMedやオランダ医薬品副作用データベースなどの調査から326人の薬剤関連PML (MS、悪性腫瘍、移植後、自己免疫疾患) を解析し、運動麻痺135例 (48.6%)、認知機能障害120例 (43.2%)、構音障害73例 (26.3%)、失調67例 (24.1%)であった。

2016年以降の本邦発症PMLの臨床症状のデータ (115例) は、認知機能障害37例 (32.2%)、片麻痺26例 (22.6%)、構音障害20例 (17.4%)、失語18例 (15.7%)であった。サーベイランス登録時の臨床症状の頻度を表1に示す。

自然経過として、初発症状の日ないしは週単位での増悪に合わせて、膀胱直腸障害や痙攣などの症状が加わり数ヶ月の内に無言・無動となる<sup>5</sup>。

また近年では、MSの治療薬であるナダリズマブ<sup>6</sup>、フィンゴリモド<sup>7</sup>の使用により発症する薬剤関連PMLにおいて、症状に先行して頭部MRI病変が指摘される症例もあり、無症候性のPMLとして報告されている。

表1. PMLサーベイランス登録時の臨床症状

| 臨床症状   | 患者数 | 頻度 (%) |
|--------|-----|--------|
| 認知機能障害 | 37  | 32.2   |
| 片麻痺    | 26  | 22.6   |
| 構音障害   | 20  | 17.4   |
| 失語     | 18  | 15.7   |
| 深部反射亢進 | 14  | 12.2   |
| 小脳症状   | 14  | 12.2   |
| 嚥下障害   | 13  | 11.3   |
| 精神症状   | 12  | 10.4   |
| 無言無動   | 12  | 10.4   |
| 感覚障害   | 9   | 7.8    |
| 不随意運動  | 9   | 7.8    |
| 視力障害   | 8   | 7.0    |
| 振戦     | 5   | 4.3    |
| 四肢麻痺   | 3   | 2.6    |

(厚生労働科研補助金プリオン病および遅発性ウイルス感染症に関する調査班 PMLサーベイランスデータ2016-2018より)

## 文献

1. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 425-437.
2. Augusto L, Neves N, Reis C, Abreu C, Sarmiento A. Clinical and radiological characterization of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients: a retrospective analysis and review of the literature. *Acta Med Port* 2015; 28: 286-296.
3. Fournier A, Martin-Blondel G, Lechapt-Zalcman E, Dina J, Kazemi A, Verdon R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome unmasking or worsening AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy: a literature review. *Front Immunol* 2017; 8: 577.
4. Mass RP, Muller-Hansman A, Esselink R, Murk JL, Warnke C, Killestein J, et al. Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinical, radiological, and cerebrospinal fluid analysis of 326 cases. *J Neurol* 2016; 263: 2004-2021.
5. 岸田修二. PML の疫学と臨床. *Brain Nerve* 2007; 59: 125-137.
6. Chen Y, Bord E, Tompkins T, Miller J, Tan CS, Kinkel RP, et al. Asymptomatic reactivation of JC virus in patients treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2009; 361: 1067-1074.
7. Berger J, Cree B, Greenberg B, Hemmer B, Ward B, Dong V, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology* 2018; 90: e1815-e1821.

## CQ 2-2. PML の脳脊髄液検査で重要な項目はなにか？

### 【回答】

- 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の診断では、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 中の JC ウイルス (JC virus: JCV) のゲノム DNA を標的としたポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction: PCR) 検査が重要であり、本検査を行うことを推奨する。
- 近年では従来の CSF 中 JCV のリアルタイム PCR 検査法よりも鋭敏な超高感度リアルタイム PCR 検査法が確立されており、それを用いて検査がなされることが必要な場合もある。
- PML においては一般的な CSF 検査で軽度の細胞数増多や蛋白質上昇が認められることがあるが、通常は異常を認めない。
- JCV 以外のマーカーを指標とした CSF 検査については、PML の診断における有用性が示されていない。

### 【解説】

PML の診断では、脳組織の病変部から CSF 中に放出された JCV のゲノム DNA を検出する PCR 検査が有用である<sup>1</sup>。CSF 中 JCV の PCR 検査は、脳生検と比較した場合に侵襲性が低く、感度は 72-92%、特異度は 92-100%であることが報告されている<sup>2</sup>。また、PCR 検査では一般的にリアルタイム PCR が用いられており、JCV DNA の検出下限値は検体 1mL あたり 200 コピーもしくはそれ以上である場合が多い。そのため、CSF 検体中に検出限界未満の微量の JCV が存在している場合には、PML であっても JCV 陰性と判定される可能性がある<sup>1</sup>。

しかし、近年では、米国 NIH のグループによって高度濃縮用の核酸抽出カラム、および特異的プライマー・プローブを用いた超高感度 PCR 検査が確立された。同検査は 95%以上の感度、および 10 コピー/mL の検出下限値を有するとされ、米国神経学アカデミー神経感染症部門 (American Academy of Neurology Neuroinfectious Disease Section) による PML の診断基準においても有用性が記載されている<sup>1,3,4</sup>。

ナタリズマブ投与中に PML を生じた患者の診断において超高感度 PCR 検査が用いられた際には、20 名のうち 14 名 (70%) および 8 名 (40%) において JCV DNA 濃度がそれぞれ 100 コピー/mL 未満、50 コピー/mL 未満であった<sup>5</sup>。従来のリアルタイム PCR 検査よりも鋭敏な検査の重要性が示されている。国立感染症研究所ウイルス第一部においても超高感度 PCR 検査が確立されている。フィンゴリモド投与中に PML 様症状を発症した患者の CSF から 15 コピー/mL という極微量の JCV が検出され、その患者が PML を発症していたことが確認された<sup>6</sup>。

いくつかの民間検査会社でも CSF 中 JCV の PCR 検査は実施が可能であるが、現時点では保険適用外である。超高感度 PCR 検査については、厚生労働科学研究費補助金 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」による支援の下、国立感染症研究所ウイルス第一部において無料 (検体輸送費は除く) で超高感度 PCR 検査が実施されている。また、多発性硬化症患者の場合には製薬企業からの検査支援を受けられる場合がある。

### 文献

1. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, Davis L, Koranik IJ, Sejvar JJ, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 2013; 80: 1430-1438.
2. Cinque P, Koranik IJ, Gerevini S, Miro JM, Price RW. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 625-636.
3. Ryschkewitsch C, Jensen P, Hou J, Fahle G, Fischer S, Major EO. Comparison of PCR-southern hybridization and

- quantitative real-time PCR for the detection of JC and BK viral nucleotide sequences in urine and cerebrospinal fluid. *J Virol Methods* 2004; 121: 217-221.
4. Ryschkewitsch CF, Jensen PN, Major EO. Multiplex qPCR assay for ultrasensitive detection of JCV DNA with simultaneous identification of genotypes that discriminates non-virulent from virulent variants. *J Clin Virol* 2013; 57: 243-248.
  5. Warnke C, von Geldern G, Markwerth P, Dehmel T, Hoepner R, Gold R, et al. Cerebrospinal fluid JC virus antibody index for diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2014; 76: 792-801.
  6. Nishiyama S, Misu T, Shishido-Hara Y, Nakamichi K, Saijo M, Takai Y, et al. Fingolimod-associated PML with mild IRIS in MS: A clinicopathologic study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017; 5: e415.



## CQ 2-3. PML の画像所見の特徴は何か？

### 【回答】

- 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の診断には MRI が多く用いられ、中でも FLAIR と SE 法 T2 強調像が有用とされており、PML の典型的な画像は下記の通りである。
  - 大脳を主体とした皮質下白質を含む白質の大小不同・癒合した不整形高信号
  - 通常、浮腫や mass effect を示さず、白質方向の辺縁は不鮮明
  - 造影で、通常増強されないことが多いが、一部は淡く増強効果を伴う
  - 微小嚢胞病変 (milky way appearance) や空洞化を伴う病変もある
  - 小脳や脳幹のテント下病変や灰白質病変を認めることがあるが、必ず白質病変を伴う
- また、拡散強調像 (diffusion weighted image: DWI) での高信号は急性や活動性の脱髄を反映する所見と考えられ、慢性的な多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) の病変と新規 PML 病変の鑑別に役立つ。
- 一方で PML の治療に伴う免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) が生じた場合には、造影による増強効果や mass effect を伴うことが多く、深部灰白質病変や脳幹部の病変が増加する傾向が認められる。

### 【解説】

通常頭部の画像診断に用いられる画像モダリティとしては X 線 CT と MRI があり、CT でも PML の病変を低吸収域として認め、異常を検出できる場合はある<sup>1</sup>。しかし、PML 病変の検出感度と特異性を考慮すると FLAIR を含む MRI 検査が望ましい。FLAIR あるいは T2 強調像での皮質下の U fiber を含む高信号域が PML の典型所見であり、MS の病変では辺縁が比較的明瞭であることに対して PML では不鮮明な点特徴的である<sup>2</sup>。一般的には他の炎症性病変にくらべて、浮腫や造影による増強が乏しいことが特徴とされるが、最近報告が増加している生物由来製品投与による PML や IRIS を伴う PML 病変等では、造影による増強効果が高頻度に認められ (図 2a)、mass effect 等の脳浮腫を伴う所見 (図 2b) も認められることが報告されている<sup>3</sup>。

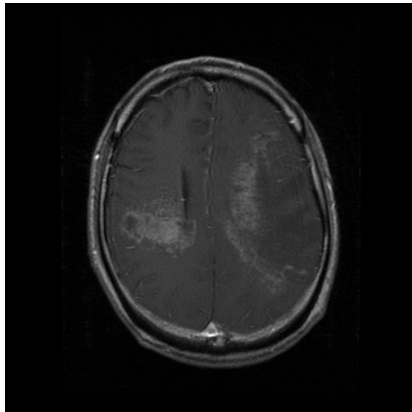
生物由来製品投与による PML の MRI 所見の特徴としては、大脳白質に加えて小脳や基底核等の深部灰白質に FLAIR や T2 強調像で高信号を認めることが多く、造影効果を伴うことも多いとされている。特に散在する punctate pattern (図 3) が特徴であり、診断能が高いとする報告がみられる<sup>4</sup>。

DWI では、PML の病期によって信号変化が異なることが知られており、活動性の高い早期病変では、中心部は低信号であるが辺縁に高信号を認め、見かけの拡散能 (apparent diffusion coefficient: ADC) は低下を認めることが特徴的である<sup>2</sup>。PML 病変の病勢や病期の評価に有用性であり、MS の慢性病変では DWI で高信号は呈さないため、MS に合併した新規 PML 病変の検出や診断にも利用できる。

上記の MRI 撮像法以外にも拡散テンソル画像 (diffusion tensor image: DTI) や磁気共鳴スペクトロスコピー (magnetic resonance spectroscopy: MRS) の有用性の報告もあり、実施可能であれば PML について付加的な臨床情報を追加することができる。例えば DTI では、拡散異方性 (fractional anisotropy: FA) の回復が治療への反応性に利用可能であり、MRS ではコリン含有物質の上昇が n-acetyl aspartate (NAA) の低下より目立つ場合に新規病変を示唆するとされる<sup>2</sup>。

図 2. 浮腫と造影増強効果を呈する PML 症例

a. 造影後 T1 強調像



b. FLAIR 像

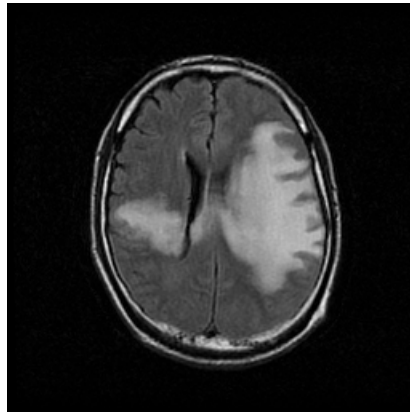
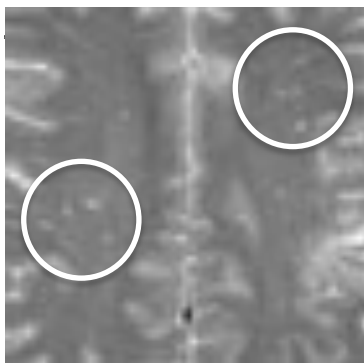


図 3. Punctate Pattern



(図 2, 3 は、PML サーベイランス委員会事務局三浦義治先生資料による)

## 文献

1. Shah R, Bag AK, Chpman PR, Cure JK. Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy. Clin Radiol 2010; 65: 431-439.
2. Sahraian MA, Radue E-W, Eshaghi A, Besliu S, Minagar A. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a review of the neuroimaging features and differential diagnosis. Eur J Neurol 2012; 19: 1060-1069.
3. Fournier A, Martin-Blondel G, Lechapt-Zalchman E, Dina J, Kazemi A, Verdon R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome unmasking or worsening AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy: A literature review. Front Immunol 2017; 8: 577.
4. Hodel J, Darchis C, Outteryck O, Vercllytte S, Deramecourt V, Lacour A, et al. Punctate pattern: A promising imaging marker for the diagnosis of natalizumab-associated PML. Neurology 2017; 86: 1516-1523.

