

令和4年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

硬膜移植後 CJD プラーク型および非プラーク型の発症関連因子の検討

研究分担者：山田正仁 国家公務員共済組合連合会 九段坂病院内科（脳神経内科）/
 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（脳神経内科）
 研究協力者：濱口 毅 金沢医科大学脳神経内科
 研究協力者：坂井健二 上越総合病院神経内科
 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
 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
 研究協力者：小林篤史 長崎大学生命医科学研究域
 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：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）/
 国家公務員共済組合連合会 九段坂病院内科（脳神経内科）
 研究分担者：塚本 忠 国立精神・神経医療研究センター
 研究分担者：水澤英洋 国立精神・神経医療研究センター

研究要旨

[目的] 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (dCJD) にはプラーク (P) 型と非プラーク (NP) 型の2つの表現型があり、異なる臨床病理像を呈する。V2 プリオン株がプリオンタンパク質 (PrP) 遺伝子コドン 129 MM の宿主に伝播した場合に P 型 dCJD 病変を生じることが示唆されている。本研究はヒトにおけるプリオン病伝播機序の解明のため、P 型および NP 型 dCJD の発症関連因子を明らかにすることを目的とした。

[方法] プリオン病サーベイランスに登録された dCJD 93 例を対象とした。全 93 例および病理分類 33 例における性差、硬膜移植暦年、硬膜移植時年齢、dCJD 発症暦年、dCJD 発症年齢、潜伏期間、移植部位、PrP 遺伝子多型について P 型と NP 型間で比較した。

[結果] dCJD P 型は全例が PrP 遺伝子コドン 129Met/Met, コドン 219Glu/Glu を有し、NP 型でコドン 219 Glu/Lys 例は Glu/Glu 例と比べて潜伏期間が有意に長かった。P 型と NP 型の潜伏期間に有意差はなかった。性差、硬膜移植暦年、硬膜移植時年齢、dCJD 発症暦年、dCJD 発症年齢、移植部位についても両群間に差を認めなかった。

[結論] コドン 129/219 多型ヘテロ接合体は P 型の発症に対し防御的に作用し、NP 型については発症を遅延させる可能性がある。

A. 研究目的

硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (dCJD) にはプラーク (P) 型と非プラーク (NP) 型の2つの表現型があり、異なる臨床病理像を呈する¹⁻⁴⁾。

Kobayashi, Kitamoto らのグループは、一連の

実験的研究により、V2 プリオン株がプリオンタンパク質 (PrP) 遺伝子コドン 129 Met/Met の宿主に伝播 (cross-sequence transmission) した場合に P 型 dCJD 病変を生じることが示唆した^{5,6)}。本研究ではヒトにおけるプリオン病伝播機序の解明のため、P 型および NP 型 dCJD の発症関

連因子を検討した。

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

プリオン病サーベイランスに登録された dCJD 93 例を対象とした。36 剖検例のうち、P 型/NP 型の病理分類が不明な 3 例を除く 33 例を病理分類例とした。臨床的には、先行研究に基づき、発症 1 年以内に脳波上周期性同期性放電がみられなかった例を P 型、みられた例を NP 型に分類した²⁾。

全 93 例および病理分類 33 例について、性差、硬膜移植暦年、硬膜移植時年齢、dCJD 発症暦年、dCJD 発症年齢、潜伏期間、移植部位、PrP 遺伝子多型について、P 型と NP 型間で比較した。

(倫理面への配慮)

CJD サーベイランスと匿名化した収集データの研究利用については東京医科歯科大学、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

全 93 例中 P 型 31 例 (33%) (男/女=14/17)、NP 型 62 例 (62%) (男/女=26/36)、病理分類 33 例中 P 型 14 例 (42%) (男/女=6/8)、NP 型 19 例 (58%) (男/女=9/10) で両群間に性差ははなかった。

全 93 例についてみると、硬膜移植年および dCJD 発症年は、P 型では 1978-1988 年および 1993-2019 年、NP 型では 1975-1993 年および 1992-2020 年に分布しており有意差はなかった。移植年齢は P 型が 7-64 (37.0±16.8) 歳、NP 型が 1-65 (41.9±16.0) 歳、dCJD 発症時年齢は、P 型が 24-80 (54.0±15.5) 歳、NP 型が 15-81 (59.9±15.8) 歳であり、両群間に有意差はなかった。硬膜移植から dCJD 発症までの潜伏期間をみると P 型は 8-32 (16.6±5.6) 年、NP 型は 6-33 (17.6±6.3) 年であり、両群間に有意差はなかった。

病理分類例 33 例についてみても、同様に硬膜移植年・年齢、dCJD 発症年・年齢、潜伏期間について両群間に有意差はなかった。病理分類例の潜伏期間をみると P 型は 9-18 (14.6±2.7) 年、NP 型は 11-27 (17.6±5.0) 年で有意差はなかった。

PrP 遺伝子多型をみると、全 93 例中データがある 63 例 (ただし 1 例ではコドン 219 多型データが欠損) では、P 型 (n=22) では全例がコドン 129 Met/Met, コドン 219Glu/Glu であるのに対し、NP 型(n=41)ではコドン 129 Met/Met 38 例および Met/Val 3 例、コドン 219 Glu/Glu 34 例および Glu/Lys 7 例であり、NP 型では P 型と較べて Glu/Lys が有意に多い傾向にあった (p=0.084)。潜伏期間はコドン 219 が Glu/Lys である場合は 24.71±3.90 年であり、Glu/Glu である場合の 18.79 ±6.07 年よりも有意に長かった (p=0.016)。また、NP 型がコドン 129 あるいは 219 がヘテロ接合体である率は P 型より有意に高かった (p=0.0121)。

病理分類例 33 例中 PrP 遺伝子多型のデータがある 28 例 (ただし 1 例ではコドン 219 多型データが欠損) では、P 型 (n=12) は全例でコドン 129 Met/Met、コドン 219 Glu/Glu、NP 型 (n=16) はコドン 129 は全例 Met/Met、コドン 219 は Glu/Glu が 13 例、Glu/Lys 3 例であった (有意差なし)。

D. 考察

Kobayashi, Kitamoto らのグループによる一連の実験的研究により、V2 プリオン株がプリオンタンパク質 (PrP) 遺伝子コドン 129 Met/Met の宿主に伝播 (cross-sequence transmission) した場合に P 型 dCJD 病変を生じることが示唆されている^{5,6)}。Kobayashi らによるヒト PrP コドン 129 Met/Met ノックインマウスへのプリオン接種実験では M1 プリオン株を接種した場合 (→NP 型) と較べて V2 プリオン株を接種した場合 (→P 型) には潜伏期間が有意に長くなることが示されているが⁵⁾、本検討では P 型と NP 型の潜伏期間に有意差はなかった。プリオン病サーベイランス開始 (1999 年) 以前に発症しサーベイランスに登録されていない潜伏期間が比較的短い例が検討対象に含まれていない可能性があること、硬膜を汚染していたプリオン量が症例ごとに一定しないことなどが影響していると思われる。

PrP 遺伝子多型の影響については、P 型は全例がコドン 129Met/Met およびコドン 219Glu/Glu のホモ接合体を有し、NP 型ではコドン 219 Glu/Lys 例は Glu/Glu 例と比べて潜伏

期間が有意に長かった。コドン 129/219 多型ヘテロ接合体は P 型の発症に対し防御的に作用し、NP 型については発症を遅延させる可能性が考えられる。

E. 結論

コドン 129/219 多型ヘテロ接合体は P 型の発症に対し防御的に作用し、NP 型については発症を遅延させる可能性がある。

[参考文献]

- 1) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H, Yamada M. Clinical features and diagnosis of dura mater graft associated Creutzfeldt Jakob disease. *Neurology* 69:360-367, 2007.
- 2) Yamada M, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki I, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H. Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: clinicopathological and molecular characterization of the two distinct subtypes. *Neuropathology* 29:609-18, 2009.
- 3) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. *BMJ Open* 3:e003400, 2013.
- 4) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 418:117094, 2020.
- 5) Kobayashi A, Asano M, Mohri S, Kitamoto T. Cross-sequence transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease creates a new prion strain. *J Biol Chem* 282:30022-30028, 2007.
- 6) Kobayashi A, Matsuura Y, Mohri S, Kitamoto T. Distinct origins of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: past and

future problems. *Acta Neuropathol Commun* 2:32, 2014.

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) 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.
- 2) 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* 437:120265, 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* 93:779-784, 2022.
- 4) Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Transmission of cerebral β -amyloidosis among individuals. *Neurochem Res* 47:2469-2477, 2022.
- 5) Kai H, Teruya K, Takeuchi A, Nakamura Y, Mizusawa H, Yamada M, Kitamoto T. Preventive or promotive effects of PRNP polymorphic heterozygosity on the onset of prion disease. *Heliyon* 9:e13974, 2023.
- 6) Shima A, Sasaki K, Yamashita F, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sasaki M, Yamada M, Ono K. Vacuoles related to tissue neuron-astrocyte ratio and infiltration of acrophages/monocytes contribute to hyperintense brain signals on Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 47:120612, 2023.

- 7) 浜口 毅, 山田正仁. 獲得性脳アミロイドアンギオパチー (acquired CAA) . 日本脳ドック学会報 13:19-27, 2022.

[書籍]

- 1) 山田正仁. プリオン病. In: 鈴木則宏・総監修. 脳神経内科学レビュー2022-2023. 総合医学社, 東京. pp335-340, 2022.
- 2) 浜口 毅, 山田正仁. プリオン病. In: 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.

2. 学会発表

- 1) 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. Prion2022, Gottingen Germany, September 13-16, 2022.
- 2) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K. <Invited Lecture> Acquired cerebral amyloid angiopathy: insight into molecular mechanisms. 8th International Cerebral Amyloid Angiopathy Conference, Perth, Australia (online presentation), November 3-5, 2022.
- 3) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K. <Invited Lecture> Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept related to human-to-human transmission of A β . Asian Pacific Prion Symposium 2022 (APPS2022), Fujisawa, Japan, December 15-16, 2022.
- 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. Asian Pacific Prion Symposium 2022 (APPS2022), Fujisawa, Japan, December 15-16, 2022.
- 5) Tsukamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Nakamura Y, Satoh K, Kitamoto T, Takao M, Yamada M, Mizusawa H. Prion Disease Surveillance Committee in Japan. Prion disease features in Japan according to the national surveillance from 1999 to 2022. Asian Pacific Prion Symposium 2022 (APPS2022), Fujisawa, Japan, December 15-16, 2022.
- 6) 山田正仁. <特別講演> ヒトにおけるプリオンおよびプリオン様タンパク質の個体間伝播: A β はアルツハイマー病として伝播するか? . 第8回京滋デメンシアコンgres, WEB, 1.22, 2022.
- 7) 山田正仁. 認知症の臨床病理学: 臨床病理学的表現型とその分子基盤. 第35回老年期認知症研究会, 東京 (現地 WEB), 7.23, 2022.
- 8) 濱口毅, 金じひ, 長谷川あかね, 後藤律子, 坂井健二, 小野賢二郎, 伊藤嘉憲, 山田正仁. Exogenous A β seeds induce A β depositions on the blood vessels rather than the brain parenchyma. 第63回日本神経学会学術大会, 東京, 5.18-21, 2022.
- 9) 岩田育子, 濱田晋輔, 白井慎一, 松島理明, 矢口裕章, 佐藤克也, 北本哲之, 森若文雄, 水澤英洋, 山田正仁, 矢部一郎. サーベイランス結果に基づく北海道における sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第63回日本神経学会学術大会, 東京, 5.18-21, 2022.
- 10) 松林泰毅, 赤座実穂, 林祐一, 濱口毅, 佐藤克也, 北本哲之, 山田正仁, 下畑亨良, 横田隆徳, 三條伸夫. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の早期脳波上の正中矢状面の高振幅鋭波、lateralized periodic discharges の早期診断への影響. 第26回日本神経感染症学会総会・学術大会, 鹿児島, 10.14-15, 2022.
- 11) 雑賀玲子, 塚本忠, 高尾昌樹, 山田正仁, 阿江竜介, 濱口毅, 三條伸夫, 北本哲之, 佐藤克也, 桑田一夫, 水澤英洋. V180I 変異による遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の自然歴. 第41回日本認知症学会学術集会・第37回日本老年精神医学会合同開催, 東京, 11.25-27, 2022.

- 12) 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 牧野信子, 青山泰子, 松原優里, 濱口毅, 山田正仁, 水澤英洋. 全国サーベイランスに基づくわが国のプリオン病の記述疫学 (1999-2022). 第33回日本疫学会学術集会, 浜松 (現地・WEB) , 2.01-03, 2023.

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、2023年2月3日現在6936件(重複例を含む)を検討し、4714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・臨床研究に資することをめざしたオールジャパン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、2023年3月28日現在で1911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年度および2022年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脳 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、髄液 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行った。

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、調査票の記録ではイニシャル等に限定し、個人の特定は出来ない。本サーベイランス・自然歴調査研究は国立精神・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ワンクリックで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、2023年3月末までで計1911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、新しい国際コンソーシアムによる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、調査票に実装した。
- 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進めている。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、新診断基準に対応し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-CoV-2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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hama Y, Saitoh Y, Imabayashi E, Morimoto Y, Tsukamoto T, Sato K, Kitamoto T, Mizusawa H, Matsuda H, Takahashi Y: ¹⁸F-THK5351 positron emission tomography imaging for Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. J Neurol Sci. 441: 120379, 2022.
- 2) 黒岩義之, 平井利明, 藤野公裕, 山崎敏正, 水澤英洋: プリオン病の脳波. 特集I プリオン病. 脳神経内科 97(4): 1-10, 2022.

2. 学会発表

- 1) Mizusawa H: Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases. Session 1: Presentation of Established Clinical Research Networks. International Conference on Clinical Research Networks for Rare Diseases. IRDiRC, Paris, France 12.1, 2022
- 2) 水澤英洋: 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講義. Web/東京 2.13, 2023
- 3) 塚本 忠, 雑賀玲子, 高尾昌樹, 水澤英洋, プリオン病サーベイランス委員会. プリオン病のWHO診断基準とEU, CDC, 国際コンソーシアムによる診断基準の比較検討. 第26回日本神経感染症学会総会・学術大会. 鹿児島 10.15, 2022 (口頭)

- 4) 松林泰毅, 阿江竜介, 小佐見光樹, 塚本 忠, 佐藤克也, 濱口 毅, 高尾昌樹, 北本哲之, 中村好一, 水澤英洋, 山田正仁, 横田隆徳, 三條伸夫. パーキンソンニズムを呈する Gerstmann-Sträussler-Scheinker病の臨床像. 第16回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres.7.21-23, 2022 (ポスター)
 - 5) 佐藤翔紀, 岩田育子, 濱田晋輔, 白井慎一, 松島理明, 矢口裕章, 佐藤克也, 北本哲之, 森若文雄, 水澤英洋, 山田正仁, 矢部一郎: サーベイランス結果に基づく北海道におけるsporadic Creutzfeldt-Jakob diseaseの疫学. 第63回日本神経学会学術大会. 東京 5.18-21, 2022 (ポスター)
 - 6) 水澤英洋: プリオン病の感染予防. 国立精神・神経医療研究センター病院 第1回感染対策向上加算地域連携カンファレンス. Web/小平市, 東京, 7.25, 2022
 - 7) 水澤英洋: 人生100年時代を迎えて一生きるということー. 医療法人 知命堂病院 創立150周年記念式. 新潟 7.2, 2022
 - 8) 水澤英洋: 変性疾患におけるprion現象: プリオン病からの教え. シンポジウム4 神経変性疾患における病態機構ー伝播機構についてー. 第63回日本神経病理学会総会学術研究会. 京都 6.25, 2022
 - 9) 水澤英洋: NCNPとブレインバンクープリオン病の克服ー. 公益財団法人 脳血管研究所 理事会特別講演会. 群馬 5.28, 2022
- G. 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

令和4年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

解剖御遺体のプリオンスクリーニング

研究要旨

プリオンは不活化が難しい上に、感染して発症すると有効な治療法がない。プリオン病未診断例の詳細な情報が無いため、解剖御遺体などに未診断例が含まれている可能性がある。我々はスタッフや学生の安全性確保のため、解剖学実習および法医解剖の御遺体のプリオンスクリーニングを行っている。昨年度は解剖実習の御遺体で1例のプリオン病未診断例が発見された。本年度より法医解剖の御遺体も本格的にスクリーニングを開始したところ、1例のスクリーニング陽性例が発見された。プリオン病未診断例は予想以上に多いと考えられることから、今後もスクリーニングを継続する必要がある。

研究分担者：中垣 岳大・所属：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

A. 研究目的

法医解剖は御遺体の生前の情報が限られていることが多く、予期せぬ病原体を保持していることがあるため、スタッフが危険にさらされる可能性がある。特にプリオンは不活化が非常に困難で、治療法も存在しない。そこで、これまで行ってきた長崎大学の解剖学実習に加えて、九州を中心とした7大学の法医解剖の御遺体もプリオンスクリーニングを実施した。

B. 研究方法

長崎大学医学部歯学部の解剖実習の御遺体（37体）と、九州を中心とした7大学の法医解剖の御遺体（計255体）のプリオンスクリーニングを実施した。いずれの御遺体も前頭葉と側頭葉を2か所ずつ（スクリーニング用と再検査用）採取し、別々のチューブに保存した。検体の取り違えが起こらないように、複数のスタッフで確認しながら組織の採取と保存を行った。

スクリーニングにはReal Time-Quaking Induced Conversion法を用いた。スクリーニング陽性例に関しては、再検査用の検体で再確認し、コンタミや検体取り違えではないことを確認した。RT-QuIC陽性が確定した御遺体は、肝臓からDNAを抽出してPCR法で*prnp*（プリオンタンパクをコードする遺伝子）を増幅した後、Sanger法で*prnp*塩基配列を確定した。

病理学的解析は愛知医科大学加齢医科学研究所（岩崎靖教授）に依頼した。

（倫理面への配慮）

解剖のスタッフや学生の安全性確保を目的としている。個人情報に関しては長崎大学の倫理委員と相談しながら、外部に漏れないように慎重に扱っている。

C. 研究結果

解剖学実習の御遺体は全てスクリーニング陰性であった。法医解剖の御遺体では1体がスクリーニ RT-QuIC 法で陽性を示した（図）。

prnp の塩基配列では家族性プリオン病の変異は認められなかったが、アミノ酸 129 番目のコドンがメチオニン(M)とバリン(V)のヘテロであることが分かった。また、病理検査ではプリオン病を示すような所見は認められなかった。

D. 考察

本症例は生前も認知症状は無く、RT-QuIC法以外にプリオン病を示唆する所見はない。RT-QuICのシグナルも非常に弱いことから、きわめて早期のプリオン病と予想される。しかし、コンタミの可能性は否定できない。このような症例をプリオン病とするのか、発症前の「プリオン病前段階病変」とするのか、プリオン病ではないとするのか、議論が必要である。いずれにせよ、法医解剖でもプリオン病未診断例が存在する可能性があるということが明らかになった。

E. 結論

法医解剖の御遺体から1例のスクリーニング陽性例を見出した。今後も検査を継続し、解剖の安全性確保に努める必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（2022/04/01～2023/03/31発表）

1. 論文発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

[書籍]（著者名は省略せずに全員記載）

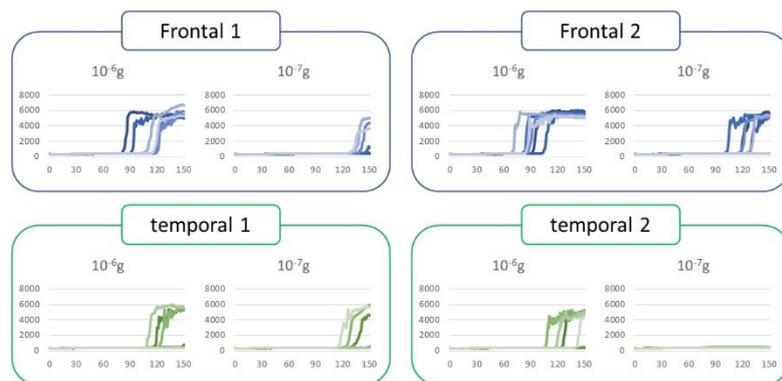
1) 著者名. 題名. In: 編集者名・編. 書籍名.
発行地, 発行所名, pp 頁-頁, 発行年.

[雑誌]（著者名は省略せずに全員記載）

1. Nakaie M, Katayama F, Nakagaki T, Yoshida S, Kawasaki M, Nishi K, Ogawa K, Toriba A,

Nishida N, Nakayama M, Fuchigami T. Synthesis and Biological Evaluation of Novel 2-(Benzofuran-2-yl)-chromone Derivatives for In Vivo Imaging of Prion Deposits in the Brain. *ACS Infect Dis.* 2022 Sep 9;8(9):1869-1882.

2. **Nakagaki T**, Kaneko M, Satoh K, Murai K, Saiki K, Matsumoto G, Ogami-Takamura K, Ikematsu K, Akagi A, Iwasaki Y, Tsurumoto T, Nishida N. Detection of Prions in a Cadaver for Anatomical Practice. *N Engl J Med.* 2022 Jun 9;386(23):2245-2246.



