

V180I 変異遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病における

プリオン蛋白遺伝子多型と性差の影響についての検討

研究分担者：山田正仁	九段坂病院内科（脳神経内科）
研究協力者：村松大輝	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（脳神経内科）
研究分担者：阿江竜介	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学
研究協力者：中村好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学
研究分担者：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学
研究分担者：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究科保健科学分野
研究分担者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター
研究代表者：高尾昌樹	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：小野賢二郎	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター

研究要旨 [目的]プリオン蛋白（PrP）遺伝子 V180I 変異を持つ遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）（V180I 変異遺伝性 CJD）におけるプリオン蛋白（PrP）遺伝子多型と性差の影響を明らかにする。

[方法]1999年4月から2021年9月までにプリオン病サーベイランス委員会で確実例あるいはほぼ確実例と判定された V180I 変異遺伝性 CJD を対象に、発症時年齢、無動性無言あるいは無動性無言を認めず死亡するまでの期間（罹病期間）、臨床症状、検査所見について解析し、PrP 遺伝子変異を認めなかった孤発性 CJD（sCJD）確実例あるいはほぼ確実例を対照として比較した。

[結果]2021年9月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録された V180I 変異遺伝性 CJD は 461 例であった。男性は 158 例、女性は 303 例であった。sCJD と比較し、V180I 変異遺伝性 CJD では女性が有意に多かった ($p<0.0001$)。無動性無言あるいは無動性無言を認めず死亡するまでの罹病期間は、女性が有意に長かった ($p<0.0001$)。PrP 遺伝子コドン 129 多型で Met/Met は 349 例、Met/Val は 108 例であった。sCJD と比較し、V180I 変異遺伝性 CJD では PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Val である頻度が有意に高かった ($p<0.0001$)。PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Met の女性の発症時年齢が最も高く、錐体路徴候を呈する症例が多かった。PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Val の女性の罹病期間が最も長かった。

[結論]V180I 変異遺伝性 CJD では性別や PrP 遺伝子コドン 129 多型により発症時年齢や罹病期間に違いがみられた。V180I 変異遺伝性 CJD では、女性であり、PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Val であることが発症のリスクである可能性がある。

A. 研究目的

プリオン蛋白（PrP）遺伝子 V180I 変異を持つ遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）（V180I 変異遺伝性 CJD）はわが国で最も頻度の高い遺伝性

CJD である¹⁾。V180I 変異遺伝性 CJD は女性に多く、孤発性 CJD と比較して高齢発症で、緩徐に進行する²⁾。また、V180I 変異遺伝性 CJD では PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Val である

頻度が高い³⁾。V180I 変異遺伝性 CJD の発症や症状に対する PrP 遺伝子多型と性差の影響について明らかにすることを目的とした。

本研究は「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学臨床調査」に関する研究である。

B. 研究方法

1999 年 4 月から 2021 年 9 月までにプリオン病サーベイランス委員会で確実例あるいはほぼ確実例と判定された V180I 変異遺伝性 CJD 461 例を対象とした。性別、発症時年齢、無動性無言あるいは無動性無言を認めず死亡するまでの期間（罹病期間）、臨床症状、検査所見について解析を行った。また、プリオン蛋白遺伝子に変異を認めず確実例あるいはほぼ確実例と判定された孤発性 CJD (sCJD) 1807 例との比較を行った。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

2021 年 9 月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録された V180I 変異遺伝性 CJD は、男性 158 例、女性 303 例であった。sCJD 例と比較し、V180I 変異遺伝性 CJD では女性が有意に多かった ($p<0.0001$)。発症時年齢（平均±標準偏差）は、男性が 77.9 ± 7.7 歳、女性が 79.3 ± 6.5 歳で、男女間で有意な差を認めなかった。無動性無言あるいは無動性無言を認めず死亡するまでの罹病期間（平均±標準偏差）は、男性が 14.5 ± 14.3 ヶ月、女性が 21.2 ± 21.5 ヶ月であり、女性が有意に長かった ($p<0.0001$)。

PrP 遺伝子コドン 129 多型で Met/Met (MM) は 349 例、Met/Val (MV) は 108 例であった。PrP 遺伝子コドン 219 多型は全例が Glu/Glu であった。sCJD と比較し、V180I 変異遺伝性 CJD では PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Val である頻度が有意に高かった ($p<0.0001$)。発症時年齢（平均±標準偏差）は、MM 群が 79.2 ± 6.9 歳、MV 群が 77.7 ± 7.1 歳で、両群間で有意な差を認めなかった。罹病期間（平均±標準偏差）は、

MM 群が 17.4 ± 17.5 ヶ月、MV 群が 23.3 ± 24.3 ヶ月であり、両群間で有意な差を認めなかった。PrP 遺伝子コドン 129 多型が MV の症例のうち、変異がコドン 129M のアレルにあることが判明している症例は 79 例、V のアレルにあることが判明している症例は 4 例であった。2 群間に発症年齢や罹病期間、症状の差はみられなかった。

PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Met の男性 (MM-M) は 112 例、女性 (MM-F) は 236 例、Met/Val の男性 (MV-M) は 44 例、女性 (MV-F) は 63 例であった。各群の発症時年齢（平均±標準偏差）は、MM-M 77.6 ± 8.0 歳、MM-F 80.0 ± 6.2 歳、MV-M 78.6 ± 7.3 歳、MV-F 77.1 ± 7.0 歳であり、4 群間で有意な差を認めた ($p=0.003$)。罹病期間（平均±標準偏差）は MM-M 14.3 ± 14.3 ヶ月、MM-F 19.1 ± 18.8 ヶ月、MV-M 15.2 ± 14.4 ヶ月、MV-F 30.4 ± 28.7 ヶ月であり、4 群間で有意な差を認めた ($p<0.0001$)。臨床症状では、錐体路徴候は MM-M 37.4%、MM-F 52.7%、MV-M 42.9%、MV-F 33.9% の症例で認め、4 群間で有意な差を認めた ($p=0.012$) が、ミオクロースス、認知症、小脳症状、錐体外路徴候、視覚症状、精神症状、無動性無言では有意な差を認めなかった。検査所見では、periodic sharp wave complexes の出現率、脳脊髄液の 14-3-3 蛋白や総タウ、RT-QUIC の陽性率、頭部 MRI の異常信号の出現率に有意な差を認めなかった。

D. 考察

V180I 変異遺伝性 CJD は女性に多く、sCJD と比較しても女性が有意に多かった。わが国では、sCJD や硬膜移植後 CJD、遺伝性プリオン病の患者は男性よりも女性で多いと報告されている¹⁾。マウスを用いたプリオン感染実験では、エストロゲンやアンドロゲンといった性ホルモンがプリオン感染に影響を与えたと報告⁴⁾もあるが、プリオン病の発症に性差がみられる明確な理由は不明である。

V180I 変異遺伝性 CJD では PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Val である頻度が sCJD と比較して有意に高かった。sCJD では PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Val であることは発症を抑制する因子と考えられているが⁵⁾、V180I 変異遺伝性 CJD では PrP コドン 129 多型が Met/Val であ

ることは発症のリスクである可能性がある。

E. 結論

V180I 変異遺伝性 CJD では性別や PrP 遺伝子コドン 129 多型により発症時年齢や罹病期間に違いがみられた。V180I 変異遺伝性 CJD では「女性」および「PrP 遺伝子コドン 129 多型 Met/Val」が発症リスクである可能性がある。

[参考文献]

- 1) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Kuzuhara S, Inuzuka T, Takeda M, Kuroda S, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M, Sadakane A, Yamada M. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 133:3043-3057, 2010.
- 2) Qina T, Sanjo N, Hizume M, Higuma M, Tomita M, Atarashi R, Satoh K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kobayashi A, Kitamoto T, Murayama S, Murai H, Yamada M, Mizusawa H. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. *BMJ Open* 4:e004968, 2014.
- 3) Kobayashi A, Teruya K, Matsuura Y, Shirai T, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Mohri S, Kitamoto T. The influence of PRNP polymorphisms on human prion disease susceptibility: an update. *Acta Neuropathol* 130:159-170, 2015.
- 4) Molloy B, McMahon HE. A cell-biased effect of estrogen in prion infection. *J Virol* 88:1342-1353 2014.
- 5) Palmer MS, Dryden AJ, Hughes JT, Collinge J. Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature* 352:340-342, 1991.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2021/4/1~2022/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) Hamaguchi T, Kim JH, Hasegawa A, Goto R, Sakai K, Ono K, Itoh Y, Yamada M. Exogenous A β seeds induce A β depositions in the blood vessels rather than the brain parenchyma, independently of A β strain-specific information. *Acta Neuropathol Commun*, 9:151, 2021.
- 2) Nakano H, Hamaguchi T, Ikeda T, Watanabe-Nakayama T, Ono K, Yamada M. Inactivation of seeding activity of amyloid β -protein aggregates in vitro. *J Neurochem*, 160:499-516, 2022.
- 3) Kosami K, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo S, Tsukamoto T, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Nakamura Y. Methionine homozygosity for PRNP polymorphism at codon 129 and susceptibility to human prion diseases: a case-control study using a nationwide database in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, in press.
- 4) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Satoh K, Kosami K, Ae R, Kitamoto T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N. Specific electroencephalogram features in the very early phases of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*, in press.
- 5) Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Transmission of cerebral β -amyloidosis among individuals. *Neurochem Res*, in press.
- 6) 村松大輝、濱口 毅、山田正仁. Creutzfeldt-Jakob病. *精神科* 38:536-542, 2021.
- 7) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. *医学のあゆみ* 277:135-140, 2021.
- 8) 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. *神経治療* 38:1-6, 2021.
- 9) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病による認知症. *精神科治療学* 36:234-235, 2021.
- 10) 濱口 毅、山田正仁: クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局*72(4) (増刊号 病気とくす

り2021): 199-203, 2021.

- 11) 浜口 毅、山田正仁：プリオン病。日本医
事新報No.5010:44, 2021.

[書籍]

- 1) 浜口 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) 浜口 毅、山田正仁：プリオン病。山田正
仁（編著）：認知症診療実践ハンドブッ
ク。改訂2版。中外医学社、東京、pp
384-393, 2021.
- 3) 浜口 毅、山田正仁：プリオン病。鈴木則
宏（編著）：最新ガイドラインに基づく神
経疾患診療指針 2021-2022。総合医学社、
東京、pp442-445, 2021.
- 4) 浜口 毅、山田正仁：プリオン病。技術情
報協会（編）創薬研究者・アカデミア研究
者が知っておくべき最新の免疫学とその応
用技術。技術情報協会、東京、pp184-188,
2021.
- 5) 浜口 毅、山田正仁：プリオン病。山田正
仁（編）脳神経系の感染症—診断と治療の
最前線。医歯薬出版、東京、pp134-139,
2022.
- 6) 山田正仁：プリオン病。鈴木則宏（総監
修）脳神経内科学レビュー 2022-' 23、総
合医学社、東京、335-340, 2022.

2. 学会発表

- 1) Yamada M. Legend Lecture. Human-to-human
transmission of prion and prion-like proteins: A β
is preferentially transmitted as cerebral amyloid
angiopathy. Asian Pacific Prion Symposium
(APPS) 2021, Sapporo(WEB) November 7, 2021.
- 2) 山田正仁：副大会長講演・Transmission of
prion and prion-like proteins in humans: an
emerging concept of “acquired CAA”. 第62回
日本神経学会学術大会、京都（現地・WEB）、
2021. 5. 19-22
- 3) 濱口 毅、山田正仁：プリオン病非典型例
の診断とバイオマーカー。第62回日本神

経学会学術大会、京都（現地・WEB）、
5. 19-22. 2021.

- 4) 濱口 毅、山田正仁：プリオン病と類縁疾
患：アルツハイマー病も伝播するか？ 第
62回日本神経学会学術大会、京都（現地・
WEB）、5. 19-22. 2021.
- 5) 濱口 毅、村松大輝、三條伸夫、阿江竜
介、中村好一、塚本 忠、水澤英洋、山田
正仁：プリオン病の発症における年齢と性
別の影響についての検討。第62回日本神
経学会学術大会、京都（現地・WEB）、
5. 19-22. 2021.
- 6) 坂井健二、濱口 毅、山田正仁：アルツハ
イマー病やパーキンソン病の感染予防。第
62回日本神経学会学術大会、京都（現地・
WEB）、5. 19-22. 2021.
- 7) 村松大輝、濱口 毅、篠原もえ子、三條伸
夫、阿江竜介、中村好一、佐藤克也、原田
雅史、塚本 忠、水澤英洋、山田正仁：硬
膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴
の検討。第62回日本神経学会学術大会、
京都（現地・WEB）、5. 19-22. 2021.
- 8) 濱口 毅、山田正仁：Acquired CAA（病
態、概念）。第30回日本脳ドック学会総
会、伊勢（現地・WEB）、6. 25-26. 2021.
- 9) 濱口 毅、山田正仁：プリオン病の up to
date。第25回日本神経感染症学会総会・
学術大会、愛知（WEB）、10. 1-2. 2021.
- 10) 濱口 毅、村松大輝、三條伸夫、阿江竜
介、中村好一、塚本 忠、水澤英洋、山田
正仁：プリオン病の性別と発症年齢につい
ての検討。第25回日本神経感染症学会学
術大会、愛知（現地・WEB）、10. 1-2.
- 11) 濱口 毅、村松大輝、三條伸夫、阿江竜
介、中村好一、塚本 忠、水澤英洋、小野
賢二郎、山田正仁：プリオン病罹患率の性
差についての検討。第40回日本認知症学
会、東京（現地・WEB）、11. 26-28. 2021.
- 12) 濱口毅、山田正仁：シンポジウム S3 脳ア
ミロイド血管症(CAA)up to date・Acquired
CAA（病態、概念）。第30回日本脳ドック
学会総会、伊勢（現地・WEB）、2021. 6. 25-
26

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

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

研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター・理事長特任補佐・名誉理事長
研究協力者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科
研究協力者：三條伸夫	東京医科歯科大学医歯学総合研究科脳神経病態学分野
研究協力者：矢部一郎	北海道大学大学院医学研究院神経病態学
研究協力者：青木正志	東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野
研究協力者：小野寺 理	新潟大学脳研究所脳神経内科学分野
研究協力者：田中章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
研究協力者：道勇 学	愛知医科大学医学部神経内科
研究協力者：濱口 毅	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究協力者：望月秀樹	大阪大学大学院医学研究科神経内科学
研究協力者：山下 徹	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
研究協力者：村井弘之	国際医療福祉大学医学部神経内科
研究協力者：松下拓也	九州大学病院脳神経内科
研究協力者：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野（脳神経内科学）
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学
研究協力者：阿江竜介	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究協力者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター老年病理学研究チーム神経病理学
研究協力者：原田雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野
研究協力者：齊藤延人	東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学
研究協力者：太組一朗	聖マリアンナ医科大学脳神経外科
研究協力者：金谷泰宏	東海大学医学部臨床薬理学
研究協力者：黒岩義之	帝京大学医学部附属溝口病院脳神経内科・脳卒中センター
研究協力者：高橋良輔	京都大学大学院医学研究科臨床神経学
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	国家公務員共済組合連合会九段坂病院
研究代表者：高尾昌樹	国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部

研究要旨

1999年4月より実施しているプリオン病サーベイランス調査は、2022年2月4日現在6312件（重複例を含む）を検討し、4321例をプリオン病と診断し、各病型の発生数や分布を明らかにするなど、わが国のプリオン病の発生の実態解明に大きく寄与している。このサーベイランスに加え、2013年よりプリオン病の治験・臨床研究を実施することを目指したオールジャパン体制でのコンソーシアムであるJACOP（Japanese Consortium of Prion Disease）を設立・運営しており、プリオン病と診断された患者の自然歴を調査している。JACOPへの登録症例数はなかなか増加しなかったが、2016年度1年間の準備期間を経て、2017年4月から患者登録研究であるサーベイランス時に自然歴研究の同意取得もしてもらう方式に変更した。自然歴調査では、定期的な事務局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。主治医の労力軽減の

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、2022年3月21日現在で1621名である。一方、転院などに際して調査が中断する例もあり対応が必要と思われる。また、2021年度は前年度に引き続きサーベイランス委員会での資料をすべてクラウド上に保存し、委員会をペーパーレスで完全 Web 会議で行うことに成功した。画像ストレージに保存した MRI などの画像所見もオンラインで閲覧可能である。また、従前の診断基準に代わって、RT-QUIC・MRI 画像所見を取り入れた新しい複数の診断基準に対応するように調査表の改良と自動診断機能の開発を開始した。

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進め、クラウドデータベースを活用し、ペーパーレスでのサーベイランス委員会を実施する。PML の実態解明に貢献する。

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、クラウドデータベースに保存する。
- ②調査書が事務局に報告される4つのルート
[(i) 臨床調査個人票の都道府県ルート、
(ii) 感染症法の届け出による厚生労働省ルート、(iii) 髄液・遺伝子検査ルート、(iv) 直接入手]の調査書を共通化、電子化する。
- ③自然歴調査の同意を取得した症例では、事務局で自然歴調査を開始・継続し、その成果をサーベイランス委員会・JACOP 運営委員会合同会議で報告する。
- ④MRI 等の画像をオンラインで判読できるように、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。
- ⑤PML のサーベイランス委員会にて検討を行う。

（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・自然歴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。

C. 研究結果

- ①電子化したサーベイランス調査書および自然歴調査調査書をクラウド（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た。
- ②年2回開催された定期委員会は、その準備過程からペーパーレスで行った。
- ③自然歴調査参加の同意数は、2017年3月末までの3年間での登録数が65件であったが、2022年3月末までで計1621例と着実に増加した。
- ④現在の WHO 基準に加え、MRI・RT-QUiC 所見を含めた EU 基準、CDC 基準、新しい国際診断基準にも対応可能で自動診断も可能な調査システムをめざして、調査票の修正を行い、各種診断基準の診断フローチャートを作成した。
- ⑤プリオン病サーベイランスの経験を活かして PML のサーベイランス体制の構築に貢献した。

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。また剖検率も低く、その原因の一つに、転院を繰り返さざるを得ず、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が、さらに転院などによる研究の中断を防ぐ工夫が必要である。新しい情報の電子化とデータベースの構築は達成できたが、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。今後、自動診断機能が付いた調査票を完成し、使用する予定である。

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。悉皆性の向上が重要な課題であるが、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。診断基準の改良に向けた各種診断基準自動診断機能付き調査票の準備を進めている。

[参考文献]

なし

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2021/4/1~2022/3/31 発表)

1. 論文発表

[書籍]

- 1) 水澤英洋: 18-7-2 プリオン病. In: 矢崎義雄, 小室一成 総編集. 内科学第12版 V 血液・造血器/神経系. 朝倉書店 東京, p310-312, 2022

2. 学会発表

- 1) Mizusawa H: Environment and neurodegenerative diseases. 2021 ASIAN OCEANIAN CONGRESS OF NEUROLOGY. WFN&AOAN&TNS. To Approach the Goal of Constructing a Worldwide Team. Theme1 Environmental Neurology. Hybrid/Taipei, Taiwan 2021.4.3
- 2) 村松大輝, 濱口 毅, 篠原もえ子, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁:

硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討. 第62回日本神経学会学術大会. Hybrid/京都 2021.5.19-22 (ポスター)

- 3) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討. 第62回日本神経学会学術大会. Hybrid/京都 2021.5.19-22 (ポスター)
- 4) 水澤英洋: 神経難病の克服. 神経疾患学術ウェブセミナー2021. Web/東京 2021.6.3
- 5) Mizusawa H: Prion diseases, Always a Threat? 25th World Congress of Neurology. Scientific Session (Topics B): Environmental neurology; Past, present and future. Web/Rome, Italy 2021.10.6
- 6) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討. 日本神経感染症学会. Web/名古屋 2021.10.2 (口頭)
- 7) 塚本 忠, 高尾昌樹, 水澤英洋, JACOP 委員会, プリオン病サーベイランス委員会: プリオン病自然歴調査の進捗. 日本神経感染症学会. Web/名古屋 2021.10.2 (口頭)
- 8) 雑賀玲子, 塚本忠, 高尾昌樹, 水澤英洋, JACOP 委員会, プリオン病サーベイランス委員会: プリオン病自然歴調査: 治療法開発をめざして. 第39回日本神経治療学会学術集会. Web/三重 2021.10.29 (口頭)
- 9) 水澤英洋: 講義「精神疾患・神経疾患の特徴とその克服」. 東京医科歯科大学データ関連人材育成プログラム 医療・創薬データサイエンスコンソーシアム. Web/東京 2021.11.15
- 10) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病罹患率の性差についての検討. 第40回日本認知症学会学術集会. Hybrid/東京 2021.11.26-28 (ポスター・オンデマンド配信)

- 11) 水澤英洋: ここまでわかった認知症 —
狂牛病からの教え—. 第 34 回新潟県人
会文化講演会. 東京 2022.2.10

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
なし

解剖検体のプリオンスクリーニング

研究分担者：中垣岳大 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学
研究協力者：岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所

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

系統解剖は医学、歯学への学生教育に不可欠のものである。御遺体はホルマリンで固定され、ほとんどの病原体は不活化されている。しかし、クロイツフェルトヤコブ病(CJD)をはじめとするプリオン病の病原体、プリオンはホルマリンでは不活化できない。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。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、昨年度に引き続き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 of 神経解剖実習に使用される 39 体の御遺体（ホルマリン固定組織）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

スクリーニングにおいて前頭葉 1 検体から陽性反応が確認された。そこでこの御遺体の前頭葉、計 6 部位から検体を採取し RT-QuIC を行ったところ、SD₅₀ は平均 10^{6.5}/g brain であった(図 1)。さらに側頭葉、頭頂葉、後頭葉からも RT-QuIC で陽性反応が確認された。一方で延髄、視床、基底核は陰性であった。

本症例は 2013 年に 92 歳で死亡した男性で、死因は誤嚥性肺炎であった。死亡から長時間が経過していることと、親族が亡くなっているため、詳しい病歴や家族歴を得ることができなかった。

さらに、病理学的解析を愛知医科大の岩崎教授に依頼した。ヘマトキシリン-エオジン染色では、大脳新皮質に広範に海綿状変化が認められた(図 2A)。これらは大小不同で癒合傾向を持たない空胞であった。PrP^{Sc} の免疫染色では側頭葉皮質でわずかに染色されたが、他の部位では染色されなかった(図 2B)。空胞の特徴と PrP^{Sc} がほとんど染色されないことから、本症例は遺伝性 CJD_V180I と推測された。本症例は未診断例として長崎大学の佐藤教授を介してサーベイランス委員会に報告した。また、本症例と同じ槽で保存していた脳組織はプリオン汚染の可能性を考えて実習には使用しなかった。

D. 考察

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。我々が解剖検体のプリオンスクリーニングを開始して、わずか90検体を調査したところでプリオン病未診断例を発見した。今後もプリオン病未診断例や未発症キャリアが献体に含まれる可能性はあると考えられ、学生と解剖に関わる教職員の安全を高めるためにプリオンスクリーニングを全国的に行うことが求められる。

E. 結論

長崎大学の令和3年度神経解剖実習の御遺体からプリオン病未診断例が発見された。実習の安全性の確保のために、本調査を継続する必要がある。また、プリオン病未診断例が発見された場合に備え、血液等の保存や家族への告知などの体制を整えることが必要である。

[参考文献]

[雑誌]

1. Satoh K et al., Postmortem Quantitative Analysis of Prion Seeding Activity in the Digestive System. *Molecules*. 2019 Dec 16;24(24):4601.
2. Takatsuki H et al., Prion-Seeding Activity Is widely Distributed in Tissues of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Patients. *EBioMedicine* 2016; 12:150-155.
3. Atarashi R et al., Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nat Med*. 2011 Feb;17(2):175-8.

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表 (2021/4/1~2022/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) Mari Nakaie, Fumihiko Katayama, **Takehiro Nakagaki**, Masao Kawasaki, Sakura Yoshida,

Akira Toriba, Kazuma Ogawa, Noriyuki Nishida, Morio Nakayama, Takeshi Fuchigami. Synthesis and Characterization of Hydroxyethylamino- and Pyridyl-Substituted 2-Vinyl Chromone Derivatives for Detection of Cerebral Abnormal Prion Protein Deposits. *Mari Chemical & pharmaceutical bulletin* 70(3) 211-219. 2022.

