

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 分担研究報告書

プリオン病における画像と病理の相関についての検討

研究分担者：山田正仁 金沢大学大学院医薬保健研究域医学系
 研究協力者：島 綾乃 金沢大学大学院医薬保健研究域医学系
 研究協力者：坂井健二 金沢大学大学院医薬保健研究域医学系
 研究分担者：濱口 毅 金沢大学大学院医薬保健研究域医学系

研究要旨

プリオン病における拡散強調画像（DWI）高信号と病理所見の関連について、海綿状変化の程度や large vacuole の優位性、グリオシスの程度、神経細胞脱落の程度、PrP^{Sc} の沈着量、組織荒廃の程度との関連性が報告されているが、一定の見解が得られていない。先行研究の問題点として、MRI 撮影から死亡までの期間が 15 日-10 ヶ月と長いこと、病理所見の定量評価がなされていないこと、対象症例の PrP 遺伝子の codon 129 多型や PrP^{Sc} のタイプが不明な場合があることがあげられる。今回我々は、死亡前日または当日に頭部 MRI を撮影し得た孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病（sCJD）の 2 症例について、病理学的所見を定量評価し、DWI 高信号との関連を明らかにする。

症例 1 は死亡時 71 歳女性。全経過 11 ヶ月で、神経病理学的に MM1+2 型の sCJD と診断し、死亡前日に頭部 MRI を撮影した。症例 2 は死亡時 78 歳男性。全経過 7 ヶ月で神経病理学的に MM1 型 sCJD と診断。死亡当日に頭部 MRI を撮影した。症例 1, 2 ともに PrP 遺伝子に変異はなく、コドン 129 多型は Met/Met、コドン 219 多型は Glu/Glu であった。大脳皮質の各部位について、視覚的に DWI 信号強度が高信号である部位と高信号でない部位に分類した。病理学的な評価について、対物 40 倍で撮影し、画像解析ソフト（WinROOF）を用いて、空胞の面積率（空胞の面積/全体の面積）、GFAP で染色される面積（ μm^2 ）、CD68 で染色される面積（ μm^2 ）を計測した。DWI 高信号であった部位と DWI 高信号ではなかった部位において、Mann-Whitney の U 検定を用いて検討した。

2 症例ともに DWI が高信号な部位と高信号でない部位の空胞面積率と GFAP で染色される面積、CD68 で染色される面積に有意差は認めなかった。今後は、DWI 高信号を定量評価し、病理学的所見との比較検討を行う予定である。

A. 研究目的

プリオン病における頭部 MRI の拡散強調画像（DWI）高信号と病理所見の関連について検討した先行研究は複数あり¹⁾⁴⁾、海綿状変化の程度や large vacuole の優位性、グリオシスの程度、神経細胞脱落の程度、PrP^{Sc} の沈着量、組織荒廃の程度との関連性が報告されているが、一定の見解が得られていない。先行研究の問題点として、MRI 撮影から死亡までの期間が 15 日-10 ヶ月と長いこと、ほとんどの既報告では病理所見を定量評価していないこと、対象症例の PrP 遺伝子の codon 129 多型や PrP^{Sc} のタイプ

が不明な場合があることがあげられる。

今回我々は、死亡前日または当日に頭部 MRI を撮影し得た孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病（sCJD）の 2 症例について、病理学的所見を定量評価し、DWI 高信号との関連を明らかにすることを目的に検討を行った。

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

症例 1 は死亡時 71 歳女性。全経過 11 ヶ月で、神経病理学的に MM1+2 型と診断した。死亡前

日に撮影された頭部 MRI の DWI では、両側前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、基底核で高信号を認めた。症例 2 は死亡時 78 歳男性。全経過 7 ヶ月で神経病理学的に MM1 型と診断した。死亡当日の頭部 MRI の DWI では両側頭頂葉、側頭葉、基底核で高信号を認めた。症例 1、2 とともに PrP 遺伝子に変異はなく、コドン 129 多型は Met/Met、コドン 219 多型は Glu/Glu であった。

大脳皮質の各部位について、視覚的に DWI 信号強度が高信号である部位と高信号でない部位に分類した。病理学的な評価について、染色した大脳皮質の切片を対物 40 倍で撮影し、画像解析ソフト (WinROOF) を用いて、空胞の面積率 (空胞の面積/全体の面積)、GFAP で染色される面積 (μm^2)、CD68 で染色される面積 (μm^2) を計測した。DWI 高信号であった部位と DWI 高信号ではなかった部位において、Mann-Whitney の U 検定を用いて検定した。

(倫理面への配慮)

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。

また、本研究は金沢大学医学倫理審査委員会においても承認を受けている (試験番号 3158)。

C. 研究結果

症例 1 (MM1+2 型 sCJD) : DWI が高信号な部位 (上前頭回、中前頭回、中側頭回、下後頭回、角回、下側頭回) と高信号でない部位 (中心前回、帯状回、上側頭回、舌状回) の空胞面積率と GFAP で染色される面積、CD68 で染色される面積を計測した。

空胞面積率の平均値は高信号な部位が 0.342 で、高信号でない部位が 0.264 であった ($p = 0.201$)。GFAP で染色される面積の平均値は、高

信号な部位が $11965.168 \mu\text{m}^2$ で、高信号でない部位が $11721.660 \mu\text{m}^2$ であった ($p = 1.0$)。CD68 で染色される面積の平均値は高信号な部位が $17.325 \mu\text{m}^2$ で、高信号でない部位が $17.646 \mu\text{m}^2$ であり ($p = 1.0$)、計測した全ての結果で有意差はなかった。

症例 2 (MM1 型 sCJD) : DWI が高信号な部位 (中心前回、中心後回、角回、中側頭回、全側頭回、帯状回前部、島皮質) と高信号でない部位 (上前頭回、中前頭回、舌状回) の空胞面積率と GFAP で染色される面積、CD68 で染色される面積を比較した。

空胞面積率の平均値は高信号な部位が 0.178 で、高信号でない部位が 0.156 であった ($p = 0.305$)。GFAP で染色される面積の平均値は、高信号な部位が $960.814 \mu\text{m}^2$ で、高信号でない部位が $1374.775 \mu\text{m}^2$ であった ($p = 0.517$)。CD68 で染色される面積の平均値は高信号な部位が $313.670 \mu\text{m}^2$ で、高信号でない部位が $418.626 \mu\text{m}^2$ で有意差はなかった ($p = 0.667$)。

D. 考察

頭部 MRI で DWI 高信号、ADC 低信号となる状態は、 $10 \mu\text{m}$ 程度の水分子の動きが制限されている状態とされており、細胞体、軸索、髄鞘の浮腫から成る細胞性浮腫や高細胞密度、高粘調度の状態に関連するとされている⁵⁾。

プリオン病では最初にシナプスへの PrP^{Sc} の蓄積が生じ、その後ニューロピルに海綿状変化が出現する。そして反応性アストロサイトの活性化とグリオシスが生じ、神経細胞脱落、海綿状態が生じていくとされている¹⁾⁻⁴⁾。これらの病理学的変化が複合的に関与し、DWI 高信号が生じる可能性が考えられる。今回検討を行った空胞の面積率について、海綿状変化に伴う空胞と海綿状態としての空胞が混在している可能性があり、それらを別々に DWI 所見と比較検討する必要があると考えられる。

また、本研究では DWI 高信号の判定について目視で高信号である部位と高信号ではない部位に分類して行った。今後は、DWI の信号強度を定量化し、それぞれの病理学的所見との関連を定量的に検討する予定である。

E. 結論

今回の検討では、sCJD における大脳皮質の MRI の DWI 高信号は空胞の程度やグリオーシスの状態、浸潤している貪食細胞の量とは関連しなかった。DWI の高信号も定量評価して、病理学的所見との検討を行う必要用がある。

[参考文献]

- 1) Iwasaki Y, et al. Case Report 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) Eisenmenger L, et al. Evaluation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging signal abnormality in sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease, with histopathological correlation. *JAMA Neurol* 73:76-84, 2016.
- 3) Michael D, et al. Correlating DWI MRI with pathological and other features of Jakob-Creutzfeldt disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 23:82-87, 2009.
- 4) Mittal S, et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with neuropathology in Creutzfeldt-Jakob Disease. *Arch Neurol* 59:128-134, 2002.
- 5) Aoki S, et al. Clinical application of diffusion MR imaging of the brain. *Clin Neurol* 51:955, 2011.

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

[雑誌]

- 1) 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 Creutzfeldt-Jakob disease and history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis* 26:1140-1146, 2020.

- 2) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 91:1158-1165, 2020.
- 3) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N. Focal sharp waves are a specific early-stage marker of the MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 14:207-213, 2020.
- 4) 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. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 418:117094, 2020.
- 5) Usui Y, Nakano H, Komatsu J, Nakamichi K, Saijo M, Takano S, Kamiya K-I, Hamaguchi T, Yamada M. Progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with lenalidomide and elotuzumab for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 61:2234-2237, 2020.
- 6) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. *日本医事新報* 5010:44, 2020.
- 7) 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 2020 基礎と実践 Expert's Guide), 72:199-203, 2021.

[書籍]

- 1) Yamada M, Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging evidence for novel pathophysiology and pathogenesis. In: Lee SH ed. *Stroke Revisited: Pathophysiology of Stroke*. Springer, Singapore, pp81-94, 2020.
- 2) 山田正仁. 進行性多巣性白質脳症. 永井良三 (総編集) 今日の診断指針 第8版, 医学書院, 東京, pp582-584, 2020.

- 3) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病, 遅発性ウイルス感染症. 園生雅弘, 北川一夫, 青木正志 (編) 脳神経疾患最新の治療 2021-2023, 南江堂, 東京, pp131-135, 2021.

2.学会発表

- 1) Yamada M. Transmission of A β pathology leading to early-onset cerebral amyloid angiopathy in humans. 2nd AAT-AD/PD Focus Meeting 2020, Vienna (WEB), April 2-5, 2020.
- 2) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB) , 8.31-9.2, 2020.
- 3) 碓井雄太, 中野博人, 小松潤史, 疋島貞雄, 柏原健伸, 尾崎太郎, 島 綾乃, 柴田修太郎, 進藤桂子, 高橋良一, 池田篤平, 森永章義, 能登大介, 高橋和也, 野崎一朗, 坂井健二, 濱口 毅, 岩佐和夫, 小野賢二郎, 山田正仁. 孤発性 CJD 患者における脳波と年齢についての検討. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB) , 8.31-9.2, 2020.
- 4) 濱口 毅, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 坂井健二, 高尾昌樹, 村山繁雄, 岩崎 靖, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. Clinical features and new diagnostic criteria of MM2C type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB) , 8.31-9.2, 2020.
- 5) Hamaguchi T, Yamada M. Evidence of A β propagation in human and animal models. 第 61 回日本神経病理学会総会学術研究会, 金沢 (WEB) , 10.12-14, 2020.
- 6) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の伝播予防と治療法開発の展望. 第 38 回日本神経治療学会学術集会, 東京 (WEB) , 10.28-30, 2020.
- 7) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の分類と臨床診断. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋 (現地・WEB) , 11.26-28, 2020.
- 8) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋 (現地・WEB) , 11.26-28, 2020.
- 9) 山田正仁. アミロイド β 蛋白質のプリオン様伝播. 第 35 回日本老年精神医学会, 鳥取 (WEB) , 12.20-22, 2020.

H.知的財産権の出願・登録状況

- 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 分担研究報告書

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
研究協力者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院
研究協力者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科
研究協力者：矢部一郎	北海道大学大学院医学系研究科
研究協力者：青木正志	東北大学大学院医学系研究科
研究協力者：小野寺 理	新潟大学脳研究所
研究協力者：田中章景	横浜市立大学大学院医学研究科
研究協力者：道勇 学	愛知医科大学医学部
研究協力者：望月秀樹	大阪大学大学院医学研究科
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
研究協力者：村井弘之	国際医療福祉大学医学部
研究協力者：松下拓也	九州大学大学院医学研究院
研究協力者：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究科
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病野
研究協力者：阿江竜介	自治医科大学地域医療学センター
研究協力者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター
研究協力者：黒岩義之	財務省診療所
研究協力者：原田雅史	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部
研究協力者：齊藤延人	東京大学医学部附属病院
研究協力者：太組一朗	日本医科大学武蔵小杉
研究協力者：金谷泰宏	国立保健医療科学院
研究協力者：田村智英子	FMC 東京クリニック
研究協力者：山田正仁	金沢大学大学院医薬保健研究域医学系
研究代表者：高尾昌樹	国立精神・神経医療研究センター

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、2021年2月5日現在5856件(重複例を含む)を検討し、3975例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 への登録症例数はなかなか増加しなかったため、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っ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、2021年3月末現在の累積で1299名にまでになった。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、2020年度はサーベイランス委員会での資料をすべてクラウド上のデータベースに蓄積し、サーベイランス委員会を Web 会議で、かつペーパーレスで行うことに成功した。同委員会では、画像ストレージに保存した MRI などの画像所見を Web にて閲覧することも成功した。

A. 研究目的

サーベイランス調査研究と自然歴調査との連携を継続して運用する。サーベイランス、自然歴調査で用いられる書類（同意書を含む）のさらなる電子化をすすめ、データをネットワークに接続したデータベースに蓄積するシステムを構築し、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 MICCS システム上の VERIDICOM 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電子化したサーベイランスの調査書および自然歴調査の調査書をクラウド(Kintone®)上のデータベースに自動的にアップロードすることで、確実に人的入力ミスを減少することができている。

②年2回開催された委員会においても、その準備過程からペーパーレスで行うことができた。

③自然歴調査参加の同意数が著増した。2017年3月末までの3年間での登録数が65件であったものが、2021年3月末までで計1299例の登録を得ることができた。

D. 考察

本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、今までの紙ベースの調査票の電子化も重要な課題となっている。すでに紙ベースの調査票の PDF 化も 2020 年度には開始している。

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、および調査票の電子化、そのデータのクラウド上データベースへの取り込み、さらに MRI 画像などのストレージ化により、サーベイランス委員会の開催を SARS-COV2 感染の渦中にもかかわらず、Web 会議、ペーパーレスで完遂することができた。また、データの活用が容易になり、自然歴調査の登録症例数も順調に増加している。

[参考文献]

なし

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

[雑誌]

- 1) 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 Creutzfeldt-Jakob Disease and history of neurosurgery to identify potential iatrogenic cases. *Emerging Infectious Diseases*. 2020; 26(6): 1140-1146, 2020.
- 2) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M: MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020; 91(11):1158-1165.
- 3) 中村治雅, 水澤英洋: 患者レジストリシステム. 第 1 土曜日特集神経変性疾患の治療開発の現状 —新たな戦略構築の基盤をめざして, 週刊医学のあゆみ, 2020; 273(1):

123-127.

[書籍]

- 1) 渡邊睦房, 水澤英洋: 66 認知症 (血管性認知症・アルツハイマー病). In: 井上智子, 窪田哲朗 編集. 病期・病態・重症度からみた「疾患別看護過程」+病態関連図 第 4 版. 東京, 医学書院, 1206-1230, 2020.

2.学会発表

- 1) Mizusawa H: Prion disease control in Japan. 10th International Conference Environment & Occupation: Health Risk Analysis-2020, Invited lecture (Web), Russia, 5.13, 2020.
- 2) 水澤英洋: 難病の無くなる日をめざして. 「患者・家族とともに“わかちあう” Web, RDD (Rare Disease Day) 2020, (Web), 2020.5.30.
- 3) 水澤英洋: プリオン病の克服をめざしてータンパク質の秘密に迫るー. 第 20 回岐阜脳神経研究会, 招聘講演 (Web), 岐阜, 2020. 11.13.
- 4) 水澤英洋: プリオン病の新しい診断基準ーsporadic CJD を中心にー. 令和 2(2020)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 (Web), 東京, 2021.2.51.
- 5) 水澤英洋: 難病の克服をめざして-ゲノムと病的蛋白質プリオンからのアプローチ-. 第 13 回 CBIR/ONSA 若手インスパイアシンポジウム・第 67 回大学院セミナー共催, 特別講演 (Web 開催), 東京医科歯科大学, 2021.2.18.

H.知的財産権の出願・登録状況

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 分担研究報告書

解剖検体のプリオンスクリーニング

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

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

研究要旨

プリオン病は 100 万人に 1-2 名の発症率であるが、器具の汚染を介して伝播しうる。発症すると有効な治療法がないため、伝播を予防することが重要である。プリオン病未発症キャリアがどの程度存在するか不明であるにもかかわらず、解剖される御遺体はプリオン不活化処理が行われていないため、術者や学生がプリオン感染の危険にさらされる可能性がある。そこで御遺体の脳組織の一部を採取し、プリオンのスクリーニングを行った。

A. 研究目的

令和元年に我が国で実施された法医解剖は 19,323 件であった。それに加えて、医学部等の実習で用いられる御遺体は全国で年間約 2,500 体と考えられる。つまり、解剖される御遺体は合計で 2 万體以上にのぼる。これらは死因究明や医学教育のために欠かすことのできないものである。しかし、解剖検体はホルマリン等で処理されるものの、プリオンの不活化に有効な滅菌消毒法は行われていない。プリオンは発症のかなり前の段階から蓄積が始まっていることが知られている。さらに近年、孤発性 CJD 患者の末梢組織からもプリオンが検出されることが分かってきた^{1,2}。今のところ、プリオン病の未発症キャリアの頻度は不明であるが、術者や学生は一定の割合でプリオン感染の危険にさらされている可能性がある。今回、我々はプリオン病の未発症キャリア探索と解剖時の安全性確保の観点から、御遺体の脳組織を採取して、プリオンの検出を行った。

B. 研究方法

長崎大学医学部および歯学部の神経解剖実習に使用される 38 体の御遺体（ホルマリン固定組織）と長崎大学医学部法医学教室で法医解剖が行われた 13 体の御遺体（凍結組織）からそれぞれ前頭葉、延髄を切り出した。切り出した検体の一部はホモジナイズし、RT-QuIC 法³を用いてプリオンの検出を試みた。残りの組織は

そのまま凍結保存した。

（倫理面への配慮）

本研究は解剖の安全確保を目的としたものであり、研究対象者への不利益は生じないと考えられる。

C. 研究結果

前頭葉の BH51 検体中 1 検体で RT-QuIC 陽性であった（図）。しかし再検では陰性であったため、前頭葉から新たに BH を作製して RT-QuIC を行ったが、こちらも陰性であった。さらに延髄の BH も陰性であったため、1 回目の RT-QuIC 時に検体の取り違えが生じたと考えられる。

D. 考察

今回検査した御遺体はいずれも RT-QuIC 陰性であった。プリオン病の年間発症率は 100 万人に 1-2 名であるが、60 歳以上に限ると有病率はもっと高くなる。高齢化が進む我が国において、警察が扱う死体も増えており、高齢者の法医解剖の件数は今後増加すると考えられる。法医解剖と系統解剖を合わせると年間で 2 万件以上の解剖が実施されており、その中にプリオンキャリアが含まれている可能性は否定できない。

今後検査を進めるうえで、取り扱う検体が多くなると、このような取り違えは今後も想定される。ダブルチェックの徹底と組織の一部をホモジナイズせずに保存することで、取り違えか

否か判定することができた。

E. 結論

今後も継続して調査を実施し、将来的には全国で解剖体の検査体制を整える必要があると考えられる。

[参考文献]

[雑誌]

- 1) 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(24):4601, 2019.
- 2) 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. *EBioMedicine* :12:150-155, 2016.
- 3) Atarashi R, Satoh K, Sano K, Fuse T, Yamaguchi N, Ishibashi D, Matsubara T, Nakagaki T, Yamanaka H, Shirabe S, Yamada M, Mizusawa H, Kitamoto T, Klug G, McGlade A, Collins SJ, Nishida N. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nat Med* 17(2):175-8, 2011.

[書籍]

なし

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) 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 Ca²⁺ signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 525(2):447-454, 2020.

- 2) Ubagai K, Fukuda S, Mori T, Takatsuki H, Taguchi Y, Kageyama S, Nishida N, Atarashi R. Discrimination between L-type and C-type bovine spongiform encephalopathy by the strain-specific reactions of real-time quaking-induced conversion. *Biochem Biophys Res Commun* 526(4):1049-1053, 2020.
- 3) Adachi T, Adachi T, Nakagaki T, Ono S, Hidaka M, Ito S, Kanetaka K, Takatsuki M, Nishida N, Eguchi S. Difference in driver gene expression patterns between perihilar and peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma in an experimental mouse model. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 27(8):477-486, 2020.
- 4) Altieri A, Spiridonov EA, Sivtzev SI, Ishibashi D, Biggi S, Nishida N, Biasini E, Kurkin AV. Generation, optimization and characterization of novel anti-prion compounds. *Bioorg Med Chem* 28(21):115717, 2020.
- 5) Fuchigami T, Kawasaki M, Watanabe H, Nakagaki T, Nishi K, Sano K, Atarashi R, Nakaie M, Yoshida S, Ono M, Nishida N, Nakayama M. Feasibility studies of radioiodinated pyridyl benzofuran derivatives as potential SPECT imaging agents for prion deposits in the brain. *Nucl Med Biol* 90-91:41-48, 2020.
- 6) Nakagaki T, Ishibashi D, Mori T, Miyazaki Y, Takatsuki H, Tange H, Taguchi Y, Satoh K, Atarashi R, Nishida N. Administration of FK506 from Late Stage of Disease Prolongs Survival of Human Prion-Inoculated Mice. *Neurotherapeutics* 17(4):1850-1860, 2020.
- 7) Ishibashi D, Ishikawa T, Mizuta S, Tange H, Nakagaki T, Hamada T, Nishida N. Novel Compounds Identified by Structure-Based Prion Disease Drug Discovery Using In Silico Screening Delay the Progression of an Illness in Prion-Infected Mice. *Neurotherapeutics* 17(4):1836-1849, 2020.
- 8) Fuse T, Nakagaki T, Homma T, Tange H, Yamaguchi N, Atarashi R, Ishibashi D, Nishida N. Dextran sulphate inhibits an association of

- prions with plasma membrane at the early phase of infection. *Neurosci Res* S0168-0102(21)00018-3, 2021. Online ahead of print.
- 9) Tange H, Ishibashi D, Nakagaki T, Taguchi Y, Kamatari YO, Ozawa H, Nishida N. Liquid-liquid phase separation of full-length prion protein initiates conformational conversion in vitro. *J Biol Chem* 100367, 2021. Online ahead of print.
- 10) Honda H, Mori S, Watanabe A, Sasagasako N, Sadashima S, Đông T, Satoh K, Nishida N, Iwaki T. Abnormal prion protein deposits with high seeding activities in the skeletal muscle, femoral nerve, and scalp of an autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* doi: 10.1111/neup.12717, 2021. Online ahead of print.