図：御遺体のプリオンスクリーニング

前頭葉、側頭葉のそれぞれ異なる部位でRT-QuICの陽性反応が認められた。

2. 学会発表

(発表者は省略せずに全員記載してください)

- 1) Takehiro Nakagaki. Asian Pacific Prion Symposium. Fujisawa. 15 Dec, 2022. *invited speaker.
- 2) 中垣岳大, 金子美穂, 西田教行. 日本ウイルス学会. 長崎市. 11月15日, 2022年.
- 3) 中垣岳大, 金子美穂, 佐藤克也, 赤木明生, 岩崎靖, 西田教行. 日本神経感染症学会. 鹿児島市. 10月15日, 2022年.
- 4) Takehiro Nakagaki, Miho Kaneko, Akio Akagi, Yasushi Iwasaki, Katsuya Satoh, Noriyuki Nishida. PRION2022. Göttingen, Germany. 13-16. Sep. 2022.
- 5) 中垣岳大, 金子美穂, 赤木明生, 佐藤克也, 岩崎靖, 西田教行. 九州微生物フォーラム. 長崎市 9月10日, 2022年.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

- 1)発明の名称：該当なし

出願人：

発明者：

出願番号（出願年月日）

公開番号（公開年月日）

特許番号（登録年月日）

(R4年度中の取得、出願等で、研究分担者ご自身が発明者に掲載されているもの)

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

令和4年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

早期プリオン病画像解析ソフトウェアの開発と検証

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。本年度はプリオン病サーベイランスの画像データを用いて複数の MR 装置で撮像されたデータを解析し、多施設データに対する動作検証と解析結果の確認を行った。

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

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精度検証[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て自動解析プログラムを開発し、利便性を考慮してユーザインターフェースを追加したものをソフトウェアパッケージ化して研究協力施設に配布している。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おり、本手法を応用した研究成果も出始めている[3]。

本年度は、拡散異常域のより詳細な評価のために昨年度検討した DWI と無侵襲灌流画像との重ね合わせ処理をこのソフトウェアに追加実装し、プリオン病サーベイランスの画像データを用いて複数の MR 装置で撮像されたデータを解析してソフトウェアの動作検証と解析結果の確認を行う事を研究目的とした。

B. 研究方法

これまでに開発した拡散異常域自動定量化ソフトウェアに昨年度検討した DWI と Arterial Spin Labeling(ASL)法による脳血流画像との重ね合わせ手法を新たに組み込んでソフトウェアをアップデートし、プリオン病サーベイランスの4施設11機種の MRI データを用いてソフトウェアの動作検証と結果の確認を行った。画像重ね合わせ手法には Advanced Normalization Tools による剛体変換（平行移動+回転）、線形変換（平行移動+回転+拡大・縮小+せん断）、対称的微分同相写像を持つ高次非線形変換を実装し、各手法を単体、または組み合わせで実行できるようにした。また、重ね合わせ精度

の向上のため、絶対値と相対値による閾値処理や平滑化処理、脳領域のマスキング処理などを追加で実装した。更新したソフトウェアを用いて全ての DWI に対して横断・縦断での拡散異常域自動定量化を行い、脳血流画像が利用可能であったものについては DWI 画像との重ね合わせ処理を行って、動作確認と目視による精度検証を行った。

（倫理面への配慮）

検証には倫理審査済みの匿名化データを用いた。

C. 研究結果

開発したソフトウェアで全てのデータの解析処理が正常に行われる事を確認した。拡散異常域の横断解析では装置によっては閾値の調整が必要であると考えられるものもあったが、画質の保たれている同一装置による画像の縦断解析ではどの装置においても概ね良好な自動抽出結果が得られた（図1）。DWI と脳血流画像との重ね合わせ処理では DWI の磁化率アーチファクト等による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データが散見される事が多施設データにおいても確認され、剛体変換+高次非線形変換、または全ての手法の組み合わせである剛体変換+線形変換+高次非線形変換を用いた場合において良好な重ね合わせ結果が得られる事が確認された（図2）。

D. 考察

これまで主に単一施設のデータを用いて動作検証と結果の確認を行っていた拡散異常域の自動定量化手法が、多施設複数装置のデータに対しても安定して妥当な解析結果を出せる事が確認できた。縦断解析では画質の安定した同一装置間のデータであれば良好な自動抽出結果が得られ、横断解析では閾値調節が必要と考えられるデータもあったが、閾値処理の最適化により精度向上が可能であ

ると考えられた。

ASL 法による無侵襲灌流画像は DWI と併せて今後プリオン病の早期画像診断に貢献する可能性が高いが、拡散異常域との関係性の理解のためには画像間の正確な重ね合わせが必要であると考えられる。今回新たにソフトウェアに組み込んだ重ね合わせ手法により多施設複数装置のデータに対しても DWI 画像との詳細な重ね合わせが可能である事が示され、今後の早期プリオン病の MRI 画像診断の新たな知見の集積に貢献する事が期待される。重ね合わせ結果は医用画像の標準フォーマットである DICOM 形式で出力されるため、他の様々な解析手法が適用し易くなっている。

E. 結論

DWI と無侵襲灌流画像との重ね合わせ処理を追加実装した拡散異常域定量化ソフトウェアの多施設複数症例での検証を行った。パッケージ化したソフトウェアの研究協力施設への配布を開始しており、今後プリオン病早期画像診断に関するさらなる知見の集積に繋がるものと考えている。

[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.
- 3) Shima A, Sakai K, Yamashta F, et al. Vacuoles related to tissue neuron-astrocyte ratio and infiltration of macrophages/monocytes contribute to hyperintense brain signals on diffusion-weighted magnetic resonance imaging in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*, Epub 2023 Mar 6.

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表 (2022/04/01～2023/03/31発表)

1. 論文発表
[書籍]該当無し
[雑誌]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

1. 特許取得
該当無し
2. 実用新案登録
該当無し

3. その他
該当なし

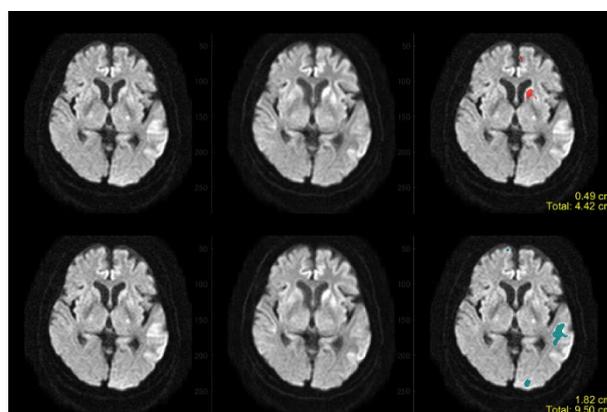


図1. 拡散異常域自動定量化 縦断解析結果

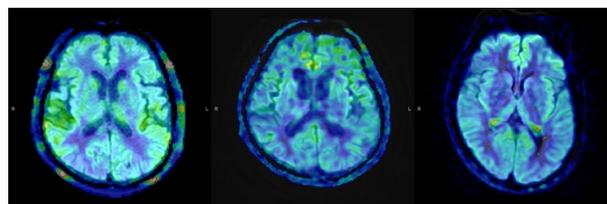


図2. 剛体+線形+高次非線形変換を用いた拡散強調画像と脳血流画像の重ね合わせ結果

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で承認を得ている。

C. 研究結果

1) インシデント関連事案：

令和3年～4年は新規インシデント事案が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。令和3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。

令和4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13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。また、インシデント委員会には、令和4年には7例程度、インシデント関連の問い合わせがあり、そちらに対しても委員会内で適宜協議し対応を行った。

3) 解剖実習献体に関して：

ある大学医学部の解剖献体にてQUIC検査を行ったところ、1例QUIC陽性となった症例が報告された。この事案がインシデント事案になるかどうかという事で委員会内にて協議された。当該解剖学教室での解剖実習献体の取り扱い方を調査し、二次感染リスクはないと判断された。厚生労働省難病対策課の方々も含めてweb協議を令和4年9月20日に行い、今回は危険健康情報を出さないが、今後の再発防止にむけて、献体の感染症情報に関しては事前になるだけ確認する必要がある事が確認された。また、今後の対応に関しては、日本解剖学会の動向も注目する必要があるとされた。

4) プリオン病のタイプ別のインシデント対応に関して：

同じプリオン病でも、プリオンのタイプによって、二次感染リスクが異なる可能性がある。従って、インシデント対応も異なる可能性がある事が委員会内で協議された。

D. 考察

今回の新規インシデント事案は、いずれも脳生検術を介した事案であった。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る。

解剖実習献体に関しては、今後も再発防止に向けて注目していく必要がある。

プリオンのタイプ別に関するインシデント対応は、今後も協議を重ねていく方針である。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表（2022/04/01～2023/03/31発表）

1. 論文発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

[書籍]（著者名は省略せずに全員記載）

特になし

[雑誌]（著者名は省略せずに全員記載）

特になし

2. 学会発表

（発表者は省略せずに全員記載してください）

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・ヤコブ病の生存期間に影響する因子の検討

研究分担者：	岩崎 靖	愛知医科大学 加齢医科学研究所
研究協力者：	赤木 明生	愛知医科大学 加齢医科学研究所
	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）の生存期間に影響する因子を明らかにするために、自験 19 剖検例（男性 3 例、女性 16 例。平均発症年齢 78.8 歳、全経過平均 46.3 ヶ月）の臨床経過を後方視的に検討した。性別およびプリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型の全経過への影響は明らかでなく、発症年齢と全経過には負の相関を認めた。経管栄養施行例の方が、経管栄養施行なし例よりも有意に全経過が長かった。呼吸不全で死亡した例は、衰弱死、肺炎で死亡した例よりも、有意に長期経過例が多かった。MM1 型孤発性 CJD 例と比べると、V180I 遺伝性 CJD 例の方が有意に高齢発症で、全経過が長かった。経管栄養の施行率は V180I 遺伝性 CJD 群と MM1 型孤発性 CJD 群で有意差はなかった。

A. 研究目的

プリオン蛋白（prion protein; PrP）遺伝子コドン 180 にバリンからイソロイシンへの点変異を伴う V180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（Creutzfeldt-Jakob disease; CJD）は本邦の遺伝性 CJD 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、緩徐な進行に加え、長期経過例が多いことが指摘されている。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 の生存期間に影響する因子について検討した。

B. 研究方法

当研究所において病理学的検索を行った V180I 遺伝性 CJD（definite 例）の 19 例を対象とした。臨床記録を後方視的に解析し、性別、PrP 遺伝子コドン 129 多型、発症年齢、経管栄養の有無について、生存期間に影響するかどうかを統計学的に検討した。死因と全経過との関連についても検討した。また、MM1 型孤発性 CJD（definite 例）の 51 例を対象とした我々の以前の検討結果とも比較した。

（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

性別は男性 3 例、女性 16 例で、発症年齢は平均 78.8±5.5 歳（69 歳～90 歳）だった。全経過は平均

46.3±38.6 ヶ月（6 ヶ月～122 ヶ月）で、PrP 遺伝子コドン 129 はメチオニンをホモで持つ Met/Met 例が 15 例、バリンをヘテロで持つ Met/Val 例が 4 例だった。Met/Val 例では、いずれも V180I 変異と Val 多型は異なるアリル上に存在していた。バリンをホモで持つ例はなかった。経管栄養が施行されたのは 11 例（うち胃瘻造設 3 例）、施行されなかったのは 8 例だった。死因は、経管栄養や持続点滴が施行されず衰弱死した例が 5 例、肺炎が 7 例、肺炎や感染症などではない中枢性の呼吸不全が 7 例だった。

（1）性別による検討

男性の全経過は平均 31.0±9.2 ヶ月、女性は平均 49.1±41.5 ヶ月で、性別による全経過の有意差はなかった（ $p=0.14$ 、Welch's t-test）。

（2）PrP 遺伝子コドン 129 多型による検討

Met/Met 例の全経過は平均 43.1±38.5 ヶ月、Met/Val 例は平均 58.0±42.2 ヶ月で、コドン 129 多型による全経過の有意差はなかった（ $p=0.56$ 、Welch's t-test）。

（3）発症年齢と全経過の相関の検討

発症年齢と全経過には負の相関を認め（相関係数=-0.74、 $p=0.002$ 、Speaman rank correlation）、発症年齢が高いほど、全経過が短かかった。

（4）経管栄養施行の有無による検討

経管栄養施行なし例の全経過は平均 16.3±9.5 ヶ月、経管栄養施行あり例は平均 68.1±37.1 ヶ月で、経管栄養施行群の方が有意に全経過が長かった（ $p<0.0001$ 、Welch's t-test）。

（5）死因と全経過の関連の検討

死因が衰弱死の例の全経過は平均 15.6±13.4 ヶ月、

肺炎の例は平均 27.9±13.6 ヲ月、呼吸不全の例は平均 86.6±33.0 ヲ月だった。衰弱死群と肺炎群には、全経過に有意な差はなかった ($p=0.15$ 、Welch's t-test)。衰弱死群と呼吸不全群、および肺炎群と呼吸不全群には統計学的に有意な差を認め (それぞれ $p=0.02$ 、 $p<0.001$ 、いずれも Welch's t-test)、呼吸不全で死亡した群は、衰弱死、肺炎で死亡した群よりも、有意に長期経過例が多かった。

D. 考察

MM1 型孤発性 CJD に関する我々の以前の報告との比較では、発症年齢は V180I 遺伝性 CJD 例の平均 78.8 歳に対して、MM1 型孤発性 CJD 例は平均 69.5±7.6 歳 (57 歳～89 歳) で、V180I 遺伝性 CJD の方が有意に発症年齢が高齢だった ($p<0.0001$ 、Welch's t-test)。全経過は、V180I 遺伝性 CJD 例の平均 46.3 ヲ月に対して、MM1 型孤発性 CJD 例は平均 12.3±9.6 ヲ月 (1 ヲ月～32 ヲ月) で、V180I 遺伝性 CJD の方が有意に全経過が長かった ($p<0.0001$ 、Welch's t-test)。

経管栄養の施行率については、V180I 遺伝性 CJD 例は 57.9% (19 例中 11 例)、MM1 型孤発性 CJD 例は 68.6% (51 例中 35 例) であり、経管栄養の施行率は、両群で有意差はなかった ($p=0.40$ 、Chi-squared test)。

E. 結論

V180I 遺伝性 CJD は MM1 型孤発性 CJD と比べて、有意に高齢発症であるにもかかわらず、有意に長期生存していた。経管栄養を施行した例の方が、施行しなかった例よりも、有意に長期生存していた。長期生存例では、中枢性の呼吸不全で死亡する例が目立った。経管栄養など積極的な延命治療を行っても V180I 遺伝性 CJD の生存期間には限界があることが示唆された。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表 (2022/04/01～2023/03/31発表)

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) 岩崎 靖. プリオン病の病理. 脳神経内科 97:432-444, 2022.
- 2) 岩崎 靖. Creutzfeldt-Jakob disease (Brownell-Oppenheimer variant). 脳神経内科 98:54-62, 2023.

2. 学会発表

- 1) 岩崎 靖, 赤木明生, 陸 雄一, 曾根 淳, 宮原弘明, 吉田眞理. 病的笑い顔と顔面模倣を呈した, V180I 遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病の一剖検例, 第 63 回日本神経病理学会総会学術研究会, 京都, 6 月 25 日, 2022.
- 2) 岩崎 靖, 中垣岳大, 赤木明生, 陸 雄一, 曾根 淳, 宮原弘明, 金子美穂, 西田教行, 佐藤克也, 吉田眞理. 解剖実習遺体のプリオンスクリーニングでみつかったクロイツフェルト・ヤコブ病の 1 例, 第 48 回臨床神経病理懇話会, 徳島, 11 月 13 日, 2022.
- 3) Iwasaki Y, Akagi A, Riku Y, Sone J, Miyahara H, Yoshida M. System degeneration in an MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease case. Asian Pacific Prion Symposium 2022, 藤沢, 12 月 15-16 日, 2022.
- 4) 岩崎 靖. プリオン病の病理と病理解剖における感染対策. 第 128 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 仙台, 3 月 19 日, 2023.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) は遺伝性プリオン病であり疫学的特徴として日本の GSS 患者は多くが P102L の病的多型を有しており、地域的には過半数が九州起源という特徴がある。福岡・佐賀地区・鹿児島・宮崎に 2 大集積地があり臨床症状の地域差も判明してきた。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

北部九州と南部九州における集積のみならず全国から GSS 報告が確認された。サーベイランスデータは 149 例に達する中で、日本人 GSS 患者における臨床特徴をまとめた。小脳性の運動失調および下肢の感覚障害の頻度が高いが CJD の特徴である高次脳機能障害、ミオクローヌス等を呈する症例もあり、緩徐進行の長期経過の非典型 GSS も見られた。地域ごとの臨床症状、脳波および各種髄液マーカーの感度特異度はさらなる解析中である。

D. 考察

P102L 病的多型を有する Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) は日本では九州に偏在し、特に北部九州 (佐賀・福岡)、南部九州 (鹿児島・宮崎) に 2 大集積地がある。この 2 大集積地が日本の GSS の特徴であり、また集積地以外の GSS の臨床的特性が異なる所見が得られている。中には非典型例も存在することから新しい診断基準でより感度をあげる必要があると思われた。

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

G. 研究発表 (2022/04/01~2023/03/31 発表)

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

[書籍] (著者名は省略せずに全員記載)

1)なし

[雑誌] (著者名は省略せずに全員記載)

1)なし

2. 学会発表

1)藤岡伸助、坪井義夫. 当科において過去10年間にプリオン病関連遺伝子検査もしくは髄液バイオマーカー検査を依頼した症例についての後方視的解析. WEB. 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. 2023年1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

1)なし

2. 実用新案登録

3. その他

新しい M2C(sv) プリオンは、想像以上に多くの症例で見られる。

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

孤発性プリオン病で、新しく報告した M2C(sv)プリオンは、はじめは FFI(致死性家族性不眠症)の 1 例で認められたプリオンであった。FFI に似た孤発性プリオン病である視床型 CJD でも、海綿状脳症が比較的目立つ症例で M2C(sv)プリオンが検出されたため、視床型に限らず広く孤発性プリオン病で調べたところ、視床型 CJD つまり M2T プリオンの有無に関係なく、孤発性プリオン病で一般的に認められるプリオンであることが明らかとなった。さらに、従来から M2C プリオンとして報告されている M2C(lv)と考えられてきた症例でも M2C(sv)プリオンが併存している可能性のある症例の存在も明らかとなり、ますます多くの症例で見られ、従来は見過ごされてきたプリオンであることが明らかとなってきている。

A. 研究目的

本研究は、「診断基準の策定・改訂」に該当する研究である。

本研究の目的は、従来では報告のない新しいプリオンを同定し、プリオン病の正確な診断に寄与することである。今年度は、FFI の感染実験から新しく同定された M2C(sv)プリオンがどの程度一般的に認められるのかを検討した。このプリオンは、病的には MM1 や VV2 プリオンの患者で見られる spongiform changes と区別が不可能である。一方、病的に区別可能な M2C(lv)プリオンもその病変の中に同時に M2C(sv)プリオンを併存することがある可能性が出てきた。

B. 研究方法

【感染実験】

129Met/Met で野生型遺伝子をもつ症例と 129Met/Met で M232R 変異を有する症例で、両者ともタイプ 2 の異常プリオン蛋白、特に M2C (lv) プリオンと考えられる症例を Ki-bank vole へ感染実験を行った。

【症例検討】

孤発性 CJD 症例で MM1+2 症例を解析し、M2C (lv)プリオンを病的に指摘できるか検討する。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析に関しては、東北大学の倫理委員会の許可を得て行っている。また動物実験に関しても感染実験の許可を得ている。

C. 研究結果

【感染実験】

野生型遺伝子の M2C(lv)と考えられてきた症例は Ki-bank vole に感染したが、M232R 変異をもつ

M2C(lv)プリオンをもつ症例は感染が不成立であった。M2C(sv)プリオンをもつ症例は必ず Ki-bank vole に感染が成立するので、野生型遺伝子の M2C(lv)プリオンは M2C(sv)プリオンも同時にもつ可能性があり、さらに M232R 変異では M2C(lv)プリオン単独で存在する可能性がでてきた。

【症例検討】

我々の施設で Western blot を行った症例で、MM1+2 であるにも関わらず M2C(lv)プリオンを示す病理変化の存在しない症例が数多く存在する。

D. 考察

今回 M232R 陽性でタイプ 2 の Ki-bank vole への感染実験は 1 症例に過ぎないが、M2C(lv)プリオンの病理像 (perivacuolar deposit) を示しながら Ki-bank vole に感染しなかった事実は大きいものである。よって野生型の M2C(lv)プリオンで感染が成立したのは、共存する M2C(sv)プリオンの感染性である可能性が出てきた。我々が感染実験を行ったのは、残念ながら M2C(lv)を持つと考えられる野生型 M/M の 1 例と M232R 変異の 1 例であるが、症例数を増やして Ki-bank vole への感染実験を積み重ねると共に、今年度 M2C(lv)プリオンに対して感受性を持つことが明らかとなった Ki-Hu232R/R モデル動物への感染実験も並行しておこなってゆく予定である。

さらに、ウエスタンブロットで MM1+2 であるにも関わらず perivacuolar deposit の存在しない孤発性 CJD が多いことを考えると、M2C(sv)プリオンは広く孤発性 CJD 患者に存在するプリオンである。この M2C(sv)プリオンの診断には、病理検索と伴に必ず Western blot 解析を行う必要がある。

E. 結論

我々が世界で初めて見出した M2C(sv)プリオン

は、FFI の稀な症例に見られるような決して珍しいプリオンではなく、FFI や視床型 CJD のみでなく、孤発性プリオン病の多くの症例で検出されるプリオンである。このプリオンの感染実験での検出系として **Ki-bank vole** が適切なモデル動物であることが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2022/04/01~2023/03/31発表)

1. 論文発表

[書籍]

なし

[雑誌]

- 1) Kosami K, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, **Kitamoto T**, Yamada M, Mizusawa H, Nakamura Y. Methionine homozygosity for PRNP polymorphism and susceptibility to human prion diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022 Jul;93(7):779-784. doi: 10.1136/jnnp-2021-328720. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35387866
- 2) 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*. 2022 Jun 15;437:120265. doi: 10.1016/j.jns.2022.120265. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35472604
- 3) Suzuki Y, Sugiyama A, Muto M, Satoh K, **Kitamoto T**, Kuwabara S. Early Diagnosis of V180I Genetic Creutzfeldt-Jakob Disease at the Preserved Cognitive Function Stage. *Cureus*. 2022 Mar 21;14(3):e23374. doi: 10.7759/cureus.23374. eCollection 2022 Mar. PMID: 35475058
- 4) Yasuda M, Sugiyama A, Hokkoku H, Suichi T, Ito K, Satoh K, **Kitamoto T**, Kuwabara S. Propagation of Diffusion-Weighted MRI Abnormalities in the Preclinical Stage of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Neurology*. 2022 Oct 18;99(16):699-702. doi: 10.1212/WNL.000000000201221. PMID: 36253132
- 5) Matsuo K, Goto D, Hasegawa M, Ogita K, Koyama T, Akagi A, **Kitamoto T**, Yoshida M, Iwasaki Y. An autopsy case of MV2K-type

sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with characteristic clinical, radiological, and neuropathological findings. *Neuropathology*. 2022 Jun;42(3):245-253. doi: 10.1111/neup.12804. Epub 2022 Apr 19. PMID: 35441383

- 6) Kai H, Teruya K, Takeuchi A, Nakamura Y, Mizusawa H, Yamada M, **Kitamoto T**. Preventive or promotive effects of PRNP polymorphic heterozygosity on the onset of prion disease. *Heliyon*. 2023 Feb 24;9(3):e13974. doi: 10.1016/j.heliyon.2023. e13974. eCollection 2023 Mar.
- 7) Kobayashi A, Hirata T, Shimazaki T, Munesue Y, Aoshima K, Kimura T, Nio-Kobayashi J, Hasebe R, Takeuchi A, Matsuura Y, Kusumi S, Koga D, Iwasaki Y, Kinoshita T, Mohri S, **Kitamoto T**. A point mutation in GPI-attachment signal peptide accelerates the development of prion disease. *Acta Neuropathol*. 2023 Mar 6. doi: 10.1007/s00401-023-02553-5. Online ahead of print.
- 8) Shima A, Sakai K, Yamashita F, Hamaguchi T, **Kitamoto T**, Sasaki M, Yamada M, Ono K. Vacuoles related to tissue neuron-astrocyte ratio and infiltration of macrophages/monocytes contribute to hyperintense brain signals on diffusion-weighted magnetic resonance imaging in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*. 2023 Apr 15;447:120612. doi: 10.1016/j.jns.2023.120612. Epub 2023 Mar 6.