- 2) Thi-Thu-Trang Dong, Akio Akagi, Toshiaki Nonaka, **Takehiro Nakagaki**, Ban Mihara, Masaki Takao, Yasushi Iwasaki, Noriyuki Nishida, Katsuya Satoh. Formalin RT-QuIC assay detects prion-seeding activity in formalin-fixed brain samples from sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Neurobiology of disease* 159 105504-105504 2021.
- 3) Takehiro Nakagaki, Noriyuki Nishida, Katsuya Satoh. Development of α -Synuclein Real-Time Quaking-Induced Conversion as a Diagnostic Method for α -Synucleinopathies. *Frontiers in Aging Neuroscience* 13 703984-703984. 2021.

[書籍]

- 1) 著者名. 題名. In: 編集者名・編 書籍名. 発行地, 発行所名, pp 頁-頁, 発行年.

2. 学会発表

(発表者名は省略せずに全員記載してください。)

- 1) 発表者名. 題名. 学会名, 発表地, 発表月日, 発表年.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

図1 RT-QuIC陽性例のシード活性の評価

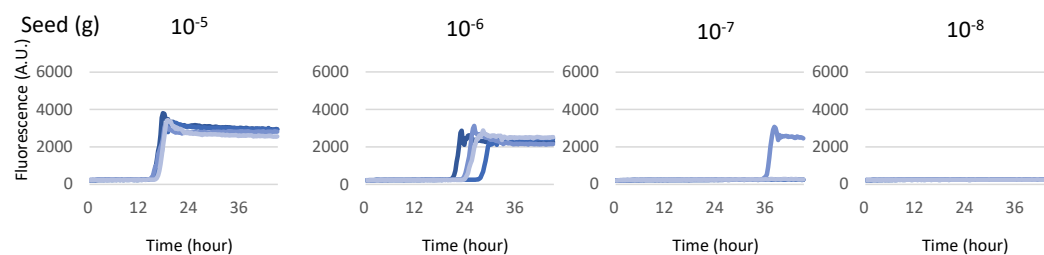
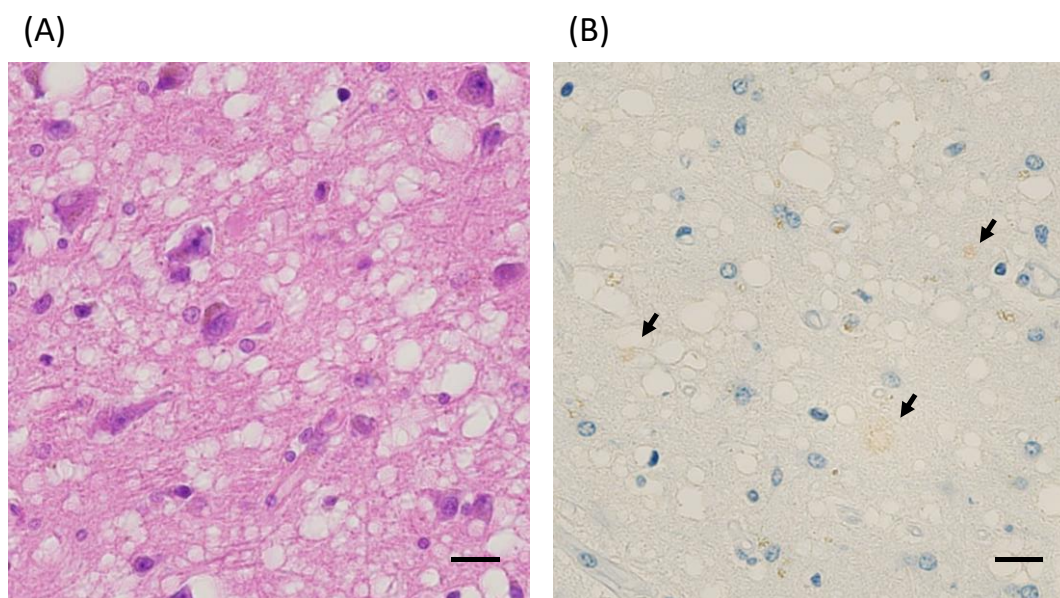


図2 RT-QuIC陽性例の病理学的解析



(A) ヘマトキシリン-エオジン染色では大小不同で癒合傾向のない空胞が多数認められた。

(B) PrP^{Sc}は側頭葉でわずかに染色された (矢印)

Scale bar:20 μ m

早期プリオン病における拡散強調画像と灌流画像の

重ね合わせ手法の確立

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 プリオン病診療ガイドライン改訂に向けた早期プリオン病 MRI 画像診断に関する知見のさらなる集積のため、拡散強調画像と灌流強調画像の解析法の検討を継続して行っている。本年度は拡散異常域のより詳細な評価のため、拡散強調画像と無侵襲灌流画像との重ね合わせ手法の検討を行った。

A.研究目的

我々はこれまで、プリオン病の早期画像診断法の確立を目的に、MRI 拡散強調画像(diffusion-weighted image, DWI)の標準化法の提唱と読影実験による制度検証[1]、装置・撮像法・撮像条件による診断能の差異の検証[2]、早期病変の定量的評価法の確立などを行ってきた。早期病変の定量的評価では各種の画像処理・信号処理手法と公開ツールを組み合わせ、自動解析プログラムを開発し、さらに各施設で利用しやすいようにユーザインターフェースを追加してソフトウェアパッケージ化した。現在これを研究班内の協力施設に配布し、各施設での解析環境の構築を容易にして解析を促進する事でプリオン病早期画像診断に関するさらなる知見の集積を図っている。本年度は、拡散異常域のより詳細な評価を行うため、無侵襲灌流画像との組み合わせ解析をこのソフトウェアに追加実装する事を最終的な目的とし、その一環として DWI と無侵襲灌流画像の重ね合わせ処理に関する検討を行った。

B.研究方法

早期プリオン病患者の DWI と Arterial Spin Labeling(ASL)法によって得られた脳血流画像を用い、画像変形の公開ツールである Advanced Normalization Tools を用いて画像間の重ね合わせを行った。重ね合わせ手法は同一患者の2画像の重ね合わせに一般的に用いられる剛体変

換（平行移動+回転）を基本としたが、磁化率アーチファクトなどによる DWI 画像の歪みを考慮し、剛体変換に拡大・縮小とせん断を追加した線形変換、また近年注目されている対称的微分同相写像を持つ高次非線形変換を導入して、目視による精度検証を行った。さらに、これらの手法を組み合わせ、重ね合わせの高精度化を図った。

（倫理面への配慮）

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

DWI の歪みにより、剛体変換のみでは脳血流画像との十分な重ね合わせ精度が得られない事が確認された。線形変換を用いた場合には直線的な画像の伸縮が調整され、多少の精度向上を認めた。しかし、磁化率アーチファクトによる局所的な歪みには対応できず、精度は不十分なままであった。高次非線形変換を用いた場合は局所的な歪みを吸収できたが、全体的な伸縮を調整する前にこの手法を用いると不自然な変形が起きてしまうため、最終的に線形変換に高次非線形変換を組み合わせる事により、重ね合わせの高精度化に成功した（図1）。

D.考察

ASL 法により MRI で比較的簡便に取得可能となった無侵襲灌流画像は DWI と併せてプリ

オン病の早期画像診断に利用できる可能性が高いが、拡散異常域との関係性を正しく理解するためには画像間の正確な重ね合わせが必要である。本検討で単純な剛体変換や線形変換による重ね合わせでは精度が不十分な事が確認され、線形変換に高次非線形変換を加える事で局所歪みが克服されて高精度の重ね合わせが実現できる事が確認された。今後計算速度と精度のバランスをとるためのパラメータの最適化を行い、解析ソフトウェアに組み込んで各施設での解析を促進して、早期プリオン病のMRI画像診断の知見を集積する。

E. 結論

拡散異常域の詳細な評価のため DWI と無侵襲灌流画像との重ね合わせについて検討し、線形変換と高次非線形変換の組み合わせにより高精度化を実現した。今後パラメータを最適化し、開発済みのソフトウェアに本機能を追加して研究協力施設への配布、また多施設データでの検証等を行う予定である。

[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 (2021/4/1～2022/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌] 該当無し

[書籍] 該当無し

2. 学会発表

該当無し

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

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

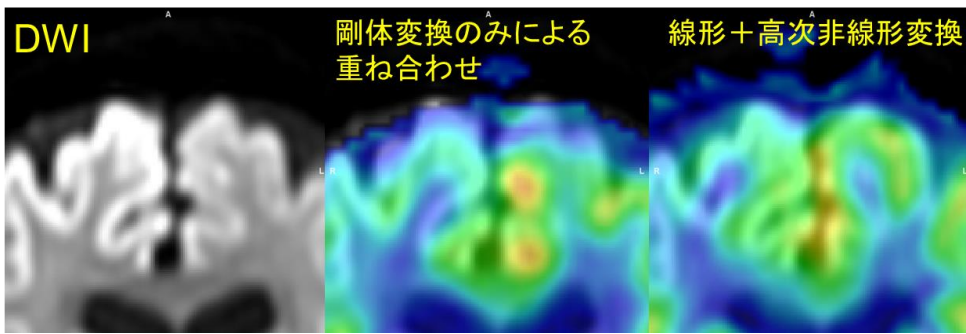


図 1. DWI と脳血流画像の重ね合わせ結果

プリオン病の二次感染予防に関する研究

研究分担者：齊藤 延人 東京大学医学部附属病院

研究協力者：高柳 俊作 東京大学医学部附属病院

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

A.研究目的

本研究は「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」に該当する。

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

B.研究方法

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

（倫理面への配慮）

国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会承認を得ている。

C.研究結果

1) 新規インシデント事例と検討事項

令和2年～3年は新規インシデント事例が2例あり、webによる施設調査を行った。

1例目は、原因不明の言語障害を呈し頭部MRI画像上DWIhighの病変を認めた患者に対する生検術症例であった。術後すぐにはプリオン病と

は診断がつかず、剖検を行い、剖検脳のwestern blotによりプリオン病と診断。2021年9月、当該施設とweb会議を行い、当該手術にてバイポーラーが、ガイドライン通りに滅菌されていない事を確認。リスク保有可能性者を今後同定し、フォローアップする方針となった。2例目は、原因不明の意識障害を呈し頭部MRI画像上DWIhighの病変を認めた患者に対する生検術症例であった。術後すぐにはプリオン病とは診断がつかず、手術検体のwestern blotによりプリオン病と診断。2022年1月、当該施設とweb会議を行い、当該手術にてバイポーラーが、ガイドライン通りに滅菌されていない事を確認。リスク保有可能性者を今後同定し、フォローアップする方針となった。

2) 上記以外にこれまでに 20 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 11 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例は、いずれも脳生検術を介した事例であった。特に、DWI high病変でプリオン病が否定できない場合の脳生検術の適応に関しては、慎重に考慮する必要があると思われた。

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]

特になし

[書籍]

特になし

F.健康危険情報

総括研究報告書参照。

G.研究発表（2021/4/1～2022/3/31 発表）

1.論文発表

[雑誌]特になし

[書籍] 特になし

2.学会発表

特になし

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1.特許取得

特になし

2.実用新案登録

特になし

3.その他

特になし

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
	陸 雄一	愛知医科大学 加齢医科学研究所
	曾根 淳	愛知医科大学 加齢医科学研究所
	宮原 弘明	愛知医科大学 加齢医科学研究所
	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 剖検例(男性 3 例、女性 15 例。平均発症年齢 78.6 歳、全経過平均 47.2 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く、MM1 型孤発性 CJD と比べて、有意に女性に多く、高齢発症で、長期経過を呈していた。ミオクローヌスは軽度である一方、驚愕反応が目立つ症例が多く、特徴的な症状として、病的笑いや顔面模倣が認められた。10 例で経管栄養が施行され、経管栄養を施行した症例の方が、施行しなかった症例に比べて有意に長期生存していた。

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 としては最も多いタイプであるが、欧米ではほとんど認められない。高齢発症、進行が緩徐である、など特徴的な臨床所見を呈することが指摘されており¹⁾、プリオン病診療ガイドラインの策定・改訂、自然歴の検討のために、V180I 遺伝性 CJD の臨床所見、臨床経過を検討して報告する。

B.研究方法

昨年度の検討では病理学的検索のない probable 例も加えて検討したが、今年度は剖検および病理学的検索、プロテアーゼ抵抗性 PrP のウェスタンブロット解析をすべて行った definite 例のみに限って検討した。

剖検時の臨床記録を後方視的に解析し、我々の MM1 型孤発性 CJD の definite 例に関する以

前の報告²⁾³⁾との統計学的な比較検討も加えて考察した。また生存期間に関わる因子についても検討を試みた。

(倫理面への配慮)

本検討は介入研究ではなく、剖検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]

当研究所で病理学的検索を行ったV180I遺伝性CJDのdefinite例は18例あった。性別は男性3例、女性15例で、発症年齢は69歳から90歳(平均78.6±5.6歳)だった。全経過は6ヵ月から122ヵ月(平均47.2±39.5ヵ月)だった。全例でプリオン病の家族歴はなかった。コドン129多型はメチオニンのホモ(Met/Met)が14例、バリンとのヘテロ(Met/Val)が4例だった(4例ともV180I変異とバリ

ン多型は異なるアリル上に存在していた)。

[臨床診断]

全例が剖検時には CJD と診断されていたが、生前に PrP 遺伝子解析が施行されず、孤発性 CJD と診断されていた症例が 4 例あった。これら 4 例は凍結脳から施行した PrP 遺伝子解析で、V180I 変異が判明した。

[初発症状]

記銘力低下(物忘れ)で始まった症例が最も多く(6 例)、大脳皮質症状で初発した症例も比較的多かった(言語障害・失語: 4 例、片麻痺: 1 例)。精神症状で始まる症例も比較的多かった(自発性低下: 3 例、異常行動: 1 例、不安・不眠: 1 例)。視覚症状、小脳失調で始まった症例はなかった。発症時期がはっきりしない例も多かった。

[画像所見]

頭部 CT では、初期には大脳皮質の腫脹像を認める傾向があった。頭部 MRI は全例で施行されており、全例で T2 強調像/FLAIR 像で大脳皮質の高信号と腫脹像を認めた。拡散強調像は施行した全例で大脳皮質の広範な高信号を認めた(未施行 1 例)。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。通常の古典型 CJD と比べて、拡散強調像の高信号はより輝度が高く、より長期間観察される傾向があった。

[脳波所見]

脳波は全例で施行されており、周期性同期性放電を認めた症例はなかった。

[臨床所見]

ミオクローヌスは軽度である一方、驚愕反応が目立つ症例が多かった。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。また、無動性無言に至った時期を判定することが困難な例が多かった。病的笑いを認めた例が 7 例、顔面模倣を認めた例が 4 例あった。

[治療経過]

経管栄養を施行された症例は 10 例あり(施行率 55.6%)、うち 3 例では胃瘻造設術が施行されていた。

D. 考察

V180I 遺伝性 CJD 18 例の男女比は、我々が以前に報告した MM1 型孤発性 CJD 51 例(男性 26

例、女性 25 例)と比べ、有意に女性に多かった($p=0.011$ 、Fisher's exact test)。発症年齢は、MM1 型孤発性 CJD の発症年齢(69.5 ± 7.6 歳)と比べ、有意に高齢だった($p < 0.001$ 、Student t-test)。全経過は、MM1 型孤発性 CJD の全経過(12.3 ± 9.6 カ月)と比べ、有意に長かった($p < 0.001$ 、Student t-test)。経管栄養の施行率は、V180I 遺伝性 CJD と MM1 型孤発性 CJD (68.6%)を比べて、有意差はなかった($p = 0.32$ 、Chi-squared test)。

生存期間に関わる因子を検討してみると、男性の全経過は平均 31.0 ± 9.2 カ月(21 カ月～39 カ月)、女性は平均 50.4 ± 42.6 カ月(6 カ月～122 カ月)で、有意差はなかった($p = 0.45$ 、Student t-test)。Codon129 多型について検討すると、Met/Met 例の全経過は平均 44.1 ± 39.8 カ月(6 カ月～122 カ月)、Met/Val 例は平均 58.0 ± 42.2 カ月(21 カ月～118 カ月)で、有意差はなかった($p = 0.55$ 、Student t-test)。経管栄養を施行した群の全経過は平均 71.9 ± 36.7 カ月(20 カ月～122 カ月)、施行しなかった群は平均 16.3 ± 9.5 カ月(6 カ月～33 カ月)で、施行した群の方が有意に長期延命していた($p < 0.001$ 、Student t-test)。

E. 結論

V180I 遺伝性 CJD は MM1 型孤発性 CJD と比べて、有意に女性に多く、高齢発症で、長期経過を呈していた。また、経管栄養を施行した例の方が有意に長期延命していた。

[参考文献]

[雑誌]

- 1) Iwasaki Y. Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 37: 174–188, 2017.
- 2) 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.
- 3) Iwasaki Y. The Braak hypothesis in prion disease with a focus on Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 40: 436–449, 2020.

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G.研究発表（2021/4/1～2022/3/31 発表）

1.論文発表

[雑誌]

- 1)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* 15:12-20, 2021.

2.学会発表

- 1)岩崎 靖. Prion 病：臨床像の多様性. 日本神経学会東海北陸地区生涯教育講演会, 名古屋, 3 月 14 日, 2021.

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

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 Gerstmann-Sträuss-Scheinker 病（GSS）は遺伝子性のプリオン病であり疫学的特徴として日本の GSS 患者は過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。本研究では日本の GSS 患者の臨床特徴、生物学的マーカー解析を行い、剖検脳があれば臨床と病理の関連を検討しつつ GSS の診断、サロゲートマーカーの確立を目指し、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、急速に進行する神経変性疾患で、孤発性、遺伝性、感染性に分類される。病型によりその臨床症候、罹病期間、脳病変は異なる。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。また GSS 患者の中には初期から急速進行性認知症や MRI の高信号を呈するいわゆる CJD 表現型を呈するものやその他にも非典型的な臨床経過をたどる症例がありその表現型の違いに関する背景病理等も未解決の課題である

GSS の疫学的特徴として患者の過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。本研究では日本の GSS 患者の臨床特徴、生物学的マーカー解析を行い、GSS の診断、サロゲートマーカーの確立を目指し、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

B. 研究方法

これまでに引き続き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。今回はさらに非典型的な臨床経過を呈した GSS の剖検例から病理学的検討を行う。

（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

患者は死亡時 79 歳の女性で 53 歳に買い物の帰り道に迷う、料理の手順を誤るなどの症状で気が付いた、近医で原因不明の緩徐進行性認知症と考えられていた。当院受診時は MMSE の評価には乗らず単語のみの発語、立位、歩行は不可能で、両側の錐体路症状、咬筋ジストニア、Myerson 徴候が見られた。79 歳時に肺炎で死亡。病理解剖が実施された。遺伝子検査で P102L 変異アレルの codon 129 は Met、正常アレルは codon 129 が Val であった。患者の姉は 69 歳時に歩行時のふらつき、構音障害で発症、5 カ月後の診察では四肢体幹の運動失調、失調性構音障害を認めた。6 カ月後に遂行機能障害がみられ、71 歳（罹病期間 14 カ月）で死亡した。

病理学的検討では全脳・脊髄に広範にプリオン蛋白 (PrP)沈着を認めた。大脳皮質に綿花様斑状の PrP 沈着がみられ、海綿状変化は乏しかった。小脳に Kuru 斑もみられた。

D.考察

非典型的経過を認めた GSS 患者の病理では大脳に広範に認められた綿花様 PrP 沈着が特徴的であった。これは同胞の剖検とは違いが見られ codon129 多型の影響が疑われた。このような非典型例の症例は診断に難渋するが家族歴や積極的な遺伝子診断を行うことで見落としを最小限にする必要がある。

E.結論

九州発症の GSS 者の臨床特徴、臨床マーカー、非典型例の病理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 (2021/4/1～2022/3/31 発表)

1.論文発表

[雑誌]

なし

[書籍]

なし

2.学会発表

坪井義夫、佐藤克也、村井弘之. 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

坪井義夫、高橋信敬、村井弘之、佐藤克也. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease における新しい表現型. 緩徐進行型長期生存例の臨床経過. 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会議 2022 年 1 月 17 日

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

3.その他

新しい M2C(sv) プリオンの解析と V180I 症例感染実験

研究分担者：北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科

研究要旨

V180I 変異は、わが国の遺伝性プリオン病の中では最も多く、緩徐な臨床経過の為に診断前に脳外科の手術を受けている症例などインシデント症例として取り扱われることもあった。以前より感染実験の報告が少なく、網羅的にモデルマウスを用いた感染実験を行う必要があると考え、今回 2 症例の V180I 変異をもつ剖検脳を 6 種類のモデルマウスを用いて頭蓋内投与による感染実験を行った。

その結果、用いた全てのマウスで感染性は確認されなかった。このように、多種類のモデルマウスを用いても感染性の確認されないプリオンに対しては、インシデント症例から除外可能であることを提案したい。

新しい M2C(sv)プリオンは、剖検症例を用いると広く一般的に存在するプリオンであることが明らかになりつつある。

A. 研究目的

本研究は「ガイドラインの策定・改訂」に該当する。

我が国のサーベイランス調査で、gCJD として最多であることが明らかとなったのは V180I 変異の症例である。発病は、高齢者に多く臨床症状に乏しいのが特徴であると共に、臨床診断が困難な点が問題である。よって、インシデント事例として、V180I が含まれることもあり、果たして V180I プリオンが孤発性 CJD のような感染性を有するのかを検討することは重要であると考え、網羅的にモデルマウスを利用して感染実験を行った。

また、もう 1 つの研究目的として我々が 2019 年に初めて報告した MM2C(sv)プリオンがどの程度存在するのか、最近の 2 年間で行った病理解剖例を用いて検討した。

B. 研究方法

V180I 症例の感染実験

V180I 変異を有する剖検脳 2 症例を用いて感染実験を行った。

モデルマウスとして、ヒト型プリオン蛋白などのノックインマウスとして、ヒト PrP 129Met, 129Val, 219Lys の遺伝子型、およびヒト・マウスのキメラ型 PrP、bank vole 型 PrP のノックインマウス、加えて 180Ile/Ile の変異を有するノックインマウスを用いて感染実験を行った。

MM2C(sv)の解析

MM2C(sv)は、病的には MM1 の spongiform changes と区別することは困難で、異常プリオン蛋白を検出する免疫染色でもシナプス型の異常プリオン蛋白のみを呈し、従来の MM2C(lv)とは区別できるものの、MM1 との区別は困難である。唯一の検出手段はウエスタンブロットでタイプ 2 の PrPres を検出することである。よって現実的には MM1+2 の症例で十分量のタイプ 2 があるにも関わらず、Perivacuolar deposit が認められない場合、MM2C(sv)と考えて良いことになる。

(倫理面への配慮)

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

でも、感染実験の許可を得ている。

C. 研究結果

V180I 症例の感染実験

V180I 症例の 2 例として、ak180, my180 の 2 例を用いて感染実験を行った。

感染実験の結果は、いずれも以下のように陰性であった。

Ki-129 Met/Met (ak180, 0/5 匹: my180, 0/5 匹)

Ki-129Val/Val (ak180, 0/7 匹: my180, 0/4 匹)

Ki-219Lys/Lys (ak180, 0/5 匹: my180, 0/4 匹)

Ki-ChM/ChM (ak180, 0/6 匹: my180, 0/4 匹)

Ki-bank/bank (ak180,0/9 匹: my180, 0/11 匹)

Ki-180Ile/Ile (ak180, 0/6 匹, my180, 0/6 匹)

このなかで ak180, my180 は使用した症例を示し、0/5 匹は 5 匹のマウスに投与し 0 匹が陽性所見を呈したことを示している。用いたマウスは上から順にヒト型プリオン蛋白コドン 129Met 多型、コドン 129Val 多型、コドン 219Lys 多型、ヒト・マウスのキメラ型、バンクボール型、ヒトコドン 180Ile の変異型を表している。

MM2C(sv)の解析

この 2 年間で病理解析を行った症例で、視床型 CJD である MM2T プリオンの存在する 2 症例では必ずと言っていいほど MM2C(sv)病変が見られた。これは、MM2C(sv)プリオンの発見の経緯である FFI 症例や MM2T 症例から考えると当然の結果と考えられる。しかしながら、典型的な MM1+2 の sporadic CJD で M2T プリオンがない症例でも MM 1 + 2C(sv+lv)の症例が存在し、この症例では非常に多くのタイプ 2 が存在する後頭葉で、病的にはシナプス型の沈着のみを示す症例があることが明らかとなった。たまたま、この症例では凍結脳を採取した部位を病的にも調べることが出来た症例で、確定診断をすることが可能であったが、実際には MM1 病変として矛盾しないとして見逃されている MM2C(sv)が多いのではないかと。

D. 考察

今回、V180I プリオンを有する 2 症例からの感染実験では、使用した 6 種類のマウスすべて

で感染は成立しなかった。この結果を孤発性 CJD のプリオンと比較するために (表 1) にまとめた。

表 1 の結果から、少なくとも V180I 症例の脳を用いても、現時点で我々が所有する全てのノックインマウスへの感染実験では、感染性が見られなかった。また、V180I の異常型プリオン蛋白 (PrPres) の量が少ないという点が、1 月の班会議の席で質問された。確かに M1 プリオンや V2 プリオンに比べて V180I 症例の脳 PrPres は量的に 10%以下であることが多い。また、V180I プリオンの感染実験に使用した脳乳剤は 10%濃度である。M1 プリオンや V2 プリオンは感染実験の報告としては 10%脳乳剤での潜伏期間しか報告していないが、我々は V2 プリオンを 10⁻⁷希釈しても感染性が存在することを確認している (Kitamoto et al, unpublished data)。

よって PrPres の量が少ないということでは V180I プリオンの感染性が証明できないという理由にはならない。

E. 結論

新しいプリオンである M2C(sv)プリオンは幅広く孤発性 CJD で存在しているという結果に加えて、もう 1 つの成果として V180I の感染性を調べた結果、我々の所有するノックインマウス全てで感染の成立は認められなかった。

[参考文献]

[雑誌]

なし

[書籍]

なし

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表 (2021/4/1~2022/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) Zhang W, Xiao X, Ding M, Yuan J, Foutz A, Moudjou M, **Kitamoto T**, Langeveld JPM, Cui L, Zou WQ.