[書籍]

なし

2.学会発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

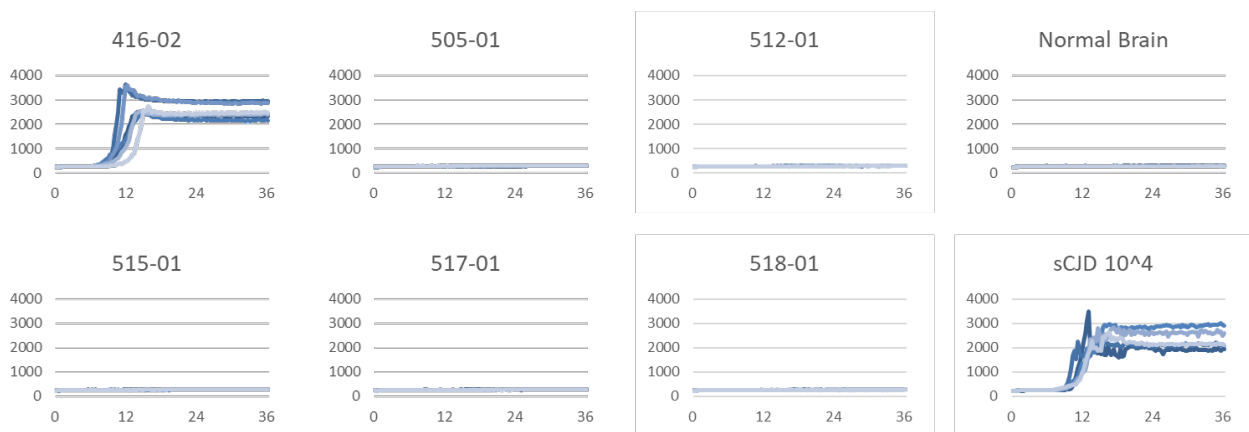
2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

図 RT-QuICによる解剖御遺体のプリオンスクリーニング



1例で陽性反応が認められた

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 分担研究報告書

早期プリオン病の MRI 拡散異常域自動定量化法の確立

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。我々はプリオン病の早期画像診断基準の確立に向け、MRI 拡散強調画像(DWI)を用いた定量化手法を開発・提案してきた。昨年度までに、これまで開発した拡散異常域自動定量化手法の各モジュールを連携させ単一の実行ファイルとしたものを DICOM データの読み込み機能と組み合わせたソフトウェアパッケージを開発した。本年度は解析結果の視認性向上のためのレポート機能を新たに開発・実装し、さらにインターフェイスを改良してより簡便な操作で解析が実行できるようにした。このソフトウェアにインストーラを追加して、各施設での解析環境の構築を容易にした。今後本ソフトウェアが普及することにより、早期プリオン病の拡散異常域に関する知見が多く蓄積され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)の異常高信号は Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)などのプリオン病の早期病変を反映する重要な所見の一つであると考えられている。

我々はこれまでに、脳実質の正常部位で表示条件を正規化する独自の標準化法[1]を本症に適用し、DWIによる早期診断能が向上することを多施設研究によって明らかにした[2]。また、磁場強度やスライス厚による診断能の際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、プリオン病早期病変の客観的判定法の確立を目的に、DWIを用いた拡散異常域の自動定量化手法を独自に開発・提案してきた。これまでの検討により、一連の画像・信号処理を連結させ単一の実行ファイルとしたものに DICOM の読み込み機能を組み合わせ、パッケージ化したソフトウェアを開発済みである。本年度は自動抽出した拡散異常域の確認を視覚的に簡便に行えるようにするためのレポート出力機能を新たに開発してこれを解析プログラムに組み込み、さらにインストーラを追加して各施設で解析環境の構築が容易に行えるよ

うにすることを研究目的とした。

B.研究方法

これまでに独自に開発した拡散強調画像を用いたプリオン病早期病変の横断・縦断的自動定量化手法と、画像選択部分などのインターフェイスを組み合わせたソフトウェアに新たに解析結果の視認性を高めるためのレポート出力機能を MATLAB 環境を用いて開発した。レポートは拡散強調画像の任意の断面に、自動抽出した拡散異常域の信号増加部位を暖色系、低下部位を寒色系で重ね合わせ表示した画像を出力できるようにした。また、撮像視野内の背景部分を省略できるように任意の開始スライスと終了スライスを選択できるようにした。開発したレポート出力プログラムをこれまでに開発したプログラムと連結させ、操作性を向上させたインターフェイスソフトウェアと組み合わせる上で配布用にインストーラを加えてパッケージ化した。パッケージ化したソフトウェアを開発環境とは別の PC にインストールして早期の孤発性 CJD 患者のデータを用いて動作確認を行った。

(倫理面への配慮)

動作検証には過去に倫理審査済みの匿名化データを用いた。

C. 研究結果

仕様通りのプログラムを開発してインターフェイスソフトウェアから実行し、DICOM ファイルの読み込みから解析結果の出力が正しく行われている事を確認した。レポート出力において、横断・縦断解析ともに視覚的にも妥当であると考えられる拡散異常域が検出・定量されている事を確認した(図1)。インストーラを加えてパッケージ化したものを改めてPCにインストールし、一連の解析が正しく行われる事を確認した。

D. 考察

拡散異常域の自動解析において、これまでの定量的な出力結果に加え、病変部を重ね合わせたレポートを出力できるようになった事で解析結果を視覚的に確認する事が可能となった。また、一連のプログラムにインストーラを加えてパッケージ化した事により、今後各施設で解析が容易に実行できるようになった。

E. 結論

早期プリオン病のMRI 拡散異常域自動定量化法を確立してパッケージ化し、各施設で簡便に解析が行える環境を整備した。

[参考文献]

[雑誌]

- 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: a reliability and agreement study. *BMJ Open* 2:e000694, 2012.

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

1. 論文発表

[雑誌] 該当なし

[書籍] 該当なし

2. 学会発表 該当無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当無し

2. 実用新案登録 該当無し

3. その他 該当無し

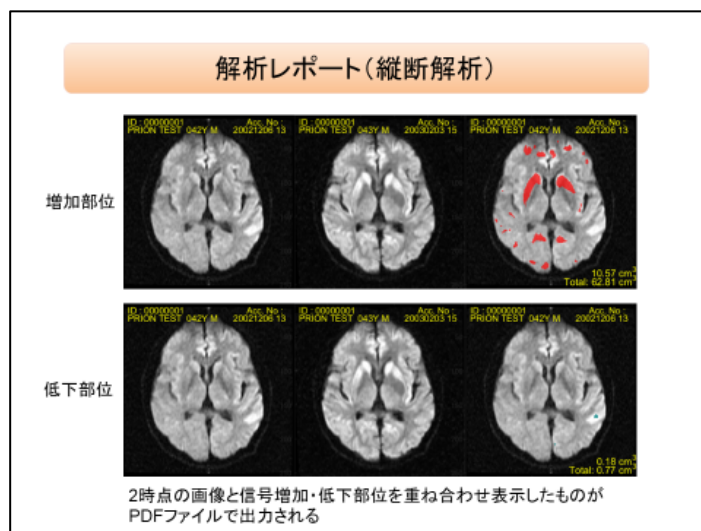


図1. 拡散異常域自動抽出部位のレポート出力

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 分担研究報告書

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など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で承認を得ている。

C. 研究結果

1) 新規インシデント事例と検討事項

令和元年～2年は新規インシデント事案が2例あり、現地調査を行った。そのうちの1例は、整形外科の頸椎手術症例（術中硬膜破損あり）であり一部貸出機器を使用していた事が判

明した。貸出機器は、当該手術後に複数の施設で使用されており、二次感染リスクを考慮し令和2年10月9日に厚生労働省宛に健康危険情報（グレードA）の通報を行う事となった。その後、対象となる病院群に対して訪問調査やアンケート調査を行い、二次感染リスクのある症例がない事を確認した。

2) 上記以外にこれまでに18事例がフォローアップの対象となっている。このうち今年度末までに7事例の10年間のフォローアップ期間が終了している。これまでのところ、二次感染の発生はない。

D. 考察

今年度の新規インシデント事案は、脳神経外科手術ではなく整形外科手術時に使用された貸出器械を介した事案であり、今までのプリオン病インシデント研究（本研究）においては経験した事のないケースであった。貸出器械は1つの病院にとどまらず複数の病院で使用される可能性があり、多くの二次感染リスクを有する可能性がある。そのため、本事案においては、健康危険情報通報を行い、難病対策課をはじめ多くの厚生労働省の部署のご協力を得て調査を行い、幸い二次感染リスクがある症例がないと判断する事ができた。今後は、貸出器械による二次感染リスクをなくすための再発防止策を考える必要があると思われる。具体的には、貸出器械に関係する病院、学会、医療機器企業などに関して、プリオン病感染予防ガイドラインに準拠した滅菌・洗浄条件などを遵守しても

らうように周知・徹底する必要があると考えている。

E.結論

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。

[参考文献]

[雑誌] なし

[書籍] なし

F.健康危険情報

総括研究報告書参照。

G.研究発表

1.論文発表

[雑誌] なし

[書籍] なし

2.学会発表 なし

H.知的財産権の出願・登録状況

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 分担研究報告書

V180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の 臨床所見と自然経過に関する検討

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：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

V180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)の自然経過を明らかにするために、自験 18 例(男性 4 例、女性 14 例。平均発症年齢 78.6 歳、全経過平均 41.4 ヶ月)の臨床所見を検討した。全例でプリオン病の家族歴はなかった。記銘力低下や大脳皮質症状、精神症状で発症する例が多く、視覚障害、小脳失調で初発した例はなかった。生前に V180I 遺伝性 CJD と診断されていた例は 14 例で、他の 4 例は生前は孤発性 CJD と診断されていた。MRI 拡散強調像では、大脳皮質の広範な高信号を認め、T2 強調像、FLAIR 像では大脳皮質高信号と腫脹像を認めた。脳波で周期性同期性放電を認めた例はなかった。ミオクローヌスは軽度である一方、驚愕反応が目立つ例が多かった。

A. 研究目的

プリオン蛋白(prion protein; PrP)遺伝子コドン 180 にバリンからイソロイシンへの点変異を伴う V180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease; CJD)は、本邦の遺伝性 CJD では最も頻度が多いが、欧米ではほとんど認められない。特徴的な臨床所見を呈することが指摘されており¹⁾³⁾、診療ガイドラインの策定・改訂、自然歴の検討のために、自験例の臨床所見、臨床経過を検討して報告する。

B. 研究方法

加齢医科学研究所で病理解剖を行った 16 例の V180I 遺伝性 CJD 症例(definite 例)、および病理解剖は施行していないが生前の PrP 遺伝子解析にて V180I 変異が判明し、詳細な臨床経過を観察できた 2 例(probable 例)の計 18 例を対象とした。

臨床所見を経時的な変化含めて後方視的に検討し、我々の孤発性 CJD に関する報告³⁾との比較も加えて考察した。

(倫理面への配慮)

本検討は介入研究ではなく、剖検例を含めずに死亡した症例の臨床データを用いた後方視的検討である。遺伝子解析、病理解剖にあたっては、家族より文書同意を得てある。各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

[患者背景]

性別は男性4例、女性14例。発症年齢は平均 78.6 ± 6.5歳(67歳～90歳)、全経過は平均41.4 ± 36.5ヶ月(6ヶ月～122ヶ月)だった。

[家族歴]

全例でプリオン病の家族歴はなかった。

[初発症状]

記銘力低下(物忘れ)で初発した例が多く、(7 例)、大脳皮質症状(失語や片麻痺)で初発した例も比較的多かった(5 例)。精神症状で初発した例も多く、自発性低下が 3 例、異常行動が 2 例だ

った。視覚障害、小脳失調で初発した例はなかった。発症時期がはっきりしない例も多く、明らかな神経症状に気付かれる数年前から発症していた可能性を示唆する例もあった。

[臨床診断]

生前に PrP 遺伝子解析が施行され、V180I 遺伝性 CJD と臨床診断されていたのは 14 例だった。他の 4 例は生前には孤発性 CJD と診断されていたが、いずれも凍結脳を用いた PrP 遺伝子解析で死後に V180I 変異が判明した。

[MRI 所見]

拡散強調像(DWI)は施行した全例で大脳皮質の広範な高信号を認めていた(DWI 未施行は 1 例)(図 1A)。病初期の拡散強調像では後頭葉内側面に高信号を認めない傾向があった。DWI 高信号は通常の古典型 CJD に比べてより輝度が高く、より長期間観察される傾向があった。全例で T2 強調像と FLAIR 像での大脳皮質高信号と腫脹像を認めた(図 1B)。

[脳波所見]

周期性同期性放電(PSD)を認めた例はなかった。

[臨床症状]

ミオクローヌスは軽度である一方、驚愕反応が目立つ例が多かった。

無動性無言状態に至ってからもしばらく経口摂取可能である例が多かった。

病的笑いや顔面模倣を認める例があった。

D. 考察

当研究所において病理学的検索が施行され、プリオン病と確定診断された症例はこれまでに 172 例ある。当研究所のプリオン病剖検例における V180I 遺伝性 CJD の頻度は 9.3%(16/172)となった。172 例中で PrP 遺伝子解析が施行されている例は 134 例であり、遺伝子解析施行例に限れば 11.9% (16/134)であった。遺伝性プリオン病の中では 72.7%(16/22)であった。当研究所の剖検例には、神経病理学的にプリオン病と確定診断したが PrP 遺伝子解析が未施行の症例が 38 例あり、この中に V180I 遺伝性 CJD が紛れている可能性は否定できないと思われた。

V180I 遺伝性 CJD の自験例は近年増加傾向にあった。理由としては V180I 遺伝性 CJD は剖検率が高い可能性、平均寿命の延長による可能性、

MRI などによる診断感度の向上による可能性、PrP 遺伝子検査の積極的な施行による可能性を考えた。

今回検討した V180I 遺伝性 CJD18 例の男女比(男性 4 例、女性 14 例)は、我々が以前に報告した MM1 型孤発性 CJD51 例(男性 26 例、女性 25 例)と比べると統計学的に有意に女性に多かった($p = 0.031$, Fisher's exact test)。また、平均発症年齢(78.6 ± 6.5 歳)は、MM1 型孤発性の平均発症年齢(69.5 ± 7.6 歳)と比べると統計学的に有意に高齢だった($p < 0.001$, Student t-test)。平均全経過(41.4 ± 36.5 カ月)は、MM1 型孤発性 CJD の平均全経過(12.3 ± 9.6 カ月)と比べると統計学的に有意に長期経過だった($p < 0.001$, Student t-test)。

E. 結論

今年度の検討から V180I 遺伝性 CJD は高齢発症で長期経過を呈し、女性に多いことが示された。V180I 遺伝性 CJD は近年、増加傾向にある可能性があることも示唆された。

V180I 遺伝性 CJD は、孤発性 CJD と診断されている可能性があり、CJD が疑われた例では PrP 遺伝子検査が必須であると思われた。

今後は、MRI 所見の経過、ミオクローヌス、驚愕反応、PSD の頻度や出現・消失時期、病的笑い、顔面模倣の頻度・出現時期についてさらなる検討が必要であると思われた。

[参考文献]

[雑誌]

- 1) Iwasaki Y. Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 37: 174–188, 2017.
- 2) Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, et al. 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, et al. 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

総括研究報告書参照。

G.研究発表

1.論文発表

[雑誌]

- 1) Iwasaki Y. The Braak hypothesis in prion disease with a focus on Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 40: 436–449, 2020.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Akagi A, Iwasaki Y, Yamamoto A, Matsuura H, Ikeda T, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Identification of intracerebral hemorrhage in the early-phase of MM1+2C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: A case report. *Neuropathology* 40: 399–406, 2020.

[書籍]

- 1) 岩崎 靖. クロイツフェルト・ヤコブ病. In: 矢崎義雄・編 新臨床内科学(第 10 版). 東京, 医学書院: pp1339–1340, 2020.

2.学会発表

- 1) 岩崎 靖, 赤木明生, 陸 雄一, 宮原弘明, 吉田真理. プリオン病剖検例の臨床病理学的検討), 第 109 回 日本病理学会総会, 福岡(Web), 4 月 14 日, 2020.
- 2) 岩崎 靖. プリオン病の病理, 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 8 月 31 日, 2020.
- 3) Iwasaki Y, Akagi A, Riku Y, Miyahara H, Yoshida M. Autopsied case of MM1-type sporadic Creutzfeldt–Jakob disease with unusually prolonged akinetic mutism state. 第 61 回日本神経病理学会総会学術研究会, 金沢(Web), 10 月 13 日, 2020.
- 4) 岩崎 靖. プリオン病の剖検推進のために; 剖検の現状, 第 61 回日本神経病理学会総会学術研究会, 金沢(Web), 10 月 14 日, 2020.

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

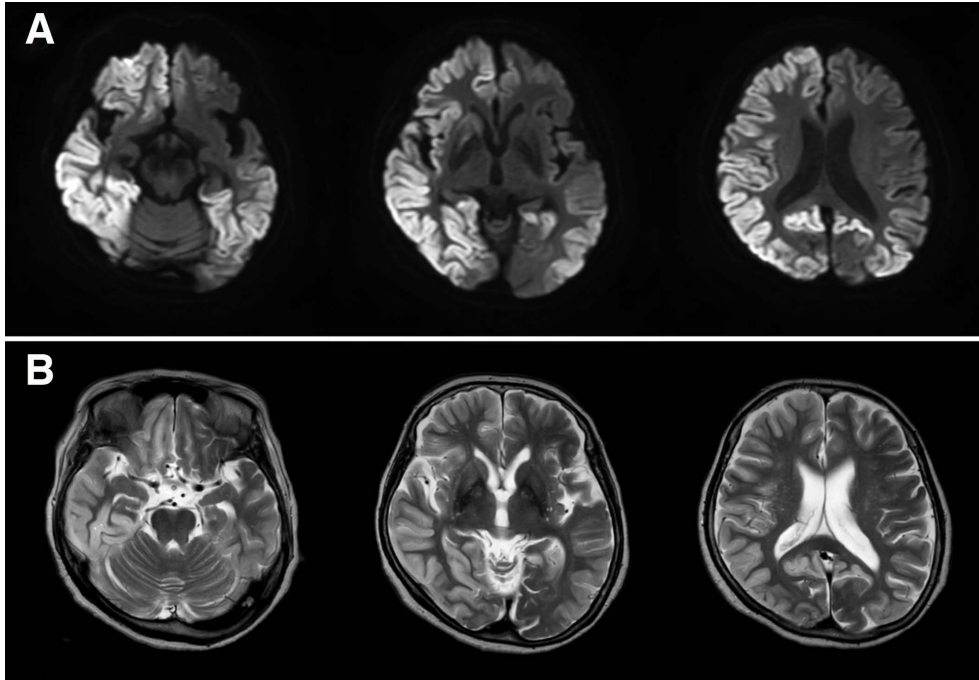


図 1. V180I 遺伝性 CJD 自験例の頭部 MRI 所見(発症 8 ヶ月後。A; 拡散強調像、B; T2 強調像)
拡散強調像では、大脳皮質に輝度が高い高信号を広範に認める。T2 強調像では、拡散強調像の高信号に一致して大脳皮質の高信号と腫脹像を認める。

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 分担研究報告書

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

日本の GSS 患者は約半数が九州起源であり、特に福岡・佐賀地区・鹿児島・宮崎に集積している。研究では日本の GSS 患者の臨床特徴、検査データの解析を行うことで、GSS 患者の自然歴、診断マーカーの確立を行い、新たな診断基準、「診断基準・重症度分類策定・診療ガイドライン改訂のための疫学調査」の基礎とする。

A. 研究目的

プリオン病は、比較的急速に進行する神経変性疾患で、病型によりその臨床症候、罹病期間、脳病変における多様性を有する。プリオン病の主要な病型にはクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD)、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS)、致死性不眠症が含まれ、いまだ治療法が開発されていないが、今後、治療薬開発において、早期診断や治療効果を評価する生物学的マーカーは必須である。髄液中の 14-3-3 蛋白あるいは t-tau は診断的有用性が報告されているが、偽陽性による特異性の問題があり、より感度特異度の高いマーカーの開発が希求されている。その背景の中で RT-QuIC アッセイは、ヒトプリオン病の高い感度と特異性を示し、早期診断において強力なツールとなることが期待されている。一方遺伝性のプリオン病における RT-QuIC を用いた検討の報告は少ない。今回長崎大学で測定した GSS の髄液を用いた RT-QuIC 測定を行った結果と臨床症状の関連を解析し、その意義を検討した。

B. 研究方法

髄液マーカーの検討を行い、サーベイランスデータとの比較において総タウ、RT-QuIC 法などの GSS 患者における感受性、特異性と臨床症状との関連を検討する。今回は遺伝子診断で確定した GSS 患者のうち長崎大学で

RT-QuIC 法を施行し、かつ臨床所見のデータが確認できる 42 症例を対象とした。

（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

GSS 42 例の内訳は男性 17 例、女性 25 例、平均年齢は 55 歳で、脳脊髄液 RT-QuIC 法は 14 例が陽性で（陽性率 33%）あった。陽性 14 例を陰性 28 例と比較して小脳性運動失調の頻度はともに高かったがミオクローヌス、認知機能低下、意識障害、精神症状、無動無言状態の頻度は陽性例に頻度が高かった。

D. 考察

GSS 患者における脳脊髄液 RT-QuIC 陽性率は sCJD に比べて低く、小脳症状のみの時期は陰性であることが多く、大脳に関連する症状が出現すると陽性になることが多く、診断的判断に際し注意を要する。

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

総括研究報告書参照。

G.研究発表

1.論文発表

[雑誌] なし

[書籍] なし

2.学会発表

- 1) 坪井義夫. プリオン病の治療. 第61回日本神経学会学術大会, 岡山県, 8月31日, 2020年

- 2) 坪井義夫. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease における RT-QuIC の診断的意義
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. 2021年1月18日

H.知的財産権の出願・登録状況

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 分担研究報告書

孤発性プリオン病で、ヒトに感染を引き起こしうるのは M1 プリオンと V2 プリオンだけではない

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

研究要旨

我々は、従来からヒト型プリオン蛋白ノックインマウスを用いた感染実験を行ってきた、全てのプリオンがヒトに感染するわけではないことを実感してきた。その中で、コンスタントに感染するヒトプリオンは、MM1 または MV1 の M1 プリオンと MV2 または VV2 の V2 プリオンであることを明らかとしたが、今回 MM の遺伝子型でタイプ 1 と 2 の中間型の分子量を示すプリオンが M1 プリオンとも V2 プリオンとも異なる感染性を示すことを見出した。つまり、ヒトに強い感染性を有するプリオンは M1 と V2 プリオン以外にも存在することを明らかとした。