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検討

研究分担者：濱口 毅	金沢医科大学脳神経内科学
研究分担者：阿江竜介	自治医科大学公衆衛生
研究協力者：小佐見光樹	自治医科大学公衆衛生
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
研究協力者：森紘一朗	都立駒込病院放射線科
研究分担者：原田雅史	徳島大学医歯薬学研究部放射線医学分野
研究分担者：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	埼玉病院脳神経内科
研究分担者：王子 聡	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
研究分担者：山田正仁	九段坂病院内科・脳神経内科部門
研究分担者：三浦義治	都立駒込病院脳神経内科

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】2022年7月までにPMLサーベイランス委員会で358例が検討され、その中の174例がPMLと診断された。174例のPML症例の中で64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12例（6.9%）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12例と背景疾患がMM以外のPML症例（162例）、及び血液疾患を背景としたPML症例64例でMM治療中に発症した症例とMM以外の血液疾患の症例（52例）を比較した。PML症例全体での検討、血液疾患の症例の中での検討とも、性別、年齢、PML発症時の血液白血球数、リンパ球数、CD8陽性リンパ球数、血清IgG濃度で統計学的な有意差は認めなかったが、CD4リンパ球数はMM患者で有意に低下していた。

【考察】我が国のPML症例では背景疾患として血液疾患が64例（36.8%）と最も多く、その中の12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陽性リンパ球が有意に低く、MM自体あるいは治療によるCD4陽性リンパ球低下が関与していると考えた。

【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6.9%を占め、PML症例の中では血液中CD4陽性リンパ球数が有意に低下していた。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) は、JC ウイルスによって中枢神経に脱髄性変化が引き起こされる進行性の中枢神経感染症である¹⁾。PML はヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染症や血液疾患が背景となって発症するほか、ナタリズマブといった薬剤が原因で発症する場合もある¹⁾。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登録されている症例で、MM 治療中に PML を発症した症例と背景疾患が MM 以外の PML 症例、及び血液疾患を背景とした PML 症例で MM 治療中に発症した症例と MM 以外の血液疾患の症例を比較した。

(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

2022 年 7 月までに PML サーベイランス委員会で 358 例が検討され、その中の 174 例が PML と診断された。174 例の PML 症例の中で 64 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 12 例 (6.9%) 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 12 例と背景疾患が MM 以外の PML 症例 (162 例) を比較したところ、性別、PML 発症年齢、リンパ球数、CD8 陽性リンパ球数、血清 IgG 濃度に有意差は認めなかったが、CD4 陽性リンパ球数は MM 症例で有意に低下していた (表 1)。

血液疾患を背景とした PML 症例 64 例で MM 治療中に発症した症例と MM 以外の血液疾患の症例 (52 例) を比較したところ、PML 症例全体での検討と同様に、性別、年齢、PML 発症時の血液白血球数、リンパ球数、CD8 陽性リンパ球数、血清 IgG 濃度で統計学的な有意差は認めなかったが、CD4 陽性リンパ球数は MM 患者で有意に低下していた (表 2)。

D. 考察

我が国の PML 症例では背景疾患として血液疾患

が 64 例 (36.8%) と最も多く、その中の 12 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 陽性リンパ球が有意に低く、MM 自体あるいは治療による CD4 陽性リンパ球低下が関与していると考えた。

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 6.9% を占め、PML 症例の中では血液中 CD4 陽性リンパ球数が有意に低下していた。

[参考文献]

- 3) Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with multiple sclerosis therapies. *Neurotherapeutics* 14:961-973, 2017.
- 4) 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

なし

G. 研究発表 (2022/04/01~2023/03/31発表)

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

[書籍]

なし

[雑誌]

1. Shima A, Sakai K, Yamashita F, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sasaki M, Yamada M, Ono K. Vacuoles related to tissue neuron-astrocyte ratio and infiltration of macrophages/monocytes contribute to hyperintense brain signals on diffusion-weighted magnetic resonance imaging in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 2023, online ahead of print
2. Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Sakai K, Komatsu J, Iwasa K, Horimoto M, Nakamura H, Yamada M, Ono K. Effects of melissa officinalis extract containing rosmarinic acid on cognition in older adults without dementia: a randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis* 2023; 91: 805-814
3. Sakashita Y, Nozaki I, Hamaguchi T, Kimura A, Shimohata T, Ono K. A case of autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy presenting with magnetic

- resonance imaging mimics of multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2022, online ahead of print
4. Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Sotoh K, Kosami K, Abe 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 2022, online ahead of print
 5. Kosami K, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Nakamura Y. Methionine homozygosity for PRNP polymorphism and susceptibility to human prion diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2022; 93: 779-784
 6. 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, Hamguchi T, Ono K, Iwasa K, Yamada M. Deterioration after liver transplantation and transthyretin stabilizer administration in a patient with ATTRv amyloidosis with a Leu58Arg (p.Leu78Arg) TTR variant. Intern Med 2022; 61: 2347-2351
 7. Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Transmission of cerebral β -amyloidosis among individuals. Neurochem Res 2022; 47: 2469-2477
2. 学会発表
(発表者は省略せずに全員記載してください)
 - 1)発表者名, 学会名, 発表地, 発表月日, 発表年.
 1. 浜口 毅 アミロイド β タンパク質の個体間伝播 第41回日本認知症学会学術集会、11月25日、2022年
 2. 浜口 毅 プリオン病の現状と診断・治療法開発の新展開 第41回日本認知症学会学術集会、11月26日、2022年
 3. 浜口 毅 プリオン病の臨床診断、病態解明 第41回日本認知症学会学術集会、11月27日、2022年
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1. 背景疾患が多発性骨髄腫であった症例とそれ以外の症例の比較

		MM 例 n=12	MM 以外 n=162	p values
Sex	n (%)			
	Male	8 (66.7)	82 (50.6)	0.283
	Female	4 (33.3)	80 (49.4)	
Age	66 ± 9	61 ± 14	0.215	
Lymphocytes		716 ± 464	943 ± 650	0.241
	CD4	74 ± 52	235 ± 225	0.048
	CD8	386 ± 440	391 ± 336	0.966
Serum IgG		817 ± 1012	1143 ± 646	0.139

MM: multiple myeloma

表2. 背景疾患が血液疾患であった症例の中で多発性骨髄腫であった症例とそれ以外の症例の比較

		MM 例 n=12	MM 以外の血液疾患 n=52	p values
Sex	n (%)			
	Male	8 (66.7)	26 (50.0)	0.297
	Female	4 (33.3)	26 (50.0)	
Age	66 ± 8	63 ± 15	0.425	
Lymphocytes		716 ± 464	939 ± 710	0.310
	CD4	74 ± 52	311 ± 259	0.016
	CD8	386 ± 440	348 ± 235	0.775
Serum IgG		817 ± 1012	976 ± 796	0.595

プリオン病患者の生体材料からのプリオン活性の検出

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（保健学科）

研究要旨

RT-QuIC法を用いた可能な限り非侵襲組織でのプリオン活性の検出を研究の目的とし令和3年度と令和4年度研究開発を進めてきた。令和3年までに消化管組織を含めた全身組織でプリオン活性の報告を行った。その中で頭皮におけるプリオン活性の検出に成功した。令和4年度髄液では検出不可能な症例においても頭皮でのプリオン活性に成功しえた。さらに一歩進め毛根や髪の毛から検出にトライした。髪の毛からの検出が全く無理であったが、毛根からの検出に2例成功した。

A. 研究目的

現在RT-QuIC法を用いた髄液以外の非侵襲組織における異常プリオン蛋白またはプリオン活性の検出がもとめられている。2020年までの報告にして消化管組織を含めた全身組織でプリオン活性の報告を行った。今回可能な限り非侵襲組織でのプリオン活性の検出を研究の目的とした。

B. 研究方法

- 1) 剖検時に採取した頭皮22症例について検討を行った。又毛根や髪の毛からプリオン活性の検出にRT-QuIC法を用い検討した。
- 2) 2011年4月1日から2022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髄液検体に加え同時に送っていただいた毛根付き髪の毛の検出感度についてRT-QuIC法を用い検討した。

(倫理面への配慮)

長崎大学医歯薬学総合研究科倫理委員会に承認を得ている。

C. 研究結果

- 1) 22名中22名は頭皮からプリオン活性を検出できた。(表1)。
- 2) 22症例中症例番号17-22は髄液中のバイオマーカーでは検出することができなかった症例で検出することが可能であった。(表1)
- 3) 剖検例での頭皮にあった毛根と髪の毛について

2症例検討し、プリオン活性の測定に成功した。

(図1)

D. 考察

現在プリオン病の確定診断の際に脳組織の生検を施行していたが、その生検においては脳外科の手術室の汚染など多くの問題がある。そのため生検の手段として頭皮での確定診断法の可能性を示唆できた。又毛根からプリオン活性を検出できることが示唆できた。今後非侵襲性組織におけるプリオン活性の検出を前向き研究にて行う。

E. 結論

22名中22名は頭皮からプリオン活性を検出でき、脳組織に比べ100倍-1000倍程度低かった。さらに髄液において検出できなかった症例でも頭皮からプリオン活性を測定することができた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (2022/04/01~2023/03/31発表)

1. 論文発表

- 1) **Satoh K.** CSF biomarkers for prion diseases. *Neurochem Int.* 155:105306. 2022.
- 2) 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.* 61(17):2667-2670. 2022
- 3) 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. 437:120265. 2022.
- 4) Suzuki Y, Sugiyama A, Muto M, **Satoh K.**, Kitamoto T, Kuwabara S. Early Diagnosis of V180I Genetic Creutzfeldt-Jakob Disease at the Preserved Cognitive Function Stage. Cureus. 14 (3):e23374. 2022.
 - 5) Nakagaki T, Kaneko M, **Satoh K.**, Murai K, Saiki K, Matsumoto G, Ogami-Takamura K, Ikematsu K, Akagi A, Iwasaki Y, Tsurumoto T, Nishida N. Detection of Prions in a Cadaver for Anatomical Practice. N Engl J Med. 386(23):2245-2246. 2022.
 - 6) Yasuda M, Sugiyama A, Hokkoku H, Suichi T, Ito K, **Satoh K.**, Kitamoto T, Kuwabara S. Propagation of Diffusion-Weighted MRI Abnormalities in the Preclinical Stage of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. Neurology. 99(16):699-702. 2022.
 - 7) Hamada S, Takahashi-Iwata I, Satoh K, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Yabe I. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease with 5-octapeptide repeats presented as frontotemporal dementia. Hum Genome Var. 10(1):10.. 2023.
 - 8) Muroga Y, Sugiyama A, Mukai H, Hashiba J, Yokota H, **Satoh K.**, Kitamoto T, Wang J, Ito S, Kuwabara S. Cerebral cortex swelling in V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease: comparative imaging study between sporadic and V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease in the early stage. Prion. 17(1):105-110. 2023.

[雑誌] (著者名は省略せずに全員記載)

- 1) **佐藤克也**【プリオン病】プリオン病の感染予防. 脳神経内科編集委員会, 脳神経内科. 東京, 科学評論社. P445-449, 2022年
2. 学会発表
(発表者は省略せずに全員記載してください)
- 1) **佐藤克也**, 非公開プリオン病患者からのホルマリン固定脳からのプリオン活性の検出. 第63回日本神経学会大会, 東京, 5月22日, 2022年 (ポスター)
- 2) **佐藤克也**, プリオン病患者の脳のホルマリン固定・ギ酸処理によるプリオン活性の変化. 第26回日本神経感染症学会総会, 鹿児島, 10月15日, 2022年
- 3) **佐藤克也**, プリオン病の早期診断と治療薬開発. 第41回日本認知症学会学術集会・第37回日本老年精神医学会, 東京, 11月25日, 2022年 (口演)
- 4) **佐藤克也**, プリオン病患者脳のホルマリン固定・ギ酸処理によるプリオン活性の変化. 第41回日本認知症学会学術集会・第37回日本老年精神医学会, 東京, 11月25日, 2022年 (ポスター)
- 5) **佐藤克也**, プリオン病 再考 早期診断の

視点から. 第41回日本認知症学会学術集会・第37回日本老年精神医学会, 東京, 11月26日, 2022年 (ポスター)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
1)発明の名称：異常型タンパク質の凝集を伴う神経変性疾患における異常型タンパク質を検出する方法および異常型タンパク質の凝集を伴う神経変性疾患の診断を補助する方法
出願人：国立大学法人 長崎大学
発明者：**佐藤克也**, 西田教行, 中垣岳大
出願番号：特願2022-130196 (令和3年8月17日)
【先の出願に基づく優先権主張】
特願2021-133008 (令和3年8月17日)

公開番号 (公開年月日) : 該当なし

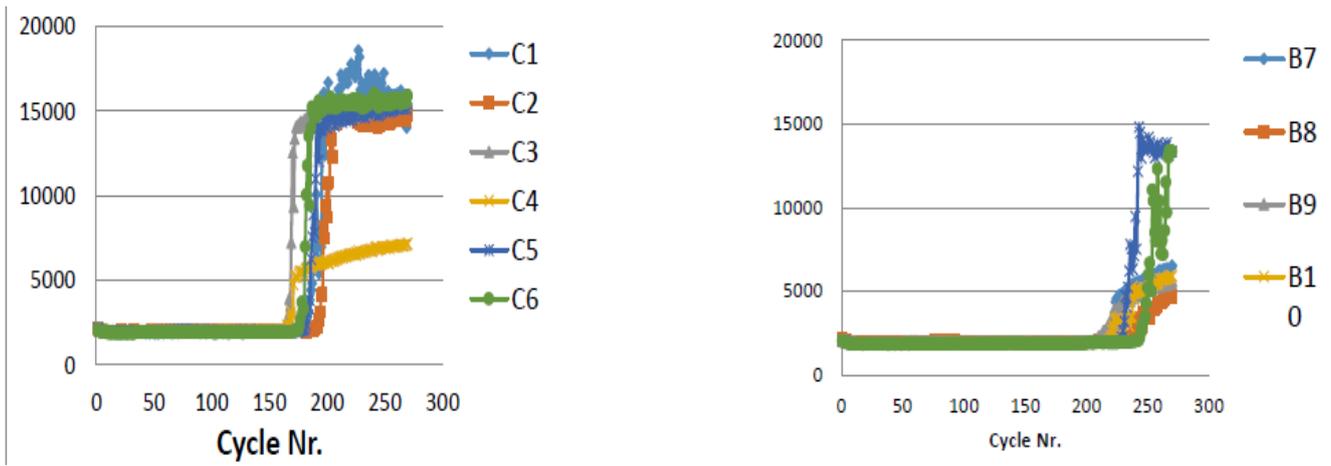
特許番号 (登録年月日) : 該当なし
(R4年度中の取得、出願等で、研究分担者ご自身が発明者に掲載されているもの)

2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

表 1. 毛根からプリオン活性の検討

Patient number	性別	発症年齢	PRNP gene の 遺伝子異常の 有無	Parchi 分類に基 づく異常プリオン 蛋白のサブタイプ	log SD ₅₀ /g tissue in native scalp (mean ± SD)	log SD ₅₀ /g tissue in native brain (mean ± SD)
1	女性	80	None	Type 1	7.75 ± 0.35	10.25 ± 0.35
2	女性	50	None	Type 1	7.5 ± 0.35	10.00 ± 0.00
3	女性	68	None	Type 1	7.75 ± 0.00	10.00 ± 0.35
4	男性	81	None	Type 1	7.13 ± 0.18	10.13 ± 0.18
5	女性	86	None	Type 1	7.75 ± 0.71	9.75 ± 0.00
6	男性	64	None	Type 1	6.75 ± 0.35	9.88 ± 0.18
7	男性	72	None	Type 1	7.88 ± 0.17	9.50 ± 0.00
8	女性	84	None	Type 1	7.38 ± 0.53	10.00 ± 0.35
9	男性	79	None	Type 1	6.50 ± 0.35	10.13 ± 0.18
10	女性	80	None	Type 1	7.88 ± 0.17	N.A.
11	女性	71	None	Type 1	7.75 ± 0.35	N.A.
12	男性	72	None	Type 1	7.00 ± 0.00	N.A.
13	女性	81	None	Type 1	8.00 ± 0.35	N.A.
14	男性	66	None	Type 1	8.00 ± 0.47	N.A.
15	男性	75	None	Type 1 + 2C	7.42 ± 0.12	N.A.
16	女性	66	None	Type 1 + 2C	8.42 ± 0.59	N.A.
17	男性	70	None	Type 2T	7.63 ± 0.53	N.A.
18	女性	72	None	Type 2T	7.88 ± 0.53	N.A.
19	女性	77	V180I	Type 2	6.38 ± 0.18	N.A.
20	男性	79	V180I	Type 2	6.88 ± 0.18	N.A.
21	女性	83	V180I	Type 2	6.33 ± 0.24	N.A.
22	女性	84	V180I	Type 2	8.00 ± 0.00	N.A.

図 1. 毛根からのプリオン活性 (右: 症例 1, 左症例 2)



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。実際にはブレインバンクは安定的な運営がなされており、これは各学会によるガイドラインの整備などによる努力も寄与しているものと思われる。本邦におけるブレインバンクの更なる安定を期すため、過去の本邦における判例の検討を行った。その結果、病理解剖に関連した争点のうち、解剖自体が争点となった事例は4裁判例（ただし、うち2例は同一事案）のみであった。このうち、遺族の承諾の有無および承諾の範囲が争点となっている例が3例であった。今後の更なる安定のため、一般的な医療行為と同様、遺族への説明および同意が重要であると思われる。

A. 研究目的

欧米では多くのブレインバンクが運営されているが、現時点ではブレインバンクを明確に対象とする法制度は本邦には存在しない。しかし、実際にはブレインバンクは安定的な運営がなされており、これは各学会によるガイドラインの整備などを含むブレインバンク関係者による尽力によるものと考えられる。長期的、安定的な運営のためには、更なる法的安定性を目指すことは望ましい方向性といえる。

B. 研究方法

本年度は、過去の本邦における判例の検討を行った。具体的には本邦における最大の判例検索サイト（Westlaw、D-1）において「死体解剖保存法」および「病理解剖」をキーワードとして判例を検索し、その特徴（日付、当事者の特徴、争点など）を検討した。

（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

複数の判例検索サイト（Westlaw、D-1）において「死体解剖保存法」および「病理解剖」をキーワードとして判例の検索を、時期を変えて繰り返し行った（最終検索は2022年12月31日）。その結果、「死体解剖保存法」をキーワードとした場合には25例、「病理解剖」をキーワードとした場合には455例の裁判例が確認できた。そのうち、すべての裁判例の内容を確認し、病理解剖に関連した争点を含むか否かを確認したところ、10裁判例（事件としては8例）であった。さらに、病理解剖に関連した争点を含む裁判例を検討すると、争点としては医療機関側から病理解剖を遺族に薦めるべきであったのに実際には薦めなかったなどの、実際には解剖を行わなかった

事例や、解剖後の葬式会社の遺体の扱い方が問題となった事案など、病理解剖の内容、手続自体は争点となっていない事例が含まれていた。これらの裁判例を除くと、最終的には4裁判例（ただし、うち2例は同一事案）が残った。具体的には①遺族が疑っている死亡原因に関する検討が病理解剖で行われなかったため、死因が不明となったと遺族が主張した事案（平成19年2月5日東京地裁判決）、②骨の採取についての承諾の有無、臓器等の明細書を交付義務の有無、および標本などの返還請求があったのに、臓器等を直ちに返還しなかった点の違法性が問題となった事案のうち、損害賠償請求が問題となった事案（平成14年8月30日東京地裁判決）、③②と当事案であるが、実際の標本の返還請求などが問題となった事案（平成12年11月24日東京地裁判決）、④両親の説明・同意なく遺体から肝細胞を採取、保存し、これらの遺族の同意を欠くとされた事案（平成12年2月1日福岡高裁宮崎支部判決）であった。争点の内容としては、②～④については、解剖に対する同意の必要性、範囲などが争点となっていた。