Further Characterization of Glycoform-Selective Prions of Variably Protease-Sensitive Prionopathy. *Pathogens*. 10(5):513. 2021. doi:10.3390/pathogens10050513. PMID:33922765. Free PMC article.

- 2) Kobayashi A, Munesue Y, Shimazaki T, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, **Kitamoto T.**

Potential for transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease through peripheral routes. *Lab Invest*. 101(10):1327-1330. 2021. doi: 10.1038/s41374-021-00641-2. Epub 2021 Jul 12. PMID:34253850

- 3) Matsuzono K, Kim Y, Honda H, Anan Y, Hashimoto Y, Sano I, Iwaki T, **Kitamoto T.** Fujimoto S. Optic nerve atrophy and visual disturbance following PRNP Y162X truncation mutation. *J Neurol Sci*. 15;428:117614. 2021. doi: 10.1016/j.jns.2021.117614. Epub 2021 Aug 12. PMID:34403953 No abstract available.

- 4) Cali I, Espinosa JC, Nemani SK, Marin-Moreno A, Camacho MV, Aslam R, **Kitamoto T.** Appleby BS, Torres JM, Gambetti P.

Two distinct conformers of PrP^D type 1 of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129VV genotype faithfully propagate in vivo. *Acta Neuropathol Commun*. 25;9(1):55. 2021 Mar doi: 10.1186/s40478-021-01132-7. PMID:33766126. Free PMC article.

[書籍]

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

M1 プリオン	129Met, 129Val, 219Lys, ChM (キメラ), bank に感染が成立
V2 プリオン	129Met, 129Val, 180Ile に感染が成立
M2C プリオン	bank にのみ感染が成立
M2T プリオン	ChM にのみ感染が成立
V180I プリオン	用いた全てのマウスで感染しない

多発性骨髄腫の治療中に進行性多巣性白質脳症を呈した症例の特徴

研究分担者：濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：阿江竜介	自治医科大学公衆衛生
研究分担者：三浦義治	都立駒込病院脳神経内科
研究協力者：村松大輝	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究協力者：小佐見光樹	自治医科大学公衆衛生
研究協力者：穂苅万李子	新潟市民病院脳神経内科
研究協力者：佐藤 晶	新潟市民病院脳神経内科
研究協力者：周藤 豊	松江赤十字病院脳神経内科
研究協力者：竹林佳子	広島大学病院脳神経内科
研究協力者：板垣充弘	広島赤十字原爆病院血液内科
研究協力者：平井理泉	東京北医療センター血液内科
研究協力者：加藤隼康	安城更生病院脳神経内科
研究協力者：西村寿貴	松戸市立総合医療センター脳神経内科
研究協力者：三橋 泉	筑波大学医学医療系(臨床医学系神経内科)
研究協力者：石井一弘	筑波大学医学医療系(臨床医学系神経内科)
研究協力者：黒田章博	日立総合病院血液・腫瘍内科
研究分担者：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
研究分担者：高橋健太	国立感染症研究所感染病理部
研究分担者：船田信顕	都立駒込病院病理部
研究分担者：原田雅史	徳島大学医歯薬学研究部放射線医学分野
研究協力者：森紘一朗	都立駒込病院放射線科
研究分担者：雪竹基弘	高木病院脳神経内科
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（脳神経内科）
研究分担者：高橋和也	医王病院脳神経内科
研究分担者：岸田修二	成田富里徳洲会病院脳神経内科
研究分担者：伊崎祥子	埼玉医科大学総合医療センター神経内科
研究分担者：野村恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科
研究分担者：中原 仁	慶應大学脳神経内科
研究分担者：澤 洋文	北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所分子病態・診断部門
研究分担者：中村好一	自治医科大学公衆衛生
研究分担者：高尾昌樹	国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：小野賢二郎	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：山田正仁	九段坂病院内科・脳神経内科部門 金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）

研究要旨 【目的】近年、多発性骨髄腫（multiple myeloma: MM）の治療中に進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy: PML）を呈した症例の報告が増加してきている。我が国の PML サーベイランス委員会に登録された症例で MM 治療中に発症したものを検討しその特徴を明らかにすることを目的とする。

【方法】2016 年から現在までに我が国の PML サーベイランス委員会に definite または probable PML と登録されている症例で、MM 治療中に PML を発症した症例とそれら以外の症例に分けて比較検討した。

【結果】2021 年 11 月までに PML サーベイランス委員会で 280 例が検討され、その中の 144 例が PML と診断された。144 例の PML 症例の中で 53 例（36.8%）が血液疾患を背景疾患として有しており、背景疾患として最も多かった。そのうち 9 例（6.3%）が MM 治療中に PML を発症していた。MM 治療中に PML を発症した 9 例と背景疾患が MM 以外の PML 症例（135 例）を比較したが、性別、年齢で統計学的な有意差は認めなかった。PML 発症時の血液中リンパ球数は、両方で有意差を認めなかった（MM 660/mL、MM 以外 740/mL）が、CD4 陽性リンパ球（MM 50/mL、MM 以外 173/mL）、CD8 陽性リンパ球（MM 143/mL、MM 以外 275/mL）、血清 IgG 濃度（MM 433 mg/dL、MM 以外 1085 mg/dL）は MM 治療中に PML を発症した症例が有意に低かった。9 例とも複数の薬剤によって加療を受けており、9 例中 4 例で自家末梢血幹細胞移植を受けていた。

【考察】我が国の PML 症例では背景疾患として血液疾患が 53 例（36.8%）と最も多く、その中の 9 例は MM 治療中に PML を発症していた。MM 治療中に発症した PML 症例は MM 以外を背景疾患とした PML 症例と比較して血液中 CD4 陽性リンパ球、CD8 陽性リンパ球、血清 IgG 濃度が有意に低く、MM および MM に対する様々な治療によって免疫能が低下していることが PML 発症に影響している可能性を考えた。

【結論】MM 治療中に PML を発症した症例は、我が国の全 PML 症例の 6.3%を占め、MM 及び MM に対する様々な治療による免疫能低下が PML 発症に影響している。

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⁾。最近、多発性骨髄腫（multiple myeloma: MM）治療中に発症した PML 症例が多く報告されている²⁾。今回、我々は我が国の PML サーベイランス委員会に登録された MM 治療中に発症した PML 症例を検討し、それらの症例の特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2016 年から現在までに我が国の PML サーベイランス委員会に definite または probable PML と登録されている症例で、MM 治療中に PML を発症した症例とそれら以外の症例に分けて比較検討した。

（倫理面への配慮）

PML サーベイランスと匿名化した収集データの研究利用については自治医科大学の医学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

2016 年から 2021 年 11 月までに PML サーベイランス委員会にて 144 例が PML と診断された。その 144 例の背景疾患（複数の背景疾患を

有する症例を含む) を表 1 に示す。血液疾患が 53 症例と最も多かった。背景疾患が血液疾患であった 53 症例中 30 症例がリンパ腫で、9 例が MM で、血液疾患中 MM は 2 番目の頻度であった。

背景疾患が MM であった 9 症例のまとめを表 2 に示す。MM の発症年齢は 42-73 歳で、MM の病型も様々であった。全例 2 年以上の PML 治療歴を有していた。

背景疾患が MM であった症例とそれ以外の症例の比較を表 3 に示す。両者に性別や PML 発症年齢、PML 発症時の血液中のリンパ球総数や CD8 陽性リンパ球数に有意差を認めなかった。一方で、CD4 陽性リンパ球数や血清 IgG 濃度は MM 例で有意に低かった。

表 1. PML と診断された 144 症例の背景疾患(複数の背景疾患を有する症例を含む)

血液疾患	53
膠原病	33
固形癌	20
人工透析	16
臓器移植	16
HIV-AIDS	15
多発性硬化症	9
免疫不全を来す他の疾患	20
基礎疾患なし	8

表 2. 背景疾患が MM であった 9 症例のまとめ

症例	性	MM 発症年齢	MM の病型	PML の発症年齢
1	男	70	IgG-λ	75
2	女	42	IgD-λ+BJP-λ	50
3	男	54		57
4	男	71	BJP-κ	73
5	女	65	IgG-κ	69
6	女	73		76
7	男	54	IgG-λ	64
8	男	49	IgG-κ+BJP	56
9	男	53	IgG-κ	59

表 3. 背景疾患が MM であった症例とそれ以外の症例の比較

	MM n=9	MM 以外 n=135	p values
Sex, n (%)			
Male	6 (67%)	67 (50%)	0.322
Female	3 (33%)	68 (50%)	
Age at the onset of MM*	64 (57-74)	64 (51-72)	0.591
Lymphocyte*	660 (302-1116)	740 (488-1241)	0.280
CD4*	50 (40-69)	173 (57-371)	0.021
CD8*	143 (76-735)	275 (173-535)	0.426
Serum IgG*	433 (298-919)	1085 (756-1447)	0.005

*Median (interquartile range: 25%-75% tile)

D. 考察

我が国の PML 症例では背景疾患として血液疾患が 53 例 (36.8%) と最も多く、その中の 9 例は MM 治療中に PML を発症していた。MM 治療中に PML を発症した 9 例には、IgG-λ 型、IgG-κ 型、IgD-λ 型、BJP-λ 型、BJP-κ 型など様々な病型の MM が含まれ、ある MM 病型が PML を発症しやすいといった偏りは認めなかった。また、MM 治療中に発症した PML 症例は MM 以外を背景疾患とした PML 症例と比較して血液中 CD4 陽性リンパ球、血清 IgG 濃度が有意に低く、MM および MM に対する様々な治療によって免疫能が低下していることが PML 発症に影響している可能性を考えた。

E. 結論

MM 治療中に PML を発症した症例は、我が国の全 PML 症例の 6.3% を占め、MM 及び MM に対する様々な治療による免疫能低下が PML 発症に影響している。

[参考文献]

[雑誌]

- Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and treatment of progressive multifocal

- leukoencephalopathy associated with multiple sclerosis therapies. *Neurotherapeutics* 14:961-973, 2017.
- 2) Koutsavlis I. Progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple myeloma. A literature review and lessons to learn. *Ann Hematol* 100:1-10, 2021.

F. 健康危険情報
総括研究報告書参照。

G. 研究発表 (2021/4/1~2022/3/31 発表)

1. 論文発表
[雑誌]
- 1) Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Ikeda T, Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Cerebrospinal fluid cytokines and metalloproteinases in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Acta Neurol Scand* 143:450-457, 2021.
- 2) Hamaguchi T, Kim JH, Hasegawa A, Goto R, Sakai K, Ono K, Itoh Y, Yamada M. Exogenous A β seeds induce A β depositions in the blood vessels rather than the brain parenchyma, independently of A β strain-specific information. *Acta Neuropathol Commun* 9:151, 2021.
- 3) Yamamoto S, Kayama T, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Yamada M, Abe K, Kobayashi S. Rosmarinic acid suppresses tau phosphorylation and cognitive decline by downregulating the JNK signaling pathway. *NPJ Sci Food* 5:1, 2021.
- 4) Nakano H, Hamaguchi T, Ikeda T, Watanabe-Nakayama T, Ono K, Yamada M. Inactivation of seeding activity of amyloid β -protein aggregates in vitro. *J Neurochem* 160:499-516, 2022.
- 5) Hikishima S, Sakai K, Akagi A, Yamaguchi H, Shibata S, Hayashi K, Nakano H, Kanemoto M, Usui Y, Taniguchi Y, Komatsu J, Nakamura-Shindo K, Nozaki I, Hamaguchi T, Ono K, Iwasa K, Yamada M. Deterioration after liver transplantation and transthyretin stabilizer administration in patient with ATTRv

amyloidosis with a Leu58Arg (p.Leu78Arg) TTR variant. *Intern Med*, in press.

- 6) Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Transmission of cerebral β -amyloidosis among individuals. *Neurochem Res*, in press.
- 7) 村松大輝、濱口 毅、山田正仁. Creutzfeldt-Jakob 病. *精神科* 38:536-542, 2021.
- 8) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. *医学のあゆみ* 277:135-140, 2021;.
- 9) 坂井健二、濱口 毅、山田正仁. 脳アミロイドアンギオパチー. *Clinical Neuroscience* 39:132-134, 2021.
- 10) 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. *神経治療* 38:312-317, 2021.
- 11) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病による認知症. *精神科治療学* 36:234-235, 2021.

[書籍]

なし

2. 学会発表

- 1) 濱口 毅、山田正仁：プリオン病非典型例の診断とバイオマーカー。第 62 回日本神経学会学術大会、京都（現地・WEB）、5.19-22. 2021.
- 2) 濱口 毅、山田正仁：プリオン病と類縁疾患：アルツハイマー病も伝播するか？ 第 62 回日本神経学会学術大会、京都（現地・WEB）、5.19-22. 2021.
- 3) 濱口 毅、村松大輝、三條伸夫、阿江竜介、中村好一、塚本 忠、水澤英洋、山田正仁：プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討。第 62 回日本神経学会学術大会、京都（現地・WEB）、5.19-22. 2021.
- 4) 坂井健二、濱口 毅、山田正仁：アルツハイマー病やパーキンソン病の感染予防。第 62 回日本神経学会学術大会、京都（現地・WEB）、5.19-22. 2021.
- 5) 村松大輝、濱口 毅、篠原もえ子、三條伸夫、阿江竜介、中村好一、佐藤克也、原田雅史、塚本 忠、水澤英洋、山田正仁：硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴

の検討。第 62 回日本神経学会学術大会、
京都（現地・WEB）、5.19-22. 2021.

- 6) 濱口 毅、山田正仁：Acquired CAA（病態、概念）。第 30 回日本脳ドック学会総会、伊勢（現地・WEB）、6.25-26. 2021.
- 7) 濱口 毅、山田正仁：プリオン病の up to date。第 25 回日本神経感染症学会総会・学術大会、愛知（WEB）、10.1-2. 2021.
- 8) 濱口 毅、村松大輝、三條伸夫、阿江竜介、中村好一、塚本 忠、水澤英洋、山田正仁：プリオン病の性別と発症年齢についての検討。第 25 回日本神経感染症学会学術大会、愛知（現地・WEB）、10.1-2.
- 9) 濱口 毅、村松大輝、三條伸夫、阿江竜介、中村好一、塚本 忠、水澤英洋、小野賢二郎、山田正仁：プリオン病罹患率の性差についての検討。第 40 回日本認知症学会、東京（現地・WEB）、11.26-28.2021.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

プリオン病（MM1 患者と MM2 患者）の髄液中のバイオマーカーの比較検討

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 保健科学分野

研究要旨 プリオン病（MM1患者とMM2患者）の髄液中のバイオマーカーを比較検討し、髄液検査を含めた検査（MRI以外）にてMM2患者の診断方法を確立することを本研究の目的とした。依頼された検体数は4153症例で、その中で剖検症例であり、definite casesは158症例あった。158症例ではMM1症例は49症例、MM2-皮質型27症例、MM2-視床型は2症例であった。MM1患者における髄液中のバイオマーカーである14-3-3蛋白（WB,ELISA）タウ蛋白、RT-QUIC法の感度は85%、95%、93%、84%であったが、MM2-皮質型患者における感度は71.4%、85.7%、71.4%、28.6%であり、MM2-視床型患者ではすべて陰性でした。9名中9名は頭皮からprion seeding activityを検出できた。MM1は5例中5例、MM2Cは2例中2例すべて検出することができた。

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。

プリオン病（MM1患者とMM2患者）の髄液中のバイオマーカーを比較検討し、髄液検査を含めた検査（MRI以外）にてMM2患者の診断方法を確立することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

1) 2011年4月1日から2020年8月31日までの長崎大学感染分子解析学教室・運動障害リハビリテーション学講座に依頼された検体数は4153症例であった。髄液検査に依頼された中で平成18-令和2年度プリオン病サーベイランス委員会にて検討された症例数の中で、

4153症例中でプリオン病は2030症例、孤発性プリオン病は1592症例、遺伝性プリオン病は427症例、獲得性プリオン病は11症例であった。その中で剖検症例であるdefinite casesは158症例あった（表1）。158症例ではMM1症例は49症例、MM2-皮質型27症例、MM2-視床型は2症例であった。MM1症例は49症例、MM2-皮質型27症例、MM2-視床型は2症例について髄液中のバイオマーカーである14-3-3蛋白（WB,ELISA）タウ蛋白、RT-QUIC法の感度について検討を行った。

2) Second generation QuIC法を確立し、Second generation QuIC法にてMM1症例は49症例、MM2-皮質型27症例、MM2-視床型は2症例の感度を検討した。

3) 孤発性CJD患者から採取した頭皮組織を、RT-QUIC法を利用し検出感度について検討した。

（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

1) MM1患者における髄液中のバイオマーカー

一である14-3-3蛋白 (WB,ELISA) タウ蛋白、RT-QUIC法の感度は85%、95%、93%、84%であったが、MM2-皮質型患者における髄液中のバイオマーカーである14-3-3蛋白 (WB,ELISA) タウ蛋白、RT-QUIC法の感度は71.4%、85.7%、71.4%、28.6%であった。MM2-視床型患者における髄液中のバイオマーカーはすべて陰性でした (表2・3)。

2) Second generation QuICでは髄液中の検出感度はあげることができたが、特異度は低くなり、再検討が必要である。

3) 9名中9名は頭皮からprion seeding activityを検出できた。MM1は5例中5例、MM2Cは2例中2例すべて検出することができた (表2)。

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可能性が示唆された。

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]

[雑誌]

該当無

[書籍]

該当無

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表 (2021/4/1~2022/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) Hamada Y, Deguchi K, Tachi K, Kita M, Nonaka W, Takata T, Kobara H, Touge T, Satoh K, Masaki T. Significance of Cortical Ribboning as a Biomarker in the Prodromal Phase of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Intern Med.* doi: 10.2169/internalmedicine.8354-21, 2022
- 2) Satoh K. CSF biomarkers for prion diseases. *Neurochem Int.* 155:105306, 2022
- 3) Sano K, Iwasaki Y, Yamashita Y, Irie K,

Hosokawa M, Satoh K, Mishima K. Tyrosine 136 phosphorylation of α -synuclein aggregates in the Lewy body dementia brain: involvement of serine 129 phosphorylation by casein kinase 2. *Acta Neuropathol Commun.* 9(1):182, 2021

- 4) Nakagaki T, Nishida N, Satoh K. Development of α -Synuclein Real-Time Quaking-Induced Conversion as a Diagnostic Method for α -Synucleinopathies. *Front Aging Neurosci.* 13:703984, 2021.
- 5) Dong TT, Akagi A, Nonaka T, Nakagaki T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Nishida N, Satoh K. Formalin RT-QuIC assay detects prion-seeding activity in formalin-fixed brain samples from sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Neurobiol Dis.* 159:105504, 2021
- 6) Dong TT, Satoh K. The Latest Research on RT-QuIC Assays-A Literature Review. *Pathogens.* 10(3):30, 2021
- 7) 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.* 41(2):152-158, 2021
- 8) Fujita H, Ogaki K, Shiina T, Onuma H, Skuramoto 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

[書籍]

該当なし

2. 学会発表

- 1) 赤羽寅彦, 佐藤克也. ヒトプリオン病の患者の髄液中のバイオマーカー解析. 第40回日本認知症学会学術集会, 東京・WEB, 11月26日~28日, 2021年(ポスター)
- 2) 佐藤克也. プリオン病の腰椎穿刺と脳脊髄液マーカー. 第36回日本老年精神医学会, WEB, 9月16日, 2021年.(口頭)
- 3) 佐藤克也. ヒトプリオン病の患者の髄液中

のバイオマーカーの解析. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 5 月 21 日, 2021 年.(口頭)

- 4) 佐藤克也. バイオマーカーを利用したプリオン病の早期診断と病態評価. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 5 月 19 日 2021 年.(口頭)

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1.特許取得

該当無

2.実用新案登録

該当無

3.その他

該当無


表1. プリオン病（MM1患者とMM2患者）の髄液中のバイオマーカー
2011-2020年までの前向き試験の検討の結果

Subtypes	Total number of cases	14-3-3 protein in WB (%)	14-3-3 protein in ELISA (%)	Total tau protein ELISA (%)	RT-QuIC (%)
MM1	100	88	95	93	84
MV1	2	100	100	100	100
MM1+2	26	88.5	92.3	88.5	88.5
MM2-cortical form	7	71.4	85.7	71.4	28.6
MM2-thalamic form	3	0	0	0	0
MV2	4	75	100	100	100
MV1+2C	1	100	100	100	100
WB 未施行	6	83.3	83.3	50	50

表2. プリオン病の患者の剖検時に採取された頭皮からのprion seeding activityの検討
(患者のプロファイルを含めて)

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9
性別	女性	男性	女性	女性	女性	男性	男性	女性	男性
死亡年齢	80歳	70歳	71歳	72歳	77歳	79歳	72歳	81歳	73歳
罹病期間	5ヶ月	8ヶ月	10ヶ月	11ヶ月	24ヶ月	33ヶ月	3ヶ月	2ヶ月	4ヶ月
WB type	1	1+2	1	2	2	2	1	1	2
遺伝子異常	-	-	-	-	V180I	V180I	-	-	-
Codon 129 多型	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM
髄液検査 (RT-QuIC 法)	陽性	陽性	陰性	陽性	陰性	陰性	陽性	陽性	陰性
頭皮 (RT-QuIC 法)	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
mean ±SD	7.88 ± 0.17	8.00 ± 0.00	7.63 ± 0.53	7.88±0.53	6.38± 0.18	6.88± 0.18	7	8 ± 0.35	7.75±0.25

表3. Second RT-QuIC法 を利用したプリオン病（MM1患者とMM2患者）の髄液中のバイオマーカー

Subtypes	Total number of cases	First generation		Second generation
		RT-QuIC (%)		RT-QuIC (%)
MM1	100	84		87
MM2-cortical form	7	28.6		57.1
MM2-thalamic form	3	0		0

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 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院

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、ブレインバンクは現在においてもその合法性に異論はないが、将来的な安定した運営のために、可能ならば法的基盤の整備が好ましいといえる。そこで、ブレインバンクを含む遺体を利用した研究に関する法的環境につき、アメリカを中心とした状況を確認した。

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、本邦ではガイドラインなどの設定、運用によってこれが達成されている。この点、諸外国でも類似の制度が存在しているため、比較のためこれらの法的環境について調査し、本邦と比較する。

B. 研究方法

前年度は、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。それに基づき、ブレインバンクを含む、遺体を利用した研究、教育を根拠つける法的環境につき、アメリカを含む諸外国の状況を確認するため、過去の海外の法律や裁判例を検討し、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

アメリカにおける移植・研究目的での死体提供は、1970年代～1990年代に注目が集まり、法的側面に関しても多数の論文が出された。しかし the Uniform Anatomical Gift Act (UAGA) 4条、9条に基づいて、本人や遺族が死体提供をする際、利用目的に限定が付されることはほとんどなく、死体は research を含め広く利用可能となっている。さらにドナーの死後、11条に基づき死体に対する権利は被提供者に移転する。その結果死体提供を受けた procurement organization はほぼ制約なく、当該死体を研究、教育を含めた種々の目的に用いることが可能となっている。すなわち、UAGA は死体提供の目的に沿っている限りその利用を広く認めようという方向で規定されていた。

D. 考察

昨年度までの検討により死体解剖保存法が現在のブレインバンクを前提にした法律ではないものの、その合法性、妥当性については本邦でも議論の余地はないと思われる。ただ、将来的な安定的な運営などを目的とした場合の参考とするため、米国における the Uniform Anatomical Gift Act (UAGA) の制定による研究目的での brain donation 後の保存・利用の状況を

調査した。これらと比較すると、安定した長期間の運用のためには、同様の法律環境の整備を検討する余地がありうる。当然、現状の立法によらない法的安定性は、ガイドラインや倫理規範などで確保されている事実もあるため、今後も法的整備については慎重な検討が必要である。

E. 結論

現状の立法によらない法的安定性は、ガイドラインや倫理規範などで確保されている事実もある。今後も継続的な諸外国における法律の状況や運用状況の調査を行い、本邦における法的整備の要否の判断についての慎重な検討が必要である。

[参考文献]

- 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.

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表（2021/4/1～2022/3/31 発表）

1. 論文発表

1) なし

2. 学会発表

1) なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 小児科学講座
研究協力者：橋本浩一 公立大学法人福島県立医科大学 医学部 小児科学講座
久米庸平 公立大学法人福島県立医科大学 医学部 小児科学講座
知識美奈 公立大学法人福島県立医科大学 医学部 小児科学講座
小野貴志 公立大学法人福島県立医科大学 医学部 小児科学講座
岡部永生 公立大学法人福島県立医科大学 医学部 小児科学講座

研究要旨

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

【対象と方法】当科で診断された SSPE 患者 3 例の髄液および血清検体、診断時 3 組、経過中 56 組（SSPE 群）と、脳炎/脳症やてんかんなどの非 SSPE 患者 37 症例 38 組（年齢，中央値 5 歳 2 ヶ月）（非 SSPE 群）、及び 1990 年から 2019 年 8 月まで株式会社エスアールエルで同一日に血清と髄液の麻疹 IgG（EIA 法）が測定されたのべ 2618 組、5236 検体（背景不明群）の集計結果を解析した。検体の麻疹抗体価は、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】SSPE 3 症例 59 組の髄液麻疹 IgG は全例で 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%）であった。一方、非 SSPE 群では 38 検体中 5 検体（13%）で髄液麻疹 IgG が測定感度以上であり、いずれも髄液 EIA 価 2 未満かつ髄液血清比は 0.03 未満であった。背景不明群のうち髄液と血清麻疹 IgG が感度以下の 1667 組（63.7%）を除外した 951 組（36.3%）のうち、非 SSPE 群で見られた髄液 EIA 価 2 未満かつ髄液血清比 0.03 未満の症例は 733 症例（733/951, 77.1%）であり、SSPE と考えられる髄液 EIA 価 10 以上かつ髄液血清比 0.05 以上を満たした症例は 21 例（21/951, 2.2%）であった。一方、どちらの基準も満たさない症例は 197 例（20.7%）であった。

【結論】当科 SSPE 患者では髄液 EIA 価 10 以上かつ髄液血清比 0.05 以上をほとんどが満たし、非 SSPE 患者では髄液 EIA 価 2 未満かつ髄液血清比 0.03 未満であった。一方、背景不明群には髄液 EIA 価 2-10、髄液血清比 0.03-0.05 が相当数含まれ、麻疹 IgG 抗体価だけではこれらが SSPE もしくは非 SSPE かどうか判断がつかないため、さらなる SSPE と非 SSPE 患者のデータの蓄積が必要と考えられた。

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 EIA 価 12、

その範囲が EIA 価 2-32 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 患者と非 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)、非 SSPE 患者 37 例 (38 検体、1 症例のみ重複あり)、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) 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。なお非 SSPE 患者の内訳は脳炎/脳症 16 例、ギランバレー症候群 5 例、てんかん 5 例、その他 11 例であった。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 SSPE 3 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、非 SSPE 症例では 38 検体中 5 検体 (13%) で髄液麻疹 IgG は測定感度以上の EIA 価 >0.2 であったが、いずれも EIA 価は 2 未満であった。背景不明の S 社の検体では髄液麻疹 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

ピークを認めた。SSPE 症例では全て EIA 価 80 以上、非 SSPE 群では全て EIA 価 80 以下であった (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。一方、非 SSPE 群では髄液麻疹 IgG が測定感度以上であった 5 検体はいずれも髄液血清比 0.03 未満であり中央値は 0.011 (IQR 0.010-0.020) 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 (EIA 価 ≤ 0.2) 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)。

図 4 は髄液血清比を縦軸、髄液麻疹 IgG を横軸にとった散布図を示す。SSPE 群ではほとんどが髄液 EIA 価 10 以上かつ髄液血清比 0.05 以上に分布し、一方、非 SSPE 群では全ての検体で髄液 EIA 価 2 未満かつ髄液血清比 0.03 未満に分布した。背景不明群のうち髄液と血清麻疹 IgG が感度以下の 1667 組 (63.7%) を除外した 951 組検体のうち、非 SSPE 群で見られた髄液 EIA 価 2 未満かつ髄液血清比 0.03 未満の症例は 733 症例 (733/951, 77.1%) であり、SSPE と考えられる髄液 EIA 価 10 以上かつ髄液血清比 0.05 以上を満たした症例は 21 例 (21/951, 2.2%) のみであった。どちらの基準も満たさない症例は 197 例 (20.7%) あった。

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、96.6% で髄液血清比 0.05 以上であった。一方、非 SSPE 患者では髄液 EIA 価 2 未満かつ髄液血清比 0.03 未満であった。背景不明群の多くは髄液 EIA 価 2 未満かつ髄液血清比 0.03 未満に含まれたが、髄液 EIA 価 2-10、髄液血清比 0.03-0.05 の検体も相当数含まれ、麻疹 IgG 抗体価だけではこれらが SSPE もしくは非

SSPE と判断がつかなかった。

E. 結論

髄液 EIA 価 10 以上かつ髄液血清抗体比 0.05 以上の場合に SSPE、髄液 EIA 価 2 未満かつ髄液血清抗体比 0.03 以下の場合に非 SSPE と判断できる可能性が考えられた。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 患者と非 SSPE 患者のデータが少ないため、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 (2021/4/1～2022/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]

橋本浩一. 亜急性硬化性全脳炎に対する治療.
病原微生物検出情報 42 : 180-181, 2021.

[書籍] なし。

2. 学会発表

久米庸平, 橋本浩一, 宮崎恭平. 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎診断(SSPE)のための髄液血清麻疹抗体比の評価. 第 25 回日本神経感染症学会総会, オンライン発表, 10 月 1-2 日, 2021 年.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

図1 髄液の麻疹 IgG 抗体 (EIA 価) のヒストグラム

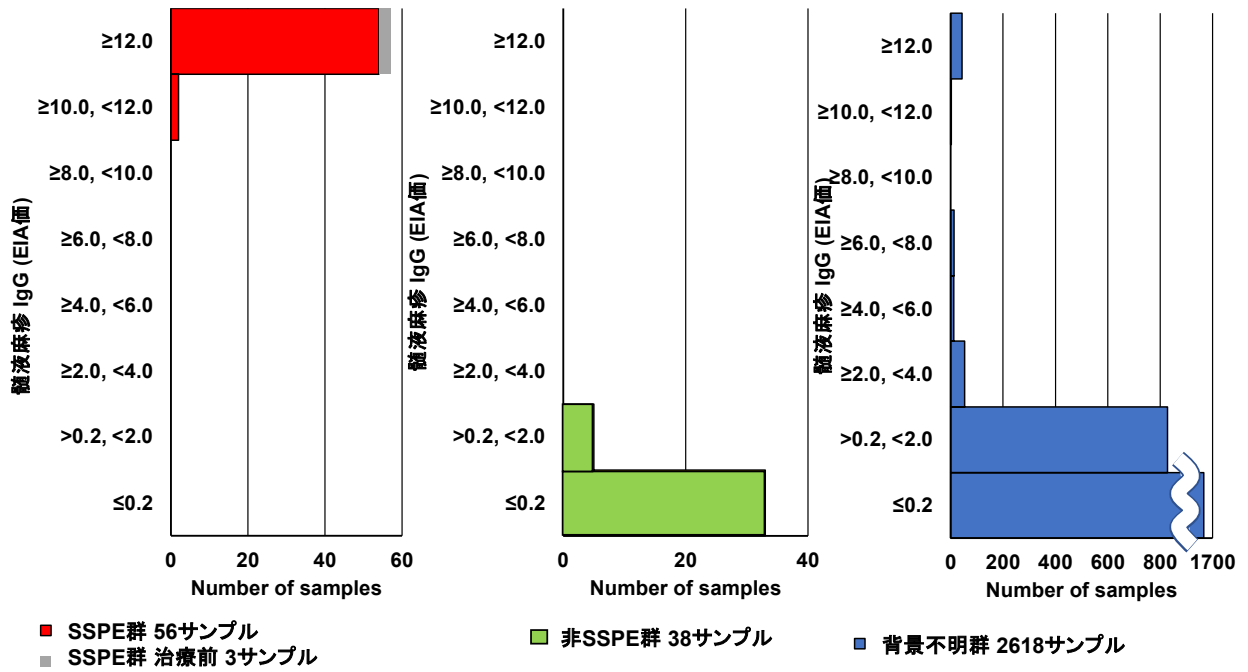


図2 血清の麻疹 IgG 抗体 (EIA 価) のヒストグラム

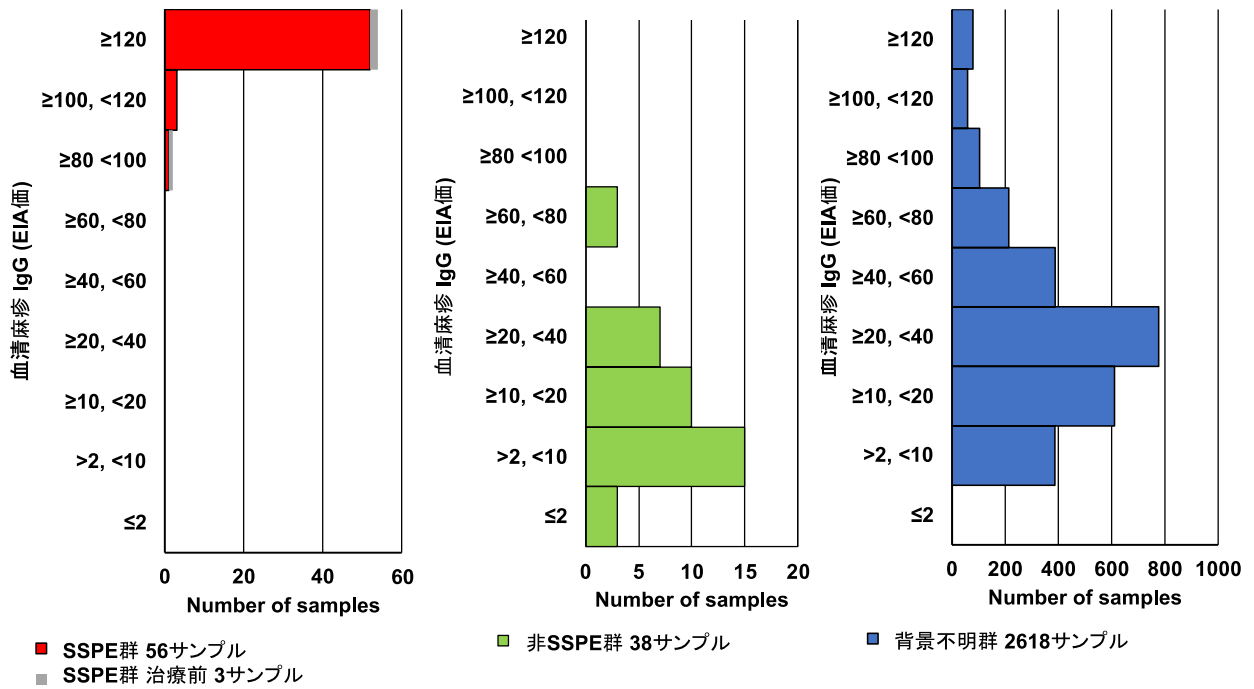


図3 麻疹 IgG 抗体(EIA 価)髄液血清比のヒストグラム

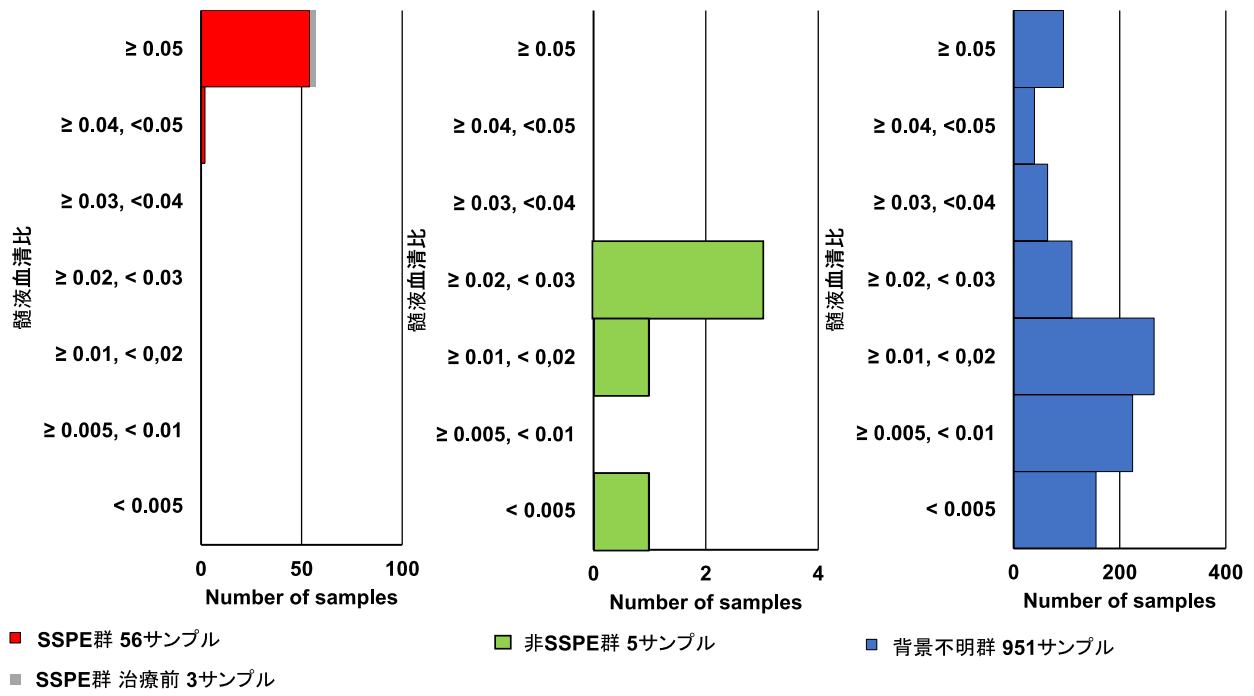
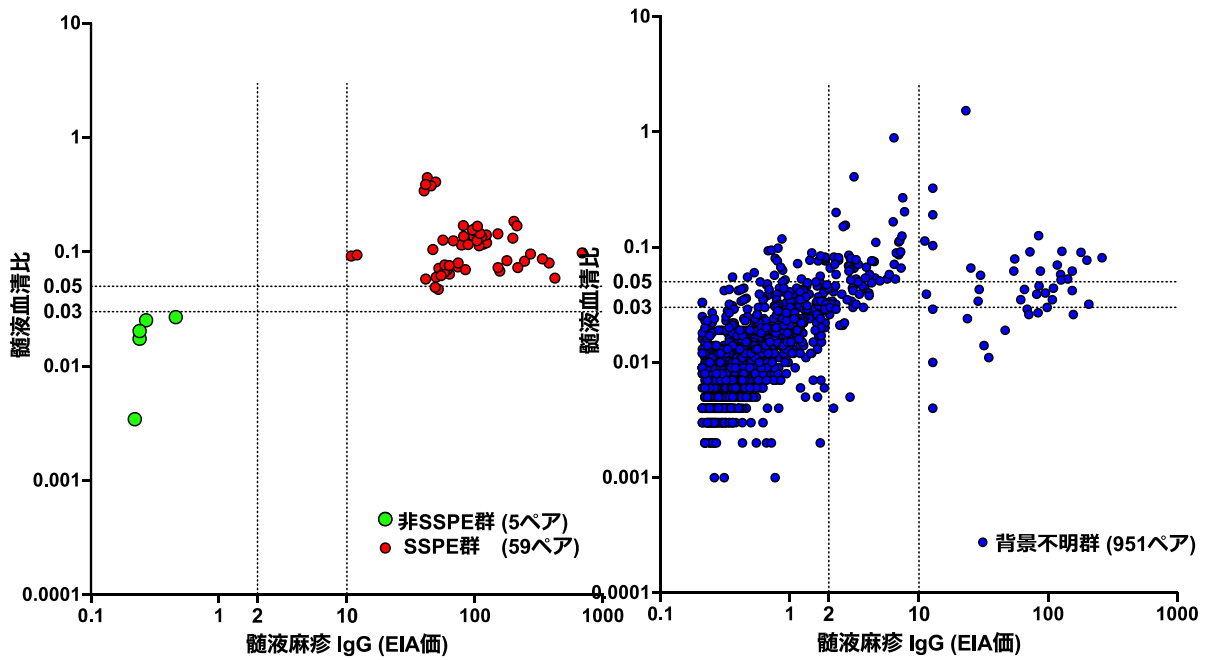


図4 縦軸に髄液血清比、横軸に髄液麻疹 IgG を示した散布図



診療ガイドライン改定にむけた文献レビュー及び早期診断法の検討

研究分担者: 長谷川俊史 山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座
研究協力者: 松重 武志 山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座
井上 裕文 山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座
市山 高志 鼓ヶ浦こども医療福祉センター小児科
Banu Anlar Department of Pediatric Neurology, 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 の改訂にあたり、新しいエビデンスは少ない。変更の可能性のあるエビデンスについてレビューする。改訂前に記載のなかった（現在一部改訂検討中）内容について検索した。

症状: 運動退行は最終的には 100%に認め、認知退行は 86%, ミオクローヌスは 74%, 全般性発作は 16%, 焦点性発作は 10%に認めた。眼合併症は 10-50%の症例に見られる。

ミオクローヌス: 興奮で増悪する。歩行困難となり、転倒を繰り返す。

経過: 劇症型は約 10%に認める。一方で約 5%は自然寛解すると報告されている。

抗体価: EIA は感度 100%, 特異度 93.3%, 陽性的中率 100%と報告されている。EIA 法以外では血清で 256 倍以上、髄液で 4 倍以上の上昇で診断的と考えられている。

脳脊髄液: 髄液細胞数は正常で、蛋白は軽度の上昇を認めることが多い。麻疹ウイルス PCR は典型的には陰性である。オリゴクローナルバンドは通常陽性となるが、非特異的である。

脳波: PSD は 65-83%に認める。

重症度分類: SSPE のでは Jabbour stage, Neurological Disability Index (NDI), Brief Assessment Examination (BAE) が使用されている。NDI が世界的に広く用いられており、BAE は精神状態の定量化に優れている。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎診療ガイドライン 2020 の今回の改訂にあたり、新しいエビデンスは少ない。変更の可能性のあるエビデンスについてレビューする。改訂前に記載のなかった（現在一部改訂検討中）内容について検索した。また SSPE の早期診断のため、抗体価測定法の検討を行う。

B. 研究方法

1. 文献レビュー

PubMed で subacute sclerosing panencephalitis を検索し、過去に文献が存在したが、2020 年版に記載のなかったもの、2019-2020 年以降に新しく報告されたものについてレビューした。

2. 早期診断法の検討

共同研究先のあるトルコ、欧州、カナダなどでは Euroimmune 社の ELISA キットを用いて CSQ_{rel} を測定し、診断に用いられている。その有用性について検討し、SSPE の早期診断法の確立を目指す。本研究班で 2019 年に SSPE 群 15 名および非 SSPE 群 34 名（麻疹罹患歴なし）で CSQ_{rel} を測定した。CSQ_{rel} = (CSF measles IgG/serum measles IgG)/(CSF total IgG/serum total IgG) ※ただし、この計算式は髄液/血清 total IgG 比が CSQ_{lim} (albumin を用いた IgG の拡散係数を考慮した複雑な計算式) を越えている場合、分母に CSQ_{lim} が使用される。麻疹以外の病原体特異的 IgG での検討を元に、CSQ_{rel} の判定基準は、0.6-1.3: 正常域, 1.3-1.5: 境界域, >1.5: 髄液

内産生となっている。

昨年度検討した髄液グリア活性化マーカーとともに CSQ_{rel}により SSPE の早期診断法の確立を目指す。

(倫理面への配慮)

本研究では当院及び研究協力者の 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。本研究はヒト由来の検体を使用するため山口大学医学部附属病院治験および人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会の承認を得て本研究を遂行している。

C. 研究結果

1. 文献レビュー

PubMed で“subacute sclerosing panencephalitis”を検索した結果、92 件がヒットし、内訳は Clinical Trial: 1, Meta-Analysis: 1, Review: 12, Case reports: 33 であった。

①症状

運動退行は最終的には 100%に認め、認知退行は 86%、ミオクローヌスは 74%、全般性発作は 16%、焦点性発作は 10%に認めた¹。眼合併症は 10-50%の症例に見られる^{2,3}。眼合併症の頻度は 42%と高く、眼底異常は 72%に認める⁴。

②ミオクローヌス

興奮で増悪する⁵。歩行困難となり、転倒を繰り返す^{6,7}。病期によりミオクローヌスのサブタイプが異なり、2 期は皮質-皮質下 (視床など) 起源だが、3-4 期は脳幹起源になり、より尾側起源のミオクローヌスになる⁸。

③経過

劇症型は約 10%に認める^{9,10}。劇症型は最初の 3 か月に 66%の神経学的欠損、もしくは 6 か月以内に死亡と定義されている¹¹。一方で約 5%は自然寛解する¹²。

④抗体価

EIA の感度 100%、特異度 93.3%、陽性的中率 100%と報告されている¹³。血清で 256 倍以上、髄液で 4 倍以上の上昇で診断的と考えられている^{6,14}。髄液血清比は 1:4 から 1:128 (200 未満) となり、正常の 1:200-1:500 に比して低値で³、血清髄液比は 5:1 から 40:1 に 94%が入る¹⁵。本

邦からも髄液麻疹 IgG (EIA) ≥ 0.49 IU/mL が診断に有用と報告されている¹⁶。比をアルブミン、総 IgG で補正した式による基準値 (CSQ_{rel}) も用いられている^{4,17}。

⑤脳脊髄液

髄液細胞数は正常で、蛋白は軽度の上昇を認めることが多い³。麻疹ウイルス PCR は典型的には陰性である⁷。オリゴクローナルバンドは通常陽性となるが、非特異的である¹⁸。

⑥脳波

PSD は 65-83%に認める^{19,20,21}。症状持続期間においても 18.2%が正常脳波を示し、発症後 4 か月未満の患者では 23.5%が正常であった²²。異常脳波では典型的な対称性周期性徐波: 84.1%、非対称性周期性徐波: 60%、棘徐波: 30%、周期性複合の間に突発性律動性 δ 活動: 10%であった²²。

⑦重症度分類

SSPE で使用される Clinical outcome measurements として以下の 3 つが記載されている²³。1) Jabbour stage, 2) Neurological Disability Index (NDI)²⁴, 3) Brief Assessment Examination (BAE)²⁵。NDI が世界的に広く用いられており、BAE は精神状態の定量化に優れている²⁶。

⑧治療

Aprepitant (neurokinin-1 受容体拮抗薬) の randomized controlled trial では脳波スコアの改善を認めたが、臨床効果は認めなかった²⁷。

2. 早期診断法の検討

非 SSPE 群は麻疹風疹 (MR) ワクチン未接種 11 名, MR ワクチン接種後 1 年未満 10 名, MR ワクチン接種後 1 年以上 12 名, MR ワクチン接種歴不明 1 名であった (図 1)。SSPE 群は 15 名全例 CSQ_{rel} は >1.5 であった。非 SSPE 群で髄液麻疹抗体価が検出されたのは 4 名で、うち 2 名 (急性脳症 1 名, 急性散在性脳脊髄炎 1 名) が CSQ_{rel} が >1.5 であった (図 2)。

昨年度から検討している髄液グリア活性化マーカー (図 3) とともに早期診断の有用性について検討する。

D. 考察

2020 年に本研究班から診療ガイドラインを刊行したが、本邦の患者数は極めて稀であるた

め²⁸, 新たな情報を入手するのは困難であるため, これまでの文献を今一度レビューし, ガイドラインをブラッシュアップしていくことも重要な作業と考えた.