A. 研究目的

本研究は「診断基準の策定・改訂」に該当する。

孤発性プリオン病で、129M/M, 129V/V の遺伝子型のノックインマウスに効率よく感染するプリオンは、MM1 と MV1 を代表とする M1 プリオンと MV2 と VV2 を代表とする V2 プリオンである。M2C プリオン、M2T プリオン、V1 プリオンは感染するとしても効率は悪く、むしろほとんど感染実験に用いたマウスで感染が成立しない。この事実は、重要でプリオンの種類によって感染力が異なるのを認識すべきである。今回は、ヒトに感染する孤発性のプリオンが M1 プリオンと V2 プリオン以外に見つかるのか調べることにした。

B. 研究方法

【症例】

症例は、サーベイランス番号 # 2270 で、2010 年 2 月のサーベイランス委員会で検討され、ウエスタンの結果や病理解析が 2015 年 9 月と 2016 年 9 月の委員会で報告されている。病的には、OPCA 病変を有する CJD であり、遺伝子型は 129M/M, 219E/E で変異なくウエスタンではタイプ 1 と 2 の中間型の分子量を示した。

【感染実験】

感染実験は、我々の作成したノックインマウスを用いて行った。投与方法は、10%脳乳剤を作成後、その 20 μ l を頭蓋内に投与した。投与したマウスは発病まで観察し（発病しない場合は死亡まで観察）、脳半球を凍結保存、残りの半球をホルマリン固定後組織学的に検索した。

（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、感染実験の許可を得ている。

C. 研究結果

感染実験の結果は以下のようであった。

Ki-129Met/Met	5/5	313.8 \pm 9.9	days
Ki-129Val/Val	4/6	640.5 \pm 66.0	days
Ki-180Ile/Ile	7/7	327.8 \pm 11.8	days
Ki-bank vole	0/4	~602	days
Ki-ChM	0/4	~910	days

ウエスタンプロットの結果は（図 1）のようであった。

J-16 を投与したマウスのウエスタンプロットは、129M/M, 180I/I, 129V/V の全ての遺伝子型においてもタイプ 1 とタイプ 2 の中間型を示した。

D. 考察

Ki-129Met/Met または Val/Val の結果を見ると M1 プリオンでも矛盾しない結果であるが V180I 変異のマウスでも感染が成立し、bank vole や ChM で感染が成立しないのは全く M1 プリオンでは考えられない。また、感染が成立したウエスタンブロットの結果も中間型が維持されていた。このように、J-16(サーベイランス # 2 2 7 0)は、稀な例かもしれないが、明らかにヒトに感染する可能性のあるプリオンが M1 プリオン、V2 プリオン以外にも存在することは確かである。

E. 結論

MM の遺伝子型で、ヒト型マウスに高い感染性を示し、しかも従来分類とは異なる感染性を示した sporadic form のプリオン病が存在することを明らかとした。

[参考文献]

[雑誌]

なし

[書籍]

なし

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載。

G. 研究発表

1. 論文発表

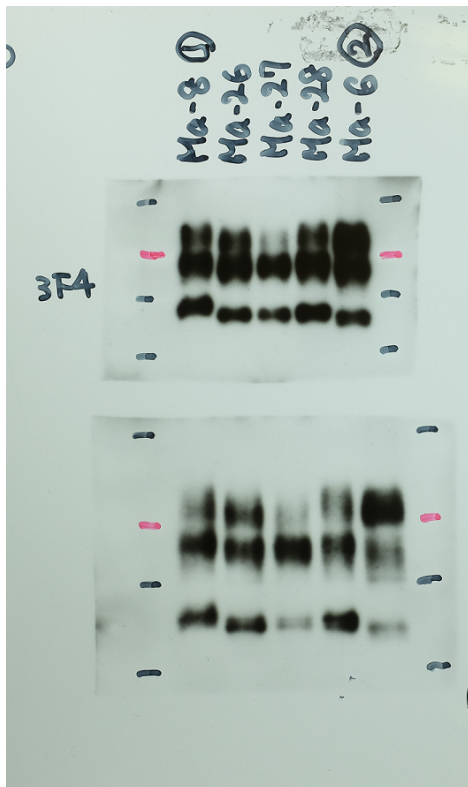
[雑誌]

- 1) 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.* 2020 Feb 15;409:116605. doi: 10.1016/j.jns.2019.116605. Epub 2019 Nov 28.
- 2) 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.* 2020 Jan;101(1):136-142. doi: 10.1099/jgv.0.001335.

- 3) 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. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci.* 2020 Nov 15;418:117094. doi: 10.1016/j.jns.2020.117094. Epub 2020 Aug 13.
- 4) Matsuzono K, Kim Y, Honda H, Anan Y, Tsunoda M, Amano Y, Fukusima N, Iwaki T, Kitamoto T, Fujimoto S. Prion Gene PRNP Y162X Truncation Mutation Can Induce a Refractory Esophageal Achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2020 Nov 3. doi: 10.14309/ajg.0000000000001044. Online ahead of print.
- 5) 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.* 2020 Dec;14(1):109-117. doi: 10.1080/19336896.2020.1739603.
- 6) 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 Creutzfeldt-Jakob Disease and History of Neurosurgery to Identify Potential Iatrogenic Cases. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jun;26(6):1140-1146. doi: 10.3201/eid2606.181969.
- 7) 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.* 2020 Jan 15;408:116515. doi: 10.1016/j.jns.2019.116515. Epub 2019 Oct 22.
- 8) Nomura T, Iwata I, Naganuma R, Matsushima M, Satoh K, Kitamoto T, Yabe I. A patient with spastic paralysis finally diagnosed as V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease 9 years after

- onset. *Prion*. 2020 Dec;14(1):226-231. doi: 10.1080/19336896.2020.1823179.
- 9) Takahashi-Iwata I, Yabe I, Kudo A, Eguchi K, Wakita M, Shirai S, Matsushima M, Toyoshima T, Chiba S, Tanikawa S, Tanaka S, Satoh K, Kitamoto T, Sasaki H. MM2 cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease without progressive dementia and akinetic mutism: A case deviating from current diagnostic criteria. *J Neurol Sci*. 2020 May 15;412:116759. doi: 10.1016/j.jns.2020.116759. Epub 2020 Feb 24.
- 10) Kobayashi A, Hirata T, Nishikaze T, Ninomiya A, Maki Y, Takada Y, Kitamoto T, Kinoshita T. α 2,3 linkage of sialic acid to a GPI anchor and an unpredicted GPI attachment site in human prion protein. *J Biol Chem*. 2020 May 29;295(22):7789-7798. doi: 10.1074/jbc.RA120.013444. Epub 2020 Apr 22.
- 11) Cali I, Puoti G, Smucny J, Curtiss PM, Cracco L, Kitamoto T, Occhipinti R, Cohen ML, Appleby BS, Gambetti P. Co-existence of PrPD types 1 and 2 in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease of the VV subgroup: phenotypic and prion protein characteristics. *Sci Rep*. 2020 Jan 30;10(1):1503. doi: 10.1038/s41598-020-58446-0.
- 12) Akagi A, Iwasaki Y, Yamamoto A, Matsuura H, Ikeda T, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Identification of intracerebral hemorrhage in the early-phase of MM1+2C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: A case report. *Neuropathology*. 2020 Aug;40(4):399-406. doi: 10.1111/neup.12658. Epub 2020 May 4.
- 13) Honda H, Matsuzono K, Satoh K, Fujisawa M, Suzuki SO, Furuyama C, Kitamoto T, Fujimoto S, Abe K, Iwaki T. Detection of cutaneous prion protein deposits could help diagnose GPI-anchorless prion disease with neuropathy. *Eur J Neurol*. 2021 Jan 8. doi: 10.1111/ene.14720. Online ahead of print.
- 14) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y, Akagi A, Riku Y, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. System degeneration in an MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease case with an unusually prolonged akinetic mutism state. *Prion*. 2021 Dec;15(1):12-20. doi: 10.1080/19336896.2020.1868931.
- 15) Shintaku M, Nakamura T, Kaneda D, Shinde A, Kusaka H, Takeuchi A, Kitamoto T. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease-M232R with the cooccurrence of multiple prion strains, M1 + M2C + M2T: Report of an autopsy case. *Neuropathology*. 2021 Feb 14. doi: 10.1111/neup.12722. Online ahead of print.
- [書籍]
なし
- 2.学会発表
なし
- H.知的財産権の出願・登録状況
- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

【図 1】



(図の説明)

Ma-8	Ki-129M/M[MM1]
Ma-26	Ki-129M/M[J-16]
Ma-27	Ki-180I/I[J-16]
Ma-28	Ki-129V/V[J-16]
Ma-6	Ki-129V/V[VV2]

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 分担研究報告書

多発性骨髄腫（MM）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

研究分担者：濱口 毅	金沢大学大学院医薬保健研究域医学系
研究協力者：中野博人	金沢大学大学院医薬保健研究域医学系
研究協力者：碓井雄大	金沢大学大学院医薬保健研究域医学系
研究協力者：小松潤史	金沢大学大学院医薬保健研究域医学系
研究協力者：中道一生	国立感染症研究所
研究分担者：西條政幸	国立感染症研究所
研究協力者：高野誠一郎	日本赤十字社福井赤十字病院
研究協力者：神谷健一	日本赤十字社福井赤十字病院科
研究分担者：山田正仁	金沢大学大学院医薬保健研究域医学系

研究要旨

症例は 73 歳男性。多発性骨髄腫（MM）に対してボルテゾミブが開始されたが、治療反応性が不良であり、レナリドミドに変更され、その後、エロツズマブが追加された。2 剤併用療法中に進行性の左片麻痺、構音障害、高次脳機能障害が出現した。進行性の神経症状を認めた点、頭部 MRI で広範な白質病変を認めた点、脳脊髄液中の変異型 JC ウイルス DNA コピー数の上昇を認めた点より、進行性多巣性白質脳症（PML）と診断した。薬剤関連 PML を疑い、被疑薬（レナリドミド、エロツズマブ）を中止したが、神経症状は進行性に増悪した。体内に残存する薬剤の除去を目的に単純血漿交換療法を実施したところ、神経症状の進行は抑制された。本例は、MM に対する化学療法中にリンパ球数低下に引き続いて PML を発症した経過より、MM を背景にレナリドミド及びエロツズマブ投与を行ったことが PML の発症に関与したと考えられた。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy: PML）は、JC ウイルスによって中枢神経に脱髄性変化が引き起こされる進行性の中枢神経感染症である¹⁾。PML はヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）感染症や血液疾患が背景となって発症するほか、ナタリズマブといった薬剤が原因で発症する場合もある¹⁾。今回、我々は多発性骨髄腫（multiple myeloma: MM）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 PML の 1 例を経験したので報告する。

B. 研究方法

患者は 73 歳男性。X-3 年 4 月に腰痛を主訴に

近医を受診し、腰椎圧迫骨折、貧血を指摘され、前医血液内科を受診した。尿中 Bence-Jones 蛋白（κ 型）陽性、血中 κ/λ 比高値、骨髄検査で形質細胞増加（26.8%，正常値：1.2%未満）、PET-CT で頭蓋骨・腰椎に溶骨病変を認め、MM と診断された。同年 6 月よりボルテゾミブ（1.3 mg/m²）の投与を開始したが、治療反応性が不良であったため、X-2 年 12 月にボルテゾミブを中止し、レナリドミド（25 mg×21 days/month）に変更した（図 1）。血中 κ/λ 比は低下したが、尿中 Bence-Jones 蛋白は残存したため、X-1 年 10 月よりエロツズマブ（10 mg/kg：開始 2 か月は各月の 1, 8, 15, 22 日に投与、3 か月目以降は 1, 15 日に投与）を追加した。ボルテゾミブ投与前のリンパ球数は 2000 /μL 前後であったが、化学療法に伴

い低下し、500～1200 / μ L 程度に減少した (図 1)。X 年 1 月末より下着を前後反対に履く、しゃべりにくい、左下肢に力が入らない、左指が使いにくいといった症状が出現し、徐々に進行した (図 1)。同年 2 月、精査加療目的に当院当科に入院した。

(倫理面への配慮)

本研究は介入研究ではなく、当院当科に入院歴がある患者の臨床データを用いた後ろ向き研究である。検体の保存や画像データの利用に関しては、文書にて同意を得ている。

本患者に対するメフロキン、ミルタザピン及び単純血漿交換療法による治療に関しては、金沢大学附属病院 高難度新規医療技術等管理部門長に対し、「未承認新規医薬品等を用いた医療の実施申請書」をもって申請し、承認を得ている。

C. 研究結果

当院入院時、左片麻痺、構音障害、左半側空間無視、着衣失行を認め、頭部 MRI では右大脳白質に広範な T2 高信号病変を認めた (図 1)。X 年 2 月にレナリドミドとエロツズマブを中止したが、症状は進行性に増悪した (図 1)。脳脊髄液中より変異型 JC ウイルス DNA を 19 コピー/mL (検出感度以下 10 コピー/mL) 認め、definite PML と診断した (図 1)。X 年 3 月のリンパ球数は 750 / μ L、CD4/8 比は 1.21 で、薬剤中止後も症状が進行した。薬剤関連 PML を疑い、体内に残存する薬剤の除去を目的に単純血漿交換療法 (plasma exchange: PE) を実施した。PE 後、リンパ球数は 1000 / μ L 前後まで回復したが、症状が残存したため、メフロキン (27.5 mg/week)・ミルタザピン (15 mg/day) の投与を開始した。徐々に症状は改善し、脳脊髄液中の変異型 JC ウイルス DNA は検出感度以下が持続した (図 1)。X 年 9 月に自宅退院後、神経症状の再増悪は認めていない。

D. 考察

本例は、MM 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進行性の左片麻痺、構音障害、高次脳機能障害を認め、頭部 MRI で広範な白質病変を認め、脳脊髄液中より変異型 JC

ウイルス DNA を認めたことから PML 診療ガイドライン 2020 の診断基準で definite PML と診断した。レナリドミド及びエロツズマブを被疑薬とする薬剤関連 PML を疑ったが、本例では両薬剤中止後も神経症状は増悪した。エロツズマブの半減期が 33.5 日と長い点 (レナリドミドの半減期は 2.4 日)、単純血漿交換療法後、神経症状の進行が抑制された点から、レナリドミド及びエロツズマブのうち、本例の病態にはエロツズマブがより関与していた可能性が考えられた。

本例の特徴の 1 つとして、単純血漿交換療法後に神経症状の進行が抑制された点がある。単純血漿交換療法は、薬剤関連 PML において被疑薬の除去を目的に実施される場合がある²⁾。単純血漿交換療法には、薬剤関連 PML における神経症状の進行を抑制しうる可能性が示唆された。

これまでに MM に合併した PML は 14 例³⁻¹⁶⁾報告があり、そのうち、レナリドミド投与例は 5 例³⁻⁷⁾報告されている。しかし、エロツズマブによる化学療法中の MM に合併した PML の症例は過去に報告はなかった。

レナリドミドは、アポトーシスの誘導や抗炎症作用によって抗腫瘍効果を引き起こす免疫抑制薬である¹⁷⁾。また、エロツズマブは、骨髄腫細胞や NK 細胞の表面に発現している signaling lymphocytic activation molecule F7 (SLAMF7) に作用し、抗腫瘍効果を発現・増強させる分子標的治療薬である¹⁸⁾。レナリドミド及びエロツズマブには抗腫瘍効果がある一方、リンパ球減少や白血球減少といった副作用もある¹⁹⁾。本例は、MM に対する化学療法中にリンパ球数低下に引き続いて PML を発症した経過より、MM を背景にレナリドミド、エロツズマブ投与を行ったことが JC ウイルスの再活性化を促進し、PML 発症に関与した可能性が考えられた。

E. 結論

MM 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 PML の 1 例を経験した。

[参考文献]

- 1) Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with multiple sclerosis therapies. *Neurotherapeutics* 14:961-973, 2017.
- 2) Bartsch T, Rempe T, Leyboldt F, Riedel C, Jansen O, Berg D, Deuschl G. The spectrum of progressive multifocal leukoencephalopathy: a practical approach. *Eur J Neurol* 26:566-e41, 2019.
- 3) Brigo F, Pagani E, Tezzon F, Masi E, Nardone R. Lenalidomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Leuk Lymphoma* 58:2514-2515, 2017.
- 4) Ruiz-Heredia Y, Sanchez-Vega B, Barrio S, Linares M, Rapado I, Braggio E, Stewart K, Folgueira MD, Ramos A, Collado L, Ruiz J, Toldos O, Hernandez-Lain A, Martinez-Lopez J. Concurrent progressive multifocal leukoencephalopathy and central nervous system infiltration by multiple myeloma: A case report. *J Oncol Pharm Pract* 25:998-1002, 2019.
- 5) Anderson S, Kiernan M, Ho PJ. Lenalidomide-related progressive multifocal leukoencephalopathy: A case report and review of drug-related cases in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 19:e169-e171, 2019.
- 6) Sawicki CP, Climans SA, Hsia CC, Fraser JA. Progressive multifocal leukoencephalopathy during ixazomib-based chemotherapy. *Curr Oncol* 25:e99-e102, 2018.
- 7) Yeung J, van Hal S, Ho PJ. Prolonged immunosuppression in relapsed, refractory multiple myeloma leading to cerebral toxoplasmosis and progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 19:e625-e628, 2019.
- 8) Akiyama M, Takahashi T, Nomura S, Yamashita Y, Hatao K. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with multiple myeloma. *Int J Hematol* 92:186-189, 2010.
- 9) Fianchi L, Colosimo C, Luca AD, Pompucci A, Cattani P, Voso MT, LaRocca LM, Leone G, Pagano L. Atypical presentation of progressive multifocal leukoencephalopathy in a multiple myeloma patient after auto-SCT successfully treated with combination therapy. *Bone Marrow Transplant* 45:1668-1670, 2010.
- 10) Ripellino P, Comi, C Mula M, Varrasi C, Conconi A, Stecco A, Brustia D, Nasuelli N, Savio K, Paoli LD, Cantello R, Gaidano G, Monaco F. Progressive multifocal leukoencephalopathy after autologous bone marrow transplantation: a treatment option. *BMJ Case Rep* 2011:bcr1120103549, 2011.
- 11) Mungunghuyag M, Harada M, Abe T, Fujita K, Matsui N, Kaji R. Longitudinal monitoring with multiple MR techniques in a case of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with multiple myeloma. *Magn Reson Med Sci* 13:55-59, 2014.
- 12) Willert CB, Engsig FN, Eskildsen HW, Andersen AB. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with multiple myeloma. *Ugeskr Laeger* 176:V08140432, 2014.
- 13) Yokokawa K, Hisahara S, Matsuura Y, Ikeda K, Tsuda E, Saitoh M, Nakamichi K, Saijo M, Kamihara Y, Sato T, Kawamata J, Shimohama S. Progressive multifocal leukoencephalopathy after autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with multiple myeloma treated with combination therapy. *J Neurol Sci* 368:304-306, 2016.
- 14) Ueno H, Kikumto M, Takebayashi Y, Ishibashi H, Takahashi T, Yasutomi H, Umemoto K, Nakamichi K, Saijo M, Ichinohe T, Maruyama H. Pomalidomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple myeloma: cortical susceptibility-weighted imaging hypointense findings prior to clinical deterioration. *J Neurovirol* 26:452-455, 2020.
- 15) Knight K, Chien S, Koutsavlis I, Campbell V. Progressive multifocal leukoencephalopathy following five lines of therapy and three autologous bone marrow transplants for multiple myeloma. *BMJ Case Rep* 13:e233552,

- 2020.
- 16) Bennett KM, Storrar N, Johnson P, Fernandes PM. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) following autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma. *Clin Case Rep* 8:938-943, 2020.
 - 17) Chen N, Zhou S, Palmisano M. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of lenalidomide. *Clin Pharmacokinet* 56:139-152, 2017.
 - 18) Gibiansky L, Passey C, Roy A, Bello A, Gupta M. Model-based pharmacokinetic analysis of elotuzumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Pharmacokinet Pharmacodyn* 43:243-57, 2016.
 - 19) Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, Walter-Croneck A, Moreau P, Mateos MV, Magen H, Belch A, Reece D, Beksac M, Spencer A, Oakervee H, Orłowski RZ, Taniwaki M, Röhlig C, Einsele H, Wu KL, Singhal A, San-Miguel J, Matsumoto M, Katz J, Bleickardt E, Poulart V, Anderson KC, Richardson P. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 373:621-31, 2015.
- F.健康危険情報
なし
- G.研究発表**
- 1.論文発表
- [雑誌]
- 1) 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 Creutzfeldt-Jakob disease and history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis* 26:1140-1146, 2020.
 - 2) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 91:1158-1165, 2020.
 - 3) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N. Focal sharp waves are a specific early-stage marker of the MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 14:207-213, 2020.
 - 4) 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. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 418:117094, 2020.
 - 5) Usui Y, Nakano H, Komatsu J, Nakamichi K, Saijo M, Takano S, Kamiya K-I, Hamaguchi T, Yamada M. Progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with lenalidomide and elotuzumab for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 61:2234-2237, 2020.
 - 6) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. *日本医事新報* 5010:44, 2020.
 - 7) 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 2020 基礎と実践 Expert's Guide), 72:199-203, 2021.
- [書籍]
- 1) Yamada M, Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging evidence for novel pathophysiology and pathogenesis. In: Lee SH ed. *Stroke Revisited: Pathophysiology of Stroke*. Springer, Singapore, pp81-94, 2020.
 - 2) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病, 遅発性ウイルス感染症. 園生雅弘, 北川一夫, 青木正志 (編) *脳神経疾患最新の治療 2021-2023*, 南江堂, 東京, pp131-135, 2021.

2.学会発表

- 1) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
- 2) 碓井雄大, 中野博人, 小松潤史, 疋島貞雄, 柏原健伸, 尾崎太郎, 島 綾乃, 柴田修太郎, 進藤桂子, 高橋良一, 池田篤平, 森永章義, 能登大介, 高橋和也, 野崎一朗, 坂井健二, 濱口 毅, 岩佐和夫, 小野賢二郎, 山田正仁. 孤発性 CJD 患者における脳波と年齢についての検討. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
- 3) 濱口 毅, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 坂井健二, 高尾昌樹, 村山繁雄, 岩崎 靖, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. Clinical features and new diagnostic criteria of MM2C type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
- 4) Hamaguchi T, Yamada M. Evidence of A β propagation in human and animal models. 第 61 回日本神経病理学会総会学術研究会, 金沢 (WEB), 210.12-14, 2020.
- 5) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の伝播予防と治療法開発の展望. 第 38 回日本神経治療学会学術集会, 東京 (WEB), 10.28-30, 2020.
- 6) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の分類と臨床診断. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋 (現地・WEB), 11.26-28, 2020.
- 7) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋 (現地・WEB), 11.26-28, 2020.