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。更なる長期的な安定的な運営の一資料となることが期待される病理解剖に関する裁判例に関する本邦からの報告は確認できなかった。そこで、今回、献脳が行われる際に施行される病理解剖に関する裁判例を網羅的に検討し、将来的なトラブルの予防のために必要な要素を検討したが、解剖の際の同意について、その存在および範囲が問題となっている裁判例が複数確認できた。通常の医療においても説明と同意は、トラブルの予防にも原因ともなる重要なポイントであるが、解剖の場面でも同様であった。特に、解剖は患者本人はすべて死亡しており、一方で遺体に対する侵襲という側面もあるため、遺族への心情に対する配慮、寄り添った対応が重要で、わずかな誤解が大きな遺族の不満につながりうる可能性もはらんでいる。ブレインバンクが国民の理解を得て、長期的に運営するためにはわかりやすい説明および納得の上での同意といった基本的な対応が前提となると考えられる。

E. 結論

現在に至るまで、病理解剖に関する裁判例を検討した報告は本邦では存在しない。そこで病理解剖に関する裁判例を網羅的に検討することにより将来の病理解剖に関するトラブルを予防し、より安定的な施行を目指すことを目的とした。

今回の検討の範囲内では、4例の裁判例が確認でき、そのうち3例は同意の有無および範囲に関する点が争点となっていた。本邦では、公表されている裁判例のみしか検討できないため、比較は困難ではあるが、米国などに比べると裁判例は少ない印象である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表 (2022/04/01~2023/03/31発表)

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

[書籍] (著者名は省略せずに全員記載)

1) なし

[雑誌] (著者名は省略せずに全員記載)

1) なし

2. 学会発表

(発表者は省略せずに全員記載してください)

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
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】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）と非SSPE患者37症例38組（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（以下、S社）で同一日に血清と髄液の麻疹IgG（EIA価）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。さらに2000年以降にSSPEと診断され、血清と髄液の麻疹EIA価を測定された症例報告をPubMedで検索し、髄液EIA価と髄液血清比を集計した。

【結果】SSPE3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37検体中5検体（14%）で髄液麻疹IgGが測定感度以上であり、いずれも髄液麻疹IgGは2未満かつ髄液血清比は0.03未満であった。背景不明群では髄液と血清麻疹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群で見られた髄液麻疹IgG2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と考えられる髄液麻疹IgG10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。今回の文献検索で44症例が髄液と血清中の麻疹EIA価を同時に測定していた。使用しているキットや希釈率が不明であり、単純に髄液EIA価は比較できなかったが、44例中43例（97.7%）で髄液血清比が0.05以上であった。

【結論】当科のSSPE患者では髄液麻疹IgG10以上かつ髄腔内抗体産生の指標となる髄液血清比0.05以上をほとんどが満たし、非SSPE患者では髄液IgG2未満かつ髄液血清比0.03未満であった。一方、過去の報告では使用しているキットや検体の希釈率が不明なものも多く単純に髄液IgGを比較することはできないが、髄液血清比 >0.05 は診断の一助になる可能性が考えられた。

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（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）、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。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。さらに2000年以降にSSPEと診断され、血清と髄液の麻疹EIA価を測定された症例報告をPubMedで検索し、髄液EIA価と髄液血清比を集計した。

(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

SSPE3 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 37 検体中 5 検体 (14%) で髄液麻疹 IgG が測定感度以上であり、いずれも髄液麻疹 IgG は 2 未満かつ髄液血清比は 0.03 未満であった。背景不明群では髄液と血清麻疹 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 群で見られた髄液麻疹 IgG 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 と考えられる髄液麻疹 IgG10 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 (図 1)。PubMed を使用した文献検索から 2000 年以降髄液と血清中の麻疹 EIA 価を同時に測定していた報告は 37 論文 44 症例が抽出され、トルコやインドからの報告が多かった (図 2)。今回集積した症例の患者背景は 4:1 で男性が多く、年齢の中央値は 12.5 歳 (最小 1.2 歳、最大 62 歳) であった (図 3)。EIA 価測定のために使用されているキットについては 6 論文で報告されていた (SERION Immunologics, EUROIMMUN, Novatec immundiagnostica gmbh, ARUP Laboratories, Virion Pharmaceutical Company) がデンカ生検のキットが記載された論文は今回の検索ではなかった。使用されたキットや希釈率については多くの報告で不明であり、単純に髄液 EIA 価は比較できないが、少なくとも 44 例中 43 例 (97.7%) で髄液血清比が 0.05 以上であった (図 4)。

D. 考察

当科の SSPE 患者では髄液麻疹 IgG10 以上かつ髄腔内抗体産生の指標となる髄液血清比 0.05 以上をほとんどが満たし、非 SSPE 患者では髄液 IgG 2 未満かつ髄液血清比 0.03 未満であった。一方、過去の報告では使用しているキットや検体の希釈率が不明なものも多く単純に髄液 IgG を比較することはできないが、髄液血清比 >0.05 は診断の一助になる可能性が考えられた。

E. 結論

麻疹特異抗体価の髄液血清比 0.05 以上は髄腔内

での特異抗体産生を示唆しており、トラウママップではない場合に SSPE 診断基準として有用である可能性が考えられた。

[参考文献]

- 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 (2022/04/01~2023/03/31発表)

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

[書籍] 亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis : SSPE) 診療ガイドライン 2023」、2023 年 2 月

[雑誌] Kume Y, Hashimoto K, Iida K, et al. Diagnostic reference value of antibody levels measured using enzyme immunoassay for subacute sclerosing panencephalitis. *Microbiol Immunol.* 2022; 66: 418-425.

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。)

なし。

図1 縦軸に髄液血清比、横軸に髄液麻疹 IgG を示した散布図

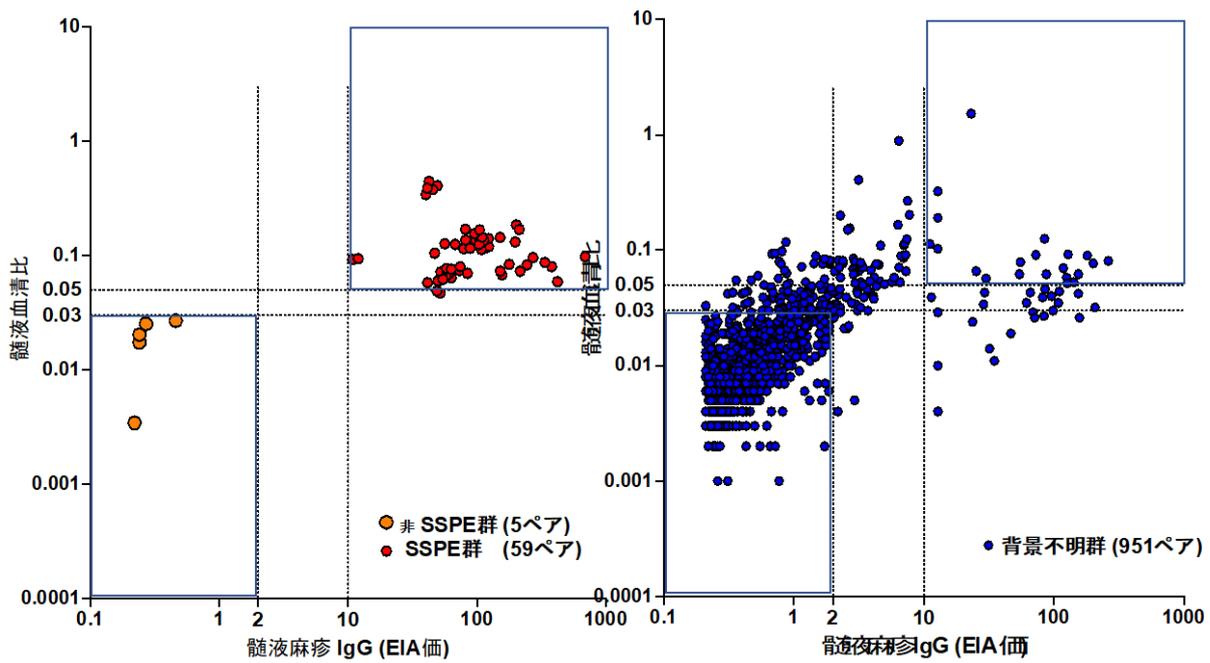


図2 本研究で抽出された論文の発行元の内訳

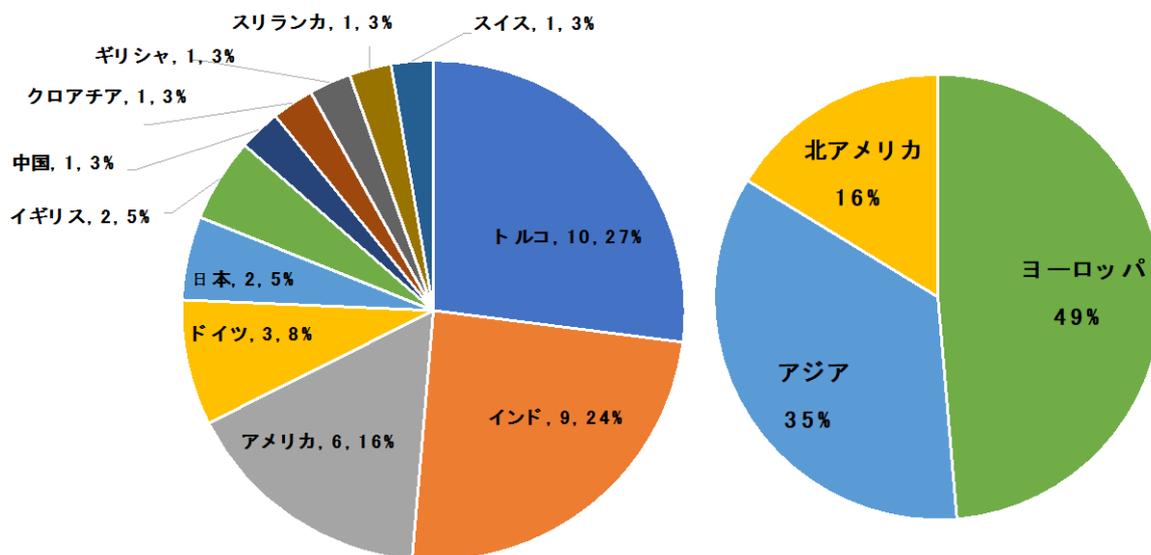


図3 本研究で抽出された論文の患者背景

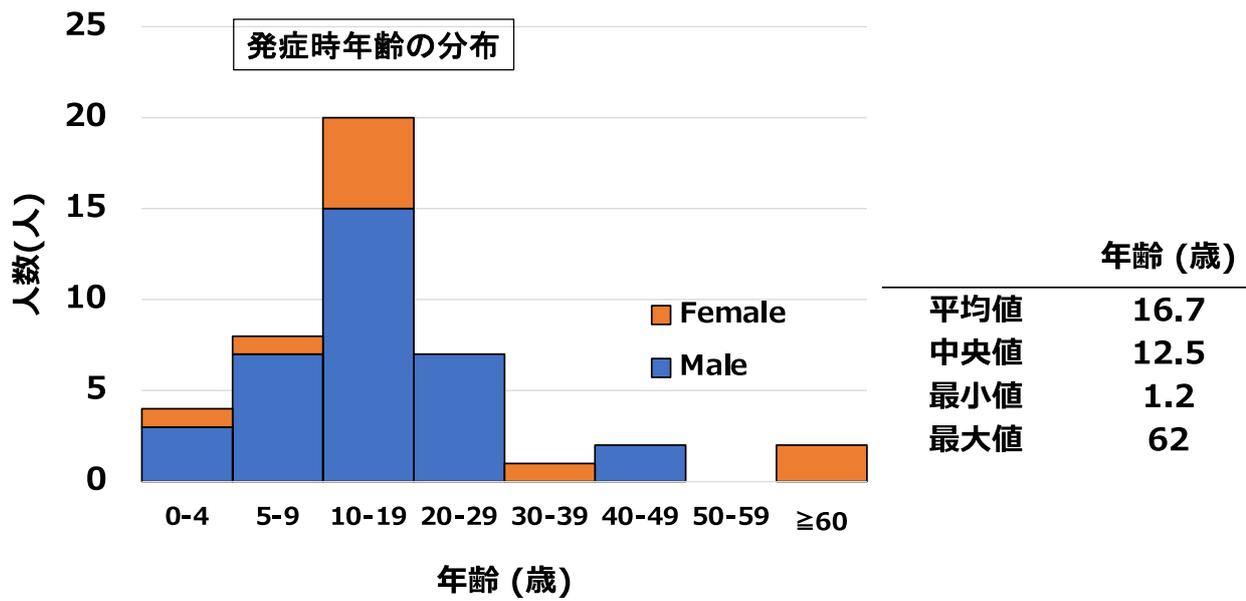
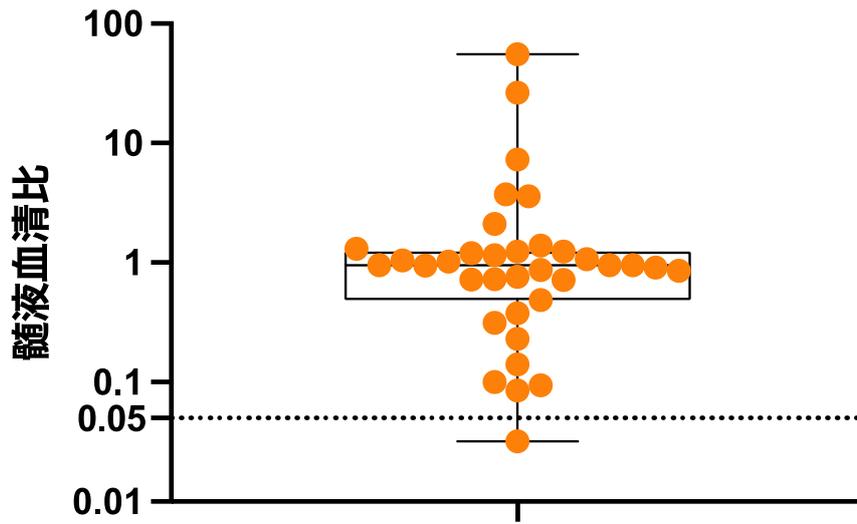


図4 本研究で抽出された論文の中で測定された髄液と血清の麻疹 IgG から算出した髄液血清比の分布



CSQ_{rel}を用いた麻疹抗体価測定法の検討

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

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

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

研究要旨

欧米では、亜急性硬化性全脳炎 (Subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) の診断に髄液、血清の比をアルブミン、総 IgG で補正した relative CSF/serum quotient (CSQ_{rel}) が診断に用いられているが、「CSQ_{rel} 1.5 以上」が SSPE の診断において正しいかは十分検証されていない。本研究では欧米で使用されているものと同じ ELISA キットを用いて、SSPE 以外の患者で CSQ_{rel} を測定し、既報告の SSPE 患者における CSQ_{rel} 値と比較検討した。これまでに CSQ_{rel} 1.5 以上の SSPE 疑い 15 例における CSQ_{rel} 分布 (1.94-107.75) の報告はあるが、SSPE 確定群と非 SSPE 群で比較した報告はない。本キットは推奨される測定法で、髄液麻疹抗体価が感度以下にならず、疾患コントロール群の全ての検体で CSQ_{rel} 算出が可能であった点で優れており、SSPE の早期診断に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎 (Subacute sclerosing panencephalitis: SSPE) の診断においては、髄液麻疹抗体価の上昇が重要な位置を占める。トルコやカナダなどでは、髄液、血清の比をアルブミン、総 IgG で補正した relative CSF/serum quotient (CSQ_{rel}) が診断に用いられている。一般的な基準値が設定されていること、理論的に髄液特異的産生を示すことなどの利点がある。一方で、「CSQ_{rel} 1.5 以上」が SSPE において正しいかは十分検証されていない。本研究では SSPE 以外の患者で CSQ_{rel} を測定し、既報告の SSPE 患者における CSQ_{rel} 値と比較検討した。

B. 研究方法

トルコやカナダで使用されているものと同じ ELISA A キット (Medizinische Labordiagnostika AG, Euroimmun, Germany) を用いて、概ね同時に血清と髄液を採取された疾患コントロール群 17 名について CSQ_{rel} の算出を試みた。A 群: 麻疹ワクチン未接種かつ非炎症性疾患 4 名, B 群: 麻疹ワクチン接種後かつ非炎症性疾患 7 名, C 群: 炎症性中枢神経疾患 6 名 (無菌性髄膜炎, 単純ヘルペス脳炎, 急性散在性脳脊髄炎, 多発性硬化症を含む) で検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従い、山口大学医学部附属病院人医学研究等倫理審査委員会に承認を得て遂行している。

C. 研究結果

髄液麻疹抗体は全て吸光度検出が可能だった。A 群で血清抗体価は低く、C 群で髄液抗体価は高い傾向を示したものの、全体の CSQ_{rel} は全て 1.5 未満だ

った (0.20-1.11)。髄液麻疹抗体価上昇が知られている多発性硬化症で 0.73 だった。

D. 考察

これまでに当研究室では、本邦の ELISA キットを用いて疾患コントロール群の CSQ_{rel} を算出し、非 SSPE 群の上限の設定を試みた。しかし実際にはほとんどの髄液検体において麻疹抗体価が検出感度未満となり、計算式に適用するとむしろ CSQ_{rel} が高値となるため、鑑別における精度の向上にはつながらなかった。

これまでに CSQ_{rel} 1.5 以上の SSPE 疑い 15 例における CSQ_{rel} 分布 (1.94-107.75) の報告¹はあるが、SSPE 確定群と非 SSPE 群で比較した報告はない。本キットは推奨される測定法で、髄液麻疹抗体価が感度以下にならず、全ての検体で CSQ_{rel} 算出が可能であった点で優れている。これは標準希釈倍率が本邦のキット (20 倍) より低い (2 倍) ことによると推測された。

E. 結論

本研究の結果から CSQ_{rel} は SSPE の早期診断に有用である可能性があるが、現時点で、本邦ではキットの購入による研究室レベルの検査となっており、今後は SSPE 疑い例の検査を、研究班を通じて委託して行う体制の構築を検討していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2022/04/01~2023/03/31 発表)

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

[書籍]

なし

[雑誌]

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

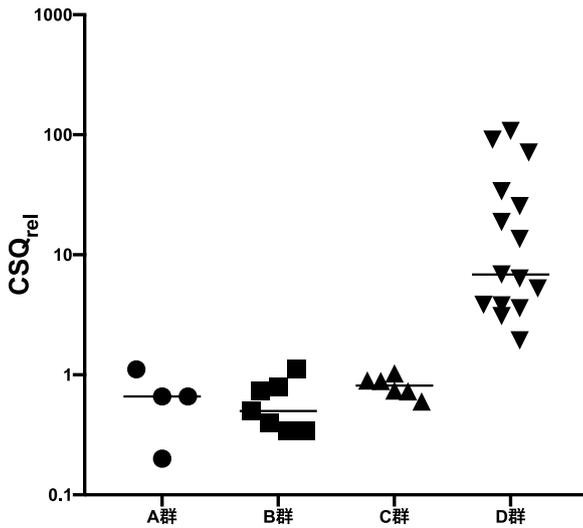
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



A群: 麻疹ワクチン未接種かつ非炎症性疾患 4名

B群: 麻疹ワクチン接種後かつ非炎症性疾患 7名

C群: 炎症性中枢神経疾患 6名 (無菌性髄膜炎 3名, 単純ヘルペス脳炎 1名, 急性散在性脳脊髄炎 1名, 多発性硬化症 1名)

D群: トルコ論文からのSSPE疑い患者データを引用

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: 335-340.

令和4年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

亜急性硬化性全脳炎患者由来、人工多能性幹細胞の樹立

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⁾、平良 遼志¹⁾、米元 耕輔¹⁾、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）

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。我々は今回、宿主因子検討のため、SSPE患者由来・人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cells, iPS細胞)を樹立し、宿主の脳オルガノイドを作成し、健常者由来・脳オルガノイドとの比較を行った。SSPE患者から末梢血単核球を分離し、磁気ビーズを用いてリンパ球を分離し培養した。センダイウイルスベクターキットを用いて、山中4因子を導入し、iPS細胞を誘導、樹立した。qPCR、免疫染色にてquality checkを行った。SSPE患者由来・iPS細胞は増殖能、多分化能を有していた。SSPE患者由来・iPS細胞から脳オルガノイドを誘導し、サイズ、層構造の形成において、健常人由来脳オルガノイドと差がないことが確認できた。SSPE発症における宿主側の要因検討のため、脳オルガノイドを用いた病態解析を続ける。

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)}。我々はこれまで、健常者、および難治てんかん患児由来人工多能性幹細胞(induced-Pluripotent Stem Cell, iPSC)を用いて、ヒト疾患モデルを作成してきた³⁾。今回、脳オルガノイドを誘導することでSSPEの宿主要因を検索することを目的とし、SSPE患児由来iPSCを樹立した。

B. 研究方法

SSPE患者から末梢血単核球を分離し、磁気ビーズを用いてTリンパ球を分離し培養した。センダイウイルスベクターキットを用いて、山中4因子を導入し、iPSCを誘導、樹立した。qPCR、免疫染色にて品質管理を行った。既報に従いiPSCを用いて脳オルガノイドを誘導し、誘導過程のサイズを記録した。また、作成後の脳オルガノイドから凍結切片を作成し、免疫染色を用いて層構造について解析した。

（倫理面への配慮）

今回、iPSCを作成するにあたり、九州大学臨床研究倫理委員会ガイドラインに従い、施設による承認を得たプロトコルに従った。両親、本人に文書を用いて説明し、同意書を取得した上で作成、解析を行った。

C. 研究結果

樹立したiPSCはセンダイウイルスベクターが消失していることを確認した。5×10⁴cellsを播種し、day7に回収した細胞数は平均 3×10⁵cellsまで増殖し、健常者由来iPSCと有意差のない増殖能を有していた。また、iPSCを免疫染色し、未分化マーカーが発現しており、品質に問題がないことを確認した。以上のiPSCから誘導した脳オルガノイドのサイズは健常者由来iPSCから誘導した脳オルガノイドとサイズは変わりなかった。また、層構造の形成に問題はなかった。

D. 考察

SSPE患児由来iPSCの品質は問題ないと判断した。SSPE患児由来iPSCから誘導した脳オルガノイドは、麻疹ウイルス感染がない状態において、健常人由来iPSCから誘導した脳オルガノイドと差がないことが分かった。今後、SSPE発症の機序解明に向け、麻疹ウイルスの感染やヒト誘導ミクログリア様細胞との共培養など、更なる研究を要する。

E. 結論

SSPE患児由来iPSCを樹立した。脳オルガノイドを誘導し、サイズ、層構造の形成に異常がないことを確認した。SSPE発症の機序解明に向け脳オルガノイドを用いた解析を続ける。また、脳オルガノイドに対する麻疹ウイルス感染実験のため、AMED橋口班と連携し、今回作成したiPSCを提供した。

[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) Satoshi Akamine, Sayaka Okuzono, Hiroyuki Ya

mamoto, Daiki Setoyama, Noriaki Sagata, Masahiro Ohgidani, Takahiro A Kato, Tohru Ishitani, Hiroaki Kato, Keiji Masuda, Yuki Matsushita, Hiroaki Ono, Yoshito Ishizaki, Masafumi Sanefuji, Hiroto Saito, Naomichi Matsumoto, Dongchon Kang, Shigenobu Kanba, Yusaku Nakabeppu, Yasunari Sakai, Shouichi Ohga. GNAO1 organizes the cytoskeletal remodeling and firing of developing neurons. *FASEB J.* 2020;34(12):16601-16621

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表 (2022/04/01~2023/03/31発表)

1. 論文発表

[書籍]

なし

[雑誌]

- 1) Okuzono S, Fujii F, Matsushita Y, Setoyama D, Shinmyo Y, Taira R, Yonemoto K, Akamine S, Motomura Y, Sanefuji M, Sakurai T, Kawasaki H, Han K, Kato TA, Torisu H, Kang D, Nakabeppu Y, Sakai Y, Ohga S. Shank3a/b isoforms regulate the susceptibility to seizures and thalamocortical development in the early postnatal period of mice. *Neurosci Res.* 2023 (in press)

- 2) Chong PF, Torio M, Fujii F, Hirata Y, Matsuoka W, Sonoda Y, Ichimiya Y, Yada Y, Kaku N, Ishimura M, Sasazuki M, Koga Y, Sanefuji M, Sakai Y, Ohga S. Critical vitamin deficiencies in autism spectrum disorder: Reversible and irreversible outcomes. *Eur J Clin Nutr.* 2022 Nov;76(11):1618-1621.
- 3) Sakai Y, Okuzono S, Schaaf CP, Ohga S. Translational pediatrics: clinical perspective for Phelan-McDermid syndrome and autism research. *Pediatr Res.* 2022 Aug;92(2):373-377.