## CQ 2-4. PML の病理所見の特徴はなにか？

### 【回答】

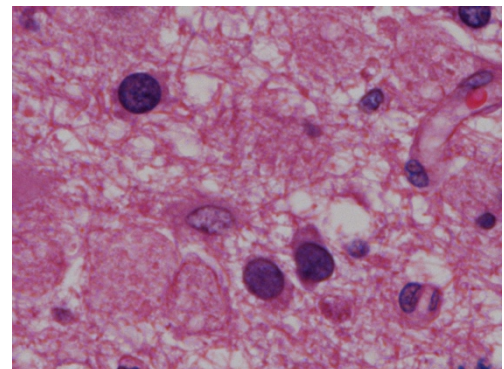
- 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) は JC ウイルス (JC virus: JCV) がオリゴデンドログリアに感染し、髄鞘が破壊される感染症である。病巣は白質に多発し、進行性に融合・拡大する。
- 組織学的には、オリゴデンドログリアの核は両染色のすりガラス状封入体によって腫大し、髄鞘は脱落する。腫大した奇怪な核をもつアストロサイトが出現することもある。髄鞘破壊の程度に比べて軸索は保たれるが、病変が高度の例では軸索も脱落する。破壊された髄鞘を処理するためにマクロファージが浸潤するが、リンパ球反応は乏しい。
- 以上の組織所見は後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome: AIDS) など高度の細胞性免疫不全状態でみられるものであり、免疫反応の回復によって T リンパ球が浸潤し、感染細胞が減少した非典型的所見を示す症例もある。
- JCV の感染を証明する方法として、免疫組織化学による JCV タンパクの検出、電子顕微鏡によるウイルス粒子の同定、in situ hybridization やポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction: PCR) による JCV DNA の検出がある。

### 【解説】

PML は JCV がオリゴデンドログリアに感染することで髄鞘が破壊される感染症である。多巣性といわれるように脱髄性病巣が白質に多発し、進行性に融合・拡大する。以前、ほとんどの PML は AIDS など高度の細胞性免疫不全例にみられた。このような典型的症例では、オリゴデンドログリアの核は両染色のすりガラス状封入体によって腫大し (図 4)、髄鞘は脱落する。ドット状の核内封入体もみられる。アストロサイトは反応性に増生し、核が奇怪に腫大したアストロサイトが出現することもある。JCV がアストロサイトにも感染することによる変化である。破壊された髄鞘処理のために多数のマクロファージが浸潤するが、リンパ球反応はほとんどみられない。髄鞘の脱落に比べて軸索は保たれる。しかし、病変が高度の例では、白質は壊死性となり、軸索の脱落も目立つ。白質病変に加え皮質内有髄線維の髄鞘も消失する。また、皮質神経細胞周囲のオリゴデンドログリアに感染がみられることがある。このような病変部に JCV 感染を証明すれば PML の診断は確定する。その方法として、免疫組織化学 (immunohistochemistry: IHC) による JCV タンパクの検出、電子顕微鏡によるウイルス粒子の同定、in situ hybridization (ISH) や PCR による JCV DNA の検出がある。特に感染細胞を可視化できる IHC 及び ISH は、病理組織診断にもっとも適した方法であり、典型例では多数の陽性細胞が確認できる (図 5)。

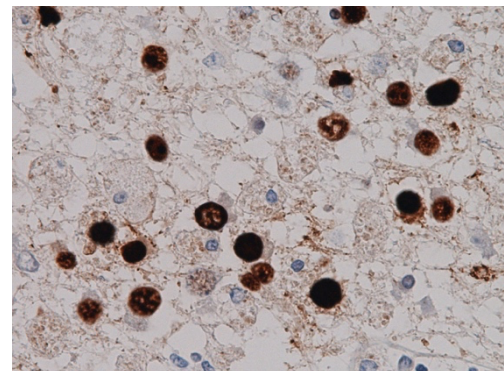
最近では、免疫抑制薬投与時等における PML が問題となっており、早期診断・治療のために生検が行われることがある。

図 4. PML 症例のオリゴデンドログリア (HE 染色)



オリゴデンドログリアの核は両染色のすりガラス状封入体によって腫大している。

図 5. PML 症例の脳における免疫組織化学による JCV タンパクの検出

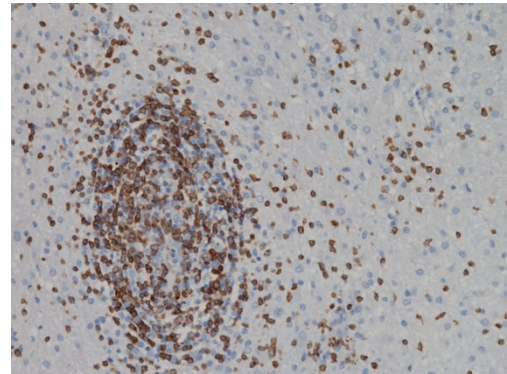


抗 JCV VP2/VP3 抗体を用いた免疫組織化学により感染細胞の核が陽性となる (宍戸-原先生から提供された抗体による免疫染色)。

しかし、AIDS にみられるような腫大核をもつオリゴデンドログリアが少なく、炎症細胞も浸潤し、更に検体が小さいことから通常の染色標本のみでは病理診断が困難な非典型例もあり、臨床像、組織標本の詳細な検討に加えて JCV の感染細胞を確認することが必要となる<sup>1</sup>。IHC は簡便な手技であるが、ISH よりも sensitivity が劣るという報告もあり、非典型例の病理診断には、IHC のほか ISH や PCR を併用して検索することが重要とされる<sup>2</sup>。

AIDS において免疫不全が進行した状態で抗ウイルス療法を開始したときに病原体に対する免疫反応が急激に回復することにより病状の悪化を来す例があり、免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) とよばれる。抗ウイルス療法未実施の HIV 関連 PML ではリンパ球浸潤はほとんど認められないが、IRIS を生じると多数の T リンパ球が JCV 感染細胞を排除するために浸潤してくる (図 6)。このような現象は非 AIDS の PML にもみられるものであり、PML-IRIS として注目されている<sup>3</sup>。

図 6. AIDS 例にみられた PML-IRIS (抗 CD3 抗体による免疫染色)



多数の CD3 陽性 T リンパ球が浸潤しており、本例ではその多くが CD8 陽性であった。

## 文献

1. Nishiyama S, Misu T, Shishido-Hara Y, Nakamichi K, Saijo M, Takai Y, et al. Fingolimod-associated PML with mild IRIS in MS. A clinicopathologic study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5: e415.
2. Zivanovic M, Savsek L, Poljak M, Popovic M. Possible pitfalls in the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Neuropathol* 2015; 35: 66-71.
3. Bauer J, Gold R, Adams O, Lassmann H. Progressive multifocal leukoencephalopathy and immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Acta Neuropathol* 2015; 130: 751-764.

## CQ 2-5. 薬剤関連 PML の特徴はなにか？

### 【回答】

- 薬剤関連進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) はヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 関連 PML などの PML と症状に大きな違いはない。
- 薬剤関連 PML (特にナタリズマブ) の MRI 所見として“punctate T2 lesion”が比較的特徴的である。
- 薬剤関連 PML (特に多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) 治療薬) は、無症候性に発見される場合がある。
- 薬剤関連 PML (特に MS 治療薬) では、PML 発症のリスク要因が検討されている。

### 【解説】

PML 発症に関連する薬剤として、ステロイド製剤、アルキル化剤などの抗がん剤、免疫抑制剤、生物由来製品などが知られている<sup>1</sup>が、ZaheerらはPML発症への寄与に応じて3つにクラス分けをしている<sup>2</sup>(表2)。MSの治療に用いられる疾患修飾薬の多くがクラス1～3に分類されており<sup>1</sup>、薬剤関連PMLの基礎疾患の割合でも近年ではMSの割合が一番高い<sup>3</sup>。薬剤関連PMLの男女比は1:1.26とされているが有意な男女差はない<sup>3</sup>。比較的多く知見が得られているナタリズマブやフィンゴリモドにおける薬剤関連PMLの初発症状は、認知機能障害、構音障害、失語、運動機能障害、脳幹小脳機能障害、視覚障害、てんかんなど多岐にわたっておりHIV関連PMLにおける症状と明らかな違いは認められていない<sup>4,5</sup>。認知機能障害や失語は比較的頻度の高い症状であり、また一方でMSではまれな症状のため鑑別に重要である。

表 2. 疾患修飾薬における PML のリスク分類

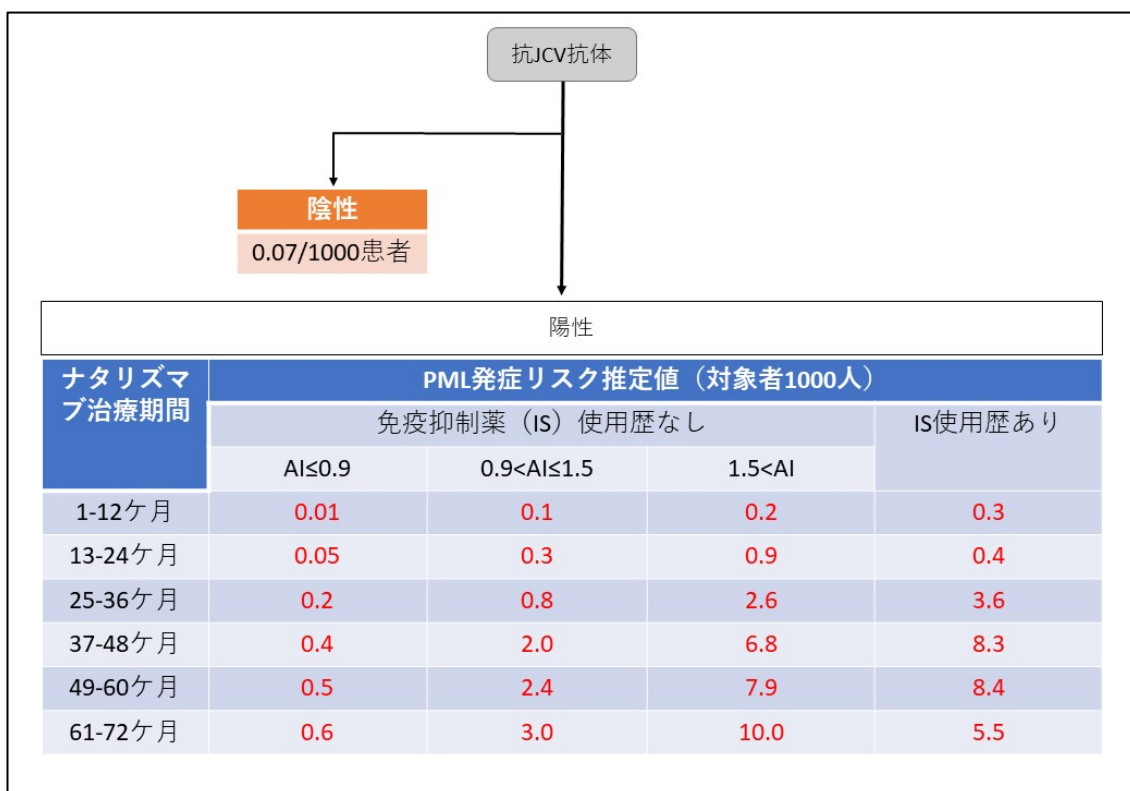
| 薬剤            | 使用疾患  | 薬剤投与から発症までの期間  | PML 頻度       |
|---------------|---|----------------|--------------|
| <b>クラス 1</b>  |   |                |              |
| ナタリズマブ        | 多発性硬化症、クローン病 (海外)   | 85%以上の症例は>24ヶ月 | 1/100～1/1000 |
| エファリズマブ       | 乾癬  | >3年            |              |
| <b>クラス 2</b>  |   |                |              |
| フマル酸ジメチル      | 多発性硬化症、乾癬 (海外)  | 18～54ヶ月        | ～1/50000     |
| フィンゴリモド       | 多発性硬化症  | 18～54ヶ月        | ～1/18000     |
| ミコフェノール酸モフェチル | 移植後拒絶反応の抑制、ループス腎炎   |                |              |
| ブレンツキシマブ      | ホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫                                       |                |              |
| <b>クラス 3</b>  |   |                |              |
| リツキシマブ        | B細胞悪性リンパ腫、B細胞性リンパ増殖性疾患、ヴェージェナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、難治性ネフローゼ症候群など |                | 1/30000      |
| アレムツズマブ       | 多発性硬化症 (海外) 本邦未発売   |                |              |
| ミトキサントロン      | 急性白血病、悪性リンパ腫、乳がん、肝細胞癌、多発性硬化症 (海外)                         |                |              |
| テリフルノミド       | 多発性硬化症 (海外) 本邦未発売   |                |              |
| ダクリズマブ        | 多発性硬化症 (海外) 本邦未発売   |                |              |

(文献 1, 2 より作成)

ナタリズマブやフィンゴリモドにおける薬剤関連 PML では、MS が中枢神経系の炎症性脱髄疾患であるため頻回な MRI 撮影が行われる場合があり、無症候性の薬剤関連 PML が見つかることがある。これは薬剤関連 PML の早期の病態と考えられており、皮質下に小病変として出現することが多く、病変が多発性ではなく1つだけである場合もある<sup>6</sup>。またナタリズマブ関連 PML の MRI で比較的特徴的な所見として、病初期に皮質下病変が多いことが指摘されており基底核病変なども認める。さらに punctate T2 lesions が特徴的所見として挙げられている<sup>7</sup>。フィンゴリモド関連 PML でも punctate T2 lesions は見られている。ナタリズマブ関連 PML では他の PML と比較して造影剤増強効果が多く 40%に見られるとされているが<sup>8</sup>、フィンゴリモド関連 PML では病初期にはほとんど見られておらず薬剤ごとに特徴が異なる可能性がある。

MS 患者におけるナタリズマブ関連 PML 発症リスクとして、「抗 JC ウイルス(JC virus: JCV)抗体陽性」、「2年以上のナタリズマブ投与歴」、「過去の免疫抑制剤使用歴」が知られており<sup>9</sup>、さらに JCV 抗体価と発症リスクの相関も知られている(図 7)<sup>10</sup>。フィンゴリモド関連 PML の発症リスクはまだ明らかにされていないが、日本人 4 例を含む 16 例ではほとんどの症例が、「2年以上のフィンゴリモド投与歴(15/16 例)」、「45 歳以上(14/16 例)」である<sup>1,5</sup>。またフィンゴリモド関連 PML の発症と末梢血リンパ球数についての相関は認められておらず末梢血リンパ球数での発症リスク管理は困難である。MS 患者のフマル酸ジメチル関連 PML 5 例については、投与後末梢血リンパ球数が全例 1000/mm<sup>3</sup> 以下であったことが製薬会社から報告されている。

図 7. ナタリズマブ関連 PML の多重代入法を用いたリスク層別化解析



(AI: anti-JCV antibody index)

(文献 10 より作成)

## 文献

1. Yukitake M. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A comprehensive review. *Clin Exp Neuroimmunol* 2018; 9: 37-47.
2. Zeheer F, Berger JR. Treatment-related progressive multifocal leukoencephalopathy: current understanding and future steps. *Ther Adv Drug Saf* 2012; 3: 227-239.
3. Melis M, Biagi C, Småbrekke L, Nonino F, Buccellato E, Donati M, et al. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy: A comprehensive analysis of the WHO adverse drug reaction database. *CNS Drugs* 2015; 29: 879-891.
4. Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, Moiola L, Cosottini M, Gerevini S, et al. Natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: findings from an Italian independent registry. *PLoS One* 2016; 11: e0168376.
5. Berger JR, Cree BA, Greenberg B, Hemmer B, Ward BJ, Dong VM, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology* 2018; 90: e1815-e1821.
6. Wattjes MP, Vennegoor A, Steenwijk MD, de Vos M, Killestein J, van Oosten BW, et al. MRI pattern in asymptomatic natalizumab-associated PML. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 793-798.
7. Hodel J, Darchis C, Outteryck O, Verclytte S, Deramecourt V, Lacour A, et al. Punctate pattern: A promising imaging marker for the diagnosis of natalizumab-associated PML. *Neurology* 2016; 86: 1516-1523.
8. Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, Gass A, Richert ND, Radue EW, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2012; 72: 779-787.
9. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870-1880.
10. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 2017; 16: 925-933.