SSPE の早期診断については EIA 法による麻疹抗体価の偽陽性の紛れ込み症例があるため, 髄液グリア活性化マーカーや CSQ_{rel} など複数の項目による鑑別を検討していく必要がある.

E. 結論

診療ガイドラインの次回の改訂にあたり, 変更の可能性のあるエビデンスについてレビューした. 改訂前に記載のなかった (現在一部改訂検討中) の内容について検索し, 必要に応じて改訂していく. また SSPE の早期診断法の確立のため, 抗体価測定法, 髄液グリア活性化マーカーなど複数の項目での検討を行っていく.

Euroimmune 社が ELISA キットと CSQ_{rel} 計算ツールを提供している. 共同研究先である Hacettepe University のあるトルコ, 欧州, カナダなどで主に使用されおり, 数年前に日本支社ができたが ELISA 測定に保険適応がない. 研究班として疑い例の検査を行う体制の構築も検討したい.

[参考文献]

[雑誌]

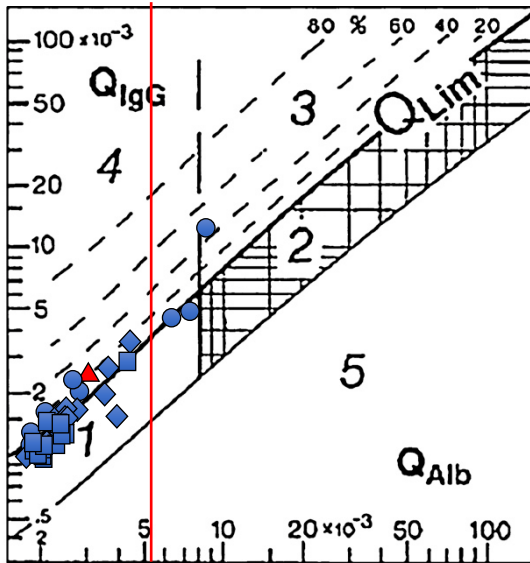
- 1) Akram M, Naz F, Malik A, Hamid H. Clinical profile of subacute sclerosing panencephalitis. J Coll Physicians Surg Pak. 2008;18(8):485-8.
- 2) Zagami AS, Lethlean AK, Chorioretinitis as a possible very early manifestation of subacute sclerosing panencephalitis. Aust N Z J M1991;21(3):350-2.
- 3) Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. Postgrad Med J. 2002;78(916):63-70.
- 4) Garg RK, Mahadevan A, Malhotra HS, Rizvi I, Kumar N, Uniyal R. Subacute sclerosing panencephalitis. Rev Med Virol. 2019;29(5):e2058. doi: 10.1002/rmv.2058.
- 5) Erturk O, Karsligil B, Cokar O, Yapici Z, Demirbilek V, Gurses C, Yalcinkaya C, Gokyigit A, Direskeneli GS, Yentur S, Onal E, Yilmaz G, Derwent A. Challenges in

diagnosing SSPE. Childs Nerv Syst. 2011;27(12):2041-4.

- 6) Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol. 2008;255(12):1861-71.
- 7) Mekki M, Eley B, Hardie D, Wilmshurst JM. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical phenotype, epidemiology, and preventive interventions. Dev Med Child Neurol. 2019;61(10):1139-1144.
- 8) Ser MH, Gündüz A, Demirbilek V, Yalcinkaya C, Nalbantoğlu M, Coşkun T, Kızıltan M. Progression of myoclonus subtypes in subacute sclerosing panencephalitis. Neurophysiol Clin. 2021;51(6):533-540.
- 9) Risk WS, Haddad FS. The variable natural history of subacute sclerosing panencephalitis: a study of 118 cases from the Middle East. Arch Neurol. 1979;36(10):610-4.
- 10) PeBenito R, Naqvi SH, Arca MM, Schubert R. Fulminating subacute sclerosing panencephalitis: case report and literature review. Clin Pediatr (Phila). 1997;36(3):149-54.
- 11) Gutierrez J, Issacson RS, Koppel BS. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. Dev Med Child Neurol. 2010;52(10):901-7.
- 12) Prashanth LK, Taly AB, Ravi V, Sinha S, Rao S. Long term survival in subacute sclerosing panencephalitis: an enigma. Brain Dev. 2006;28(7):447-52.
- 13) Lakshmi V, Malathy Y, Rao RR. Serodiagnosis of subacute sclerosing panencephalitis by enzyme linked immunosorbent assay. Indian J Pediatr. 1993;60(1):37-41.
- 14) Khare S, Kumari S, Sehgal S. Sero-epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in Delhi. Indian J Med Res. 1990;91:94-7.
- 15) Manayani DJ, Abraham M, Gnanamuthu C, Solomon T, Alexander M, Sridharan G. SSPE - the continuing challenge: a study based on serological evidence from a tertiary care centre in India. Indian J Med Microbiol. 2002;20(1):16-8.

- 16) Maeda H, Hashimoto K, Miyazaki K, Kanno S, Go H, Suyama K, Sato M, Kawasaki Y, Hosoya M. Utility of enzyme immunoassays for diagnosis of subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Int.* 2020;62(8):920-925.
- 17) Cosgun Y, Ozelci P, Altinsoy O, Korukluoglu G. Importance of measles-specific intrathecal antibody synthesis index results in the diagnosis of subacute sclerosing panencephalitis. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2019; 76(3): 335-340
- 18) Owens GP, Gilden D, Burgoon MP, Yu X, Bennett JL. Viruses and multiple sclerosis. *Neuroscientist.* 2011;17(6):659-76.
- 19) Dyken PR. Subacute sclerosing panencephalitis. *Neurol Clin.* 1985;3(1):179-96.
- 20) Praveen-kumar S, Sinha S, Taly AB, Jayasree S, Ravi V, Vijayan J, Ravishankar S. Electroencephalographic and imaging profile in a subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) cohort: a correlative study. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(9):1947-54.
- 21) Demir N, Cokar O, Bolukbasi F, Demirbilek V, Yapici Z, Yalcinkaya C, Direskeneli GS, Yentur S, Onal E, Yilmaz G, Dervent A. A close look at EEG in subacute sclerosing panencephalitis. *J Clin Neurophysiol.* 2013;30(4):348-56.
- 22) Ali S, Kumar H, Ullah S, Mian Ayaz U Haq MAU, Gul NG, Kumar J. Electroencephalography Patterns of Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Cureus.* 2021 Jun 17;13(6):e15728. doi: 10.7759/cureus.15728. eCollection 2021 Jun.
- 23) Campbell C, Levin S, Humphreys P, Walop W, Brannan R. Subacute sclerosing panencephalitis: results of the Canadian Paediatric Surveillance Program and review of the literature. *BMC Pediatr.* 2005 Dec 15;5:47. doi: 10.1186/1471-2431-5-47.
- 24) Dyken PR, Swift A, DuRant RH. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with inosiplex. *Ann Neurol.* 1982;11(4):359-64.
- 25) Nester MJ. Use of a brief assessment examination in a study of subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol.* 1996;11(3):173-80.
- 26) Gascon GG. Subacute sclerosing panencephalitis. *Semin Pediatr Neurol.* 1996;3(4):260-9.
- 27) Oncel I, Sancar M, Konuskan B, Arioiz F, Tezcan S, Arman-Kandirmaz E, Parlak S, Gumeler E, Anlar B. Aprepitant in the Treatment of Subacute Sclerosing Panencephalitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pediatr Neurol.* 2020;110:59-63.
- 28) プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査班. 亜急性硬化性全脳炎診療ガイドライン 2020
- F. 健康危険情報
総括研究報告書参照。
- G. 研究発表 (2021/4/1～2022/3/31 発表)
1. 論文発表
[雑誌]
なし
- [書籍]
- 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. In: 山田正仁. 脳・神経系の感染症 -診断と治療の最前線. 医学のあゆみ. 医歯薬出版, 東京, 2021: 83-87.
2. 学会発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

図1 非SSPE群のCSQ_{rel}値



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

図2 SSPE群と非SSPE群におけるCSQ_{rel}の比較

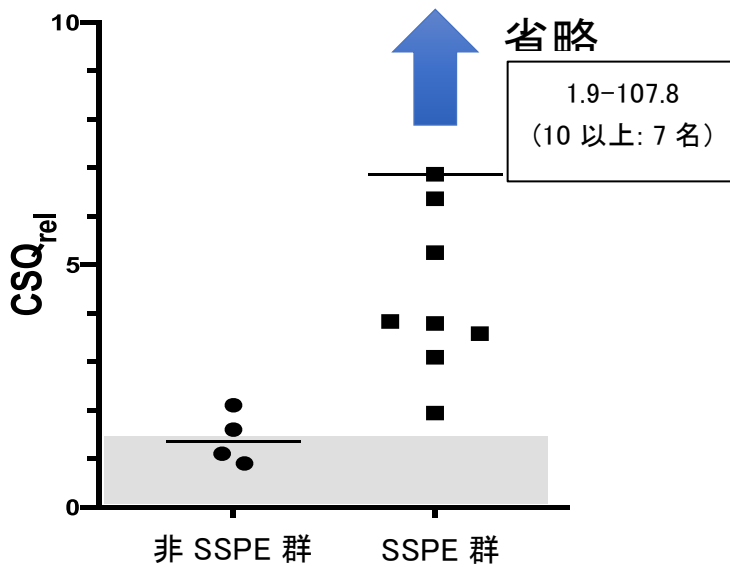
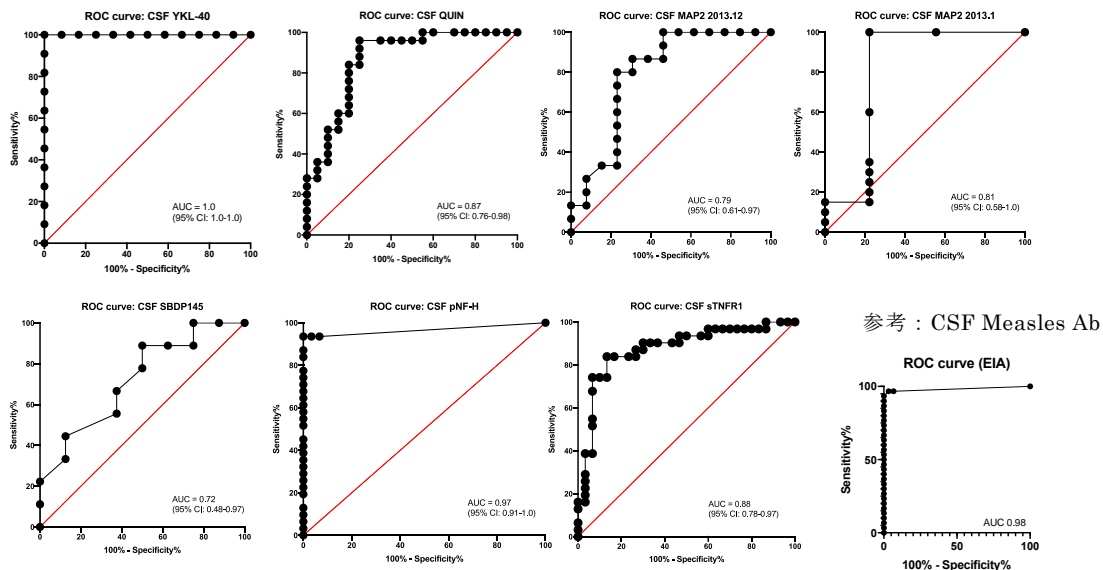


図3 SSPE患者における髄液グリア活性化マーカーのROC曲線



亜急性硬化性全脳炎におけるミクログリアの特徴

研究分担者：酒井 康成 九州大学大学院医学研究院成長発達医学（小児科学）

研究協力者：藤井 史彦¹⁾, 米元 耕輔¹⁾, 平良 遼志¹⁾, 扇谷 昌宏^{2),3)},
加藤 隆弘²⁾, 大賀 正一¹⁾

所属機関 1) 九州大学大学院医学研究院成長発達医学（小児科学）

2) 九州大学大学院医学研究院精神病態医学

3) 旭川医科大学解剖学講座機能形態学

研究要旨

亜急性硬化性全脳炎(Subacute Sclerosing Panencephalitis, SSPE)の発症要因には、変異麻疹ウイルスの他、宿主側の免疫学的要因が関与すると考えられている^{1,2)}。我々は最近、SSPE 患児の末梢血で17型ヘルパーT細胞(Th17)の割合が増加していることを見出した³⁾。SSPE 患児由来・ヒト誘導ミクログリア(induced microglia-like cell, iMG)を樹立し、自然免疫リガンド刺激に対する反応性を検討した。研究室で確立した方法に従いiMGを誘導した。iMG誘導後、Poly-I:Cで刺激し、mRNA発現、細胞内・上清中タンパク質およびiMG上のIL17RA表出を分析した。SSPE 患児由来iMGをPoly-I:Cで刺激し1型インターフェロンや炎症性サイトカインの上昇を確認したが、上昇レベルは健常成人と同程度であった。今後、IL-17や麻疹抗原などに対するSSPE 患児由来iMGの反応と特性を検討する必要がある。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎(Subacute Sclerosing Panencephalitis, SSPE)の発症要因には、変異麻疹ウイルスの他、宿主側の免疫学的要因が関与すると考えられている^{1,2)}。我々は最近、SSPE 患児の末梢血で17型ヘルパーT細胞(Th17)の割合が増加していることを見出した³⁾。SSPE 患児由来・ヒト誘導ミクログリア(induced microglia-like cell, iMG)を樹立し、自然免疫リガンド刺激に対する反応性を検討した。

B. 研究方法

今回解析したSSPE症例は1歳1か月で麻疹ウイルスに感染し、10歳でSSPEを発症した。発症後にオンマイヤー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。ミオクロヌス、全身性強直間代けいれんは改善し、病期の進行はなかった。23歳時に採血を行い、単核球表面抗原に対する磁気ビーズを用いて、末梢血からCD11陽性・単球分画を分離し、研究室で確立した方法

に従いiMGを誘導した。iMG誘導後、Poly-I:Cで刺激した。mRNA発現、細胞内・上清中タンパク質およびiMG上のIL17RA表出を分析し、それぞれ健常者との差異を検討した。

(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

形態学的にはiMGは単球と比較して細胞体は拡大し、一部の細胞において突起が見られた。また、Poly(I:C)の刺激に反応して細胞体や突起の伸長が見られた。

遺伝子発現、上清サイトカインの解析では刺激に伴い、IFNA1、IFNB1といった1型インターフェロン遺伝子のmRNA発現上昇を認めた。IL-17RAの発現レベルは測定感度以下であった。刺

激上清においてもTNF- α とIL-6の濃度上昇を認めた。いずれの反応も健常成人コントロールと同程度の反応であった (図)。

D. 考察

SSPE 患児由来の iMG では、一般的な自然免疫リガンドに対して健常者と同程度の反応を示した。SSPE における傷害性または防御性シグナルの特徴を解析するために、麻疹ウイルスに対する特異的な反応を分析する必要がある。

E. 結論

SSPE 患者由来 iMG では、健常者と同程度の自然免疫シグナルの活性化が引き起こされる。変異麻疹ウイルスに対する宿主要因について、iMG を用いた病態解析を継続する

[参考文献]

- 1) Garg RK, Mahadevan A, Malhotra HS, Rizvi I, Kumar N, Uniyal R. Subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Med Virol.* 2019; 29(5):e2058
- 2) Hashimoto K, Hosoya M. Advances in Antiviral Therapy for Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Molecules.* 2021;26(2):427.
- 3) Sonoda Y, Sonoda M, Yonemoto K, Sanefuji M, Taira R, Motomura Y, Ishimura M, Torisu H, Kira R, Kusuhara K, Sakai Y, Ohga S. Favorable outcomes of interferon-alpha and ribavirin treatment for a male with subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol.* 2021;358:577656.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2021/4/1~2022/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) Sonoda Y, Sonoda M, Yonemoto K, Sanefuji M, Taira R, Motomura Y, Ishimura M, Torisu H, Kira R, Kusuhara K, Sakai Y, Ohga S. Favorable outcomes of interferon-alpha and ribavirin treatment for a male with subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol.* 2021;358:577656.

[書籍] なし

2. 学会発表

- 1) 園田有里、一宮優子、鳥尾倫子、園田素史、米元耕輔、平良遼志、奥園清香、本村良知、實藤雅文、酒井康成、大賀正一：良好な長期経過を示した亜急性硬化性全脳炎の成人男性。第 512 回日本小児科学会福岡地方会 2021.4.10 福岡
- 2) 米元耕輔、平良遼志、一宮優子、園田有里、鳥尾倫子、實藤雅文、扇谷昌宏、加藤隆弘、酒井康成、大賀正一：ヒト誘導ミクログリアを用いた亜急性硬化性全脳炎の病態解析。第 63 回日本小児神経学会学術集会 2021.5.27-29 福岡 (web)

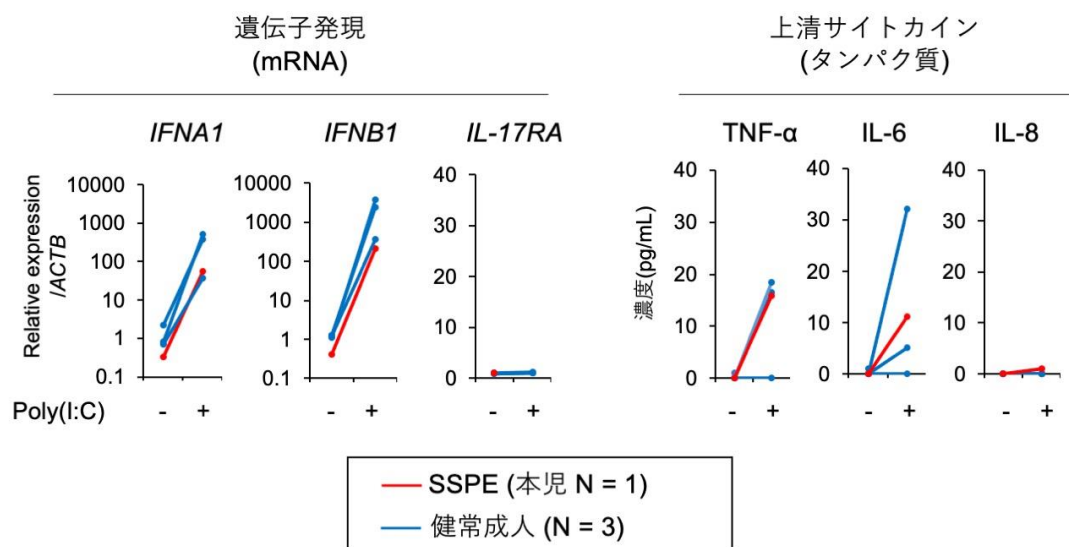
H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

結果



亜急性硬化性全脳炎の患者登録システムに関する研究

研究分担者 野村 恵子 熊本大学病院助教

研究要旨 R3年度中にSSPEに対してリバビリン治療を行った新たな施設はなかった。SSPEの患者登録サイトを立ち上げるために必要な書類を更新し、患者登録サイトへ登録する情報について検討し、個人情報保護の方法について検討した。

A. 研究目的

確立された治療法がなく予後不良の亜急性硬化性全脳炎（Subacute Sclerosing Panencephalitis; SSPE）について、リバビリン治療の効果や治療に伴う有害事象について調査を行い、当班で作成した診療ガイドラインの改訂を行う。また、患者登録システムを確立することで、SSPEの診療体制の構築を図る。

B. 研究方法

SSPEに対しリバビリン治療を行う施設について研究班として指導を行うと共に観察を行い、該当者がいればアンケート調査を実施する。

患者登録システムについては、前年度までに作成した書類を再検討し、小児慢性特定疾病の医師意見書も参考にして登録に必要な情報を検討した。また筋ジストロフィーや結節性硬化症、ワーナー症候群、脊髄小脳変性症などの他疾患の患者登録サイトについて確認し、個人情報保護について検討した。

（倫理面への配慮）

患者登録サイトについては、登録情報は個人情報に当たるため、登録に当たっては同意書の取得が必要であり、また登録情報のやり取りについても個人情報保護の意味で書留で行うのが安全と考えられる。

C. 研究結果

R3年度中に新規にSSPEを発症してリバビリン治療を受けた患者はいなかった。患者登録サイトについては、登録項目として氏名、生年月日、性別、住所、連絡先、発病時期、初診日、診断日、生活状況（在宅・入院・入退院の繰り返し・入所・その他）、就学就労状況、手帳取得状況（身体障害者手帳・療育手帳・精神障害保健福祉手帳）、社会福祉利用状況（小児慢性特定疾病特・特定疾患・特別児童扶養手当・特別障害児福祉手当・障害者年金・特別障害者福祉手当・その他）、現状評価（治癒・寛解・改善・改善・不変・再発・悪化・死亡・判定不能）、運動制限の有無、麻疹・MRワクチン接種状況、麻疹罹患歴、同胞の有無、同胞の麻疹・M

Rワクチン接種状況、同胞の麻疹罹患歴、臨床所見（発症時・診断時・現在）、病期（診断時・現在）、検査結果（発症時、診断時、現在）、治療、経過（ミオクローヌスの出現時期・消失時期、歩行不能となった時期、気管切開の時期、人工呼吸器管理の開始時期、胃瘻造設の時期）などが挙げられる。

これらの登録情報は全て個人情報に当たり、個人情報保護法に従って管理する必要がある。そのため、同意書の取得が必要となる。

D. 考察

E. 結論

患者登録サイトの設立により、希少疾患であるSSPEの病態や治療効果について情報収集しやすくなると考えられ、患者の居住地によらず、患者や患者家族が平等に情報を得る機会を作り、より良い診療を受けられることにつながると考える。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表（2021/4/1～2022/3/31 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(予定を含む。)

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

SSPE に関する疫学調査

研究分担者：柴田 敬 岡山大学病院小児神経科

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。今回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、今後も亜急性硬化性全脳炎 (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（一次調査）。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を行い、一次調査として患者の有無を確認するための往復葉書を送付した。現在は一次調査の返答を待っているところであり、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、今回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 に関しての調査結果は出ていないが、現在行っている調査によって具体的な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（2021/4/1～2022/3/31 発表）

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）患者に関する疫学的研究

研究分担者：鈴木保宏 大阪母子医療センター小児神経科

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、①SSPE 長期生存症例の実態と②治療法（イソプリノシン、インターフェロン、リバビリン等）の効果を明らかにする。さらに SSPE 患者全国データベースの構築を目指す。

A.研究目的

SSPE 患者の全国疫学調査を行い、新規発症患者数と現在生存している患者の実態と治療効果を把握する。さらに SSPE 患者の全国データベースを構築し、前方的観察研究を計画する。

B.研究方法

全国の小児神経専門医、神経内科専門医を対象に郵送によるアンケート調査（1次と2次）を行う。

（倫理面への配慮）

氏名、生年月日などの個人情報には含まれないように配慮した。福島県立医科大学での倫理委員会の承認を得た。

C.研究結果

一次調査は令和3年11月初旬に小児神経専門医 約1200名、神経内科専門医 約6000名に往復ハガキにて一次調査を実施した。回収率31.9%（2435/7624）で、51名のSSPE患者の存在が明らかになった。現在、協力可能の返事を得られた41施設（45名）を対象に2次調査を行っている。

D.考察

本研究班で今までに行った疫学調査で示された結果と同様に SSPE 発症は減少している。2次調査を進めて実態を明らかにし、SSPE 患者が抱える問題を明らかにしていく予定である。