H.知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

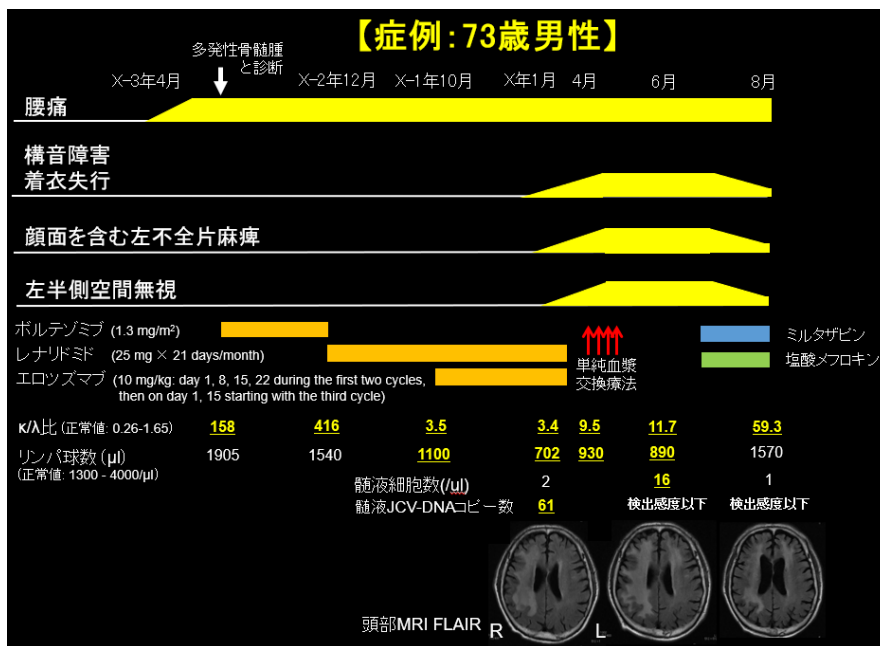


図 1. 本症例の臨床経過

X-3年4月から腰痛を認め、近医にて腰椎圧迫骨折と貧血を指摘された。前医血液内科を受診し、尿中 Bence-Jones 蛋白 (κ型) 陽性、血中 κ/λ 比高値、骨髄検査で形質細胞増加 (26.8%, 正

常値：1.2%未満)、PET-CTで頭蓋骨・腰椎に溶骨病変を認め、多発性骨髄腫と診断された。同年6月よりボルテゾミブ投与を開始したが、血中 κ/λ 比は上昇し、治療反応性が不良であったため、X-2年12月にボルテゾミブをレナリドミドに変更した。血中 κ/λ 比は低下したが、尿中Bence-Jones蛋白は依然残存したため、X-1年10月よりエロツズマブを追加した。ボルテゾミブ投与前のリンパ球数は2000/ μL 前後であったが、化学療法に伴い低下し、500~1200/ μL 程度に減少した。X年1月末より下着を前後反対に履く、しゃべりにくい、左下肢に力が入らない、左指が使いにくいといった症状が出現し、徐々に進行した。X年2月にレナリドミドとエロツズマブを中止したが、症状は進行性に増悪した。同年3月、当科入院時、左片麻痺、構音障害、左半側空間無視、着衣失行を認めた。頭部MRIでは右大脳白質に広範なT2高信号病変を認めた。脳脊髄液中より変異型JCウイルスDNAを認め、definite PML (PML診療ガイドライン2020診断基準)と診断した。レナリドミド及びエロツズマブを被疑薬とする薬剤関連PMLを疑ったが、両薬剤中止後も神経症状は増悪したため、体内に残存する薬剤の除去を目的に単純血漿交換療法(PE)を計4回施行した。PE後より神経症状の進行は抑制され、リンパ球数は徐々に回復した。神経症状が残存したため、メフロキン及びミルタザピンの投与を開始したところ、徐々に症状は改善した。脳脊髄液中の変異型JCウイルスDNAは検出感度以下が持続し、頭部MRIにおける白質病変は徐々に縮小した。

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 分担研究報告書

孤発性ヒトプリオン病患者の剖検時における 頭皮の prion seeding activity の検討

研究分担者：佐藤克也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

研究要旨

Real-time quaking-induced conversion(RT-QUIC)法は、end・point 法を用いプリオンの活性を定量的に評価でき、感染性が推測可能である。50% seeding dose はプリオン病患者の脳組織では、およそ $10^{10}/g$ で、スクレイピー感染動物モデルの感染値に近似している。昨年の本会では孤発性 CJD における seeding activity の全身分布状況を報告した。孤発性プリオン病の剖検時に得られた各臓器での prion seeding activity を評価し報告してきた。今後安全に回収できる生体材料からの prion seeding activity が求められている。孤発性プリオン病患者の患者 7 名の頭皮からの prion seeding activity について検討した。その検討結果より頭皮からの prion seeding activity は 7 名中 7 名検出できた。孤発性プリオン病患者の頭皮は極めて重要な検査の 1 つになる可能性が示唆された。

A.研究目的

1996 年 Hsich らはプリオン病患者の髄液のバイオマーカーとして世界で初めて 14-3-3 蛋白が報告して以来、14-3-3 蛋白は診断基準の 1 つとして利用されてきた。その後プリオン病患者の髄液を利用して多彩なバイオマーカーが報告されてきたが、我々は 2011 年微量の異常プリオン蛋白を検出する方法 (RT-QUIC 法) を開発し、プリオン病の髄液診断法の 1 つとして報告した。

R2~R4 年度の 3 年以内に治験を始めるためには RT-QUIC 法を応用した方法で髄液検査より安全でかつ確定診断に近い新規診断法の開発が求められている。

R2 年度は剖検時に採取した組織（頭皮）からの新規診断法を開発することを本研究の核とし、引続き、R3 年度の前半はこの組織（頭皮）からの新規診断法の確立と R3 年後半は前向き臨床研究の開始を予定している。

B.研究方法

孤発性 CJD 患者から採取した頭皮組織を、RT-QUIC 法で PrP^{Sc} を検出した。

(倫理面への配慮)

患者臓器の摘出と使用は倫理委員会承認のプロトコールに従い家族の同意を得て、病理解剖時に採取した。

C.研究結果

頭皮からの prion seeding activity は 7 名中 7 名検出できた。

D.考察

孤発性プリオン病患者の頭皮は極めて重要な検査の 1 つになる可能性が示唆され、髄液より感度が良い症例が存在する。

E.結論

孤発性プリオン病患者の頭皮は極めて重要な検査の 1 つになる可能性が示唆された。

[参考文献]

なし。

F.健康危険情報

総括研究報告書参照。

G.研究発表

1.論文発表

[雑誌]

- 1) Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B, Collins S, Geschwind MD, Green A, Haïk S, Kovacs GG, Ladogana A, Llorens F, Mead S, Nishida N, Pal S, Parchi P, Pocchiari M, Satoh K, Zanusso G, Zerr I. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol.* 20(3):235-246, 2021.
- 2) Dong TT, Satoh K. The Latest Research on RT-QuIC Assays-A Literature Review. *Pathogens.* 10(3):305, 2021.
- 3) Shimoda W, Murata J, Nakatani A, Satoh K. Concurrent Validity of the ABC Dementia Scale with Other Standard Scales: A New Comprehensive Instrument for Assessing Dementia in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 12:1-11, 2021.
- 4) Honda H, Mori S, Watanabe A, Sasagasako N, Sadashima S, Đông T, Satoh K, Nishida N, Iwaki T. Abnormal prion protein deposits with high seeding activities in the skeletal muscle, femoral nerve, and scalp of an autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology.* doi: 10.1111/neup.12717, 2021.
- 5) Fujita H, Ogaki K, Shiina T, Onuma H, Sakuramoto H, Satoh K, Suzuki K. V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease with cardiac sympathetic nerve denervation masquerading as Parkinson's disease: A case report. *Medicine (Baltimore).* 100(2):e24294, 2021.
- 6) Nakashima A, Moriuchi T, Matsuda D, Hasegawa T, Nakamura J, Anan K, Satoh K, Suzuki T, Higashi T, Sugawara K. Corticospinal excitability during motor imagery is diminished by continuous repetition-induced fatigue. *Neural Regen Res.* 16(6):1031-1036, 2021.
- 7) Nomura T, Iwata I, Naganuma R, Matsushima M, Satoh K, Kitamoto T, Yabe I. A patient with spastic paralysis finally diagnosed as V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease 9 years after onset. *Prion.* 14(1):226-231, 2020.
- 8) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 91(11):1158-1165, 2020.
- 9) Nakagaki T, Ishibashi D, Mori T, Miyazaki Y, Takatsuki H, Tange H, Taguchi Y, Satoh K, Atarashi R, Nishida N. Administration of FK506 from Late Stage of Disease Prolongs Survival of Human Prion-Inoculated Mice. *Neurotherapeutics.* 17(4):1850-1860, 2020.
- 10) 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(1):109-117, 2020.
- 11) Takahashi-Iwata I, Yabe I, Kudo A, Eguchi K, Wakita M, Shirai S, Matsushima M, Toyoshima T, Chiba S, Tanikawa S, Tanaka S, Satoh K, Kitamoto T, Sasaki H. MM2 cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease without progressive dementia and akinetic mutism: A case deviating from current diagnostic criteria. *J Neurol Sci.* 412:116759, 2020.
- 12) 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 Ca²⁺ signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* 525(2):447-454, 2020.
- 13) Fukuda Y, Horie N, Satoh K, Yamaguchi S, Morofuji Y, Hiu T, Izumo T, Hayashi K, Nishida N, Nagata I. Correction to: Intra-Arterial Transplantation of Low-Dose Stem Cells Provides Functional Recovery Without Adverse Effects After Stroke. *Cell Mol Neurobiol.* 40(6):1057, 2020.

学会.名古屋・WEB, 11月26日～28日 (ポスター)

[書籍]

1) 佐藤克也. プリオン病 : Pharma Medica 編, Pharma Medica, 大阪, (株) メディカルレビュー社, 63-68, 2021.

2.学会発表

- 1) 佐藤克也. プリオン病の髄液診断. 日本神経学会, 岡山, 8月31日, 2020. (口頭)
- 2) 佐藤克也. バイオマーカーとしての α シヌクレイン. 日本神経学会, 岡山, 9月2日, 2020. (口頭)
- 3) 佐藤克也. アルツハイマー型認知症患者における食行動とグレリンとの関係. 認知症

4)

H.知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得
該当無し。
- 2.実用新案登録
該当無し。
- 3.その他
該当無し。

表 1. 頭皮から prion seeding activity の検討

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
	AMU3585	AMU3614	AMU3615	AMU3616	AMU3618	AMU3627	AMU3628
性別	女性	男性	女性	女性	女性	男性	男性
発症年齢	80	70	71	72	77	79	72
罹病期間	5	8	10	11	24	33	3
WB type	1	1+2	1	2	V180I pattern	V180I pattern	1
遺伝子変異	-	-	-	-	V180I	V180I	-
コドン 129	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM
CSF	陽性	陽性	陽性	陽性	陰性	陰性	陽性
頭皮	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性

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 分担研究報告書

プリオン病の社会的・法的問題の検討、データベース構築 における法的問題

研究分担者：大平雅之 埼玉医科大学国際医療センター

研究要旨

欧米では多くのブレインバンクが運営されているが、現時点ではブレインバンクを明確に対象とする法制度は本邦に存在しない。そこで、現状ブレインバンクの法的根拠として引用されることの多い死体解剖保存法を含む諸法規に関連する過去の判例を検討し、文献的検討後、必要に応じて法律実務の状況を弁護士等に聞き取りを行った。その結果、ブレインバンクにおける法的検討十分とは言い難い状況である。ブレインバンクの法的根拠として、死体解剖保存法の範疇外でその妥当性を担保する法的解釈を検討すべきである。

A.研究目的

欧米では多くのブレインバンクが運営されているが、現時点ではブレインバンクを明確に対象とする法制度は本邦には存在しない。ブレインバンクの法的安定は、ブレインバンクに依存するデータベース構築の前提として必須であるが、現時点ではブレインバンクを明確に対象とする法制度は本邦に存在せず、ブレインバンクを取り巻く法的環境について明かにする。

B.研究方法

死体解剖保存法を含む既存法規での本邦におけるブレインバンクの解釈の状況を検索、検討し、現行の医事法規下におけるブレインバンクの法的問題点の整理を行った。具体的には死体解剖保存法を含む諸法規に関連する過去の判例を検討し、文献的検討後、必要に応じて法律実務の状況を弁護士等に聞き取りを行った。

（倫理面への配慮）

すでに公開されている裁判例および法学者、弁護士に対する法的争点に対するインタビューによる研究のため、本年度は特段の倫理面への配慮は必要なかった。

C.研究結果

ブレインバンクにおける法的検討は、医学的立場からの検討は不十分である。おおむね死体

解剖保存法の解釈ととらえる立場¹が多いが、一部倫理と法律を連続的にとらえる立場もあった。反対に死体解剖保存法の範疇ではないと考えるのが妥当な解釈であるとする立場²まで、その解釈、適用は一様とは言い難い。死体解剖保存法の外でブレインバンクを把握すべきとの立場では、ブレインバンクの妥当性を担保する具体的な要件を検討すべきとされていた。

D.考察

死体解剖保存法は昭和 24 年に成立した法律であり、現時点でのブレインバンクを前提にした法律ではないことは明らかである。同法を前提とした議論はブレインバンクの実態に沿っているとはいいがたい。現在の議論は他に適切に処理しうる法律がないため、やむを得ずブレインバンクの適法性を合理的に説明するために死体解剖保存法などの既存の法制度の解釈を通じてブレインバンクの妥当性を担保しようとする試みがなされているに過ぎない。今後、医事法専門家も含めて患者および家族の信頼を得るためのブレインバンクの後ろ盾となりうる法的解釈の検討が必要であり、その際には死体解剖保存法の範疇であるか否かを含め、根本的な解釈の検討が必用であると考えられた。

E.結論

ブレインバンクにおける法的検討は十分と

は言い難く、死体解剖保存法の外でブレインバンクの妥当性を担保する要件の検討を含めて、現状および将来的なブレインバンクの運営に適した法的根拠の付与が必要である。

[参考文献]

[雑誌]

- 1) 黒瀬直樹: 病理解剖とブレインバンクについての法倫理的検討. 昭和学士会雑誌 2013; 73: 103-112.
- 2) 辰井聡子: ブレインバンクの実現に向けた法的・倫理的課題. 日本生物学的精神医学会誌 2010; 21: 121-125.

[書籍]

なし

F.健康危険情報

総括研究報告書参照。

G.研究発表

1.論文発表

[雑誌] なし

[書籍] なし

2.学会発表 なし

H.知的財産権の出願・登録状況

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診断のための EIA 法による髄液麻疹抗体価と髄液血清比の検討

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
 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
 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
 研究協力者：知識美奈 公立大学法人福島県立医科大学医学部

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】当科でリバビリン・インターフェロン α 脳室内持続輸注療法を行った SSPE 患者 3 例 (初診時 3 検体、経過中 56 検体) と背景不明群として 1990 年から 2019 年に株式会社エスアールエル (以下、S 社) で同一日に血清と髄液の抗麻疹 IgG (EIA 価) 測定を依頼された 2618 組、5236 検体の髄液血清抗体比を検討した。麻疹抗体価は、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。

【結果】当院で加療した SSPE3 症例 59 組の髄液の麻疹 IgG は全例で EIA 価 10 以上であった。麻疹 IgG の髄液血清比は 0.05 以上が 57/59 組 (96.6%)、0.04 以上が 59/59 組 (100%) であり、中央値は 0.116 (四分位範囲 [IQR] 0.075-0.143) であった。S 社から提供された背景不明群で髄液と血清麻疹 IgG が感度以下の 1667 組 (63.7%) を除外した 951 組 (36.3%) の髄液血清比のヒストグラムは 0.01 以上、0.02 未満にピークを認め、髄液血清比の中央値は 0.012 (IQR 0.007-0.025) であった。当科 SSPE 症例の結果から髄液麻疹 IgG (EIA 価) 10 未満は非 SSPE である可能性が高いことから、EIA 価 10 未満の背景不明群を非 SSPE 群 (906 組) と仮定し、当院 SSPE 群 59 組の髄液血清抗体比と ROC 解析を行ったところ、髄液血清比のカットオフ値は 0.047 (感度 1.0, 特異度 0.908) であり、髄液血清比 0.05 の場合においても感度 0.966、特異度 0.917 であった。

【結論】髄液麻疹 IgG (EIA 価) 10 以上、かつ髄液血清比 0.05 以上が SSPE 診断の基準として妥当であると考えられた。

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¹⁾。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²⁾。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³⁾、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。しかし、以前より測定されていた HI 法で陽性とされていた 4 倍において EIA 法で測定すると中央値が 12 倍、その範囲が 2-32 倍と幅があり、EIA 価の基準値を設定できないのが現状である⁴⁾。

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⁵⁾。「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

当科でリバビリン・インターフェロン α 脳室内持続輸注療法を施行された SSPE 患者 3 例(初診時 3 検体、経過中 56 検体)、コントロール群として、1990 年から 2019 年に株式会社エスアールエル (以下、S 社) に髄液麻疹 IgG(EIA 価) 測定を依頼された患者背景不明な 2618 組、5236 検体の髄液血清抗体比を解析した。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

髄液の麻疹 IgG(EIA 価)は SSPE3 症例いずれも治療前のサンプルで EIA 価 40 以上であり、経過中 56 検体全てで EIA 価 10 以上であった。一方で、背景不明の S 社の検体では麻疹 IgG が EIA 価 0.2 以下にピークのある 8 未満の検体 (2573 検体、98.2%)がほとんどであり、EIA 価 10 以上の検体(45 検体、1.8%)はわずかであった(図 1)。血清の麻疹 IgG のヒストグラムは背景不明群において幅広い分布を示しており、EIA 価 10 以上 20 未満にピークを認めるが、SSPE 症例では全て EIA 価 90 以上であった(図 2)。

麻疹 IgG の髄液血清比については治療前の 3 検体はいずれも髄液血清比 0.07 以上、治療中も合わせると 0.05 以上が 57/59 組 (96.6%)、0.04 以上が 59/59 組 (100%)であり、中央値は 0.116 (四分位範囲[IQR] 0.075-0.143)であった。S 社から提供された背景不明群で髄液と血清麻疹 IgG が感度以下の 1667 組(63.7%)を除外した 951 組 (36.3%)の髄液血清比のヒストグラムは 0.01 以

上、0.02 未満にピークを認め、髄液血清比の中央値は 0.012 (IQR 0.007-0.025)であった(図 3)。

背景不明群を EIA 価 10 未満(906 ペア)と 10 以上(45 ペア)にわけ SSPE 群と合わせ 3 群で髄液血清比を比較検討した。背景不明群の EIA 価 10 未満の群(中央値 0.012, IQR 0.006-0.023)と比較し、10 以上の群(中央値 0.044, IQR 0.030-0.078)の方が有意に髄液血清比高値であった ($p<0.001$)。一方、背景不明の EIA 価 10 以上の群は SSPE 群(中央値 0.116, IQR 0.074-0.145)と比較すると髄液血清比が有意に低値であった ($p=0.039$)(図 4)。これは背景不明群の中には麻疹抗体が血液中から髄液に移行して EIA 価 10 以上を呈した例が存在する可能性が推測された。そこで髄腔内での抗体産生の指標を検討するため、SSPE の髄液麻疹 EIA 価が全てで 10 以上であったことから、背景不明群の EIA 価 10 未満(906 検体)は非 SSPE である可能性が高いと考え、SSPE 群 59 ペアと非 SSPE 群と仮定した 906 ペアで髄液血清比のカットオフ値を制定するための ROC 曲線分析を行った。カットオフ値 0.047 の時に感度特異度が最も高くなり(感度 1.0, 特異度 0.908)、髄液血清比 0.05 の場合においても感度 0.966、特異度 0.917 であった(図 5)。

D. 考察

当科で診断した SSPE 患者 3 症例の治療前 3 組の検体において、いずれも髄液麻疹 IgG の EIA 価は 10 以上であり、髄腔内での抗体産生の指標とされる髄液血清抗体比 0.05 以上であった。リバビリン治療で抗体産生が抑制されたと考えられる経過中においても全ての髄液 EIA 価は 10 以上であり、96.4%で髄液血清比 0.05 以上であった。提供された背景不明な髄液麻疹 IgG (EIA 価)10 以上の症例は少なかった(1.8%)が、SSPE 群より髄液血清比が有意に低値であったことから、血清からの抗体移行により上昇した症例も一定数存在する可能性が考えられた。髄腔内で抗体産生の指標を定めるため、背景不明群の EIA 価 10 未満(906 ペア)を非 SSPE 群と推定し、SSPE 群(59 ペア)と ROC 曲線解析を行うと髄液血清比 0.05 の時に感度 0.966、特異度 0.917 であり、髄液血清比 0.05 は SSPE 診断のカットオフ値としても妥当と考えられた。

E. 結論

「髄液麻疹 IgG (EIA 価) 10 以上、かつ髄液血清比 0.05 以上」が SSPE 診断の基準として妥当であると考えられた。しかし、今回提供されたデータの患者背景が不明であり、SSPE 患者は 3 人と情報が少ないため、さらにデータを集積し、今回提示した SSPE 診断のための基準値が適切であることを今後検証していく予定である。

[参考文献]

[雑誌]

- 1) Rota PA, Rota JS, Goodson JL. Subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 233-4
- 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* 2015; 46: 377-84.
- 3) Kapil A, Broor S, Seth P. Prevalence of SSPE: a serological study. *Indian Pediatr* 1992; 29: 731-4.
- 4) 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.* 2020; 62: 920-925
- 5) Nahmias AJ, Whitely RJ, Visintine AN, Takei Y, Alford CA Jr. Herpes simplex virus encephalitis: laboratory evaluations and their diagnostic significance. *J Infect Dis* 1982; 145: 829-36.

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) 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.* 2020 Aug; 62: 920-925
- 2) Hashimoto K, Hosoya M. Advances in Antiviral Therapy for Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Molecules.* 2021; 26:427.