2. 学会発表

- 1) 藤井史彦、米元耕輔、園田有里、平良遼志、一宮優子、實藤雅文、扇谷昌宏、加藤隆弘、酒井康成、大賀正一：亜急性硬化性全脳炎におけるヒト誘導マイクログリアのIL-17への反応性の解析. 第64回日本小児神経学会学術集会 2022.6.2-5 群馬

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）の発生状況

研究分担者：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：砂川富正・国立感染症研究所実地疫学研究センター
 研究協力者：神谷元・国立感染症研究所感染症疫学センター
 研究協力者：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：駒瀬勝啓・国立感染症研究所感染症疫学センター

研究要旨

SSPEの発症動態を解明し麻疹感染・流行が本症発症に与える影響を明らかにすることはわが国の麻疹予防接種施策に貢献する。厚生労働省指定難病患者データベース及び小児慢性特定疾病児童等データベースの難病等患者データ第三者提供窓口にてデータ提供申請を行い直近までのSSPE症例について解析を行う予定であったが従前の指定難病患者データベースから提供方法が変更されたことにより公表に関する制約も変更がなされた。現在、従前の公表方法に近い疫学情報の還元が行える方法を検討した。提供されたデータのSSPEサーベイランスとしての情報還元が、症例数の少なさが個人特定に繋がる可能性があるとの指摘があった。今後は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。同時に新規登録症例に対しては、個別の調査実施についての検討が必要と考えられる。

A. 研究目的

当研究グループでは、亜急性硬化性全脳炎（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で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

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。
 2) 麻疹の流行が過去にあった地域で受診者数の推計に基づく、麻疹受診者数あたりのSSPE発症率の推定を行った。
 （倫理面への配慮）
 匿名化情報のみを取り扱い、公表にあたって倫理配慮した。

C. 研究結果

2018末時点で2015年までの更新例（2014年は14例、2013年は36例）を認めたと、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/st>

f/nanbyou_teikyo.html）、2021年度内の申請受理に至らなかったところ、2022年8月には指定難病患者データの研究利用のための第三者提供における個人情報流出が発生した。この対応についての再発防止策策定のため、準備対応が終わるまで第三者提供は停止され、10月17日より業務を開始した。2021年度の申請において、提供されたデータのSSPEサーベイランスとしての情報還元が、症例数の少なさが個人特定に繋がる可能性があるとの指摘があった。

2) については新型コロナウイルス感染症の流行に伴う保健所等現場への負担増大により情報収集・分析は完了しなかった。

D. 考察

1) については個人情報に配慮し、匿名性を担保する形式であっても、10未満の実数が計算できてしまう場合は母数の公表が認められないことから、本研究班で2018年までの分析・報告方式では対応できないことが明らかとなった。
 2) については保健所等現場への負担増大が軽減される状況となることが研究継続に必要である。

E. 結論

今後は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。また、2) に連動させる形として、成人発症SSPEについての掘り起こし調査を視野に状況を把握し、同時に今後の発生状況を監視する体制について新たな情報収集方法の開発が必要と考える

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（2022/04/01～2023/03/31発表）

なし

[書籍]なし

[雑誌] なし

2. 学会発表
なし

G. 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

令和4年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

SSPE 診療の質の向上のための全国調査

研究分担者：柴田 敬 岡山大学病院 小児神経科
 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
 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
 酒井 康成 九州大学大学院医学研究院 成長発達医学分野
 野村 恵子 熊本大学病院 小児科
 鈴木 保宏 大阪母子医療センター 小児神経科
 砂川 富正 国立感染症研究所感染症疫学センター

研究要旨

【背景】麻疹ワクチンの定期接種化と接種率の向上、さらに二回接種の導入により、本邦の亜急性硬化性全脳炎（subacute sclerosing panencephalitis : SSPE）患者の新たな発生は極めて稀となったが、ワクチン接種率の低い国では麻疹の流行、SSPE の発生が続いており、有効な治療法の確立が切望されている。これまで、SSPE の全国疫学調査は数年毎に行われる後方視的検討であり、症例の正確な把握には限界があった。本研究は SSPE 症例および新規発症例を前方視的に把握することにより、診断、治療の課題を明らかにし、SSPE 診療の質を向上することを目的とした。

【方法】年に1回、全国の小児神経専門医と神経内科専門医へ調査用紙（往復はがき）を送付し、現在診療している SSPE 患者数と、診療している SSPE 患者がいる場合の二次調査への協力の可否について返信を得た（一次調査）。二次調査では、二次調査票を送付し、患者の臨床情報を収集した。

【結果】2021年度の一次調査では調査用紙7624枚を送付し、SSPE患者数は50名であった。二次調査では37名の患者の臨床情報を収集し、患者特性、麻疹既往、SSPE発症時期、経過、病期、検査所見、治療薬、および最終診療時の状況等の詳細な情報が得られた。

【結論】SSPE症例と新規発症患者を前方視的に継続して把握すること、および診断・治療方法を確立することが課題であると考えられた。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎（subacute sclerosing panencephalitis : SSPE）は、麻疹に感染してから数年から十数年の無症状の期間を経て発症し、数か月から数年の経過で徐々に神経症状が増悪、高度の認知障害や植物状態を呈して死に至る極めて難治で重篤な疾患である。原因は麻疹ウイルスが変異したSSPEウイルスの中樞神経への持続感染によると考えられている。SSPEの発症は、1歳未満に麻疹に感染した場合や免疫機能が低下している状態で麻疹に感染した場合に多い。男女比は約2:1で男児に多く、発症する好発年齢は学童期であり、全体の80%を占める。

麻疹患者数とSSPE発症数には正の相関がある。SSPEの発生頻度は、1985年～2000年においては麻疹罹患者約8000人に一人の割合であった。一方、国外での麻疹患者におけるSSPEの発生頻度は、ドイツでは1700-3300人に1人、米国カリフォルニア州の5歳未満では1367人に1人と報告があり、SSPEの発生頻度は従来考えられていたより高い可能性がある。

本邦のSSPEの年間発生数は1975年～1985年は13～27人、1991年～2000年は3～11人、2001年～2006年は1～5人、2007年～2012年は0～2人である。麻疹ワクチンの定期接種化と接種率の向上、さらに二回接種の導入により、現在麻疹患者は年間百例以下となっており、SSPE患者の新たな発生は極めて稀となった。また、全世界的には、麻疹ワクチ

ンの普及が徹底している欧米諸国では麻疹の流行はほとんどなく、したがってSSPEも見られなくなっている。一方、ワクチン接種率の低い国では麻疹の流行が続き、SSPEも発生しており、有効な治療法の確立が切望されている。

これまで本邦におけるSSPEの実態を把握するために実施されてきた全国サーベイランス、および特定疾患治療研究事業によるSSPEの調査は数年毎に行われる後方視的検討であり、疾患の正確な把握には限界があった。本研究では、現時点でのSSPE患者を把握すること、および新規発症患者を前方視的に把握することにより、診断、治療の課題を明らかにすること、麻疹ワクチンの高い接種率の維持の重要性を社会に周知するとともに、難病であるSSPE診療の質の向上につなげることを目的とした。

B. 研究方法

一次調査では患者数の確認、新規発生数の確認のために、年に1回、日本神経感染症学会、日本小児神経学会、日本神経学会の協力のもと、全国の小児神経専門医と神経内科専門医へ郵送にて調査用紙（往復はがき）を配布し、現在診療しているSSPE患者数、および診療しているSSPE患者がいる場合の二次調査への協力の可否について返信を得

た。

二次調査では患者の診療録情報を収集するために、一次調査にて「二次調査への協力可能」の回答のあった施設（主治医）へ二次調査用紙を送付し、追跡可能な郵便サービスにて回答を得た。二次調査では、診療録番号、生年月日、性別、出生児情報（週数、体重）、乳幼児期の発達歴、基礎疾患の有無、麻疹ワクチン接種歴、麻疹の既往歴、家族の麻疹罹患、SSPE発症の年・月あるいは発症年齢、初発症状、発症後の経過、診断時の状況（診断年・月、病期分類、重症度分類、一般血液検査、髄液検査、抗体価検査、脳波検査、画像検査、脳生検）、診断後の経過、および最終診療時の状態（年・月、療養場所、転院・移行の状況、病期分類、重症度分類、神経障害の程度、合併症、障害者手帳医療費助成の状況、介護認定状況、麻疹抗体価、脳波検査、頭部画像検査、心理検査、医療的ケア、治療と効果）の情報を収集した。収集した情報は匿名化し保存、データベースを作成し、情報の収集と保存を行った。

（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やっている。

C. 研究結果

2021年度は全国の小児神経専門医および神経内科専門医に対し、郵送にて7642通の一次調査用紙を送付し、2452通の返信を得た（回答率 32.2%）。診療中のSSPE患者数は50名であり、このうち二次調査へ協力可能と回答された44名について二次調査用紙を送付した。回答のあった全国29施設から重複を除き 37名のSSPE患者がデータベースに登録された。

データベースに登録されたSSPE患者は男性が48.6%であり、調査票記入時の年齢は16歳から52歳であった。31名は麻疹既往の記載があり、麻疹罹患年は1973年から2006年であった。麻疹罹患月齢の中央値（4分範囲）は12（8-18）ヶ月であり、SSPE発症年齢の中央値（4分範囲）は11（8-14）歳であった。SSPE発症時期は2014年が最終であった。初発症状は多い順に運動機能低下（48.6%）、知的退行（40.5%）、ミオクローヌス（35.1%）、性格変化（18.9%）、痙攣（18.9%）、行動異常（13.5%）が認められた。発症後の経過は急速進行が最も多く54.3%であった。診断時の病期はⅡ期が最も多く57.1%であった。診断時には脳波上周期性同期生放電が80.0%に、画像検査上大脳白質病変が81.5%に、大脳萎縮が60.6%に認められた。診断後の経過は緩徐進行が最も多く43.2%であった。過去を含めた治療薬の使用頻度はイソプリノシン、インターフェロン、リバビリン、抗てんかん薬、筋弛緩薬がそれぞれ97.1%、82.9%、29.4%、94.3%、50.0%であった。最終診療時の療養

場所は在宅が67.6%で最多であり、病期はⅣ期が最も多く66.7%であった。89.2%は発語がなく、59.5%は寝たきりであり、86.5%は日常生活で常時の援助を必要としていた。合併症は筋強直・関節拘縮が最多（83.8%）であり、多くが経管栄養（80.0%）や鼻口腔内吸引（80.0%）などの医療的ケアを必要としていた。

令和4年10月には全国の小児神経専門医および神経内科専門医に対し、7835通の一次調査用紙を送付し、2439通の返信を得た。診療中のSSPE患者数は47名であり、新規のSSPE診断はなかった。

D. 考察

2021年度のSSPE患者全国調査ではこれまでの調査と比較してSSPE患者数が少ないことが示唆され、2015年以降の新規のSSPE発症例は報告されなかった。麻疹抗体価測定方法は近年EIA法が主流となっており、ガイドラインの推奨による影響と考えられた。治療薬としてイソプリノシンが最も使用されているが、効果は限定的であった。診断時の病期はⅡ期が最も多かったが、最終診療時の病期はⅣ期が最も多く、ほとんどの患者が日常生活の援助や医療的ケアを要していた。SSPEは患者の絶対数は少ないが、患者と患者家族の負担は大変大きく、有効な治療法が確立していない現状が浮き彫りとなった。

今後の新規発症患者の継続した把握、および診断・治療方法の確立が課題であると考えられた。

E. 結論

SSPE患者の全国調査を行い、患者特性、麻疹既往、SSPE発症時期、経過、病期、検査所見、治療薬、および最終診療時の状況等の情報を得ることができた。新規発症患者の把握および早期診断・治療方法の確立が課題であると考えられた。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表（2022/04/01～2023/03/31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

令和4年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

SSPE 患者データベース構築のための全国調査実施状況

研究分担者：細矢光亮・福島県立医科大学医学部小児科学講座
 研究協力者：岡部永生・福島県立医科大学医学部小児科学講座
 研究協力者：橋本浩一・福島県立医科大学医学部小児科学講座
 研究協力者：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：酒井康成・九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
 研究協力者：野村恵子・熊本大学病院小児科
 研究協力者：柴田 敬・岡山大学病院小児神経科
 研究協力者：鈴木保宏・大阪母子医療センター小児神経科
 研究協力者：砂川富正・国立感染症研究所感染症疫学センター

研究要旨

本研究班としては4回目のSSPE全国疫学調査（一次）を小児神経専門医、神経内科医の系7624名を対象に行い（回収率32%）、①新規SSPE発症症例がない、②SSPE症例51名が判明した。そのうち、二次調査に協力可能と回答のあった37名（重複を除く）を対象に二次調査をおこなった。その結果、男性が48.6%であり、調査票記入時の年齢は16歳から52歳であった。31名は麻疹の既往があり、麻疹罹患年は1973年から2006年であった。麻疹罹患月齢の中央値（4分範囲）は12（8-18）か月であり、SSPE発症年齢は11（8-14）歳であった。また、最終診療時の療養場所は在宅が67.6%で最多であり、病期はIV期が最も多く66.7%であった。89.2%は発語がなく、59.5%は寝たきりであり、86.5%は日常生活で常時の援助を必要としていた。これらの調査内容をSSPE患者がデータベースに登録を行った。また、SSPEガイドラインの改正も行った。

A. 研究目的

これまで、SSPEの全国疫学調査は二瓶ら¹⁾（1990年）、中村ら²⁾（2003年）により実施され、以降は本研究班がこれまで3回（飯沼ら2007年^{3),4)}、岡ら2012年⁵⁾、岡ら2018年⁶⁾）実施してきた。我々は「診療ガイドラインの策定・改訂」を目的として、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、2021年度より着手してきた。

B. 研究方法

2021年度は日本小児神経学会、日本神経学会の協力のもと、全国の小児神経専門医および神経内科専門医に対し、郵送にて7642通の一次調査用紙を発送し、2452通の返信を得た（回答率32.2%）。現在診療しているSSPE患者数は50名であり、このうち二次調査へ協力可能と回答された44名について二次調査用紙を発送した。

（倫理面への配慮）

疫学調査を行うに当たり、福島県立医科大学の倫理委員会に一括申請し、承認を得た。

C. 研究結果

SSPE患者は男性が48.6%であり、調査票記入時の年齢は16歳から52歳であった。31名は麻疹の既往があり、麻疹罹患年は1973年から2006年であった。麻疹罹患月齢の中央値（4分範囲）は12（8-18）か月であり、SSPE発症年齢は11（8-14）歳であった。初発症状は多い順に運動機能低下（48.6%）、知的退行（40.5%）、ミオクロヌス（35.1%）、性格変化（18.9%）、痙攣（18.9%）、行動異常（13.5%）が認められた。発症後の経過は急速進行が最も多く54.3%であった。診断時の病期はII期が最も多く57.1%であった。診断時には脳波上周期性同期生放電、画像検査上大脳白質病変、大脳萎縮がそれぞれ80.0%、81.5%、60.6%に認められた。診断後の経過は緩徐進行が最も多く43.2%であった。過去を含めた治療薬の使用頻度はイソプリノシン、インターフェロン、リバビリン、抗てんかん薬、筋弛緩薬がそれぞれ97.1%、82.9%、29.4%、94.3%、50.0%であった。最終診療時の療養場所は在宅が67.6%で最多であり、病期はIV期が最も多く66.7%であった。89.2%は発語がなく、59.5%は寝たきりであり、86.5%は日常生活で常時の援助を必要としていた。

回答のあった全国29施設から重複を除き37名のSSPE患者がデータベースに登録された。

D. 考察

今回のSSPE疫学調査で新規SSPE発症はないことが判明した。また、多くの症例は病期IVで生存しており、その大多数は日常生活の援助を要する状態であった。これらの結果をSSPEガイドラインに反映させた。また、今回の調査で得られた症例（37名）は患者データベースに登録を行った。

E. 結論

SSPE全国疫学調査を行った。新規発症症例は2016年以後には発生していない。生存例の大多数は病期は第IV期（寝たきり状態、発語なし、日常生活で常時の援助）であることが示された

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（2022/04/01～2023/03/31発表）

1. 論文発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

[書籍]（著者名は省略せずに全員記載）

- 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.

[雑誌]（著者名は省略せずに全員記載）

- 1)著者名. 題名. 雑誌名 巻:頁-頁, 発行年.

