

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

孤発性、遺伝性および硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の発症関連因子と臨床病態に関する研究

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：島 綾乃	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究協力者：坂井健二	上越総合病院神経内科
研究分担者：濱口 毅	金沢医科大学脳神経内科
研究協力者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（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：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究科保健科学分野
研究協力者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター

研究要旨

[目的] Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の発症関連因子および臨床病態について以下の3点を解明することを目的とした：(1) 孤発性 CJD (sCJD) における MRI DWI 高信号と病理学的所見との関連、(2) プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子 V180I 変異を持つ遺伝性 CJD (V180I gCJD) における性差と PrP 遺伝子多型の影響、(3) 硬膜移植後 CJD (dCJD) のプラーク (P) 型及び非プラーク (NP) 型の発症関連因子。

[方法] (1) sCJD 2 例の頭部 MRI（死亡前日または当日に撮像）について DWI 高信号部位の脳病理所見を検討した。(2) プリオン病サーベイランスに登録された V180I gCJD 461 例の発症年齢、性、PrP 遺伝子多型等について sCJD 例を対照として比較した。(3) プリオン病サーベイランスに登録された dCJD 93 例 (病理分類 33 例) を対象に、性差、硬膜移植暦年・年齢、dCJD 発症暦年・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] (1) sCJD 2 例において DWI 高信号部位と高信号でない部位について空胞面積率と GFAP で染色される面積、CD68 で染色される面積に有意差を認めなかった。(2) sCJD と比較し、V180I gCJD では女性が有意に多く、無動性無言あるいは無動性無言を認めず死亡するまでの罹病期間は、女性が有意に長かった。sCJD と比較し V180I gCJD では PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Val である頻度が有意に高かった。PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Met の女性の発症時年齢が最も高く、PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Val の女性の罹病期間が最も長かった。(3) 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](1) 今後、sCJD の MRI DWI 高信号と脳病理所見との関連を解明するためには DWI 高信号を定量的に評価する必要がある。(2) V180I 変異遺伝性 CJD では、女性であり PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Val であることが発症のリスクである可能性があり、さらに性差や PrP コドン 129 多型は発症年齢や罹病期間に影響した。(3) コドン 129/219 多型ヘテロ接合体は dCJD 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

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の発症関連因子および臨床病態について以下の(1)~(3)を解明することを目的とした。

(1) 孤発性 CJD (sCJD) における MRI 拡散強調画像 (DWI) 高信号と病理学的所見との関連：

死亡前日または当日に頭部 MRI を撮影し得た sCJD の 2 症例について、DWI 高信号と病理学的定量的評価所見との関連を検討した。

(2) プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子 V180I 変異を持つ遺伝性 CJD (V180I gCJD) における性差と PrP 遺伝子多型の影響：V180I gCJD はわが国で最も頻

度の高い遺伝性 CJD である。V180I gCJD は女性に多く、孤発性 CJD と比較して高齢発症で、緩徐に進行する。V180I 変異遺伝性 CJD の発症や症状に対する PrP 遺伝子多型と性差の影響について検討した。

(3) 硬膜移植後 CJD (dCJD) のプラーク (P) 型及び非プラーク (NP) 型の発症関連因子：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。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。

(1)~(3)の研究は「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

(1) sCJD における MRI DWI 高信号と病理学的所見との関連：症例 1 は死亡時 71 歳女性。全経過 11 ヶ月で、神経病理学的に MM1+2 型と診断した。死亡前日に撮影された頭部 MRI の DWI では、両側前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、基底核で高信号を認めた。症例 2 は死亡時 78 歳男性。全経過 7 ヶ月で神経病理学的に MM1 型と診断した。死亡当日の頭部 MRI の DWI では両側頭頂葉、側頭葉、基底核で高信号を認めた。症例 1、2 ともに PrP 遺伝子に変異はなく、コドン 129 多型は Met/Met、コドン 219 多型は Glu/Glu であった。大脳皮質の各部位について、視覚的に DWI 信号強度が高信号である部位と高信号でない部位に分類した。病理学的な評価について、染色した大脳皮質の切片を対物 40 倍で撮影し、画像解析ソフト (WinROOF) を用いて、空胞の面積率 (空胞の面積/全体の面積)、GFAP で染色される面積 (μm^2)、CD68 で染色される面積 (μm^2) を計測した。DWI 高信号であった部位と DWI 高信号ではなかった部位において、Mann-Whitney の U 検定を用いて検定した。

(2) V180I gCJD における性差と PrP 遺伝子多型の影響：プリオン病サーベイランス委員会が確実例あるいはほぼ確実例と判定された V180I 変異遺伝性 CJD 461 例を対象とした。性別、発症時年齢、無動性無言あるいは無動性無言を認めず死亡するまでの期間 (罹病期間)、臨床症状、検査所見について解析を行った。また、プリオン蛋白遺伝子に変異を認めず確実例あるいはほぼ確実例と判定された孤発性 CJD (sCJD) 1807 例との比較を行った。

(3) dCJD の P 型及び NP 型の発症関連因子：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。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

(1) sCJD における MRI DWI 高信号と病理学的所見との関連：症例 1 (MM1+2 型 sCJD)：DWI 高信号部位 (上前頭回、中前頭回、中側頭回、下後頭回、角回、下側頭回) と高信号でない部位 (中心前回、帯状回、上側頭回、舌状回) について、空胞面積率と GFAP で染色される面積、CD68 で染色される面積を計測したところ、有意差を認めなかった。

症例 2 (MM1 型 sCJD)：DWI 高信号部位 (中心前回、中心後回、角回、中側頭回、全側頭回、帯状回前部、島皮質) と高信号でない部位 (上前頭回、中前頭回、舌状回) について、空胞面積率と GFAP で染色される面積、CD68 で染色される面積を比較したところ、有意差を認めなかった。

(2) V180I gCJD における性差と PrP 遺伝子多型の影響：V180I gCJD 461 例は男性 158 例、女性 303 例であり、sCJD 例と比較し女性が有意に多かった ($p < 0.0001$)。発症時年齢 (平均±標準偏差) は、男性が 77.9±7.7 歳、女性が 79.3±6.5 歳で、男女間で有意な差を認めなかった。無動性無言あるいは無動性無言を認めず死亡するまでの罹病期間 (平均±標準偏差) は、男性が 14.5±14.3 ヶ月、女性が 21.2±21.5 ヶ月であり、女性が有意に長かった ($p < 0.0001$)。

V180I gCJD の PrP 遺伝子コドン 129 多型 Met/Met は 349 例、Met/Val は 108 例で、コドン 219 多型は全例が Glu/Glu であった。sCJD と比較し、V180I gCJD では PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Val である頻度が有意に高かった

($p < 0.0001$)。発症時年齢、罹病期間については、Met/Met 群と Met/Val 群の間に有意差はなかった。PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Val の症例のうち、V180I 変異がコドン 129Met のアレルにあることが判明している症例は 79 例、Val のアレルにあることが判明している症例は 4 例であり、V180I-129Met 群と V180I-129Val 群の間に発症年齢、罹病期間、症状の差はみられなかった。

PrP 遺伝子コドン 129 多型が Met/Met の男性 (MM-M) は 112 例、女性 (MM-F) は 236 例、

Met/Valの男性(MV-M)は44例、女性(MV-F)は63例であった。各群の発症時年齢(平均±標準偏差)は、MM-M 77.6±8.0歳、MM-F 80.0±6.2歳、MV-M 78.6±7.3歳、MV-F 77.1±7.0歳であり、4群間で有意差を認めた($p=0.003$)。罹病期間(平均±標準偏差)はMM-M 14.3±14.3ヶ月、MM-F 19.1±18.8ヶ月、MV-M 15.2±14.4ヶ月、MV-F 30.4±28.7ヶ月であり、4群間で有意な差を認めた($p<0.0001$)。臨床症候では、錐体路徴候はMM-M 37.4%、MM-F 52.7%、MV-M 42.9%、MV-F 33.9%の症例で認め、4群間で有意な差を認めた($p=0.012$)。ミオクローヌス、認知症、小脳症状、錐体外路徴候、視覚症状、精神症状、無動性無言では有意差を認めなかった。検査所見では、周期性同期性放電の出現率、脳脊髄液の14-3-3蛋白や総タウ陽性率、RT-QuICの陽性率、頭部MRI高信号の出現率に有意差を認めなかった。

(3) dCJDのP型及びNP型の発症関連因子：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219 Glu/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

(1) sCJDにおけるMRI DWI高信号と病理学的所見との関連：頭部MRIでDWI高信号、ADC低信号となる状態は、10 μm 程度の水分子の動きが制限されている状態とされており、細胞体、軸索、髄鞘の浮腫から成る細胞性浮腫や高細胞密度、高粘調度の状態に関連するとされている。プリオン病では最初にシナプスへのPrP^{Sc}の蓄積が生じ、その後ニューロピルに海綿状変化が出現する。そして反応性アストロサイトの活性化とグリオシスが生じ、神経細胞脱落、海綿状態が生じていくとされている。これらの病理学的変化が複合的に関与し、DWI高信号が生じる可能性が考えられる。今回検討した空胞の面積率は、海綿状変化に伴う空胞と海綿状態としての空胞が混在している可能性があり、それらを別々にDWI所見と比較検討する必要があると考えられる。

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

(2) V180I gCJDにおける性差とPrP遺伝子多型の影響：V180I gCJDは女性に多く、sCJDと比較しても女性が有意に多かった。わが国では、sCJDやdCJD、遺伝性プリオン病の患者は男性よりも女性で多いと報告されている。プリオン病の発症に性差がみられる明確な理由は不明である。

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

(3) dCJDのP型及びNP型の発症関連因子：Kobayashi, Kitamotoらによる一連の実験的研究により、V2プリオン株が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。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、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可能性がある。

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

(1) sCJDにおけるMRI DWI高信号と病理学的所見との関連：sCJD 大脳皮質のMRI DWI高信号は空胞の程度やグリオシスの状態、浸潤している貪食細胞の量とは関連しなかった。DWI高信号を定量評価して検討する必要がある。

(2) V180I gCJDにおける性差とPrP遺伝子多型の影響：V180I gCJDでは「女性」および「PrP遺伝子コドン129多型Met/Val」が発症リスクである可能性がある。

(3) dCJDのP型及びNP型の発症関連因子：PrP遺伝子コドン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。

F. 研究発表

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.
- 1) Yamada M, Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging evidence for novel pathophysiology and pathogenesis. In: Lee SH ed. *Stroke Revisited: Pathophysiology of Stroke*. Springer, Singapore, pp81-94, 2020.
- 2) 山田正仁. 進行性多巣性白質脳症. In: 永井良三・編. 今日の日誌第8版. 医学書院. 東京, pp582-584, 2020.
- 3) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 遅発性ウイルス感染症. In: 園生雅弘, 北川一夫, 青木正志・編. 脳神経疾患最新の治療. 2021-2023. 南江堂, 東京, pp131-135, 2021.
- 4) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. In: 山田正仁・編. 認知症診療実践ハンドブック. 改訂2版. 中外医学社, 東京, pp 384-393, 2021.

- 5) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 鈴木則宏編. 最新ガイドラインに基づく神経疾患診療指針 2021-2022. 総合医学社, 東京, pp442-445, 2021.
- 6) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 技術情報協会編. 創薬研究者・アカデミア研究者が知っておくべき最新の免疫学とその応用技術. 技術情報協会, 東京, pp184-188, 2021.
- 7) 濱口 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.
- 8) 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-'23. 総合医学社. 東京, 335-340, 2022.

[雑誌](著者名は省略せずに全員記載)

)著者名. 題名. 雑誌名 巻:頁-頁, 発行年.

- 1) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis* 26:1140-1146, 2020.
- 2) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 91:1158-1165, 2020.
- 3) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N. Focal sharp waves are a specific early-stage marker of the MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 14:207-213, 2020.
- 4) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 418:117094, 2020.
- 5) Usui Y, Nakano H, Komatsu J, Nakamichi K, Saijo M, Takano S, Kamiya K-I, Hamaguchi T, Yamada M. Progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with lenalidomide and elotuzumab for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 61:2234-2237, 2020.
- 6) Hamaguchi T, Kim JH, Hasegawa A, Goto R, Sakai K, Ono K, Itoh Y, Yamada M. Exogenous A β seeds induce A β depositions in the blood vessels rather than the brain parenchyma, independently of A β strain-specific information. *Acta Neuropathol Commun*, 9:151, 2021.

- 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Transmission of cerebral β -amyloidosis among individuals. *Neurochem Res* 47:2469-2477, 2022.
 - 11) 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.
 - 12) 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 macrophages/monocytes contribute to hyperintense brain signals on Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 47:120612, 2023.
 - 13) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 日本医事新報 5010:44, 2020.
 - 14) 濱口 毅, 山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. 薬局 (増刊号: 病気とくすり 2020 基礎と実践 Expert's Guide), 72:199-203, 2021.
 - 15) 村松大輝, 濱口 毅, 山田正仁. Creutzfeldt-Jakob病. 精神科 38:536-542, 2021.
 - 16) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 医学のあゆみ 277:135-140, 2021.
 - 17) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の伝播予防と治療法開発の展望. 神経治療 38:1-6, 2021.
 - 18) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病による認知症. 精神科治療学 36:234-235, 2021.
 - 19) 濱口 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.
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) Yamada M. Transmission of A β pathology leading to early-onset cerebral amyloid angiopathy in humans. 2nd AAT-AD/PD Focus Meeting 2020, Vienna (WEB), April 2-5, 2020.
 - 2) Yamada M. Legend Lecture. Human-to-human transmission of prion and prion-like proteins: A β is preferentially transmitted as cerebral amyloid angiopathy. Asian Pacific Prion Symposium (APPS) 2021, Sapporo (WEB), November 7, 2021.
 - 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. Prion 2022, Gottingen, Germany, September 13-16, 2022.
 - 4) 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.
 - 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
 - 9) 碓井雄太, 中野博人, 小松潤史, 疋島貞雄, 柏原健伸, 尾崎太郎, 島 綾乃, 柴田修太郎, 進藤桂子, 高橋良一, 池田篤平, 森永章義, 能登大介, 高橋和也, 野崎一朗, 坂井健二, 濱口毅, 岩佐和夫, 小野賢二郎, 山田正仁. 孤発性 CJD 患者における脳波と年齢についての検討. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
 - 10) 濱口 毅, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 坂井健二, 高尾昌樹, 村山繁雄, 岩崎靖, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. Clinical features and new diagnostic criteria of MM2C type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.

- 11) Hamaguchi T, Yamada M. Evidence of A β propagation in human and animal models. 第 61 回日本神経病理学会総会学術研究会, 金沢 (WEB), 10.12-14, 2020.
- 12) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の伝播予防と治療法開発の展望. 第 38 回日本神経治療学会学術集会, 東京 (WEB), 10.28-30, 2020.
- 13) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の分類と臨床診断. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋 (現地・WEB), 11.26-28, 2020.
- 14) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋 (現地・WEB), 11.26-28, 2020.
- 15) 山田正仁. アミロイド β 蛋白質のプリオン様伝播. 第 35 回日本老年精神医学会, 鳥取 (WEB), 12.20-22, 2020.
- 16) 山田正仁. 副大会長講演・Transmission of prion and prion-like proteins in humans: an emerging concept of “acquired CAA”. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都 (現地・WEB), 5.19-22, 2021
- 17) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病非典型例の診断とバイオマーカー. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都 (現地・WEB), 5.19-22, 2021.
- 18) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病と類縁疾患: アルツハイマー病も伝播するか?. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都 (現地・WEB), 5.19-22, 2021.
- 19) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都 (現地・WEB), 5.19-22, 2021.
- 20) 坂井健二, 濱口 毅, 山田正仁. アルツハイマー病やパーキンソン病の感染予防. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都 (現地・WEB), 5.19-22, 2021.
- 21) 村松大輝, 濱口 毅, 篠原もえ子, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都 (現地・WEB), 5.19-22, 2021.
- 22) 濱口 毅, 山田正仁. Acquired CAA (病態、概念). 第 30 回日本脳ドック学会総会, 伊勢 (現地・WEB), 6.25-26, 2021.
- 23) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の up to date. 第 25 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 愛知 (WEB), 10.1-2, 2021.
- 24) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. プリオン病の性別と発症年齢についての検討. 第 25 回日本神経感染症学会学術大会, 愛知 (現地・WEB), 10.1-2, 2021.
- 25) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 小野賢二郎, 山田正仁. プリオン病罹患率の性差についての検討. 第 40 回日本認知症学会, 東京 (現地・WEB), 11.26-28, 2021.
- 26) 濱口毅, 山田正仁. シンポジウム S3 脳アミロイド血管症(CAA)up to date・Acquired CAA (病態、概念). 第 30 回日本脳ドック学会総会, 伊勢, 6.25-26, 2021
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.

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

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

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

研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター・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：阿部康二	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学
研究協力者：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：崎山快夫	自治医科大学 総合医学第1講座
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今期(2021年4月～2023年3月)も順調に進捗し、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旨と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21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開始した。

A. 研究目的

サーベイランス調査研究と自然歴調査との連携を継続する。サーベイランス、自然歴調査で用いられる書類(同意書を含む)のさらなる電子化を進め、クラウドデータベースを活用し、ペーパーレスでのサーベイランス委員会を実施する。PMLの実態解明に貢献する。

B. 研究方法

- ①サーベイランス、自然歴調査の調査票・同意書を電子化し、クラウドデータベースに保存する。
- ②調査書が事務局に報告される4つのルート [(i) 臨床調査個人票の都道府県ルート、(ii) 感染症法の届け出による厚生労働省ルート、(iii) 髄液・遺伝子検査ルート、(iv) 直接入手] の調査書を共通化、電子化する。
- ③自然歴調査の同意を取得した症例では、事務局で自然歴調査を開始・継続し、その成果をサーベイランス委員会・JACOP 運営委員会合同会議で報告する。
- ④MRI等の画像をオンラインで判読できるように、岩手医科大学に設置されたMICCSシステム上のVERIDICOMにアップロードする。
- ⑤PMLのサーベイランス委員会にて検討を行う。

(倫理面への配慮)

プリオン病サーベイランス調査に関しては、患者もしくは患者家族の同意・主治医の同意を得ており、調査票の記録に際して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自動的にアップロードすることで、確実に人的入力ミスを減少することができた。
- ②年2回開催された定期委員会は、その準備過程からペーパーレスで行った。
- ③自然歴調査参加の同意数は、2017年3月末までの3年間での登録数が65件であったが、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

[書籍]

- 1) 水澤英洋: 18-7-2 プリオン病. In: 矢崎義雄, 小室一成 総編集. 内科学第 12 版 V 血液・造血器/神経系. 朝倉書店 東京, p310-312, 2022.
- 2) 渡邊睦房, 水澤英洋: 66 認知症 (血管性認知症・アルツハイマー病). In: 井上智子, 窪田哲朗 編集. 病期・病態・重症度からみた「疾患別看護過程」+病態関連図 第 4 版. 東京, 医学書院, 1206-1230, 2020.

[雑誌]

- 20) 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.
- 21) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M: Characterization of sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease and history of neurosurgery to identify potential iatrogenic cases. *Emerging Infectious Diseases.* 2020; 26(6): 1140-1146, 2020.
- 22) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M: MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 91(11): 1158-1165, 2020.
- 23) 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.
- 24) 中村治雅, 水澤英洋: 患者レジストリシステム. *週刊医学のあゆみ.* 273(1): 123-127, 2020.