[書籍] なし。

2. 学会発表

- 1) 久米庸平, 橋本浩一, 前田創, 佐藤晶論, 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎における EIA 法による髄液麻疹抗体価と髄液血清抗体比の検討. 第 61 回日本臨床ウイルス学会総会・学術大会, 新潟(オンライン開催), 2020 年 10 月 3-4 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

図 1 髄液の麻疹 IgG 抗体 (EIA 価) の分布

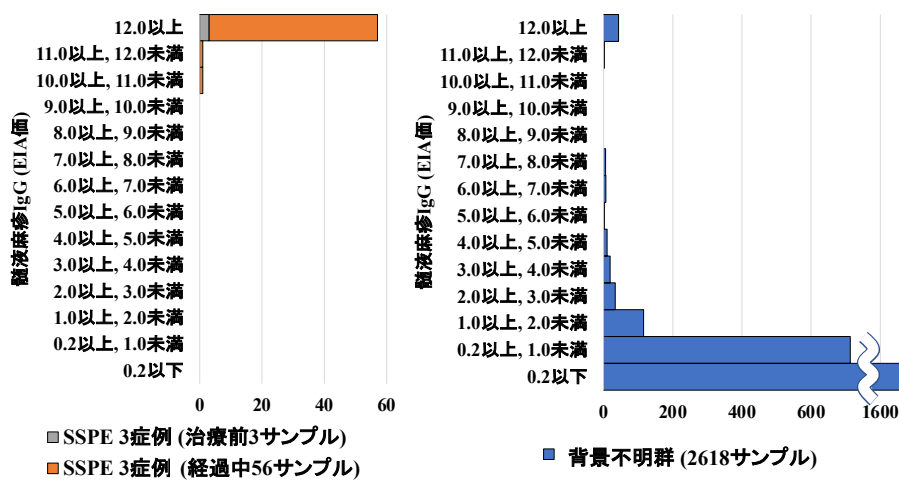


図 2 血清の麻疹 IgG 抗体 (EIA 価) の分布

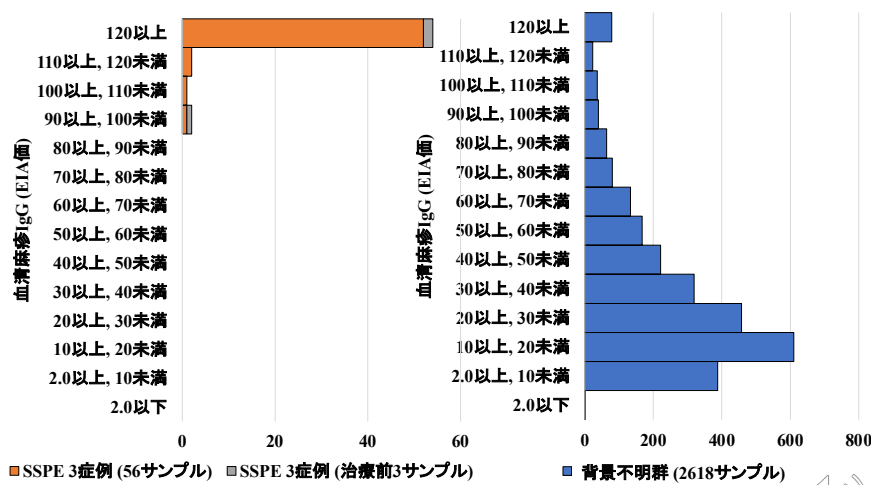


図 3 麻疹 IgG 抗体(EIA 価)髄液血清比の分布

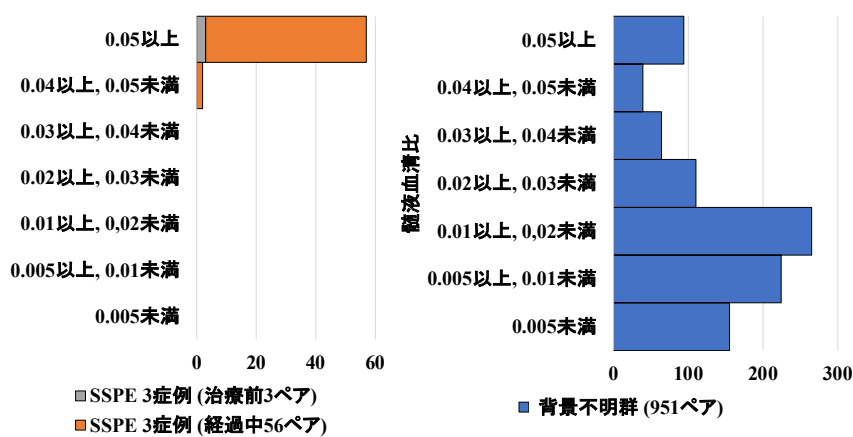


図 4 抗麻疹抗体における髄液血清比の比較

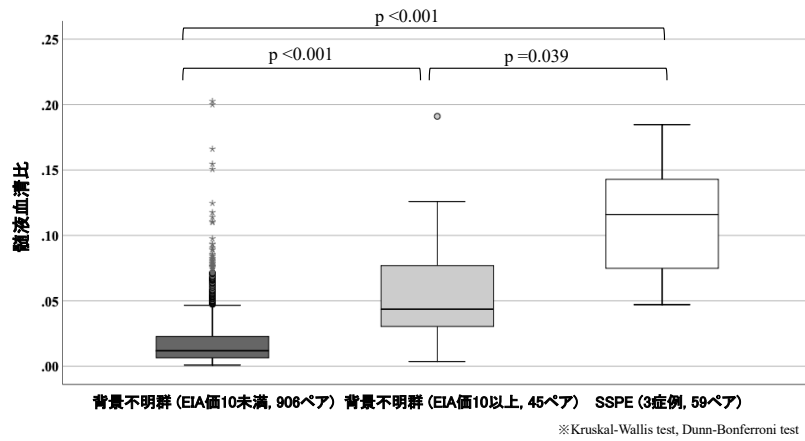
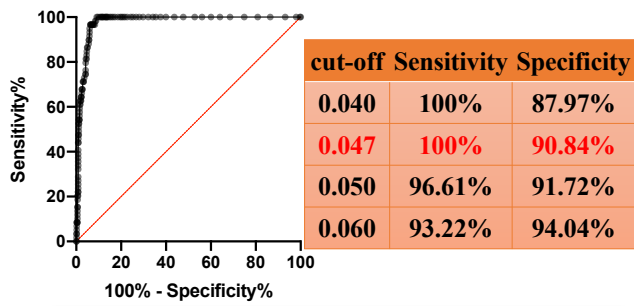


図 5 ROC 曲線分析を用いた髄液血清比のカットオフ値の検討



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 分担研究報告書

亜急性硬化性全脳炎の補助的バイオマーカーの比較検討

研究分担者：長谷川俊史 山口大学大学院医学系研究科
 研究協力者：松重武志 山口大学大学院医学系研究科
 研究協力者：井上裕文 山口大学大学院医学系研究科
 研究協力者：市山高志 鼓ヶ浦こども医療福祉センター
 研究協力者：Banu Anlar Hacettepe University, Faculty of Medicine

研究要旨

亜急性硬化性全脳炎診療ガイドライン 2020 では診断基準の項目に髄液麻疹抗体価上昇が挙げられているが、基準値が設定されていない。また検査法は EIA 法や PA 法が推奨されているが、検査法や検査キットにより単位が異なる、境界域抗体価症例の存在などの問題点がある。

本研究ではグリア活性化マーカーの一つとして報告されている YKL-40 を亜急性硬化性全脳炎患者の髄液検体で測定した。また当教室で過去に測定した髄液バイオマーカーについて、亜急性硬化性全脳炎の鑑別や経過観察における有用について検討した。診断時の YKL-40 濃度は対照群に比して有意に高値だった ($p < 0.0001$)。ROC 曲線では AUC 1.0 で対照群と完全に区別できた。他のバイオマーカーは pNF-H ($p < 0.0001$, AUC 0.97), sTNFR1 ($p < 0.0001$, AUC 0.88), キノリン酸 ($p < 0.0001$, AUC 0.87), MAP2 ($p = 0.0073$, AUC 0.79), SBDP145 ($p = 0.13$, AUC 0.72) だった。また継時的評価では NDI score が 90%を超えるまでに YKL-40 はほぼ直線状に 10 倍以上まで上昇し、以後低下した。キノリン酸, pNF-H は段階的に上昇し, MAP2 は上下を繰り返しながら全体的には低下, 麻疹 IgG は一旦上昇してベースラインへもどり陽性が持続した。

SSPE の診断において髄液麻疹抗体価が境界域の症例に対し、感度の良好な YKL-40 や pNF-H を追加で測定することにより、SSPE と他の疾患を鑑別可能と考えられた。しかし治療効果判定に用いるためにはデータが不足しており、さらなる検討が必要である。

A. 研究目的

2020 年に改定された「亜急性硬化性全脳炎 (Subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) 診療ガイドライン 2020」では診断基準の項目に髄液麻疹抗体価の上昇が挙げられているが、基準値が設定されていない。また検査法においても酵素抗体法 (Enzyme Immunoassay: EIA) やゼラチン粒子凝集法 (particle agglutination: PA) が推奨されているが、検査法や検査キットにより単位が異なる、境界域抗体価症例が存在するなどの問題点がある。

昨年度分担者らは欧米で頻用されている髄液および血清の麻疹特異的 IgG, 総 IgG, アルブミンを用いた計算式による relative CSF/serum

quotient (CSQ_{rel}) の SSPE 診断の正診率について報告した。 CSQ_{rel} は検査法によらず、基準値 (> 1.5 : 陽性) が設定されていること、理論的に髄液特異的産生を示すことなどから、診断法の改善につながることを期待したが、実際には感度未満の際に計算式に当てはめられず、境界域抗体価症例の鑑別の精度の向上にはつながらなかった。

今年度はグリア活性化マーカーに着目し、その一つとして報告されている YKL-40 を SSPE 患者の髄液検体で測定した。

B. 研究方法

グリア活性化マーカーの一つとして報告され

ている YKL-40 を亜急性硬化性全脳炎患者の髄液検体で測定した。また過去に測定した髄液バイオマーカーについて、SSPE の鑑別や経過観察における有用性について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では研究協力者の Hacettepe 大学 Banu Anlar 教授が患者及び家族から同意を得た上で、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。

C. 研究結果

SSPE 診断時の髄液中 YKL-40 濃度 (中央値 227.0 ng/mL, 102.3-496.5 ng/mL) は、対照群 (中央値 23.6 ng/mL, 11.7-59.2 ng/mL) に比して有意に高値であった ($p < 0.0001$) (図 1)。他のバイオマーカーは phosphorylated neurofilament H (pNF-H) ($p < 0.0001$, AUC 0.97) (図 2), soluble tumor necrosis receptor 1 (sTNFR1) ($p < 0.0001$, AUC 0.88), キノリン酸 ($p < 0.0001$, AUC 0.87) (図 3), microtubule-associated protein 2 (MAP2) ($p = 0.0073$, AUC 0.79), alpha II-spectrin breakdown product (SBDP145) ($p = 0.13$, AUC 0.72) だった [1,2]。YKL-40 の ROC 曲線では AUC 1.0 で、SSPE 群と対照群とを完全に区別することができた (図 4)。また継時的評価では、neurological disability index (NDI) score が 90%を超えるまでに YKL-40 はほぼ直線状に 10 倍以上まで上昇し、以後低下した。キノリン酸、pNF-H は段階的に上昇し、MAP2 は上下を繰り返しながら全体的には低下、髄液麻疹抗体価は一旦上昇してベースラインへもどり陽性が持続した。ただし YKL-40 以外は NDI score 90%到達以降は測定できていない。

D. 考察

亜急性硬化性全脳炎の診断において髄液麻疹抗体価は重要であるが、境界域症例の鑑別は苦慮する。

本研究で着目した YKL-40 は Human Chitinase 3-like 1 (CHI3L1), Chondrex, Cartilage glycoprotein 39 (HCGP39) の別名がある。Glycosyl hydrolase family 18 に属する細胞外一本鎖糖蛋白で、Chitin (菌の細胞壁や節足動物の外骨格を形成する成分) を分解する Chitinase に類

似する。発現細胞は単球、マクロファージ、内皮細胞、軟骨細胞等の多くの細胞で発現している。生理学的機能は十分解明されていないが、炎症、組織リモデリング、アポトーシス、細胞成長、血管新生等様々な生理過程を調節することが示唆されている。

pNF-H は神経細胞特異的に分布している細胞骨格蛋白で、神経傷害をきたす種々の疾患において髄液中濃度の上昇が報告され、神経傷害の程度や予後を反映するバイオマーカーと報告されている。

髄液麻疹抗体価が境界域の症例において髄液中 YKL-40 及び pNF-H 濃度を追加測定することにより、SSPE と他の疾患を鑑別できる可能性はあると考えた。

E. 結論

SSPE の診断において髄液麻疹抗体価が境界域の症例に対し、感度の良好な YKL-40 や pNF-H を追加で測定することにより、SSPE と他の疾患を鑑別可能と考えられた。しかし治療効果判定に用いるためにはデータが不足しており、さらなる検討が必要である。

[参考文献]

[雑誌]

1. Matsushige T, Ichiyama T, Anlar B, Tohyama J, Nomura K, Yamashita Y, Furukawa S. CSF neurofilament and soluble TNF receptor 1 levels in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol.* 2008 Dec 15;205(1-2):155-9.
2. 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.* 2020 Feb 15;339:577088.

[書籍]

なし

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G.研究発表

1.論文発表

[雑誌]

- 1) 松重武志, 長谷川俊史. 亜急性硬化性全脳炎の病態, 診断と治療. 医学のあゆみ, 脳・神経系の感染症 -診断と治療の最前線. 277: 83-87, 2021 (印刷中)

[書籍]

なし.

2.学会発表

なし.

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし.

2.実用新案登録

なし.

3.その他

なし.

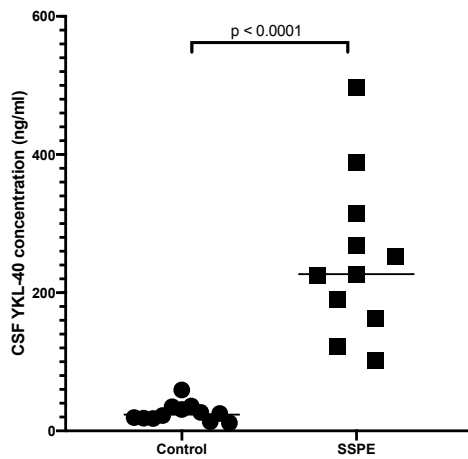


図 1 髄液中 YKL-40 濃度

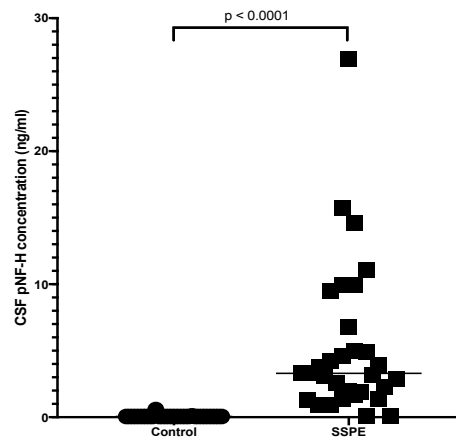


図 2 髄液中 pNF-H 濃度

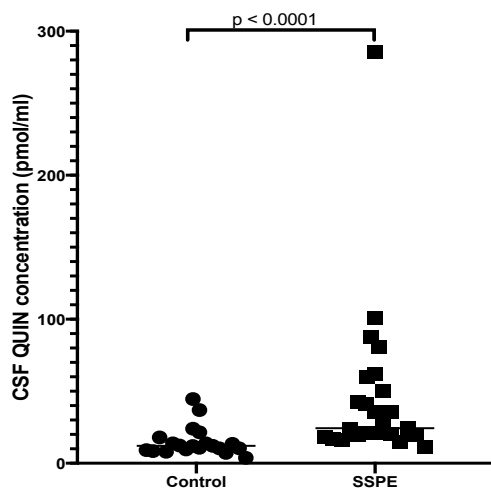


図 3 髄液中キノリン酸濃度

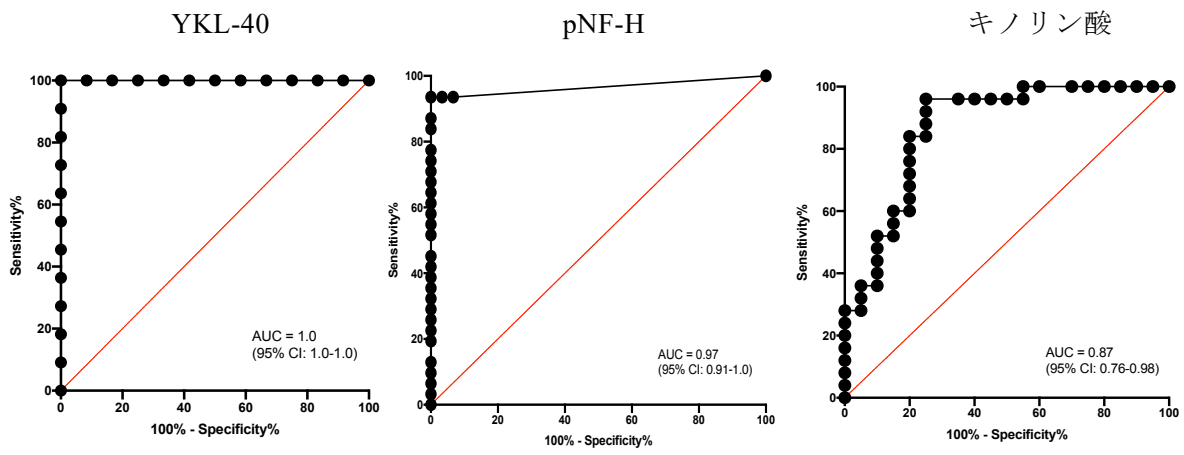


図 4 髄液中 YKL-40, pNF-H, 及びキノリン酸濃度による ROC 曲線

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 分担研究報告書

インターフェロン α およびリバビリン脳室内投与を継続した 亜急性硬化性全脳炎の男児

研究分担者：酒井康成	九州大学
研究協力者：園田有里	九州大学
研究協力者：實藤雅文	九州大学
研究協力者：鳥巢浩幸	福岡歯科大学
研究協力者：吉良龍太郎	福岡市立こども病院
研究協力者：迎 伸孝	九州大学
研究協力者：楠原浩一	産業医科大学
研究協力者：大賀正一	九州大学

研究要旨

亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis, SSPE)は、遅発性麻疹ウイルス感染症である。発症後、致命的な経過をたどることが知られ、有効な治療は確立されていない。本課題では、抗ウイルス療法が有効と考えられた 1 例を報告する。症例は、10 歳時に SSPE (Jabbour II 期)と診断された。オンマヤ・リザーバー留置後、インターフェロン α およびリバビリンの定期脳室内投与を開始された。またイノシンプラノベクスおよび抗てんかん薬の内服を併用した。以後 10 年間、抗ウイルス薬投与にともなう合併症および病期の進行なし。全エクソーム解析で有力な疾患候補遺伝子なし。発症時および経過中、リンパ球分画に異常なし。本症例より、抗ウイルス薬の脳室内投与法は、一部の SSPE 罹患児に効果を示す可能性が示唆された。SSPE の発症および予後に関与する宿主因子の前向き調査が必要である。

A.研究目的

亜急性硬化性全脳炎(SSPE)は、遅発性麻疹ウイルス(MeV)感染症である¹。SSPE の発症には、MeV ゲノム変異と宿主防御因子の両者が関与する²。発症後、致命的な経過をたどることが知られ、有効な治療法は確立されていない^{3,4}。今回、インターフェロン α およびリバビリンの定期脳室内投与により良好な経過をたどる症例において、免疫学的プロファイルおよび免疫・自己炎症性疾患に関連するエクソーム解析を行い、SSPE の発症および予後に関与する宿主因子を調査した。

B.研究方法

フローサイトメトリー(FCM)を用いてリンパ球サブセット解析を行った。リンパ球サブセッ

ト解析には、t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding (t-SNE)解析を用いた。また、症例において SSPE 感受性遺伝子解析、免疫・自己炎症性疾患に関連するエクソーム解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究および治療を行うにあたり、九州大学臨床研究倫理委員会ガイドラインに従い、施設による承認を受けたプロトコル(461-04)に従った。本人と両親に、文書を用いて説明し、同意をいただいた上で遺伝的解析を実施した。

C.研究結果

症例：発症時、10 歳男児。1 歳時、定期予防接種前に麻疹に罹患した。受診 2 か月前より会話が減り、急に怒るようになった。数日前より四

肢・体幹のびくつきと転倒を認めるようになった。当科入院時、従命可能だが、見当識障害と記憶障害を認めた。血液検査では麻疹抗体価の上昇を認め、髄液検査では IgG インデックスの上昇を認めた。脳波検査では同期性を示す全般性のでんかん放電を認めた。Jabbour 分類 II 期の SSPE と診断した。オンマヤ・リザーバーを留置し、インターフェロン α およびリバビリンの定期脳室内投与を開始した。イノシンプラノベクスおよび抗てんかん薬の内服を併用した。ミオクローヌス発作、全身性強直間代発作は改善し、IgG インデックスは経年的に低下した。病期の進行なし。抗ウイルス薬の強い副作用は認めない。23 歳現在、頭部 MRI で脳萎縮の進行はわずかである。

FCM：症例とコントロールにおいて、T 細胞 B 細胞分画に有意な差はなかった。そのなかで Th17 に注目したサブセット解析を行った。コントロールと比較して症例の Th17 細胞は有意に高いことが示された。

コントロールの中でも、健常コントロールと本患者をふくめた神経炎症疾患患者の Th17 細胞の割合を比較すると、神経炎症性疾患患者群では、Th17 細胞の割合が高い傾向にあった。

エクソーム解析：過去に報告されている SSPE 感受性遺伝子に関して、リスクアレルを一部認めた^{4,5}。原発性免疫不全症パネルに病原性バリエーションは認めなかった。

D. 考察

IFN α およびリバビリンの脳室内投与を継続した SSPE 男児を経験した。抗ウイルス薬の脳室内投与法は、SSPE 発症後早期に導入・継続すると効果を示す可能性が示唆された^{5,6}。

E. 結論

SSPE 発症・治療予後に関連する遺伝的因子および免疫学的プロファイルに関する情報蓄積が必要である。

[参考文献]

- 1) Mekki M, Eley B, Hardie D, Wilmshurst JM. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical phenotype, epidemiology, and preventive interventions. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61:1139-44.
- 2) Nguyen MD, Julien JP, Rivest S. Innate immunity: the missing link in neuroprotection and neurodegeneration? *Nat Rev Neurosci*. 2002;3:216-27.
- 3) Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*. 2008;28:454-67.
- 4) Torisu H, Kusuhara K, Kira R, Bassuny WM, Sakai Y, Sanefuji M, et al. Functional MxA promoter polymorphism associated with subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology*. 2004;62:457-60.
- 5) Uygun DFK, Uygun V, Burgucu D, Ekinci NC, Sallakci N, Filiz S, et al. Role of the Th1 and Th17 Pathway in Subacute Sclerosing Panencephalitis. *J Child Neurol*. 2019;34:815-9.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

[雑誌] なし

[書籍] なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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 分担研究報告書

亜急性硬化性全脳炎の患者レジストリ作成に関する研究

研究分担者：野村恵子 熊本大学病院小児科

研究要旨

亜急性硬化性全脳炎（Subacute Sclerosing Panencephalitis ; SSPE）は希少疾患であり、特に MR ワクチンが 2 回接種の形で導入されて以後は殆ど新規発症がみられていない。そのため、SSPE の実態把握は困難を要する。そこで、患者レジストリを作成し、新規患者のみならず、療養中の患者についても登録することで、SSPE の全容を把握することに努めたい。今回は、患者レジストリへの登録申請の呼びかけを行うために、SSPE を診療していると考えられる医療機関や施設を一覧としてまとめた。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎（Subacute Sclerosing Panencephalitis ; SSPE）は、その多くが麻疹罹患後に麻疹ウイルスの変異した SSPE ウイルスが脳神経細胞内に長期にとどまることによって発症する遅発性ウイルス感染症で、非常に予後不良な疾患である。また健常児が後天的に障害を来し、生命予後も不良のため、患者家族にとっても非常に厳しい疾患である。

2007 年に麻疹と風疹の混合ワクチンである MR ワクチンが 2 回の定期接種となってからは、年間麻疹累計報告数は、2008 年の 11012 例の後、2009 年以降は 13～744 例と減少して推移している。これに伴い、SSPE に対しリバビリン治療を開始した患者の年間累計数は、当研究班で把握しているもので、2008 年～2015 年が 1 例、2016 年以降は 0 例が続いている。そのため、SSPE の罹患率や症状経過、治療歴などの情報収集は年々困難になっている状況にあると言える。

そこで、SSPE 診療ガイドラインを改訂するにあたって、希少疾患で新規発症例の少ない SSPE の全容を把握するためには、患者レジストリを作成し、申請登録された患者情報を解析することが必要と考えられる。そのため、SSPE 患者レジストリ作成とその実用化に向けて原案を作成する。

B. 研究方法

SSPE の患者レジストリ作成のためには、登録用紙や同意書などの必要書類の作成、周知対象施設の選定、SSPE の患者レジストリに関する周知のためのホームページの立ち上げと管理、その後は、実際に申請登録ができる様なホームページの立ち上げと管理、そして登録されたデータの匿名化と管理、解析などが必要と考えられる。

（倫理面への配慮）

亜急性硬化性全脳炎の患者レジストリにおいては、患者家族からの登録申請を受け付け、登録申請の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

昨年度までに、登録申請書類と同意書の作成を行い、今年度は SSPE の診療を行っている可能性のある医療機関や施設を周知対象施設として選定し、一覧を作成した。

D. 考察

今後、SSPE 患者レジストリを実用化するためには、当研究班での承認と、個人情報を保護できる様なホームページの作成とその管理が必要となってくると考えられるが、そのために

は費用も必要であり、準備には時間を要すと考えられる。それまでの期間、書類媒体での申請登録を検討する必要があると考えられる。

E. 結論

電子媒体での申請登録を行うには、管理するホームページについて十分なセキュリティーが必要であり、そのためには費用も必要である。SSPE の全容把握のためには、まずは紙媒体での申請登録を検討する必要があると考えられ、まずは SSPE の患者レジストリについて周知を行うホームページの作成を行っていききたい。

[参考文献]

[雑誌]

- 1) 野村恵子. 亜急性硬化性全脳炎. *雑誌名生体の科学* 71(5):418-419, 2020.