E.結論

当研究班で今までに行った疫学調査で示されたように SSPE 患者数は減少している可能性が示唆された。

F.健康危険情報

総括研究報告書参照。

G.研究発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1.特許取得

予定なし

2.実用新案登録

予定なし

3.その他

なし

まとめ

1. SSPEの全国疫学調査として、前向き観察研究の分担研究「SSPE患者全国データベースの構築」を計画し、本学倫理委員会承認のもと、「SSPE診療の質の向上のための全国調査」として実施している。
2. 一次調査として、令和3年11月初旬に小児神経専門医、神経内科専門医へ計7624名に往復ハガキにて一次調査を実施した。2435名（31.9%）から回答があった。うちSSPE症例は51名、2次調査可が45名であった。
3. 2次調査実施のための変更申請し、審査中である。

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の発生状況（続報）

一 特定疾患治療研究事業データの解析及び SSPE 発生率等の推定 一

研究分担者：砂川富正 国立感染症研究所実地疫学研究センター長
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 国立感染症研究所実地疫学研究センター

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3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が、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）によるパンデミックの影響も引き続き大きく、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。当研究グループでは、SSPE に関して2つの活動を継続している。1) 特定疾患治療研究事業のもとの医療受給者証所持症例（2015年の難病法及び改正児童福祉法の施行以後は難病等患者データにおける臨床調査個人票（以下、個人票）に情報がある症例）を対象とした SSPE の疫学的分析、若干のタイムラグはあるが新規症例発生のモニタリングすること、及び2) 麻疹の流行が過去にあった地域で受診者数を推計し、麻疹受診者数あたりの SSPE 発症率の推定することである。2) は成人発症例を含めた積極的症例探査が中心になる。

B. 研究方法

特定疾患治療研究事業のもとの医療受給者証を所持している SSPE 症例を対象とした疫学的分析では、SSPE は 1998 年度から特定

疾患治療研究事業による医療費受給の対象となり、2001 年度から当該事業において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。また、大規模な麻疹流行を幾度となく経験し、他の自治体に比べても 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てきた。

（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に含まれず、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

1) については、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ったSSPEについて、本グループは、自治体が入力し、厚生労働省に送られた個人票の内容について、本格的にシステムが稼働した2003年度以降分を対象に解析を行ってきた。2018末時点で2015年までの更新例（2014年は14例、2013年は36例）を認めたが、以後の新規症例に関する情報の集計作業が行われていなかったことを確認した。2019年度からデータの取得について従前とは大幅に変わり（https://www.mhlw.go.jp/stf/nanbyou_teikyo.html）、2021年11月現在、事前審査に向けた申請は受理されていない。事前審査の中でワクチン接種歴、検査所見などの情報が取得出来ないことになっており、その説明と許可に時間を要する事態にもなっているが、新型コロナウイルス感染症による業務多忙の影響も大きい。

2) については、1) の情報も含めて、麻疹の大規模な流行が過去に頻発した沖縄県内の麻疹流行年の罹患患者におけるSSPEの発症者として1990年（推計16,500人）では麻疹1,833人に1人の発症と推定されるなどの結果となったことは報告してきた。2020年は、沖縄県内で検査診断に至っていないものの、SSPEの可能性が完全には否定出来ない成人発症2例の情報を確認したが（臨床的に否定）、網羅的・包括的な積極的症例探査とは言えなかった。今後の地域の医療従事者ネットワークとの連携を深め、地域で埋もれている可能性のある（成人発症例を含む）SSPE症例の探査及び疫学的・病理学的分析を行っていく必要がある。新型コロナウイルス感染症の状況にもよるが、来年度中に情報収集・分析を完了させたい。また、近年の国内における麻疹発生の状況について、麻疹が全数届出になった2008年届出数は11,013例であったが、それ以後2019年までは35-744例で推移し、特に2019年は2009年以降で最多の744例が届出されたが、2020年は最少の12例と大きく減少した（<https://www.niid.go.jp/niid/ja/measles-m/measles-iasrtpc/10654-499t.html>）。現在、未診

断症例に関する積極的症例探査の働きかけ中である。

D.考察

1) については、わが国は2015年に麻疹排除を達成したが、SSPEについての情報は不十分であり、感染症法のもとでのSSPEに関する情報収集等の対応が必要ではないかと考えるものである。2) については、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。これらの近年の麻疹患者のうち、特に2歳未満で罹患した症例のSSPE発症に関するモニタリング体制の構築について検討したい。これらは真の麻疹排除の上からも重要である。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(予定を含む。)

- 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

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：中道一生 国立感染症研究所ウイルス第一部
研究協力者：高橋健太 国立感染症研究所感染病理部
研究協力者：鈴木忠樹 国立感染症研究所感染病理部
研究協力者：三浦義治 がん・感染症センター都立駒込病院脳神経内科

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 3 年度（12 月現在）までに合計 2770 件の検査を実施し、371 名の CSF-JCV 陽性者を確認した。また、令和 2 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実施した。令和 3 年 1 月から 12 月までの 1 年間に於いて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新規被検者 150 名のうち、43 名が CSF-JCV 陽性を呈した。また、同検査における陽性者の約 80% が血液腫瘍系疾患もしくは自己免疫疾患を有した。陽性者の基礎疾患のうち、血液腫瘍系疾患のカテゴリーは悪性リンパ腫が多くを占めており、近年になって増加傾向にある多発性骨髄腫を有する陽性者も確認された。自己免疫疾患のカテゴリーにおいては全身性エリテマトーデスを主体として陽性者が認められたが、多発性硬化症を有する陽性者が例年よりも多く確認された。加えて、多発性硬化症を有した PML 疑い症例のデータを全研究期間（約 15 年間）にわたって照合し、陽性者の概要および診断時の CSF-JCV のコピー数等について解析した。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、末梢組織において無症候性に持続感染あるいは潜伏感染している 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。また、アンケート等に基づいて全国規模の発生動向を継続的に把握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、当検査の受付時に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することで、研究班における PML 疑い症例の登録の橋渡しを担っている。

令和 3 年度における本研究では、前年度までの PML 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 を標的とした高感度 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、LightCycler 480 Probes Master (共に Roche 社製)、および 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。通常の検査においては検出下限値 20 コピー/mL 検体の定量検査を実施し、JCV 陽性の場合にはそのコピー数を算出した。また、極微量の JCV が含まれていることが想定される検体、あるいは微弱なシグナルが観察された検体については超高感度検出 (検出下限値 10 コピー/mL 検体) を追加した。加えて、CSF 中に JCV が検出された場合には、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) のクローニングや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の公式サイト) にて公開している。医療機関の主治医等から電子メールにて検査の依頼を受け付けた後、検体輸送用のキットを依頼者に送付した。輸送キットに梱包されて当研究所に到着した CSF 検体を対象として上記の JCV 検査および変異タイピングを実施し、検査依頼者に解析結果を報告した。

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。その際、印刷体への手書きではなくデジタル入力可能な様式を用意した。主治医から提供を受けた情報をデータベースに入力した後、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、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事務局に転送した。

(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 3 年 12 月までに、2770 件の CSF-JCV の PCR 検査を実施した。被検者 2076 名のうち 371 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 3 年 12 月現在までに約 560 件 (令和 3 年は 145 件) の検査依頼者の情報を同委員会に転送し、研究班における PML サーベイランスの前線を担当した。令和 3 年 1 月から 12 月までの 1 年間ににおいては 215 件の検査を実施し、74 検体 (初回検査後のフォローアップを含む) 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 150 名 (前年度以前から引き続きフォローアップ検査の対象者を除く) のうち、43 名が CSF-JCV 陽性を呈し、新規陽性者として確認された。また、15 名の新規陽性者においては民間検査会社での CSF 中 JCV 検査が実施されており、10 名 (66.7%) の患者については CSF-JCV 陽性と判定されていた。しかし、残り 5 名 (33.3%) の患者は民間検査会社において JCV の検出に至らず、CSF-JCV 陰性と判定されていた。

2) CSF-JCV 陽性者の基礎疾患

令和3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 43 名の臨床情報を解析した。当検査において男性 20 名（中央値 65.5 歳）および女性 23 名（中央値 60.0 歳）が陽性を呈した。陽性者 43 名の基礎疾患のカテゴリーの割合は、①血液腫瘍系疾患 19 名（44.2%）、②自己免疫疾患 15 名（34.9%）、③HIV 感染症 2 名（4.7%）、④その他 7 名（16.3%）であった。また、それぞれのカテゴリーの内訳は、①血液腫瘍系疾患 19 名（悪性リンパ腫 11 名、多発性骨髄腫 3 名、白血病 3 名、その他 2 名）、②自己免疫疾患 15 名（全身性エリテマトーデス 6 名、多発性硬化症 6 名、関節リウマチ 1 名、その他 2 名）、③HIV 感染症 2 名（抗レトロウイルス療法未施行）、④その他 7 名（腎移植 1 名、腎疾患 1 名、肝疾患 1 名、固形癌 1 名、その他 3 名）であった。

3) 特記事項

令和3年（1～12月）においては、多発性硬化症を基礎疾患とする患者 6 名が CSF-JCV 陽性を呈し、この疾患カテゴリーにおける新規陽性者数が例年よりも多いという特徴が認められた。そこで、検査開始から現在までの全研究期間（約 15 年間）の患者データベースを対象として、多発性硬化症を有した PML 疑い症例の情報を照合した。全研究期間において多発性硬化症を有した被検者は 91 名であり、CSF-JCV 陽性者は 12 名（13.2%）であった。CSF-JCV 陽性者の年齢の中央値は 53.5 歳であり、女性が 83.3%（10 名）を占めた。初回検査時に検出された CSF-JCV のウイルス量の中央値は 137.5 コピー/mL であり、12 名中 7 名（58.3%）の CSF においては一般的な PCR 検査（検出下限値約 200 コピー/mL）による JCV の検出が困難であることが分かった。

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、患者数の規模が限られる反面、詳細な臨床情報をリアルタイムで収集することができるという利点を有する。また、PML 患者だけでなく被検者全体の情報が集積されるため、基礎疾患や性別といった様々な角度から PML 発生の背景を解析することが可

能である。加えて、当検査は PML 疑い症例の発生を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。

前年度と比較した場合、令和3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減少は認められておらず、令和元年度以前のペースにて CSF 中 JCV 検査が当研究所に依頼された。

日本における PML の特徴としては、様々な基礎疾患を背景として同疾患が生じるという点が挙げられる。しかしながら、令和3年においては、新規 CSF-JCV 陽性者の基礎疾患のカテゴリーのうち、血液腫瘍系疾患および自己免疫疾患が全体の約 80%を占めた。また、HIV 感染症を有した陽性者は約 5%であった。陽性者の性別においては男性の約 65%が血液疾患を、女性の約 57%が自己免疫疾患を有した。血液腫瘍系疾患および自己免疫疾患を合算した割合が全体の過半数を超過し始めたのは令和2年であり、令和元年においては様々な基礎疾患カテゴリーにおいてほぼ偏りなく陽性者が認められていた。つまり、最近では多様な基礎疾患を背景として PML が生じるという日本の特徴が変化しつつあり、血液腫瘍系疾患および自己免疫疾患が PML の主たる背景になっていることが示唆された。ただし、HIV 関連の PML についてはコマーシャルベースの JCV 検査を用いた診断が一般化し、結果として実験室サーベイランスにおける同カテゴリーの割合が減ったという可能性も否定できない。そのため、これらの動向を今後も注視する必要がある。

血液腫瘍系疾患を有した CSF-JCV 陽性者においては、19 名中 11 名（57.9%）が悪性リンパ腫を有した。その内訳としては、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 3 名、濾胞性リンパ腫 3 名、その他 5 名であった。これらの症例のうち、造血幹細胞の移植を受けていたのは 4 名であり、移植を受けていない患者においては化学療法等を背景として PML が生じたことが推察された。また、近年においては多発性骨髄腫を有する CSF-JCV 陽性者が増加しているが、令和3年においても 3 名の陽性者を認めた。これらの陽性者はレナリドミドやポマリドミド、エロツツマブといった新しい世代の免疫調節薬が投与

されていた。また、陽性者らは多発性骨髄腫の治療において複数の薬剤が用いられており、特定の薬剤と PML との関連性を明らかにすることは困難であった。

自己免疫疾患を有した CSF-JCV 陽性者の内訳としては、全身性エリテマトーデスを有した患者が多くを占めており、例年通りの特徴を呈した。加えて、令和3年においては多発性硬化症を有する6名の陽性者が認められた。令和3年において多発性硬化症を有した被検者（陰性者を含む）は19名であり、同疾患を有する陽性者が認められなかった令和元年の被検者数と同数であった。つまり、令和3年において多発性硬化症を有する被検者の数が大幅に増えたことによって陽性者の数が相対的に増えたわけではないことが示唆された。検査時に提供を受けた調査票の情報を分析したところ、多発性硬化症を有した陽性者6名のうち4名がフィンゴリモド、3名がナタリズマブによる治療を受けていた。うち1名はフィンゴリモドおよびナタリズマブの両方の治療歴を有した。これらの薬剤に限らず、多発性硬化症の治療において疾患修飾薬等の変更がなされた陽性者も散見されたことから、特定の薬剤と PML との直接的な関連性について臨床面からのより詳細な解析の必要性が示唆された。

多発性硬化症を有する CSF-JCV 陽性者12名のデータを全研究期間にわたって照合したところ、初回検査時の CSF-JCV 量の中央値は約138 コピー/mL であり、約60%の患者においては JCV 量が200 コピー/mL を下回っていた。民間検査会社によって実施される一般的な PCR 検査の検出下限値は200 コピー/mL 程度である。したがって、多発性硬化症を背景として PML を生じた場合、その半数以上においては一般的なコマーシャルベースの JCV 検査による CSF 中の JCV の検出が難しく、より鋭敏な高感度検査が必要であることが分かった。これらのウイルス量の特徴については、欧米における多発性硬化症関連の PML 症例と同様の傾向を示していた。

日本国内において認められた多発性硬化症を有する CSF-JCV 陽性者の特筆すべき特徴としては、12名中5名の陽性者の初回検査において、一般的な PCR 検査を用いた場合においても

陽性判定が可能なレベル（約400～1700 コピー/mL）の JCV が検出されたことが挙げられる。これらの陽性者は主にフィンゴリモドによる治療がなされていた。1000 コピー/mL 付近のレベルの CSF-JCV が検出される段階の PML では明らかな神経学的兆候を呈していることが推察される。超高感度検査はより少ないレベルの CSF-JCV を検出することができるため、より早い段階で採取された検体の使用が可能である。したがって、PML を疑う臨床症状が認められた時点ではなく、定期的な MRI 検査によって病変が認められた時点で超高感度 JCV 検査を実施することで、PML の早期診断に繋がる可能性が示唆された。

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。直近の2年間においては、血液腫瘍系疾患および自己免疫疾患を有する CSF-JCV 陽性者が増加傾向を示しており、令和3年においてはこれらのカテゴリーが全体の約80%を占めた。加えて、多発性硬化症を背景とした CSF-JCV 陽性者が例年よりも多く確認された。これらの結果から、幅広い基礎疾患を背景として PML が生じるという日本の特徴が変化しつつあり、PML のリスクとなる基礎疾患の動向をより強く反映している可能性が考えられた。今後も CSF-JCV 検査を介した PML 疑い患者の把握、および症例の登録による詳細な分析を継続する必要性が示された。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表（2021/4/1～2022/3/31 発表）

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) Nakamichi K, Shimokawa T. Database and statistical analyses of transcription factor binding sites in the non-coding control region of JC virus. *Viruses* 13: 2314 (online), 2021.
- 2) Iwami K, Nakamichi K, Matsushima M, Nagai A, Shirai S, Nakakubo S, Takahashi-Iwata I, Yamada M, Yabe I. Progressive

- multifocal leukoencephalopathy with mild clinical conditions and detection of archetype-like JC virus in cerebrospinal fluid. *J Neurovirol* 27: 917-922, 2021.
- 3) Hashimoto Y, Tashiro T, Ogawa R, Nakamichi K, Saijo M, Tateishi T. Therapeutic experience of progressive multifocal leukoencephalopathy development during ofatumumab therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Intern Med* 60: 3991-3993, 2021.
 - 4) Fukumoto T, Sakashita Y, Katada F, Takeuchi R, Miyamoto R, Izumi Y, Sato S, Shibayama H, Takahashi K, Suzuki T, Nakamichi K, Murayama S, Fukutake T. "Burnt-out" progressive multifocal leukoencephalopathy in idiopathic CD4 + lymphocytopenia. *Neuropathology* 41: 484-488, 2021.
 - 5) Doi M, Ishizawa K, Ikeda K, Nakamichi K, Nakazato Y, Yamamoto T, Sasaki A. Cytology of progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: A case report with a special reference to JC polyomavirus-infected oligodendrocytes and astrocytes. *Cytopathology* 32: 831-835, 2021.
 - 6) Sakuraba M, Watanabe S, Nishiyama Y, Takahashi K, Nakamichi K, Suzuki M, Nawata T, Komai K, Gono T, Takeno M, Suzuki T, Kimura K, Kuwana M. Infratentorial onset of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systematic lupus erythematosus complicated with lymphoma: a case report. *Mod Rheumatol Case Rep* 5: 272-277, 2021.
2. 学会発表
- 1) 北原愛弓, 藤田久美子, 青山尚史, 金成元, 青木淳, 鈴木基弘, 銭谷怜史, 中道一生, 三浦義治. びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対するリツキササン治療、臍帯血移植後に進行性多巣性白質脳症を発症し、進行した一例. 第 25 回日本神経感染症学会学術大会, 愛知県, 10 月 2 日, 2021 年.
 - 2) 藤田久美子, 澤木俊興, 青山尚史, 鈴木基弘, 銭谷怜史, 船田信頭, 高橋健太, 鈴木忠樹, 中道一生, 三浦義治. 無筋症性皮膚筋炎治療中に失語と脳腫瘍性病変が出現し、脳生検にて definite PML と診断し、ミルタザピン単剤療法が有用であった 1 例. 第 25 回日本神経感染症学会学術大会, 愛知県, 10 月 2 日, 2021 年.
 - 3) 加納裕也, 山田健太郎, 吉田眞理, 中道一生, 西條政幸, 松川則之. 塩酸メフロキン・ミルタザピン併用療法に効果を示さず進行した高齢発症の進行性多巣性白質脳症の 1 例. 第 39 回日本神経治療学会学術集会, 三重県, 10 月 28 日, 2021 年.
 - 4) 松田麻未, 李天成, 中西章, 中道一生, 村松正道, 三浦義治, 鈴木哲朗, 鈴木亮介. 神経疾患患者血清の ELISA と中和試験による JC ポリオーマウイルス抗体測定. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会, 兵庫県, 11 月 16 日, 2021 年.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
該当なし

本邦発症PML患者に対するサーベイランス調査（令和3年度）

研究分担者：三浦義治 東京都立駒込病院脳神経内科 船田信顕 東京都立駒込病院病理科
研究協力者：中道一生・国立感染症研究所ウイルス第一部 高橋健太・国立感染症研究所感染病理部 鈴木忠樹・国立感染症研究所感染病理部 濱口毅・金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学） 原田雅史・徳島大学放射線医学分野 阿江竜介・自治医科大学公衆衛生学 雪竹基弘・佐賀中部病院神経内科 伊崎祥子・埼玉医科大学総合医療センター神経内科 高橋和也・医王病院神経内科 村松大輝・金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学） 森紘一郎・東京都立駒込病院放射線科 小佐見光樹・自治医科大学公衆衛生学 中原仁・慶應義塾大学神経内科 野村恭一・埼玉医科大学総合医療センター神経内科 奴久妻聡一・東京工業大学生命理工学院生命理工学系田川陽一研究室 岸田修二・成田富里徳洲会病院神経内科 中村好一・自治医科大学公衆衛生学 澤洋文・北海道大学人畜共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門 長嶋和郎・北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野 三條伸夫・東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科学） 水澤英洋・国立精神・神経医療研究センター 山田正仁・九段坂病院 高尾昌樹・国立精神・神経医療研究センター病院

研究要旨 本年度も PML サーベイランス委員会システムにて疫学調査を継続した。令和3年6月に第一回 PML サーベイランス委員会および病理小委員会 web(Zoom)を開催し、病理症例6例とその他20例の症例検討を行った。令和3年7月に第2回 PML サーベイランス委員会、11月に第3回 PML サーベイランス委員会、令和4年1月に第4回 PML サーベイランス委員会を web(Zoom)開催し、それぞれ30症例、28症例、20例の症例検討を行った。主治医から駒込病院事務局への相談件数は、事務局症例相談が19件、病理相談が18件であった。また相談症例のうち4例は駒込病院脳神経内科に転院し、加療を行った。本年のサーベイランスの検討から、システムの改善を図ってゆく。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 (ELISA 法) 測定値と、Stratify JCV による Antibody Index 値には強い正の相関関係があることが明らかになり、今後のサーベイランスでの応用が期待される。

A.研究目的

本研究の目的は、PML調査システムに改善を加え、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さらに連携して、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3年6月に第一回 PML サーベイランス委員会および病理小委員会を開催した。続いて7月に第二回 PML サーベイランス委員会、11月に第三回 PML サーベイランス委員会、令和3年

1月に第四回 PML サーベイランス委員会を web(Zoom)にて開催した。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 (ELISA 法) を神経疾患 (MS14 例、HIV7 例) 21 症例 (男性 9、女性 12) にて測定して解析した。

(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163件 (2019年4月以降496件、総数735件)、駒込病院事務局登録症例数は81症例 (2019年4月以降229症例、総数395症例) の事務局症例登録が完了した。事務局覚知 (PCR検査) 数および症例登録数は北海道大学、東京大学、駒込病院が多かった。主治医から駒込病院事務局への相談件数は、事務局症例相談が19件、病理相談が18件であった。このうち症例相談の3件は web(Zoom)にて相談を行った。相談症例のうち4例 (S-304, S-337, S-344, S-352) は駒込病院脳神経内科に転院し、加療を行った。

結果 2. 令和3年度第 1 回 PML サーベイランス委員会 (6月) では20例、第 2 回 PML サーベイランス委員会 (7月) では30例の症例検討を行った。第三回 PML サーベイランス委員会 (11月) では28例、第四回 PML サーベイランス委員会 (令和4年1月) には20例を検討した。令和3年度 PML 病理小委員会 (6月) では6症例の検討を行った。

結果 3. 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 4. 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 (ELISA 法) にて21症例28検体にて測定した結果、本 ELISA 法による測定値と、Stratify JCV による Antibody Index 値には強い正の相関関係があることが明らかになった。

D. 考察

近年 web 会議が発展した影響で、症例相談を従来のメール、セカンドオピニオン外来 (対面診療) のみならず、web (Zoom) でも行うことが可能となり、またサーベイランス委員会会議でも web 会議が中心となった。本年のサーベイランスの検討から、年間サーベイランス委員会の開催回数は4か月程度が妥当であり、また病理小委員会については、サーベイランス委員会病理症例検討へと移行してゆく方向となった。調査票の改訂、DVD による脳 MRI 画像の事前配布、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 画像のスコア化についても話し合われた。本 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。また 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。国立感染症研究所での血清抗 JCV 抗体測定法は従来報告されている Stratify JCV による Antibody Index 値と強い相関があり、は今後のサーベイランスへの応用が期待される。

E. 結論

PML サーベイランス委員会による症例登録システムを確立し、より有効な症例情報収集が可能となってきている。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 (2021/4/1～2022/3/31 発表)

1.論文発表

[雑誌] なし

[書籍] なし

2.学会発表

- 1) 三浦義治.免疫抑制状態でみられる神経感染症.第62回日本神経学会総会学術大会,京都,2021年5月10日
- 2) 北原愛弓、藤田久美子、青山尚史、曾我一將、金成元、青木淳、鈴木基弘、 銭谷怜史、中道一生、三浦義治。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対するリツキサソ治療、臍帯血移植後に進行性多巣性白質脳症を発症し、進行した一例.第25回日本神経感染症学会総会・学術大会,名古屋,2021年10月1日
- 3) 藤田久美子,澤木俊興,青山尚史,鈴木基弘,銭谷怜史,船田信顕,中道一生,三浦義治。無筋症性皮膚筋炎治療中に失語と脳腫瘍性病変が出現し、脳生検にて definite PML と診断し、ミルタザピン単剤療法が有用であった1例.第25回日本神経感染症学会総会・学術大会,名古屋,2021年10月1日
- 4) 松田麻未、李天成、中西章、中道一生、齋藤誠、松浦知和、村松正道、三浦義治、鈴木哲朗、鈴木亮介.神経疾患患者血清の ELISA と中和試験による JC ポリオーマウイルス抗体測定. 第68回日本ウイルス学会学術集会,神戸,2021年11月16日