## CQ 2-6. PML はどのように診断するか？

### 【回答】

- 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の診断は、臨床症候、頭部 MRI/CT、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) の JC ウイルス (JC virus: JCV) DNA の検出、病理所見および除外診断を柱とする。
- 臨床、画像および CSF 所見による診断基準と病理学的検査による PML 診断基準を採用している。
- 無症候性 PML も probable もしくは possible として診断可能である。

### 【解説】

PML の診断は臨床症候、頭部 MRI/CT、CSF でのポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction: PCR) による JCV DNA の検出・病理所見および白質脳症を来す他の疾患の鑑別/除外を柱とする。臨床症候と画像所見で PML が疑われる場合、CSF での PCR による JCV DNA の検査を行う。初回の PCR 検査が陰性であっても、PML の蓋然性が高い場合は PCR 検査を再検し、脳生検も考慮する。

一方、多発性硬化症の病態修飾療法に伴うナタリズマブ関連 PML やフィンゴリモド関連 PML においては、臨床症候が出現する前に頭部 MRI で白質病変が検出される無症候性 PML の病態が存在する。その治療成績などから、いかに早く無症候性 PML と診断し治療を開始するかも重要である<sup>1,2</sup>。

以上の状況をふまえて、前回の「PML 診療ガイドライン 2017」では臨床データから診断する診断基準 (表 3) と病理学的検査から診断する診断基準 (表 4) を作成し、無症候性 PML も probable もしくは possible PML として診断を可能とした。具体的には、神経学的症候がなくても、PML 発症リスクのある基礎疾患を持つ患者において新規に出現した白質病変で、典型的な頭部 MRI/CT を呈し、CSF 検査で JCV DNA が検出されたものは probable PML とした。無症候の症例で、非典型的な頭部 MRI/CT を呈し、CSF 検査で JCV DNA が検出されたものを possible PML とした。

病理学的検査による PML 診断基準では、従来「PML に特徴的な病理所見と JCV 感染を証明」として 1 項目で扱っていたものを、「典型的な病理学的所見」、「免疫組織化学的または電子顕微鏡所見」および「組織における JCV DNA の検出」の 3 項目で診断する。今回の「PML 診療ガイドライン 2020」においても、引き続き 2017 年版の診断基準を採用する。

本診断基準は、米国神経学アカデミー神経感染症部門が作成した PML 診断基準を参考とした<sup>3</sup>。(表 3) と (表 4) で診断確度が異なる場合は、診断確度が高いものを採用する。



表 3. 進行性多巣性白質脳症 (PML) の診断基準 (臨床、画像および脳脊髄液所見による) 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、2017

|          | 基準項目   |              |           |   | 基準項目  |
|----------|--------|--------------|-----------|---|---|
|          | 1      | 2            | 3         | 4 |   |
| Definite | ○      | ○            | ○         | ○ | 1. 亜急性進行性の脳症 (注 1)<br>2. 典型的な頭部 MRI/CT 所見: 白質に脳浮腫を伴わない大小不同、融合性の病変が散在 (注 2)<br>3. 脳脊髄液から PCR で JCV DNA が検出 (注 3)<br>4. 白質脳症をきたす他疾患を臨床的に除外できる (注 4) |
| Probable | ○<br>× | ×            | ○         | ○ |   |
| Possible | ○<br>× | ○<br>× (注 5) | ×/ND<br>○ | ○ |   |
| Not PML  | ×      | ×            | ×         | × |   |

○:陽性、×:陰性、ND:検査未実施または判定困難な結果

注

(1) 免疫不全(AIDS、抗癌剤・免疫抑制剤投与など)の患者や抗体医薬(生物由来製品)(ナタリズマブ、リツキシマブ等)を使用中の患者に好発するが、小児期発症もある。発熱・髄液細胞増加などの炎症反応を欠き、初発症状として片麻痺/四肢麻痺、認知機能障害、失語、視力障害、脳神経麻痺、小脳症状など多彩な中枢神経症状を呈する。無治療の場合、数ヶ月で無動性無言状態に至る。無症候性の場合も、基本的には PML 発症リスクのある基礎疾患を持つ患者を対象とする。

(2) 病巣の検出には頭部 MRI が最も有用で、脳室周囲白質・半卵円中心・皮質下白質などの白質病変が主体である。病変は T1 強調画像で低信号、T2 強調画像および FLAIR 画像で高信号を呈する。拡散強調画像では新しい病変は高信号を呈し、古い病変は信号変化が乏しくなるため、リング状の高信号病変を呈することが多くなる。造影剤増強効果は陰性を原則とするが、病巣辺縁に弱く認めることもある。

(3) 病初期には陰性のことがある。経過とともに陽性率が高くなるので、PML の疑いがあれば再検査する。

(4) 白質脳症としては副腎白質ジストロフィーなどの代謝疾患、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)脳症、サイトメガロウイルス(CMV)脳炎などの感染症、脱髄疾患などがある。AIDS など PML がよくみられる病態にはしばしば HIV 脳症や CMV 脳炎などが合併する。

(5) PML 発症リスクのある基礎疾患を持つ患者に新規に出現した白質病変で、(2)のような典型的な頭部 MRI を示さないものの(単発性小病変など)、PML の可能性を排除できないものを含む。

PCR: polymerase chain reaction

表 4. 進行性多巣性白質脳症 (PML) の診断基準 (病理学的検査による) 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、2017

|                | 典型的な病理学的所見 (注 1) | 免疫組織化学または電子顕微鏡所見 (注 2)* | 組織を用いた JCV PCR (注 3)* | *「免疫組織化学または電子顕微鏡所見」の項目、「組織を用いた JCV PCR」の項目における「×」の判定は、これらの検査を実施して陰性の場合、あるいは検査が実施されていない場合のいずれかを意味する<br><br>○:陽性、×:陰性 |
|----------------|------------------|-------------------------|-----------------------|---|
| Definite       | ○                | ○                       | ○                     |   |
|                | ○                | ×                       | ○                     |   |
|                | ○                | ○                       | ×                     |   |
| Probable (注 4) | ○                | ×                       | ×                     |   |
| Possible       | ×                | ○                       | ○                     |   |
|                | ×                | ○                       | ×                     |   |
|                | ×                | ×                       | ○                     |   |
| Not PML        | ×                | ×                       | ×                     |   |

注

(1) 典型的な病理学的所見: 脱髄巣、腫大した核を有するオリゴデンドログリア、奇怪な形態を呈するアストロサイトの存在。

(2) 免疫染色による JCV タンパク質の証明もしくは電子顕微鏡によるウイルス粒子の同定。

(3) 組織における JCV DNA の証明。

(4) 「Probable」で、臨床及び画像所見により他の疾患を除外できた場合は「definite」とする。

PCR: polymerase chain reaction

## 文献

1. Wattjes MP, Vennegoor A, Steenwijk MD, de Vos M, Killestein J, van Oosten BW, et al. MRI pattern in asymptomatic natalizumab-associated PML. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 793-798.
2. Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, Wenten M, Gheuens S, Philip J, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 755-764.
3. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, Davis L, Koranik IJ, Sejvar JJ, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 2013; 80: 1430-1438.

## CQ 3. PML の重症度分類

### CQ 3-1. PML の重症度はどのように評価するか？

#### 【回答】

- 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の重症度分類には Karnofsky performance status (KPS) や Expanded Disability Status Scale (EDSS) が国際的に多くの臨床研究で使用されている。
- PML の指定難病申請では臨床調査個人票に重症度分類として KPS と Barthel index (BI) の記載が必要である。
- 本研究班の「メフロキンによる PML による臨床治験」では KPS と Mann CM らの神経学的評価点を使用されている。

#### 【解説】

PML の重症度分類として、国際的には KPS<sup>1,2</sup> や EDSS<sup>3</sup> が多くの臨床研究や症例報告などで使用されている。

KPS は本来、がん患者における日常生活を遂行する能力を測るためのスコアリングである。0 点から 100 点までの点数があり、スコアが低いほど患者の日常活動が不自由になることを意味している (表 5)。

EDSS は多発性硬化症で使用される総合障害度のスケールであり、障害度の決定のために、まず中枢神経系の機能系 (functional system: FS) を測定する。EDSS の FS は錐体路機能・小脳機能・脳幹機能・感覚機能・膀胱直腸機能・視覚機能・精神機能およびその他の 8 項目に分かれる。FS をそれぞれの機能障害の程度に従って正常の 0 から最大の機能障害の 5 または 6 までのグレードに分類する。FS のグレードに運動能と日常生活の制限の指標を加え、EDSS の 20 段階が決定される (表 6)。

一方、PML の指定難病認定では「概要、診断基準」において重症度分類として BI<sup>4</sup> が採用されており、臨床調査個人票には KPS と BI の記載が求められている。

BI は日常生活動作における身体障害者や高齢者の機能的評価を数値化したものであり (表 7)、国際的にも多くの疾患の患者における機能評価に使用されている。

また近年、Mann CM らが提唱する神経学的評価点も症状の変化を鋭敏に反映できるため使用されており (表 8)<sup>5</sup>、本ガイドライン執筆者の所属施設で行なっている「メフロキンによる PML による臨床治験」では KPS とともに採用されている。

表 5. Karnofsky Performance Status (KPS)<sup>1,2</sup>

|   | スコア | 患者の状態                          |
|---|-----|--------------------------------|
| 正常な活動が可能。特別な看護が必要ない。  | 100 | 正常。疾患に対する患者の訴えがない。臨床症状なし。      |
|   | 90  | 軽い臨床症状はあるが、正常活動可能。             |
|   | 80  | かなり臨床症状あるが、努力して正常の活動可能。        |
| 労働することは不可能。自宅で生活できて、看護はほとんど個人的な要求によるものである。様々な程度の介助を必要とする。   | 70  | 自分自身の世話は出来るが、正常の活動・労働することは不可能。 |
|   | 60  | 自分に必要なことはできるが、ときどき介助が必要。       |
|   | 50  | 病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要。       |
| 身の回りのことを自分で出来ない。施設あるいは病院の看護と同等の看護を必要とする。疾患が急速に進行している可能性がある。 | 40  | 動けず、適切な医療および看護が必要。             |
|   | 30  | 全く動けず、入院が必要だが死はさしせていない。        |
|   | 20  | 非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要。         |
|   | 10  | 死期が切迫している。                     |
|   | 0   | 死。                             |