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) Mizusawa H: Environment and neurodegenerative diseases. 2021 ASIAN OCEANIAN CONGRESS OF NEUROLOGY. WFN&AOAN&TNS. To Approach the Goal of Constructing a Worldwide Team. Theme1 Environmental Neurology. Hybrid/Taipei, Taiwan 4.3, 2021
- 3) Mizusawa H: Prion diseases, Always a Threat? 25th World Congress of Neurology. Scientific Session (Topics B): Environmental neurology; Past, present and future. Web/Rome, Italy 10.6.2021
- 4) Mizusawa H. Iatrogenic abeta transmission. World Congress of Neurology. Dubai, United Arab Emirates. 10.31, 2019.
- 5) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi, A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of “sporadic CJD” with history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. Asian Pacific Prion Symposium 2019, Wako, 10.3-4, 2019
- 6) Mizusawa H. Nanbyo (Rare disease) policy in Japan. 2019 Annual Meeting of the Society for Neurological Rare Disorders-Taiwan (SNeRD-T). Taipei Taiwan, 9.8, 2019
- 7) Mizusawa H. Prion disease as a neurological diseases. Special Session 06: Neurology and ICD-11, 60th Annual Meeting of Japanese Society of Neurology, Osaka, 5.25, 2019
- 8) Tsukamoto T, Yabu-uchi N, Uchiyama Y, Kizaki N, Nakagawa I, Mizusawa H. Application of the cloud database in the management of prion disease surveillance questionnaire. AAN2019, Philadelphia, 5.5, 2019
- 9) 水澤英洋: 講義「精神疾患・神経疾患の特徴とその克服」. 東京医科歯科大学データ関連人材育成プログラム 医療・創薬データサイエンスコンソーシアム. Web/東京 2.13, 2023
- 10) 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)
- 11) 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. パーキンソン症を呈する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)
- 12) 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)
 - 13) 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
 - 14) 水澤英洋: 人生100年時代を迎えて—生きるということ—. 医療法人 知命堂病院 創立150周年記念式. 新潟 7.2, 2022
 - 15) 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—伝播機構について—. 第63回日本神経病理学会総会学術研究会. 京都 6.25, 2022
 - 16) 水澤英洋: NCNPとブレインバンク —プリオン病の克服—. 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
 - 17) 水澤英洋: ここまでわかった認知症 —狂牛病からの教え—. 第34回新潟県人会文化講演会. 東京 2.10, 2022
 - 18) 浜口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病罹患率の性差についての検討. 第40回日本認知症学会学術集会. Hybrid/東京 11.26-28, 2021 (ポスター・オンデマンド配信)
 - 19) 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 11.15, 2021
 - 20) 雑賀玲子, 塚本忠, 高尾昌樹, 水澤英洋, JACOP委員会, プリオン病サーベイランス委員会: プリオン病自然歴調査: 治療法開発をめざして. 第39回日本神経治療学会学術集会. Web/三重 10.29, 2021 (口頭)
 - 21) 塚本 忠, 高尾昌樹, 水澤英洋, JACOP委員会, プリオン病サーベイランス委員会: プリオン病自然歴調査の進捗. 日本神経感染症学会. Web/名古屋 10.2, 2021 (口頭)
 - 22) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討. 日本神経感染症学会. Web/名古屋 10.2, 2021 (口頭)
 - 23) 水澤英洋: 神経難病の克服. 神経疾患学術ウェブセミナー2021. Web/東京 6.3, 2021
 - 24) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討. 第62回日本神経学会学術大会. Hybrid/京都 5.19-22, 2021 (ポスター)
 - 25) 村松大輝, 濱口 毅, 篠原もえ子, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob病の臨床的特徴の検討. 第62回日本神経学会学術大会. Hybrid/京都 5.19-22, 2021 (ポスター)
 - 26) 浜口 毅, 三條伸夫, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄, 高尾昌樹, 佐藤克也, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. MM2視床型孤発性Creutzfeldt-Jakob病の臨床像. 第24回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京, 10.11, 2019.
 - 27) 塚本 忠, 藪内奈津子, 内山裕子, 木崎菜津子, 中川いずみ, 水澤英洋. プリオン病サーベイランス調査票のデジタル化およびクラウド化. 第24回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11, 2019.
 - 28) 坂井健二, 浜口 毅, 三條伸夫, 村井弘之, 岩崎 靖, 濱野忠則, 本間真理, 篠原もえ子, 野崎一朗, 中村好一, 北本哲之, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated CJD. 第7回日本アミロイドーシス学会学術集会, 東京, 8.30, 2019.
 - 29) 水澤英洋. 特別講演. 脳科学の研究と今後の動向などについて. 脳科学ユニットキックオフシンポジウム, 長崎大学脳科学ユニット, 長崎市, 8.26, 2019.
 - 30) 水澤英洋. 本邦のプリオン病のサーベイランスとその実態. 第60回日本神経病理学会総会学術研究会, 名古屋市, 7.16, 2019.
 - 31) 三浦義治, 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 濱口 毅, 中道一生, 高橋健太, 鈴木忠樹, 高橋和也, 雪竹基弘, 野村恭一, 原田雅史, 三條伸夫, 船田信頭, 岸田修二, 西條政幸, 水澤英洋, 山田正仁. 日本国内発症進行性多巣性白質脳症患者の疫学調査と解析. 第60回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.25, 2019.
- 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

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

研究要旨

プリオン病は発症すると必ず死に至る疾患で、これまでも硬膜移植や角膜移植、ホルモン剤投与でプリオンが確認されている。病原体のプリオンは、発症前から体内に蓄積していること、ホルマリンでは完全に不活化できないことから、御遺体にプリオン病未診断例が解剖実習や法医学解剖の御遺体に含まれていた場合、学生やスタッフに感染の危険が生じる。そこで我々は解剖学実習と法医学解剖の御遺体のプリオンスクリーニング検査を開始した。これまでに367体の御遺体を検査したが、2例がスクリーニング検査陽性、うち1例は病理学的にもプリオン病と判定された。プリオン病未診断例の頻度は明らかではないが、予想以上に存在すると考えられ、今後も検査を継続することが必要である。

A. 研究目的

プリオン病の有病率は100万人あたり1-2人とされるが、未発症、未診断例については詳しい情報が無い。プリオンは発症前から体内に蓄積するため、未発症、未診断例を解剖や手術する際、スタッフや学生は感染のリスクがある。我々は解剖実習や法医学解剖の際のスタッフおよび学生の安全性確保のため、プリオンスクリーニングを行った。

B. 研究方法

長崎大学医学部歯学部の解剖実習の御遺体（112体）と、ご協力いただいた7大学の法医学解剖の御遺体（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

これまでにスクリーニングした解剖学実習の御遺体のうち、1体がRT-QuIC陽性であった。病理検査でも、プリオン病に特徴的な海綿状変性が認められたことから、プリオン病未診断例と判定された。（図1）本症例の死因は嚥下性肺炎とされているが、亡くなってから8年が経過しており、血縁のある親族もいないため、詳しい情報は得られなかった。また、長年のホルマリン処理によって遺伝子検査はできなかった。

法医学解剖の御遺体でも1体がRT-QuICで陽性を示した。スクリーニング時の陽性シグナルが非常に弱く、何度か再検査をしたが、前頭葉と側頭葉のそれぞれ2か所ずつでいずれも陽性であったため、RT-QuIC陽性と判定した。しかし、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。

（図2）御遺体は生前、認知症の症状もなかったことから、きわめて早期のプリオン病ということが予想される。遺伝子検査の結果から、本症例は孤発性CJD 129MVであることが分かったが、type1か2かは判定できなかった。

D. 考察

367例の御遺体を検査して2例のスクリーニング陽性例を見出した。今後、さらに検査を継続する必要があると考えられるが、予想以上に未診断例が存在すると考えられる。

一例目は病理所見からも明らかにプリオン病と判定できたが、遺伝子検査ができなかった。この反省を踏まえて法医学解剖では凍結組織の保存もお願いした。その結果、二例目の陽性例では孤発性CJD 129MVということまで判明した。ただし、こちらの症例はRT-QuIC法以外にプリオン病を示唆する所見は得られなかった。RT-QuIC法はウエスタンブロット法の10,000倍以上の感度を有するため、今後同様の症例が発見されると予想される。その場合、プリオン病と判定するのか、前病変とするのか、それともコンタミネーションの可能性も考えて非

プリオン病とするのか議論が必要である。

E. 結論

解剖実習および法医解剖の御遺体から1例ずつ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. 研究発表

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.
- 3) Nakaie M, Katayama F, Nakagaki T, Kawasaki M, Yoshida S, Toriba A, Ogawa K, Nishida N, Nakayama M, Fuchigami T. Synthesis and Characterization of Hydroxyethylamino- and Pyridyl-Substituted 2-Vinyl Chromone Derivatives for Detection of Cerebral Abnormal Prion Protein Deposits. *Chemical & pharmaceutical bulletin* 70(3) 211-219. 2022.
- 4) Dong TT, Akagi A, Nonaka T, Nakagaki T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Nishida N, Satoh K. Formalin RT-QuIC assay detects prion-seeding activity in formalin-fixed

brain samples from sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Neurobiology of disease* 159105504-105504 2021.

- 5) Nakagaki T, Nishida N, Satoh K. Development of α -Synuclein Real-Time Quaking-Induced Conversion as a Diagnostic Method for α -Synucleinopathies. *Frontiers in Aging Neuroscience* 13 703984-703984 2021.
- ##### 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.

G. 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 :

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)

2. 実用新案登録

3. その他

図

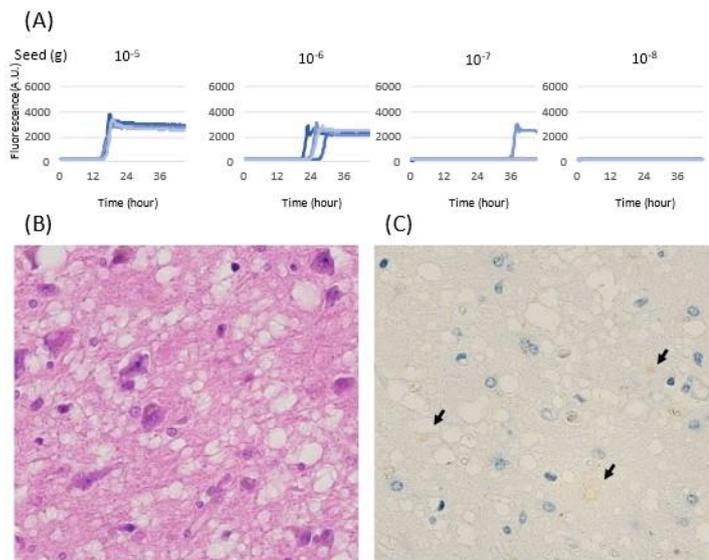


図1:解剖実習御遺体のRT-QuIC陽性例の解析

(A) 脳組織のRT-QuICで陽性反応が認められた。
 (B) ヘマトキシリン-エオジン染色では大小不同で癒合傾向のない空胞が多数認められた。
 (C) PrP^{Sc}は側頭葉でわずかに染色された (矢印)

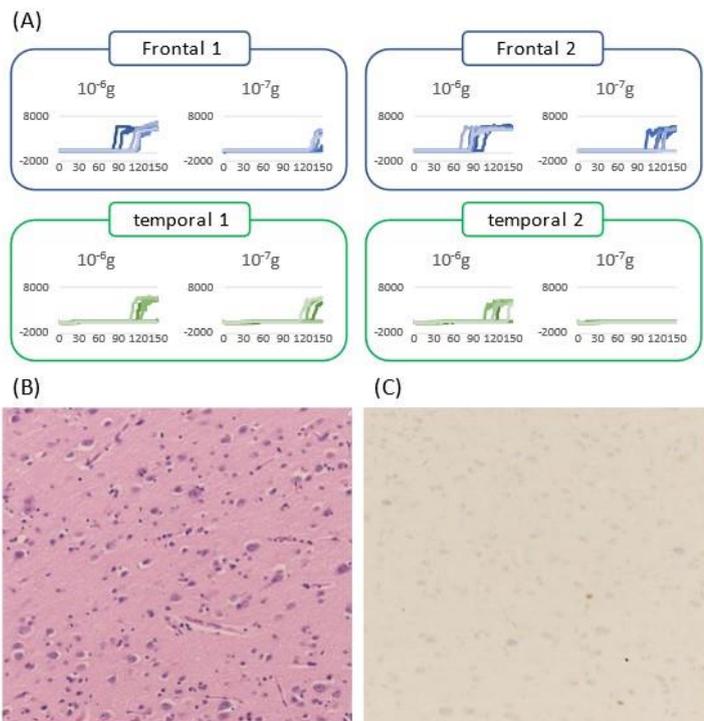


図2:法医解剖御遺体のRT-QuIC陽性例の解析

(A) 前頭葉、側頭葉の各2カ所からRT-QuIC陽性反応が認められた。
 (B) (C)病理学的解析では、海綿状変性も PrP^{Sc}の沈着も認められなかった。

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

早期プリオン病 MRI 画像解析ソフトウェアの開発と多施設データでの検証

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

研究要旨

我々は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。本研究ではこれまでに開発した拡散異常域の自動定量化ソフトウェアに解析結果の視認性向上のためのレポート出力機能と拡散強調画像と無侵襲灌流画像との重ね合わせ手法を新たに実装してソフトウェアに組み込み、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 装置で撮像された多施設データに対して動作検証と解析結果の確認を行った。

A. 研究目的

我々はこれまで、プリオン病の早期画像診断法の確立を目的に、MRI 拡散強調画像(diffusion-weighted image, DWI)の標準化法の提唱と読影実験による精度検証[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ることで単一の実行ファイルにまとめた自動解析プログラムを実装したソフトウェアを開発しており、本手法を応用した成果も出始めている[3]。本研究ではプリオン病早期画像診断の精度向上と均てん化を図り、診療ガイドラインの改訂に繋げる事を最終的な目的として、このソフトウェアに解析結果の視認性向上のためのレポート出力機能、拡散強調画像と無侵襲灌流画像との重ね合わせ手法などを新たに組み込み、インストーラを追加してパッケージ化して各施設での解析環境の構築と解析作業が簡便に行えるようにする事を研究目的とした。

B. 研究方法

これまでに開発した DWI を用いたプリオン病早期病変の横断・縦断的自動定量化ソフトウェアに新たに解析結果の視認性を高めるためのレポート出力機能を MATLAB 環境を用いて開発して実装した。レポートは背景部分の省略のため任意の開始・終了スライスを選択できるようにし、拡散強調画像の各断面に拡散異常域の信号増加部位を暖色、低下部位を寒色で重ね合わせ表示した画像を出力できるような仕様とした。これに加え、無侵襲灌流画像である Arterial Spin Labeling(ASL)法によって得られた脳血流画像と拡散強調画像との重ね合わせ手法を新たにソフトウェアに実装した。重ね合わせ処理には画像変形の公開ツールである

Advanced Normalization Tools を使用し、重ね合わせ手法は同一患者の 2 画像の重ね合わせに一般的に用いられる剛体変換(平行移動+回転)を基本として、磁化率アーチファクトなどによる DWI の歪みを考慮して剛体変換に拡大・縮小とせん断を追加した線形変換、また局所的な歪みに対応するため近年注目されている対称的微分同相写像を持つ高次非線形変換を導入した。さらに高精度化を図るためにこれらの手法を単体だけではなく組み合わせることで処理が実行できるようにし、選択した組合せ毎の重ね合わせ結果を医用画像の標準フォーマットである DICOM 形式で出力できるような仕様とした。これらの新たな機能を実装したソフトウェアにインストーラを加えてパッケージ化し、開発環境とは別の PC にインストールしてプリオン病サーベイランスの 4 施設 11 機種 of MRI データを用いてソフトウェアの動作検証と解析結果の妥当性の確認を行った。

(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

仕様通りのプログラムを開発して既存のソフトウェアに組み込み、多施設複数装置のデータにおいても DICOM ファイルの読み込みから拡散異常域の自動抽出及び定量化とレポート出力、脳血流画像との重ね合わせ結果の DICOM 形式での出力までの一連の解析処理が正しく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る閾値の調整が必要と思われるものもあったが、同一装置による縦断解析では閾値の調整が無くとも概ね良好な自動抽出結果が得られた(図 1、2)。DWI と脳血流画像との重ね合わせ処理においては磁化率アーチファクト等による DWI の歪みにより剛体変

換のみでは脳血流画像との十分な重ね合わせ精度が得られない事が確認され、剛体+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+線形+高次非線形を用いた場合に良好な重ね合わせ結果が得られる事が確認された(図3)。

D. 考察

拡散異常域の自動定量化手法に新たにレポート出力機能を追加した事で解析結果を視覚的に確認する事が容易となった。また、これまで主に単一施設のデータを用いてソフトウェアの動作検証と拡散異常域自動抽出結果の確認を行っていたが、本研究において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が出力できる事が確かめられた。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と考えられた。縦断解析では同一装置で画質が安定していれば良好な自動抽出結果が得られる事が多施設データに対しても確認された。

ASL法によりMRIで比較的簡便に取得可能となった無侵襲灌流画像はDWIと併せてプリオン病の早期画像診断に利用できる可能性が高いが、拡散異常域との関係性を正しく理解するためには画像間の正確な重ね合わせが必要である。本ソフトウェアにより単純な剛体変換や線形変換では吸収しきれないDWI画像の歪みに対応した無侵襲灌流画像の重ね合わせ結果が得られる事が多施設データに対して確認できた。今後本ソフトウェアを配布し早期プリオン病のMRI画像診断の知見集積を促進する。

E. 結論

早期プリオン病拡散異常域の自動定量化ソフトウェアにレポート出力機能と無侵襲灌流画像との重ね合わせ処理を追加実装し、多施設複数装置のデータで動作確認と解析結果の検証を行った。本ソフトウェアによりプリオン病早期画像診断の精度向上と均てん化が図られ、また早期プリオン病のMRI画像診断の知見の集積が促進されて今後の早期診断や診療ガイドラインの改訂に繋がると考えられる。

[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, Yamashita F, et al. Vacuole

s 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. 研究発表

総括研究報告書参照。

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

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

該当無し

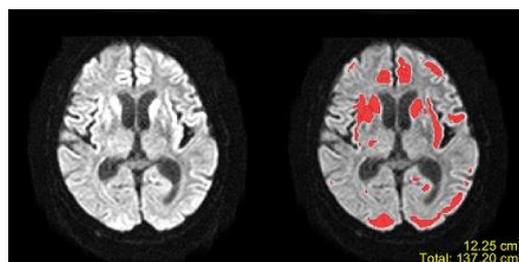


図1. 拡散異常域自動定量化 横断解析結果

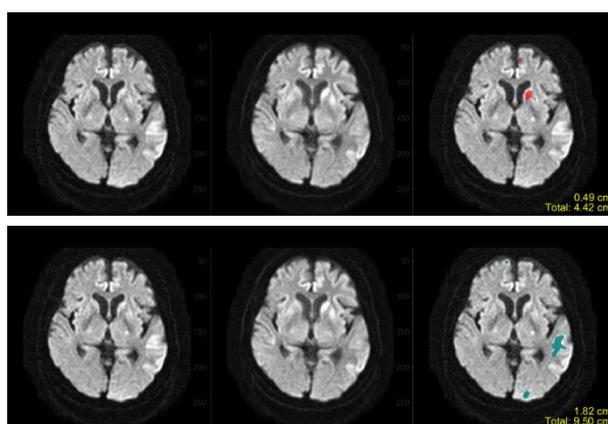


図2. 拡散異常域自動定量化 縦断解析結果

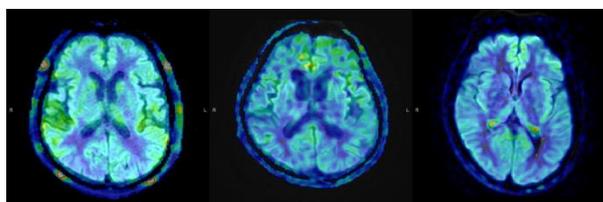


図3. 剛体+線形+高次非線形変換を用いた拡散強調画像と脳血流画像の重ね合わせ結果

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

プリオン病の二次感染予防に関する研究

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

研究要旨

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

A. 研究目的

本研究は「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」に該当する。

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

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会
 で承認を得ている。

C. 研究結果

1) 新規インシデント事案：

令和2年～4年は新規インシデント事案が3例あり、webによる施設調査を行った。

1例目は、整形外科の頸椎手術症例（術中硬膜破損あり）であり一部貸出機器を使用していた事が判明した。貸出機器は、当該手術後に複数の施設で使用されており、二次感染リスクを考慮し令和2年10月9日に厚生労働省宛に健康危険情報（グレードA）の通報を行う事となった。その後、対象となる病院群に対して訪問調査やアンケート調査を行い、二次感染リスクのある症例がない事を確認した。

2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。

3) 貸出手術器械に関して

今回の新規事案1例目に関連して調査報告書と要望書を令和3年3月12日に、難病対策課に提出した。これをうけて令和3年7月13日に厚生労働省より、通知（手術器具を介するプリオン病二次感染予防策の遵守について）が発出された。ここでは、医療機器の製造販売業者は、添付文書に、「本品がハイリスク手技に使用された場合には、プリオン病感染予防ガイドラインに従った洗浄、滅菌を実施すること」及び「本品がプリオン病の感染症患者への使用及びその汚染が疑われる場合には、製造販売業者又は貸与業者に連絡すること」との記載があることを点検する事となった。また、医療機器の貸与業者は、ハイリスク手技で使用された医療機器に対して感染予防ガイドラインに従って洗浄・滅菌が行われているかを確認する事となった。

4) 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。

5) 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を通して、貸出手術機器のプリオン病対策には、今まで以上に対応に注意しないといけない事がわかった。

残りの新規事案2例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た。

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. 研究発表

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

G. 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

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

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

研究分担者：	岩崎 靖	愛知医科大学 加齢医科学研究所
研究協力者：	赤木 明生	愛知医科大学 加齢医科学研究所
	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

プリオン病診療ガイドラインの策定・改訂のために、V180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）の臨床所見と自然経過、生存期間に影響する因子について、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）を後方視的に検討した。V180I 遺伝性 CJD は MM1 型孤発性 CJD 例と比べ、統計学的に有意に女性に多く、全経過が長く、高齢発症だった。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。

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、長期経過例が多いことが指摘されているが、臨床所見や自然経過を多数例で検討した報告はない。プリオン病診療ガイドラインの策定・改訂のために、V180I 遺伝性 CJD の自験剖検例を後方視的に検討し、臨床所見および自然経過について検討した。

B. 研究方法

当研究所において病理学的検索を行い、V180I 遺伝性 CJD と確定診断した 19 例を対象とした（表）。臨床記録を後方視的に解析し、臨床所見（患者背景、初発症状、臨床診断、MRI 所見、脳波所見、臨床症状、PrP 遺伝子 codon129 多型、経管栄養の有無、死因）を検討した。また、生存期間に影響する因子について、性別、PrP 遺伝子コドン 129 多型、発症年齢、経管栄養施行の有無、死因との関連について、統計学的に検討した。MM1 型孤発性 CJD の確定診断例に関する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