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

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・福岡保険医療学部

研究要旨 2020年11月から2021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。PMLの背景疾患は海外においてもHIV感染症が50%程度と減少し、本邦と同様に背景疾患が多彩になってきている。

薬剤関連PMLに関しては、ナタリズマブやフィンゴリモドのほか、本年度も新規病態修飾療法の薬剤でPMLが発生している。治療に関しては、昨年引き続き免疫チェックポイント阻害薬（PD-1阻害薬）の報告の他、JCV特異的T細胞による報告などがあった。

本研究の結果の多くが「進行性多巣性白質脳症（Progressive multifocal leukoencephalopathy :PML）診療ガイドライン2023」の内容に反映される。（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

進行性多巣性白質脳症（Progressive multifocal leukoencephalopathy :PML）は稀な疾患だが、Human Immunodeficiency Virus (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4名発生しており、フィンゴリモド関連PMLも本年度2名の新規発症があり、計7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。

B.研究方法

2020年11月から2021年10月に報告されたPMLに関する論文を、主にPubMedで検索した。

（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

PMLの背景疾患に関して海外はHIV感染症が85%程度を占めていたが、近年は50%程度と減少し、本邦と同様に背景疾患が多彩になってきている（図1）^{2,3)}。

多発性硬化症（multiple sclerosis: MS）にPMLを発症させる可能性がある病態修飾療法の薬剤の推移では、現在フマル酸が最多で使用されている（図2）。

ナタリズマブ関連PMLに関しては2021年7月31日現在、全世界で約233,126名に投与されており、873名（昨年度までで839名）のPML発生（MS:870, クローン病:3）が認められる。本邦でも3例の発症を認める。

（なお、2022年1月現在では4例となった）有病率は3.75/1000患者であり、死亡率は約24.0%である。

フィンゴリモドは2021年5月31日現在、全世界で約315,900名に投与されており、47名（昨年度までで38名）のPMLが発生している。有病率は0.149/1000患者である。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3名の新規発生（合計8名、死亡1名）であり、日本人に多く発生していることが重要である。

フマル酸は2021年6月30日現在、全世界で約357,000名に投与されている。PMLは海外においてMS患者の12名に発症を認める（昨年度までMS:11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。

その他の薬剤として、オクレリズマブ、トシリズマブ、ポマリドミド、およびイデラリシブの報告があった。

オクレリズマブは海外においてMSの再発予防に承認されているヒト化抗CD20モノクローナル抗体製剤である。これまではナタリズマブもしくはフィンゴリモドからの切り替え後に9例のPML発症は認められていた（オクレリズマブ投与は1-2回）⁴⁾。2021年に先行した他の病態修飾薬投与がないオクレリズマブ投与MS患者におけるPMLの報告が出た。症例は78歳男性MS患者、オクレリズマブ投与2年後に意識障害と右同名半盲で発症。PML診断後、約1ヵ月で死亡している（図3）⁵⁾。

トシリズマブは抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体である。61歳の関節リウマチ患者でPML発症を認めている（発症時、メトトレキサート併用あり）。薬剤中止とメフロキン投与で回復している⁶⁾。

ポマリドミドはサリドマイドの誘導体であり、血管新生阻害作用と免疫調節作用を有する。多発性骨髄腫の患者でのPML発症がある⁷⁾。

イデラリシブは選択的phosphatidylinositol 3-kinase delta (PI3K δ) 阻害薬であり、慢性リンパ性白血病の2nd line 薬剤である。てんかん重積で発症したPMLの報告がある⁸⁾。

治療薬の可能性として昨年に引き続き免疫チェックポイント阻害薬の報告の他、JCV特異的T細胞による治療やInterleukin-15 superagonistを使用した報告があった。

ペムブロリズマブは免疫チェックポイント阻害薬（PD-1阻害薬）であり、悪性黒色腫、進行・再発の小細胞肺癌などに使用される。本年度は単回投与で効果を認めた2例報告があった（図4）⁹⁾。

JCV特異的T細胞を使用した報告では、非HIV-PML9例にAutologousもしくはallogenic JCV特異的T細胞ラインを使用し、5名が生存・良好な経過を認めた¹⁰⁾。また、非HIV-PML2例にallogenic BKウイルス特異的T細胞を使用し、

2名とも良好な経過を認めた報告もあった¹¹⁾。

Interleukin-15はnatural killer細胞とCD8+ memory T細胞の増殖と活性化に重要である。27歳男性、同種造血幹細胞移植後の白血病患者に発生したPML。Interleukin-15 superagonist投与で画像は一旦増悪するが、臨床は改善した¹²⁾。

D. 考察

1. 病態修飾療法関連PMLは世界的に増加の傾向であり、本邦においても、多発性硬化症をはじめ、それらの薬剤を使用する医師は十分な注意が必要である。
2. 本年度は本邦で新たに2名のナタリズマブ関連PMLと2名のフィンゴリモド関連PMLの発生を認めた。フマル酸関連PMLは本邦では発生していないが、本年度も海外で1例の発症を認めている（MSで計12名）。フマル酸は本邦でもフィンゴリモドからの切り替えが多く、留意が必要である。
3. PML治療に関しては症例報告レベルだが新しい知見が出てきており、ガイドラインの改定において反映していく必要がある。

E. 結論

1. 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とも注目していく必要がある。
2. 薬剤関連PMLの可能性として、オクレリズマブ、トシリズマブ、ポマリドミド、およびイデラリシブの報告があった。
3. 治療薬に関してはPD-1阻害薬のほか、JCV特異的T細胞やinterleukin-15 superagonistによる報告などがあった。

これらの知見は「診療ガイドラインの改訂」に有用である

[参考文献]

1. Yukitake M. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A comprehensive review. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 9:37-47,2018.
2. Cortese I, Reich DS, Nath A: Progressive multifocal leukoencephalopathy and the

- spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol.* 17:37-51, 2021.
3. 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) 診療ガイドライン 2020.厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「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」(編)
http://prion.umin.jp/guideline/pdf/guideline_PML_2020.pdf
 4. ECTRIMS Online Library. Clifford D. 09/12/19; 279330; P970.
<https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/279330/>
 5. Patel A, Sul J, Gordon ML, Steinklein J, Sanguinetti S, Pramanik B, Purohit D, Haroutunian V, Williamson A, Koralknik I, Harel A. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient With Progressive Multiple Sclerosis Treated With Ocrelizumab Monotherapy. *JAMA Neurol.* 78:736-740,2021.
 6. Anada M, Tohyama M, Oda Y, Kamoshima Y, Amino I, Nakano F, Miyazaki Y, Akimoto S, Minami N, Kikuchi S, Terae S, Niino M. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy during Tocilizumab Treatment for Rheumatoid Arthritis. *Intern Med.* 59:2053-2059,2020.
 7. Ueno H, Kikumoto 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.
 8. Vogrig A, Gigli GL, Nilo A, Pessa ME, Volpetti S, Pegolo E, Valente M. Epilepsia partialis continua revealing idelalisib-associated PML-IRIS: clinical and pathological features. *J Neurovirol.* 26:437-441,2020.
 9. Beudel M, Rövekamp F, van de Beek D, Brouwer M. Single-Dose Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 8:e1021,2021.
 10. Berzero G, Basso S, Stoppini L, Palermo A, Pichiecchio A, Paoletti M, Lucev F, Gerevini S, Rossi A, Vegezzi E, Diamanti L, Bini P, Gastaldi M, Delbue S, Perotti C, Seminari E, Faraci M, Luppi M, Baldanti F, Zecca M, Marchioni E, Comoli P. Adoptive Transfer of JC Virus-Specific T Lymphocytes for the Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 89:769-779,2021.
 11. Hopfner F, Möhn N, Eiz-Vesper B, Maecker-Kolhoff B, Gottlieb J, Blasczyk R, Mahmoudi N, Pars K, Adams O, Stangel M, Wattjes MP, Höglinger G, Skripuletz T. Allogeneic BK Virus-Specific T-Cell Treatment in 2 Patients With Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 8:e1020,2021.
 12. Oza A, Rettig MP, Powell P, O'Brien K, Clifford DB, Ritchey J, Gehrs L, Hollaway J, Major E, Fehniger TA, Miller CA, Soon-Shiong P, Rock A, DiPersio JF. Interleukin-15 superagonist (N-803) treatment of PML and JCV in a post-allogeneic hematopoietic stem cell transplant patient. *Blood Adv.* 4:2387-2391,2020.
- F.健康危険情報
総括研究報告書参照。

G.研究発表（2021/4/1～2022/3/31 発表）

1.論文発表

[雑誌]

なし.

[書籍]

- 1) 雪竹基弘. 進行性多巣性白質脳症 (PML) .
In.鈴木則宏. 脳神経内科学レビュー2022-'23.
東京：総合医学社, pp 341-346, 2022.

2.学会発表

- 1) 雪竹基弘. MS における薬剤関連 PML. 第
25 回日本神経感染症学会総会・学術大会.
名古屋市, 10 月 1 日, 2021 年.

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1.特許取得

なし.

2.実用新案登録

なし.

3.その他

なし.

図 (4枚)

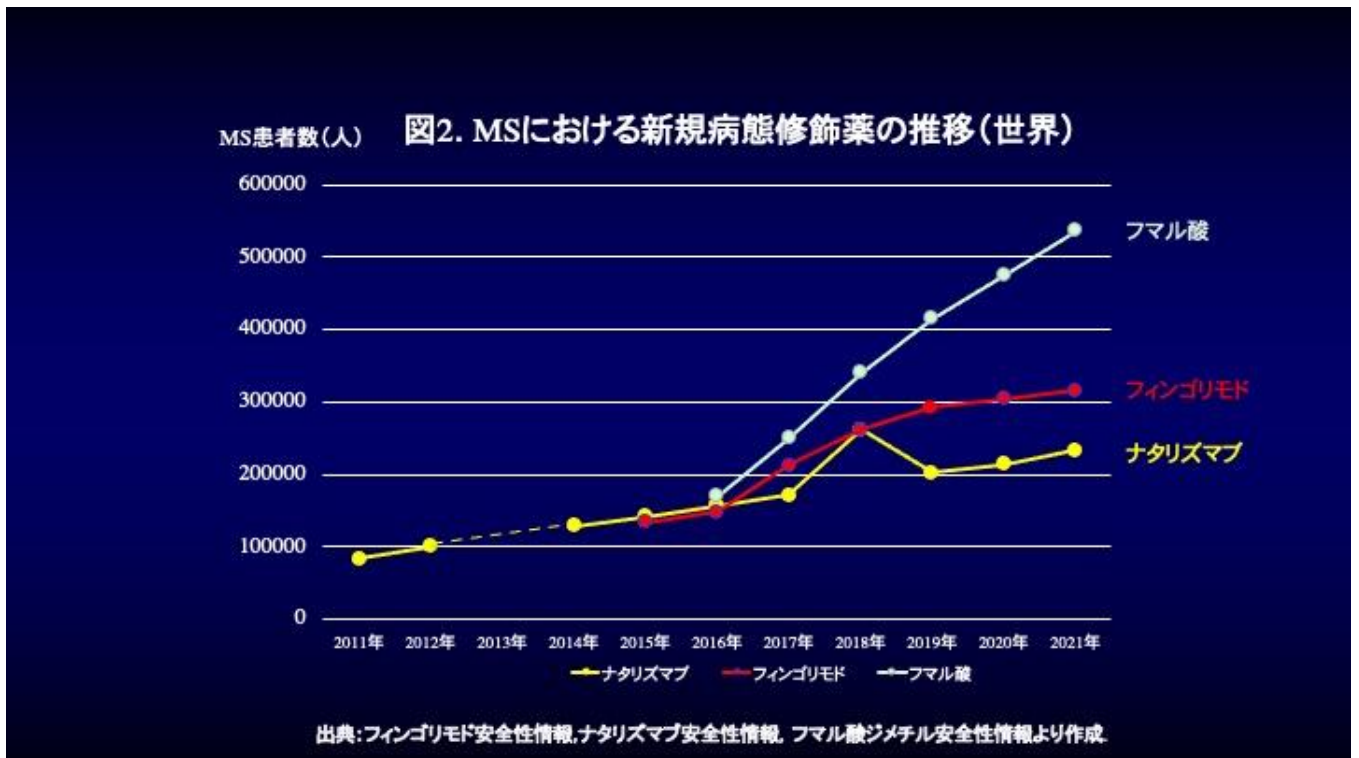
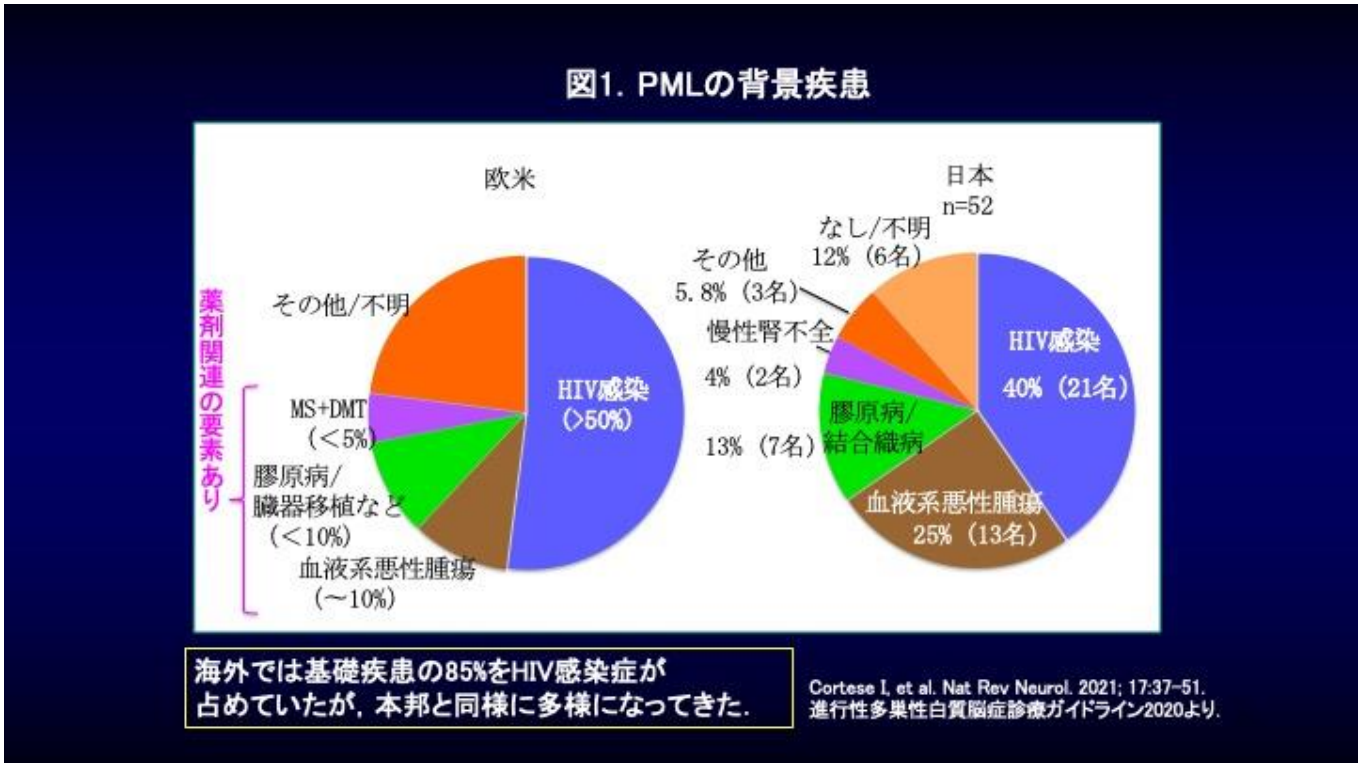


図3. PML with ocrelizumab monotherapy.

JAMA Neurology | Brief Report

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient With Progressive Multiple Sclerosis Treated With Ocrelizumab Monotherapy

Arpan Patel, MD; James Sul, MD; Marc L. Gordon, MD; Jared Steirlein, MD; Shayna Sanguinetti, MD; Bidyut Pramanik, MD; Dushyant Purohit, MD; Vahram Haroutanian, PhD; Alex Williamson, MD; Igor Koralnik, MD; Asaff Harel, MD, MSc

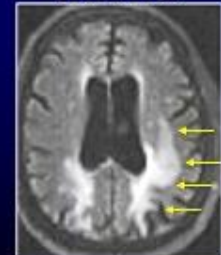
JAMA Neurology. Published online March 16, 2021.

78歳 男性MS患者, 他のDMT歴なし。
 オクレリズマブ投与2年後に意識障害と右同名半盲。
 末梢血リンパ球: 710 μ L, CD19+細胞: 1 μ L。
 CSF: 細胞数正常, 蛋白 207 mg/dL, OCB陽性。
 JCV DNA 1000 copies/mL。
 MRI: 左頭頂葉病変, mass effectなし(右図)。
 PML診断後, 約1ヵ月で死亡。
 剖検でPML病理所見あり。

MRI FLAIR画像
発症2週後



MRI FLAIR画像
発症8週後



3

図4. ペムブロリズマブとPML

Single-Dose Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Martijn Deutel, MD, PhD, Fleur Rozekamp, MD, Diederik van de Beek, MD, PhD, and Matthijs Struwer, MD, PhD

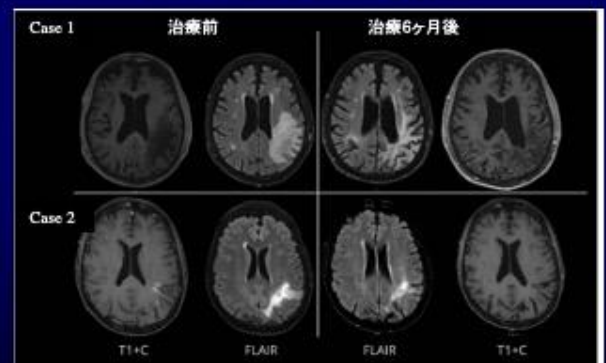
Correspondence
Dr. Struwer
m.j.deutel@amc.uva.nl

Neural Neuroimmunol Neuroinflam 2021;8:e1021. doi:10.1212/NNI.0000000000001021

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

Case 1. 73歳 男性. 原疾患は原発性T細胞減少症. 症候性PML. CSF JCV DNAで診断. ペムブロリズマブによる治療を開始. 症状の増悪があり投与は1回のみ. その後, PMLは改善.

Case 2. 58歳 女性. 原疾患は多発筋炎と全身性強皮症でリツキシマブとアザチオプリンの治療歴あり. 症候性PML. CSF JCV DNAで診断. ペムブロリズマブによる治療を開始. 元疾患の軽度増悪があり投与は1回のみ. その後, PMLは改善.



サーベイランス結果に基づく本邦の進行性多巣性白質脳症の疫学

研究代表者：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病院臨床検査部
研究分担者：阿江竜介	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究協力者：小佐見光樹	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究協力者：中村好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究分担者：三浦義治	東京都立駒込病院脳神経内科
研究分担者：船田信顕	東京都立駒込病院病理科
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：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第四室
研究協力者：高橋健太	国立感染症研究所感染病理部第四室
研究分担者：山田正仁	九段坂病院内科
研究分担者：濱口 毅	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）
研究協力者：村松大輝	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）
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脳神経内科
研究分担者：野村恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科
研究協力者：伊崎祥子	埼玉医科大学総合医療センター神経内科
研究分担者：高橋和也	国立病院機構医王病院統括診療部
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放射線医学分野
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経病態学（神経内科学）
研究協力者：岸田修二	成田富里徳州会病院神経内科
研究協力者：澤 洋文	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門
研究協力者：長嶋和郎	札幌東徳洲会病院病理診断科
研究協力者：奴久妻聡一	神戸市環境保健研究所感染症部

研究要旨 2016年12月から2022年1月までの期間にPMLが疑われた患者305例の情報を収集し、そのうち152例をPMLと判定した。男が77例（51%）、女が75例（49%）で、発病年齢の平均（中央値、最小-最大）は61（64、19-87）歳だった。2018年と2021年の発病者が29例（19%）と最も多く、2021年の罹患率は2.35（人口1000万人対年間）と昨年の報告を上回った。基礎疾患では血液疾患が54例（36%）と最も多く、膠原病が35例（23%）、固形がんが20例（13%）、HIV感染症が17例（11%）、人工透析が16例（11%）、臓器移植が16例（11%）であった。9例（6%）は、特異的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11例（7%）登録されており、8例にFingolimod、3例にNatalizumab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把握できる。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 は免疫不全患者に併発する疾患として知られていた。しかし近年では、多発性硬化症治療薬の Natalizumab や Fingolimod を始めとする分子標的薬、抗がん薬、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おり、³⁾⁶⁾ 注目されるようになってきた。これらの薬剤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。このような背景より、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」が設立され、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 4 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。委員会メンバーは、神経内科学をはじめ、放射線医学、神経病理学、疫学などの専門家構成されている。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 2022 年 1 月までの期間に PML の発病が疑われた 305 例の患者がサーベイランス委員会で検討され、そのうち 152 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 152 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で承認を受けている（承認 ID: 臨大 17-162 号）。

C.研究結果

PMLとして登録された152例のうち、男が77例（51%）、女が75例（49%）と同等であった。発病年齢の平均（中央値）は61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年と2021年が29例（19%）で最も多く、2019年と2020年の26例（17%）がこれに続いた（図1）。PML発病者が最も多かった2021年の患者数（29例）を2020年の本邦の人口（2020年国勢調査：1億2339万8962人）で除して求めた罹患率は2.35（人口1000万人対年間）であり、昨年の報告（1.96）を上回った。

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19例（13%）で、北海道14例（9%）、大阪府12例（8%）、神奈川県、千葉県10例（7%）がこれに続いた（表1）。

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班の診断基準¹⁾に基づく診断の確実度は、確実例が137例（90%）、ほぼ確実例が10例（7%）、疑い例が5例（3%）だった。確実例とほぼ確実例が97%を占めていた。脳生検が51例（34%）、剖検が10例（7%）に施行されており、全体の41%が病理学的にPMLと診断されていた。

PML発病者の基礎疾患は、血液疾患が54例（36%）と最も多かった（表2）。血液疾患のうち、悪性リンパ腫が30例（血液疾患全体の56%）と半数以上を占め、次いで多発性骨髄腫が10例（19%）であった。膠原病が35例（23%）、固形がんが20例（13%）、HIV感染症が17例（11%）、人工透析が16例（11%）、臓器移植が16例（11%）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21例（14%）に上り、特発性CD4陽性リンパ球減少症が6例（その他の疾患全体の29%）を占めた。9例（6%）は免疫不全を来す特異的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11例（7%）登録されており、8例にFingolimod、3例にNatalizumabを投与されていた。BG-12（フマル酸ジメチル）が投与されていた症例は現段階では登録されていない。

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、2022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2021年の罹患率は2.35（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可能性がある。画像検査技術の向上やJCV検査の精度向上に伴って、近年PMLが適切に診断されるようになったことも症例数増加に影響していると推察できる。

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判定を保留し、追加情報を収集して再検討を行っている。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、医療機関特性によるバイアスが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、以前と比較すると本邦の 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. treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with intravenous immunoglobulin in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod after discontinuation of natalizumab. *J Clin Neurosci*. 22: 598-600. 2015.
- 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

総括研究報告書参照。

G.研究発表（2021/4/1～2022/3/31 発表）

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1.特許取得

なし

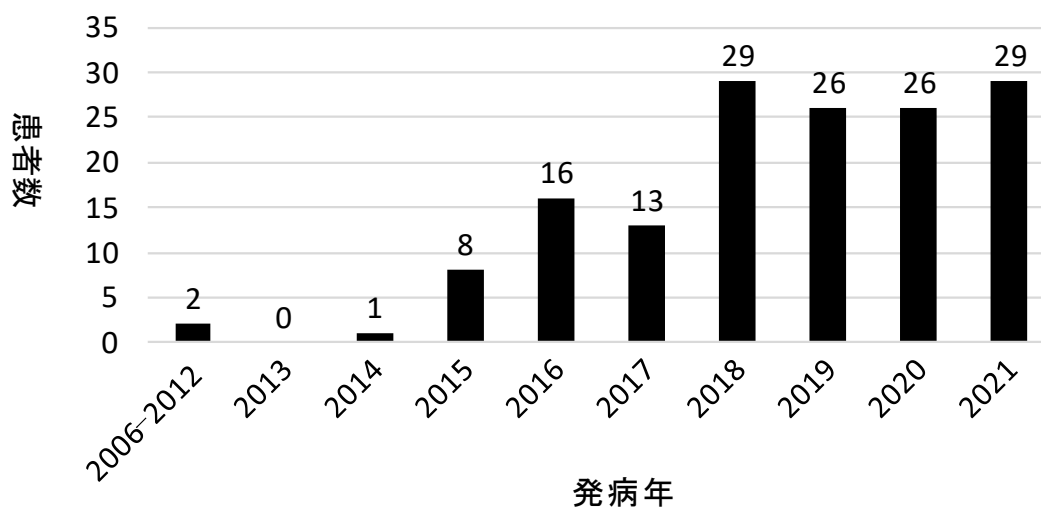
2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

【図1】 PML 発病者数の推移 (N=152)



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：上位10都道府県

	居住地	患者数	(%)
1	東京	19	(13)
2	北海道	14	(9)
3	大阪	12	(8)
4	神奈川	10	(7)
5	千葉	10	(7)
6	愛知	9	(6)
7	新潟	6	(5)
8	岡山	5	(4)
9	香川	5	(3)
10	兵庫	5	(3)

【表2】 PML 発病者の基礎疾患* (N=152)

基礎疾患	患者数	(%)
血液疾患 ¹⁾	54	(36)
膠原病	35	(23)
固形がん	20	(13)
HIV感染症	17	(11)
人工透析	16	(11)
臓器移植	16	(11)
多発性硬化症 ²⁾	11	(7)
免疫不全を来す その他の疾患	21	(14)
基礎疾患 なし	9	(6)

* 基礎疾患は重複する場合があります。合計は N=152 (および100%) を超える。

1) 悪性リンパ腫が最多の 30例 (血液疾患全体の56%)。

2) 8例にFingolimod投与歴、3例にNatalizumab投与例歴あり。

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
佐藤由子 国立感染症研究所感染病理部
片野晴隆 国立感染症研究所感染病理部
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) 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 2021 年 12 月末までに 91 例が PML と確定された。2021 年は 13 例の検索依頼があり、3 例で PML と確定された。3 例の基礎疾患は全身性エリテマトーデス (SLE)、慢性関節リウマチ、肺深在性真菌症および前立腺癌の各 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 2021 年 12 月末までの全 159 例。FFPE 検体の未染標本から HE 染色、特殊染色にて形態学的解析を行い、免疫組織化学にて JCV タンパク質の発現を確認した。また FFPE 切片あるいは脳凍結検体より核酸を抽出して、JCV ゲノムについて組織からのリアルタイム PCR にてコピー数の定量を行った。

(倫理面への配慮)

国立感染症研究所感染病理部の病理組織を用いた病原体検査は感染研レファレンス業務として国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の判断に則り実施している。検体受付に際しては、検体を国立感染症研究所に検査のために送付すること、検査の余剰検体は匿名検体として他の研究で使用する

ことがあることも含めて、依頼機関において、国立感染症研究所感染病理部の書類もしくは依頼機関における同様の文章による説明と同意を得ている。

C. 研究結果

全159症例中、91例でPML確定に至った。2021年は13例の検索依頼があり、3例でPML確定となった。2021年の13例については、脳生検検体からの解析が12例、剖検検体からの解析が1例で、PML確定時の年齢は平均68.0歳であり、基礎疾患ではSLE、慢性関節リウマチ、肺深在性真菌症および前立腺癌が各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ー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2021年は、検索依頼13例中の12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背景疾患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 91 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 (2021/4/1~2022/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) Tatsuya Fukumoto, Yasuhiro Sakashita, Fumiaki Katada, Ryoko Takeuchi, Ryosuke Miyamoto, Yuishin Izumi, Susumu Sato, Hidehiro Shibayama, Kenta Takahashi, Tadaki Suzuki, Kazuo Nakamichi, Shigeo Murayama, and Toshio Fukutake. “Burnt-out” progressive multifocal leukoencephalopathy in idiopathic CD4+ lymphocytopenia. *Neuropathology*. 41(6):484-488, 2021.
- 2) Mita Sakuraba, Shinji Watanabe, Yasuhiro Nishiyama, Kenta Takahashi, Kazuo Nakamichi, Mikito Suzuki, Takashi Nawata, Kota Komai, Takahisa Gono, Mitsuhiro Takeno, Tadaki Suzuki, Kazumi Kimura, Masataka Kuwana. Infratentorial onset of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systematic lupus erythematosus complicated with lymphoma: a case report. *Mod Rheumatol Case Rep*. 5(2):272-277, 2021.

[書籍]

- 1) 高橋健太, 鈴木忠樹. 神経感染症の病理. 医学のあゆみ 第 277 巻 1 号 脳・神経系の感染症 診断と治療の最前線. 山田正仁 企画. 東京, 医歯薬出版株式会社, pp 4-9, 2021 年.
2. 学会発表
 - 1) Kenta Takahashi, Yuko Sato, Tsuyoshi Sekizuka, Makoto Kuroda, Tadaki Suzuki, Hideki

Hasegawa, Harutaka Katano. JC polyomavirus-encoded microRNAs in progressive multifocal leukoencephalopathy tissues. 第 62 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 5/27-29, 2021 年.

- 2) 高橋健太, 佐藤由子, 関塚剛史, 黒田誠, 鈴木忠樹, 長谷川秀樹, 片野晴隆. 進行性多巣性白質脳症組織における JC ポリオーマウイルスが産生するマイクロ RNA の解析. 第 110 回日本病理学会総会, 東京, 4/22-24, 2021 年.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

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 ハラダマサフミ 徳島大学医歯薬学研究部放射線医学分野

Masafumi Harada, Department of Radiology, Tokushima University

研究協力者：森 紘一朗 モリコウイチロウ 都立駒込病院診療放射線科

Kouitirou Mori Department of Radiology, Komagome Metropolitan Hospital

藤田浩司 フジタコウジ 徳島大学病院神経内科

Kouji Fujita, Department of Neurology, Tokushima University Hospital

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する。PML の特徴と考えられた所見をスコア化し、定量的に評価をおこなう。これにより診断精度の向上を図り、治療選択への有用性も検討する。

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 による形態的評価について項目を抽出し、その有用性について検討した。これにより、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 について古典的症例と IRIS を伴う症例に区別し、画像の特徴をまとめてスコア化するための項目を抽出した。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、その診断能について評価した。

(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。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。

これまでの検討では、古典的所見については、6)DWI辺縁高信号と12)深部白質側の辺縁不明瞭化の特異性が高い傾向を認めた。また、3)T2WI病変の**graduation**も有用と考えられた。IRIS症例においては、4)**punctate pattern**の特異度が高い傾向が見られた。

D. 考察

古典的な PML 病変と IRIS を伴う病変とで、画像所見の特徴が異なり、両者について項目における異なる重み付けを行うことで、定量的に鑑別が可能と考えられた。

E. 結論

PML における病変の MRI 所見について定量的なスコア化によって、より客観的に評価が可能と考えられた。

[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 Neurology*19: 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, Verclytte 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 (2021/4/1～2022/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]

なし。

[書籍]

なし。

2. 学会発表

- 1) 原田雅史、多発性硬化症の診断と治療経過における画像の注意点：PML の早期診断を目指して、愛知、10月1日、2021年

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

進行性多巣性白質脳症回復患者の長期画像変化

研究分担者：三條伸夫 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野

研究協力者：小野大介 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野

研究協力者：横田隆徳 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野

研究要旨 進行性多巣性白質脳症(PML)に対する認識が高まるにつれて早期発見、治療介入により予後良好の症例が増えている。PML 病変の治癒過程の画像的、病理学的メカニズムの解明は、病態、治療反応性、予後を考える上で重要であるが、治癒過程に関する報告は乏しい。本研究では背景に脳疾患がない PML 回復患者の長期画像変化を解析することで、PML 病変の治癒過程を明らかにすることを目的とした。本学における PML 例のうち、背景に脳疾患がなく治療により治癒し長期フォローしている 2 症例の MRI 画像を解析した。病巣と大脳半球の面積の変化から、PML の長期画像変化を病変拡大期、病変縮小期、治療後萎縮期の 3 つに分類し、脳 MRI 画像を横断面の面積で経時的に比較解析した。病変拡大期では治療後平均 42 日まで、平均 6.2%/月の変化率で病変は拡大し、その間、神経症状、造影効果、DWI 高信号が改善し始めた。病変縮小期では T2 延長病変は平均 3.3%/月縮小した。治療後萎縮期では平均 6.5 年の無再発観察中も白質主体の脳萎縮は平均 0.08%/月のペースで緩やかに進行した。PML 病変の治癒過程では、治療開始後早期に造影効果消失が起これ、その後病変が縮小する。治療後は神経所見の増悪を伴わず、病巣部位において緩徐に白質主体の萎縮が進行する。

A.研究目的

進行性多巣性白質脳症(PML)に対する認識が高まるにつれて早期発見、治療介入により予後良好の PML 症例が増えている。PML 病変の治癒過程の画像的、病理学的メカニズムの解明は、病態、治療反応性、予後を考える上で重要であるが、治癒過程に関する報告は乏しい。また、多くの PML 回復例が多発性硬化症を背景にしたものであるため、他の疾患における PML 脳長期画像変化はその病態を考える上で重要である。

本研究では背景に脳疾患がない PML 回復患者の長期画像変化を解析することで、PML 病変の治癒過程を明らかにすることを目的とした。

B.研究方法

本学における PML 例のうち、背景に脳疾患がなく治療により治癒し長期フォローしている 2 症例の MRI 画像の横断面の病巣面積を比

較解析した。病巣の変化と脳萎縮の程度を調べるため、各患者における最大病変について、同一断面の軸位 FLAIR 像での病巣と大脳半球の面積を測定し、頭蓋内面積で標準化し経時的な変化を病変・大脳白質の増大する割合と縮小する割合を算出して解析した。

(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、各症例の個人情報とは削除し、匿名化して解析を行った。

C.研究結果

[症例 1] 43 歳女性。遅発性複合免疫不全症を背景に自己免疫性溶血性貧血に対してプレドニゾロン内服中に右片麻痺を呈し、左大脳白質を主体とした PML を発症した。ステロイドパルス療法、メフロキン、ミルタザピンで加療したところ、治療開始第 43 日まで左前頭葉白質

主体の T2 延長病変は拡大した。第 55 日、左前頭葉白質の造影効果が消失した。第 80 日頃より右片麻痺症状が改善した。第 284 日より T2 延長病変は縮小し始め、白質の萎縮が観察された。第 1070 日まで緩徐に白質主体の萎縮が進行した。

[症例 2] 60 歳男性。8 年前に濾胞リンパ腫に対して化学療法後、再発したが長期間増大なくフォロー中に亜急性進行性の認知機能障害を呈し、両側頭頂葉白質主体の PML を発症した。リスペリドン、シタラビン、メフロキン、ミルタザピンで加療したところ、治療開始第 16 日まで両側頭頂葉白質主体の T2 延長病変は拡大した。第 20 日頃より認知機能は改善した。第 37 日には左頭頂葉白質辺縁の造影効果は改善し、同皮質に沿って認めた DWI 高信号は消失した。第 41 日より T2 延長病変は縮小し始め、第 895 日まで病変部の萎縮は進行した。両症例とも T1 短縮を伴う白質を主体としたな広範な脳萎縮を認めたが、軽度の後遺症を残すのみで再発なく経過した。

病巣と大脳半球の面積の変化から、PML の長期画像変化を病変拡大期、病変縮小期、治療後萎縮期の 3 つに分類した。病変拡大期では治療後平均 42 日まで、平均 6.2%/月の変化率で病変は拡大し、その間、神経症状、造影効果、DWI 高信号が改善し始めた。病変縮小期では T2 延長病変は平均 3.3%/月縮小した。治療後萎縮期では平均 6.5 年の無再発観察中も白質主体の脳萎縮は平均 0.08%/月のペースで緩やかに進行した。

D. 考察

本研究では PML の治癒後、神経機能が良好に回復しているにもかかわらず、白質主体の脳萎縮が進行していた。多発性硬化症 (MS) では、平均年 0.5% 脳容積が減少し、機能低下の程度と相関すると報告されている (文献 1、2)。PML における脳萎縮と機能予後を論じた文献は検索の限りなく、本研究で萎縮が進行しているにもかかわらず機能予後が保たれていた機序は不明であるが、感染部位のオリゴデンドロサイトやアストロサイトの変性と同時に、脳の予備能が賦活化されている可能性を推測する。

また、MS に PML を合併し治癒後に脳萎縮

をきたした場合、MS による脳萎縮か PML の治癒後の変化なのか鑑別が臨床的に重要になる。本研究から機能低下の有無と、病変部に限定した萎縮か、が鑑別に有用である可能性がある。

PML 病変の治癒過程において、造影効果及び DWI 高信号の改善は、T2 延長病変縮小に先行して観察された。T2 高信号病変辺縁部の DWI 高信号および造影効果は予後良好例における JCV に対する正常な免疫反応と考えられる (文献 3)。それらの消失は免疫反応が終息しつつあることが示唆され、治療反応性のメルクマールとなる可能性がある。

E. 結論

PML 病変の治癒過程では、治療開始後早期に造影効果消失が起こり、その後病変が縮小する。治癒後は神経所見の増悪を伴わず緩徐に白質主体の萎縮が進行する。

[参考文献]

- 1) De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, Rovaris M, Sormani MP, Barkhof F, Korteweg T, Enzinger C, Fazekas F, Calabrese M, Dinacci D, Tedeschi G, Gass A, Montalban X, Rovira A, Thompson A, Comi G, Miller DH, Filippi M. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology*. 2010; 8;74:1868-76.
- 2) De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, Bartolozzi ML, Battaglini M, Baldini M, Portaccio E, Amato MP, Sormani MP. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:93-9.
- 3) Sanjo N, Kina S, Shishido-Hara Y, Nose Y, Ishibashi S, Fukuda T, Maehara T, Eishi Y, Mizusawa H, Yokota T. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Balanced CD4/CD8 T-Cell Infiltration and Good Response to Mefloquine Treatment. *Intern Med* 2016;55:1631-1635.

F. 健康危険情報

なし

G.研究発表 (2021/4/1~2022/3/31 発表)

1.論文発表

[雑誌]

- 1) 能勢裕里江、三條伸夫. 脳表へモジデリン沈着症の治療. 神経治療学会誌, 38(2), 107-111, 2021.
- 2) 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 : MS 治療と神経保護. 神経治療学会誌. In press.
- 3) 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. Internal Medicine 60, 1279-1282, 2021.
- 4) Takayuki Kuroda, Miho Akaza, Kazunori Miki, Shoko Fujii, Yousuke Yagi, Tadashi Kanouchi, Nobuo Sanjo, Kazutaka Sumita, Takanori Yokota. Sacral dural arteriovenous fistula mimicking multiple mononeuropathy. Clinical Neurology and Neurosurgery 2021; in press
- 5) Kana Tamaki, Yoichiro Nishida, Nobuo Sanjo, Takanori Yokota. A patient with generalized myasthenia gravis facing an impending crisis triggered by early fast-acting treatment. Clinical and Experimental Neuroimmunology 2021; in press
- 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. Journal of the Neurological Sciences 421, 117284, 2021.
- 7) Yurie Nose, Ikuko Uwano, Ukihide Tateishi, Makoto Sasaki, Takanori Yokota, Nobuo Sanjo. Quantitative clinical and radiological recovery in post-operative patients with superficial siderosis by an iron chelator. Journal of Neurology 2021, in press
- 8) Masaaki Niino, Shoko Fukumoto, Tatsusada Okuno, Nobuo Sanjo, Hikoaki Fukaura, Masahiro Mori, Takashi Ohashi, Hideyuki Takeuchi, Yuko Shimizu, Juichi Fujimori, Izumi

Kawachi, Jun-ichi Kira, Eri Takahashi, Yusei Miyazaki, Nobuhiro Mifune. Correlation of the Symbol Digit Modalities Test with the Quality of Life and Depression in Japanese Patients with Multiple Sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders 57, 103427, 2022

- 9) Kaori Taniguchi, Fumiko Yamamoto, Akiko Amamo, Akira Tamaoka, Nobuo Sanjo, Takanori Yokota, Fuyuki Kametani, Wataru Araki. Amyloid- β oligomers interact with NMDA receptors containing GluN2B subunits and metabotropic glutamate receptor 1 in primary cortical neurons: Relevance to the synapse pathology of Alzheimer's disease. Neuroscience Research 2022, in press

[書籍]

- 1) 松林泰毅、三條伸夫. 7 節 プリオン病・クロイツフェルト・ヤコブ病. 第 4 章 神経変性疾患、精神疾患の発症原因となる変異遺伝子・タンパク質とその診断・治療への活用 In: 疾患の原因遺伝子・タンパク質の解析と診断/治療技術の開発. 技術情報協会, 2021, pp
- 2) 平田浩聖、三條伸夫. 脳脊髄液検査における腰椎穿刺の手技とポイント. Part3: アルツハイマー病の症候と診断. アルツハイマー病治療の新たなストラテジー. 先端医学社. In press
- 3) 小野大介、三條伸夫. 進行性多巣性白質脳症. 脳科学事典, under construction
- 4) 三條伸夫 (監修). 亜急性硬化性全脳炎. BIG DOC 家庭医学大全科 (七訂版). 研友企画. In press.

2.学会発表

- 1) 横手裕明, 宮崎雄生, 融衆太, 西田陽一郎, 服部高明, 新野正明, 三條伸夫, 横田隆徳. 多発性硬化症の治療戦略は重症度及び視床容積と関連している. 第 62 回日本神経学会学術大会(口演). 京都, 5 月 20 日, 2021 年
- 2) 村松大輝, 濱口 毅, 篠原もえ子, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 佐藤

- 克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討. 第 62 回日本神経学会学術大会(ポスター). 京都, 5 月 20 日, 2021 年
- 3) 小野大輔, 三條伸夫, 横田隆徳. PML 治癒症例におけるメフロキン中止基準およびフォロー方針. 第 62 回日本神経学会学術大会(口演). 京都, 5 月 21 日, 2021 年.
- 4) Yurie Nose, Ikuko Uwano, Ukihide Tateishi, Makoto Sasaki, Takanori Yokota, Nobuo Sanjo. Clinical and radiological efficacy of deferiprone in post-operative superficial siderosis. 第 62 回日本神経学会学術大会(ポスター). 京都, 5 月 20 日, 2021 年.
- 5) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討. 第 62 回日本神経学会学術大会(ポスター). 京都, 5 月 20 日, 2021 年.
- 6) 藤野真樹, 石黒太郎, 八木洋輔, 西田陽一郎, 三條伸夫, 横田隆徳. 典型的 CIDP で発症し IVIg では効果不十分となり長期 PE 維持療法を要した治療難渋例 4 例の臨床的検討. 第 33 回日本神経免疫学会学術集会. 佐賀. 2021 年 10 月 21-22 日
- 7) 三條伸夫, 能勢裕里江, 上野育子, 立石宇貴秀, 佐々木真理, 横田隆徳. 硬膜瘻孔閉鎖術後の脳表ヘモジデリン沈着症に対する鉄キレート剤の有効性評価. 第 39 回日本神経治療学会学術集会. 津. 10 月 29 日.
- 8) 天野晶子, 三條伸夫, 安楽泰孝, 中木戸誠, 松原悦朗, 永田哲也, 西田陽一郎, 荒木亘, 津本浩平, 片岡一則, 横田隆徳. ナノミセル内包型抗 A β オリゴマー抗体におけるピログルタミル化 A β 減少効果. 第 8 回日本アミロイドーシス学会学術集会. 東京. 2021 年 11 月 19 日
- 9) 天野晶子, 三條伸夫, 安楽泰孝, 中木戸誠, 松原悦朗, 永田哲也, 西田陽一郎, 荒木亘, 津本浩平, 片岡一則, 横田隆徳. ナノミセル内包型抗 A β オリゴマー抗体投与によるアルツハイマー病態改善効果. 第 40 回日本認知症学会学術集会. 東京. 2021 年 11 月 26-28 日.

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

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 (2017/4/1～2021/3/31 発表)

1.論文発表

1) 野村 恭一. 進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン 2020 暫定版 CQ4-3. 薬剤関連 PML の治療は「どうするのか?」. 38-41, 2019

2.学会発表

1) 池田 桂, 中里 良彦, 横山 立, 大田 一路, 高橋 一司, 石澤 圭介, 野村 恭一, 山元 敏正. 自己免疫性溶血性貧血に対して低用量ステロイド内服中に発症した進行性多巣性白質脳症の 78 歳女性. 第 230 回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, 9 月 7 日, 2019

2) 三浦 義治, 小佐見 光樹, 阿江 竜介, 中村 好一, 濱口 毅, 中道 一生, 高橋 健太, 鈴木 忠樹, 高橋 和也, 雪竹 基弘, 野村 恭一, 原田 雅史, 三條 伸夫, 船田 信顕, 岸田 修二, 西條 政幸, 水澤 英洋, 山田 正仁. 日本国内発症進行性多巣性白質脳症患者の疫学調査と解析. 第60回日本神経学会学術大会, 大阪, 5月23日, 2018

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
該当なし

多発性硬化症疾患修飾薬関連 PML の詳細データ収集

研究分担者：高橋 和也（国立病院機構 医王病院）

研究要旨 2021 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 PML2 症例の詳細な情報を収集するため現地訪問調査およびメールでのデータ収集を行った。全例 40 歳以上 2 年以上の長期フィンゴリモド服用例であり二次進行型であった。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。コロナ禍で方言が難しい場合はメールで情報を収集した。

（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

2021 年にサーベランス委員会で確定された本邦 7 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。本邦 6 例目はメールでデータを収集した。多発性硬化症（MS）の罹病期間は 2 症例とも 15 年以上で二次進行型であった。フィンゴリモド投与期間は 100 ヶ月以上であった。髄液検査は正常であった。7 例目は発症から確定診断までに時間がかかったために PML の進行が進んでいた。

D. 考察

本邦のフィンゴリモド関連 PML 症例は 2022 年 3 月時点で 8 例となっており他国と比べ明らかに発生率が高い。本邦 6,7 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。PML 症状は本邦発症例に特徴的なものではなく他国からの報告と同様であり、本邦において発症率が高いのは宿主側に大きな要因があると考えられる。さらに 7 例目では確定診断までに相当期間経過し症状が著明に悪化していた。発症リスク要因の検索と共に早期確定診断のための指標が必要と考えられる。

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ほぼ同様であった。発症リスク要因の検索と共に早期確定診断のための指標が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表（2021/4/1～2022/3/31 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(予定を含む。)

1.特許取得 なし

2.実用新案登録 なし

3.その他 なし

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を検討し提示する。

B. 研究方法

本邦ではMSに対するフィンゴリモドやナタリズマブ治療に合併するPML確定症例が少なくともそれぞれ8例、5例が確認されている。本研究においては、本邦においてMSの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

フィンゴリモド関連PMLの7例目までの症例解析では、30歳代1例を含む幅広い年齢層でそ

の発症が認められ、MSの平均罹患期間は22.3年であった。被疑薬であるフィンゴリモドの平均投与期間は6年1ヶ月で、最短は2年5ヶ月であった。グローバルデータにおいても発症者の95.6%が2年以上の治療歴があることが確認された。日本ではグローバルに比してフィンゴリモド関連PMLの発生率が高い可能性が示唆された。

D. 考察

国内の全例が、グローバルの95.6%が、フィンゴリモドを2年以上投与した後にPML発症が確認されている。投与期間以外に現時点で明らかになりリスク因子は同定されていない。ナタリズマブ関連PMLにおいては高リスク群は3~4ヶ月毎にPMLのアクティブサーベイランスを行うことが推奨されている。フィンゴリモド関連PMLとナタリズマブ関連PMLに臨床上の差異は明確ではない。

E. 結論

フィンゴリモドを2年以上使用している場合、ナタリズマブに準じて、定期的な（3~4ヶ月毎の）MRIモニタリングを行うことが推奨される。

[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。

F.健康危険情報

総括研究報告書参照。

G.研究発表（2021/4/1～2022/3/31 発表）

1.論文発表

[雑誌] 該当なし。

[書籍]

該当なし。

2.学会発表

- 1) 中原仁. リスク&ベネフィットを考慮した多発性硬化症治療の方向性. 日本神経感染症学会, オンライン, 10月1日, 2021年.

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

該当なし。