2. 学会発表

（発表者は省略せずに全員記載してください）

- 1)発表者名. 学会名, 発表地, 発表月日, 発表年.
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

- 1)発明の名称：該当なし

出願人：

発明者：

出願番号（出願年月日）

公開番号（公開年月日）

特許番号（登録年月日）

（R4年度中の取得、出願等で、研究分担者ご自身が発明者に掲載されているもの）

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

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：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）に起因する重篤な脱髄疾患であり、主に細胞性免疫の低下が関与する。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継続している。平成19年度から令和4年度（12月現在）までに合計2971件の検査を実施し、409名のCSF-JCV陽性者を確認した。また、令和3年度に引き続いてJCVを標的とした高感度PCR検査と変異解析を実施するとともに、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担った。令和4年1月から12月までの1年間にお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139名のうち、38名がCSF-JCV陽性を呈した。また、同検査における陽性者の約63%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、血液疾患のカテゴリーは近年になって増加傾向にある多発性骨髄腫や濾胞性リンパ腫の割合が高く、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫を有する陽性者が認められなかった。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や関節リウマチ等の基礎疾患が認められ、多発性硬化症を有する陽性者は確認されなかった。加えて、濾胞性リンパ腫を有したPML疑い症例のデータを全研究期間（約16年間）にわたって照合し、陽性者の特徴および診断時の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。本研究では「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、平成19年度よりPMLの実験室サーベイランスを継続している。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疑い症例の登録を橋渡ししている。

令和4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JCVゲノム（調節

領域)のタイピングを実施し、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か否かを解析した。

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PCR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、性別、検体採取時期、臨床所見、基礎疾患、および治療歴等の情報を収集した。主治医から提供され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4年12月までに、2971件のCSF-JCVのPCR検査を実施した。被検者2216名のうち409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4年12月現在までに約757件(令和4年は136件)の検査結果に関わらず依頼者の情報を同委員会に転送し、研究班におけるPML症例の登録を橋渡しした。令和4年1月から12月までの1年間においては200件の検査を実施し、64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139名(前年度以前から引き続くフォローアップ検査の対象者を除く)のうち、38名がCSF-JCV陽性を呈し、新規陽性者として確認された。また、14名の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、6名(42.9%)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8名(57.1%)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4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38名の臨床情報を解析した。当検査において男性18名(中央値63.5歳)および女性20名(中央値63.5歳)が陽性を呈した。陽性者38名の基礎疾患のカテゴリーの割合は、①血液疾患13名(34.2%)、②自己免疫疾患11名(28.9%)、③HIV感染症4名(10.5%)、④その他10名(26.3%)であった。また、それぞれのカテゴリーの内訳は、①血液疾患13名(悪性リンパ腫6名、多発性骨髄腫5名等)、②自己免疫疾患11名(全身性エリテマトーデス4名、関節リウマチ2名、混合性結合組織病2名等)、③HIV感染症4名(抗レトロウイルス療法:未施行2名、既施行2名)、④その他10名(腎移植1名、胃癌1名、サルコイドーシス1名、原発性免疫不全症1名、その他の基礎疾患3名、明らかな基礎疾患なし3名)であった。

3) 特記事項

令和4年においては、悪性リンパ腫を基礎疾患とするCSF-JCV陽性6名が認められ、うち4名が濾胞性リンパ腫を有した。また、前年の令和3年においても濾胞性リンパ腫を有する3名の陽性者が確認されている。他方、当検査が開始された平成19年から令和2年までの実験室サーベイランスにおいて濾胞性リンパ腫を有したCSF-JCV陽性者は少数であり、14年間で計4名しか確認されていない。そこで、検査開始から現在までの全研究期間(約16年間)の患者データベースを対象として、濾胞性リンパ腫を有したPML疑い症例の情報を照合した。全研究期間において濾胞性リンパ腫を有した被検者は29名であり、うち11名(約37.9%)においてCSF-JCVが検出され、陽性と判定された。CSF-JCV陽性者の年齢の中央値は67.5歳であり、女性が54.5%(6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372コピー/mLであり、11名中4名(約36.4%)のCSFにおいてはJCV量が一般的なPCR検査の検出下限値(200コピー/mL)を下回っていた。令和2年以降のCSF-JCV陽性者は、濾胞性リンパ腫の治療においてオビヌツツマブならびにベンダムスチン等による治療を受けた症例が多く認められたが、他の製剤や化学療法による治療歴を有した症例も散見されたため、単剤によるPMLへの関与については不明であった。

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、詳細な臨床情報を前方視的に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の発生を早い段階で本研究班に伝

達するための前線を担っている。

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。また、欧米と比較した場合、HIV感染症や多発性硬化症を有する患者が少ないため、これらの基礎疾患を背景としたPMLの割合も小さいという傾向が認められる。近年では新規CSF-JCV陽性者の基礎疾患のカテゴリーのうち、血液疾患もしくは自己免疫疾患の割合が高い割合を示しており、令和3年においては両者の合算が全体の約80%を占めた。令和4年においても約63%の患者が血液疾患あるいは自己免疫疾患を有していたことから、この傾向が持続していることが示唆された。新規CSF-JCV陽性者の基礎疾患のパターンにおいては性差が認められ、男性の約22.2%がHIV感染症、女性の約38.1%が自己免疫疾患を有した。これまでの実験室サーベイランスに引き続き、日本国内における基礎疾患の特徴（性別や年齢層、治療等）がPMLの動向に反映されていることが推察された。

血液疾患を有したCSF-JCV陽性者においては、13名中6名（約46.2%）が悪性リンパ腫を有した。平成19年から令和4年現在までの16年間の実験室サーベイランスにおいて確認された409名のCSF-JCV陽性者のうち74名（約18.1%）が悪性リンパ腫を有しており、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）が約32.4%という高い割合を示している。DLBCL以外の悪性リンパ腫については、様々な種類の非ホジキンリンパ腫を有する個々の患者がCSF-JCV陽性を呈するという状態が観察されてきた。しかしながら、令和3年から同4年にかけて濾胞性リンパ腫を有するCSF-JCV陽性者が増加しており、悪性リンパ腫の区分においてDLBCLに次ぐ割合（約14.9%）を占めるようになった。検査時において提供される調査票を確認したところ、これらの陽性者においては、濾胞性リンパ腫の治療として比較的新しい種類の製剤であるオビヌツズマブが投与されていることが分かった。しかしながら、これらの患者においてはR-CHOP療法等による治療歴を有している、あるいはベンダムスチンの投与歴を有している場合が散見され、オビヌツズマブ単剤によるPMLのリスクについては結論に至らなかった。

加えて、近年では多発性骨髄腫を有するCSF-JCV陽性者が増加傾向を示しているが、令和4年においても5名のCSF-JCV陽性者が確認された。これらの陽性者はレナリドミドやポマリドミドといった新しい世代の免疫調節薬が投与されていた。多発性骨髄腫の治療においては複数の薬剤が用いられることが多いため、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るが、同疾患の治療法の変化がPMLのリスクに影響した可能性は否定しえない。これまで、白血病や悪性リンパ腫といった血液疾患においては、それらの疾患自体が細胞性免疫の低下を生じPMLの素因となることが知られてきた。

しかし、実験室サーベイランスが開始されてから10年間においてほとんど認められていなかった濾胞性リンパ腫ならびに多発性骨髄腫を有するCSF-JCV陽性者が増加しているという現状を鑑みた場合、血液疾患の治療に伴う医原性のPMLについても周知ならびに留意することの重要性が示唆された。

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。また、令和4年においては多発性硬化症を有するCSF-JCV陽性者は確認されなかった。ただし、多発性硬化症を有するPML疑い症例のCSF-JCV検査は令和4年においても数多く依頼されており、多発性硬化症の治療に伴うPMLのリスクについて臨床に広く浸透していることが推察された。加えて、臨床的に明らかな基礎疾患が認められなかったCSF-JCV陽性者3名は70代あるいは80代の高齢者であり、加齢に伴うPMLの発症機序、ならびに治療方針等について詳細に検討する必要性が示唆された。

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。近年ではCSF-JCV陽性者の基礎疾患の多くを血液疾患もしくは自己免疫疾患のカテゴリーが占めており、令和4年においては両者の合算が全体の60%以上を超過した。とりわけ、かつては極めて希であった多発性骨髄腫もしくは濾胞性リンパ腫を有するCSF-JCV陽性者が増加傾向を示した。近年、これらの基礎疾患に対しては新しい種類の治療薬が使用されており、医原性PMLとの関連性について分析ならびに留意する必要性が認められた。日本国内におけるPMLの発生動向は背景となる基礎疾患の特徴を反映しているため、CSF-JCV検査を介したPML疑い患者の実験室サーベイランス、および症例の登録による当研究班での詳細な分析を継続することが重要である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表（2022/04/01～2023/03/31発表）

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) Seko K, Uchida Y, Kanamori T, Sakurai K, Usami T, Kuno T, Takada K, Nakamichi K, Matsukawa N. Seko K, Uchida Y, Kanamori T, Sakurai K, Usami T, Kuno T, Takada K, Nakamichi K, Matsukawa N. Progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple myeloma associated with daratumumab, lenalidomide and dexamethasone. *Neurol Clin Neurosci* 10:163-166, 2022.
- 2) Negishi N, Ikeguchi R, So H, Kobayashi M, Nitta M, Masui K, Nakamichi K, Takahashi K, Ishida H, Kawamata T, Shibata N, Shimizu Y, Kitagawa K.

- Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy that developed 21 years after renal transplantation: A case report. *Neuroimmunol Rep* 2: 100113(online), 2022.
- 3) Edahiro T, Fukushima N, Otani T, Nakamori M, Nakamichi K, Chishaki R, Fujino K, Mino T, Yoshida T, Sugihara S, Nishizawa M, Ichinohe T. Progressive multifocal leukoencephalopathy in relapsed Ph+ acute lymphoblastic leukemia after cord blood transplantation and blinatumomab treatment: A case report and literature review. *Acta Haematol* 145:655-661, 2022.
 - 4) Funatsu A, Nakamichi K, Araki M, Fukumoto T, Mine H. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with multifocal neurological manifestations caused by solitary brainstem involvement. *Intern Med* 62:787-792, 2022.
 - 5) Sugimoto T, Neshige S, Aoki S, Ochi K, Ishikawa R, Nonaka M, Nakamori M, Nezu T, Nakamichi K, Yamazaki Y, Maruyama H. A case of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy followed by immune reconstitution inflammatory syndrome with difficulty in the timing of immunotherapy. *Clin Exp Neuroimmunol* 1:1-6(online), 2022.
 - 6) Nagahori T, Shiraishi W, Nishikawa M, Matsuyoshi A, Ogura T, Yamada Y, Takahashi K, Suzuki T, Nakamichi K, Hashimoto T, Hatano T. A human T-lymphotropic virus-1 carrier who developed progressive multifocal leukoencephalopathy following immunotherapy for sarcoidosis: a case report. *BMC Neurol* 23:52(online), 2022.
2. 学会発表
- 1) 枝廣太郎, 福島伯泰, 大谷達矢, 中森正博, 中道一生, 樗木鍊, 藤野啓太, 美濃達治, 吉田徹巳, 杉原清香, 西澤正俊, 一戸辰夫. 臍帯血移植後再発にブリナツモマブ投与後、進行性多巣性白質脳症を来したPh陽性急性リンパ性白血病の1例. 第44回日本造血・免疫細胞療法学会総会, 神奈川県, 5月14日, 2022年.
 - 2) 穴田麻真子, 矢口裕章, 布村董, 石丸誠己, 水島慶一, 工藤彰彦, 佐藤翔紀, 阿部恵, 江口克紀, 長井梓, 脇田雅大, 白井慎一, 岩田育子, 松島理明, 南尚哉, 中道一生, 矢部一郎. 非HIV関連かつ免疫抑制剤を使用していない進行性多巣性白質脳症5例の臨床的検討. 第61回日本神経学会学術大会, 東京都, 5月19日, 2022年.
 - 3) 杉本太路, 音成秀一郎, 青木志郎, 越智一秀, 石川若芸, 野中恵, 竹中萌, 大谷達矢, 勝間田莉帆, 中森正博, 祢津智久, 中道一生, 山崎雄, 大下智彦, 丸山博文. ナタリズマブ関連進行性多巣性白質脳症後の免疫再構築症候群治療時期に苦慮した一例. 第61回日本神経学会学術大会, 東京都, 5月19日, 2022年.
 - 4) 瀬古健登, 打田佑人, 金森貴之, 櫻井圭太, 宇佐美寿彦, 久野智之, 高田幸児, 中道一生, 松川則之. 多発性骨髄腫治療中に併発した進行性多巣性白質脳症の治療戦略について. 第61回日本神経学会学術大会, 東京都, 5月21日, 2022年.
 - 5) 前坂弘輝, 小西宏史, 廣澤宏昭, 温井孝昌, 道具伸浩, 馬場孝輔, 中道一生, 三浦義治, 中辻裕司. フィンゴリモド関連進行性多巣性白質脳症の自験例および国内症例の検討. 第61回日本神経学会学術大会, 東京都, 5月21日, 2022年.
 - 6) 伊関千書, 鈴木佑弥, 猪狩龍佑, 佐藤裕康, 和田学, 中道一生, 鈴木匡子, 太田 康之. 多発する皮質下病巣により純粋失構音、右手の肢節運動失行、重度の構成障害を生じた進行性多巣性白質脳症の1例. 第46回日本神経心理学会総会, 北海道, 9月9日, 2022年.
 - 7) 増田優介, 銭谷怜史, 松田隼弥, 船田信頭, 枝川俊二, 三ツ矢幸一, 高橋健太, 鈴木忠樹, 中道一生, 三浦義治. 低IgM血症、間質性肺炎、SLEを合併し、メフロキン、ミルタザピン、ヒドロキシクロロキンが有効であったPMLの1例. 第24回日本神経感染症学会学術大会, 鹿児島県, 10月14日, 2022年.
 - 8) 大岩宏子, 岡本智子, 三浦義治, 中道一生, 天野永一郎, Benjamin Raveney, 佐藤和貴郎, 山村隆, 高橋祐二. ナタリズマブ関連進行性多巣性白質脳症, 免疫再構築症候群の1例. 第24回日本神経感染症学会学術大会, 鹿児島県, 10月14日, 2022年.
 - 9) 中道一生. 進行性多巣性白質脳症の臨床と検査. 第24回日本神経感染症学会学術大会, 鹿児島県, 10月14日, 2022年.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

令和4年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

本邦発症 PML 患者に対するサーベイランス調査と解析（令和4年度）と PML— IRIS 診断基準の検討

研究分担者：三浦義治（東京都立駒込病院 脳神経内科） 船田信頭（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（金沢医科大学・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（国際医療福祉大学） 伊崎祥子（NH0埼玉病院 脳神経内科） 高橋和也（医王病院神経内科） 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） 松田隼弥（東京都立駒込病院 脳神経内科） 銭谷怜史（東京都立駒込病院 脳神経内科） 中原仁（慶應義塾大学神経内科） 王子聡（埼玉医科大学総合医療センター神経内科）
 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） 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4年4月に第一回 PML サーベイランス委員会 web(Zoom)を開催し、22例の症例検討を行った。令和4年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5年1月に第四回 PML サーベイランス委員会を web(Zoom)開催し、それぞれ19症例、17症例、9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24件、病理相談が10件であった。また PML 診療ガイドライン2023が改訂され、発刊となった。駒込病院における進行性多巣性白質脳症（PML）患者8例の HLA ハプロタイプ解析の結果、特定の HLA が有意に高いことが判明した。また PML-IRIS の診断基準の作成のために、既検討症例、HIV-IRIS 皮膚科領域での非 HIV-IRIS を参考にしながら、原案を提示した。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

本年度は国立感染症研究所、金沢医科大学、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4年4月に第一回PMLサーベイランス委員会を開催した。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5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が収集され、発刊となった。

（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）、国立精神神経医療研究センター（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共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4年度の駒込病院事務局覚知件数は120件（2019年4月以降623件、総数856件）、駒込病院事務局登録症例数は47症例（2019年4月以降218症例、総数443症例）の事務局症例登録が完了した。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24件、病理相談が10件であった。

結果2. 令和4年度第1回PMLサーベイランス委員会（4月）では22例、第2回PMLサーベイランス委員会（7月）では19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17例、第四回PMLサーベイランス委員会（令和4年1月）には9例を検討した。

結果3. PML診療ガイドラインの改訂に向けて意見が集約され、発刊となった。(別添付)

結果4. PML-IRISの診断基準の原案がHIV-IRIS, 皮膚科領域での非HIV-IRISを参考にして提案された。(表1)

結果5. 駒込病院における進行性多巣性白質脳症(PML)患者8例のHLAハプロタイプ解析の結果、HLA-A26,A33,B60,Cw15,DR4,DR13が有意に高いことが判明した。

D. 考察

近年web会議が発展し、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)、web(Zoom)会議が発展した。本年のサーベイランスの検討から、サーベイランス委員会会議の開催回数は年会4回程度が妥当であると考えられた。調査票の改訂、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2023へ改訂発刊された。

E. 結論

PMLサーベイランス委員会による症例登録システムを確立し、より有効な症例情報収集が可能となっ
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。

F. 健康危険情報

日本国内で多発性硬化症の疾患修飾薬であるフィンゴリモド使用患者やナタリズマブ使用患者での新規PML発症が報告された。

G. 研究発表(2022/04/01~2023/03/31発表)

1. 論文発表

Ishibashi K, Miura Y. Share Distribution Pattern of the Monoamine Oxidase B Ligand, 18F-THK5351, in the Healthy Brain. Clin Nucl Med.47(7),489-495, 2022.

2. 学会発表

1)緒方瑠衣子、田中喬、渡邊瑞希、金成元、松田隼弥、鈴木基弘、銭谷怜史、福田隆浩、中道一生、三浦義治。節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型(ENKL, nasal type)を基礎疾患とし臍帯血移植後、移植片対宿主病(GVHD)の治療中に発症した進行性多巣性白質脳症(PML)の一例。第241回日本神経学会関東甲信越地方会、東京、2022年6月4日

2)松田隼弥、今村顕史、五味川龍、銭谷怜史、松田麻未、鈴木亮介、中道一生、三浦義治。ヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)を基礎疾患とし、抗レトロウイルス療法開始後に免疫再構築症候群を来した進行性多巣性白質脳症の56歳男性の長期生存例。第242回日本神経学会関東・甲信越地方会、東京、2022年9月3日。

3)増田優介、銭谷怜史、松田隼弥、船田信頭、陳鵬羽、枝川俊二、三ツ矢幸一、高橋健太、鈴木忠樹、中道一生、三浦義治。低IgM血症、間質性肺炎、SLEを合併し、メフロキン、ミルタザピン、ヒドロキシクロロキンが有効であったPMLの1例。第26回日本神経感染症学会総会・学術大会。鹿児島市。2022年10月14日。

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし

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：2021年11月から2022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。治療薬の可能性として免疫チェックポイント阻害薬、JCV特異的T細胞による治療においてはレビューによる評価も出てきた。

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」および以降のガイドライン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、従来のHuman Immunodeficiency Virus (HIV)感染者のみでなく、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5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9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

2021年11月から2022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

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1）。

ナタリズマブ関連PMLに関しては2022年7月31日現在、全世界で約248,649名に投与されており、895名（昨年度までで873名）のPML発生（MS:892, クロウン病:3）が認められる。本邦でも5例の発症を認める（昨年度までで4名）。

有病率は3.1/1000患者であり、死亡率は約24.0%である。

フィンゴリモドは2022年2月28日現在、全世界で約323,700名に投与されており、55名（昨年度までで47名）のPMLが発生している。有病率は0.173/1000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1名の新規発生（合計9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2022年6月30日現在、全世界で約580,500名に投与されている。2022年は新規PMLの発生はなく、28例のフマル酸関連PML（MS:12名; 2名死亡, 乾癬:16名）が確認されている。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PMLを発症させた可能性のある薬剤として、トファシチニブ、ブリナツモマブ、サラゾスルファピリジン、オファツムマブおよびテモゾロミドの報告があった。

トファシチニブは関節リウマチ、潰瘍性大腸炎などに使用されるJAK1, JAK2, JAK3阻害薬である。49歳のSLE女性でPML発症が報告されている。臨床と画像でPMLが臨床診断されているが、脳脊髄液のJCV-DNA複数回陰性、脳生検も施行されていない。トファシチニブ中止後、臨床・画像の一過性増悪後に改善している¹⁾。

ブリナツモマブはフィラデルフィア染色体陰性の再発・難治性急性リンパ性白血病のセカンドライン治療薬として使用されている抗体医薬であり、標的抗原はCD19, CD3である。55歳女性、右下肢→右上下肢脱力で発症。脳脊髄液のJCV-DNAで診断されている。診断後半年で死亡している²⁾。

サラゾスルファピリジンは関節リウマチ（腸溶剤）、潰瘍性大腸炎（素剤）に使用される免疫調整薬である。85歳、関節リウマチの男性、左上肢脱力で発症。脳脊髄液のJCV-DNAおよび脳生検で診断。サラゾスルファピリジンを中止し、1年後に正常機能まで回復した³⁾。

オフアツムマブは慢性リンパ性白血病，多発性硬化症に使用される抗体医薬であり，標的抗原はCD20である。79歳，慢性リンパ性白血病の男性。活力低下，認知機能障害で発症。脳脊髄液のJCV-DNA陽性。オフアツムマブ中止後，55日後に死亡した⁴⁾。

テモゾロミドは悪性神経膠腫。再発又は難治性のユーイング肉腫に使用されるアルキル化剤である。59歳，神経膠芽腫の女性。行動異常と記憶力低下で発症。脳脊髄液のJCV-DNA陽性。PML診断後2ヵ月で死亡した⁵⁾。

治療薬の可能性として免疫チェックポイント阻害薬，JCV特異的T細胞による治療においてはレビューによる評価も報告されている(表1,2)。どちらも一定の効果が認められている⁶⁾。

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ナタリズマブ関連 PML とフィンゴリモド関連 PML が各 1 名ずつの発生を認めた。フマル酸関連 PML は本邦では発生していないが，海外では 28 例のフマル酸関連 PML (MS : 12 名 ; 2 名死亡，乾癬 : 16 名) が確認されている。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，免疫チェックポイント阻害薬や JCV 特異的 T 細胞による治療においてレビューにより一定の効果が認められている報告がある。これらは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 は新規病態修飾療法薬の使用頻度の増加から今後も注目していく必要がある。
2. その他の薬剤関連 PML の可能性として，トファシニブ，ブリナツモマブ，サラゾスルファピリジン，オフアツムマブおよびテモゾロミドの報告があった。
3. 治療薬に関しては PD-1 阻害薬のほか，JCV 特異的 T 細胞などの報告があり，レビューにおいて一定の効果が認められている

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. Yun J, Osehobo E, Lawson EC, Harrison T, Harrison A. Tofacitinib-induced Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. Clin Neurol Neurosurg. doi: 10.1016/j.clineuro.2022.107143.

Epub 2022 Jan 24,2022.

2. Edahiro T, Fukushima N, Otani T, Nakamori M, Nakamichi K, Chishaki R, Fujino K, Mino T, Yoshida T, Sugihara S, Nishizawa M, Ichinohe T. Progressive multifocal leukoencephalopathy in relapsed Ph+ acute lymphoblastic leukemia after cord blood transplantation and blinatumomab treatment: A case report and literature review. Acta Haematol.145:655-661,2022.
3. Okazaki T, Kodama D, Yamadera M, Sugiyama Y, Tsuji H, Nishida F, Ooka Y, Nakamichi K, Hashikawa K, Yanagihara T. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with rheumatoid arthritis under salazosulfapyridine treatment. Rinsho Shinkeigaku.61:833-838,2021.
4. Hashimoto Y, Tashiro T, Ogawa R, Kazuo Nakamichi K, Saijo M, Takahisa Tateishi T. Therapeutic Experience of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Development during Ofatumumab Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. Intern Med.60:3991-3993,2021.
5. Picca A, Desjardins C, Bihan K, Weiss N, Guihot A, Nichelli L, Feuvret L, Pourcher V, Touat M, Dehais C. Progressive multifocal leukoencephalopathy after first-line radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. Neuro Oncol. 24:497-498,2022.
6. Möhn N, Grote-Levi L, Hopfner F, Eiz-Vesper B, Maecker-Kolhoff B, Warnke C, Sühs KW, Wattjes MP, Höglinger GU, Skripuletz T. Innovative therapeutic concepts of progressive multifocal leukoencephalopathy. J Neurol. 269:2403-2413,2022.

F. 健康危険情報

該当なし。総括研究報告書参照。

G. 研究発表 (2022/04/01~2023/03/31発表)

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

[書籍] (著者名は省略せずに全員記載)

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

[雑誌] (著者名は省略せずに全員記載)

- 1) 雪竹基弘. 進行性多巣性白質脳症の現状. 特集 ウイルス性脳炎・脳症 2022. BRAIN and NERVE, 74: 1179-1187, 2022.
- 2) 澤山 靖, 加藤 丈晴, 渡辺 春香, 山田 悠一, 藤岡 真知子, 佐藤 信也, 馬場 真紀, 安東 恒史, 宮崎 禎一郎, 神尾 芳幸, 中道 一生, 雪竹 基弘, 今泉 芳孝, 宮崎 泰司. 菌状息肉症に合併した進行性多巣性白質脳症. 臨床血液 63 : 206-210, 2022.