〔患者背景〕

性別は男性 3 例、女性 16 例。発症年齢は平均 78.8±5.5 歳（69 歳～90 歳）、全経過は平均 46.3±38.6 ヶ月（6 ヶ月～122 ヶ月）だった。全例でプリオン病の家族歴はなかった。

〔初発症状〕

記憶力低下（物忘れ）で初発した例が多く（8 例）、大脳皮質症状（失語や片麻痺）で初発した例も比較的多かった（6 例）。精神症状で発症した例も多かった（自発性低下 2 例、異常行動 2 例）。視覚症状、小脳失調で初発した例はなかった。発症時期がはっきりせず、明らかな症状に気付かれる数年前から発症していた可能性を示唆する例もあった。

〔臨床診断〕

生前に PrP 遺伝子解析が施行され、V180I 遺伝性 CJD と臨床診断されていたのは 15 例だった。他の 4 例は生前には孤発性 CJD と診断されており、凍結脳を用いた遺伝子解析により V180I 変異が判明した。

〔MRI 所見〕

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

〔脳波所見〕

脳波は全例で施行され、周期性同期性放電 (PSD) を認めた例はなかった。

〔臨床症状〕

ミオクローヌスは軽度である一方、驚愕反応が目立つ例が多かった。無動性無言状態に至ってからもしばらく経口摂取可能である例が多かった。病的笑いや顔面模倣を認める例が多かった。

〔PrP 遺伝子コドン 129 多型〕

コドン 129 多型はメチオニンのホモ (Met/Met) が 15 例、バリンとのヘテロ (Met/Val) が 4 例だった。Met/Val 例は、全例で V180I 変異とバリン多型は異なるアレル上に存在していた。

〔経管栄養の有無〕

経管栄養が施行されていたのは 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 (施行率 57.9%)。

〔死因〕

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、肺炎や感染症などを伴わない中枢性の呼吸不全が 7 例だった。

〔生存期間に影響する因子の検討〕

男性の全経過は平均 31.0±9.2 ヶ月、女性の全経過は平均 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)。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)。発症年齢と全経過には負の相関を認め ($rs=-0.74$)、発症年齢が高いほど、全経過が短かかった ($p=0.002$, Spearman rank correlation)。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)。

死因と全経過の関連の検討では、衰弱死例の全経過は平均 15.6±13.4 ヶ月、肺炎例は平均 27.9±13.6 ヶ月、呼吸不全例は平均 86.6±33.0 ヶ月だった。衰弱死群と肺炎群は、全経過に有意な差はなかった ($p=0.15$, Welch's t-test) が、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、衰弱死群、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

我々が以前に報告した MM1 型孤発性 CJD の 51 例 (男性 26 例、女性 25 例) の検討と比べると、V180I 遺伝性 CJD 例は有意に女性に多かった ($p=0.008$, Fisher's exact test)。全経過は、MM1 型孤発性 CJD 例 (12.3±9.6 ヶ月) と比べ、有意に長かった ($p<0.001$, Student t-test)。平均発症年齢は、MM1 型孤発性 CJD 例 (69.5±7.6 歳) と比べ、有意に高齢

だった ($p<0.001$, Student t-test)。経管栄養の施行率は、MM1 型孤発性 CJD 例 (68.6%) と比べ、有意差はなかった ($p=0.40$, Chi-squared test)。

E. 結論

V180I 遺伝性 CJD 例は MM1 型孤発性 CJD 例と比べて、有意に女性に多く、高齢発症で、長期経過を呈していた。また、V180I 遺伝性 CJD では、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。V180I 遺伝性 CJD の長期生存例では、中枢性の呼吸不全で死亡する例が目立った。経管栄養などの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. 研究発表

1. 論文発表

〔書籍〕

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

〔雑誌〕

- 25) Iwasaki Y. The Braak hypothesis in prion disease with a focus on Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 40:436–449, 2020.
- 26) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y, Akagi A, Riku Y, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. System degeneration in an MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease case with an unusually prolonged akinetic mutism state. *Prion* 15:12-20, 2021.
- 27) 岩崎 靖. プリオン病の病理. 脳神経内科 97:432-444, 2022.
- 28) 岩崎 靖. Creutzfeldt-Jakob disease (Brownell-Oppenheimer variant). 脳神経内科 98:54-62, 2023.

2. 学会発表

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

- 会東海北陸地区生涯教育講演会, 名古屋, 3 月 14 日, 2021.
- 39) 岩崎 靖, 赤木明生, 陸 雄一, 曾根 淳, 宮原弘明, 吉田眞理. 病的笑い顔面模倣を呈した、V180I 遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病の一部検例, 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.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) 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.
- G. 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

表 当研究所において病理学的検索を行い、V180I 遺伝性 CJD と確定診断した 19 例のまとめ

症例 番号	性別	剖検年	初発症状	プリオン病 の家族歴	発症時 年齢	死亡時 年齢	全経過 □ 月 □	Codon 129多型	脳重 □ g □
1	男	1997年	失語、右片麻痺	なし	80	82	21	M/V	1060
2	女	2009年	失語	なし	72	81	102	M/M	720
3	女	2013年	記銘力低下、失見当識	なし	78	81	33	M/M	750
4	女	2014年	右上肢振戦、右下肢しびれ	なし	83	85	20	M/M	1150
5	女	2014年	物忘れ	なし	72	81	101	M/M	890
6	女	2015年	自発性低下、歩行障害	なし	86	87	10	M/M	1050
7	男	2016年	失語	なし	79	81	39	M/V	1015
8	女	2018年	記銘力低下	なし	80	81	6	M/M	1080
9	女	2018年	記銘力低下	なし	88	89	14	M/M	1120
10	女	2018年	自発性低下、発語の減少	なし	69	75	70	M/M	1020
11	女	2018年	左上肢の振戦	なし	78	83	60	M/M	920
12	女	2018年	歩行障害	なし	75	77	26	M/M	1090
13	男	2019年	異常行動	なし	76	79	33	M/M	1150
14	女	2020年	異常行動、記銘力低下	なし	76	86	122	M/M	680
15	女	2020年	物忘れ、性格変化	なし	90	91	11	M/M	1180
16	女	2020年	物忘れ、歩行障害	なし	79	80	9	M/M	1215
17	女	2021年	言語障害	なし	80	84	54	M/V	860
18	女	2021年	不安・不眠	なし	74	83	118	M/V	751
19	女	2022年	記銘力低下	なし	83	86	30	M/M	1095

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

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

研究分担者：坪井義夫 福岡大学・医学部

研究要旨

Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) は遺伝子性のプリオン病であり疫学的特徴として日本の GSS 患者は過半数が九州起源であり、特に福岡・佐賀地区・鹿児島・宮崎に集積している。本研究では日本の GSS 患者の臨床特徴、生物学的マーカー解析を行い、剖検脳があれば臨床と病理の関連を検討しつつ GSS の診断、サロゲートマーカーの確立を目指し、新たな診断基準、「診断基準・重症度分類策定・診療ガイドライン改訂のための疫学調査」の基礎とする。

A. 研究目的

プリオン病は、急速に進行する神経変性疾患で、孤発性、遺伝性、感染性に分類される。病型によりその臨床症候、罹病期間、脳病変は異なる。プリオン病の主要な病型にはクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD)、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS)、致死性不眠症が含まれ、いまだ治療法が開発されていないが、今後、治療薬開発において、早期診断や治療効果を評価する生物学的マーカーは必須である。髄液中の 14-3-3 蛋白あるいは t-tau は診断的有用性が報告されているが、偽陽性による特異性の問題があり、より感度特異度の高いマーカーの開発が希求されている。その背景の中で RT-QuIC アッセイは、ヒトプリオン病の高い感度と特異性を示し、早期診断において強力なツールとなることが期待されている。また GSS 患者の中には初期から急速進行性認知症や MRI の高信号を呈するいわゆる CJD 表現型を呈するものやその他にも非典型的な臨床経過をたどる症例がありその表現型の違いに関する背景病理等も未解決の課題である

GSS の疫学的特徴として患者の過半数が九州起源であり、特に福岡・佐賀地区・鹿児島・宮崎に集積している。本研究では日本の GSS 患者の臨床特徴、生物学的マーカー解析を行い、GSS の診断、サロゲートマーカーの確立を目指し、新たな診断基準、「診断基準・重症度分類策定・診療ガイドライン改訂のための疫学調査」の基礎とする

B. 研究方法

これまでに引き続き髄液マーカーの検討を行い、サーベイランスデータとの比較において総タウ、RT-QuIC 法などの GSS 患者における感受性、特異性と臨床症状との関連を検討する。今回はさらに非典型的な臨床経過を呈した GSS の剖検例から病理学的検討を行う。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

患者は死亡時79歳の女性で53歳に買い物の帰り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. 研究発表

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)

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

44) 坪井義夫、佐藤克也、村井弘之.
Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease における RT-QuIC の診断的意義. プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 2021年1月18日

3) 坪井義夫、高橋信敬、村井弘之、佐藤克也.
Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease における新しい表現型. 緩徐進行型長期生存例の臨床経過. プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班会議 2022年1月17日

4) 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

G. 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:

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)

2. 実用新案登録

3. その他

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

孤発性プリオン病に見られる新しいプリオンの検出

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

孤発性プリオン病の中で、全く異なる OPCA 似の病理像を示し、ウェスタンブロットでも MMi というタイプ 1 と 2 の中間の分子量を示した症例が、MM1 プリオンとは異なる感染性を示すことを明らかとした。さらに、FFI の特殊例で見つけた M2C(sv)プリオンが孤発性プリオン病の患者の中で数多くの症例で認められるプリオンであることを証明し、従来は見過ごされていたプリオンであることを指摘した。

A. 研究目的

本研究は、「診断基準の策定・改訂」に該当する研究である。

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。初年度は、OPCA 似の病理像と海綿状脳症を示し、MMi という PrPres をもつ症例が、従来の MM1 プリオンとは異なる感染性を示すのかを検討し、2 年度以後は、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。

B. 研究方法

【感染実験】

初年度は、MMi を有し病理像も OPCA 似の病変を合わせもつ症例を、Ki-129M/M, Ki-129V/V, Ki-180I/I, Ki-ChM, Ki-bank vole への感染実験を行った。次年度以後は MM2C(lv)プリオンを持つと考えられる症例を Ki-bank vole を用いて感染実験を行った。

【症例検討】

孤発性 CJD 症例で MM1+2 症例を解析し、M2C(lv)プリオンを病理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】

初年度の特異な病理像を示す症例は、Ki-129M/M, Ki-129V/V, Ki-180I/I で感染が成立し、Ki-ChM, Ki-bank vole では感染が成立しないという今までの孤発性プリオン病では経験したことのないような感染性を示し、感染が成立したマウスの PrPres も中間型の分子量を示した。

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)プリオンも同時に持つ可能性があり、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

初年度に報告した新しいプリオンは、野生型 Met/Met 遺伝子をもつ孤発性プリオン病では全く経験したこともない感染性を示した。世界的にも報告例のない新しいプリオンである。今後も、臨床・病理的に経験のないような症例は、感染実験をして直接感染性を調べることが重要であることを示している。このような症例は、例外的な症例として例外的なプリオンであるという結果であった。

2 年度以後に検討した新しいプリオンは、広く孤発性プリオン病で認められ、特有の感染性を示し、さらに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り、今後プリオン診断の 1 つとして加える必要があることが明らかとなった。

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。また、初年度に報告した症例など、例外的な新しいプリオンも存在し、病理解剖の必要性がさらに増してきている。

F. 研究発表

1. 論文発表

[書籍]

なし

[雑誌]

- 1) Akagi A, Iwasaki Y, Hashimoto R, Aiba I, Inukai A, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. A case of M232R genetic Creutzfeldt-Jakob disease with Lewy bodies. *J Neurol Sci.* 2020 Feb 15;409:116605. doi: 10.1016/j.jns.2019.116605. Epub 2019 Nov 28.
- 2) Matsuura Y, Ishikawa Y, Murayama Y, Yokoyama T, Somerville RA, Kitamoto T, Mohri S. Eliminating transmissibility of bovine spongiform encephalopathy by dry-heat treatment. *J Gen Virol.* 2020 Jan;101(1):136-142. doi: 10.1099/jgv.0.001335.
- 3) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci.* 2020 Nov 15;418:117094. doi: 10.1016/j.jns.2020.117094. Epub 2020 Aug 13.
- 4) Matsuzono K, Kim Y, Honda H, Anan Y, Tsunoda M, Amano Y, Fukusima N, Iwaki T, Kitamoto T, Fujimoto S. Prion Gene PRNP Y162X Truncation Mutation Can Induce a Refractory Esophageal Achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2021 June;116(6):1350-1351. doi: 10.14309/ajg.0000000000001044.
- 5) Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Kato S, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T. Clinicopathological findings of a long-term survivor of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion.* 2020 Dec;14(1):109-117. doi: 10.1080/19336896.2020.1739603.
- 6) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease and History of Neurosurgery to Identify Potential Iatrogenic Cases. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jun;26(6):1140-1146. doi: 10.3201/eid2606.181969.
- 7) Ikeda T, Iwasaki Y, Sakurai K, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Matsukawa N, Yoshida M. Correlating diffusion-weighted MRI intensity with type 2 pathology in mixed MM-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci.* 2020 Jan 15;408:116515. doi: 10.1016/j.jns.2019.116515. Epub 2019 Oct 22.

- 8) Nomura T, Iwata I, Naganuma R, Matsushima M, Satoh K, Kitamoto T, Yabe I. A patient with spastic paralysis finally diagnosed as V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease 9 years after onset. *Prion.* 2020 Dec;14(1):226-231. doi: 10.1080/19336896.2020.1823179.
- 9) Takahashi-Iwata I, Yabe I, Kudo A, Eguchi K, Wakita M, Shirai S, Matsushima M, Toyoshima T, Chiba S, Tanikawa S, Tanaka S, Satoh K, Kitamoto T, Sasaki H. MM2 cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease without progressive dementia and akinetic mutism: A case deviating from current diagnostic criteria. *J Neurol Sci.* 2020 May 15;412:116759. doi: 10.1016/j.jns.2020.116759. Epub 2020 Feb 24.
- 10) Kobayashi A, Hirata T, Nishikaze T, Ninomiya A, Maki Y, Takada Y, Kitamoto T, Kinoshita T. α 2,3 linkage of sialic acid to a GPI anchor and an unpredicted GPI attachment site in human prion protein. *J Biol Chem.* 2020 May 29;295(22): 7789-7798. doi: 10.1074/jbc.RA120.013444. Epub 2020 Apr 22.
- 11) Cali I, Puoti G, Smucny J, Curtiss PM, Cracco L, Kitamoto T, Occhipinti R, Cohen ML, Appleby BS, Gambetti P. Co-existence of PrPD types 1 and 2 in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease of the VV subgroup: phenotypic and prion protein characteristics. *Sci Rep.* 2020 Jan 30;10(1):1503. doi: 10.1038/s41598-020-58446-0.
- 12) Akagi A, Iwasaki Y, Yamamoto A, Matsuura H, Ikeda T, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Identification of intracerebral hemorrhage in the early-phase of MM1+2C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: A case report. *Neuropathology.* 2020 Aug;40(4):399-406. doi: 10.1111/neup.12658. Epub 2020 May 4.
- 13) Honda H, Matsuzono K, Satoh K, Fujisawa M, Suzuki SO, Furuyama C, Kitamoto T, Fujimoto S, Abe K, Iwaki T. Detection of cutaneous prion protein deposits could help diagnose GPI-anchorless prion disease with neuropathy. *Eur J Neurol.* 2021 Jun;28(6):2133-2137. doi: 10.1111/ene.14720.
- 14) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y, Akagi A, Riku Y, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. System degeneration in an MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease case with an unusually prolonged akinetic mutism state. *Prion.* 2021 Dec;15(1):12-20. doi: 10.1080/19336896.2020.1868931.
- 15) Shintaku M, Nakamura T, Kaneda D, Shinde A, Kusaka H, Takeuchi A, Kitamoto T. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease-M232R with the cooccurrence of multiple prion strains, M1 + M2C + M2T: Report of an autopsy case. *Neuropathology.* 2021 Jun;41(3):206-213. doi: 10.1111/neup.12722.
- 16) Zhang W, Xiao X, Ding M, Yuan J, Foutz A, Moudjou M, Kitamoto T, Langeveld JPM, Cui L, Zou WQ. Further Characterization of Glycoform-Selective

Prions of Variably Protease-Sensitive Prionopathy. Pathogens. 2021 Apr 23;10(5):513. doi: 10.3390/pathogens10050513. PMID:33922765.Free PMC article.

17) Kobayashi A, Munesue Y, Shimazaki T, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T. Potential for transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease through peripheral routes. Lab Invest. 2021 Oct;101(10):1327-1330. doi: 10.1038/s41374-021-00641-2. Epub 2021 Jul 12. PMID:34253850

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

19) Cali I, Espinosa JC, Nemani SK, Marin-Moreno A, Camacho MV, Aslam R, Kitamoto T, Appleby BS, Torres JM, Gambetti P. Two distinct conformers of PrP^D type1 of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129VV genotype faithfully propagate in vivo. Acta Neuropathol Commun. 2021 Mar 25;9(1):55. doi: 10.1186/s40478-021-01132-7. PMID:33766126.

20) 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

21) 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

22) 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

23) 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.0000000000201221.

PMID: 36253132

24) 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

25) 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.

26) 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.

27) 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

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

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

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

微量の異常プリオン蛋白を検出する方法である RT-QUIC 法を利用による、髄液検査より安全な生体材料を利用した新規診断法の開発が求められている。今回我々は全身臓器の生体材料を利用し定量的 RT-QUIC 法 (SD50) の確立について検討した。検討の結果 SD50 にて全身の組織で定量的なプリオン活性が測定可能となった。さらにこの SD50 法にて非神経系組織以外でも消化管組織ではプリオン活性が高く、その他臓器では消化管組織よりも 10-100 倍程度プリオン活性が低かったと証明した。一方で RT-QUIC 法で髄液検査より安全な生体材料を利用した新規診断法を目指し検討した頭皮及び毛根にてプリオン活性を示すことができた。

（倫理面への配慮）

研究環境・生命倫理・安全対策に関わる全般を所掌する部門があり、人に関わる研究・動物実験を伴う研究・遺伝子組換え実験を伴う研究のすべてが、機関長への申請の手続きを必要とする。機関長から付託された全学的メンバーで構成される各種実験審査委員会(倫理審査委員会、動物実験委員会、組換え DNA 実験委員会)において研究内容が審査され、研究環境・生命倫理・安全対策に問題がなく法律規則を順守していることが確認されたのちに、機関長から許可される体制が取られている。研究開始後は、人に関わる研究では毎年、動物実験を伴う研究及び遺伝子組換え実験を伴う研究では各機関が定める時期毎に、研究状況を機関長に報告することになっている。検査および実験については、医学部共同生物災害防止実験施設内の BSL2,BSL3 実験室を利用し、病原体の拡散防止には万全を期している。

A. 研究目的

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

3 年以内に治験を始めるためには RT-QUIC 法で髄液検査より安全な生体材料を利用した新規診断法の開発が求められている。R2~R4 年度は髄液検査より安全な生体材料かつ確定診断に近い新規診断法の開発を本研究の目的とした。

B. 研究方法

1) RT-QUIC法は定性であったが、我々はRT-QUIC法を改善し生体材料を利用した定量的な方法であるEndpoint dilution法を確立した。

2) 6症例（孤発性プリオン病患者4症例と遺伝性プリオン2症例）について剖検時に採取した臓器（肺・腎臓・副腎・食道・胃・小腸・大腸・肝臓・脾臓）の乳剤を作成し、エンドポイントRT-QUIC法を行い、SD50にて検討した。

3) 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。

4) 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。

C. 研究結果

1) Endpoint dilution法とRT-QUIC法を組み合わせることで、プリオンのアミロイド形成能（シード活性）を50% seeding dose (SD₅₀)として定量的に評価することが可能となった

2) 結果は表1と表2に示す。遺伝性プリオン病患者の消化管では比較的高いシード活性が検出された。

3) 22名中22名は頭皮からプリオン活性を検出できた(表3)。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3)

4) 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. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakagaki T, Ishibashi D, Mori T, Miyazaki Y, Takatsuki H, Tange H, Taguchi Y, Satoh K, Atarashi R, Nishida N. Administration of FK506 from Late Stage of Disease Prolongs Survival of Human Prion-Inoculated Mice. *Neurotherapeutics*. 17(4):1850-1860, 2020.
- 2) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 91(11):1158-1165, 2020.
- 3) Nomura T, Iwata I, Naganuma R, Matsushima M, Satoh K, Kitamoto T, Yabe I. A patient with spastic paralysis finally diagnosed as V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease 9 years after onset. *Prion*. 14(1):226-231, 2020.
- 4) Nakashima A, Moriuchi T, Matsuda D, Hasegawa T, Nakamura J, Anan K, Satoh K, Suzuki T, Higashi T, Sugawara K. Corticospinal excitability during motor imagery is diminished by continuous repetition-induced fatigue. *Neural Regen Res*. 16(6):1031-1036, 2021.
- 5) Fujita H, Ogaki K, Shiina T, Onuma H, Sakuramoto H, Satoh K, Suzuki K. V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease with cardiac sympathetic nerve denervation masquerading as Parkinson's disease: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 100(2):e24294, 2021.
- 6) Honda H, Mori S, Watanabe A, Sasagasako N, Sadashima S, Đông T, Satoh K, Nishida N, Iwaki T. Abnormal prion protein deposits with high seeding activities in the skeletal muscle, femoral nerve, and scalp of an autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. doi: 10.1111/neup.12717, 2021.
- 7) Dong TT, Satoh K. The Latest Research on RT-QuIC Assays-A Literature Review. *Pathogens*. 10(3):305, 2021.
- 8) Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B, Collins S, Geschwind MD, Green A, Haik S, Kovacs GG, Ladogana A, Llorens F, Mead S, Nishida N, Pal S, Parchi P, Pocchiari M, Satoh K, Zanusso G, Zerr I. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol*. 20(3):235-246, 2021.
- 9) Satoh K. CSF biomarkers for prion diseases. *Neurochem Int*. 155:105306. 2022.
- 10) 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
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.