[書籍]

なし

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) 野村恵子. 亜急性硬化性全脳炎. *生体の科学* 71(5):418-419, 2020.

[書籍]

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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 分担研究報告書

SSPE に関する疫学調査

研究分担者：花岡 義行 岡山大学病院

研究要旨

SSPE の新規発症や長期罹患に伴う病像変化を明らかにすることは重要であり、これまでも疫学調査という形で行われてきた。今年度からは新たな調査票を用い、対象施設に重症心身障害者施設を加えるなど改定を加えた。これらの改定によりこれまで以上に患者や病像が明らかになることが期待できる。

A. 研究目的

国外から持ち込まれた麻疹が国内で流行するケースが後を絶たず、今後も SSPE の新規発症には注意が必要である。一方、罹病期間の長期化に伴う症状の変化やそれに伴う問題を把握することも重要である。疫学調査により SSPE の新規発症や長期罹患に伴う病像変化などを明らかにする。

B. 研究方法

SSPE 患者が通院または入院・入所しうる病院や施設に対して患者の有無についての調査票を郵送する（一時調査）。患者が確認された施設に対しては詳細な調査票を郵送し、詳細な状態把握に努める（二次調査）。

（倫理面への配慮）

疫学調査は患者もしくは患者家族の同意を前提に進めていく。個人情報については、匿名化にするなど細心の注意を払って取り扱う。また、調査内容を取り扱う研究施設においては、施設内の倫理委員会の承認を得た上で行っていく予定である。

C. 研究結果

調査を行う施設の選定および二次調査で使用する調査票の作成を行った。今年度は本研究の初年度でもあり、調査票の郵送は出来ておらず、症例数や病状など具体的な情報収集には至っていない。

D. 考察

これまでと同様の手法で調査を進めていくが、調査票の未回収への対応には課題が残る。指定難病や小児慢性特定疾患の申請状況などからも情報収集を行うことが望ましいと考える。一方、今年度からは重症心身障害者施設を調査対象に加えるため、これまで把握していなかった症例が新たに加わる可能性がある。

E. 結論

現時点では SSPE に関する調査結果は出ていないが、今年度作成した調査票を用いて具体的な調査結果が出ることを期待できる。

[参考文献]

なし

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

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

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 分担研究報告書

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）患者に関する疫学調査

研究分担者：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

研究要旨

SSPE 患者のサーベイランスの調査を行い、SSPE の新規の発症状況を把握する。また、全 SSPE 症例の現在の状況（ADL、治療）を調査し、SSPE 長期生存症例の実態と問題点を明らかにする。現在までに試みられている治療法（イソプリノシン、インターフェロン、リバビリン等）の効果も検証する。

A.研究目的

SSPE の全国疫学調査を行い、SSPE の新規発症と生存例の実態を明らかにして SSPE 診療ガイドラインの策定・改訂をすすめる。

B.研究方法

郵送による疫学調査（1次と2次）。今回は調査対象を医療機関だけでなく、重症心身障害者施設も含める予定である。

（倫理面への配慮）

匿名化し、個人情報に配慮する。なお、疫学調査にあたり倫理委員会に申請し、承認を得る。

C.研究結果

SSPE患者の疫学調査に使用する2次調査票の作成を行った。SSPE診療ガイドラインの策定・改訂のための検討を行った。

D.考察

2017年の疫学調査ではSSPEの新規発症状況は2016年以後にはなかった。麻疹ワクチンの普及の効果と思われる。一方、長期生存患者は治療法（イソプリノシン、インターフェロン等）の進歩により生存可能となった。しかし、生存例の多くは臨床病気分類Ⅳ期が占め、寝たきり状態で医療的ケアを要していることが判明し、今後の課題と考えられる。今

回の疫学調査ではその後の変化を確認し、診療ガイドラインの策定・改訂をすすめる。

E.結論

SSPE患者の新規発症状況と生存例の実態が把握するために疫学調査の準備（調査票の作成）を行った。

F.健康危険情報

特に報告すべき事項はない。

G.研究発表

1.論文発表

本年度の論文発表はない

2.学会発表

本年度の学会発表はない

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

研究分担者：大阪母子医療センター・小児神経科 鈴木保宏

SSPEサーベイランス2018

で分かった点

- 新規発症は1例/年で減少傾向はある
- 生存例は20歳を超えている
- 長期生存例の多くは生活に介護が必要となり、医療的ケアを要している

SSPEサーベイランス2018

で不明な点

- 死亡症例はどれくらいか？
- 生存症例は今回の調査対象範囲からもれている可能性はないか

- 移行先として重症心身障害者を調査
- (患者数と実態)
- 死亡症例の調査 (患者会)
- 新規発症症例 (小児慢性特定疾病)
- 患者登録？

解 説

1. 同じ調査方法で行ったSSPEサーベイランス2012と2018を比較した
2. 新規発症例数は減っている。一方、
3. 多くの症例は20歳を過ぎ、介護・医療的ケアが必要な状態で生存している。
4. 調査では長期生存例の人数も減少しているが、その実態は不明である。今後、重症心身障害者施設を対象を広げて調査を行う。

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 分担研究報告書

麻疹排除前後の SSPE モニタリング 及び病態解明の一環としての SSPE 発症割合の検討

研究分担者：砂川富正 国立感染症研究所感染症疫学センター
 研究協力者：小林祐介 国立感染症研究所感染症疫学センター
 研究協力者：高橋琢理 国立感染症研究所感染症疫学センター
 研究協力者：駒瀬勝啓 国立感染症研究所感染症疫学センター
 研究協力者：神谷 元 国立感染症研究所感染症疫学センター

研究要旨

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。令和 2 年度は、特定疾患治療研究事業における個人票データの入手困難、物理的な SSPE 患者掘り起こしの作業困難も相まって、能動・受動両方の情報収集を十分に行えなかった。

A.研究目的

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。

B.研究方法

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。大規模な麻疹流行を幾度となく経験し、多自治体に比べても SSPE 発症が非常に多いことが示唆されている沖縄において SSPE 発症割合の検討を人口

ベースで行った。

（倫理面への配慮）

麻疹患者受診者推計及び SSPE 発症に関する調査としては国立感染症研究所内における倫理審査委員会にて承認されて分析を行ってきた（受付番号 650）。今後の研究内容の更新に伴う倫理審査を予定している。現時点までに得られている情報には個人情報含まれず、倫理面での問題はないが、情報の取り扱いには厳重に注意する。

C.研究結果

SSPE は 2001 年度からの特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票（以下、個人票）について、2003 年度以降分に絞って SSPE の疫学・臨床情報等を把握し、特に新規発生を監視してきた。2019 年度より申請方式の変更以降、十分な情報が得られていない。沖縄県内で把握出来ている SSPE 患者（1994～2005 年発症）15 名について、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）と分析され国内の従来推定より多い。現在、未診断

症例に関する積極的症例探査中である。

D. 考察

大きな麻疹流行を幾度となく経験してきた沖縄県内における SSPE 患者掘り起こし調査について、新型コロナウイルス感染症への対応のために予定通り行えていない。一部疑い患者について臨床情報の確認を行ったが亜急性の経過ではなかったことから、検査の実施を見送った。特定疾患治療研究事業における個人票データ入手困難も相まって、能動・受動両方の情報収集が困難となっており、文献的な情報収集を行うに留まった。令和 2 年度については麻疹感染・流行が SSPE 発症に与える影響を明らかにするための基礎調査は実施不十分であった。今後、診断基準・重症度分類を含む診療ガイドラインに寄与する新規発生や発症割合の情報を積極的に確立し、本疾患に対する医療水準の向上が寄与したい。

E. 結論

特定疾患治療研究事業における個人票データの入手困難、物理的な SSPE 患者掘り起こし

の作業困難も相まって、能動・受動両方の情報収集を十分に行えなかった。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

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 分担研究報告書

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

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

研究要旨

進行性多巣性白質脳症（PML）は JC ウイルス（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（2007 年 4 月）より定量的リアルタイム PCR 検査による医療機関への診療支援を介して、PML の実験室サーベイランスを行っている。平成 19 年度から令和 2 年度（12 月現在）までに合計 2555 件の検査を実施し、329 名の CSF-JCV 陽性者を確認した。また、令和元年度に引き続いて JCV を標的とした高感度 PCR 検査と変異解析、ならびに本研究班の PML サーベイランス委員会における PML 疑い症例登録の橋渡しを継続した。令和 2 年 1 月から 12 月までに医療機関から依頼された CSF-JCV 検査の実績および患者データを集計し、国内における PML の動向を解析した。同期間において当検査を実施した被検者 137 名のうち、31 名が CSF-JCV 陽性を呈した。同検査における陽性者のうち、血液疾患、HIV 感染症、自己免疫疾患、その他の基礎疾患を有した患者が、それぞれ 7 名、4 名、11 名、9 名であった。また、血液疾患においては悪性リンパ腫が、自己免疫疾患においては全身性エリテマトーデスが多くを占めた。加えて、免疫調節薬等の投与を受けた多発性骨髄腫患者、ならびに疾患修飾薬による治療を受けた多発性硬化症患者において CSF-JCV 陽性例が認められた。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る。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML）は、末梢組織に無症候性に持続感染している JC ウイルス（JCV）が T 細胞性免疫の低下等に伴って再活性化し、脳内のオリゴデンドロサイトにおいて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を背景と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。しかしながら、PML は希な疾患である上に、治療薬の副作用等を除いてその発生を行政に報告する義務がないため、アンケート等に基づく全国規模の発生動向調査を継続することは困難である。特異性および侵襲性の点から、PML の診断に

は脳脊髄液（CSF）を用いた JCV ゲノム DNA の PCR 検査が一般的な検査手法となっている。この点に着目し、本研究は「医療機関における CSF-JCV の検査支援を介して、日本国内における PML の動向およびその背景を把握すること」を目的としている。また、研究分担者らは、平成 28 年度より、承諾を得た上で検査依頼者（主治医）の情報を PML サーベイランス委員会に転送し、委員会の専門家による詳細な症例分析のための前線を担当している。

令和 2 年度における本研究では、前年度までと同様の実験室サーベイランスを継続するとともに、CSF-JCV 陽性者の臨床情報から国内の PML に関する最新の動向およびその背景を解析した。

B.研究方法

1) CSF-JCV を標的とした PCR 検査

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。また、陽性検体中のJCVを対象としてマルチプレックスPCRによる調節領域のタイピング、あるいはウイルスゲノム(調節領域もしくは全長)のクローニングとシーケンシングを実施し、検出されたウイルスがPMLに特徴的な変異を有するプロトタイプであることを確認した。

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(本研究班および国立感染症研究所)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。輸送キットに梱包され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には、本研究班におけるPMLサーベイランス(PML疑い症例の登録)について説明し、あらかじめ承諾を得た後で主治医の連絡先をPMLサーベイランス委員会に転送した。

(倫理面への配慮)

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

C.研究結果

1) 検査実績

平成19年4月から令和2年12月現在までに、2555件のCSF中JCVのPCR検査を実施した。被検者1858名のうち329名のCSFにおいてJCV-DNAを検出した。また、平成28年4月より、あらかじめ承諾を得た上で検査依頼者の連絡先をPMLサーベイランス委員会に転送している。登録開始から令和2年12月現在までに約480件(令和2年は135件)の主治医の情報を同委員会に転送し、研究班におけるPMLサーベイランスの起点となった。令和2年1月から12月までの1年間においては、200件の検査を実施し、57検体(初回検査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。同期間において検査を実施した被検者137名のうち、31名がCSF-JCV陽性を呈し、新規陽性者として確認された。また、11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、当研究所での検査と同様に全例が陽性と判定された。

2) CSF-JCV陽性者の基礎疾患

令和2年1月から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31名の臨床情報を解析した。当検査において、男性14名(中央値60.5歳)および女性17名(中央値68歳)が陽性を呈した。陽性者31名の基礎疾患の内訳は、①血液腫瘍系疾患7名(悪性リンパ腫6名、多発性骨髄腫1名)、②HIV感染症4名(ART施行前1名、ART施行後3名)、③自己免疫疾患11名(全身性エリテマトーデス5名、シェーグレン症候群1名、関節リウマチ1名、抗MDA5抗体陽性無筋症性皮膚筋炎1名、自己免疫性肝炎1名、好酸球性多発血管炎性肉芽腫1名、多発性硬化症1名)、④その他9名(サルコイドーシス2名、腎移植2名、原発性複合型免疫不全症1名、慢性腎不全1名、不明3名)であった。

3) 令和2年度における特記事項

悪性リンパ腫を有したCSF-JCV陽性者6名に施行されていた化学療法は、R-CHOP療法、ベンダムスチン・リツキシマブ併用療法、およびオビヌツズマブ・ベンダムスチン併用療法等であり、同一の薬剤の組み合わせは認められなかった。また、遺伝子を改変したT細胞を用いたCAR-T(カーティール)療法を受けた58歳の男性患者1名がCSF-JCV陽性を呈した。基礎疾患とし

て多発性骨髄腫もしくは多発性硬化症を有した陽性者は、それぞれ免疫調節薬（エロツヅマブ、ポマリドミド等）もしくは疾患修飾薬（フィンゴリモド）による治療を受けていた。明らかな基礎疾患が認められなかった陽性者3名は、80歳以上の女性という共通点を有した。

D. 考察

CSF-JCV 検査の支援を介した PML 疑い患者の実験室サーベイランスは、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。加えて、当検査は PML 疑い症例の発生を可能な限り早い段階で研究班に伝達するための前線として機能している。

令和2年度の本実験室サーベイランスにおいては、新型コロナウイルス感染症の拡大および医療機関の負荷の増大に伴う検査依頼数の激減が懸念された。前年（平成31年1月から令和元年12月）と比較した場合、令和2年における被検者数は20名、陽性者数は11名少なかった。とりわけ、第一次緊急事態宣言が発令された4月から5月の検査依頼数の落ち込みが大きかったが、その後の約半年において回復傾向が認められ、現在では例年通りのペースに戻りつつある。しかしながら、新型コロナウイルス感染症の動向によっては再び検査依頼数が減少する可能性があることから、より簡便に検査を依頼し、検体を発送するためのシステムの改良に着手している。

令和2年における CSF-JCV 陽性者の特徴としては、血液腫瘍系疾患を有した患者7名のうち6名が悪性リンパ腫を有していたことが挙げられる。患者の治療歴について確認したところ、それぞれの症例に共通する化学療法は認められなかった。また、昨年度にかけてエロツヅマブやポマリドミドといった免疫調節薬を投与された多発性骨髄腫患者における CSF-JCV 陽性者が増加傾向にあったが、令和2年における陽性者は1名であり、明らかな増加は観察されなかった。

自己免疫疾患を有した CSF-JCV 陽性者 11 名

のうち、約半数（5名）は SLE およびその治療を背景として PML を発症したことが推察された。SLE を有した陽性者5名のうち3名はプレドニゾロンのみを投与されており、他の2名はタクロリムスあるいはミコフェノール酸モフェチルによる治療を受けていた。このことから、SLE を背景とした PML において、特定の治療薬が JCV の再活性化を促しているわけではないことが示唆された。また、フィンゴリモドの投与を受けた多発性硬化症患者における PML については、平成28年から日本国内で4名が確認され、その後は CSF-JCV 陽性者が認められない状況が続いていた。今年度においては、フィンゴリモドの投与を受けた多発性硬化症患者1名が CSF-JCV 陽性を呈し、PML と診断された。医薬品安全性監視の観点から、今後も同様あるいは他の薬剤による PML の発生について注視するとともに、陽性例が認められた場合の研究班への速やかな情報共有等について準備しておく必要がある。

その他の基礎疾患を背景とした CSF-JCV 陽性者においては、サルコイドーシス（2名）、腎疾患（3名）、原発性免疫不全症（1名）を有しており、これまでの実験室サーベイランスと比べて矛盾のない結果が得られた。また、明らかな基礎疾患が認められなかった3名の陽性者は80歳以上であり、T細胞免疫能の低下が生じていた可能性が推察された。

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。令和2年においては新型コロナウイルス感染症の拡大および医療機関の負荷の増大に伴う JCV 検査の依頼数の減少が懸念されたが、その落ち込みは小規模に止まった。また、令和2年に確認された CSF-JCV 陽性者の基礎疾患は例年の傾向と矛盾しなかったが、とりわけ血液腫瘍系疾患として悪性リンパ腫、ならびに自己免疫疾患として SLE が高い割合を示した。また、免疫調節薬もしくは疾患修飾薬による治療を受けた多発性骨髄腫患者、および多発性硬化症患者においても陽性例が認められた。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。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

[雑誌]

- 1) Nakayama K, Nakamura M, Konishi A, Kaneko S, Nakamichi K, Saijo M, Yakushiji Y, Kusaka H. JC virus granule cell neuronopathy associated with Ruxolitinib: A case report and review of the literature. *eNeurologicalSci* 21: 100269, 2020.
- 2) Usui Y, Nakano H, Komatsu J, Nakamichi K, Saijo M, Takano S, Kamiya KI, Hamaguchi T, Yamada M. Progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with lenalidomide and elotuzumab for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 61(9): 2234-2237, 2020.

) Ueno H, Kikumto M, Takebayashi Y, Ishibashi H, Takahashi T, Yasutomi H, Umemoto K, Nakamichi K, Saijo M, Ichinohe T, Maruyama H. Pomalidomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple myeloma: cortical susceptibility-weighted imaging hypointense findings prior to clinical deterioration. *J Neurovirol* 26(3): 452-455, 2020.

5) Nishimura K, Iwai Y, Yabuki M, Fuse H, Nakamichi K, Takahashi K, Suzuki T, Saijo M, Fukushima T, Kuwabara S. Lenalidomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Exp Neuroimmunol* 12(1): 63-65, 2021.