表 6. Expanded Disability Status Scale (EDSS)<sup>3</sup>

<総合障害度(EDSS)の評価基準>

| EDSS   | 0   | 1.0 | 1.5       | 2.0 | 2.5      | 3.0 | 3.5  | 4.0  | 4.5  | 5.0 | 5.5       | 6.0       | 6.5            | 7.0       | 7.5    | 8.0      | 8.5     | 9.0       | 9.5              | 10            |        |  |
|--|-----|-----|-----------|-----|----------|-----|------|------|------|-----|-----------|-----------|----------------|-----------|--------|----------|---------|-----------|------------------|---------------|--------|--|
| 歩行可能(補助なし歩行)                                     |     |     |           |     |          |     |      |      |      |     |           |           |                |           |        |          |         |           |                  |               |        |  |
| 神経学的所見   |     |     |           |     |          |     |      |      |      |     |           |           |                |           |        |          |         |           |                  |               |        |  |
| 正常    ごく軽い微候    軽度障害    中等度障害    比較的高度障害    高度障害 |     |     |           |     |          |     |      |      |      |     |           |           |                |           |        |          |         |           |                  |               |        |  |
| 歩行可能域(約)   |     |     |           |     |          |     |      |      |      |     |           | 補助具歩行     |                | 車イス生活     |        |          | ベッド生活   |           |                  | Death (MSのため) |        |  |
| 補助なし・休まず   |     |     |           |     |          |     |      |      |      |     |           | 補助具必要     |                | 一人で出来る    |        | 助け必要な時あり | ペット外    | ペット内      | 体の自由がきかずベッドで寝たきり |               |        |  |
| >500m  |     |     | 500m      |     | 300m     |     | 200m |      | 100m |     | 100m (片側) | 100m (両側) | 補助があっても5m以上歩けず | 2、3歩以上歩けず | 身の回りごと |          | 意思伝達・飲食 | 多くのことが出来る | ある程度出来る          | 出来る           | 出来ない   |  |
| 終日の十分な活動   |     |     |           |     |          |     |      |      |      |     |           |           |                |           |        |          |         |           |                  |               |        |  |
| 出来る  |     |     |           |     |          |     |      |      |      |     |           |           |                |           |        |          |         |           |                  |               |        |  |
| 自分で出来る   |     |     | 最小限の補助が必要 |     | 特別な設備が必要 |     | 出来ない |      |      |     |           |           |                |           |        |          |         |           |                  |               |        |  |
| EDSSとFSの組み合わせ                                    | FS0 | 8コ  | 7コ        | 6コ  | 7コ       | 6コ  | 7コ   | 4~5コ | 5~6コ | 6コ  | 3コ        | 7コ        | 8コ組合わせ         | 7コ        | 8コ組合わせ | 7コ       | 8コ組合わせ  | 7コ        | 8コ組合わせ           | 7コ            | 8コ組合わせ |  |
|  | FS1 | *   | 1コ*       | 2コ* |          |     |      |      |      |     |           |           | 3.5越↑          | 1コ        | 4.0越↑  |          | 4.0越↑   |           | 4.0越↑            |               |        |  |
|  | FS2 |     |           |     | 1コ       | 2コ  |      | 3~4コ | 1~2コ |     | 5コ        |           |                |           |        |          |         |           |                  |               |        |  |
|  | FS3 |     |           |     |          |     | 1コ   |      | 1コ   | 2コ  |           |           |                |           |        |          |         |           |                  |               |        |  |
|  | FS4 |     |           |     |          |     |      |      |      |     |           | 1コ        |                |           |        |          |         |           |                  |               |        |  |
|  | FS5 |     |           |     |          |     |      |      |      |     |           |           |                | 1コ        |        |          |         |           |                  |               |        |  |
|  | FS6 |     |           |     |          |     |      |      |      |     |           |           |                |           |        |          |         |           |                  |               |        |  |
| *他に精神機能は1(FS)でもよい **非常に希であるが錐体路機能5(FS)のみ         |     |     |           |     |          |     |      |      |      |     |           |           |                |           |        |          |         |           |                  |               |        |  |

<EDSS 評価上の留意点>

EDSS は、多発性硬化症により障害された患者個々の最大機能を、神経学的検査成績をもとに評価する。

EDSS 評価に先立って、機能別障害度(FS)を下段の表により評価する。

EDSS の各グレードに該当する FS グレードの一般的な組合わせは中段の表に示す。歩行障害がない(あっても>500m 歩行可能)段階の EDSS は、FS グレードの組合わせによって規定される。

OFS および EDSS の各グレードにぴったりのカテゴリーがない場合は、一番近い適当なグレードを採用する。

<機能別障害度(FS: Functional system)の評価基準>

| FS | 錐体路機能  | 小脳機能             | 脳幹機能                                | 感覚機能   | 膀胱直腸機能                        | 視覚機能   | 精神機能                     | その他  |  |  |
|----|--|------------------|-------------------------------------|--|-------------------------------|--|--------------------------|------|--|--|
| 0  | ◎ 正常   | ◎ 正常             | ◎ 正常                                | ◎ 正常   | ◎ 正常                          | ◎ 正常   | ◎ 正常                     | ◎ なし |  |  |
| 1  | ① 異常所見あるが障害なし  | ① 異常所見あるが障害なし    | ① 異常所見のみ                            | ① 1~2 肢 振動覚または描字覚の低下   | ① 軽度の遅延・切迫・尿閉                 | ① 暗点があり、矯正視力 0.7 以上  | ① 情動の変化のみ                | ① あり |  |  |
| 2  | ② ごく軽い障害   | ② 軽度の失調          | ② 中等度の眼振<br>軽度の他の脳幹機能障害             | ② 1~2 肢 軽度の触・痛・位置覚の低下<br>中等度の振動覚の低下<br>3~4 肢 振動覚のみ低下                         | ② 中等度の支援・切迫・尿閉<br>希な尿失禁       | ② 悪い方の眼に暗点あり、<br>矯正視力 0.7~0.3                                      | ② 軽度の知能低下                |      |  |  |
| 3  | ③ 軽度~中等度の対麻痺・片麻痺<br>高度の単麻痺                             | ③ 中等度の体幹または四肢の失調 | ③ 高度の眼振<br>高度の外眼筋麻痺<br>中等度の他の脳幹機能障害 | ③ 1~2 肢 中等度の触・痛・位置覚の低下<br>完全な振動覚の低下<br>3~4 肢 軽度の触・痛覚の低下<br>中等度の固有覚の低下        | ③ 頻繁な失禁                       | ③ 悪い方の眼に大きな暗点<br>中等度の視野障害<br>矯正視力 0.3~0.2                          | ③ 中等度の知能低下               |      |  |  |
| 4  | ④ 高度の対麻痺・片麻痺<br>中等度の四肢麻痺<br>完全な単麻痺                     | ④ 高度の四肢全部の失調     | ④ 高度の構音障害<br>高度の他の脳幹機能障害            | ④ 1~2 肢 高度の触・痛覚の低下<br>固有覚の消失(単独 or 合併)<br>2肢以上 中等度の触・痛覚の低下<br>3肢以上 高度の固有覚の消失 | ④ ほとんど導尿を要するが、<br>直腸機能は保たれている | ④ 悪い方の眼に高度視野障害<br>矯正視力 0.2~0.1<br>悪い方の眼は[grade 3]で良眼の<br>視力 0.3 以下 | ④ 高度の知能低下<br>(中等度の慢性脳微候) |      |  |  |
| 5  | ⑤ 完全な対麻痺・片麻痺<br>高度の四肢麻痺                                | ⑤ 失調のため協調運動全く不能  | ⑤ 嚥下または構音全く不能                       | ⑤ 1~2 肢 全感覚の消失<br>顎以下 中等度の触・痛覚の低下<br>ほとんどの固有覚の消失                             | ⑤ 膀胱機能消失                      | ⑤ 悪い方の眼の矯正視力 0.1 以下<br>悪い方の眼は[grade 4]で良眼の<br>視力 0.3 以下            | ⑤ 高度の認知症<br>高度の慢性脳微候     |      |  |  |
| 6  | ⑥ 完全な四肢麻痺  |                  |                                     | ⑥ 顎以下 全感覚消失  | ⑥ 膀胱・直腸機能消失                   | ⑥ 悪い方の眼は[grade 5]で良眼の<br>視力 0.3 以下                                 |                          |      |  |  |
| ?  | ? 不明   | ? 不明             | ? 不明                                | ? 不明   | ? 不明                          | ? 不明   | ? 不明                     | ? 不明 |  |  |
| X  | 小脳機能: 脱力(錐体路機能[grade 3]以上)により判定困難な場合、grade とともにチェックする。 |                  |                                     |  |                               | 視覚機能: 耳側蒼白がある場合、grade とともにチェックする。                                  |                          |      |  |  |

表 7. Barthel index<sup>4</sup>

|                        | 質問内容  | 点数   |
|------------------------|---|------|
| 1 食事                   | 自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える                   | 10   |
|                        | 部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)                  | 5    |
|                        | 全介助   | 0    |
| 2 車椅子から<br>ベッドへの<br>移動 | 自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(非行自立も含む)               | 15   |
|                        | 軽度の部分介助または監視を要する                            | 10   |
|                        | 座ることは可能であるがほぼ全介助                            | 5    |
|                        | 全介助または不可能                                   | 0    |
| 3 整容                   | 自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)                          | 5    |
|                        | 部分介助または不可能                                  | 0    |
| 4 トイレ動作                | 自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む) | 10   |
|                        | 部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する                    | 5    |
|                        | 全介助または不可能                                   | 0    |
| 5 入浴                   | 自立  | 5    |
|                        | 部分介助または不可能                                  | 0    |
| 6 歩行                   | 45m以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず          | 15   |
|                        | 45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む                        | 10   |
|                        | 歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能                     | 5    |
|                        | 上記以外  | 0    |
| 7 階段昇降                 | 自立、手すりなどの使用の有無は問わない                         | 10   |
|                        | 介助または監視を要する                                 | 5    |
|                        | 不能  | 0    |
| 8 着替え                  | 自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む                         | 10   |
|                        | 部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える                    | 5    |
|                        | 上記以外  | 0    |
| 9 排便コントロール             | 失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能                          | 10   |
|                        | ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む               | 5    |
|                        | 上記以外  | 0    |
| 10 排尿コントロール            | 失禁なし、収尿器の取り扱いも可能                            | 10   |
|                        | ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む                 | 5    |
|                        | 上記以外  | 0    |
| 合計得点                   |   | /100 |

表 8. 神経学的評価点<sup>5</sup>

| 検査                    | 評価点 | 検査                | 評価点  |
|-----------------------|-----|-------------------|------|
| 脳神経系                  |     |                   |      |
| 視野 評価点の範囲 (0-2)       |     | 歩行 評価点の範囲 (1-3)   |      |
| 正常ないし単眼性の欠損           | 0   | 正常ないし軽度障害         | 0    |
| 同名性視野障害               | 2   | 中等度障害             | 1    |
| 顔面感覚 評価点の範囲 (0-2)     |     | 重度障害              | 2    |
| 正常                    | 0   | 歩行不能              | 3    |
| 一側性障害                 | 1   | 下肢脱力のため評価不能       | 3    |
| 両側性障害                 | 2   | 左右上下肢の各々の協調運動     |      |
| 顔面神経麻痺 評価点の範囲 (0-2)   |     | 左上肢 ( ) 左下肢 ( )   |      |
| 正常ないし抹消性              | 0   | 右上肢 ( ) 右下肢 ( )   |      |
| 片側性中枢性麻痺              | 1   | 評価点の合計の範囲 (0-8)   |      |
| 両側性中枢性麻痺              | 2   | 正常肢               | 0    |
| 運動系                   |     | 軽度遅速肢             | 1    |
| 筋緊張 評価点の範囲 (0-2)      |     | 中等度遅速肢            | 2    |
| 正常ないし低下               | 0   | 脱力のため評価不能肢        | 2    |
| 下肢のみ亢進あるいは1肢のみ        | 1   | 深部反射 評価点の範囲 (0-1) |      |
| 四肢で亢進                 | 2   | 正常あるいは低下          | 0    |
| 運動麻痺                  |     | いずれかで亢進           | 1    |
| 評価点の合計の範囲 (0-32)      |     | 足底反射 評価点の範囲 (0-2) |      |
| 上肢：左近位 ( ) 左遠位 ( )    |     | 無反応ないし屈曲反応        | 0    |
| 右近位 ( ) 右遠位 ( )       |     | どちらかの側で屈伸反応       | 1    |
| 下肢：左近位 ( ) 左遠位 ( )    |     |                   |      |
| 右近位 ( ) 右遠位 ( )       |     |                   |      |
| 正常 (筋力 5 程度)          | 0   |                   |      |
| 軽度麻痺 (筋力 4 程度)        | 1   |                   |      |
| 中等度麻痺 (筋力 3 程度)       | 2   |                   |      |
| 高度麻痺 (筋力 2 程度)        | 3   |                   |      |
| 麻痺ないし全く可動性なし (筋力 1-0) | 4   |                   |      |
|                       |     | 全評価点の合計範囲         | 0-54 |

## 文献

1. Karnofsky D, Burchenal J. Evaluation of chemotherapeutic agents. In: MacLoad CM, ed. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. New York, New York: Columbia University Press; 1949. pp191-205.
2. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol* 1984; 2: 187-193.
3. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
4. Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-65.
5. Marra CM, Rajcic N, Barker DE, Cohen BA, Clifford D, Donovan Post MJ, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS* 2002; 16: 1791-1797.