- 16) 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) 著者名. 題名. 雑誌名 巻:頁-頁, 発行年.

- 1) 佐藤克也. プリオン病: Pharma Medica 編, Pharma Medica, 大阪, (株) メディカルレビュー社, 63-68, 2021.
- 2) 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

- 1) 佐藤克也. プリオン病の髄液診断. 日本神経学会, 岡山, 8月31日, 2020. (口頭)
- 2) 佐藤克也. バイオマーカーとしての α シヌクレイン. 日本神経学会, 岡山, 9月2日, 2020. (口頭)
- 3) 佐藤克也, 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)
- 4) 佐藤克也, プリオン病患者の脳ホルマリン固定・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
- 5) 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)
- 6) 佐藤克也, プリオン病患者脳ホルマリン固定・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)

- 7) 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)

G. 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: 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 (出願年月日) 特願2022-130196 (令和4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)

特許番号 (登録年月日)

2. 実用新案登録: 該当無

3. その他: 該当無

表 1. 孤発性プリオン病患者の消化管組織の SD50

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

表 2. 遺伝性プリオン病患者の消化管組織の SD50

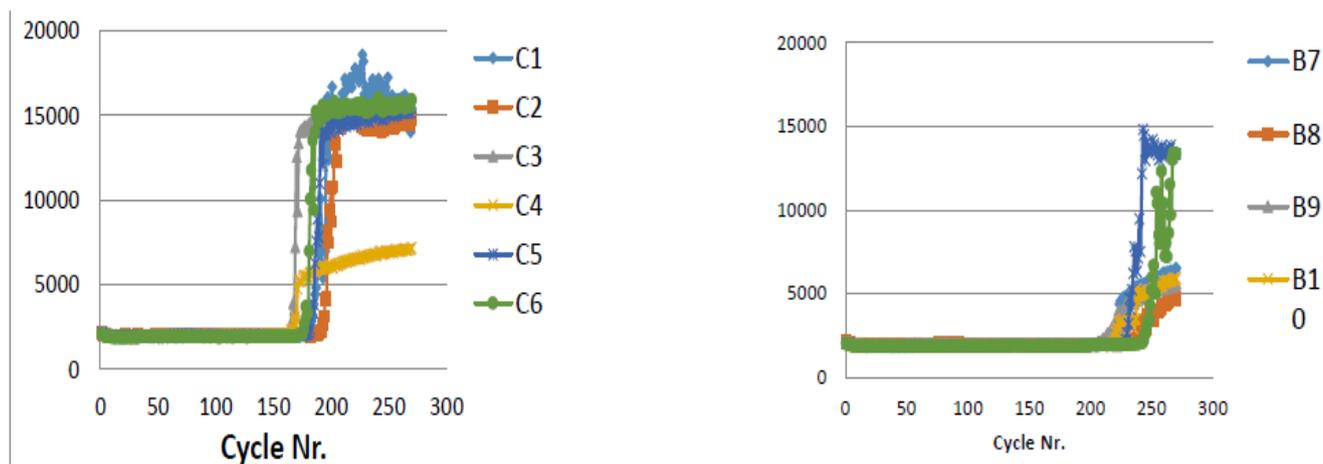
	log SD ₅₀ /g tissue					
	Patient 5 (GSSP102L)			Patient 6 (CJDE200K)		
	1 st	2 nd	3 rd	1 st	2 nd	3 rd
食道	6.81	6.69	7.29	8.5	8.5	8.5
胃	7.5	7.12	7.41	7.8	8.41	8.43
十二指腸	≤ 6.57	≤ 6.57	N.D.	7.12	6.5	6.81
小腸	ND#2	7.43	7	≤ 5.80	6.33	6.33
虫垂	6.23	6.67	7.77	ND	6.5	7.83
横行結腸	7	7.39	7.5	7.39	7	7.29
S 状結腸	9	8.33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

表 3. 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)



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

プリオン病の社会的・法的問題の検討、データベース構築 における法的問題

研究分担者：大平雅之 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ところ、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。これは関係学会によって作成されたガイドラインなどを含む関係者の努力によるものと思われる。しかし、将来にわたる安定的運営のため、現時点からブレインバンクの法的根拠として引用されることの多い死体解剖保存法を含む諸法規に関連する過去の判例の検討、文献的検討を行うことは重要と思われる。そこで、本邦における法律実務の状況の弁護士等への聞き取り、ブレインバンクを含む遺体を利用した研究に関する法的環境につき、アメリカを中心とした状況の調査などを年次ごとに行った。過去の本邦における判例の検討ではブレインバンク自体が争点となった裁判例は確認できなかった。そこで、ブレインバンクの前提となる病理解剖に関連した裁判例を広く収集し、その争点のうち、解剖自体が争点となった裁判例を抽出し、検討した。これらのうち、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多く、今後のトラブル予防の一助としては、一般的な医療行為と同様、遺族への説明および同意に十分な配慮をすることが重要であると思われた。

A. 研究目的

欧米では多くのブレインバンクが運営されているが、現時点ではブレインバンクを明確に対象とする法制度は本邦には存在しない。ブレインバンクの法的安定は、ブレインバンクに依存するデータベース構築の前提として重要であるため、これを取り巻く法的環境について明かにし、ブレインバンクの法的安定に資する具体的方策を提案することを目的とした。

B. 研究方法

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

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

さらに、ブレインバンクに直接言及する本法の裁判例は確認できなかったため、病理解剖に関する本邦における過去の裁判例の検討を行った。

（倫理面への配慮）

すでに公開されている裁判例および法学者、弁護士に対する法的争点に対するインタビューによ

る研究のため、本年度は特段の倫理面への配慮は必要なかった。

C. 研究結果

ブレインバンクに関する本法における法的な環境としては、おおむね死体解剖保存法の解釈ととらえる立場が多かったが、一部倫理と法律を連続的にとらえる立場もあった。反対に死体解剖保存法の範疇ではないと考えるのが妥当な解釈であるとする立場まで、その解釈、適用は一様ではなかった。死体解剖保存法の外でブレインバンクを把握すべきとの立場では、ブレインバンクの妥当性を担保する具体的な要件を検討すべきと主張していた。

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

ブレインバンクに関して、直接争点としている

ような裁判例は本邦では確認できなかったため、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、これらの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。その結果、病理解剖に関連した争点を含んでいると考えられた裁判例は10例（原審・控訴審の関係の裁判例が含まれるので、事案としては8例）であった。ただし、この中には、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

死体解剖保存法は昭和24年に成立した法律であり、現時点でのブレインバンクを前提にした法律ではない。同法を前提とした議論はブレインバンクの実態に沿っているとはいいがたい。ただ、その合法性、妥当性については本邦でも議論の余地はないと思われる。ただ、将来的な安定的な運営などを目的とした場合の参考とするため、米国におけるthe Uniform Anatomical Gift Act（UAGA）の制定による研究目的でのbrain donation後の保存・利用の状況を調査したところ、これらと比較すると、安定した長期間の運用のためには、同様の法律環境の整備を検討する余地がありうる。現状、本邦では関係各学会の尽力により作成されたガイドライ

ンや倫理規範などで確保されている現状もあり、法的整備については既存のこれらの規範とのバランスをとりながら、慎重な検討が必要である。

ブレインバンクの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本邦の裁判例については、ブレインバンクに直接言及する裁判例は確認できなかった。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検討すると、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。通常の医療と同様かそれ以上に、病理解剖でも遺族への心情に対する配慮、寄り添った対応が重要であり、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

現状および将来的なブレインバンクの運営に適した法的環境を検討した。現状の立法によらない法的安定性は、ガイドラインや倫理規範などで確保されているが、更なる長期的安定のためには、諸外国に病理解剖に関する裁判例を検討した結果、解剖に対する同意の有無および範囲に関する点が争点となっていた。

F. 研究発表

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）

なし

[雑誌]（著者名は省略せずに全員記載）

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)発表者名、学会名、発表地、発表月日、発表年
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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班（総合）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：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
柴田 敬 岡山大学病院 小児神経科
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
知識 美奈 公立大学法人福島県立医科大学医学部 小児科学講座
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】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 ウイルスの中枢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）

本研究は、既存の診療録情報（通常行われている診療の情報）を主治医に依頼して収集し解析した。したがって、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、文書による同意に代えて、研究の実施についての情報を公開した。公開の方法は、研究の意義、目的、方法、研究に関する問い合わせ窓口等を記載した公開文書を作成し、福島県立医科大学、及び既存試料・情報の提供を行う機関（協力する主治医の勤務する医療機関、療育機関）のホームページ、または院内の掲示板などに掲載した。この情報公開文書には、研究に参加したくない場合は問い合わせ窓口申し出れば良いことを明記した。

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発送し、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発送した。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発送し、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. 研究発表

1. 論文発表

[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]

- ① 橋本浩一. 亜急性硬化性全脳炎に対する治療.病原微生物検出情報 42:180-181, 2021.
- ② Maeda H, Hashimoto K, Miyazaki K, Kanno S, Go H, Suyama K, Sato M, Kawasaki Yukihiki, Hosoya M. Utility of enzyme immunoassays for diagnosis of subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Int.* 2020 ;62 :920-925.
- ③ Hashimoto K, Maeda H, Miyazaki K, Watanabe M, Norito S, Maeda R, Kume Y, Ono T, Chishiki M, Suyama K, Sato M, Hosoya M. Antiviral Effect of Favipiravir (T-705) against Measles and Subacute

Sclerosing Panencephalitis Viruses. *Jpn J Infect Dis.* 2021; 74:154-156.

- ④ Hashimoto K, Hosoya M. Advances in Antiviral Therapy for Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Molecules.* 2021; 26:427.
- ⑤ Kume Y, Hashimoto K, Iida K, Maeda H, Miyazaki K, Ono T, Chishiki M, Suzuki Y, Go H, Suyama K, Hosoya M. 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

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

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

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。

表1. 一次調査 SSPE患者数、新規診断数

	2021年度	2022年度
書類送付数	7624	7835
返信数 (回答率)	2452 (32.2%)	2439 (31.1%)
SSPE患者数	50	47
さらにそのうち2次調査可	44	38
新規SSPE診断数		0

表2. 二次調査結果 (2021年度調査分)

		最終診療時の状況		薬剤使用歴	
女性	19 (51.4%)	療養場所		イソプリノシン	
調査時年齢範囲	16-52	在宅	25 (67.6%)	使用中	27 (77.1%)
麻疹既往あり	31 (93.9%)	病院	1 (2.7%)	未使用	0 (0%)
麻疹罹患月齢*	12.5 (8-18)	重症心身障害児施設	11 (29.7%)	過去に使用	7 (20%)
麻疹罹患年範囲	1973-2006	その他	0 (0%)	不明	1 (2.9%)
SSPE 発症年齢*	11 (8-14)	病気分類		インターフェロ ン	
SSPE 罹患年範囲	1987-2014	I期	3 (8.3%)	使用中	5 (14.3%)
※中央値 (四分位)		II期	4 (11.1%)	未使用	6 (17.1%)
初発症状		III期	5 (13.9%)	過去に使用	24 (68.6%)
知的退行	15 (40.5%)	IV期	24 (66.7%)	不明	0 (0%)
性格変化	7 (18.9%)	ADL		リハビリン	
行動異常	5 (13.5%)	言語機能		使用中	0 (0%)
ミオクローヌス	13 (35.1%)	普通に会話	4 (10.8%)	未使用	19 (55.9%)
痙攣	7 (18.9%)	簡単な内容なら会話可能	0 (0%)	過去に使用	10 (29.4%)
運動機能低下	18 (48.6%)	単語レベル	0 (0%)	不明	5 (14.7%)
その他	9 (24.3%)	発語・理解なし	33 (89.2%)	抗てんかん薬	
診断時の状況		運動機能		使用中	28 (80%)
経過		走れる	0 (0%)	未使用	2 (5.7%)
急速進行	19 (54.3%)	歩ける	2 (5.4%)	過去に使用	5 (14.3%)
緩徐進行	14 (40%)	歩行障害あり	3 (8.1%)	不明	0 (0%)
進行停止	1 (2.9%)	座れる	10 (27%)	筋弛緩薬	
軽快	1 (2.9%)	寝たきり	22 (59.5%)	使用中	14 (41.2%)
慢性再発・寛解型	0 (0%)	日常生活		未使用	17 (50%)
病気分類		自立	0 (0%)	過去に使用	3 (8.8%)
I期	9 (25.7%)	時に応じて援助が必要	3 (8.1%)	不明	0 (0%)
II期	20 (57.1%)	多くの援助が必要	1 (2.7%)		
		常時の援助が必要	32 (86.5%)		
		合併症			

III期	4 (11.4%)	てんかん発作	10 (27.8%)
IV期	2 (5.7%)	ミオクローヌス	8 (22.2%)
脳波検査所見		不随意運動	8 (22.2%)
周期性同期生放電	24 (80%)	自律神経障害	17 (50%)
画像検査所見		筋強直関節拘縮	31 (83.8%)
大脳白質病変	22 (81.5%)	胃食道逆流症	7 (21.9%)
大脳萎縮	18 (60%)	社会保障	
		身障手帳	34 (94.4%)
		療育手帳	9 (32.1%)
診断後経過		小児慢性特定疾患	6 (20.7%)
急速進行	12 (32.4%)	指定難病	23 (69.7%)
緩徐進行	16 (43.2%)	介護認定 (要介護)	10 (38.5%)
進行停止	7 (18.9%)	医療的ケア	
軽快	2 (5.4%)	経管栄養・胃瘻	28 (80%)
慢性再発・寛解型	0 (0%)	胃瘻造設	23 (65.7%)
死亡	0 (0%)	鼻口腔内吸引	28 (80%)
		在宅酸素	10 (31.3%)
		気管切開	21 (60%)
		人工呼吸器	11 (32.4%)
		導尿・膀胱ろう	15 (44.1%)
		膀胱瘻造設	2 (5.9%)

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

「亜急性硬化性全脳炎診療ガイドライン 2023」の作成

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
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
柴田 敬 岡山大学病院 小児神経科
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
研究協力者：橋本 浩一 公立大学法人福島県立医科大学医学部 小児科学講座

研究要旨

【背景】亜急性硬化性全脳炎（subacute sclerosing panencephalitis: SSPE）は麻疹ウイルスの中枢神経系内持続感染に伴う稀少疾患である。研究班による調査では、多くの患者が重症で医療的ケアを必要としながら長期療養を続けていることが判明している。麻疹対策の推進、SSPEの早期発見・早期治療開始が重要であり、初発症状を見落とさないことが必要である。SSPE診療を専門としない一般医師を対象に、最新のデータに基づくSSPEの診療ガイドラインを提供することを目的とした。

【方法】「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」の「SSPE分科会」が中心となり「SSPE診療ガイドライン 2020」を改訂し、「SSPE診療ガイドライン 2023」をクリニカルクエスチョン（CQ）形式で作成した。検索は、Medlineに2018年7月1日から2021年6月30日までに報告された文献を対象とした。

【結果】23項目のCQを選定、分担執筆し「SSPEの診療ガイドライン 2023」を作成し、2023年2月に冊子体及びホームページ（<http://prion.umin.jp/index.html>）等で公開した。

【結論】最新のデータに基づく「SSPEの診療ガイドライン 2023」を作成した。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎（subacute sclerosing panencephalitis: SSPE）は麻疹ウイルスの中枢神経系内持続感染に伴う稀少疾患である。平成27年3月、WHOより日本が麻疹の排除状態にあることが認定されたが（厚生労働省プレスリリース平成27年3月27日）、我が国は先進国中で唯一の麻疹流行国であったため、SSPEの発症が持続している。研究班による調査では、多くの患者が重症で医療的ケアを必要としながら長期療養を続けていることが判明している。麻疹対策の推進はもちろん、SSPEの早期発見・早期治療開始が重要であり、初発症状を見落とさないことが必要である。本ガイドラインはSSPE診療を専門としない一般医師を対象に、最新のデータに基づくSSPEの診療ガイドラインを提供することを目的とした。

B. 研究方法

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」の「SSPE分科会」が中心となって本ガイドラインを作成した。具体的な作成の経緯としては、まず、令和2年度研究報告会（令和3年1月18-19日、WEB）での研究者会議にて、「SSPE診療ガイドライン 2020」を改訂し、「SSPE診

療ガイドライン 2023」をクリニカルクエスチョン（CQ）形式で作成することを決定した。さらに、「SSPE診療ガイドライン 2023」の構成、ガイドライン作成の方法や手順（編集の方針等）について基本的な合意を得て以下の通り進めた。

- 1) 原案執筆担当者は原案となる初稿を作成した（2021年8月）。
- 2) 研究班事務局は、初稿を元に編集会議を行い、原案執筆者に原稿の検討・改訂を依頼した（2021年9月）。
- 3) 研究班事務局は、改訂した原稿をまとめて、それを研究班全員に原稿を閲覧し、意見を求めた（2021年10月）。
- 4) 研究班事務局は、寄せられた意見を原案執筆者に送付し、再度、原稿の検討・改訂を依頼した（2021年10月）。
- 5) 研究班事務局は、改訂した原稿をまとめて（2021年11月）、それを研究班全員に原稿を閲覧し、再度、意見を求めた（2021年11月）。
- 6) 研究班事務局は、再々度、寄せられた意見を原案執筆者に送付し、原稿の検討・改訂を依頼した（2021年11月）。
- 7) 研究班事務局は、すべての改訂原稿をまとめ

- (暫定版)、暫定版をホームページで公開し、広くパブリックコメントを求めた(2022年1月)。患者支援団体であるSSPE青空の会からも、意見を求めた(2022年1月)。
- 8) 研究班事務局は、パブリックコメントおよび患者支援団体より寄せられた意見に基づき必要な改訂を加え、関連学会である日本神経学会、日本小児神経学会、日本神経感染症学会、日本小児感染症学会による承認を求めた。学会からの改訂意見に基づき、改訂し最終版を作成し、学会の承認を得た(日本小児感染症学会2022年10月、日本神経学会2023年1月、日本小児神経学会2022年12月、日本神経感染症学会2022年12月)。
- 9) 承認を得たものを完成版とし2023年2月に公開した。

「原案作成のために文献検索を行った電子的データベースと検索対象期間」

一般財団法人国際医学情報センターに文献検索式の作成を依頼し、用いるデータベースデータベースも統一した。具体的には、治療に関するCQにつき、作成委員が関連するキーワードを選定した。国際医学情報センターの担当者が選定されたキーワードをもとに検索式を作成し、網羅的な文献検索を行った。抽出された論文が多い場合にはノイズの除去のためキーワードの変更などを適宜行った。検索は、Medlineに2018年7月1日から2021年6月30日までに報告された文献を対象とした。

診療ガイドラインでは、治療の項において「Minds診療ガイドライン作成マニュアル 2020」によるエビデンスレベル、推奨グレードを使用した。

(倫理面への配慮)

本研究では、既報の論文レビューに基づき客観的評価の上知見をまとめ、さらに支援制度等も含めた社会的支援体制を追記しガイドラインとして作成した。本研究には侵襲的処置、治療、介入などは含まれず、診療録情報、個人情報収集も行わないため「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」による倫理的配慮が必要な研究には該当しない。しかし、患者、家族が本ガイドラインについての問い合わせ等については、連絡先をホームページで公開し対応する。

C. 研究結果

「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」の「SSPE分科会」が中心となり、以下の通り23項目のCQを選定、分担執筆し「SSPEの診療ガイドライン 2023」を作成し、2023年2月に冊子体及びホームページ(<http://prion.umin.jp/index.html>)等で公開した。

CQ 1. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)について簡単

に教えてください

- 1-1. 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)とはどのような疾患ですか?
- 1-2. SSPEの発症者数はどれくらいですか?
- CQ 2. SSPEの症状について教えてください
- 2-1. SSPEの初期はどのような症状ですか?何と診断されることが多いですか?
- 2-2. SSPEの症状の経過はどうですか?
- 2-3. SSPEの重症度分類にはどのようなものがありますか?
- CQ 3. SSPEの病因はどのようなものですか?
- 3-1. ウイルス側の要因は何ですか?
- 3-2. 生体側の要因は何ですか?
- CQ 4. SSPEの診断に必要な検査は何ですか?
- 4-1. 脳脊髄液・血清の麻疹抗体価はどの方法で測定するのが良いですか?
- 4-2. その他の検査はありますか?
- CQ 5. SSPEの診断方法を教えてください
- 5-1. どのような時に疑い、どのように検査をすすめると良いですか?
- 5-2. 診断基準はありますか?
- CQ 6. SSPEの鑑別診断について教えてください
- 6-1. SSPEと鑑別が必要な疾患は何ですか?
- 6-2. どのように鑑別診断をすすめたら良いですか?
- CQ 7. SSPEの治療法について教えてください
- 7-1. 標準的な治療は何ですか?
- 7-2. その他の治療はありますか?
- CQ 8. SSPEの合併症について教えてください
- 8-1. SSPEの合併症にはどのようなものがありますか?
- 8-2. SSPEの治療による合併症にはどのようなものがありますか?
- CQ 9. SSPEの診療実態について教えてください
- CQ 10. 患者や家族への支援について教えてください
- 10-1. 患者本人への心理社会的支援にはどのようなものがありますか?
- 10-2. 介護者への心理社会的支援にはどのようなものがありますか?
- 10-3. きょうだいへの心理社会的支援にはどのようなものがありますか?
- CQ 11. SSPEの支援体制について教えてください
- 11-1. 家族会等による支援にはどのようなものがありますか?
- 11-2. 研究班等による支援はどのようなものがありますか?