2.学会発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況

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 分担研究報告書

本邦発症 PML 患者に対するサーベイランス調査（令和 2 年度）

研究分担者：三浦義治	東京都立駒込病院
研究分担者：船田信顕	東京都立駒込病院
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：西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究協力者：高橋健太	国立感染症研究所感染病理部
研究協力者：鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部
研究協力者：濱口毅	金沢大学医薬保健研究域医学系
研究協力者：原田雅史	徳島大学放射線医学分野
研究協力者：阿江竜介	自治医科大学公衆衛生学
研究協力者：高橋和也	医王病院
研究協力者：雪竹基弘	佐賀中部病院
研究協力者：野村恭一	埼玉医科大学総合医療センター
研究協力者：岸田修二	成田富里徳洲会病院
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
研究協力者：長嶋和郎	北海道大学大学院医学研究科
研究協力者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学
研究協力者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：山田正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系
研究協力者：高尾昌樹	国立精神・神経医療研究センター

研究要旨

本年度も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新規サーベイランスシステムにて疫学調査を継続した。令和 2 年 11 月と令和 3 年 1 月に令和 2 年度第 1 回および第 2 回 PML サーベイランス委員会を web (MS teams, Zoom) にて開催し、また令和 2 年 2 月に令和 3 年度 PML 病理小委員会 (MS teams) を行った。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。これまでの PML 74 例の (中間) 集計からはミルタザピン単剤療法、(HIV に対する) ART 療法、メフロキン・ミルタザピン併用療法の順に改善・不変例が目立ち、発症から死亡までの期間はメフロキン・ミルタザピン併用療法で 5.76 か月とやや長い傾向があった。また PML 診療ガイドラインの改訂に向けて意見を集約し、すすめてゆく。国立感染症研究所ウイルス二部との共同研究である血清抗 JCV 抗体測定を 14 検体にて測定し、今後のサーベイランスで活用が期待された。

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

本年度も国立感染症研究所、金沢大学、自治医科大学公衆衛生部門との 4 施設連携に加えて、国立精神神経センター病院とも連携して、PML サーベイランス登録システム (PML サーベイランス委員会) を継続し、疫学調査を行った。

このシステムは複数施設にサーベイランス委員を配置し、PML 症例発症施設からの臨床調査票を使用して事務局を中心に症例登録して情報収集を行い、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 2 年 11 月と令和 3 年 1 月に令和 2 年度第 1 回および第 2 回 PML サーベイランス委員会を web (MS teams, Zoom) にて開催し、また令和 3 年 2 月に令和 3 年度第 1 回 PML 病理小委員会を web (MS teams) にて開催した。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。これまで登録された PML74 例について治療と経過について解析した。また PML 診療ガイドラインの改訂に向けて意見を収集した。国立感染症研究所ウイルス二部との共同研究である血清抗 JCV 抗体測定を 14 検体にて測定した。

(倫理面への配慮)

PML サーベイランス委員会事務局から登録専用の同意承諾書を診療担当医に送付し、患者とその家族に対して説明頂いて同意を得たのち、担当医が同意書へ記入して事務局に提出頂くシステムを継続した。患者情報は性別と年齢を記載頂き、診療施設のカルテ番号は含まず、倫理面での配慮がなされている。また、都立駒込病院 (サーベイランス事務局)、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 3 年度の駒込病院事務局覚知件数は 146 件 (2019 年 4 月以降 330 件、総数 569 件) 569 件、駒込病院事務局登録症例数は 79 症例 (2019 年 4 月以降 148 症例、総数 318 症例) の事務局症例登録が完了した。駒込病院事務局への相談件数は、事務局症例相談が 11 件、病理相談が 10 件であった。このうち症例相談の 1 件は web (Zoom) にて相談を行った。

結果 2. 令和 2 年度第 1 回 PML サーベイランス委員会 (11 月) では 24 例、第 2 回 PML サーベ

ランス委員会 (1 月) では 19 例の症例検討を行った。令和 2 年度 PML 病理小委員会では 9 症例の検討を行った。年間サーベイランス委員会の開催回数、画像の事前供覧について岩手医大のサーバの協力活用検討、薬剤性 PML の表記・診断と内容検討、BOX クラウドの活用、資料ファイル送付のセキュリティ問題、PML 画像のスコア化、病理小委員会の今後の在り方についても話し合われた。

結果 3. これまで登録された PML74 例について治療と経過について解析し、ミルタザピン単剤療法、(HIV に対する) ART 療法、メフロキン・ミルタザピン併用療法の順に改善・不変例が目立ち、発症から死亡までの期間はメフロキン・ミルタザピン併用療法で 5.76 か月とやや長い傾向があった。

結果 4. PML 診療ガイドラインの改訂に向けて意見を集約した結果、CQ 項目担当方法、文献の調べ方などの意見が収集された。

結果 5. 国立感染症研究所ウイルス二部との共同研究である血清抗 JCV 抗体測定を 14 検体にて測定し、陽性例の判別が可能となった。

D. 考察

新 PML サーベイランスシステムを継続し、意見を収集してさらなる改善へと取り組んでゆく。今年度から症例相談をメール、セカンドオピニオン外来のみならず、web でも行うことが可能となった。PML74 例の解析から症例数は少ないものの、ミルタザピン単剤療法も有効である可能性が見出された。また予後に関しては現在のところ、メフロキン・ミルタザピン併用療法にて声明予後がやや延長する傾向があることが判明した。PML 診療ガイドラインの改訂に向けてさらに取り組んでゆく。また血清抗 JCV 抗体測定は今後のサーベイランスへの応用が期待された。

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。本年の検討から、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システムを改善してゆく。

[参考文献]

[雑誌]

Nakamichi K, Mizusawa H, Yamada M, Kishida S, Miura Y, Shimokawa T, Takasaki T, Lim CK, Kurane I, Saijo M. Characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy clarified through internet-assisted laboratory surveillance in Japan. BMC Neurol 12:121. 2012.

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.

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) 三浦 義治。進行性多巣性白質脳症 (JC ウイルス) Clinical Neuroscience 38 巻 10 号,1251-1254,2020 年 9 月
- 2) 三浦義治。進行性多巣性白質脳症 医学のあゆみ 277 巻 1 号,印刷中、2021.

[書籍]

- 1) 三浦 義治。診断と治療の手技第一部 40. 髄液所見 第二部治療・処置 72 腰椎穿刺法・髄液採取法 In:今枝博之、小川純人、森田啓行、柳元伸太郎、編集 診断と治療 109 巻増刊号 東京、診断と治療社。製本中 2021.3 月

- 2) 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 In:鈴木則宏、荒木信夫、宇川儀一、桑原聡、塩川芳昭編集 Annual Review 神経 2021。東京、中外医学社。製本中.2021.3 月
- 3) 三浦 義治 薬物療法の副作用対策—神経。 がん闘う病院 都立駒込病院の挑戦 編：がん・感染症センター都立駒込病院 監：神澤輝実 東京、講談社。 Pp146-149. 2020.8 月

2. 学会発表

- 1) 三浦 義治 本邦における進行性多巣性白質脳症患者の集計研究と診療体制整備 第 61 回日本神経学会学術大会 岡山 2020 年 9 月 2 日
- 2) 三浦 義治。薬剤関連 PML の現状 第 32 回日本神経免疫学会学術集会 金沢 2020 年 10 月 1 日
- 3) 三浦 義治。PML の病態と治療 第 38 回日本神経治療学会学術大会 東京 2020 年 10 月 28 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

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 分担研究報告書

進行性多巣性白質脳症（PML）診療，1年間の進歩

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

研究要旨

2019年11月から2020年10月までに報告されたPMLの診断・治療に関する論文を中心に検索した。多発性硬化症（MS）の新規の疾患修飾療法に伴うPMLは、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。また、近年多発性骨髄腫の治療に使用される抗体医薬によるPMLの報告が出てきている。

PMLに特異的治療薬はないが、本年度はfilgrastimやinterleukin-7による治療の可能性を報告した。

現在、本研究科班ではPML診療ガイドラインの2023年改定を見据えて作業を行っている。本研究での新規知見はガイドラインに反映される。

（本研究は「診療ガイドラインの改訂」に有用である。）

A.研究目的

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病態修飾療法によるPML発生など注目すべき疾患となっている¹⁾。本邦においてもナタリズマブ関連PMLは2名発生しており、フィンゴリモド関連PMLも本年度1名の新規発症（死亡例）があり、計5例の発生を認める。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、この1年間に発表されたPMLの診療に関する論文をレビューした。

また、2023年にPML診療ガイドラインの改訂をめざしており、これらの最新の知見はガイドラインに反映される。

B.研究方法

主に2019年11月から2020年10月に報告されたPMLに関する論文を主にPubMedを利用し検索した。

（倫理面への配慮）

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

C.研究結果

ナタリズマブ関連PMLに関しては2020年7月31日現在、全世界で約213,300名に投与されており（図1）、839名（昨年度までで825名）のPML発生（多発性硬化症（MS）：836、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3.94/1,000患者であり、死亡率は約24.0%である。

フィンゴリモドは2020年5月31日現在、全世界で約303,600名に投与されており（図1）、38名（昨年度までで30名）のMS患者におけるフィンゴリモド関連PMLが発生している。有病率は1.25/10,000患者であり、死亡率は15.8%（6/38）である。フィンゴリモド関連PMLに関しては国内で本年度1名の新規発生があり、死亡していることが重要である。

フマル酸は2020年6月30日現在、全世界で約475,000名に投与されている。MS患者におけるフマル酸関連PMLは海外において11名に発症を認める（昨年度までMS：7名）。国内では現在までMS患者におけるフマル酸関連PMLの報告はない。

近年の薬剤関連PMLで注目されることとして、多発性骨髄腫に使用される抗体医薬に伴うPMLの報告が散見されるようになったことで

ある (図 2) ^{2,3)}.

治療に関しては、昨年効果ありの報告があった免疫チェックポイント阻害薬 (PD-1 阻害薬) に関しては治療効果に否定的な報告が目立った ^{4,5)}. 新規治療薬の候補として filgrastim⁶⁾ (図 3) や interleukin-7^{7,8)} (図 4) の報告があり、効果が期待されるものであった。

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。また、近年は多発性骨髄腫に使用される抗体医薬に伴う PML の報告が散見され、注視する必要がある。

新規治療薬の可能性に関しては塩酸メフロキン、ミルタザピン、マラビロクやペムブロリズマブ以外の薬剤として、filgrastim や interleukin-7 の報告があった。

これらの知見は次回の「診療ガイドラインの改訂」に反映される。

E. 結論

1. 病態修飾療法関連 PML (ナタリズマブ、フィンゴリモドおよびフマル酸など) の最新情報を概説した。
2. 新規治療薬の可能性を含め、これらの知見は次期 PML 診療ガイドラインに反映される。

[参考文献]

[雑誌]

- 1) Yukitake M. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A comprehensive review. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 9:37-47,2018.
- 2) Mosna K, Ladicka M, Drgona L, Vranovska M, Hojsikova I, Tomasova R, Ludovit Kyselovic DJJ, Babal P. Ibrutinib treatment of mantle cell lymphoma complicated by progressive multifocal leukoencephalopathy. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 58:343-350,2020.
- 3) Usui Y, Nakano H, Komatsu J, Nakamichi K, Saijo M, Takano S, Kamiya K, Hamaguchi T,

Yamada M. Progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with lenalidomide and elotuzumab for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 61:2234-2237,2020.

- 4) Küpper C, Heinrich J, Kamm K, Bücklein V, Rothenfusser S, Straube A. Pembrolizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy due to primary immunodeficiency. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 6:e628. doi: 10.1212/NXI.0000000000000628, 2019.
- 5) Pawlitzki M, Schneider-Hohendorf T, Rolfes L, Meuth SG, Wiendl H, Schwab N, Grauer OM. Ineffective treatment of PML with pembrolizumab: Exhausted memory T-cell subsets as a clue? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 6:e627. doi: 10.1212/NXI.0000000000000627,2019.
- 6) Stefoski D, Balabanov R, Waheed R, Ko M, Koralnik IJ, Fabian Sierra Morales FS. Treatment of natalizumab-associated PML with filgrastim. *Ann Clin Transl Neurol*. 6:923-931,2019.
- 7) Guille M, Rousset S, Bonneville F, Mengelle C, Taoufik Y, Delobel P, Martin-Blondel G. IL-7 immunotherapy for progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with already controlled HIV-1 infection on antiretroviral therapy. *AIDS*. 33:1954-1956,2019.
- 8) Harel A, Horng S, Gustafson T, Ramineni A, Farber RS, Fabian F. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with recombinant interleukin-7 and maraviroc in a patient with idiopathic CD4 lymphocytopenia. *J Neurovirol*. 24(5):652-655,2018.

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

1. 論文発表
[雑誌]

- 1) 雪竹基弘. 進行性多巣性白質脳症 (概説と最近の話題) . *Neuroinfection*. 25:72-79, 2020.
- 2) 雪竹基弘. 進行性多巣性白質脳症 (PML). 私の治療. 日本医事新報. 5011: p57, 2020.

2.学会発表
なし.

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得 なし.

[書籍]
なし.

2.実用新案登録 なし.

3.その他なし

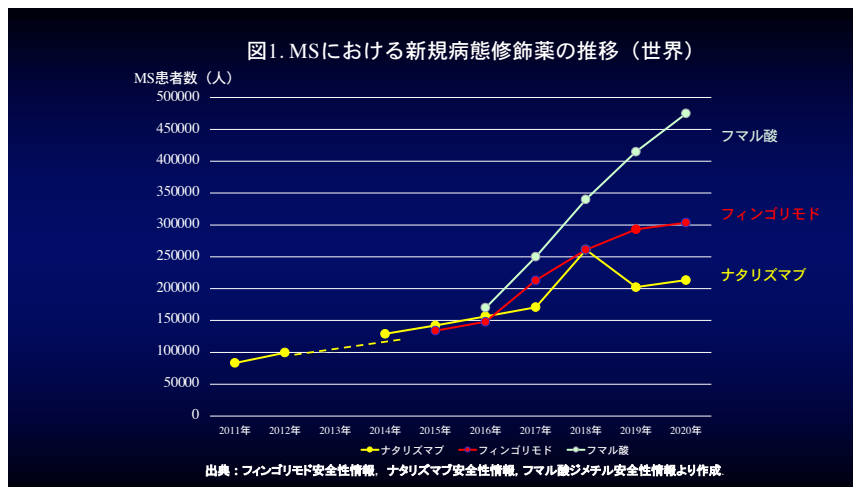
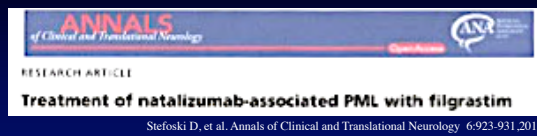


図3. フィルグラステム(グラン[®]など)とPML



フィルグラステム(グラン[®]など)は遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) であり、好中球減少症の治療に用いられる。顆粒球やリンパ球および抗原提示細胞を増加させる。また、T細胞表面の α インテグリンの発現を増加させる。

ナタリズマブ関連PML患者17名(症候性15名)にフィルグラステムを投与。

死亡者:0名。

7名がほぼ発症前の状態まで回復した。

図4. IL-7とPML

IL-7 immunotherapy for progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with already controlled HIV-1 infection on antiretroviral therapy

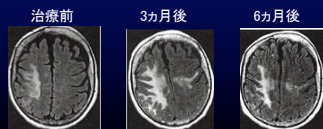
Guille M. et al. AIDS. 33:1954-1956,2019.

49歳 女性. HIV感染. ART治療あり. 症候性PML. CSF JCV DNAで診断. 治療後18か月まで追跡. 生存. IRISなしで経過.

Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with recombinant interleukin-7 and maraviroc in a patient with idiopathic CD4 lymphocytopenia

Harel A. et al. J Neurovirol. 24: 652-655,2018.

63歳 女性. 特発性CD4陽性T細胞減少症. CSF JCV DNAで診断. メフロキン, ミルタザピン投与あり. IL-7投与後, マラビロク投与あり. 生存.



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 分担研究報告書

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

研究分担者：阿江竜介 自治医科大学地域医療学センター
 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
 研究協力者：中村好一 自治医科大学地域医療学センター
 研究分担者：三浦義治 東京都立駒込病院
 研究分担者：船田信顕 東京都立駒込病院
 研究協力者：森紘一朗 東京都立駒込病院放射線診療科
 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：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
 研究分担者：山田正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系
 研究分担者：濱口 毅 金沢大学医薬保健研究域医学系
 研究協力者：村松大輝 金沢大学医薬保健研究域医学系
 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
 研究分担者：野村恭一 埼玉医科大学総合医療センター
 研究協力者：伊崎祥子 埼玉医科大学総合医療センター
 研究分担者：高橋和也 国立病院機構医王病院
 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：原田雅史 徳島大学大学院医歯薬学研究部
 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
 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
 研究協力者：長嶋和郎 札幌東徳洲会病院
 研究協力者：奴久妻聡一 神戸市環境保健研究所
 研究分担者：高尾昌樹 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

研究要旨

2015年に発足した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2021年1月までの期間に201例のPML患者情報を収集し、そのうち95例をPMLと判定した。男が46例（48%）、女が49例（52%）で、発病年齢の平均（中央値、最小-最大）は60（64、19-87）歳だった。2018年の発病者が25例（27%）と最も多く、罹患率は1.96（人口1000万人対年間）であった。基礎疾患では血液疾患が34例（36%）と最も多く、膠原病が23例（24%）、HIV感染症が12例（13%）、固形がんが12例（13%）、人工透析が11例（12%）、臓器移植が7例（7%）であった。7例（7%）は、基礎疾患が特定されなかった。多発性硬化症治療薬の副作用によりPMLを発病した者が5例（5%）登録されており、5例すべてにFingolimodが投与されていた。症例数の増加とともに、今後はより正確な疫学像が明らかになると推察できる。その一方で、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、国内外で 1000 万人に 1 人が発病するきわめて稀な脱髄性疾患である。¹⁾²⁾ 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発病する例が国内外から報告されて来ており、³⁾⁶⁾ 注目されるようになってきた。抗がん薬や分子標的薬の使用頻度の増加に伴い、今後は PML の国内発症例が増加すると予想されている。これらの背景から、PML の発症動向の把握は重要な課題と認識されている。

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

（PML 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）。本事業の目的は次の 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（全数把握）。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依頼される PML の特異的検査（JCV 検査）の情報が事務局に提供されるルート

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が送付される。担当医には、患者調査票に加え、可能であれば個人情報を除外した患者の病歴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 3 回開催される「PML サーベイランス委員会」において、現行の診断基準¹⁾²⁾に基づき詳細に検討される。PML と認定されればデータベースに登録される。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、追跡調査（予後調査）を行っている。

（解析対象・解析方法）

2016 年 12 月から 2021 年 1 月までの期間に収集された 201 例の患者情報が PML サーベイランス委員会で検討され、95 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 95 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（承認 ID: 臨大 17-162 号）。

C. 研究結果

PMLとして登録された95例のうち、男が46例（48%）、女が49例（52%）だった。発病年齢の平均（中央値）は60歳（64歳）であり、最年少は19歳、最年長は87歳での発病だった。

発病者の年次推移では、2018年が25例（27%）で最も多く、2019年の23例（25%）、2016年の16例（17%）、2017年の13例（14%）がこれに続いた（図1）。PML発病者が最も多かった2018年の患者数（25例）を2015年の本邦の人口（2015年国勢調査：1億2709万4745人）で除して求めた罹患率は1.96（人口1000万人対年間）であった。

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12例（13%）だった。北海道の8例（8%）、神奈川県、千葉県、大阪府の7例（7%）、岡山県、香川県の5例（5%）がこれに続いた（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¹⁾に基づく診断の確実度は、確実例が84例（88%）、ほぼ確実例が7例（7%）、疑い例が4例（4%）だった。確実例とほぼ確実例で95%以上を占めていた。脳生検は34例（36%）、剖検は9例（9%）に施行されていた。

PML発病者の基礎疾患は、血液疾患が34例（36%）と最も多かった（表2）。血液疾患のうち、18例（血液疾患全体の53%）が悪性リンパ腫であった。その他に、膠原病が23例（24%）、HIV感染症が12例（13%）、固形がんが12例（13%）、人工透析が11例（12%）、臓器移植が7例（7%）と、基礎疾患は多岐にわたっていた。免疫不全を来すその他の疾患は10例（10%）に上り、特発性CD4陽性リンパ球減少症が4例（その他の疾患全体の40%）を占めた。7例（7%）は基礎疾患が特定されなかった。発性硬化症を基礎疾患に持つ者が5例（5%）登録されており、5例すべてにFingolimodが投与されていた。Natalizumabを投与されていた症例はなかった。

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、2021年1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、罹患率は約 0.9（人口 1000 万人対年間）だった。⁷⁾一方で、本研究において PML 発病者が最も多かった 2018 年の罹患率は 1.96（人口 1000 万人対年間）であり、以前の調査の値を大きく上回った。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。PML は、教科書的には 1000 万人に 1 人が罹患すると言われてきたが、実際にはその倍以上の罹患者が存在することが推察される。

過去に行われた疫学調査⁷⁾では、基礎疾患は HIV 感染症が 21 例と 40%を占めており、血液系悪性腫瘍が 13 例（25%）、膠原病が 7 例（13%）であった。現在ではこの調査から 20 年近く経過しているが、基礎疾患の分布は当時と比較して大きく変化している。本研究における基礎疾患の分布は、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。このことは、HIV 感染症以外の基礎疾患を持つ者が PML を発病していることを示唆している。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がある。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にくく、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、さらなる症例の蓄積が期待される。

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、診断を判定している。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、診断について高い妥当性が保証されている。第二の強みは、本研究は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(全数調査)。このため本サーベイランスは、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。

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あるという点である。この点については、今後もサーベイランスを継続し、症例を蓄積していくことで解決できよう。ただ、本研究は現段階で過去の疫学調査⁷⁾で把握した患者数を上回っており、本邦の PML の疫学像の概ね把握できていると推察できる。第二の研究限界は、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

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
- 2) 三浦義治. 進行性多巣性白質脳症(JC ウィルス) *Clinical Neuroscience*. 38: 1251-1254. 2020.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord*. 3: 419-430. 2014.
- 7) 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.227-232,2004

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

1. 特許取得

なし

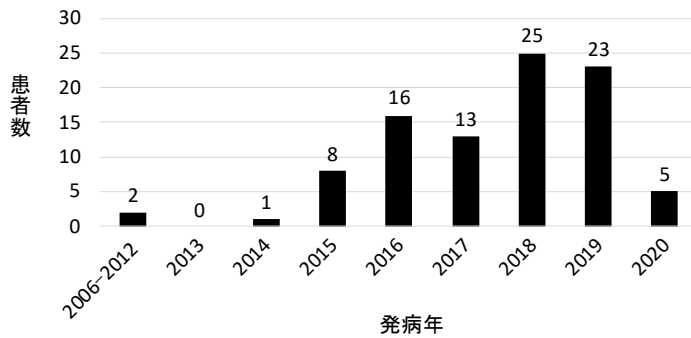
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

【図1】 PML 発病者数の推移 (N=95)



NOTE: 発病年不明が2症例あり、それらは分析から除外した。

【表1】 PML 発病者の居住地の都道府県別集計 (N=95)

居住地	患者数	(%)
東京	12	(13)
北海道	8	(8)
神奈川	7	(7)
千葉	7	(7)
大阪	7	(7)
岡山	5	(5)
香川	5	(5)
宮城	4	(4)
新潟	4	(4)
愛知	4	(4)
兵庫	4	(4)

【表2】 PML 発病者の基礎疾患* (N=95)

基礎疾患	患者数	(%)
血液疾患 ¹⁾	34	(36)
膠原病	23	(24)
HIV感染症	12	(13)
固形がん	12	(13)
人工透析	11	(12)
臓器移植	7	(7)
多発性硬化症 ²⁾	5	(5)
免疫不全を来す その他の疾患	10	(10)
基礎疾患なし	7	(7)

* 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18例(血液疾患全体の53%)。

3) 5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 分担研究報告書

国立感染症研究所感染病理部における PML の病理組織検体の解析

研究分担者：鈴木忠樹 国立感染症研究所感染病理部
 研究協力者：高橋健太 国立感染症研究所感染病理部
 研究協力者：佐藤由子 国立感染症研究所感染病理部
 研究協力者：片野晴隆 国立感染症研究所感染病理部
 研究協力者：中道一生 国立感染症研究所ウイルス第一部
 研究協力者：西條政幸 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) 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 2020 年 12 月末までに 88 例が PML と確定された。2020 年は 11 例の検索依頼があり、5 例で PML と確定された。5 例の PML 確定時の年齢は平均 66.2 歳で、基礎疾患は血液系悪性疾患、後天性免疫不全症候群、サルコイドーシス、慢性腎不全、ネフローゼ症候群の各 1 例であった。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 2020 年 12 月末までの全 146 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可能性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146症例中、88例でPML確定に至った。2020年は11例の検索依頼があり、5例でPML確定となった。2020年の11例については、脳生検検体からの解析が10例、剖検検体からの解析が1例で、PML確定時の年齢は平均66.2歳であり、基礎疾患として血液系悪性疾患、後天性免疫不全症候群、サルコイドーシス、慢性腎不全、ネフローゼ症候群が各1例であったが、多発性硬化症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2020年は、検索依頼11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 88 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。

[参考文献]

[雑誌]

なし

[書籍]

なし

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

1. 論文発表

[雑誌]

- 6) Kazutaka Nishimura, Yuta Iwai, Mariko Yabuki, Hiroe Fuse, Kazuo Nakamichi, Kenta Takahashi, Tadaki Suzuki, Msayuki Saijo, Takeshi Fukushima, Satoshi Kuwabara. Lenalidomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Exp Neuroimmunol.* 12(1):63-65, 2020
- 7) Kenta Takahashi, Yuko Sato, Tsuyoshi Sekizuka, Makoto Kuroda, Tadaki Suzuki, Hideki Hasegawa, Harutaka Katano. High Expression of JC Polyomavirus-Encoded microRNAs in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Tissues and Its Repressive Role in Virus Replication. *PLoS Pathog.* 16(4):e1008523, 2020 Apr 23.
- 8) 高橋健太, 鈴木忠樹, 片野晴隆, 長谷川秀樹. 中枢神経感染症の病理. *NEUROINFECTION.* 25(1):125-132, 2020.