## CQ 4. PML の治療

### CQ 4-1. PML はどう治療するか？

#### 【回答】

- ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 関連進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の治療として抗レトロウイルス療法 (anti-retrovirus therapy: ART) を行うことを推奨する (推奨の強さ 1、エビデンスの確実性 B)。
- HIV 関連 PML に対して、ART とシドフォビル併用を行わないことを提案する (推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)。
- 非 HIV 関連 PML に対し、可能な範囲で免疫抑制療法の減量・中止を行い、宿主の免疫力を再構築し、抗 JC ウイルス (JC virus: JCV) 免疫を賦活化させることを推奨する (推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 D)。
- いずれの治療の場合でも、免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) を合併する可能性があり、中枢神経系の IRIS に対してステロイド療法を行うことを推奨しないが、IRIS に伴う炎症性脳浮腫が顕著な場合はステロイド療法を含む、適切な治療を行うことを推奨する (推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 D)。

#### 【解説】

現在のところ PML に対して確立した治療法はない。HIV 感染による免疫不全状態が中枢神経の JCV 感染症である PML に関連していることより、HIV 感染による免疫不全対策である ART は、JCV 感染に対して宿主の免疫の再構築を介して効果を発揮すると考えられる。これまでの大規模治療研究 (表 9) においては、ほぼ全ての研究報告で ART は延命効果があると判断されている。ART に抗ウイルス剤であるシドフォビルを併用する治療に関しては、有効と判断している論文と無効と判断している論文があるが、長期的には無効とするものが多い<sup>1,2</sup>。シドフォビル単独療法の有効性を示す報告はない。

ART 時の IRIS の出現率や予後との関連について論じている報告は総説論文以外に<sup>3,4</sup>、中枢神経系の IRIS に対するステロイド療法などの臨床研究の報告もない。結核に伴う肺病変としての IRIS や心内膜炎に対するステロイド療法に関して、治療期間の短縮効果や改善効果が報告されていることより<sup>5,6</sup>、中枢神経系でも抗炎症療法は有効であると推測される。

抗マラリア薬であるメフロキンによるランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) の結果は、中間解析で主要評価項目である脳脊髄液中の JCV 量も臨床・画像所見ともに有意差がなく、中断され<sup>7</sup>、それ以外は症例報告で有効例と無効例があり、有効性は不明である。

ミルタザピンに関しては、極少数の使用で有効性が報告されている<sup>8</sup>。

非 HIV 症例における PML の発症は非常に稀であり<sup>9</sup>、非 HIV 関連 PML に関して有効な治療法は報告されていない (表 9)。多数の症例報告の中で、原疾患に対する免疫療法の減量や中止、あるいは化学療法中止などの有効性が論じられている。一方、ナタリズマブ関連 PML において、共通の認識として早期診断と血漿交換療法などによるナタリズマブの除去、そして適宜 IRIS に対する適切な治療を行うことを推奨している<sup>10-13</sup>。

その他の治療法として、リコンビナント IL-7 投与<sup>14,15</sup>、IL-2 投与<sup>16</sup>等の有効性が報告されているが、いずれも症例報告レベルである。また、3 例の PML 症例に対して、同種 BK ウイルス特異性 T 細胞の輸血による治療が有効であったとの報告がある<sup>32</sup>。

表 9. PML に対する大規模介入研究

| 臨床病型       | 被験者数       | 治療法、治療薬                                  | スタイル         | 結果                             | 文献                                 |
|------------|------------|--|--------------|--------------------------------|------------------------------------|
| HIV-PML    | 37         | mefloquine                               | RCT          | Not improved                   | Clifford, 2013 <sup>7</sup>        |
|            | 28         | cART                                     | OL           | Improved                       | Gasnault, 2011 <sup>17</sup>       |
|            | 4          | Mirtazapine                              | OL           | Beneficial                     | Cettomai, 2009 <sup>8</sup>        |
|            | 370*       | Cidofovir on HAART                       | RA           | Not beneficial                 | De Luca, 2008 <sup>1</sup>         |
|            | 37         | Cidofovir on HAART                       | RA           | Not beneficial                 | Kraemer, 2008 <sup>2</sup>         |
|            | 101        | Cidofovir on HAART                       | RA           | beneficial                     | Antinori, 2003 <sup>18</sup>       |
|            | 43         | HAART                                    | RA           | Not improved                   | Cinque, 2003 <sup>19</sup>         |
|            | 12         | Topotegan                                | OL           | Not defined                    | Royal, 2002 <sup>20</sup>          |
|            | 24         | Cidofovir                                | OL           | Not improved                   | Marra, 2002 <sup>21</sup>          |
|            | 46         | Cidofovir on HAART                       | RCT          | Not beneficial                 | Gasnault, 2001 <sup>22</sup>       |
|            | 43         | Cidofovir on HAART                       | RCT          | Beneficial                     | De Luca, 2001 <sup>23</sup>        |
|            | 8          | Cidofovir on HAART                       | RCT          | beneficial                     | Herrero-Romero, 2001 <sup>24</sup> |
|            | 40         | Cidofovir on HAART                       | RCT          | Beneficial                     | De Luca, 2000 <sup>25</sup>        |
|            | 27         | Cytarabine, IT                           | RCT          | Not improved                   | De Luca, 1999 <sup>26</sup>        |
|            | 81         | cART                                     | RA           | Beneficial                     | Gasnault, 1999 <sup>27</sup>       |
|            | 21         | HAART                                    | RCT          | Improved                       | Albrecht, 1998 <sup>28</sup>       |
|            | 57         | Cytarabine on HAART (IV or IT)           | RCT          | Not improved                   | Hall, 1998 <sup>29</sup>           |
| 16         | cytarabine | OL                                       | Not improved | de Truchis, 1993 <sup>30</sup> |                                    |
| nonHIV-PML | 399        | Removal of Natarizumab, steroid for IRIS | RA           | Beneficial                     | Dong-Si, 2014 <sup>13</sup>        |
|            | 15         | Removal of Natarizumab, steroid for IRIS | RA           | beneficial                     | Dahlhaus, 2013 <sup>10</sup>       |
|            | 25         | Removal of Natarizumab, steroid for IRIS | RA           | Improved                       | Vermersch, 2011 <sup>12</sup>      |
|            | 28         | plasma exchange or immunoabsorption      | RA           | Not defined                    | Clifford, 2010 <sup>11</sup>       |
|            | 19         | Ara-C                                    | OL           | Not responded                  | Aksamit, 2001 <sup>31</sup>        |

OL: open label, RCT: randomized clinical trial, RA: retrospective analysis, cART: combination antiretroviral therapy, HAART: highly active antiretroviral therapy, IT: intrathecal

\*: 過去の報告を含んだ被験者数

## 文献

1. De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, Cinque P, Gasnault J, Berenguer J, et al. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. *AIDS* 2008; 22: 1759-1767.
2. Kraemer C, Evers S, Nolting T, Arendt G, Husstedt IW. Cidofovir in combination with HAART and survival in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol* 2008; 255: 526-531.
3. Post MJD, Thurnher MM, Clifford DB, Nath A, Gonzalez RG, Gupta RK, et al. CNS-immune reconstitution inflammatory syndrome in the setting of HIV infection, part 1: overview and discussion of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome and cryptococcal-immune reconstitution inflammatory syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 1297-1307.
4. Clifford DB. Neurological immune reconstitution inflammatory response: riding the tide of immune recovery. *Curr Opin Neurol* 2015; 28: 295-301.
5. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, Pepper DJ, Rebe K, Rangaka MX, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010; 24: 2381-2390.
6. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart* 2000; 84: 183-188.
7. Clifford DB, Nath A, Cinque P, Brew BJ, Zivadinov R, Gorelik L, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol* 2013; 19: 351-358.
8. Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Neurol* 2009; 66: 255-258.
9. Amend KL, Turnbull B, Foskett N, Napalkov P, Kurth T, Seeger J. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. *Neurology* 2010; 75: 1326-1332.
10. Dahlhaus S, Hoepner R, Chan A, Kleiter I, Adams O, Lukas C, et al. Disease course and outcome of 15 monocentrically treated natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:1068-1074.
11. Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; 9: 438-446.
12. Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, Olsson T, Cadavid D, et al. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2011; 76:1697-1704.
13. Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, Wenten M, Gheuens S, Philip J, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 755-764.
14. Soleimani-Meigooni DN, Schwetye KE, Angeles MR, Ryschkewitsch CF, Major EO, Dang X, et al. JC virus granule cell neuronopathy in the setting of chronic lymphopenia treated with recombinant interleukin-7. *J Neurovirol* 2017; 23:141-146.
15. Alstadhaug KB, Croughs T, Henriksen S, Leboeuf C, Sereti I, Hirsch HH, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with interleukin 7. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1030-1035.
16. Przepiorcka D, Jaeckle KA, Birdwell RR, Fuller GN, Kumar AJ, Huh YO, et al. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with low-dose interleukin-2. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 983.
17. Gasnault J, Costagliola D, Hendel-Chavez H, Dulioust A, Pakianather S, Mazet A-A, et al. Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early 5-drug combination antiretroviral therapy. *PLoS One* 2011; 6: e20967.
18. Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, Giancola ML, Uccella I, Bossolasco S, et al. Clinical epidemiology and survival of

- progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: Data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). *J Neurovirol* 2003; 9: 47-53.
19. Cinque P, Bossolasco S, Brambilla AM, Boschini A, Mussini C, Pierotti C, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy-induced immune reconstitution on development and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy: Study of 43 cases with review of the literature. *J Neurovirol* 2003; 9: 73-80.
  20. Royal W, Dupont B, McGuire D, Chang L, Goodkin K, Ernst T, et al. Topotecan in the treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2003; 9: 411-419.
  21. Marra CM, Rajcic N, Barker DE, Cohen BA, Clifford D, Donovan Post MJ, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS* 2002; 16:1791-1797.
  22. Gasnault J, Kousignian P, Kahraman M, Rahoiljaon J, Matheron S, Delfraissy J-F, et al. Cidofovir in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: A monocenter observational study with clinical and JC virus load monitoring. *J Neurovirol* 2001; 7: 375-381.
  23. De Luca A, Giancola ML, Ammassari A, Grisetti S, Cingolani A, Larussa D, et al. Potent anti-retroviral therapy with or without cidofovir for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: extended follow-up of an observational study. *J Neurovirol* 2001; 7: 364-368.
  24. Herrero-Romero M, Cordero E, López-Cortés LF, de Alarcón A, Pachón J. Cidofovir added to highly active antiretroviral therapy in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 2001; 15: 809.
  25. De Luca A, Giancola ML, Ammassari A, Grisetti S, Cingolani A, Paglia MG, et al. Cidofovir added to HAART improves virological and clinical outcome in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 2000; 14: F117-121.
  26. De Luca A, Giancola ML, Cingolani A, Ammassari A, Gillini L, Murri R, et al. Clinical and virological monitoring during treatment with intrathecal cytarabine in patients with AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 624-628.
  27. Gasnault J, Taoufik Y, Goujard C, Kousignian P, Abbed K, Boue F, et al. Prolonged survival without neurological improvement in patients with AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy on potent combined antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 1999; 5: 421-429.
  28. Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, Stoehr A, Plettenberg A, Mertenskotter T, et al. Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 1998; 12: 1149-1154.
  29. Hall CD, Dafni U, Simpson D, Clifford D, Wetherill PE, Cohen B, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 1345-1351.
  30. de Truchis P, Flament-Saillour M, Urtizbera J-A, Hassine D, Clair B. Inefficacy of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *Lancet* 1993; 342: 622-623.
  31. Aksamit AJ. Treatment of non-AIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. *J Neurovirol* 2001; 7: 386-390.
  32. Muftuoglu M, Olson A, Marin D, Ahmed S, Mulanovich V, Tummala S, et al. Allogeneic BK virus-specific T cells for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1443-1451.

## CQ 4-2. HIV 関連 PML の治療はどうするのか？

### 【回答】

- ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 関連進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の治療では抗レトロウイルス療法 (anti-retroviral therapy: ART) が推奨される (推奨の強さ 1、エビデンスの確実性 B)。
- ミルタザピンの投与は考慮しても良いが、十分な科学的根拠はない (推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)。
- メフロキンの投与は考慮しても良いが、十分な科学的根拠はない (推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)。
- シタラビン、シドフォビルの投与は推奨されない。(推奨グレードなし)

### 【解説】

#### (1) ART

HIV 関連 PML 治療の第一選択は ART である<sup>1-5</sup>。ART により免疫力が回復した場合は、PML の進行が抑制され、改善が認められる例も多数報告されており<sup>6-8</sup>、1 年生存率は 10%程度から 50%程度まで改善し、有意に生命予後が改善されている<sup>9</sup>。一方で、5 年以上の長期生存者でも、42%には中等度から高度の障害が残存したと報告されている<sup>6</sup>。PML の進行は速いため、ART を導入していない HIV 関連 PML 患者では、できる限り早期に ART を開始することが推奨される。しかし、長期生存例でも高度な後遺症を残すことが多く、また、現在のところ多くは進行し、1 年以内に死亡するが多い。ART は HIV 増殖を抑制することで、免疫不全状態が改善され、間接的に PML にも効果を示すと考えられている。その機序として細胞性免疫の賦活があげられるが、HIV tat 蛋白による JC ウイルス (JC virus: JCV) 増殖促進<sup>10</sup>や血液脳関門破壊に伴う JCV の脳への感染促進を阻害させることも治療効果の機序のひとつと考えられている。ART を行う場合には、後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome: AIDS) 専門医と連携し、PML により経口内服が困難となった場合のレジメン調整など、患者の状態に合わせた治療レジメの変更などを適宜行い、HIV 感染症自体の治療を行ってゆくことが望ましい。ART の詳細については本邦のガイドライン<sup>11</sup>や AIDS 治療ガイドラインを参照して頂きたい。

#### (2) ミルタザピン

5HT<sub>2A</sub> セロトニン受容体拮抗薬であるミルタザピンは、4 症例 HIV 関連 PML 患者に投与され、全ての 4 症例で臨床症状の改善もしくは画像上の改善が示した報告<sup>12</sup>や、ART と併用して投与された患者で臨床症状が安定したとの報告<sup>13, 14</sup>や、メフロキンとの併用投与で 8 週間後に脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 中の JCV DNA 量が減少した報告<sup>15</sup>がある。Jamilloux らの 2005 年以降の文献を系統的にレビューし、2 つのコホート研究と、12 の症例報告からは HIV 関連 PML 患者に対するミルタザピン治療により 1 年生存率は軽度上昇する傾向にあったが、優位に改善するという結論は得られなかった<sup>16</sup>。

#### (3) 塩酸メフロキン

抗マラリア薬である塩酸メフロキンは中枢移行性も良く、*in vitro* で著明な抗 JCV 活性を有することから、PML に対する治療効果が期待された<sup>17</sup>。この塩酸メフロキンに関しては 24 例のランダム化比較臨床試験 (HIV 関連 PML 21 例) において CSF 中の JCV DNA 減少効果は認められずに、中止となった<sup>18</sup>。ただし塩酸メフロキンを ART に併用して効果を認めた症例報告が複数ある<sup>19, 20</sup>。塩酸メフロキンの追加投与は考慮し

てもよいが、まだ十分な科学的根拠はない。現在、本ガイドライン執筆者の所属施設が中心となってその効果の検証が行われているが、このHIV関連PMLに関して統計学的有効性は証明できていない。

#### (4) その他の薬剤

これまで PML に対するシドフォビル、アシクロビルなどの抗ウイルス薬やシタラビンが試みられてきた。

シドフォビル、シタラビンは、*in vitro* で活性を認め、治療効果の有無について検討されてきた。しかし、HIV 関連 PML の ART にシドフォビルやシタラビンを追加投与することに関して多数の検討がなされてきたが、再現性を持って有効性が示されておらず、かつ、メタアナリシスを含む多数の研究で有効性を否定されており、推奨されない<sup>1, 21-24</sup>。

#### 文献/URL

1. Koralinik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: treatment and prognosis. [http://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-prognosis-and-treatment?source=search\\_result&search=pml&selectedTitle=2%7E75](http://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-prognosis-and-treatment?source=search_result&search=pml&selectedTitle=2%7E75)
2. Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, Stoehr A, Plettenberg A, Mertenskötter T, et al. Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 1998; 12: 1149-1154.
3. Hernández B, Drona F, Moreno S. Treatment options for AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 403-416.
4. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58: 1-207; quiz CE201-204.
5. Antinori A, Ammassari A, Giancola ML, Cingolani A, Griseti S, Murri R, et al. Epidemiology and prognosis of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in the HAART era. *J Neurovirol* 2001; 7: 323-328.
6. Lima M, Bernal-Cano F, Clifford D, Gandhi R, Koralinik I. Clinical outcome of long-term survivors of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1288-1291.
7. Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, Stoehr A, Plettenberg A, Mertenskötter T, et al. Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 1998; 12: 1149-1154.
8. Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, Ribera E, Drona F, Baraia-Etxaburu J, et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1047-1052.
9. Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, Giancola ML, Uccella I, Bossolasco S, et al. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). *J Neurovirol* 2003; 9 Suppl 1: 47-53.
10. Nukuzuma S, Kameoka M, Sugiura S, Nakamichi K, Nukuzuma C, Miyoshi I, et al. Exogenous human immunodeficiency virus-1 protein, Tat, enhances replication of JC virus efficiently in neuroblastoma cell lines. *J Med Virol* 2012; 84: 555-561.
11. 厚生労働行政推進調査事業補助金（エイズ対策政策研究事業）HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班（研究代表者白坂琢磨）. 抗 HIV 治療ガイドライン（2019 年 3 月発行 7 月 27 日改訂）. <http://www.haart-support.jp/guideline.htm>
12. Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Neurol* 2009; 66: 255-258.

13. Lanzafame M, Ferrari S, Lattuada E, Corsini F, Deganello R, Vento S, et al. Mirtazapine in an HIV-1 infected patient with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Infez Med* 2009; 17: 35-37.
14. Lasso M, Cerón I. Mirtazapine and antiretroviral therapy in the treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with HIV-1 infection: report of a case and review of literature. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29: 217-220.
15. Iannetta M, Bellizzi A, Lo Menzo S, Anzivino E, D'Abramo A, Oliva A, et al. HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: longitudinal study of JC virus non-coding control region rearrangements and host immunity. *J Neurovirol* 2013; 19: 274-279.
16. Jamilloux Y, Kerever S, Ferry T, Broussolle C, Honnorat J, Seve P. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with mirtazapine. *Clin Drug Investig* 2016; 36: 783-789.
17. Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, Reviriego-Mendoza MM, Allaire N, Simon K, et al. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1840.
18. Clifford D, Nath A, Cinque P, Brew B, Zivadinov R, Gorelik L, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol* 2013; 19: 351-358.
19. Naito K, Ueno H, Sekine M, Kanemitsu M, Ohshita T, Nakamura T, et al. Akinetic mutism caused by HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy was successfully treated with mefloquine: a serial multimodal MRI Study. *Intern Med* 2012; 51: 205-209.
20. Adachi E, Koibuchi T, Imai K, Kikuchi T, Koga M, Nakamura H, et al. Favourable outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy with mefloquine treatment in combination with antiretroviral therapy in an HIV-infected patient. *Int J STD AIDS* 2012; 23: 603-605.
21. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. [https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf)
22. Kraemer C, Evers S, Nolting T, Arendt G, Husstedt IW. Cidofovir in combination with HAART and survival in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol* 2008; 255: 526-531.
23. Hall CD, Dafni U, Simpson D, Clifford D, Wetherill PE, Cohen B, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 243 Team. *N Engl J Med* 1998; 338: 1345-1351.
24. De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, Cinque P, Gasnault J, Berenguer J, et al. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. *AIDS* 2008; 22: 1759-1767.

## CQ 4-3. 薬剤関連 PML の治療はどうか？

### 【回答】

- 薬剤関連進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の治療の基本は、誘因薬剤の減量または中止し、免疫学的な回復を図る (推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 D)。
- ナタリズマブ関連 PML の治療は、薬剤中止と血液浄化療法が用いられるが、最近、ナタリズマブ関連 PML で血漿浄化療法を検討し、生命予後および転帰改善に結びついていないことを報告している。また、塩酸メフロキン・ミルタザピン投与も行われることがある (推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 D)。
- フィンゴリモド関連 PML の治療は、薬剤投与の中止、塩酸メフロキン、ミルタザピンにより有効性を認めたとの報告がある (推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 D)。
- 無症候性 PML の段階で治療を開始することが望まれるが、無症候性 PML での血液浄化療法は免疫再構築症候群 (immune reconstruction inflammatory syndrome: IRIS) 発症による機能障害を増悪する可能性がある。

### 【解説】

#### (1) 薬剤関連 PML

薬剤関連 PML を発生する可能性のある医薬品を表 10<sup>1-3</sup> に示した。薬剤関連 PML は、主に抗体医薬品によるモノクローナル抗体関連 PML、その他薬剤による非 HIV 関連 PML に分けられる。薬剤による PML 発症リスクは一樣でなく表 11<sup>4</sup> のように分類される。

薬剤関連 PML の治療は、基本的に誘因薬剤の中止あるいは除去であり、PML に対する特異的に効果のある治療法は確立していない。モノクローナル抗体関連 PML のうち症例報告数が多いナタリズマブ関連 PML、さらに、その他薬剤による非 HIV 関連 PML としてフィンゴリモド関連 PML の治療を紹介する。

表 10. PML 発症の報告がある薬剤

| 分類       | 薬 剤  |   |            |             |
|----------|--|---|------------|-------------|
| 糖質コルチコイド | すべて  |   |            |             |
| アルキル化薬   | Cyclophosphamide   | Dacarbazine   | Camstine   |             |
| プリン代謝拮抗薬 | Fludarabine  | Azathioprine  | Cladribine | Nelarabine  |
| 葉酸代謝拮抗薬  | Methotrexate   |   |            |             |
| 抗体医薬品    | Natalizumab (多発性硬化症, クローン病)<br>Infliximab (関節リウマチ)<br>Adalimumab (関節リウマチ)<br>Muromonab-CD3 (腎移植後の急性拒絶反応)<br>Bevacizumab (結腸・直腸癌)<br>Basiliximab (腎移植後の急性拒絶反応)<br>Efalitumab (尋常性乾癬)<br>Belimumab (SLE) | Rituximab (B 細胞性非ホジキンリンパ腫)<br>Etanercept (関節リウマチ)<br>Cetuximab (頭頸部癌, 結腸・直腸癌)<br>Brentuximab vedotin (ホジキンリンパ腫など)<br>Ibritumomab (B 細胞性非ホジキンリンパ腫)<br>Abatacept (関節リウマチ)<br>Alemtuzumab (B 細胞性慢性リンパ性白血病)<br>Obinutuzumab (慢性リンパ性白血病) |            |             |
| 免疫抑制薬    | Silolimus<br>Mitoxantrone  | Cyclosporine<br>Mycophenolate mofetil   | Tacrolimus |             |
| その他      | Diaphenylsulfone   | Fumaric acid ester  | Fingolimod | Vincristine |

(文献 1-3 より改変)



表 11. 疾患治療薬と PML 発症リスクの分類

| 治療薬                     | PML に関連した基礎状態                                  | 治療薬の開始から PML 発症までの潜伏期              | PML の発生率           | 患者・年 (PY)                                      |
|-------------------------|--|------------------------------------|--------------------|--|
| <b>Class I</b>          | 無  | あり                                 | 高頻度                |  |
| Natalizumab             | 多発性硬化症 (MS), Crohn 病 (PML 発症は MS が殆ど)          | ～8 か月：無<br>8～24 か月：<br>PML 症例の 85% | 1/100 ～<br>1 /1000 | 161,300 症例<br>～527,159 PY<br>(2016 年 9 月 30 日) |
| <b>Class II</b>         | 無  | あり                                 | 低頻度                |  |
| Dimethyl fumarate (DMF) | MS, 乾癬   | 18～54 か月                           | -1 /50,000         | 224,542 症例<br>308,732 PY                       |
| Fingolimod              | MS   | 18～54 か月                           | -1 /18,000         | 160,000 症例<br>368,000PY                        |
| <b>Class III</b>        | あり   | 無                                  | 著明に低い              |  |
| Alemtuzumab             | 悪性血液疾患, 移植                                     |                                    | 不明：                | -11,000 症例<br>～6,000 PY                        |
| Rituximab               | リンパ増殖性疾患, 関節リウマチ, ANCA 関連血管炎, 全身エリテマトーデス (SLE) |                                    | 1/30,000           | データ無   |
| Mitoxantrone            | 非ホジキン病, 白血病                                    |                                    |                    | データ無   |
| Teriflunomide           | Teriflunomide ではなく関連する leflunomide で PML 発症あり  |                                    |                    | 68,952 症例<br>96,909PY                          |
| Daclizumab              | MS ではないが腎移植後の拒絶反応予防で PML 発症あり                  |                                    |                    | 1,516 症例<br>3,744 PY                           |

Class I：PML の潜在性リスクが高い。PML 発症リスクと薬剤投与期間と相関する。 (文献 4 より改変)

Class II：PML の潜在性リスクが低い。PML 発症リスクを増加させるが Class1 の薬剤よりも遥かにリスクは低い。

PML 発症は投与期間と関連はなく、確率的である。

Class III：PML の潜在性リスクは無いが、あるいは非常に低い。PML との関連がまれに報告されるが、PML 発症と薬剤投与の関連は不確実である。

## (2) ナタリズマブ関連 PML の治療

ナタリズマブ関連 PML は、主に多発性硬化症患者に発生し、PML 発症のリスクファクターとして、①抗 JC ウイルス (JC virus: JCV) 抗体が陽性、②2 年以上のナタリズマブ投与歴、③過去の免疫抑制剤の使用歴が知られている<sup>5</sup>。この 3 条件が揃うと PML 発症リスクは高まり、そのリスクはナタリズマブ投与歴が 25-48 か月で 11.1/1000 となる<sup>5</sup>。最近、ナタリズマブ治療期間および JCV 抗体指数と発症リスクの相関が論じられ、PML のリスク層別化解析の結果(表 12)では、抗体指数が 1.5 を越えた場合、ナタリズマブ投与歴が 24 か月では 1.1/1000 であるが、48 か月で 10.4/1000、72 か月で 28.0/1000 と発症リスクが上昇すると報告されている<sup>6</sup>。

ナタリズマブ関連 PML は、無症候性 PML の段階で治療することで生命ならびに機能予後の向上が認められ、死亡率も症候性・無症候性合わせて 23%<sup>5</sup> に対し、無症候性では 3.3%との報告があり<sup>7</sup>、他の非 HIV 関連 PML に比して低い。症候性ナタリズマブ関連 PML の治療は、ナタリズマブの投与の中止、さらに血液浄化療法後の IRIS への対応が必要となる<sup>8-12</sup>。無症候性ナタリズマブ関連 PML に対する血液浄化療法は IRIS 発症による運動機能障害の増悪が懸念される。

### 1) ナタリズマブ投与の中止

ナタリズマブの血中半減期は、365.4±132.4 時間と非常に長い<sup>13</sup>。そのため薬剤中止後も血中に長く留まるため、血液浄化療法を用いることがある。しかし最近、ナタリズマブ関連 PML に対する血液浄化療法の治療効果を検討、生命予後および転帰改善に結びついていないことを報告された<sup>14</sup>。

### 2) 血液浄化療法

経験的な治療法として、通常、単純血漿交換療法を隔日施行、5回を1クールが行われる<sup>15</sup>。なお、ナタリズマブはヒト抗  $\alpha 4$  インテグリンモノクローナル抗体で IgG4 に属するため免疫吸着療法による抗体除去の効果は少ない。

### 3) 免疫再構築症候群への対応

ナタリズマブ関連 PML では、他の PML より IRIS の発生が多いとされている<sup>16</sup>。IRIS への対応は、CQ 4-5 を参照されたい。

### 4) その他の薬剤

塩酸メフロキン<sup>17</sup>、ミルタザピン(5HT2A セロトニン受容体拮抗薬)療法、あるいは併用療法<sup>18</sup>を考慮する。その他、最近、IL-2 皮下注療法の併用など報告がある<sup>19</sup>。

表 12. ナタリズマブ関連 PML のリスク層別化解析

| NTZ 治療期間 | PML 発症リスク推定値 (対象者 1000 人) |                             |                  |                  |
|----------|---------------------------|-----------------------------|------------------|------------------|
|          | 免疫抑制剤使用なし                 |                             |                  | 免疫抑制剤使用あり        |
|          | Index $\leq 0.9$          | $0.9 \leq$ Index $\leq 1.5$ | Index $> 1.5$    |                  |
| 0 月      | 0.0 (0.0-0.0)             | 0.0 (0.0-0.0)               | 0.0 (0.0-0.0)    | 0.0 (0.0-0.0)    |
| 12 月     | 0.01 (0.00-0.03)          | 0.06 (0.00-0.15)            | 0.2 (0.0-0.5)    | 0.4 (0.0-1.0)    |
| 24 月     | 0.06 (0.00-0.17)          | 0.3 (0.0-0.7)               | 1.1 (0.4-1.8)    | 0.8 (0.0-1.8)    |
| 36 月     | 0.2 (0.0-0.6)             | 1.1 (0.3-2.0)               | 3.7 (2.3-5.2)    | 4.4 (1.5-7.2)    |
| 48 月     | 0.6 (0.0-1.6)             | 3.1 (1.2-5.0)               | 10.4 (7.7-13.2)  | 12.6 (7.2-18.1)  |
| 60 月     | 1.1 (0.0-2.8)             | 5.5 (2.7-8.3)               | 18.2 (14.1-22.4) | 21.3 (14.1-22.3) |
| 72 月     | 1.6 (0.0-4.3)             | 8.5 (4.8-12.2)              | 28.0 (22.0-34.0) | 27.0 (18.4-39.5) |

以前の免疫抑制剤使用の有無とナタリズマブ注入回数および抗 JCV 抗体指数スコア (文献 6 より改変) による累積リスク層別化解析。データはプールされたコホート研究の累積リスク推定値。ナタリズマブ使用の期間は、輸液の回数から算出されている。

### (3) フィンゴリモド関連 PML (非 HIV 関連 PML) の治療

フィンゴリモド関連 PML は、2017 年 8 月 31 日現在、世界で 15 例の PML 報告を認め、発症率は 0.069/1000、推定発症率は 3.12/100,000/年とナタリズマブに比較して有意に低いが、15 例中 4 例が邦人例であり<sup>20</sup>、本邦での発症率が高いことが危惧されている。

フィンゴリモド関連 PML の治療は、第一に薬剤投与の中止、塩酸メフロキン、ミルタザピンにより有効性を認めたとの報告がある<sup>20</sup>。その他、保険適用はないが、今後 5HT2A セロトニン受容体拮抗薬であるリスペリドン、アセナビンなどの臨床効果も期待される。

## 文献/URL

1. Weber T. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin* 2008; 26: 833-854.
2. Piccinni C, Sacripanti C, Poluzzi E, Motola D, Magro L, Moretti U, et al. Stronger association of drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with biological immunomodulating agents. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 199-206.
3. 高尾昌樹. 分子標的薬と PML. モノクローナル抗体療法時代の PML. *Brain Nerve* 2013; 65: 1363-1374.
4. Berger JR. Classifying PML risk with disease modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 12: 59-63.
5. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 17: 366:1870-1880.
6. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 2017; 16: 925-933.

7. Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, Wenten M, Gheuens S, Philip J, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 755-764.
8. Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J, Clifford DB, Behrens PF, Chan A, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *N Engl J Med* 2009; 361: 1075-1080.
9. Lindá H, von Heijne A, Major EO, Ryschkewitsch C, Berg J, Olsson T, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab monotherapy. *N Engl J Med* 2009; 361: 1081-1087.
10. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; 9: 438-446.
11. Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, Olsson T, Cadavid D, et al. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2011; 76: 1697-1704.
12. Dahlhaus S, Hoepner R, Chan A, Kleiter I, Adams O, Lukas C, et al. Disease course and outcome of 15 monocentrically treated natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1068-1074.
13. Saida T, Kira JI, Kishida S, Yamamura T, Sudo Y, Ogiwara K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 11:25-31.
14. Landi D, De Rossi N, Zagaglia S, Scarpazza C, Prosperini L, Albanese M, et al. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017; 88: 1144-1152.
15. Koralinik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: treatment and prognosis. [https://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-treatment-and-prognosis?source=see\\_link&sectionName=Natalizumab-associated%20PML&anchor=H56321583#56321583](https://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-treatment-and-prognosis?source=see_link&sectionName=Natalizumab-associated%20PML&anchor=H56321583#56321583)
16. Clifford DB. Neurological immune reconstitution inflammatory response: riding the tide of immune recovery. *Curr Opin Neurol* 2015; 28: 295-301.
17. 三浦義治, 山田正仁. 本邦発症進行性多巣性白質脳症(PML)に対する塩酸メフロキン治療の多数例での検討. 平成28年度プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療開発に関する研究班
18. Epperla N, Medina-Flores R, Mazza JJ, Yale SH. Mirtazapine and mefloquine therapy for non-AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *WMJ* 2014; 113: 242-245.
19. Dubey D, Zhang Y, Graves D, DeSena AD, Frohman E, Greenberg B. Use of interleukin-2 for management of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: case report and review of literature. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9: 211-215.
20. Berger JR, Cree BA, Greenberg B, Hemmer B, Ward BJ, Dong VM, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology* 2018; 90: e1815-e1821.

## CQ 4-4. 薬剤関連 PML 以外の非 HIV 関連 PML の治療はどうするのか？

### 【回答】

- 薬剤関連進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) 以外の非ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 関連 PML には、特発性 CD4 リンパ球減少症・原発性免疫不全症・慢性腎不全・治療歴のない全身エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) を基礎疾患とした PML が含まれ、その治療の基本は基礎疾患を検索し、免疫学的検査も施行して、可能な限り基礎疾患の治療と免疫学的回復を図る。
- 特発性 CD4 リンパ球減少症を基礎疾患とする PML では、塩酸メフロキン・ミルタザピン併用療法を考慮してもよい。(推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)。
- 原発性免疫不全症のうち分類不能型免疫不全症 (common variable immunodeficiency: CVID) を基礎疾患とする PML では塩酸メフロキン・ミルタザピン併用療法を考慮してもよい。(推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)。
- 慢性腎不全を基礎疾患とする PML では塩酸メフロキン・ミルタザピン併用療法を考慮してもよい。(推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)

### 【解説】

薬剤関連 PML 以外の非 HIV 関連 PML では、薬剤使用によらない免疫機能の低下を基礎病態として PML が発症する。この基礎疾患には、特発性 CD4 リンパ球減少症および類縁疾患、原発性免疫不全症 (Good 症候群、Franklin 病、X連鎖無ガンマグロブリン血症を含む遺伝性低ガンマグロブリン血症、CVID)、慢性腎不全、治療歴のない SLE やサルコイドーシスが含まれる。本疾患群では特に、基礎疾患を診断することが重要であり、免疫学的検査を施行し、可能な限り基礎疾患の治療および免疫調整を考慮する。低ガンマグロブリン血症合併例では免疫グロブリン補充療法の適応となる。これまでの報告症例数は少ないが、その治療は、抗マalaria治療薬塩酸メフロキン・5HT<sub>2A</sub> セロトニン受容体拮抗薬ミルタザピン(いずれも適応外)療法を中心に検討する。

特発性 CD4 リンパ球減少症を基礎疾患とする PML に関しては、塩酸メフロキン・ミルタザピン併用療法にて臨床症状の改善を示した症例報告<sup>1</sup>、や塩酸メフロキン単剤治療で臨床症状の軽度改善と脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 中の JC ウイルス (JC virus: JCV) が検出されなくなった症例<sup>2</sup>、ミルタザピン単剤治療にて臨床症状の改善と長期生存を示した症例<sup>3</sup>が報告されている。一方、塩酸メフロキンの単剤療法にて無効であった症例報告<sup>4</sup>もある。

さらに最近では海外にてリコンビナント IL-7 (本邦未発売) 投与により CSF 中の JCV 量は減少し、2 年にわたり臨床症状は安定し、その後 CCR5 阻害剤マラビロク (適応外) 併用療法にて経過良好となった症例報告<sup>5</sup> やリコンビナント IL-7 投与により臨床症状の進行が抑制された報告<sup>6</sup> がある。また CD8 陽性リンパ球減少を伴った特発性リンパ球減少症に対してもリコンビナント IL-7 投与例があり、臨床症状 画像とも改善している<sup>7</sup>。リコンビナント IL-7 は本邦では未発売であり、今後の薬剤開発が期待される。また近縁疾患である Isolated CD8+ T-lymphocyte deficiency に対して塩酸メフロキン治療有効報告例<sup>8</sup>もある。

原発性免疫不全症のうち CVID を基礎疾患とした PML では塩酸メフロキン・ミルタザピン併用療法を行った症例報告<sup>9</sup>がある。23 か月にわたり治療を継続し、CSF 中から検出されるウイルス量も減少した。臨床スコアは初期で改善し、その後増悪し長い経過となった。

薬剤投与歴のない慢性腎不全例では塩酸メフロキン・ミルタザピン併用療法にて脳画像も、CSF 中の JCV 量も改善した報告<sup>10</sup>がある。

また、最近未治療の SLE<sup>11, 12</sup> やサルコイドーシスでもリンパ球減少を合併した PML 発症例があり、非薬

剤関連 PML として注目されている。未治療のサルコイドーシスを基礎疾患とした PML 症例に対してミルタザピンを投与するも無効であった報告<sup>13</sup>がある。

この群の症例数自体が少ないこともあり、いずれも症例報告で、エビデンスレベルは低いと言わざるを得ない。また抗ウイルス薬を用いた治療報告はほぼない。また中には十分な検索を行っても基礎疾患が不明の PML 症例もあり、この疾患群に分類される。

## 文献

1. Nambirajan A, Suri V, Kataria V, Sharma MC, Goyal V. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a 44-year old male with idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia treated with mirtazapine and mefloquine. *Neurol India* 2017; 65: 1061-1064.
2. Izaki S, Tanaka S, Tajima T, Nakamichi K, Saijo M, Nomura K. A case of cerebellar brainstem form of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with idiopathic CD4+ lymphocytopenia. *Rinsho Shinkeigaku* 2015; 55:345-348.
3. Delgado-Alvarado M, Sedano MJ, González-Quintanilla V, de Lucas EM, Polo JM, Berciano J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and idiopathic CD4 lymphocytopenia. *J Neurol Sci* 2013; 327: 75-79.
4. Kobayashi Z, Akaza M, Numasawa Y, Ishihara S, Tomimitsu H, Nakamichi K, et al. Failure of mefloquine therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy: report of two Japanese patients without human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Sci* 2013; 324: 190-194.
5. Harel A, Horng S, Gustafson T, Ramineni A, Farber RS, Fabian M. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with recombinant interleukin-7 and maraviroc in a patient with idiopathic CD4 lymphocytopenia. *J Neurovirol* 2018; 5: 652-655.
6. Alstadhaug KB, Croughs T, Henriksen S, Leboeuf C, Sereti I, Hirsch HH, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with interleukin 7. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1030-1035.
7. Miskin DP, Chalkias SG, Dang X, Bord E, Batson S, Koralnik IJ. Interleukin-7 treatment of PML in a patient with idiopathic lymphocytopenia. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e213.
8. McGuire JL, Fridman V, Wüthrich C, Koralnik IJ, Jacobs D. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with isolated CD8+ T-lymphocyte deficiency mimicking tumefactive MS. *J Neurovirol* 2011; 17: 500-503.
9. Kurmann R, Weisstanner C, Kardas P, Hirsch HH, Wiest R, Lämmle B, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in common variable immunodeficiency: mitigated course under mirtazapine and mefloquine. *J Neurovirol* 2015; 21: 694-701.
10. Ohnuki E, Asayama S, Asayama T, Nakamichi K, Saijo M, Kosaka S. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy with chronic renal failure, whose JC virus in cerebrospinal fluid disappeared after mefloquine-mirtazapine dual therapy. *Rinsho Shinkeigaku* 2016; 56: 705-708.
11. Brandão M, Damásio J, Marinho A, da Silva AM, Vasconcelos J, Neves E, et al. Systemic lupus erythematosus, progressive multifocal leukoencephalopathy, and T-CD4+ lymphopenia. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 43: 302-307.
12. Saylor D, Venkatesan A. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-uninfected individuals. *Curr Infect Dis Rep* 2016; 18: 33.
13. Hohlfield SK, Günthard HF, Zeitz J, Locher P, Bachli E. Progressive multifocal leukoencephalopathy as a rare lethal complication in untreated sarcoidosis. *BMJ Case Rep* 2012; 2012.pii: bcr0320114036.

## CQ 4-5. 免疫再構築症候群（IRIS）の治療はどうするのか？

### 【回答】

- 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)–免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) では原則として基礎疾患別の PML 治療を続行する。
- 重篤な IRIS を合併した場合はステロイドパルス療法を考慮する (保険適用外) (推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 D)。
- グリセオールおよびマンニトールは対症療法としての併用を考慮してよい (推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)。
- PML-IRIS に対する CCR-5 阻害剤マラビロクや免疫グロブリン大量療法はまだ十分な科学的根拠がなく、現時点での使用は推奨されない (推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 D)。

### 【解説】

IRIS は、治療により患者の免疫が回復することで免疫応答が炎症反応を生じさせ、それにより PML の病態が一過性に増悪することを指す。ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染症に対する抗レトロウイルス療法 (anti-retroviral therapy: ART) に伴う IRIS が PML を増悪させることがあり、中枢神経系 (central nervous system: CNS) IRIS (CNS-IRIS) の一つとしての PML-IRIS がよく知られている。近年では非 HIV 関連 PML、特に多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) の新規治療薬であるナタリズマブの使用中止にともなう PML-IRIS が注目されている。PML-IRIS は ART 開始やナタリズマブの投与中止から数カ月以内に、神経症状が急激に増悪し、頭部 MRI で炎症を反映した浮腫や造影増強効果を伴う画像所見が認められるのが特徴である。IRIS は通常一過性であり、ART など基礎疾患に対する特異的な治療は中止せずに継続するべきである。しかし、PML-IRIS が重篤な場合は生命予後にも関係するため、ステロイドパルス療法も考慮する<sup>1-4</sup>。

HIV 感染症に対する ART に伴う IRIS が PML を増悪させる病態、いわゆる HIV 関連 PML-IRIS を発症した 54 例でステロイド使用群 12 例と非使用群 42 例を比較した研究では、両群で生存率に有意差はなかった。しかし良好な転帰をとったステロイド使用群の 7 例では死亡した 5 例に比べ、IRIS 診断からステロイド開始までの期間が短く、ステロイド投与が長期にわたっていた<sup>3</sup>。このことは、ステロイド早期投与に効果がある可能性を示唆すると考えられるが、ステロイドの効果に否定的な報告もある<sup>5</sup>。

MS 患者におけるナタリズマブ関連 PML 患者が治療により PML-IRIS を発症する病態に対し、ステロイド投与が治療後の Expanded Disability Status Scale (EDSS) を改善する可能性が示されている<sup>2</sup>。

対症療法としての浸透圧利尿薬の使用は可能であるが、エビデンスを示すデータはない。

HIV 関連 PML-IRIS や MS 患者におけるナタリズマブ関連 PML 患者が治療により PML-IRIS を発症する病態に対し、CCR-5 阻害剤であるマラビロクが有効性を示すという症例報告がある<sup>6-8</sup>。他方その効果否定的な報告<sup>9,10</sup>もあり、マラビロクの有効性を調べるには、今後の検討が必要である。

ミルタザピン・メフロキン併用療法にさらに免疫グロブリン大量療法併用にて IRIS が軽快した報告<sup>11</sup>があるが、現時点では保険適用はなく、使用に際して十分な検討が必要である。

### 文献/URL

1. Koralinik JJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: treatment and prognosis. [http://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-prognosis-and-treatment?source=search\\_result&search=pml&selectedTitle=2%7E75](http://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-prognosis-and-treatment?source=search_result&search=pml&selectedTitle=2%7E75)

2. Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, Major EO, Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in Natalizumab-associated PML. *Neurology* 2011; 77: 1061-1067.
3. Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009; 72: 1458-1464.
4. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. [https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf)
5. Berger JR. Steroids for PML-IRIS: a double-edged sword? *Neurology* 2009; 72: 1454-1455.
6. Martin-Blondel G, Cuzin L, Delobel P, Cuvinciuc V, Dumas H, Alvarez M, et al. Is maraviroc beneficial in paradoxical progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome management? *AIDS* 2009; 23: 2545-2546.
7. Shahani L, Shah M, Tavakoli-Tabasi S. Immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with progressive multifocal leukoencephalopathy. *BMJ Case Rep* 2015; pii: bcr2014207325.
8. Giacomini PS, Rozenberg A, Metz I, Araujo D, Arbour N, Bar-Or A. Maraviroc and JC virus-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *N Engl J Med* 2014; 370: 486-488.
9. Rodríguez M, Silva-Sánchez FA, Luna-Rivero C, Vega-Barrientos R, Alvarado-de la Barrera C, Reyes-Terán G. Maraviroc failed to control progressive multifocal leukoencephalopathy-associated IRIS in a patient with advanced HIV infection. *Case Rep Med* 2014; 2014: 381480.
10. Scaparazza C, Prosperini L, Mancinelli C, Rossi N, Lugaresi A, Capobianco M, et al. Is maraviroc useful in multiple sclerosis patient with natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy? *J Neurol Sci* 2017; 378: 233-237.
11. Calic Z, Cappelen-Smith C, Hodgkinson SJ, McDougall A, Cuganesan R, Brew BJ. 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* 2015; 22: 598-600.

## CQ 5. PML における社会資源や介護・心理社会的支援

### CQ 5-1. 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？

#### 【回答】

- 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の患者・家族の心理的支援には、主治医のみならず、看護師・心理専門職・精神神経科医師・医療ソーシャルワーカーが連携する必要がある。
- PML の正確で十分な情報は、難病情報センターのホームページや PML 情報センターで得られる。
- 公的支援として、PML は平成 27 年より指定難病となった。
- PML 患者の長期生存例も認められてきており、今後は在宅や療養型病院などでの医療・介護が重要な位置を占めるようになって考えられる。

#### 【解説】

PML は稀少疾患であるため、一般の方々はもちろん、患者・家族自身も十分に PML について理解するには難しく、時間を要する場合が多い。また、依然として生命・機能予後が不良な疾患であり、患者・家族の心理的負担も非常に大きい。PML に関して正確で十分な情報を医療従事者のみでなく、患者・家族にわかりやすく繰り返して伝えることは、患者・家族の方々に対する大きな心理的支援となる。

難病情報センターのホームページ<sup>1</sup>には病気の解説(一般利用者向け)、診断・治療指針(医療従事者向け)、よくある質問と回答、難病支援制度など有用な情報が掲載されている。

難病情報センターホームページ

PML 病気の解説(一般利用者向け) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/126>

診断・治療指針(医療従事者向け) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/27>

また、平成 25 年にがん・感染症センター都立駒込病院内に PML 情報センターが設置され、医療従事者のみでなく患者・家族からの相談を受け付けている。

PML 情報センター連絡先

がん・感染症センター都立駒込病院内 PML 情報センター

〒113-8677 東京都文京区本駒込三丁目 18 番 22 号

TEL:03-3823-2101(代表) FAX:03-3823-5433

e-mail: [pml-info@cick.jp](mailto:pml-info@cick.jp)

PML は平成 27 年より指定難病にとなり、公的支援が受けられるようになった<sup>2</sup>。ただし、ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus: HIV)関連 PML 患者に関しては従来通り自立支援医療の対象である<sup>3</sup>。

従来、PML は致死性の疾患とされていたが、長期生存例も認められてきている。しかし、生存例でも機能障害を強く残すことも多く全身的なケアが必要な事も多い。また HIV 関連 PML 患者の場合には、HIV 感染症に対する治療、介護および心理社会的側面からの支援も重要である。PML 長期生存例に対して、今後は在宅や療養型病院などでの医療・介護が重要になると考えられる。他疾患による身体障害を持つ患者と同様に、主治医のみならず、看護師・心理専門職・精神神経科医師・医療ソーシャルワーカーなど



が連携し支援する。必要に応じ、身体障害者申請や介護保険を利用する例などに対応する必要がある。

## URL

1. <http://www.nanbyou.or.jp>
2. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/5460>
3. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/shougaihoken/jiritsu/kousei.html>

## CQ 6. PML の診療支援

### CQ 6-1. PML の診療支援にはどのようなものがあるか？

#### 【回答】

- 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の診療支援として、研究班による診療支援、本ガイドライン執筆者の所属施設で行なっている診療支援、難病情報センター(公益財団法人難病医学研究財団)による診療支援がある。

#### 【解説】

##### 1. 研究班による診療支援

###### 研究班ホームページ

「プリオン病および遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」は、「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の病態解明・治療法開発に関する研究班」と「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」と合同で、ホームページ(<http://prion.umin.jp/index.html>)を開設し、本ガイドラインを含む各種ガイドラインや最新の研究成果などを提供している。

###### PML サーベイランス

本研究班の研究の一環として、PML サーベイランス研究を行っている。PML の診断・治療等で支援が必要な時は、下記 PML サーベイランス委員会事務局で相談を受け付けている。

連絡先:PMLサーベイランス委員会事務局  
がん・感染症センター都立駒込病院脳神経内科  
〒113-8677 東京都文京区本駒込三丁目18番22号  
TEL:03-3823-2101(代表) FAX:03-3823-5433  
E-mail : pml-info@cick.jp

##### 2. 本ガイドライン執筆者の所属施設で行なっている診療支援

###### 脳脊髄液 JC ウイルス DNA 検査

脳脊髄液 JC ウイルス DNA 検査にて、PML の診断の支援を行っている。

連絡先:国立感染症研究所ウイルス第一部  
〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1  
TEL:03-5285-1111(内線2530) FAX:03-5285-2115  
E-mail : nakamich@nih.go.jp  
<http://www0.nih.go.jp/vir1/NVL/Virus1/NVL3%20HP/index11.html>

###### 脳組織ウイルス病理検査

生検脳あるいは剖検脳のウイルス病理学的解析を行い、PML の診断の支援を行っている。

連絡先:国立感染症研究所感染病理部  
〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1

TEL:03-5285-1111 FAX:03-5285-1189

E-mail : info@nih.go.jp

http://www0.nih.go.jp/niid/pathology/

### メフロキンによる臨床試験

メフロキンの PML に対する有用性は期待されるが、現時点では臨床研究が不十分で、その治療効果は、現時点では確認されているわけではない。メフロキンによる PML に対する治療は、保険適用外使用にあたり、各施設で倫理委員会の承認を得る必要がある。メフロキンによる臨床試験に参加を希望される施設は、下記 PML サーベイランス事務局で相談を受け付けている。

連絡先:PMLサーベイランス委員会事務局

がん・感染症センター都立駒込病院脳神経内科

〒113-8677 東京都文京区本駒込三丁目18番22号

TEL:03-3823-2101(代表) FAX:03-3823-5433

E-mail : pml-info@cick.jp

### 3. 難病情報センター(公益財団法人難病医学研究財団)で行なっている診療支援

PML 病気の解説(一般利用者向け) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/126>

PML 診断・治療指針(医療従事者向け) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/278>

PML FAQ(よくある質問と回答) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/389>

## 略語集

| 略 語  | 原 語   | 説 明           |
|------|---|---------------|
| ADC  | apparent diffusion coefficient              | 拡散能           |
| AIDS | acquired immunodeficiency syndrome          | 後天性免疫不全症候群    |
| ART  | anti-retroviral therapy                     | 抗レトロウイルス療法    |
| CNS  | central nervous system                      | 中枢神経系         |
| CSF  | cerebrospinal fluid                         | 脳脊髄液          |
| CVID | common variable immunodeficiency            | 分類不能型免疫不全症    |
| DTI  | diffusion tensor image                      | 拡散テンソル画像      |
| DWI  | diffusion weighted image                    | 拡散強調画像        |
| FA   | fractional anisotropy                       | 拡散異方性         |
| FS   | functional system                           | 機能系           |
| Gd   | gadolinium                                  | ガドリニウム        |
| HIV  | human immunodeficiency virus                | ヒト免疫不全ウイルス    |
| IHC  | immunohistochemistry                        | 免疫組織化学        |
| IRIS | immune reconstitution inflammatory syndrome | 免疫再構築症候群      |
| JCV  | JC virus                                    | JC ウイルス       |
| MS   | multiple sclerosis                          | 多発性硬化症        |
| MRS  | magnetic resonance spectroscopy             | 磁気共鳴スペクトロスコピー |
| PCR  | polymerase chain reaction                   | ポリメラーゼ連鎖反応    |
| PML  | progressive multifocal leukoencephalopathy  | 進行性多巣性白質脳症    |
| RCT  | randomized controlled trial                 | ランダム化比較試験     |
| SLE  | systemic lupus erythematosus                | 全身エリテマトーデス    |

進行性多巣性白質脳症  
(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy : PML)  
診療ガイドライン 2020

2020年3月23日 発行

編 集

厚生労働科学研究費補助金 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

発 行

厚生労働科学研究費補助金 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

研究班事務局

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（脳神経内科学）内  
920-8640 石川県金沢市宝町 13-1  
電話 076-265-2293 FAX 076-234-4253



## [IV] 研究班名簿

平成 29 年度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<br>(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<br>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<br>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 毅            | 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<br>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<br>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<br>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  |
|       | 奴久妻聡一 | 神戸市環境保健研究所感染症部                       | 副 部 長    |

平成 30 年度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<br>(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<br>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<br>超高磁場 MRI 診断・病態研究部門 | 教 授     |
|       | 齊藤 延人           | 東京大学医学部附属病院脳神経外科                     | 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 毅            | 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                                  |         |
| 船田 信顕 | 東京都立駒込病院病理科     | 非常勤医師                                |         |

| 区 分   | 氏 名   | 所 属                                       | 役 職 名         |
|-------|-------|---|---------------|
| 研究分担者 | 雪竹 基弘 | 国際医療福祉大学臨床医学研究センター／<br>医療法人社団高邦会 高木病院神経内科 | 特任准教授／<br>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           |
|       | 原田 雅史 | 徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野                     | 教 授           |
|       | 三條 伸夫 | 東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科<br>脳神経病態学分野（神経内科）    | プロジェクト教授      |
|       | 野村 恭一 | 埼玉医科大学総合医療センター神経内科                        | 教 授           |
|       | 高橋 和也 | 国立病院機構医王病院統括診療部                           | 統括診療部長        |
| 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                             | 部 長           |
|       | 澤 洋文  | 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター<br>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       |
|       | 奴久妻聡一 | 神戸市環境保健研究所感染症部                            | 副 部 長         |

令和元年度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<br>(脳神経内科学)  | 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<br>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<br>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<br>脳神経内科・脳卒中内科        | 教 授   |
|       | 坪井 義夫  | 福岡大学医学部脳神経内科学                        | 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 毅   | 金沢大学附属病院脳神経内科                        | 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  | 地方独立行政法人大阪府立病院機構<br>大阪母子医療センター小児神経科  | 主任 部長 |
|       | 砂川 富正  | 国立感染症研究所感染症疫学センター                    | 室 長   |
|       | 西條 政幸  | 国立感染症研究所ウイルス第一部                      | 部 長   |
|       | 三浦 義治  | 東京都立駒込病院脳神経内科                        | 医 長   |
|       | 船田 信顕  | 東京都立駒込病院病理科                          | 非常勤医師 |
| 雪竹 基弘 | 国際医療福祉大学福岡保険医療学部医学検査学科／<br>医療法人社団高邦会 高木病院脳神経内科 | 特任准教授／<br>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                                  |       |

| 区 分   | 氏 名   | 所 属                                    | 役職名          |
|-------|-------|--|--------------|
|       | 鈴木 忠樹 | 国立感染症研究所感染病理部                          | 部 長          |
|       | 原田 雅史 | 徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線診断科                   | 教 授          |
|       | 三條 伸夫 | 東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科<br>脳神経病態学分野（神経内科） | プロジェクト<br>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 | 独立行政法人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第三室                     | 主任研究官        |
|       | 高橋 健太 | 国立感染症研究所感染病理部第四室                       | 研 究 官        |
|       | 岸田 修二 | 成田富里徳洲会病院脳神経内科                         | 部 長          |
|       | 澤 洋文  | 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター<br>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院腫瘍病理学分野                   | 名 誉 教 授      |
|       | 奴久妻聡一 | 神戸市環境保健研究所感染症部                         | 副 部 長        |