D. 考察

SSPEの発症予防にはワクチンによる麻疹対策の推進が最も重要である。しかしSSPE患者へは早期発見・早期治療開始が重要であり、初発症状を見落とさないことが必要である。本ガイドラインはSSP

E診療を専門としない一般医師を対象に、最新のデータに基づくSSPEの診療ガイドラインを提供することを目的とした。また、SSPEの多くの患者が重症で医療的ケアを必要としながら長期療養を続けていることが判明しており、本ガイドラインでは「患者本人への心理社会的支援」、「介護者への心理社会的支援」、「きょうだいへの心理社会的支援」、「家族会等による支援」、「研究班等による支援」へも言及している。従って、本ガイドラインは診断、治療、療養に至るまで広範囲にわたり網羅されている。

E. 結論

最新のデータに基づく「SSPEの診療ガイドライン 2023」を作成し、2023年2月に冊子体及びホームページ等で公開した。

F. 研究発表

1. 論文発表

[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]

- ① 橋本浩一. 亜急性硬化性全脳炎に対する治療. 病原微生物検出情報 42 : 180-181, 2021.
- ② Maeda H, Hashimoto K, Miyazaki K, Kanno S, Go H, Suyama K, Sato M, Kawasaki Yukihiki, Hosoya M. Utility of enzyme immunoassays for diagnosis of subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Int.* 2020 ;62 :920-925.
- ③ Hashimoto K, Maeda H, Miyazaki K, Watanabe M, Norito S, Maeda R, Kume Y, Ono T, Chishiki M,

Suyama K, Sato M, Hosoya M. Antiviral Effect of Favipiravir (T-705) against Measles and Subacute Sclerosing Panencephalitis Viruses. *Jpn J Infect Dis.* 2021; 74:154-156.

- ④ Hashimoto K, Hosoya M. Advances in Antiviral Therapy for Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Molecules.* 2021; 26:427.
- ⑤ Kume Y, Hashimoto K, Iida K, Maeda H, Miyazaki K, Ono T, Chishiki M, Suzuki Y, Go H, Suyama K, Hosoya M. 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

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

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

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。

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

亜急性硬化性全脳炎における早期診断法の検討

研究分担者: 長谷川俊史・山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座

研究協力者: 松重武志・山口大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学講座

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

研究要旨

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

欧米では 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。今回欧米で使用されているものと同じ ELISA キットを用いて、CSQ_{rel} の算出を試み、その有用性について検討した。

本研究では SSPE の早期診断マーカーの探索の目的で、グリア活性化マーカー、CSQ_{rel} などを測定し、有用性を検討した。SSPE の早期診断には髄液麻疹抗体価に加え、YKL-40、pNF-H の測定や CSQ_{rel} の算出は、病初期から SSPE 患者と非 SSPE 患者を鑑別するのに有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

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

以前分担者らは欧米で頻用されている髄液および血清の麻疹特異的 IgG、総 IgG、アルブミンを用いた計算式による relative CSF/serum quotient (CSQ_{rel}) の SSPE 診断の正診率について報告した。CSQ_{rel} は検査法によらず、基準値 (>1.5: 陽性) が設定されていること、理論的に髄液特異的産生を示すことなどから、診断法の改善につながることを期待したが、実際には感度未満の際に計算式に当てはめられず、境界域抗体価症例の鑑別の精度の向上にはつながらなかった。

本研究ではグリア活性化マーカーに着目し、その一つとして報告されている YKL-40 を SSPE 患者の髄液検体で測定した。また今回は欧米で使用している CSQ_{rel} の ELISA キット (Medizinische Labordiagnostika AG, Euroimmun, Germany) を用いて CSQ_{rel} を測定し、SSPE の早期診断への有用性について再検討した。

B. 研究方法

本研究ではグリア活性化マーカーである YKL-40 を SSPE 患者の髄液検体で測定した。また当教室で過去に測定した髄液バイオマーカーについても有用についても検討した。

さらに欧米で SSPE の診断に使用されている CSQ_{rel} を疾患コントロール群 (非 SSPE 群) 17 名で測定した。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) 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

SSPE 診断時の髄液中 YKL-40 濃度 (中央値 227.0 ng/mL, 102.3-496.5 ng/mL) は、対照群 (中央値 23.6 ng/mL, 11.7-59.2 ng/mL) に比して有意に高値であった ($p < 0.0001$) (図 1)。他のバイオマーカーは phosphorylated neurofilament H (pNF-H) ($p < 0.0001$, AUC 0.97) (図 2), soluble tumor necrosis receptor 1 (sTNFR1) ($p < 0.0001$, AUC 0.88), キノリン酸 ($p < 0.0001$, AUC 0.87) (図 3), microtubule-associated protein 2 (MAP2) ($p = 0.0073$, AUC 0.79), alpha II-

spectrin breakdown product (SBDP145)($p=0.13$, AUC 0.72) だった。YKL-40 の ROC 曲線では AUC 1.0 で、SSPE 群と対照群とを完全に区別することができた (図 4)。

今回 CSQ_{rel} の測定に関しては、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値で、C 群で髄液抗体価は高い傾向を示したが、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

以前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 群の上限を推定しようと試みたが、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、その場合に計算式に適用するとむしろ CSQ_{rel} 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。しかし今回用いた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

SSPE の診断において髄液麻疹抗体価が境界域の症例に対し、感度の良好な YKL-40 や pNF-H を追加で測定することにより、SSPE と他の疾患を鑑別可能と考えられた。また CSQ_{rel} は現時点で本邦では本キットの使用は研究室レベルの検査となっており、今後は研究班を通じて SSPE 疑い症例の検査を当教室で取りまとめ、委託して行う体制の構築を検討していく。

F. 研究発表

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) 松重武志, 長谷川俊史: 亜急性硬化性全脳炎の病態, 診断と治療. In: 山田正仁. 脳・神経系の感染症 - 診断と治療の最前線. 医学のあゆみ. 医歯薬出版, 東京, 2021: 83-87.

[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

G. 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:

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)

2. 実用新案登録

3. その他

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班（総合）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、宿主因子検討のため、SSPE患者由来・誘導ミクログリア様細胞(induced microglia-like cells: iMG)および人工多能性幹細胞(induced pluripotent stem cells: iPSC)を樹立した。さらにSSPE患者由来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。自然免疫リガンドに対するiMGの応答性、iPSの増殖能、脳オルガノイドへの分化能は、健常コントロールと差がないことを確認した。本研究期間中に、SSPEの病態を解明し、基礎研究を通して有用な治療方法を開発するための解析基盤を構築した。

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誘導ミクログリア様細胞(induced microglia-like cells: iMG)および人工多能性幹細胞(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

iMG: 単核球表面抗原に対する磁気ビーズを用いて、末梢血からCD11陽性・単球分画を分離し、研究室で確立した方法に従いiMGを誘導した。iMG誘導後、Poly-I:C、LPSおよびサイトカイン(IL-17A)で刺激した。mRNA発現、細胞内・上清中タンパク質およびiMG上のIL17RA表出を分析し、それぞれ健常者との差異を検討した。

iPS-オルガノイド: 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、iMGおよび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

iMG: SSPE患児由来iMGをPoly-I:CおよびLPSで刺激したところ、*IL17RA* (mRNA)の発現が上昇した。上昇レベルは健常者と同程度であった。サイトカイン刺激に対する反応性については、解析条件を最適化する必要があった。

iPS-オルガノイド: 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。5×10⁴ cellsを播種し、day7に回収した細胞数は平均 3×10⁵ cells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患児由来のiMGでは、一般的な自然免疫リガンドに対して健常者と同程度の反応を示した。SSPEにおける傷害性または防御性シグナルの特徴を解析するために、麻疹ウイルスに対する特異的な反応を分析する必要がある。

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iMGとの共培養など、更に検討を要する。

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関連分野と連携する。

F. 研究発表

1. 論文発表

[書籍]

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

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

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班（総合）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が多い。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を行っている。

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発送し、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発送した。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発送し、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. 研究発表

1. 論文発表

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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

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出を行い直近までの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

1)については、2018末時点で2015年までの更新例（2014年は14例、2013年は36例）を認めたが、以後の新規症例に関する情報の集計作業が行われて

いなかったことを確認した。2019年度からデータの取得について従前とは大幅に変わり（https://www.mhlw.go.jp/stf/nanbyou_teikyo.html）、2021年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の流出が発生した。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、1) の情報も含めて、麻疹の大規模な流行が過去に頻発した沖縄県内の麻疹流行年の罹患者におけるSSPEの発症者として1990年（推計16,500人）では麻疹1,833人に1人の発症と推定されるなどの結果となったことを報告した。2020年は、沖縄県内で検査診断に至っていないものの、SSPEの可能性が完全には否定出来ない成人発症2例の情報を確認したが（臨床的に否定）、網羅的・包括的な積極的症例探査とは言えなかった。

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・報告方式では対応ができないことが明らかとなった。2) については今後の地元の医療従事者ネットワークとの連携を深め、地域で埋もれている可能性のある（成人発症

例を含む) SSPE症例の探査及び疫学的・病理学的分析を行っていく必要がある。

E. 結論

1) については今後、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. 研究発表

1. 論文発表

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

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

F. 研究発表

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

G. 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:

出願人: 該当なし

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)

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

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

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

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

研究要旨 進行性多巣性白質脳症（PML）はJCウイルス（JCV）に起因する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年度より定量的リアルタイムPCR検査によって医療機関における診療を支援し、提供された検体と調査票を解析することでPMLの実験室サーベイランスを行っている。検査開始から令和4年度（12月現在）までに合計2971件の解析を実施し、409名のPML患者を確認した。また、前年度までの研究に引き続いてJCVを標的とした超高感度PCR検査と変異タイプピングを実施し、416件の新規依頼に関する情報を本研究班に転送することでPML疑い症例の登録を橋渡しした。本研究期間においては、CSF-JCVを標的とした616件の超高感度PCR検査を実施してPMLの診療を支援するとともに、調査票を介して提供された情報に基づいて国内におけるPMLの動向を解析した。令和2年から同4年において当検査が実施された新規のPML疑い症例425名のうち、111名がCSF-JCV陽性を呈した。陽性者は、血液疾患（39名）、自己免疫疾患（36名）、HIV感染症（10名）、臓器移植（4名）、固形癌（1名）、およびその他の疾患等（15名）の様々な基礎疾患を有した。また、高齢者を中心として、明らかな基礎疾患が認められない患者6名が陽性反応を呈した。各年度において、陽性者の基礎疾患はその半数以上を血液疾患もしくは自己免疫疾患が占めた。陽性者の血液疾患のカテゴリーにおいては、約60%（23名）が悪性リンパ腫に該当し、これまで陽性者の確認がほとんど認められなかった濾胞性リンパ腫（8名）が、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（5名）を数的に上回った。加えて、陽性者数が増加傾向にある多発性骨髄腫を有する陽性者（9名）が本研究期間においても確認された。自己免疫疾患のカテゴリーにおいては、全身性エリテマトーデス（14名、約39%）を中心として陽性者が確認され、多発性硬化症（7名）もしくは関節リウマチ（4名）を有する患者においても陽性症例が確認された。本研究成績は、日本におけるPMLの疫学的特徴を反映しており、その発症の背景についての有用な情報基盤となりうる。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML）は、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、日本を含む多くの国々においては、比較的新しい製剤による有害事象といった例外を除き、PML症例の情報を国や自治体に報告する義務が存在しない。そのため、PMLの発生動向の調査研究では、①単施設もしくは多施設における自験例のチャートレビュー、②特定の基礎疾患を有する患者を対象とした多施設共同の観察研究、③学術誌に発表された症例報告論文の文献レビュー、④

PML症例についての一部の情報を含む公的な大規模データベース（National Health Insurance System Database等）を用いた解析等が用いられる。①から③については詳細な臨床情報を集積することができるが、地域や症例数の規模が限られる。また、④については米国やフランスにおいて実施されており、PMLと診断された症例の全数、年齢、性別、および基礎疾患といったメタデータを広範囲に把握しうる反面、PML疑い症例全体を含む詳細な臨床情報を前方視的に解析することが困難である。

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。当検査を国立試験研究機関（国立感染症研究所）において集中的に受け付けることで、国内のPML疑い症例を前方視的に把握しうる。そこで、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、平成28年度より研究分担者らは検査受付時に承諾を得た上で検査依頼者（主治医）の情報を本研究班のPMLサーベイランス委員会に転送し、より詳細かつ多面的な分析において必要となるPML疑い症例の登録を橋渡ししている。

令和2年度から同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。通常の検査においては検出下限値20コピー/mL検体の定量検査を実施し、JCV陽性の場合にはそのコピー数を算出した。また、極微量のJCVが含まれていることが想定される検体、あるいは微弱なシグナルが観察された検体については超高感度検出（検出下限値10コピー/mL検体）を追加した。加えて、CSF中にJCVが検出された場合には、マルチプレックスPCRによる調節領域のタイピング、あるいはウイルスゲノム（調節領域もしくは全長）のクローニングおよびシーケンシングを実施し、検出されたウイルスがPMLに特徴的な変異を有するプロトタイプか否かを解析した。

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付けた後、検体輸送用のキットを依頼者に送付した。輸送キットに梱包されて当研究所に到着したCSF検体を対象として上記のJCV検査および変異タイピングを実施し、検査依頼者に解析結果を報告した。

3) 臨床情報の収集と分析

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

4) PML疑い症例登録の支援

主治医からの検査依頼を受け付けた際には、本

研究班におけるPMLサーベイランス（PML疑い症例の登録）について説明し、承諾を得た後で主治医の連絡先をPMLサーベイランス委員会事務局に転送した。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

1) 検査実績

平成19年4月から令和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。登録開始から現在までに計757件（本研究期間は416件）の検査依頼者の情報を同委員会に転送し、研究班におけるPMLサーベイランスを橋渡しした。令和2年1月から令和4年12月までの3年間においては616件の検査を実施し、195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。当該期間において検査が実施された被検者425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、111名がCSF-JCV陽性を呈し、新規陽性者として確認された。また、新規陽性者全体の36.0%に相当する40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、うち19名（47.5%）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21名（52.5%）の患者は民間検査会社においてCSF-JCVの検出に至らず、陰性と判定されていた。

2) CSF-JCV陽性者の概要

令和2年1月から令和4年12月までの3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111名の臨床情報を解析した。当検査において男性52名（中央値63.5歳、範囲19-90歳）および女性20名（中央値64.0歳、範囲19-89歳）が陽性を呈した。陽性者111名の基礎疾患のカテゴリーの割合は、①血液疾患39名（約35.1%）、②自己免疫疾患36名（約32.4%）、③HIV感染症10名（約9.0%）、④臓器移植4名（約3.6%）、⑤固形癌1名（約0.9%）、⑥その他の疾患もしくは併発例15名（約13.5%）であった。また、⑦臨床的に明らかな基礎疾患が認められない患者においても6名（約5.4%）が陽性と判定された。

3) 血液疾患を有したCSF-JCV陽性者

血液疾患を有した新規の被検者93名のうち、陽性者は39名であり、他の基礎疾患のカテゴリーと比較して高い陽性率（約41.9%）を示した。このカテゴリーにおける陽性者は、年齢の中央値が66.0歳（範囲19-90歳）であり、男性（24名、約61.5%）が

やや高い割合を占めた。同カテゴリーにおける陽性者の基礎疾患においては、約60.0% (23名) を悪性リンパ腫が占めていた。また、基礎疾患の種類としては、①多発性骨髄腫9名 (約23.1%) ②濾胞性リンパ腫8名 (約20.5%)、③びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) 5名 (約12.8%) において高い頻度で陽性者が認められた。白血病を有した陽性者は3名 (約7.7%) であった。多発性骨髄腫を有した陽性者はレナリドミド、ポマリドミド、エロツマブ、およびダラツムマブといった新しい世代の免疫調節薬が投与されていた。また、濾胞性リンパ腫を有する陽性者は、本研究期間以前の13年間の実験室サーベイランスにおいて計3名しか認められなかったが、令和3年において3名、同4年において4名の陽性者が確認されており、明らかな増加傾向が認められた。また、直近3年間における陽性者は、濾胞性リンパ腫の治療においてオビヌツマブが投与されていたが、過去に他の治療を受けていた症例が多く、当該製剤とPMLとの直接的な関連性は不明であった。

4) 自己免疫疾患を有したCSF-JCV陽性者

血液疾患を有した新規の被検者129名のうち、36名 (約27.9%) が陽性を呈した。このカテゴリーにおける陽性者は、年齢の中央値が59.0歳 (範囲40–85歳) であり、女性 (27名、75.0%) が高い割合を占めた。基礎疾患の種類としては、①全身性エリテマトーデス (SLE) の頻度が最も高く、陽性者の基礎疾患の約38.9% (14名) を占めた。SLEを背景とした陽性者においては、10名 (約71.4%) においてループ腎炎等の合併症が認められた。SLEに次いで、②多発性硬化症を有する患者7名 (約19.4%) がCSF-JCV陽性と判定された。これらの患者はフィンゴリドもしくはナタリズマブといった疾患修飾薬による治療を受けていた。また、③関節リウマチ (4名)、④シェーグレン症候群 (2名)、⑤好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (2名)、および⑥抗リン脂質抗体症候群 (1名) といった様々な基礎疾患において陽性者が確認され、そのほとんどが原疾患に対する免疫抑制剤等による治療を受けていた。

5) HIV感染症を有したCSF-JCV陽性者

HIV感染症を有した新規の被検者35名のうち、10名 (約28.6%) が陽性を呈した。陽性者は全て男性であり、年齢の中央値は44.5歳 (範囲30–65歳) であった。また、10名中5名 (50.0%) の陽性者においては抗レトロウイルスがすでに施行されていた。また、陽性者のCD4カウントの中央値は172 (範囲9–370) であり、10名中5名 (50.0%) において同数値が200を下回っていた。

6) 臓器移植、固形癌、およびその他の疾患を有したCSF-JCV陽性者

臓器移植歴を有した新規の被検者は10名であり、うち4名 (40.0%) が陽性と判定された。陽性者は全

て腎移植を受けており、他の臓器の移植歴は該当しなかった。固形癌を有した新規の被検者は18名であり、うち胃癌を有した1名 (約5.6%) が陽性を呈した。その他の基礎疾患のカテゴリーにおいては、サルコイドーシス3名、慢性腎臓病3名、原発性免疫不全症2名、および複数のカテゴリーに該当する基礎疾患の併発例において陽性者が認められた。

7) 基礎疾患が認められなかったCSF-JCV陽性者

臨床的に明らかな基礎疾患が認めなかった新規の被検者87名においては、6名 (約6.9%) の患者が陽性を呈した。陽性者は全て女性であり、70歳代が1名、80歳代が5名であった。

D. 考察

本研究班におけるPMLサーベイランスでは、日本におけるCSF-JCV検査を国立感染症研究所に集中させ、検知されたPML疑い症例をPMLサーベイランス委員会にて登録および分析する統合的なプラットフォームが運用されている。本研究期間においては、新規のPML疑い症例425名のうち、111名がCSF-JCV陽性と判定された。当検査での陰性例を含めた検査依頼については本研究班に伝達され、神経内科学、放射線医学、病理学、疫学、およびウイルス学等の専門家によって構成されるPMLサーベイランス委員会において各症例の多面的な検討がなされている。

近年、フランスにおいてNational Health Insurance System Databaseを用いたビッグデータ解析が実施され、2010年から2017年の期間におけるPMLの発症率 (Overall incidence rate) は年間人口10万人あたり0.11であったことが報告されている (Joly *et al.*, Brain, 2023)。本研究においては、超高感度JCV検査が採用された2016年度から2020年度の日本におけるCSF-JCV陽性者の頻度は年間人口10万人あたり0.029であり、両国における基礎疾患のパターンを考慮した上でも相当数のPML症例を検知していることが示唆された。