[書籍]

なし。

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

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 分担研究報告書

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

研究分担者：原田雅史 徳島大学医歯薬学研究部
 研究協力者：藤田浩司 徳島大学病院

研究要旨

PML サーベイランス症例の画像をデータベース化し、その特徴を抽出して、診断基準やガイドラインの向上をはかることを目的としている。そのためにこれまでの検討から PML の特徴と考えられた所見をスコア化してまとめることで、定量的に評価をおこなう。さらに、それらの画像特徴を多面的に解析し、AI の手法も応用することで、診断精度の向上を図り、プログラムを用いた診断補助の可能性を検討する。

A. 研究目的

多巣性白質脳症(PML)の画像の特徴について、これまでに古典的症例と生物由来製品や IRIS における非典型的 PML の違いを含めて評価を行った。MRI による形態の評価に加えて新たな代謝画像や機能画像の有用性についても確認した。これらの特徴から、サーベイランス症例の画像をスコア化する方法を考案して、定量的評価を行い、診断能向上をはかることが目的である。

B. 研究方法

これまでの検討から、PML の画像の特徴をまとめてスコア化するための項目を抽出する。まず、これまでのサーベイランス症例より、古典的な PML と IRIS 等の非典型的な PML の所見についてまとめた。これらの所見から、PML に特徴的な陽性所見と陰性所見について区別し、項目化してスコアシートを作成した。

(倫理面への配慮)

サーベイランス症例の画像は、個人が特定できないように匿名化を行って、供覧する。その他の個人情報も匿名化を行って利用する。これらのデータはアクセス制限を設定して許可された研究者のみが閲覧できるように設定されたサーバーに保存して、共同の閲覧ソフト

を利用して評価した。

C. 研究結果

これまでのサーベイランス症例の検討から古典的PML所見と非典型的PML所見の特徴を区別してまとめた結果を表に示す。両者に共通する所見は、T2強調像あるいはFLAIR像において皮質下を含む単発あるいは多発の白質高信号である。古典的PML所見の特徴は、1)造影効果無し、2)mass効果無し、3)深部白質病変に乏しい、4)punctate patternに乏しいことである。一方非典型的PML所見の特徴は、1)造影効果あり、2)mass効果あり、3)深部白質病変あり、4)punctate patternあり、である。

以上より、画像のスコア項目としては、下記を抽出した。

1)FLAIR高信号の有無、2)T2WI高信号(すりガラス状/微小嚢胞)の有無、3)T2WI病変内 graduationの有無、4)T1WI低信号(虫食い状/空胞化)の有無、5)T1WI病変内 graduationの有無、6)DWI辺縁高信号の有無、7)ADC低下の有無、8)mass effectの有無、9)Gd増強効果の有無、10)浮腫の有無、11)大脳皮質下白質病変の有無、12)深部白質側の辺縁不明瞭化の有無、13)病変の不整形、14)多発病変、15)左右非対称性の有無、16)経時的病変の拡大の有無、17)経時的病変融合の有無の17項目である。

D. 考察

上記の項目についてスコア化し、definite症例を中心にPMLと診断できるスコアの閾値を検討する。さらにその閾値を用いて、probable症例についてその診断能について検討を行う。また、IRISと診断されたdefinite及びprobable症例について、個別にスコアを集計して、IRIS症例診断のための診断能の高いスコアを抽出することを予定している。これらの検討結果から、定量的なPML診断システムを構築し、今後のサーベイランス症例において診断精度を検討することを予定している。

E. 結論

PML の MRI 所見を定量的に解析するための画像所見の項目を抽出し、客観的に診断できるスコアシステム案を作成した。さらに、古典的及び非典型的パターンを区別するための評価項目選別。

[参考文献]

[雑誌]

- 1) Shah R, Bag AK, Chpman PR, Cure JK. Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy. Clinical Radiology 65: 431-439, 2010
- 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 Neurology19: 1060-1069, 2012
- 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 8: 577, 2017
- 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 86: 1516-1523, 2017

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

[雑誌]

なし

[書籍]

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Table Summary of Imaging findings of PML

Common finding		Single or multiple white matter lesions including subcortex with hyperintense on T2-WI/FLAIR	
type		Classical PML	Atypical PML
finding		1)no enhancement 2)no mass effect 3)less frequently deep gray matter lesion 4)less frequently punctate pattern	1)frequently Gd-enhancement 2)sometimes mass effect 3)more frequently deep gray matter lesion 4)frequently punctate pattern

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 分担研究報告書

PML 治癒症例におけるフォロー方針の提言

研究分担者：三條伸夫 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
 研究協力者：小野大介 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

研究要旨

現行の PML ガイドラインでは、メフロキンの投与が推奨されている。しかし、治療が奏効した際のメフロキンの中止の基準に関しては言及がなく、バイオマーカーのモニター方法や期間についても記載がない。本研究では、それらを検討するため、メフロキンを含めた治療により寛解治癒した 2 症例の経過を解析した。症例 1 は 43 歳女性、自己免疫性溶血性貧血、遅発性複合免疫不全症を背景に PML を発症した。メフロキンなどで治療を開始し、症状・画像所見は改善、髄液中 JCV-PCR 陰性を連続 2 回確認後、メフロキンを 22 ヶ月間内服した時点で中止した。中止後は半年ごとの脳 MRI と 1 年ごとの髄液 JCV-PCR の測定を行い、再発なく経過した。症例 2 は 60 歳男性、腹腔内悪性リンパ腫を背景とし PML を発症した。メフロキンなどで治療開始し、症状・画像所見は改善、髄液中 JCV-PCR 陰性を 1 回確認後、メフロキンを 15 ヶ月間内服した時点で中止した。中止後は 3 ヶ月から 6 ヶ月ごとに脳 MRI と 2015 年 1 月に髄液中 JCV-PCR の陰性を確認している。私案ではあるが、メフロキンの中止基準として、髄液中 JCV-PCR が連続 2 回陰性であることの確認と臨床症状と MRI 病変の悪化が無いことの確認とすることを提案する。また、メフロキン終了後のフォロー方針として、3 ヶ月、または 6 ヶ月ごとの MRI と 1 年ごとの髄液中 JCV-PCR の確認を提案する。

A. 研究目的

現行の PML ガイドラインでは、HIV 関連、非 HIV 関連、薬剤性、非薬剤性の全ての PML において、メフロキンの投与が推奨されている（推奨の強さ 2、エビデンス C または D）。しかし、PML が回復した際のメフロキンの投与の継続、あるいは中止の基準に関しては言及されておらず、マーカーのモニター方法や期間についても記載がない。メフロキンに関しては、既報にて PML 症例における JCV 増殖抑制効果の POC は否定されており¹⁾、発症予防のエビデンスがないことより、長期に継続する意義に乏しいと思われる。薬剤性に限らず、PML の早期発見により、予後が比較的良好な症例が増えつつあると思われるため、PML 症例の改善後の方針に関して私案を提言する。

B. 研究方法

本学で解析した PML 患者 7 例のうち、メフロキンを含めた治療により治癒した 4 症例中 2 症

例の経過から、メフロキン中止のタイミング、メフロキン中止後のフォロー方針としてふさわしいと思われる方法を提案する。

（倫理面への配慮）

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

[症例 1] 43 歳女性、基礎疾患は自己免疫性溶血性貧血、遅発性複合免疫不全症で非 HIV、2015 年 5 月に PML を発症。2015 年 9 月から 2017 年 7 月まで 22 ヶ月間メフロキンを内服し、2016 年 4 月以降に髄液中 JCV-PCR 陰性を連続 2 回確認した。メフロキン中止後は半年ごとの脳 MRI と 1 年ごとの髄液 JCV-PCR の測定を行い、再発を疑わせる所見を認めていない。

[症例 2] 60 歳男性、基礎疾患は腹腔内悪性リンパ腫で非 HIV、2013 年 7 月に PML を発症。

2013年10月から2014年12月まで15ヶ月間メフロキンを内服し、2014年5月に髄液中JCV-PCR陰性を1回確認している。中止後は3ヶ月から6ヶ月ごとに脳MRIと2015年1月に髄液中JCV-PCRの陰性を確認している。

D. 考察

PMLに対するメフロキンの治験では、治療開始4週時点での髄液中JCV DNA量と、16週時点での臨床症状との関連が示されており、髄液中JCV DNA量は予後判定に重要なマーカーである1)。従って、偽陰性を考慮すると、髄液中JCV-PCRが連続2回陰性を確認後にメフロキン中止を検討するのが良いと考える。

PMLに対するメフロキンの予防や再発抑制に関するエビデンスがないことより、再発のモニターに関しては、臨床症状とMRIが重要になる。多発性硬化症に対するナタリズマブ投与時は、PML発症リスクに応じて3ヶ月、6ヶ月、1年ごとのMRIフォローが推奨されている。PML発症例においては基礎疾患またはそれに対する治療のため、免疫抑制状態が続くことを考慮すると、フォローの期間はある程度短い必要があるため、メフロキン終了後もリスクに応じて3ヶ月、または6ヶ月ごとのMRIの確認が必要と考える。

E. 結論

私案ではあるが、メフロキンの中止基準として、髄液中JCV-PCRが連続2回陰性であることの確認と臨床症状とMRI病変の悪化が無いことの確認とすることを提案する。また、メフロキン終了後のフォロー方針として、3ヶ月、または6ヶ月ごとのMRIと1年ごとの髄液中JCV-PCRの確認を提案する。

[参考文献]

1) Clifford DB, Nath A, Cinque P, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurol Virol* 2013;19:351-8.

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) Tsuyoshi Hamaguchi, Kenji Sakai, Atsushi Kobayashi, Tetsuyuki Kitamoto, Ryusuke Ae, Yosikazu Nakamura, Nobuo Sanjo, Kimihito Arai, Mizuho Koide, Fumiaki Katada, Masafumi Harada, Hiroyuki Murai, Shigeo Murayama, Tadashi Tsukamoto, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. Characterization of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease and History of Neurosurgery to Identify Potential Iatrogenic Cases. *Emerg. Infect. Dis.* 26(6): 1140-1146, 2020.
- 2) Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Ryusuke Ae, Yosikazu Nakamura, Kenji Sakai, Masaki Takao, Shigeo Murayama, Yasushi Iwasaki, Katsuya Satoh, Hiroyuki Murai, Masafumi Harada, Tadashi Tsukamoto, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 91:1158-1165, 2020.
- 3) Taiki Matsubayashi, Miho Akaza, Yuichi Hayashi, Tsuyoshi Hamaguchi, Masahito Yamada, Takayoshi Shimohata, Takanori Yokota, Nobuo Sanjo. Focal sharp waves are a specific early stage marker of the MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 14: 207-213, 2020.
- 4) Kenji Sakai, Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Hiroyuki Murai, Yasushi Iwasaki, Tadanori Hamano, Mari Honma, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masafumi Harada, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Neurol. Sci.* 418: 117094, 2020.
- 5) Hiroaki Yokote, Shuta Toru, Yoichiro Nishida, Takaaki Hattori, Nobuo Sanjo, Takanori Yokota. Serum amyloid A level correlates with T2 lesion

volume and cortical volume in patients with multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol* 351: 577466, 2021.

- 6) Sunao Takahashi, Nobuo Sanjo, Shohei Miyamoto, Takaaki Hattori, Jun Oyama, Ukihide Tateishi, Takanori Yokota. Width of the third ventricle as a highly-sensitive biomarker in chronic progressive neuro-Behçet's disease. *J. Neurol. Sci.* 421: 117284, 2021.
- 7) Nobuo Sanjo, Yurie Nose, Shouhei Miyamoto, Yukiko Shishido-Hara, Tatsuya Saito, Tetsuya Fukuda, Kurara Yamamoto, Daisuke Kobayashi, Takanori Yokota. Early pathological JC virus lesions in a patient without MRI-based indication. *Int Med* 60: in press, 2021.

2. 学会発表

- 1) Koki Kosami, Ryusuke Ae, Yosikazu Nakamura, Tsuyoshi Hamaguchi, Tadashi Tsukamoto, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan based on national surveillance (1999-2019). World Congress of Epidemiology, Melbourne, Australia, September 13–16, 2020.
- 2) Ryo Iwase, Nobuo Sanjo, Taro Ishiguro, Takanori Yokota. Clinical characteristics and pathophysiology of a rare disease showing predominant atrophy of proximal upper limbs preceding superficial siderosis. 第 61 回日本神経学会学術大会 (口演英語). 岡山, 8 月 31 日-9 月 2 日, 2020 年
- 3) 玉木香菜, 三條伸夫, 叶内匡, 横田隆徳. シェーグレン症候群に伴う末梢神経障害の長期予後と運動神経障害を伴うサブタイプの特徴. 第 61 回日本神経学会学術大会(口演). 岡山, 8 月 31 日-9 月 2 日, 2020 年
- 4) 森崇博, 三條伸夫, 西田陽一郎, 高橋利幸, 横田隆徳. 腫瘍様脱髄病変をきたした抗 MOG 抗体陽性症例の放射線画像的特徴と治療反応性の検討. 第 61 回日本神経学会学術大会 (口演). 岡山, 8 月 31 日-9 月 2 日, 2020 年
- 5) 酒井爽子、竹中彩乃、石黒太郎、八木洋輔、西田陽一郎、石橋 哲、三條伸夫、横田隆徳. 視神経病変で発症し、多発リンパ節腫脹、FDG-PET でリンパ節に高度の集積を認め、悪性リンパ腫との鑑別を要した全身性サルコイドーシスの 53 歳女性例. 第 234 回日本神経学会 関東・甲信越地方会, 東京. 2020.9.5.
- 6) Yasuhiro Omiya, Takeshi Takano, Masakazu Higuchi, Mitsuteru Nakamura, Shuji Shinohara, Shunji Mitsuyoshi, Nobuo Sanjo, Hiroo Terashi, Shinichi Tokuno. A pilot study to distinguish between healthy participant and patient with Alzheimer's disease and Parkinson's disease based on vocal analysis: follow-up report. The 15th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases, March 9-14, 2021.
- 7) 玉木香菜, 三條伸夫, 叶内匡, 横田隆徳. Sjögren 症候群に伴う末梢神経障害の長期予後と運動神経障害を伴うサブタイプの特徴. 第 32 回神経免疫学会学術集会, 金沢, 10 月 1 日, 2020 年 (WEB 開催)
- 8) 森崇博, 三條伸夫, 西田陽一郎, 高橋利幸, 横田隆徳. 腫瘍様脱髄病変をきたした抗 MOG 抗体陽性症例の放射線画像的特徴と治療反応性の検討. 第 32 回神経免疫学会学術集会, 金沢, 10 月 1 日, 2020 年. (WEB 開催)
- 9) 岩瀬遼、三條伸夫、叶内匡、横田隆徳. 上肢近位筋の著明な萎縮を呈する脳表へモジデリン沈着症の病巣解析. 第 50 回日本臨床神経生理学会学術大会, 京都, 11 月 26-28 日, 2020 年.
- 10) 三條 伸夫. クロイツフェルト・ヤコブ病/ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病. 第 61 回日本神経学会学術大会 symposium 19. 岡山, 8 月 31 日, 2020 年.
- 11) 三條 伸夫. 多発性硬化症の疾患修飾薬と進行性多巣性白質脳症. シンポジウム 13. 第 38 回日本神経治療学会学術集会. 東京, 10 月 30 日, 2020 年.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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 分担研究報告書

薬剤関連進行性多巣性白質脳症の発症頻度、病態、治療の実態

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

多発性硬化症に対する Disease modifying drugs (DMD) 治療をはじめとす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ながら症例を蓄積し、頻度・病態・治療の実態についての検討を続けた。

A.研究目的

薬剤関連進行性多巣性白質脳症の発症頻度、病態、治療の実態について新たな知見を報告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) 該当なし

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 において 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。今後も DMD を含む薬剤関連 PML について症例蓄積・報告、文献レビューを続ける。

D.考察 E.結論

今後も 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ながら症例を蓄積し頻度・病態・治療の実態について検討し、ガイドライン等にまとめる。

[参考文献]

[雑誌]

- 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

該当なし

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

該当なし

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 分担研究報告書

多発性硬化症疾患修飾薬関連 PML の現地訪問調査

研究分担者：高橋 和也 国立病院機構医王病院

研究要旨

2020年にサーベランス委員会で確定された国内発症フィンゴリモド関連 PML 症例の詳細な情報を収集するため現地訪問調査を行った。40歳以上、二次進行型、2年以上の長期フィンゴリモド服用例であり、既報の特徴と同様であった。

A. 研究目的

薬剤誘発性進行性多巣性白質脳症（PML）の詳細情報を検討し、サーベランス質問用紙の改定、および次期ガイドラインで薬剤誘発性 PML の項目を改定する。

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

2020年にサーベランス委員会で確定された本邦5例目のフィンゴリモド関連 PML 症例の現地調査が終了した。多発性硬化症（MS）の罹病期間は20年で二次進行型であった。フィンゴリモド投与期間は82ヶ月で投与期間2年以上であった。発症前リンパ球数は400/ μ L程度を維持していたが、発症時のリンパ球数は119～206/ μ Lであった。髄液検査は正常であった。

D. 考察

本邦のフィンゴリモド関連 PML 症例は2018年以前の4例報告後しばらく報告されてい

なかったが、今後もフィンゴリモド関連 PML 発症リスクを有する MS 患者が存在することがわかった。本邦5例目は、MSのタイプ、年齢、フィンゴリモド投与期間など既報のリスク因子を有していた。さらに本例ではステロイドの併用が行われていた。発症前のリンパ球数は400/ μ L程度に維持されていたが、発症時著明に減少していることから、ステロイドの併用による免疫抑制状態が何らかの原因でさらに抑制されたことが発症の誘因になった可能性がある。

E. 結論

報告例の PML 臨床像は海外で報告されているものとはほぼ同様であった。ステロイドの併用はフィンゴリモド関連 PML 発症リスクを高める可能性がある。

F. 健康危険情報

特記なし。

G. 研究発表

1. 論文発表
 - [雑誌] なし
 - [書籍] なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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 分担研究報告書

多発性硬化症治療合併症としての進行性多巣性白質脳症 に関する臨床研究

研究分担者：中原仁 慶應義塾大学医学部

研究要旨

多発性硬化症（MS）の疾患修飾薬使用によって惹起される、進行性多巣性白質脳症（PML）の実態のうち、フィンゴリモドが関連した事例を調査したところ、これまで本邦において5例のPML発症が確認された。リスク因子は明らかではないが、フィンゴリモドの平均投与期間は4年4ヶ月であり、長い投与期間がPML発症に関与している可能性が考えられ、JCウイルス既感染例において、一定期間以上フィンゴリモド使用時には、定期的なMRIモニタリングなどを検討しても良いと考えられる。

A.研究目的

本邦において多発性硬化症（multiple sclerosis; MS）の疾患修飾薬使用によって惹起される、進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy; PML）の実態を調査し、本邦における同症予防において必要な追加対策案を検討し提示する。

B.研究方法

本邦では本申請者が把握する限り、MS治療に合併するPML確定症例が少なくとも6例が確認されている。本研究においては、本邦においてMSに対するDMDsによる治療合併症として今後発症するPML症例につき、サーベイランス情報を追跡する（主治医の協力を得て、診療情報を確認し分析することによりその臨床実態を確認し、既報と照らし合わせ、本邦におけるPML発症予防に講ずべき対策案を検討提示する。

（倫理面への配慮）

慶應義塾大学医学部の倫理審査を受審した上で、該当者の文書による同意を得て、法律その他関連法規を遵守した上で実施する。

C.研究結果

MS治療に合併する本邦第5例目の症例に関する

情報が、2020年春に発出されている。この症例に関する情報を踏まえると、フィンゴリモドの長期投与（発症者の平均投与期間は4年4ヶ月）がPML発症に関与する可能性している可能性が想起される。

D.考察

現時点でフィンゴリモド投与によるPML発症を予測するリスク因子は明らかではないが、少なくとも原因となるJCウイルス既感染で一定期間以上フィンゴリモドを投与している患者については、ナタリズマブに準じた定期的なMRIモニタリングを検討しても良いと考えられる。

E.結論

フィンゴリモドによるPML事例が増加している。リスク因子は明らかではないが、長期投与が関係している可能性があり、該当症例では積極的なモニタリングが求められる。

[参考文献]

[雑誌]

- 1) Jin Nakahara. Three cases of non-carryover fingolimod-PML: Is the risk in Japan increased. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 6:e559, 2019.

[書籍]

該当なし。

該当なし。

F.健康危険情報

総括研究報告書参照。

2.学会発表

- 1) 中原仁. フィンゴリモド関連 PML. 第 32 回日本神経免疫学会. オンライン. 10 月 1 日, 2020 年.

G.研究発表

1.論文発表

[雑誌]

該当なし。

H.知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

[書籍]