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし.

2. 実用新案登録

該当なし.

3. その他

該当なし.

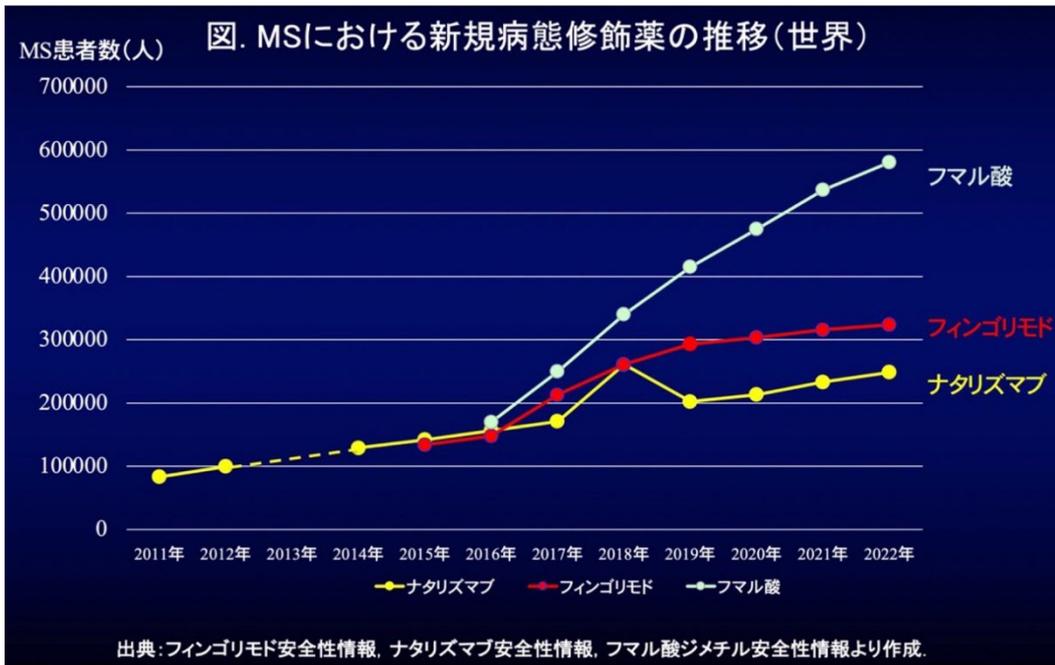


表1. PD-1阻害薬とPML

ニボルマブは非小細胞肺癌や悪性黒色腫をはじめ, 多くの進行癌に使用される。ペムブロリズマブは悪性黒色腫, 進行・再発の非小細胞肺癌などに使用される。

Overview of published case reports on innovative immunotherapy for progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)				
Therapy	Median patient's age (years)	Underlying diseases	Outcome	Adverse events
PD-1阻害薬				
Anti-PD-1 anti-bodies				
Nivolumab (n=9)	53 (42-73)	Lymphoproliferative disease (n=6) Idiopathic lymphopenia (n=1) Primary immunodeficiency (n=2)	4/9 (44%) Improvement of symptoms 2/9 (22%) Stabilization of symptoms 3/9 (33%) Death	PML-IRIS (n=3) Arthritis (n=1) Myositis (n=2) Parkinsonism (n=1) Colitis/Hepatitis (n=1)
ニボルマブ (n=9)				症状改善 : 4/9 (44%) 症状安定 : 2/9 (22%) 死亡 : 3/9 (33%)
Pembrolizumab (n=21)	68 (31-78)	Lymphoproliferative disease (n=11) AIDS (n=3) Idiopathic lymphopenia (n=2) Primary immunodeficiency (n=3) Autoimmune disease (n=1) Unknown (n=1)	7/21 (33%) Improvement of symptoms 6/21 (29%) Stabilization of symptoms 1/21 (5%) Worsening of symptoms 7/21 (33%) Death	PML-IRIS (n=4) Exanthema (n=2) Psoriasis flare (n=1) Diarrhea (n=1)
ペムブロリズマブ (n=21)				症状改善 : 7/21 (33%) 症状安定 : 6/21 (29%) 症状増悪 : 1/21 (5%) 死亡 : 7/21 (33%)

このほか, ペムブロリズマブは5-6報, ニボルマブも数報の報告あり。

表2. Allogenic virus-specific T cell therapyとPML

Overview of published case reports on innovative immunotherapy for progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)				
Therapy	Median patient's age (years)	Underlying diseases	Outcome	Adverse events
Allogeneic virus-specific T cells				
HPyV-1-specif. (n=19)	57 (19-73)	Lymphoproliferative disease (n=11) Primary immunodeficiency (n=2) Autoimmune disease (n=2) AIDS (n=1) Tumor disease (n=1) Hepatitis B and D (n=1) Immunodeficiency + hemolytic anemia (n=1)	10/19 (53%) Improvement of symptoms 4/19 (21%) Stabilization of symptoms 5/19 (26%) Death	PML-IRIS (n=2)
BK virus特異的T細胞 (n=19)				改善 : 10/19 (53%) 症状安定 : 4/19 (21%) 死亡 : 5/19 (26%)
HPyV-2-specif. (n=10)	57 (17-70)	Lymphoproliferative disease (n=9) Idiopathic lymphopenia (n=1)	3/10 (30%) Improvement of symptoms 3/10 (30%) Stabilization of symptoms 4/10 (40%) Death	PML-IRIS (n=2)
JC virus特異的T細胞 (n=10)				改善 : 3/10 (30%) 症状安定 : 3/10 (30%) 死亡 : 4/10 (40%)

IRIS, immune reconstitution inflammatory syndrome; PD-1, programmed cell death protein 1

このほか, 3-4報はT細胞療法の報告あり

令和4年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

サーベイランス結果に基づく本邦の進行性多巣性白質脳症の疫学

研究分担者：阿江 竜介・自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
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

研究要旨

2016年12月から2023年1月までの期間にPMLが疑われた患者384例の情報を収集し、そのうち187例をPMLと判定した。男が99例（53%）、女が88例（47%）で、発病年齢の平均（中央値、最小-最大）は61（63、18-88）歳だった。2021年の発病者が44例（24%）と最も多く、発病者数は近年増加傾向を示した。2021年の罹患率は3.58（人口1000万人対年間）と、過去の報告を大きく上回った。基礎疾患では血液疾患が68例（36%）と最も多く、膠原病が46例（25%）、固形癌が23例（12%）、HIV感染症が21例（11%）、人工透析が19例（10%）、固形臓器移植が16例（9%）であった。11例（6%）において、免疫不全に関連する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12例（6%）登録されており、9例にFingolimod、3例にNatalizumabが投与されていた。近年では症例数の増加とともに、正確な疫学像が把握できつつある。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が、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だけでなく、抗がん薬、免疫抑制薬などの副作用として発病する例が国内外から報告されるようになってきた。³⁾⁶⁾ このためPMLは、薬剤による重大な副作用のひとつとして注目されつつある。PMLの発症に関連し得る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、2015年に本研究班内に組織したPMLサーベイランス委員会が取得したPMLの臨床情報（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）

2015年に、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」が組織され、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委員会内で慎重に議論し、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。

この事業は、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、PMLサーベイランス事務局（東京都立駒込病院内に設置）は、次の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直接連絡し、担当医を介して該当患者にサーベイランス事業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、事務局が担当医に患者調査票を送付する。担当医は、患者情報を記載する調査票に加え、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）を事務局に提供する仕組みが構築されている。

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と判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、疫学などの専門家で構成されている。PMLと判定された症例は、死亡例を除いて定期的に担当医に調査票が送付され、予後の追跡が行われている。

（解析対象・解析方法）

2016年12月から2023年1月までの期間にPMLの発病が疑われた384例の患者がサーベイランス委員会で慎重に検討され、そのうち187例がPMLと判定されデータベースに登録された。

本報告では、PMLとして登録されたこの187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記述統計を行った。

(倫理面への配慮)

本事業への参加に際して、担当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削除した。本事業は自治医科大学の倫理審査委員会で承認を受けて実施した(承認ID: 臨大17-162号)。

C. 研究結果

PMLとして登録された187例のうち、男が99例(53%)、女が88例(47%)とほぼ同等であった。発病年齢の平均(中央値)は61歳(63歳)であり、最年少は18歳、最年長は88歳での発病だった。PML発症者の性・年齢分布では、男女ともに60歳代にピークが認められた(図1)。

発病者の年次推移では、2021年が44例(24%)と最も多く、2018年の30例(16%)、2020年の27例(14%)がこれに続き、近年PMLの発症が増加傾向にあることが示唆された(図2)。各年のPML発症者数を同年における総人口(人口動態統計の分母で用いられる人口)で除して求めた罹患率(人口1000万人対年間)は、2016年以降増加傾向にあり、2021年の罹患率は3.58と、昨年の報告を上回った(図3)。

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23例(12%)で、北海道17例(9%)、千葉県・大阪府の12例(6%)、神奈川県11例(6%)がこれに続いた。

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170例(91%)と大半を占め、ほぼ確実例が11例(6%)、疑い例が6例(3%)だった。

脳生検が60例(32%)、剖検が10例(5%)に施行されており、全体のうち70例(37%)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68例(36%)と最も多く、膠原病が46例(25%)、固形癌が23例(12%)、HIV感染症が21例(11%)、人工透析が19例(10%)、固形臓器移植が16例(9%)と、免疫不全に関連する基礎疾患は多岐にわたっていた(図4)。血液疾患(68例)のうち、悪性リンパ腫が36例(血液疾患全体の53%)と半数以上を占め、次いで多発性骨髄腫が14例(21%)の割合が高かった。膠原病(46例)のうち、全身性エリテマトーデスが26例(57%)と半数以上を占めた。図4に示す疾患群以外に免疫不全を来すその他の疾患は28例(15%)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21%)を占めた。11例(6%)の患者において、免疫不全を来す特異的基礎疾患が特定されなかった。多発性硬化症を基礎疾患に持つ患者が12例(6%)登録されており、9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

2015年に新たに組織されたPMLサーベイランス委員会の事業で得られたデータベースを解析し、2016年12月から2023年1月までの期間に本邦で発症したPMLの疫学像を明らかにした。

本邦で1999年から2003年に行われた過去の疫学調査では52例のPML発病者が確認され、この時点におけるPMLの罹患率は0.9(人口1000万人対年間)だった。⁷⁾これに対し、本報告においてPML発病者が最も多かった2021年の罹患率は3.58(人口1000万人対年間)であり、この20年でPMLの罹患率が3倍以上にまで上昇したことが明らかとなった。ただし、PML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おり、実際の罹患率はもっと大きい可能性がある。今後も患者情報の収集を継続することによって(全国の臨床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感染症が全体の40%(52例中21例)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大きく減少した。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発症する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が収集し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慎重に議論し、診断判定を行っている。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)。このため本事業は、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、本研究事業が発足して間もないため、登録症例数がいまだ少なく、本邦全体の疫学像を正確に反映でき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る。ただし、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、以前と比較すると信頼性の高い結果が得られ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。データベースに登録された症例数が年々増加してきており、以前と比較して信頼度の高い結果（より正確なPMLの疫学像）が得られるようになりつつある。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。

(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ウイルス) *Clinical Neuroscience*. 38: 1251-1254. 2020.
- 3) Maillart E, Louapre C, Lubetzki C, Papeix C. Fingolimod to treat severe multiple sclerosis after natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a valid option? *Mult Scler*. 20: 505-509. 2014.
- 4) Calic Z, Cappelen-Smith C, Hodgkinson SJ, et al. reatment of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with intravenous immunoglobulin in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod after discontinuation of natalizumab. *J Clin Neurosci*. 22: 598-600. 2015.
- 5) Peaureaux D, Pignolet B, Biotti D, et al. Fingolimod treatment after natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy: three new

- cases. *Mult Scler*. 21: 671-672. 2015.
- 6) Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord*. 3: 419-430. 2014.
- 7) 岸田修二,黒田康夫,余郷嘉明,保井孝太郎,長嶋和郎,水澤英洋.進行性多巣性白質脳症の診断基準に基づいた全国疫学調査結果.厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 プリオン及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班 平成15年度研究報告書.227-232,2004

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表 (2022/04/01～2023/03/31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

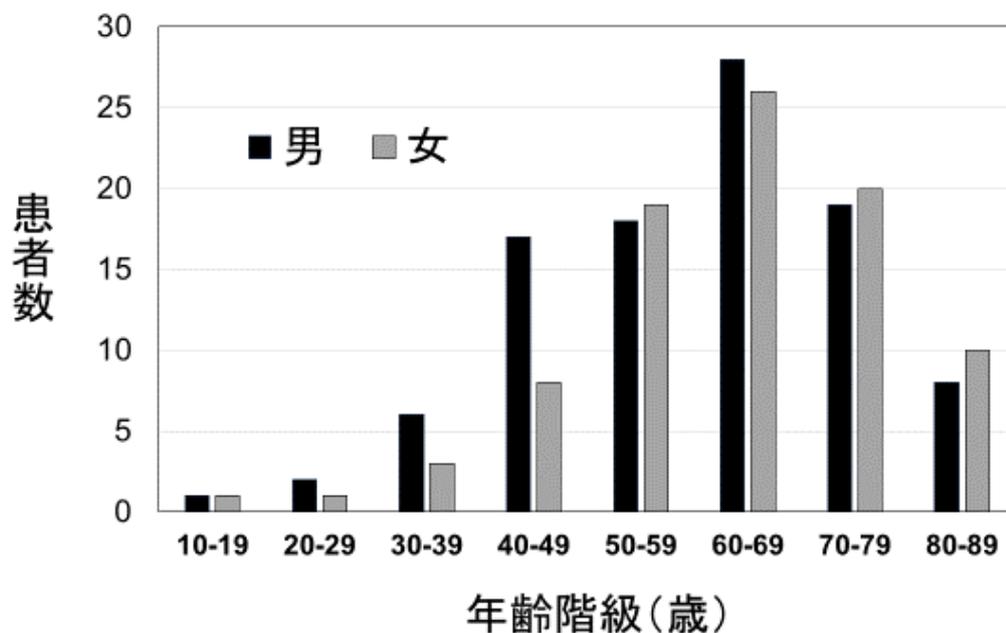
2. 実用新案登録

なし

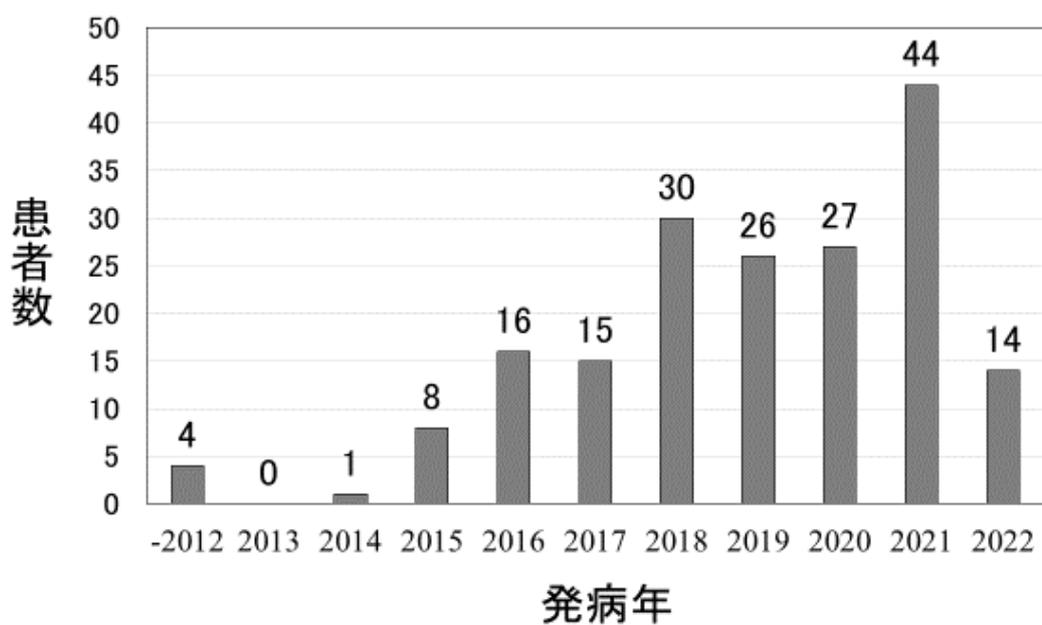
3. その他

なし

【図1】 PML発病者数の性・年齢分布 (N=187)



【図2】 PML発病者数の年次推移 (N=187)



※発病年不明=2例

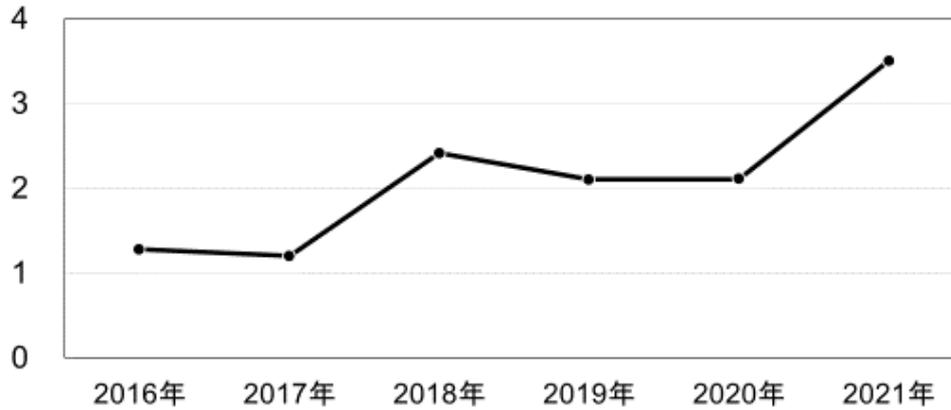
【図3】

PMLの罹患率

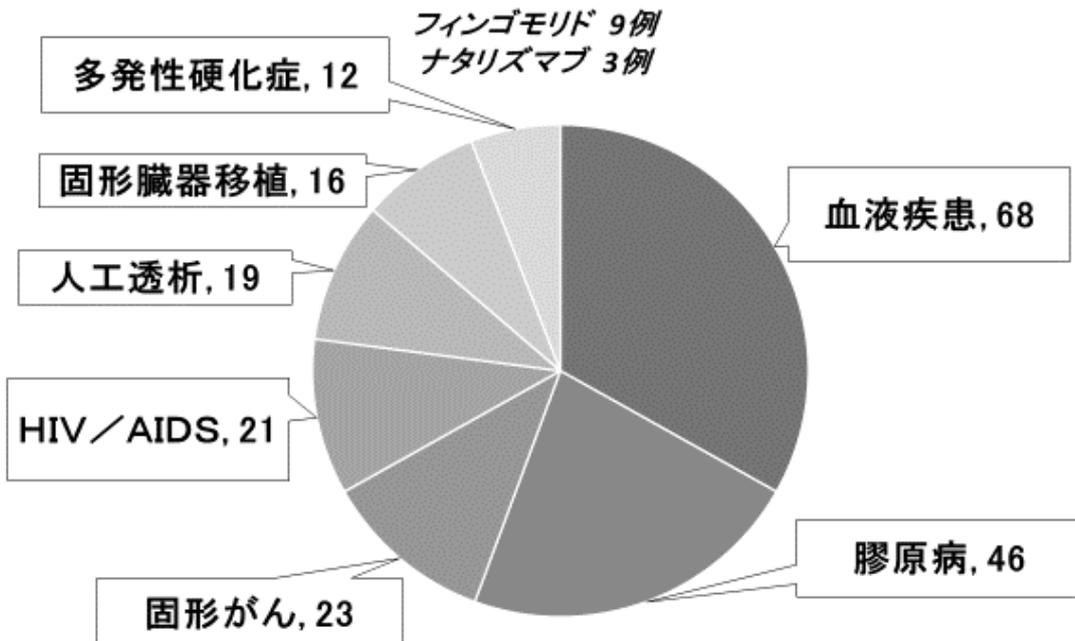
(N=187)

(/人口1,000万人/年)

	国内総人口	PML症例数	罹患率
2016年	125,020,252	16	1.28
2017年	124,648,471	15	1.20
2018年	124,218,285	30	2.42
2019年	123,731,176	26	2.10
2020年	123,398,962	27	2.19
2021年	122,780,487	44	3.58
2022年	—	14	—



【図4】 免疫不全に関連する背景疾患 (N=187)



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2022年12月末までに98例がPMLと確定された。2022年は14例の検索依頼があり、12例でPMLサーベイランスへの登録協力が得られ、7例でPMLと確定された。確定例の基礎疾患はリンパ腫3例、慢性関節リウマチ、腎移植後、およびサルコイドーシスの各1例で、明らかな基礎疾患を有しないものも1例あった。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査で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2022年12月末までの全173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173症例中、98例でPML確定に至った。2022年は14例の検索依頼があり、7例でPML確定となった。2022年の14例については、脳生検検体からの解析が13例、剖検検体からの解析が1例で、PML確定時の年齢は平均65.3歳であった。確定例の基礎疾患はリンパ腫3例、慢性関節リウマチ、腎移植後、およびサルコイドーシスの各1例で、明らかな基礎疾患を有しないものも1例あった。多発性硬化症でのナタリズマブあるいはフィンゴリモド使用症例は認めなかった。また脳の組織学的検索でPMLの確定に至った症例の中には、脳組織採取前の脳脊髄液からのリアルタイムPCR検索において、JCVゲノムが検出限界以下であったものも含まれていた。なお2022年

は、検索依頼14例中の12例でPMLサーベイランス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も考えられた。

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98例の確定となっている。今後も確度の高い病理学的解析を継続し、「PMLの診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学臨床調査」として情報を共有していくことが重要である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表（2022/04/01～2023/03/31発表）

1. 論文発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

[書籍](著者名は省略せずに全員記載)

該当なし

[雑誌] (著者名は省略せずに全員記載)

1) Nao Negishi, Ryotaro Ikeguchi, Hayato So, Masaki Kobayashi, Masayuki Nitta, Keita Masui, Kazuo Nakamichi, Kenta Takahashi, Hideki Ishida, Takakazu Kawamata, Noriyuki Shibata, Yuko Shimizu, Kazuo Kitagawa. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy that developed 21 years after renal transplantation: A case report. *Neuroimmunology Reports* 2:100113, 2022.