本研究期間 (令和2年から同4年) に確認されたCSF-JCV陽性者は様々な基礎疾患を有しており、日本におけるPMLの特徴が継続して認められた。しかしながら、陽性者の基礎疾患のカテゴリーを分析したところ、その比率において変化が生じていることが明らかとなった。検査開始当初の平成19年 (2007年) から同30年 (2018年) までの12年間においてはHIV感染症もしくは血液疾患を有する陽性者の割合が高く、自己免疫疾患を有する陽性者の割合は低いという傾向が続いていた。ところが、本研究期間と重複する令和元年 (2019年) から同4年 (2022年) にかけての4年間では、自己免疫疾患を有する陽性者が増加し、HIV感染症を有する陽性者が減少した。自己免疫疾患を有する陽性者の割合が高くなった背景には、多発性硬化症の治療を背景としたPMLのリスクが実臨床に周知され、他

の疾患においても医原性PMLのリスクが注視されるようになったことが関係しているものと考えられる。また、HIV感染症を有する陽性者の頻度が少なくなった経緯については不明であるが、抗レトロウイルス療法が施行されているにも関わらずPMLを発症した患者が散見されていることから、今後もPMLの素因としてのHIV感染症に留意する必要性が示唆された。

近年になって増加傾向にあるCSF-JCV陽性者の基礎疾患としては、①多発性硬化症、②多発性骨髄腫、および③濾胞性リンパ腫が挙げられる。上記①の多発性硬化症を有するCSF-JCV陽性者は日本国内においても平成28年（2016年）に2名が確認され、その後も同疾患を背景としたPMLが続発している。その発症機序としては欧米での報告と同様にフィンゴリモドやナタリズマブといった疾患修飾薬が関与していることが考えられる。

また、上記②の多発性骨髄腫を有するCSF-JCV陽性者は、令和元年から（2019年）増加の傾向が認められている。同疾患を有したPML疑い症例（被検者）の数は多くないが、陽性者の割合が非常に高い（約50%）という特徴が見られる。また、多発性骨髄腫を背景としたPMLの増加は、臨床におけるレナリドミド、ポマリドミド、エロツズマブ、およびダラツムマブといった新しい世代の免疫調節薬の導入との間で時系列が重複している。ただし、同疾患の治療においては複数の薬剤が投与されることが多いため、PMLの素因としての詳細については詳細かつ慎重な分析を要する。

上記③の濾胞性リンパ腫を有するCSF-JCV陽性者の確認数は令和2年（2020年）から同4年（2022年）にかけて直線的に増加している。検査開始から現在までの16年間においては74名の陽性者が悪性リンパ腫を有したが、うち約15%（11名）を濾胞性リンパ腫が占めるまでに至った。また、令和2年以降のほとんどのCSF-JCV陽性者は、濾胞性リンパ腫の治療においてオビヌツヅマブならびにベンダムスチンといった比較的新しい種類の治療を受けていた。しかし、これらの治療が行われる前に他の治療歴を有した症例が散見されたため、単剤によるPMLへの関与については不明である。多発性骨髄腫の場合と同様に、新しい治療による医原性PMLの可能性については症例の詳しい検討ならびに慎重な調査研究が求められる。

加えて、上記①から③の基礎疾患を有する陽性者における特徴としては、CSF中のJCVのコピー数が極めて少ない症例が含まれている点が挙げられる。初回検査時の検体において、一般的なPCR検査の検出下限値である200コピー/mLを下回っていた患者の割合は、①約58.3%、②約42.1%、および③約36.4%であり、PMLの診断におけるCSF-JCV検査においては超高感度検出系の使用が必要

である。

E. 結論

CSF-JCVのPCR検査によって国内のPML診療を支援し、実験室サーベイランスを継続した。また、検査時の情報を本研究班に伝達することで、PML疑い症例の登録および分析を橋渡しした。本研究期間においては、CSF-JCV陽性者の基礎疾患の半数以上を自己免疫疾患もしくは血液疾患が占めた。とりわけ、かつてはPML症例が認められなかった、あるいは極めて希であった多発性硬化症、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ていることが明らかになった。これらの基礎疾患を有する陽性者の多くは比較的新しい種類の製剤が使用されており、治療法の変化に伴う医原性のPMLの可能性について、より詳細かつ慎重に分析すること、ならびに実臨床で留意することの必要性が示唆された。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疑い患者の検知、ならびに本研究班での症例の登録による統合的かつ多面的な調査研究を継続することが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) Nakayama K, Nakamura M, Konishi A, Kaneko S, Nakamichi K, Saijo M, Yakushiji Y, Kusaka H. JC virus granule cell neuronopathy associated with Ruxolitinib: A case report and review of the literature. *eNeurologicalSci* 21: 100269, 2020.
- 2) Usui Y, Nakano H, Komatsu J, Nakamichi K, Saijo M, Takano S, Kamiya KI, Hamaguchi T, Yamada M. Progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with lenalidomide and elotuzumab for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 61(9): 2234-2237, 2020.
- 3) Ueno H, Kikumto M, Takebayashi Y, Ishibashi H, Takahashi T, Yasutomi H, Umemoto K, Nakamichi K, Saijo M, Ichinohe T, Maruyama H. Pomalidomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple myeloma: cortical susceptibility-weighted imaging hypointense findings prior to clinical deterioration. *J Neurovirol* 26(3): 452-455, 2020.
- 4) Nishimura K, Iwai Y, Yabuki M, Fuse H, Nakamichi K, Takahashi K, Suzuki T, Saijo M, Fukushima T, Kuwabara S. Lenalidomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Exp Neuroimmunol* 12(1): 63-65, 2021.
- 5) Nakamichi K, Shimokawa T. Database and statistical analyses of transcription factor binding sites in the non-coding control region of JC virus. *Viruses* 13: 2314 (online), 2021.
- 6) Iwami K, Nakamichi K, Matsushima M, Nagai A,

- Shirai S, Nakakubo S, Takahashi-Iwata I, Yamada M, Yabe I. Progressive multifocal leukoencephalopathy with mild clinical conditions and detection of archetype-like JC virus in cerebrospinal fluid. *J Neurovirol* 27: 917-922, 2021.
- 7) Hashimoto Y, Tashiro T, Ogawa R, Nakamichi K, Saijo M, Tateishi T. Therapeutic experience of progressive multifocal leukoencephalopathy development during ofatumumab therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Intern Med* 60: 3991-3993, 2021.
- 8) Fukumoto T, Sakashita Y, Katada F, Takeuchi R, Miyamoto R, Izumi Y, Sato S, Shibayama H, Takahashi K, Suzuki T, Nakamichi K, Murayama S, Fukutake T. "Burnt-out" progressive multifocal leukoencephalopathy in idiopathic CD4 + lymphocytopenia. *Neuropathology* 41: 484-488, 2021.
- 9) Doi M, Ishizawa K, Ikeda K, Nakamichi K, Nakazato Y, Yamamoto T, Sasaki A. Cytology of progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: A case report with a special reference to JC polyomavirus-infected oligodendrocytes and astrocytes. *Cytopathology* 32: 831-835, 2021.
- 10) Sakuraba M, Watanabe S, Nishiyama Y, Takahashi K, Nakamichi K, Suzuki M, Nawata T, Komai K, Gono T, Takeno M, Suzuki T, Kimura K, Kuwana M. Infratentorial onset of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systematic lupus erythematosus complicated with lymphoma: a case report. *Mod Rheumatol Case Rep* 5: 272-277, 2021.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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) 北原愛弓, 藤田久美子, 青山尚史, 金成元, 青木淳, 鈴木基弘, 銭谷怜史, 中道一生, 三浦義治. びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対するリツキサン治療、臍帯血移植後に進行性多巣性白質脳症を発症し、進行した一例. 第25回日本神経感染症学会学術大会, 愛知県, 10月2日, 2021年.
- 2) 藤田久美子, 澤木俊興, 青山尚史, 鈴木基弘, 銭谷怜史, 船田信頭, 高橋健太, 鈴木忠樹, 中道一生, 三浦義治. 無筋症性皮膚筋炎治療中に失語と脳腫瘍性病変が出現し、脳生検にてdefinite PMLと診断し、ミルタザピン単剤療法が有用であった1例. 第25回日本神経感染症学会学術大会, 愛知県, 10月2日, 2021年.
- 3) 加納裕也, 山田健太郎, 吉田眞理, 中道一生, 西條政幸, 松川則之. 塩酸メフロキシン・ミルタザピン併用療法に効果を示さず進行した高齢発症の進行性多巣性白質脳症の1例. 第39回日本神経治療学会学術集会, 三重県, 10月28日, 2021年.
- 4) 松田麻未, 李天成, 中西章, 中道一生, 村松正道, 三浦義治, 鈴木哲朗, 鈴木亮介. 神経疾患患者血清のELISAと中和試験によるJCポリオーマウイルス抗体測定. 第68回日本ウイルス学会学術集会, 兵庫県, 11月16日, 2021年.
- 5) 枝廣太郎, 福島伯泰, 大谷達矢, 中森正博, 中道一生, 樗木錬, 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.
- 6) 穴田麻眞子, 矢口裕章, 布村堇, 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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粹失構音、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.
- 11) 増田優介, 銭谷怜史, 松田隼弥, 船田信顕, 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班（総合）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 2-4 年度）

研究分担者：三浦義治 東京都立駒込病院 脳神経内科
 船田信顕 東京都立駒込病院 病理科

研究協力者：中道一生・国立感染症研究所ウイルス第一部 高橋健太・国立感染症研究所感染病理部 鈴木忠樹・国立感染症研究所感染病理部 濱口毅・金沢医科大学神経内科 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 福岡保健医療学部 伊崎祥子・国立病院機構埼玉病院神経内科 高橋和也・医王病院神経内科 森紘一朗・東京都立駒込病院放射線科 小佐見光樹・自治医科大学公衆衛生学 中原仁・慶應義塾大学神経内科 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

令和 2-4 年度に 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 2 回 PML サーベイランス委員会、11 月に第 3 回 PML サーベイランス委員会、令和 5 年 1 月に第 4 回 PML サーベイランス委員会を web(Zoom)開催し、それぞれ 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。国立感染症研究所ウイルス第二部での血清抗 JCV 抗体測定法は従来報告されている Stratify JCV による Antibody Index 値と強い相関があり、今後のサーベイランスへの応用が期待される。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2-4年度の3年間の駒込病院事務局覚知件数は429件、駒込病院事務局登録症例数は207症例であった。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54件、病理相談が38件で

あった。

結果2. 令和2年度第1回PMLサーベイランス委員会(11月)では24例、第2回PMLサーベイランス委員会(1月)では19例の症例検討を行った。令和2年度PML病理小委員会では9症例の検討を行った。令和3年度第1回PMLサーベイランス委員会(6月)では20例、第2回PMLサーベイランス委員会(7月)では30例の症例検討を行った。第3回PMLサーベイランス委員会(11月)では28例、第4回PMLサーベイランス委員会(令和4年1月)には20例を検討した。令和3年度PML病理小委員会(6月)では6症例の検討を行った。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3回PMLサーベイランス委員会(11月)では17例、第4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. これまで登録されたPML74例について治療と経過について解析し、ミルタザピン単剤療法、(HIVに対する)ART療法、メフロキン・ミルタザピン併用療法の順に改善・不変例が目立ち、発症から死亡までの期間はメフロキン・ミルタザピン併用療法で5.76か月とやや長い傾向があった。

結果5. 国立感染症研究所ウイルス二部との共同研究である血清抗JCV抗体測定(ELISA法)にて21症例28検体にて測定した結果、本ELISA法による測定値と、Stratify JCVによるAntibody Index値には強い正の相関関係があることが明らかになった。

結果6: 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7. 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-A*26, A*33, B*60, Cw*15, DR*4, DR*13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々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. 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

1. 論文発表

1) 三浦 義治. 進行性多巣性白質脳症 (JC ウイルス) *Clinical Neuroscience* 38 巻 10 号, 1251-1254, 2020 年 9 月

2) 三浦 義治. 進行性多巣性白質脳症 *医学のあゆみ* 277 巻 1 号 78-82, 2021.

3) 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) 三浦 義治 本邦における進行性多巣性白質脳症患者の集計研究と診療体制整備 第61回日本神経学会学術大会 岡山 2020年9月2日

2) 三浦 義治. 薬剤関連PMLの現状 第32回日本神経免疫学会学術集会 金沢 2020年10月1日

3) 三浦 義治. PMLの病態と治療 第38回日本神経治療学会学術大会 東京 2020年10月28日

4) 三浦 義治. 免疫抑制状態でみられる神経感染症. 第62回日本神経学会総会学術大会, 京都, 2021年5月10日

5) 北原愛弓、藤田久美子、青山尚史、曾我一将、金成元、青木淳、鈴木基弘、銭谷怜史、中道一生、三浦 義治. びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対するリツキサン治療、臍帯血移植後に進行性多巣性白質脳症を発症し、進行した一例. 第25回日本神経感染症学会総会・学術大会, 名古屋, 2021年10月1日

6) 藤田久美子、澤木俊興、青山尚史、鈴木基弘、銭谷怜史、船田信頭、中道一生、三浦 義治. 無筋症性皮膚筋炎治療中に失語と脳腫瘍性病変が出現し、脳生検にてdefinite PMLと診断し、ミルタザピン単剤療法が有用であった1例. 第25回日本神経感染症学会総会・学術大会, 名古屋, 2021年10月1日

7) 松田麻未、李天成、中西章、中道一生、齋藤誠、松浦知和、村松正道、三浦 義治、鈴木哲朗、鈴木亮介. 神経疾患患者血清のELISAと中和試験によるJCポリオーマウイルス抗体測定. 第68回日本ウイル

ス学会学術集会,神戸,2021年11月16日

- 8) 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
- 9) 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。

- 10) 増田優介、銭谷怜史、松田隼弥、船田信顕、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。

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

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

進行性多巣性白質脳症（PML）診療，令和2-4年度，3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：令和2年度から4年度までに報告されたPMLの診断・治療に関する論文を中心に検索し、毎年度のものをまとめて報告した。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、多くの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も多くの薬剤で報告があるが、最近は免疫チェックポイント阻害薬やJCV特異的T細胞による治療の報告が多く、レビューによる評価も出ている。

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。

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、この令和2-4年度におけるPMLの診療に関する論文を毎年レビューした。

B. 研究方法

令和2年度から4年度に報告されたPMLに関する論文を、主にPubMedで検索した。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

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

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

ナタリズマブ関連PMLはこの3年で全世界で839名から895名と56名増加している。本邦でも2名から5名と3名増加している。

ナタリズマブは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。有病率は3.1/1000患者であり、死亡率は約24.0%である。

フィンゴリモド関連PMLはこの3年で全世界で38名から55名と17名増加している。本邦でも5名から9名と4名増加している。

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、日本人に多く発生していることが重要である⁴⁾。

フマル酸関連PMLはこの3年で全世界で25名から28名と3名増加している。本邦では発生を認めない。

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。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。

その他のPMLを発症させた可能性のある薬剤として、イブルチニブ⁵⁾、レナリドミド+エロツズマブ⁶⁾、オクレリズマブ⁷⁾、トシリズマブ⁸⁾、ポマリドミド⁹⁾、イデラリシブ¹⁰⁾、トファシチニブ¹¹⁾、ブリナツモマブ¹²⁾、サラズスルファピリジン¹³⁾、オフアツムマブ¹⁴⁾、テモゾロミド¹⁵⁾およびシポニモド¹⁶⁾の報告があった。

PMLの治療薬の可能性として免疫チェックポイント阻害薬（PD-1阻害薬）¹⁷⁾、filgrastim¹⁸⁾、interleukin-7¹⁹⁾、JCV特異的T細胞による治療²⁰⁾、Interleukin-15 superagonist²¹⁾などの報告があった。免疫チェックポイント阻害薬や、JCV特異的T細胞による治療では文献レビューにより一定の効果が認められている²²⁾。

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. 令和 2-4 年度では本邦で新たに 2 名のナタリズマブ関連 PML (合計 5 名) と 4 名のフィンゴリド関連 PML (合計 9 名) 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、イブルチニブ、レナリドミド+エロツズマブ、オクレリズマブ、トシリズマブ、ボマリドミド、イデラリシブ、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、オフアツムマブ、テモゾロミドおよびシポニド報告があった。
3. 治療薬に関しては免疫チェックポイント阻害薬 (PD-1 阻害薬) , filgrastim, interleukin-7, JCV 特異的 T 細胞による治療, Interleukin-15 superagonist などの報告があった。PD-1 阻害薬と JCV 特異的 T 細胞による治療では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. Yukitake M. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A comprehensive review. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 9:37-47,2018.
2. Cortese I, Reich DS, Nath A: Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol*. 17:37-51, 2021.
3. 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) 診療ガイドライン 2020.厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 「プリオン病及び遅発性ウイルス感染

症に関する調査研究班」 (編)

http://prion.umin.jp/guideline/pdf/guideline_PML_2020.pdf

4. 三條伸夫 : 多発性硬化症の疾患修飾薬と進行性多巣性白質脳症. *神経治療* 38 : 551-557, 2021.
5. Mosna K, Ladicka M, Drgona L, Vranovska M, Hojsikova I, Tomasova R, Ludovit Kyselovic DJJ, Babal P. Ibrutinib treatment of mantle cell lymphoma complicated by progressive multifocal leukoencephalopathy. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 58:343-350,2020.
6. Usui Y, Nakano H, Komatsu J, Nakamichi K, Saijo M, Takano S, Kamiya K, Hamaguchi T, Yamada M. Progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with lenalidomide and elotuzumab for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 61:2234-2237,2020.
7. Patel A, Sul J, Gordon ML, Steinklein J, Sanguinetti S, Pramanik B, Purohit D, Haroutunian V, Williamson A, Koralknik I, Harel A. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient With Progressive Multiple Sclerosis Treated With Ocrelizumab Monotherapy. *JAMA Neurol*. 78:736-740,2021.
8. Anada M, Tohyama M, Oda Y, Kamoshima Y, Amino I, Nakano F, Miyazaki Y, Akimoto S, Minami N, Kikuchi S, Terae S, Niino M. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy during Tocilizumab Treatment for Rheumatoid Arthritis. *Intern Med*. 59:2053-2059,2020.
9. Anada M, Tohyama M, Oda Y, Kamoshima Y, Amino I, Nakano F, Miyazaki Y, Akimoto S, Minami N, Kikuchi S, Terae S, Niino M. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy during Tocilizumab Treatment for Rheumatoid Arthritis. *Intern Med*. 59:2053-2059,2020.
10. Vogrig A, Gigli GL, Nilo A, Pessa ME, Volpetti S, Pegolo E, Valente M. Epilepsia partialis continua revealing idelalisib-associated PML-IRIS: clinical and pathological features. *J Neurovirol*. 26:437-441,2020.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
 14. 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.
 15. Picca A, Desjardins C, Bihan K, Weiss N, Guihot A, Nichelli L, Feuvret L, Pouchet V, Touat M, Dehais C. Progressive multifocal leukoencephalopathy after first-line radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. *Neuro Oncol.* 24:497-498,2022.
 16. <https://www.siponimodinfo.com/en/key-safety-topics/pml>
 17. Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, HASK, Smith B, Monaco M, Ryschkewitsch C, Major EO, Ohayon J, Schindler MK, Beck E, Reoma LB, Jacobson S, Reich DS, Nath A. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 380(17):1597-1605, 2019.
 18. Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, HASK, Smith B, Monaco M, Ryschkewitsch C, Major EO, Ohayon J, Schindler MK, Beck E, Reoma LB, Jacobson S, Reich DS, Nath A. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 380(17):1597-1605, 2019.
 19. Guille M, Rousset S, Bonneville F, Mengelle C, Taoufik Y, Delobel P, Martin-Blondel G. IL-7 immunotherapy for progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with already controlled HIV-1 infection on antiretroviral therapy. *AIDS.* 33:1954-1956,2019.
 20. Berzero G, Basso S, Stoppini L, Palermo A, Pichiecchio A, Paoletti M, Lucev F, Gerevini S, Rossi A, Vegezzi E, Diamanti L, Bini P, Gastaldi M, Delbue S, Perotti C, Seminari E, Faraci M, Luppi M, Baldanti F, Zecca M, Marchioni E, Comoli P. Adoptive Transfer of JC Virus-Specific T Lymphocytes for the Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 89:769-779,2021.
 21. Oza A, Rettig MP, Powell P, O'Brien K, Clifford DB, Ritchey J, Gehrs L, Hollaway J, Major E, Fehniger TA, Miller CA, Soon-Shiong P, Rock A, DiPersio JF. Interleukin-15 superagonist (N-803) treatment of PML and JCV in a post-allogeneic hematopoietic stem cell transplant patient. *Blood Adv.* 4:2387-2391,2020.
 22. 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. 研究発表
1. 論文発表
 - [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 (概説と最近の話題) . *Neuroinfection.* 25:72-79,2020.
 - 2) 雪竹基弘. 進行性多巣性白質脳症 (PML) . 私の治療. 日本医事新報. 5011: p57, 2020.
 - 3) 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.
 - 4) 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
 - (発表者は省略せずに全員記載してください)
 - 45) 雪竹基弘. MS における薬剤関連 PML. 第 25 回 日本神経感染症学会総会・学術大会. 名古屋市, 10月1日, 2021年.
- 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.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班（総合）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、個人情報を除い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¹²⁾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発病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100万人対年間)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JCVC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

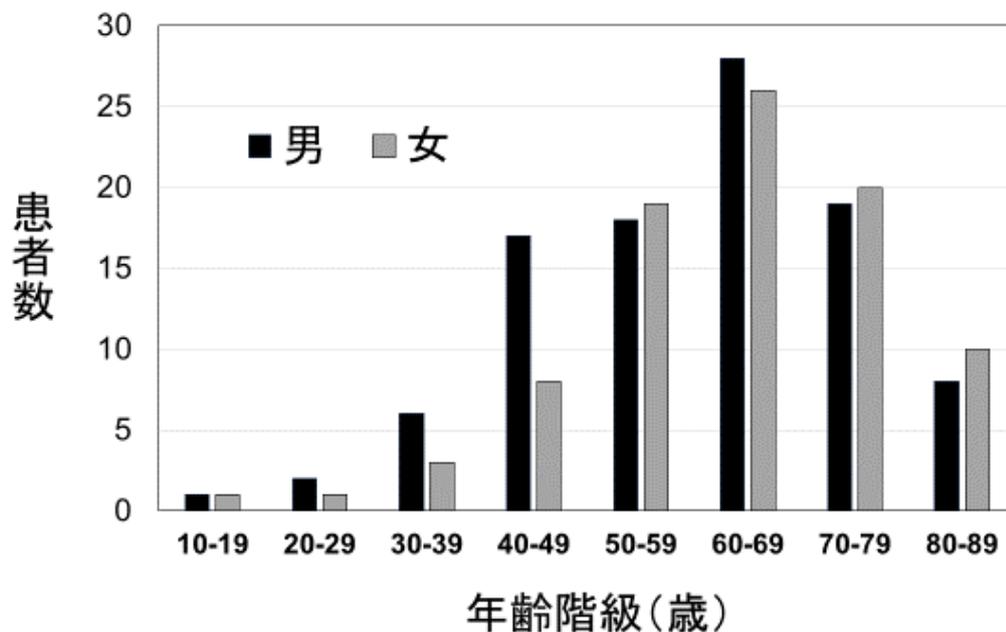
H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし

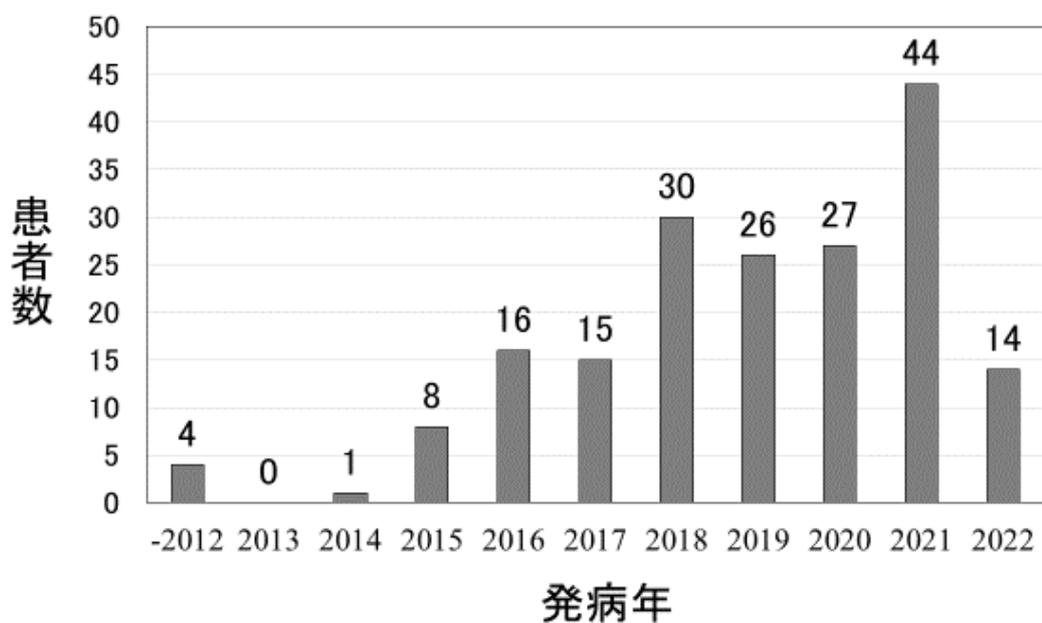
2. 実用新案登録
なし
3. その他

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

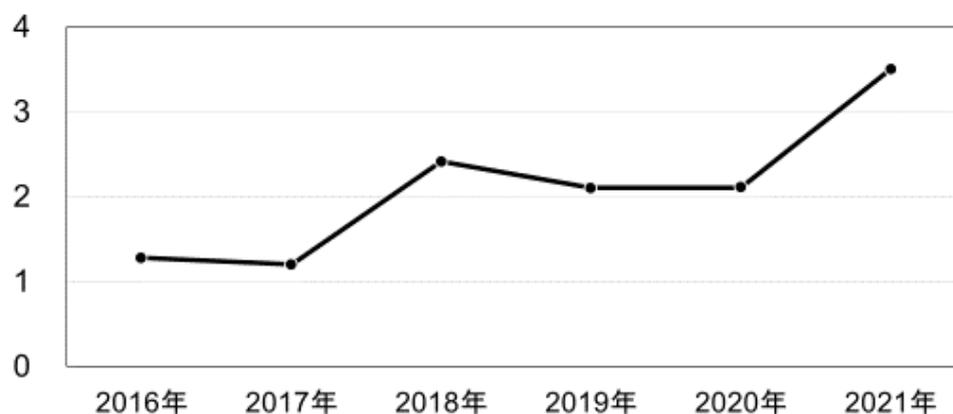
【図3】

PMLの罹患率

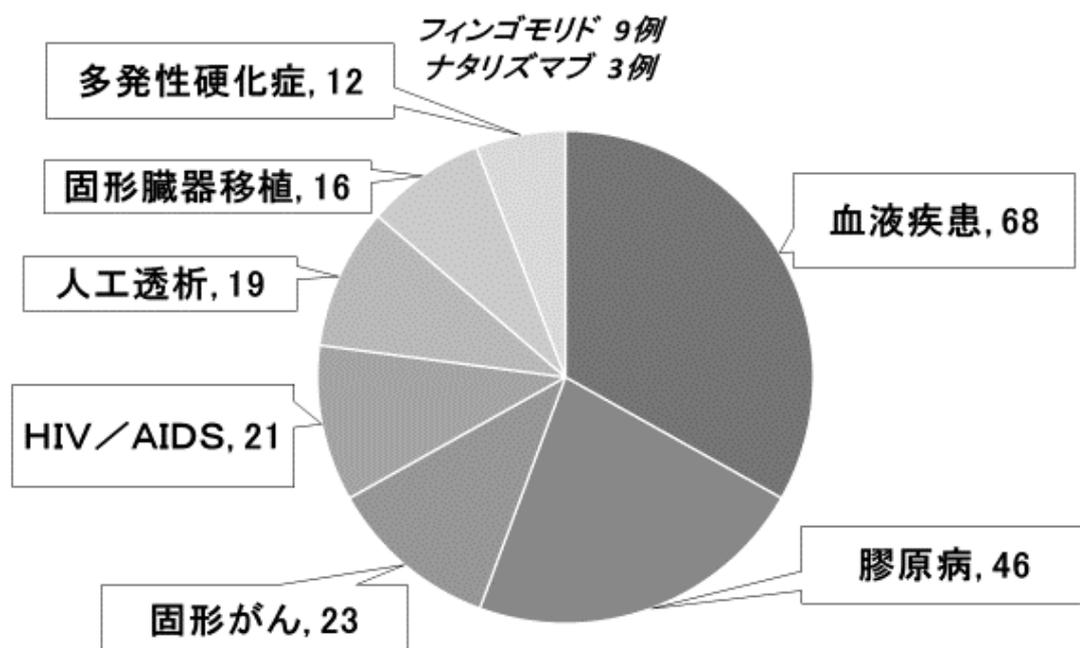
(N=187)

(/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)



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

国立感染症研究所感染病理部における PML の病理組織検体の解析

研究分担者：鈴木忠樹 国立感染症研究所感染病理部
 研究協力者：高橋健太 国立感染症研究所感染病理部
 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。2020-2022 年は 38 例の検索依頼があり、35 例で PML サーベイランスへの登録協力が得られ、15 例で PML と確定された。確定例の基礎疾患は血液系悪性疾患 4 例、自己免疫疾患 3 例、慢性腎臓病、サルコイドーシス各 2 例、および後天性免疫不全症候群、臓器移植後、固形癌の各 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索で、JCV ゲノムが検出限界以下であったものも含まれていた。

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

材料は、臨床的に PML が疑われ国立感染症研究所感染病理部に解析依頼のあった生検脳あるいは剖検脳のホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）検体あるいは凍結検体で、1988 年から 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。2020-2022 年は 38 例の検索依頼があり、15 例で PML 確定となった。2020-2022 年の検索 38 例については、脳生検検体からの解析が 35 例、剖検検体からの解析が 3 例で、PML 確定時の年齢は平均 66.1 歳であった。確定例の基礎疾患は血液系悪性疾患 4 例、自己免疫疾患 3 例、慢性腎臓病、サルコイドーシス各

2例、および後天性免疫不全症候群、臓器移植後、固形癌の各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ム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、研究実施期間の検索症例38例中の35例でPML症例登録システムへの登録協力が得られた。

D. 考察

国立感染症研究所感染病理部で病理学的に検索されたPML症例のレビューは本邦におけるPMLの疫学的背景を反映するもので、臨床調査において重要な情報になると考えられた。また組織学的に診断確定されたPML症例の中には、脳組織採取前の脳脊髄液検索においてJCVゲノムが検出感度以下であった症例も認められたが、脳脊髄液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. 研究発表

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) 高橋健太, 鈴木忠樹. 神経感染症の病理. 医学のあゆみ 第277巻1号 脳・神経系の感染症 診断と治療の最前線. 山田正仁 企画. 東京, 医歯薬出版株式会社, pp 4-9, 2021年.

[雑誌] (著者名は省略せずに全員記載)

- 1) Kazutaka Nishimura, Yuta Iwai, Mariko Yabuki, Hiroe Fuse, Kazuo Nakamichi, Kenta Takahashi, Tadaki Suzuki, Msayuki Saijo, Takeshi Fukushima, Satoshi Kuwabara. Lenalidomide - associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Exp Neuroimmunol.* 12(1):63-65, 2020.
- 2) Kenta Takahashi, Yuko Sato, Tsuyoshi Sekizuka, Makoto Kuroda, Tadaki Suzuki, Hideki Hasegawa, Harutaka Katano. High Expression of JC Polyomavirus-Encoded microRNAs in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Tissues and Its Repressive Role in Virus Replication. *PLoS Pathog.* 16(4):e1008523, 2020.

- 3) 高橋健太, 鈴木忠樹, 片野晴隆, 長谷川秀樹. 中枢神経感染症の病理. *NEUROINFECTION.* 25(1):125-132, 2020.
- 4) Tatsuya Fukumoto, Yasuhiro Sakashita, Fumiaki Katada, Ryoko Takeuchi, Ryosuke Miyamoto, Yuishin Izumi, Susumu Sato, Hidehiro Shibayama, Kenta Takahashi, Tadaki Suzuki, Kazuo Nakamichi, Shigeo Murayama, Toshio Fukutake. "Burnt-out" progressive multifocal leukoencephalopathy in idiopathic CD4+ lymphocytopenia. *Neuropathology.* 41(6):484-488, 2021.
- 5) Mita Sakuraba, Shinji Watanabe, Yasuhiro Nishiyama, Kenta Takahashi, Kazuo Nakamichi, Mikito Suzuki, Takashi Nawata, Kota Komai, Takahisa Gono, Mitsuhiro Takeno, Tadaki Suzuki, Kazumi Kimura, Masataka Kuwana. Infratentorial onset of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus complicated with lymphoma: a case report. *Mod Rheumatol Case Rep.* 5(2):272-277, 2021.
- 6) 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) Kenta Takahashi, Yuko Sato, Tsuyoshi Sekizuka, Makoto Kuroda, Tadaki Suzuki, Hideki Hasegawa, Harutaka Katano. JC polyomavirus-encoded microRNAs in progressive multifocal leukoencephalopathy tissues. 第62回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 5/27-29, 2021年.
- 2) 高橋健太, 佐藤由子, 関塚剛史, 黒田誠, 鈴木忠樹, 長谷川秀樹, 片野晴隆. 進行性多巣性白質脳症組織におけるJCポリオーマウイルスが産生するマイクロRNAの解析. 第110回日本病理学会総会, 東京, 4/22-24, 2021年.
- 3) 増田優介, 銭谷怜史, 松田隼弥, 船田信顕, 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.

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。

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

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部

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

研究協力者：三浦義治(ミウラヨシハル)・東京都立駒込病院

研究要旨

PML 診療ガイドラインにおける画像診断項目について論文レビュー及びサーベイランス症例の検討から PML の診断のための MRI の特徴項目を抽出して明記した。

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. 研究発表

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

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

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

PML 回復患者の長期的な認知機能変化と画像変化

研究分担者：三條伸夫 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野
 研究協力者：小野大介 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野
 研究協力者：横田隆徳 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野
 研究協力者：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 症例の経時的な MRI 画像の大脳白質容積の変化を計測し、経時的な MRI 画像の変化を確認し、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

[症例 1] 43 歳女性。遅発性複合免疫不全症を背景に自己免疫性溶血性貧血に対してプレドニゾロン内服中に右片麻痺を呈し、左大脳白質を主体とした PML を発症した。ステロイドパルス療法、メフロキン、ミルタザピンで加療したところ、治療開始第 43 日まで左前頭葉白質主体の T2 延長病変は拡大した。第 55 日、左前頭葉白質の造影効果が消失した。第 80 日頃より右片麻痺症状が改善した。第 284 日より T2 延長病変は縮小し始め、白質の萎縮が観察された。第 1070 日まで緩徐に白質主体の萎縮が進行した。

[症例 2] 60 歳男性。8 年前に濾胞リンパ腫に対して化学療法後、再発したが長期間増大なくフォロー中に亜急性進行性の認知機能障害を呈し、両側頭頂葉白質主体の PML を発症した。リスペリドン、シタラピン、メフロキン、ミルタザピンで加療したところ、治療開始第 16 日まで両側頭頂葉白質主体の T2 延長病変は拡大した。第 20 日頃より認知機能は改善した。第 37 日には左頭頂葉白質辺縁の造影効果は改善し、同皮質に沿って認めた DWI 高信号は消失した。第 41 日より T2 延長病変は縮

小し始め、第 895 日まで病変部の萎縮は進行した。両症例とも T1 短縮を伴う白質を主体としたな広範な脳萎縮を認めたが、軽度の後遺症を残すのみで再発なく経過した。

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

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

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

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. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

[雑誌] (著者名は省略せずに全員記載)

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. 脳表へモジゲリン沈着症：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, Yoko 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
 16. 能勢裕里江、三條伸夫. 脳表へモジゲリン沈着症の治療. *神経治療学会誌*, 38(2), 107-111, 2021.
 17. 三條伸夫. 多発性硬化症の疾患修飾薬と進行性多巣性白質脳症. シンポジウム 13 : MS 治療と神経保護. *神経治療学会誌*. 38: 551-557, 2021.
 18. Nobuo Sanjo, Yurie Nose, Shouhei Miyamoto, Yukiko Shishido-Hara, Tatsuya Saito, Tetsuya Fukuda, Kurara Yamamoto, Daisuke Kobayashi, Takanori Yokota. Early pathological JC virus lesions in a patient without MRI-based indication. *Internal Medicine* 60, 1279-1282, 2021.
 19. Takayuki Kuroda, Miho Akaza, Kazunori Miki, Shoko Fujii, Yousuke Yagi, Tadashi Kanouchi, Nobuo Sanjo, Kazutaka Sumita, Takanori Yokota. Sacral dural arteriovenous fistula mimicking multiple mononeuropathy. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 210, 106993, 2021
 20. Sunao Takahashi, Nobuo Sanjo, Shohei Miyamoto, Takaaki Hattori, Jun Oyama, Ukihide Tateishi, Takanori Yokota. Width of the third ventricle as a highly-sensitive biomarker in chronic progressive neuro-Behçet's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 421, 117284, 2021.
 21. Yurie Nose, Ikuko Uwano, Ukihide Tateishi, Makoto Sasaki, Takanori Yokota, Nobuo Sanjo. Quantitative clinical and radiological recovery in post-operative patients with superficial siderosis by an iron chelator. *Journal of Neurology* 269, 2539-2548, 2021
 22. Tsuyoshi Hamaguchi, Kenji Sakai, Atsushi Kobayashi, Tetsuyuki Kitamoto, Ryusuke Ae, Yosikazu Nakamura, Nobuo Sanjo, Kimihito Arai, Mizuho Koide, Fumiaki Katada, Masafumi Harada, Hiroyuki Murai, Shigeo Murayama, Tadashi Tsukamoto, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. Characterization of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease and History of Neurosurgery to Identify Potential Iatrogenic Cases. *Emerg. Infect. Dis.* 26(6): 1140-1146, 2020.
 23. Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Ryusuke Ae, Yosikazu Nakamura, Kenji Sakai, Masaki Takao, Shigeo Murayama, Yasushi Iwasaki, Katsuya Satoh, Hiroyuki Murai, Masafumi Harada, Tadashi Tsukamoto, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 91:1158-1165, 2020.
 24. Taiki Matsubayashi, Miho Akaza, Yuichi Hayashi, Tsuyoshi Hamaguchi, Masahito Yamada, Takayoshi Shimohata, Takanori Yokota, Nobuo Sanjo. Focal sharp waves are a specific early stage marker of the MM2-cortical form of sporadic

- Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 14: 207-213, 2020.
25. Kenji Sakai, Tsuyoshi Hamaguchi, Nobuo Sanjo, Hiroyuki Murai, Yasushi Iwasaki, Tadanori Hamano, Mari Honma, Moeko Noguchi-Shinohara, Ichiro Nozaki, Yosikazu Nakamura, Tetsuyuki Kitamoto, Masafumi Harada, Hidehiro Mizusawa, Masahito Yamada. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Neurol. Sci.* 418: 117094, 2020.
 26. Hiroaki Yokote, Shuta Toru, Yoichiro Nishida, Takaaki Hattori, Nobuo Sanjo, Takanori Yokota. Serum amyloid A level correlates with T2 lesion volume and cortical volume in patients with multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol* 351: 577466, 2021.
 27. Sunao Takahashi, Nobuo Sanjo, Shohei Miyamoto, Takaaki Hattori, Jun Oyama, Ukihide Tateishi, Takanori Yokota. Width of the third ventricle as a highly-sensitive biomarker in chronic progressive neuro-Behçet's disease. *J. Neurol. Sci.* 421: 117284, 2021.
- [書籍] (著者名は省略せずに全員記載)
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, pp9 36-937
 2. 松林泰毅、三條伸夫. 7節 プリオン病・クロイツフェルト・ヤコブ病. 第4章 神経変性疾患、精神疾患の発症原因となる変異遺伝子・タンパク質とその診断・治療への活用 In: 疾患の原因遺伝子・タンパク質の解析と診断/治療技術の開発. 技術情報協会, 2021, pp 407-414
 3. 平田浩聖、三條伸夫. 脳脊髄液検査における腰椎穿刺の手技とポイント. Part3: アルツハイマー病の症候と診断. アルツハイマー病治療の新たなストラテジー. pp 79-82, 先端医学社, 東京.
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脊髄液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
14. 横手裕明, 宮崎雄生, 融衆太, 西田陽一郎, 服部高明, 新野正明, 三條伸夫, 横田隆徳. 多発性硬化症の治療戦略は重症度及び視床容積と関連している. 第62回日本神経学会学術大会(口演). 京都, 5月20日, 2021年
15. 村松大輝, 濱口 毅, 篠原もえ子, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. 硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病の臨床的特徴の検討. 第62回日本神経学会学術大会(ポスター). 京都, 5月20日, 2021年
16. 小野大輔, 三條伸夫, 横田隆徳. PML 治癒症例におけるメフロキン中止基準およびフォロー方針. 第62回日本神経学会学術大会(口演). 京都, 5月21日, 2021年.
17. Yurie Nose, Ikuko Uwano, Ukihide Tateishi, Makoto Sasaki, Takanori Yokota, Nobuo Sanjo. Clinical and radiological efficacy of deferiprone in post-operative superficial siderosis. 第62回日本神経学会学術大会(ポスター). 京都, 5月20日, 2021年.
18. 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討. 第62回日本神経学会学術大会(ポスター). 京都, 5月20日, 2021年.
19. 藤野真樹, 石黒太郎, 八木洋輔, 西田陽一郎, 三條伸夫, 横田隆徳. 典型的 CIDP で発症しIVIg では効果不十分となり長期 PE 維持療法を要した治療難渋例 4 例の臨床的検討. 第33回日本神経免疫学会学術集会. 佐賀. 2021年10月21-22日
20. 三條伸夫, 能勢裕里江, 上野育子, 立石宇貴秀, 佐々木真理, 横田隆徳. 硬膜瘻孔閉鎖術後の脳表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39回日本神経治療学会学術集会. 津. 10月29日.
21. 天野晶子, 三條伸夫, 安楽泰孝, 中木戸誠, 松原悦朗, 永田哲也, 西田陽一郎, 荒木亘, 津本浩平, 片岡一則, 横田隆徳. ナノミセル内包型抗 A β オリゴマー抗体におけるピログルタミン化 A β 減少効果. 第8回日本アミロイドーシス学会学術集会. 東京. 2021年11月19日
22. 天野晶子, 三條伸夫, 安楽泰孝, 中木戸誠, 松原悦朗, 永田哲也, 西田陽一郎, 荒木亘, 津本浩平, 片岡一則, 横田隆徳. ナノミセル内包型抗 A β オリゴマー抗体投与によるアルツハイマー病態改善効果. 第40回日本認知症学会学術集会. 東京. 2021年11月26-28日.
23. Koki Kosami, Ryusuke Ae, Yosikazu Nakamura, Tsuyoshi Hamaguchi, Tadashi Tsukamoto, Ichiro Takumi, Nobuo Sanjo, Tetsuyuki Kitamoto, Masahito Yamada, Hidehiro Mizusawa. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan based on national surveillance (1999-2019). World Congress of Epidemiology, Melbourne, Australia, September 13-16, 2020.
24. Ryo Iwase, Nobuo Sanjo, Taro Ishiguro, Takanori Yokota. Clinical characteristics and pathophysiology of a rare disease showing predominant atrophy of proximal upper limbs preceding superficial siderosis. 第61回日本神経学会学術大会 (口演英語). 岡山, 8月31日-9月2日, 2020年
25. 玉木香菜, 三條伸夫, 叶内匡, 横田隆徳. シェーグレン症候群に伴う末梢神経障害の長期予後と運動神経障害を伴うサブタイプの特徴. 第61回日本神経学会学術大会 (口演). 岡山, 8月31日-9月2日, 2020年
26. 森崇博, 三條伸夫, 西田陽一郎, 高橋利幸, 横田隆徳. 腫瘍様脱髄病変をきたした抗MOG抗体陽性症例の放射線画像的特徴と治療反応性の検討. 第61回日本神経学会学術大会 (口演). 岡山, 8月31日-9月2日, 2020年
27. 酒井爽子, 竹中彩乃, 石黒太郎, 八木洋輔, 西田陽一郎, 石橋 哲, 三條伸夫, 横田隆徳. 視神経病変で発症し、多発リンパ節腫脹、FDG-PETでリンパ節に高度の集積を認め、悪性リンパ腫との鑑別を要した全身性サルコイドーシスの53歳女性例. 第234回日本神経学会 関東・甲信越地方会, 東京. 2020.9.5.
28. Yasuhiro Omiya, Takeshi Takano, Masakazu Higuchi, Mitsuteru Nakamura, Shuji Shinohara, Shunji Mitsuyoshi, Nobuo Sanjo, Hiroo Terashi, Shinichi Tokuno. A pilot study to distinguish between healthy participant and patient with Alzheimer's disease and Parkinson's disease based on vocal analysis: follow-up report. The 15th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases, March 9-14, 2021.
29. 玉木香菜, 三條伸夫, 叶内匡, 横田隆徳. Sjögren 症候群に伴う末梢神経障害の長期予後

- と運動神経障害を伴うサブタイプの特徴. 第 32 回神経免疫学会学術集会, 金沢, 10 月 1 日, 2020 年 (WEB 開催)
30. 森崇博, 三條伸夫, 西田陽一郎, 高橋利幸, 横田隆徳. 腫瘍様脱髄病変をきたした抗 MOG 抗体陽性症例の放射線画像的特徴と治療反応性の検討. 第 32 回神経免疫学会学術集会, 金沢, 10 月 1 日, 2020 年. (WEB 開催)
31. 岩瀬遼, 三條伸夫, 叶内匡, 横田隆徳. 上肢近位筋の著明な萎縮を呈する脳表へモジデリン沈着症の病巣解析. 第 50 回日本臨床神経生理学会学術大会, 京都, 11 月 26-28 日, 2020 年.
32. 三條伸夫. クロイツフェルト・ヤコブ病/ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病. 第 61 回日本神経学会学術大会 symposium 19. 岡山, 8 月 31 日, 2020 年.
33. 三條伸夫. 多発性硬化症の疾患修飾薬と進行性多巣性白質脳症. シンポジウム 13. 第 38 回日本神経治療学会学術集会. 東京, 10 月 30 日, 2020 年.
- 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

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

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

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

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報告及び全国疫学調査による検討

研究分担者：瀧口 毅 金沢医科大学脳神経内科学
 研究協力者：中野博人 金沢大学医薬保健研究域脳神経内科
 研究協力者：碓井雄大 金沢大学医薬保健研究域脳神経内科
 研究協力者：小松潤史 金沢大学医薬保健研究域脳神経内科
 研究分担者：西條政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部
 研究協力者：高野誠一郎 日本赤十字社福井赤十字病院神経内科
 研究協力者：神谷健一 日本赤十字社福井赤十字病院血液内科
 研究協力者：村松大輝 金沢大学大医薬保健研究域脳神経内科
 研究協力者：小野賢二郎 金沢大学大医薬保健研究域脳神経内科
 研究協力者：穂苅万李子 新潟市民病院脳神経内科
 研究協力者：佐藤 晶 新潟市民病院脳神経内科
 研究協力者：周藤 豊 松江赤十字病院脳神経内科
 研究協力者：竹林佳子 広島大学病院脳神経内科
 研究協力者：板垣充弘 広島赤十字原爆病院血液内科
 研究協力者：平井理泉 東京北医療センター血液内科
 研究協力者：加藤隼康 安城更生病院脳神経内科
 研究協力者：西村寿貴 松戸市立総合医療センター脳神経内科
 研究協力者：三橋 泉 筑波大学医学医療系(臨床医学系神経内科)
 研究協力者：石井一弘 筑波大学医学医療系(臨床医学系神経内科)
 研究協力者：黒田章博 日立総合病院血液・腫瘍内科
 研究分担者：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：野村恭一 埼玉医科大学総合医療センター神経内科
 研究分担者：中原 仁 慶應大学脳神経内科
 研究分担者：澤 洋文 北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所分子病態・診断部門
 研究分担者：中村好一 自治医科大学公衆衛生
 研究分担者：高尾昌樹 国立精神・神経医療研究センター
 研究分担者：水澤英洋 国立精神・神経医療研究センター
 研究分担者：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

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

全国疫学調査：【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

症例報告：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²⁾。今回、我々は多発性骨髄腫（multiple myeloma: MM）に対するレナリドミド及びエロツズマブの併用療法中に発症したPMLの1例を経験したので報告する。

全国疫学調査：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。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

症例報告：患者は73歳男性。X-3年4月に腰痛を

主訴に近医を受診し、腰椎圧迫骨折、貧血を指摘され、前医血液内科を受診した。尿中Bence-Jones蛋白（κ型）陽性、血中κ/λ比高値、骨髄検査で形質細胞増加（26.8%、正常値：1.2%未満）、PET-CTで頭蓋骨・腰椎に溶骨病変を認め、MMと診断された。同年6月よりボルテゾミブ（1.3 mg/m²）の投与を開始したが、治療反応性が不良であったため、X-2年12月にボルテゾミブを中止し、レナリドミド（25 mg×21 days/month）に変更した。血中κ/λ比は低下したが、尿中Bence-Jones蛋白は残存したため、X-1年10月よりエロツズマブ（10 mg/kg：開始2か月は各月の1, 8, 15, 22日に投与、3か月目以降は1, 15日に投与）を追加した。ボルテゾミブ投与前のリンパ球数は2000/μL前後であったが、化学療法に伴い低下し、500～1200/μL程度に減少した。X年1月末より下着を前後反対に履く、しゃべりにくい、左下肢に力が入らない、左指が使いにくいといった症状が出現し、徐々に進行した。同年2月、精査加療目的に当院当科に入院した。

全国疫学調査：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)

症例報告：本研究は介入研究ではなく、当院当科に入院歴がある患者の臨床データを用いた後ろ向き研究である。検体の保存や画像データの利用に関しては、文書にて同意を得ている。本患者に対するメフロキン、ミルタザピン及び単純血漿交換療法による治療に関しては、金沢大学附属病院 高難度新規医療技術等管理部門長に対し、「未承認新規医薬品等を用いた医療の実施申請書」をもって申請し、承認を得ている。

全国疫学調査：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

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

全国疫学調査：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。

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。

D. 考察

症例報告：本例は、MM に対するレナリドミド及びエロツズマブの併用療法中に進行性の左片麻痺、構音障害、高次脳機能障害を認め、頭部 MRI で広範な白質病変を認め、脳脊髄液中より変異型 JC ウイルス DNA を認めたことから PML 診療ガイドライン 2020 の診断基準で definite PML と診断した。レナリドミド及びエロツズマブを被疑薬とする薬剤関連 PML を疑ったが、本例では両薬剤中止後も神経症状は増悪した。エロツズマブの半減期が 33.5 日と長い点 (レナリドミドの半減期は 2.4 日)、単純血漿交換療法後、神経症状の進行が抑制された点から、レナリドミド及びエロツズマブのうち、本例の病態にはエロツズマブがより関与していた可能性が考えられた。

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

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

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

全国疫学調査：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

症例報告：MM に対するレナリドミド及びエロツズマブの併用療法中に発症した PML の 1 例を経験した。

全国疫学調査：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]

- 29) Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with multiple sclerosis therapies. *Neurotherapeutics* 14:961-973, 2017.
- 30) Bartsch T, Rempe T, Leyboldt F, Riedel C, Jansen O, Berg D, Deuschl G. The spectrum of progressive multifocal leukoencephalopathy: a practical approach. *Eur J Neurol* 26:566-e41, 2019.
- 31) Brigo F, Pagani E, Tezzon F, Masi E, Nardone R. Lenalidomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Leuk Lymphoma* 58:2514-2515, 2017.
- 32) Ruiz-Heredia Y, Sanchez-Vega B, Barrio S, Linares M, Rapado I, Braggio E, Stewart K, Folgueira MD, Ramos A, Collado L, Ruiz J, Toldos O, Hernandez-Lain A, Martinez-Lopez J. Concurrent progressive multifocal leukoencephalopathy and central nervous system infiltration by multiple myeloma: A case report. *J Oncol Pharm Pract* 25:998-1002, 2019.
- 33) Anderson S, Kiernan M, Ho PJ. Lenalidomide-related progressive multifocal leukoencephalopathy: A case report and review of drug-related cases in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 19:e169-e171, 2019.
- 34) Sawicki CP, Climans SA, Hsia CC, Fraser JA. Progressive multifocal leukoencephalopathy during ixazomib-based chemotherapy. *Curr Oncol* 25:e99-e102, 2018.
- 35) Yeung J, van Hal S, Ho PJ. Prolonged immunosuppression in relapsed, refractory multiple myeloma leading to cerebral toxoplasmosis and progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 19:e625-e628, 2019.
- 36) Akiyama M, Takahashi T, Nomura S, Yamashita Y, Hatao K. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with multiple myeloma. *Int J Hematol* 92:186-189, 2010.
- 37) Fianchi L, Colosimo C, Luca AD, Pompucci A, Cattani P, Voso MT, LaRocca LM, Leone G, Pagano L. Atypical presentation of progressive multifocal leukoencephalopathy in a multiple myeloma patient after auto-SCT successfully treated with combination therapy. *Bone Marrow Transplant* 45:1668-1670, 2010.
- 38) Ripellino P, Comi, C Mula M, Varrasi C, Conconi A, Stecco A, Brustia D, Nasuelli N, Savio K, Paoli LD, Cantello R, Gaidano G, Monaco F. Progressive multifocal leukoencephalopathy after autologous bone marrow transplantation: a treatment option. *BMJ Case Rep* 2011:bcr1120103549, 2011.
- 39) Mungunghuyag M, Harada M, Abe T, Fujita K, Matsui N, Kaji R. Longitudinal monitoring with multiple MR techniques in a case of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with multiple myeloma. *Magn Reson Med Sci* 13:55-59, 2014.
- 40) Willert CB, Engsig FN, Eskildsen HW, Andersen AB. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with multiple myeloma. *Ugeskr Laeger* 176:V08140432, 2014.
- 41) Yokokawa K, Hisahara S, Matsuura Y, Ikeda K, Tsuda E, Saitoh M, Nakamichi K, Saijo M, Kamihara Y, Sato T, Kawamata J, Shimohama S. Progressive multifocal leukoencephalopathy after autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with multiple myeloma treated with combination therapy. *J Neurol Sci* 368:304-306, 2016.
- 42) Ueno H, Kikumto M, Takebayashi Y, Ishibashi H, Takahashi T, Yasutomi H, Umemoto K, Nakamichi K, Saijo M, Ichinohe T, Maruyama H. Pomalidomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple myeloma: cortical susceptibility-weighted imaging hypointense findings prior to clinical deterioration. *J Neurovirol* 26:452-455, 2020.
- 43) Knight K, Chien S, Koutsavlis I, Campbell V. Progressive multifocal leukoencephalopathy following five lines of therapy and three autologous bone marrow transplants for multiple myeloma. *BMJ Case Rep* 13:e233552, 2020.
- 44) Bennett KM, Storrar N, Johnson P, Fernandes PM. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) following autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma. *Clin Case Rep* 8:938-943, 2020.
- 45) Chen N, Zhou S, Palmisano M. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of lenalidomide. *Clin Pharmacokinet* 56:139-152, 2017.
- 46) Gibiansky L, Passey C, Roy A, Bello A, Gupta M. Model-based pharmacokinetic analysis of elotuzumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Pharmacokinet Pharmacodyn* 43:243-57, 2016.
- 47) Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I,

Walter-Croneck A, Moreau P, Mateos MV, Magen H, Belch A, Reece D, Beksac M, Spencer A, Oakervee H, Orłowski RZ, Taniwaki M, Röhlig C, Einsele H, Wu KL, Singhal A, San-Miguel J, Matsumoto M, Katz J, Bleickardt E, Poulart V, Anderson KC, Richardson P. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 373:621-31, 2015.

F. 研究発表

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)

- 10) Yamada M, Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging evidence for novel pathophysiology and pathogenesis. In: Lee SH ed. *Stroke Revisited: Pathophysiology of Stroke*. Springer, Singapore, pp81-94, 2020.
- 11) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病, 遅発性ウイルス感染症. 園生雅弘, 北川一夫, 青木正志(編) 脳神経疾患最新の治療 2021-2023, 南江堂, 東京, pp131-135, 2021.

[雑誌](著者名は省略せずに全員記載)

- 1) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis* 26:1140-1146, 2020.
- 2) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 91:1158-1165, 2020.
- 3) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N. Focal sharp waves are a specific early-stage marker of the MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 14:207-213, 2020.
- 4) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 418:117094, 2020.
- 5) Usui Y, Nakano H, Komatsu J, Nakamichi K, Saijo M, Takano S, Kamiya K-I, Hamaguchi T, Yamada M. Progressive multifocal leukoencephalopathy during treatment with lenalidomide and elotuzumab for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 61:2234-2237, 2020.
- 6) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. *日本医事新報* 5010:44, 2020.
- 7) 濱口 毅, 山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. 薬局 (増刊号: 病気とくすり 2020 基礎と実践 Expert's Guide), 72:199-203, 2021.
- 8) Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Ikeda T, Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Cerebrospinal fluid cytokines and metalloproteinases in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Acta Neurol Scand* 143:450-457, 2021.
- 9) Hamaguchi T, Kim JH, Hasegawa A, Goto R, Sakai K, Ono K, Itoh Y, Yamada M. Exogenous A β seeds induce A β depositions in the blood vessels rather than the brain parenchyma, independently of A β strain-specific information. *Acta Neuropathol Commun* 9:151, 2021.
- 10) Yamamoto S, Kayama T, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Yamada M, Abe K, Kobayashi S. Rosmarinic acid suppresses tau phosphorylation and cognitive decline by downregulating the JNK signaling pathway. *NPJ Sci Food* 5:1, 2021.
- 11) 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.
- 12) 村松大輝、濱口 毅、山田正仁. Creutzfeldt-Jakob 病. *精神科* 38:536-542, 2021.
- 13) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. *医学のあゆみ* 277:135-140, 2021;.
- 14) 坂井健二、濱口 毅、山田正仁. 脳アミロイドアンギオパチー. *Clinical Neuroscience* 39:132-134, 2021.
- 15) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病の伝播予防と治療法開発の展望. *神経治療* 38:1-6, 2021.
- 16) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病による認知症. *精神科治療学* 36:234-235, 2021.
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Transmission of cerebral b-amyloidosis among individuals. Neurochem Res 2022; 47: 2469-2477
2. 学会発表
- 46) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
- 47) 碓井雄大, 中野博人, 小松潤史, 疋島貞雄, 柏原健伸, 尾崎太郎, 島 綾乃, 柴田修太郎, 進藤桂子, 高橋良一, 池田篤平, 森永章義, 能登大介, 高橋和也, 野崎一朗, 坂井健二, 濱口 毅, 岩佐和夫, 小野賢二郎, 山田正仁. 孤発性 CJD 患者における脳波と年齢についての検討. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
- 48) 濱口 毅, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 坂井健二, 高尾昌樹, 村山繁雄, 岩崎靖, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. Clinical features and new diagnostic criteria of MM2C type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
- 49) Hamaguchi T, Yamada M. Evidence of A β propagation in human and animal models. 第 61 回日本神経病理学会総会学術研究会, 金沢 (WEB), 210.12-14, 2020.
- 50) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の伝播予防と治療法開発の展望. 第 38 回日本神経治療学会学術集会, 東京 (WEB), 10.28-30, 2020.
- 51) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の分類と臨床診断. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋 (現地・WEB), 11.26-28, 2020.
- 52) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋 (現地・WEB), 11.26-28, 2020.
- 53) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病非典型例の診断とバイオマーカー. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都 (現地・WEB), 5.19-22, 2021.
- 54) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病と類縁疾患: アルツハイマー病も伝播するか? 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都 (現地・WEB), 5.19-22, 2021.
- 55) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都 (現地・WEB), 5.19-22, 2021.
- 56) 坂井健二, 濱口 毅, 山田正仁: アルツハイマー病やパーキンソン病の感染予防. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都 (現地・WEB), 5.19-22, 2021.
- 57) 村松大輝, 濱口 毅, 篠原もえ子, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都 (現地・WEB), 5.19-22, 2021.
- 58) 濱口 毅, 山田正仁: Acquired CAA (病態、概念). 第 30 回日本脳ドック学会総会, 伊勢 (現地・WEB), 6.25-26, 2021.
- 59) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病の up to date. 第 25 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 愛知 (WEB), 10.1-2, 2021.
- 60) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病の性別と発症年齢についての検討. 第 25 回日本神経感染症学会学術大会, 愛知 (現地・WEB), 10.1-2.
- 61) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 小野賢二郎, 山田正仁: プリオン病罹患率の性差についての検討. 第 40 回日本認知症学会, 東京 (現地・WEB), 11.26-28, 2021.
- 62) 濱口 毅 アミロイドb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
- 63) 濱口 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, 1

- | | |
|--|-----------------|
| 1月26日、2022年 | なし |
| 64) 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、20
22年 | 2. 実用新案登録
なし |
| G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。) | 3. その他
なし |
| 1. 特許取得 | |

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

本邦発症フィンゴリモド関連 PML8 例の臨床的特徴

研究分担者：高橋 和也・独立行政法人国立病院機構医王病院

研究要旨

2022 年 12 月末までにサーベランス委員会で確定された国内発症フィンゴリモド関連 PML8 症例の詳細な情報を収集しその特徴を検討した。海外からの既報例と比較して、半数が 30 歳代や 40 歳代で発症しており若年発症例が多い傾向を認めた。またフィンゴリモド投与期間も全例が 2 年以上であったが、海外で PML 発症リスクが増加するとされる 6 年以上の投与例は半数でありやや短い傾向があった。PML の症状や MRI 病変は海外例と同様であった。

A. 研究目的

薬剤誘発性進行性多巣性白質脳症（PML）のうちフィンゴリモド関連 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

2022 年 12 月末までにサーベランス委員会で確定された 8 例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。PML サーベランス登録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、海外の既報例と比較検討を行なった。

（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

多発性硬化症（MS）の罹病期間は 4～35 年であり 10 年以下は 1 例であった。PML 発症時の年齢は 35～65 歳で 50 歳未満が 4 例と半数を占め、海外既報例に比べ若年発症の傾向があった。フィンゴリモド投与日数は 29～148 ヶ月であり、6 年以上投与されていたのは 4 例であった。3 例が再発寛解型、5 例が二次進行型であった。フィンゴリモド投与中に持続的に末梢血リンパ球数が $< 200/\mu\text{L}$ となった症例は認めなかった。発症時髄液細胞数は全例で正常であった。PML 発症時の MRI で半数は多発病変を認めた。また IRIS を伴っていない状態では

Gd 造影病変は認められなかった。

D. 考察

本邦のフィンゴリモド関連 PML 症例は 2022 年 12 月末時点で 8 例となっており他国と比べ明らかに発生率が高い。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。海外既報例と比較し本邦発症例はやや若年およびフィンゴリモド投与期間が短い傾向があり、日本人は JC ウイルス感染率が他国に比べやや高いこと以外に、フィンゴリモド感受性がより高い可能性がある。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、本邦発症例は海外に比べ発症年齢がやや若くフィンゴリモド投与期間も少し短い傾向があった。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし

（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 なし

（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

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)

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし
(予定を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録 なし

1)発明の名称:

出願人:

発明者:

3. その他 なし

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

多発性硬化症治療合併症としての進行性多巣性白質脳症に関する臨床研究

研究分担者：中原仁・慶應義塾大学

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
（予定を含む。）

該当なし。