2. 学会発表

（発表者は省略せずに全員記載してください）

1) 増田優介, 銭谷怜史, 松田隼弥, 船田信頭, 枝川俊二, 三ツ矢幸一, 高橋健太, 鈴木忠樹, 中道一生, 三浦義治. 低IgM血症, 間質性肺炎, SLEを合併し, メフロキン, ミルタザピン, ヒドロキシクロロキンが有効であったPMLの1例. 第26回日本神経感染症学会総会・学術大会, 鹿児島, 10/14-15, 2022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。

PML 症例の MRI 所見スコア化診断の検討

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所
 研究協力者：森紘一郎（モリコウイチロウ）・東京都立駒込病院

研究要旨

PML の MRI 所見について陽性スコア項目 13 項目、陰性スコア項目 4 項目を作成し、サーベイランス症例においてスコア評価を行った。22 症例において検討した結果、テント上病変のみとテント下病変のみとで傾向がことなることから、病変の部位によって分類することが有用と考えられた

A. 研究目的

進行性多巣性脳症(PML)における MRI 画像の特徴を陽性スコアと陰性スコアにわけて抽出し、客観的な診断指標を作成する。

B. 研究方法

サーベイランス症例のレビューを行い、PMLと確定した症例のMRI画像から陽性所見及び陰性所見をスコアとして抽出し、それらについて新たなサーベイランス症例のMRI画像についてスコア評価を行った。

（倫理面への配慮）

画像は個人が特定できないように匿名化を行い、得られたスコアデータのみを解析に用いた。

C. 研究結果

スコア化により下記項目を抽出した。

陽性スコア項目

- 1)FLAIR高信号あり
- 2)T2WIすりガラス状高信号あり
- 3)T2WIgraduationあり
- 4)T1WI虫食い状低信号あり
- 5)T1WIgraduationあり
- 6)DWI辺縁高信号(rim and core sign)あり
- 7)大脳皮質下病変あり
- 8)白質側辺縁不明瞭あり
- 9)不整形あり
- 10)多発病変あり
- 11)左右非対称あり
- 12)経時的病変拡大あり
- 13)経時的病変融合あり

陰性スコア項目

- 1)ADC低下なし
- 2)mass effectなし
- 3)造影効果なし
- 4)浮腫なし

全17項目

全症例では、平均は15.5と高値であったがばらつきが大きい。テント下病変のみ症例を除くと、閾値15点で感度100%であった。テント下病変ではスコアが低値でばらつきあり、現行項目は不適と考えられた。テント上下の病変部位により、異なるスコア項目の設定が望ましい。

D. 考察

小脳スコア項目として下記を考案した。

陽性項目

- 1)歯状核or小脳脚病変あり
- 2)Crescent(三日月)サインあり
- 3)DWI高信号(rim and core sign)あり
- 4)不均一なT2WI高信号あり
- 5)不均一なT1WI低信号あり
- 6)左右非対称あり
- 7)経時的に拡大あり

陰性項目

- 1)浮腫なし
- 2)造影効果なし

今後小脳スコアの有用性を検討する予定であり、IRISにおけるスコア化項目についても検討を行いたい。

E. 結論

テント上病変とテント下病変では画像の特徴が異なるため、異なるスコア項目が必要と考えられた。テント上病変の場合ではスコア15点で感度、特異度ともに両項で、正診率が高いと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（2022/04/01～2023/03/31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

1) 発明の名称：
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

表(結果)

	全症例 (n=22)	テント 上のみ (n=13)	両方(n= 6)	テント 下のみ (n=3)
スコア 平均	15.5(mi n=15)	16.3(mi n=15)	16.0(mi n=15)	11.3(mi n=5)

PML 回復患者の認知機能変化と画像変化の比較

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
研究協力者：山田正仁 九段坂病院内科（脳神経内科）

研究要旨

PML 回復期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ほとんどみられない。そこで、背景に脳疾患がない PML 回復患者の長期画像変化と認知機能の変化の関係を解析することで、PML 病変の治癒過程を明らかにすることを目的とし、東京医科歯科大学病院における PML 症例で、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 1 症例の MRI 画像と認知機能検査を比較検討した。その結果、失語症が改善した 2 年後から 5 年後にかけて、大脳白質の萎縮が 1.2%/年の速度で緩徐に進行したが、発症から 2 年目と 5 年目に行った WMS-R、SDMT、PASAT では、言語性記憶が 99→109、視覚性記憶が 87→108、遅延再生が 103→109、SMDT 達成率が 56.4%→65.4%、PASAT2 秒が正答率 85.0%→98.3%、PASAT1 秒が 58.3%→70.0%と、全ての項目において改善がみられ、特に視覚性記憶と注意障害の回復が顕著であった。以上より、PML の治癒過程早期において、T2 高信号病変が縮小後に、病変周囲の大脳白質は 1.2%/年の速度で萎縮する一方で、運動麻痺や認知機能は改善する例があることが明らかとなった。

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。我々は、PML 治癒症例において脳萎縮が進行することを報告したが、PML 回復例に見られる脳萎縮が症例の認知機能への影響についてはこれまで報告がない。

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と認知機能の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 症例のうち、経時的な MRI 画像と認知機能検査を行った 1 症例の経過を解析した。

認知機能検査は病初期に見られていた失語症が回復した 2 年後と 5 年後に施行した。

評価には以下の認知機能バッテリーを使用した。

MMSE

WMS-R

SDMT

PASAT

（倫理面への配慮）

東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会の承認を受け、各症例の個人情報情報は削除し、匿名化して解析を行った。

C. 研究結果

PML の治癒後、白質主体の脳萎縮が進行した。一方、発症時に見られていた、運動機能障害、言語機能障害、認知機能障害については徐々に改善した。1 症例のみであるが、認知機能の回復については、まず、言語機能の回復が見られ、続いて、言語性の記憶、次に視覚性の記憶、最後に情報処理速度、配分性注意障害、選択性注意障害が回復し、発症から 5 年後に全ての指標で正常化した。

D. 考察

左前頭葉から頭頂葉の広範囲な PML 病変による障害に関しては、PML が治療した後に、大脳白質は緩徐に萎縮する一方で、運動機能、言語機能、認知機能は徐々に回復した。認知機能は、失語が回復した後に、初期に言語性記憶、続いて視覚性記憶や情報処理速度や注意障害の順で回復することが推測される。

E. 結論

PML 回復症例において、PML 治癒後に大脳白質の萎縮は進行するが、脳の高次機能は回復しうることが確認された。

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表（2022/04/01～2023/03/31 発表）

1. 論文発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 小野 大介、三條 伸夫. 脳炎と脳症 update. COVID-19 神経合併症(1). *Brain and Nerve* 74, 845-851, 2022.
2. 岩瀬 遼、三條 伸夫. 脳表へモジデリン沈着症：早期診断・早期治療の重要性. *日本脳ドック学会報* 第15号 特集：脳・脊髄の出血性病変
3. Taiki Matsubayashi, Nobuo Sanjo. Systematic Review of Clinical and Pathophysiological Features of Genetic Creutzfeldt–Jakob Disease Caused by a Val-to-Ile Mutation at Codon 180 in the Prion Protein Gene. *International Journal of Molecular Science* 23, 15172, 2022
4. 松林 泰毅、三條 伸夫. プリオン病の病態と診断overview. 特集：プリオン病. *脳神経内科* 97(4), 409-417, 2022
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* 13, 99-101, 2022
6. Satoshi Zeniya, Nobuo Sanjo, Hiroya Kuwahara, Kinya Ishikawa, Miwa Higashi, Akiko Matsunaga, Makoto Yoneda, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota. A case of spinocerebellar ataxia type 31 exacerbated by anti-amino terminal of alpha-enolase autoantibodies. *Internal Medicine* 61(18), 2793-2796, 2022
7. 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
8. 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* 150, 90-98, 2022.
9. Koki Kosami, Ryusuke Ae, Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Tadashi Tsukamoto, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa, Yosikazu Nakamura. Methionine homozygosity for PRNP polymorphism and susceptibility to human prion diseases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 93, 779-784, 2022.
10. Taiki Matsubayashi, Miho Akaza, Yuichi Hayashi, Tsuyoshi Hamaguchi, Katsuya Satoh, Koki Kosami, Ryusuke Ae, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Takayoshi Shimohata, Takanori Yokota, Nobuo Sanjo. Specific electroencephalogram features in the very early phases of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Journal of the Neurological Sciences* 437, 120265, 2022
11. Toshitaka Yoshii, Takashi Hirai, Satoru Egawa, Motonori Hashimoto, Yu Matsukura, Hiroyuki Inose, Nobuo Sanjo, Takanori Yokota, Atsushi Okawa. Dural dissection with ventral spinal fluid filled collection in superficial siderosis: Insights to the pathology from anterior-approached surgical cases. *Frontiers in Neurology* 13, 919280, 2022.
12. Hiroaki Yokote, Yusei Miyazaki, Shuta Toru, Yoichiro Nishida, Takaaki Hattori, Masaaki Niino, Nobuo Sanjo, Takanori Yokota. High-efficacy therapy reduces subcortical grey matter volume loss in Japanese patients with relapse-onset

multiple sclerosis: a 2-year cohort study, *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 67, 104077, 2022

13. Hiroshi Matsuda, Kyoji Okita, Yumiko Motoi, Toshiki Mizuno, Manabu Ikeda, Nobuo Sanjo, Koji Murakami, Taiki Kambe, Toshiki Takayama, Kei Yamada, Takashi Suehiro, Keiko Matsunaga, Takanori Yokota, Ukihide Tateishi, Yoko Shigemoto, Yukio Kimura, Emiko Chiba, Hisateru Tachimori, Yuichi Kimura, Noriko Sato. Clinical impact of amyloid PET using 18F-florbetapir in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer's disease: a multicenter study. *Annals of Nuclear Medicine* 36, 1039-1049, 2022.
14. 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. Health related quality of life in Japanese patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 270, 1011-1018, 2023
15. Akiko Amano, Nobuo Sanjo, Wataru Araki, Yasutaka Anraku, Makoto Nakakido, Etsuro Matsubara, Takami Tomiyama, Tetsuya Nagata, Kouhei Tsumoto, Kazunori Kataoka, Takanori Yokota. Peripheral administration of nanomicelle-encapsulated anti-A β oligomer fragment antibody reduces various toxic A β species in the brain. *Journal of Nanobiotechnology* 21, 36, 2023
<https://doi.org/10.1186/s12951-023-01772-y>

〈書籍〉著者名: 論文題名. In: 編集者名. 書籍名. 出版社, 発行地, 西暦発行年: 頁.

1. 三條伸夫. 真菌性髄膜炎. 今日の治療指針 2023年版—私はこう治療している. 2023, pp93-6-937
2. 学会発表
(発表者は省略せずに全員記載してください)
1)発表者名. 学会名, 発表地, 発表月日, 発表年.

1. Nobuo Sanjo, Akiko Amano, Yasutaka Anraku, Makoto Nakakido, Etsuro Matsubara, Wataru Araki, Tetsuya Nagata, Kazunori Kataoka, Kouhei Tsumoto, Yoichiro Nishida, Takanori Yokota. An efficacy of nanomicelle-encapsulated anti-amyloid β oligomer fragment antibody on AD pathology. 第 63 回日本神経学会学術大会(英語口演). 東京, 5 月 21 日, 2022 年
2. 新野 正明, 福元 尚子, 奥野 龍禎, 三條 伸夫, 深浦 彦彰, 森 雅裕, 大橋 高志, 竹内 英之, 清水 優子, 藤盛 寿一, 河内 泉, 吉良 潤一, 高橋 恵里, 宮崎 雄生, 三船 恒裕. 日本人多発性硬化症患者における認知機能と QOL, 疲労, 抑うつとの相関. 第 63 回日本神経学会学術大会(口演). 東京, 5 月 21 日, 2022 年
3. 内山由美子, 三條伸夫, 山田正仁. 整形外科を受診する脳神経内科的疾患の検討. 第 63 回日本神経学会学術大会(ポスター). 東京, 5 月 20 日, 2022 年
4. 三條伸夫、平井名子、内山由美子、平井叶実、横田隆徳、山田正仁. WMS-R 視覚記憶の認知症転化リスクの前向き検討. 第 22 回日本早期認知症学会学術集会 (口演). 徳島、9 月 17 日, 2022 年
5. 松林泰毅、赤座実穂、林祐一、浜口毅、佐藤克也、北本哲之、山田正仁、下畑享良、横田隆徳、三條伸夫. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の早期脳波上の正中矢状面の高振幅鋭波、lateralized periodic discharges の早期診断への影響. 第 26 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 鹿児島, 10 月 15 日, 2022 年
6. 小野大介, 三條伸夫, 横田隆徳. PML 回復患者の長期画像変化. 第 26 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 鹿児島, 10 月 14 日, 2022 年

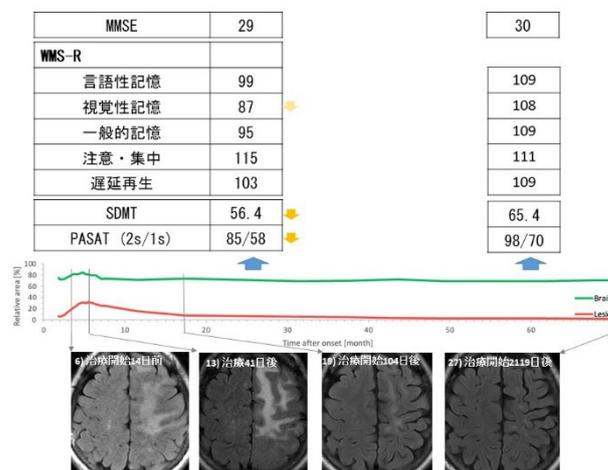
7. 三條伸夫, 小池竜司, 横田隆徳. 劇症型抗リン脂質症候群を合併した重症筋無力症に対するエクリズマブによる治療. 第34回日本神経免疫学会学術集会. 長崎, 10月20日, 2022年
8. 新野 正明, 福元 尚子, 奥野 龍禎, 三條 伸夫, 深浦 彦彰, 森 雅裕, 大橋 高志, 竹内 英之, 清水 優子, 藤盛 寿一, 河内 泉, 吉良 潤一, 高橋 恵里, 宮崎 雄生, 三船 恒裕. 日本人多発性硬化症患者における健康関連 quality of life の検討. 第34回日本神経免疫学会学術集会. 長崎, 10月21日, 2022年
9. 岩瀬遼, 三條伸夫, 能勢裕里江, 叶内匡, 横田隆徳. 硬膜瘻孔閉鎖術後の脳表へ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40回日本神経治療学会学術集会. 福島, 11月4日, 2022年
10. 雑賀玲子, 塚本 忠, 高尾昌樹, 山田正仁, 阿江竜介, 濱口 毅, 三條伸夫, 北本哲之, 佐藤克也, 桑田一夫, 水澤英洋, JACOP 運営委員会, プリオン病サーベイランス委員会. V180I 変異による遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の自然歴. 第41回日本認知症学会学術集会・第37回日本老年精神医学会. 東京, 11月25日, 2022年
11. 三條伸夫. 脳波検査の視点からのプリオン病早期診断. 第41回日本認知症学会学術集会, 第37回日本老年精神医学会 シンポジウム

39: プリオン病 再考 早期診断の視点から. 東京, 11月26日, 2022年

12. 三條伸夫. COVID-19 の認知機能への影響と画像上の変化. 第41回日本認知症学会学術集会, 第37回日本老年精神医学会 シンポジウム 12: COVID-19 は認知症の新たな危険因子か? 東京, 11月26日, 2022年
13. 河合ほなみ, 小野大介, 八木洋輔, 西田陽一郎, 叶内 匡, 三條伸夫, 横田隆徳. 亜急性に進行する経静脈的免疫グロブリン療法に反応性の伝導遅延を伴わないニューロパチーを呈した88歳女性例. 第243回日本神経学会関東・甲信越地方会. 東京, 12月3日, 2022年

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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



薬剤関連 PML について

研究分担者：王子 聡・埼玉医科大学総合医療センター脳神経内科

研究要旨：

進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)のうち、多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)に対する疾患修飾薬(Disease modifying drugs: DMD)を含む薬剤関連 PML について新たな知見を見出すことを目的とする。PML 症例について症例蓄積、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た。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)のうち、多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)に対する疾患修飾薬(Disease modifying drugs: DMD)を含む薬剤関連 PML について新たな知見を見出すことを目的とする。

B. 研究方法

PML 症例について症例蓄積、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する。そのうち国内発症・疑いを含む PML 症例について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 PML サーベイランス委員会において提示される症例の臨床像について共有する。

（倫理面への配慮） 該当なし

C. 研究結果

PML 症例について症例蓄積、文献レビューを行いながら、国内発症・疑いを含む PML 症例について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 PML サーベイランス委員会において提示された PML 例の臨床像について共有した。

D. 考察

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ことを目標とする。

E. 結論

薬剤関連 PML について新たな知見を見出すことを目的として、PML 症例報告、文献レビューを行い、さらにサーベイランス委員会において症例蓄積、臨床像の共有を行った。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表（2022/04/01～2023/03/31発表）

1. 論文発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

[書籍] 該当なし

[雑誌] 該当なし

2. 学会発表

（発表者は省略せずに全員記載してください）
 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

フィンゴリモド関連 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

2022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 PML1 症例の詳細な情報を収集するため主治医よりメールでのデータ収集を行った。40歳発症と若くして発症しているが多発性硬化症罹病期間は15年以上、EDSS(The Kurtzke Expanded Disability Status Scale) 9.0と重症患者であった。2年以上の長期フィンゴリモド服用例であり末梢血リンパ球数の異常低値を認めなかったことは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または主治医と電子メールでのやりとりを通じて、臨床調査票にはない多発性硬化症の詳細な臨床情報やリンパ球数の変動などを調べた。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

2022年にサーベランス委員会で確定された本邦8例目のフィンゴリモド関連 PML 症例の詳細データの取得を行なった。多発性硬化症（MS）の罹病期間は15年以上であり、EDSS 9.0と重症例であったが再発寛解型であった。フィンゴリモド投与期間は8年であった。髄液検査は正常であった。経過で PML-IRIS を認めた。

D. 考察

本邦のフィンゴリモド関連 PML 症例は2022年12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8例目は、MSのタイプ及び年齢が既報のリスク因子と異なり特徴的であった。PML症状は既報と同様であり、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8例目では経過中 PML-IRIS を認めた。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はほぼ同様であったが、発症年齢が若く再発寛解型であった。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（2022/04/01～2023/03/31発表）

1. 論文発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

[書籍]なし

[雑誌]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

1)発明の名称：

出願人：

発明者：

出願番号（出願年月日）

公開番号（公開年月日）

特許番号（登録年月日）

（R4年度中の取得、出願等で、研究分担者ご自身が発明者に掲載されているもの）

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

研究要旨

多発性硬化症（MS）の病態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）が増加している。とりわけ本邦では、フィンゴリモド（FTY）やナタリズマブ（NAT）の使用によるPML発症例が増加している。FTY使用下のPMLについては、その対応策について昨年度提言を行ったところである。NAT使用下のPMLについては、先行してNATが承認された欧米を中心に急速に広がりつつある、投与間隔の延長（extended-interval dosing; EID）などの新たなPML対応策について、本邦処方医が認識しているか、その実態を昨年度末にアンケート調査を行ったが、本年度実施したその解析において、本邦処方医の多くはEIDを認識し、あるいはすでに取り入れていることが確認された。

A. 研究目的

本邦においてMSの病態修飾薬使用によって惹起される、PMLの実態を調査し、本邦における同症予防において必要な追加対策案を検討し提示する。

B. 研究方法

本邦ではMSに対するFTYやNAT治療に合併するPML確定症例が少なくともそれぞれ9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。加えて、処方医の意識調査などを必要に応じて実施する。

（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、オプトアウト、あるいは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した。

C. 研究結果

国内において、FTYは推定7,112人のMS症例が曝露され、このうち9名のPMLが生じていることが確認された。NATは同1,813人が曝露され、5名のPMLが生じていることが確認された。これら以外のMSの病態修飾薬によるPML発症例は覚知されなかったが、国外においてはシボニモドによるPML事例が生じていることが確認された。

NATはその投与間隔を4週間（添付文書上の規定）から6～7週間に延長するEIDを採択すると、PMLリスクが約9割減ずる可能性が示唆されている。他方、EIDによりMSの増悪は生じ難いことも確認されており、事実上欧米ではEIDが標準的な治療となっている。しかしながらこの投与法は添付文書上の使用

方法とは異なるため、本邦処方医が十分に認識していない可能性が考えられた。このため、NAT製造発売元の協力を得て、処方実績のある全国252の医療機関の診療科責任者宛にアンケート調査を送付した（2022年2～3月）。有効回答は158施設（62.7%）より得られ、そのうち81%の施設においてEIDが認識されている（61%はすでにEIDを実施している、20%は実践していない）ことが確認された。

D. 考察

FTYによるPMLについては、昨年度その対応策に関する提言を行ったものであるが、これを維持する。NATについては、アンケート調査によりEIDなどの予防策は浸透しているため、これを実践しつつ、PMLの発症に備えて、アクティブサーベイランスを実施するほかはないと考えられる。シボニモドは我が国では欧米より遅れて発売された経緯があるが、すでに推定720名が曝露されているため、PML発症について十分な警戒が必要である。

E. 結論

PMLのアクティブサーベイランス（定期的なMRI撮影とPML初期病変の覚知）の普及および実践が重要である。NATのEIDなどの新たなPML対応策はすでに本邦処方医で概ね周知されていると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表（2022/04/01～2023/03/31発表）

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

1) 中原仁, 高橋和也, 三浦義治, 高尾昌樹. 日本神経治療学会, 福島, 2022年11月3日.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし。