

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 総括研究報告書

プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班

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 指定難病のプリオン病、亜急性硬化性全脳炎（SSPE）、進行性多巣性白質脳症（PML）の研究班（H31-R1）を継続し、各関連学会に所属する専門家から構成される研究班とし、新知見による早期診断等の指針改定、重症度・バイオマーカー・治療実態・感染予防・自然歴の検討、サーベイランスによるデータベース構築、診療ガイドライン（GL）改定等により医療水準向上を目的に調査研究を実施した。3疾患の分科会に分科会長を設定され、これにより強固な体制により分化会間の連携も推進し研究を遂行することができた。以下の成果を得た：①プリオン病：「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」、「プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集」（AMED）で構築された研究成果と連携し、臨床病態、疫学的、感染予防の観点からの解析を行い、新規プリオン病の覚知、画像変化の背景病理、無症候例の感染率、確定例の臨床症候、生体試料による診断法評価などを行った。病理解剖リソース構築が継続され多くの症例が追加された。AMED 班とも連携が継続された。また、リソース構築に関して法的観点から整理をした。大幅な改訂を伴う、国際基準の新しい診断基準作成のための準備・審議を2022年1月の合同班会議で行った。来年度に得られた知見を反映させた診断基準の修正とガイドライン（GL）の改定が予定されている。関連学会シンポジウム、ワークショップ、臨床病理カンファレンス、各病院でのカンファレンスなどで、臨床医、検査技師へ診断、感染性、トピックスに関する啓発活動を継続した。ホームページの修正、up date を継続し、市民公開講座、プリオンケアマニュアル等情報公開も継続した。②亜急性硬化性全脳炎（SSPE）：新規発症者数も少ないことから、前年度に検討・選定された調査項目により、調査が遂行された。適切な診断のための、脳脊髄液麻疹抗体価の基準指針の評価など、今後継続的に検討を行いガイドラインに反映させる知見の集積が達成された。また、データベース構築へむけた全国調査も施行された。「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」と連携し、例年通り合同班会議で報告された。SSPE 分科会を中心に、SSPE に馴染みの少ない医師へも含めた啓発活動やホームページの修正などが継続された。本年は1例SSPEの病理解剖による検討も行われた。③進行性多巣性白質脳症（PML）：診断のための髄液によるウイルス解析を約200例に行うことができ、本年度も診断支援を順調に継続した。PMLサーベイランス委員会に定期開催により、登録されたPMLを考慮される症例の診断、確定等をWeb会議による体制を安定して維持することができた。病理診断支援も適切に施行した。治療薬に関連が考慮されるPMLの検討を行い、薬剤関連PMLに対するフォローの提案がなされた。

A. 研究目的

本研究班には、対象となる3疾患があり、それぞれの研究目的は以下の通りである。

1) プリオン病

診療ガイドラインを作成（改訂）する他、サーベイランス体制と連携し、臨床病態、疫学的な観点からの解析、診断基準・重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動を併せて行う。各

分担者・分科会の研究目的として、プリオン病における MRI の拡散強調画像 (DWI) 高信号と病理所見の関連について解明、プリオン病診断のための拡散強調画像を用いた拡散異常域の自動定量化法を確立、解剖検体である頭皮を用いたプリオン病の早期診断方法の検討、サーベイランスデータの集約と問題点の洗い出し、プリオン病の脳神経外科手術器具を介した二次感染予防、本邦に多い遺伝性プリオン病 V180I の検討、同様に遺伝性プリオン病 Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) P102L の検討、ヒトに感染する孤発性の新規プリオンの検討、学生実習における解剖検体のプリオン病の検出、プリオン病のリソース構築による基礎研究への支援と法的体制の検討が目指された。

2) 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)

診療ガイドラインの作成 (改定) の他、サーベイランス体制確立と発症状況、発症リスク、長期例、トランジション等の疫学的解明、診断基準・重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動を併せて行う。各分担者および分科会の研究目的として、分科会を中心に診療ガイドラインのクリニカルクエスチョン (CQ) 案の準備および執筆に加え、麻疹特異抗体の検討、髄液診断法の検討、長期生存例の検討、データベース作成のための準備と疫学調査のための準備、発症例の監視等が目指された。

3) 進行性多巣性白質脳症 (PML)

診療ガイドラインを作成 (改訂) の他、サーベイランス体制確立と臨床病態、疫学的解明、診断基準・重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動を併せて行う。各分担者・分科会の研究目的として、国内の医療機関におけるサーベイランスと脳脊髄液中 JCV 検査を担当することで PML の実験室サーベイランスを実施、データの集積と主治医への報告、病理診断の検討、薬剤使用に関連する PML の検討と監視、文献的な検討による最新情報の集積が目指された。

4) 研究班全体

各分担研究者へは、必要事項あるいは津会えるべき情報は、メールを用いて適時報告をすることで情報共有を行った。また、3 疾患の分科

会体制を確立することができ、プリオン病 (高尾)、SSPE (細矢)、PML (三浦) が中心となり、3 疾患をまとめるとともに、3 分科会長を含むコア会議を開催し、研究の進捗状況の共有を目指した。令和 4 年 1 月の全体班会議では、「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」と合同開催を継続した。

B. 研究方法

1) プリオン病

① ガイドラインのための準備

「プリオン病診療ガイドライン 2023」作成のためのロードマップの計画に沿って、作業を継続した (高尾ら)。2021 年 9 月に開催された、令和 3 年度クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) サーベイランス委員会に参加して、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を抽出・検討した (齋藤、高尾、水澤、山田、濱口)。診療ガイドラインの作成および改訂のために、自験例および関連病院で CJD 患者について臨床症状、検査所見の検討を継続した。

本邦で最も頻度の高い遺伝性 CJD である V180I 変異遺伝性 CJD の発症や症状に対するプリオン蛋白 (PrP) 遺伝子多型と性差の影響を解析した (山田)。

孤発性プリオン病における新しいプリオンとして発見された M2C(sv)プリオンが FFI や視床型 CJD 以外に認められるのかを検討した。また、V180I プリオンの感染性につき、感染実験を行い、確認した (北本)。

昨年までに行ったプリオン病およびブレインバンク制度、データベース構築における法的問題の更なる検討のため、諸外国の法制度の比較を開始した。本年度はアメリカにおける法制度に関して、法律家を含めた専門家への聞き取りなどの調査を行った (大平)。

ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (Gerstman-Sträussler-Scheinker : GSS) に関連した診断指針を診療ガイドラインにむけて策定するため、サーベイランスデータおよび JCOP からの自然歴データから症例と臨床症状の解析を行った (坪井ら)。

② サーベイランス体制との連携及び臨床病態、疫学的、感染予防の観点からの解析

これまでのサーベイランス・自然歴調査、イ

ンシデント調査・対策を継続し、年2回のサーベイランス委員会とインシデント委員会を開催した。CJDサーベイランス委員会は、平成11年4月1日から令和4年2月までに合計4321例のプリオン病を同定した。サーベイランスに関しては、昨年に引き続き、電子化したサーベイランスの調査書および自然歴調査の調査書（エクセル®による）をクラウド上のデータベースに自動アップロードするシステムを用いてサーベイランス委員会を行い、問題点・改良点に関する意見集約を行った。2回開催されたサーベイランス委員会をペーパーレスかつWeb開催で運営した。自然歴調査参加者は2017年3月末までの65件から、2022年3月末までで1621例の登録を得ることができ、順調な症例数の増加が認められ、この点での連携が継続された（水澤、班員ら）。

「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」と連携し、プリオン病サーベイランス調査で得られたデータを解析して臨床病態・疫学的解明を行った（水澤、班員ら）。

インシデント事例における、該当施設の現地調査、リスクに関連する手術機器を検討した（齊藤、水澤、高尾）。

V180I症例の臨床病態を明らかにした。臨床症状の検討項目、検査項目の検討項目を作成し、経過観察中のCJD症例の前方視的観察を開始するため、臨床症状については初発症状、ミオクローヌス、無動性無言状態、検査項目ではMRI・拡散強調像での高信号、脳波での周期性同期性放電を後方視的に検討し、全経過や死亡原因も合わせて検討した（岩崎）。GSS P102Lの臨床病態に関しても継続して検討された（坪井）。

本疾患の治験を始めるためには、RT-QuIC法を応用した方法で髄液検査より安全でかつ確定診断に近い新規診断法の開発が求められているところ、プリオン病（MM1、MM2）の髄液中のバイオマーカーを比較検討し、MRI以外でMM2患者の診断方法を確立する方法を検討した（佐藤）。

各大学における各種解剖検体のプリオン汚染を評価するため、神経解剖実習に使用する検体や司法解剖の検体に関して検査を継続した（中垣）。

③ 診断基準、重症度分類の確立、治療実態評

価、啓発活動

「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」と連携し、プリオン病サーベイランス調査で得られたデータを解析して新たな診断基準作成を行うための検討を継続して行った（山田、高尾、水澤、北本、佐藤、岩崎、三條、阿江）。

早期プリオン病患者における拡散強調画像と無侵襲灌流強調画像の主観的・客観的診断能を後方視的に比較検討するため、拡散強調画像（DWI）と無侵襲灌流強調画像の解析法の開発を継続した。本年度は拡散異常域における脳血流変化を評価するため、拡散強調画像と無侵襲灌流画像との重ね合わせ手法の検討を行った（佐々木）。

昨年度に引き続き、プリオン病の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ため、各症例のフォローアップを継続した（齋藤、水澤、山田、高尾）。

病理解剖の増加とリソース構築、病理解剖拠点の構築のため、昨年に引き続き、COVID-19の感染拡大が継続するという社会的に困難な環境が続いていたものの、各分担者の協力の下、病理解剖を継続して行った。以前に剖検が施行されたCJD確定診断例についての後方視的検討も継続の上、発症から死亡までの臨床経過の検討を継続した（岩崎、高尾）。

欧米を中心に大幅な改訂が行われたプリオン病の臨床診断基準に関して継続して合同班会議において検討が行われ、サーベイランス班とも連携して、これらを診療ガイドラインへ反映させることとなり、ガイドラインの訂正作業を開始し、各班員への作成を依頼し、原稿が作成された（班員）。

プリオン病に関する様々な啓発活動のため、日本神経病理学会、日本神経学会、日本認知症学会において、班員によるプリオン病に関するシンポジウム、ワークショップ、臨床病理カンファレンス、各病院でのカンファレンスを施行した。臨床医、検査技師へ診断、感染性、トピックスに関しての啓発活動を継続した（班員）。

2) 亜急性硬化性全脳炎（SSPE）

① 診療ガイドラインの準備

「亜急性硬化性全脳炎（SSPE）診療ガイドラ

イン 2023」作成のためのロードマップに基づき、ガイドラインの準備を開始、進行した（細矢、高尾）。

② サーベイランス体制確立と疫学的解明

「SSPE 診療ガイドライン 2023」の改訂作業のための「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」に基づき「SSPE サーベイランス・データベース」の構築を進めた（細矢、長谷川、酒井、野村、柴田、鈴木、砂川、高尾）。

ガイドラインの改定に向けて、SSPE 診断における髄液麻疹抗体価のカットオフ値について検討する前提として、偽陽性判定を避けるため測定法およびカットオフ値が重要であり、髄液麻疹 EIA 価 10 以上では SSPE の可能性が高く、それに加え髄液血清抗体比 0.05 以上の場合、SSPE と診断できる可能性を前提に、今年度の検討を継続し、診療ガイドライン改訂作業へ繋げた（細矢、長谷川）。麻疹ウイルス抗体価の EIA 法において偽陽性が存在することから、欧州で使用されている CSQrel の有用性について検討を追加した（長谷川）。

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。そこで SSPE 患児由来・ヒト誘導ミクログリア(induced microglia-like cell, iMG)を樹立し、自然免疫リガンド刺激に対する反応性を検討した（酒井）。

サーベイランスの体制・患者登録制度の確立へ向けた基本情報の構築のため、具体的な内容に関して、2022 年 1 月の分科会にて引き続き協議を行った（細矢、柴田、SSPE 分科会）。

国内における SSPE の疫学を流行株による病原性などの違いも含めて明らかにするため、新規発生のデータの取得に、COVID-19 の影響もあって時間を要した。潜在 SSPE の発掘についても情報が乏しかった。引き続きサーベイランス制度の構築を踏まえながら、情報収集に努力し国内 SSPE の疫学情報の分析、好発遺伝子型等の有無・性状、未発症症例に関する探査や解析を継続する（砂川）。

サーベイランス体制確立と発症状況、発症リスク、長期例、トランジション等の疫学的解明の前提として、患者登録サイト設立のため、登録項目を作成し、登録に必要な書類を作成して、SSPE 分科会にて継続して検討した（細矢

ら）。

③ 診断基準、重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動

2023 年予定のガイドラインの改定に向け、改訂前に記載のなかった内容について文献的な検索を継続した。また、SSPE の診断に重要な麻疹ウイルス抗体価を EIA 法で測定しているが、非 SSPE 患者で偽陽性の患者が存在するため、早期診断法の確立に向けて髄液中グリア活性化マーカーとともに欧州で使用されている SSPE の診断法、CSQrel の有用性について検討した（長谷川）。

SSPE に対するリバビリン治療の効果や治療に伴う有害事象について調査を行い、当班で作成した診療ガイドラインの改訂への情報収集を行った。（野村）。

SSPE の啓発のため、SSPE 分科会を中心に、SSPE に馴染みの少ない医師へも含めた啓発活動が施行された（細矢、野村）。

3) 進行性多巣性白質脳症(PML)

① 診療ガイドラインのための準備

「進行性多巣性白質脳症(PML)診療ガイドライン 2023」作成のためのロードマップに沿って順調に作成を継続した。特に、PML 診療ガイドライン 2020 の改訂点などを抽出した。クリニカルクエストション (CQ) を作成し、各班員に訂正作業を依頼した（三浦、高尾ら）。

全国の医療機関から 200 件程度の脳脊髄液中 JCV の PCR 検査の依頼を受け付け、結果を依頼者(主治医)に報告した。

診療ガイドライン作成のための、PML に関する最新の論文等の情報を継続して収集した。これらの最新の情報を合同研究報告会などで公表し、広く意見を集めた（雪竹）。

② サーベイランス体制確立と臨床病態、疫学的解明

検査時に提供された調査票を元に患者情報をデータベース化して解析する一環として、脳脊髄液中 JC ウイルス(JCV)検査の実施時において匿名化された調査票を収集し、患者情報を分析した。その結果、多発性骨髄腫を背景とした PML が散見されたため、症例報告として論文を発表した（西條）。

検査依頼者の情報を研究班に転送し、PML サ

ーベイランスを支援するため、新規の PML 疑い症例の脳脊髄液中 JCV 検査について依頼のあった医師の連絡先(約 150 件)を研究班に転送し、同意の上で患者のサーベイランス登録を遂行した。

現在のサーベイランス体制を強化、改善し、登録項目を検討し、登録を継続中であるが、駒込病院事務局には、本年度、国立感染症研究所からの主治医情報転送は 109 件であり、主治医からの相談は 8 件、患者家族からの相談は 3 件、製薬会社からの発症疑い情報は 2 件であった。また、主治医を経由した患者同意取得は 48 件であった。令和 2 年 11 月と令和 3 年 1 月に計 2 回の PML サーベイランス委員会を開催して、43 例の症例検討を行い、症例登録を行った(班員)。疾病登録事業を継続し、患者情報を蓄積しているが、COVID-19 のパンデミックの影響で、PML サーベイランス委員会の実施が遅延した。しかし WEB による委員会を構築し、令和 3 年 6 月に本年度第 1 回目の開催を含め、同年度内に合計 4 回のサーベイランス委員会を実施し、症例登録数が増加した。今後も引き続き、各年度内に 2～3 回の PML サーベイランス委員会を予定することとしている。

免疫組織化学や遺伝子検査による病原体診断を組み合わせた確度の高い病理組織検査を行い、サーベイランスに症例を登録、患者背景情報と病理組織診断を照合し診断支援を行うため、国立感染症研究所感染病理部に解析依頼のあった症例につき、免疫組織化学や遺伝子検査による病原体診断を組み合わせた病理組織検査を、令和 3 年度は 13 例に行い、サーベイランスに症例登録、各依頼機関に結果を報告した(鈴木)。

PML につき、我が国における疫学的研究を継続し、倫理面に配慮しながら、必要に応じて現地調査等を行った。本年度は、回復患者の長期画像変化を解析し、PML における病変の治癒過程を明らかにした(三條)。

③ 診断基準、重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動

現在の診断基準項目を検討し、診断基準項目改善案の作成を目指す。

国内で発症した PML 患者の情報を的確に収集

できる体制の維持を試みているところ、COVID-19 のパンデミックのため、本年度初めは患者情報の収集が低下したが、ウイルス検査や病理検査の担当部門(国立感染症研究所)との連携により、PML が疑われた患者の情報が多く寄せられた。

診断基準と照合して各症例の検討と評価を行うため、国立感染症研究所感染病理部で解析を行った症例の病理につき、令和 3 年度第 1 回 PML サーベイランス委員会(同年 6 月)で発表、症例検討と評価を行った。続いて 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を開催し、これらの結果をまとめ、令和 4 年 1 月に開催される令和 2 年度プリオン班合同研究報告会にて発表し(三浦、船田)、同日に第 4 回サーベイランス委員会も開催した。

PML サーベイランスで収集された MRI 画像を評価し、その特徴をまとめた上で画像所見についてスコア化を行い、定量的な検討を試みた。(原田)。

多発性硬化症治療合併症としての PML 新規発症事例の検討を継続しており、現地調査を含め、新たな症例に対する精査を継続した。令和 3 年に新たに発生した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の事案を覚知した(高橋、中原)。

多発性骨髄腫(multiple myeloma: MM)の治療中に PML を呈した症例の報告が増加してきているため、MM 治療中に PML を発症した症例の情報を収集し、特徴を明らかにした(濱口)。薬剤に関連すると考慮される PML の検討のため、情報を収集すると同時に、報告も行った(西條、山田、分科会)。

PML に関する啓発のため、本年度も継続して一般医師および脳神経内科医への情報提供を行った(雪竹、西田)。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

1) プリオン病

① 診療ガイドラインのための準備

「プリオン病診療ガイドライン 2023」作成のためのロードマップを作成し、研究班に配布した。さらに、2021年9月に開催された、令和3年度第1回 CJD サーベイランス委員会に参加し、プリオン病の二次感染予防リスクのある事例を引き続き抽出・検討した。

詳細は次項に記載したが、電子化したサーベイランスの調査書および自然歴調査の調査書（エクセル®による）をクラウド上のデータベースに自動アップロードするシステムを用いてサーベイランス委員会を行い、改良を継続した。WHO・EU・CDC 基準及び新しい国際診断基準(2021年)に合わせた調査表の改訂と自動診断機能実装の準備を進めた。エクセル®ファイルとした調査票・各種書類は、2019年度にはクラウド(Kintone®)上のデータベースにエクセルファイルのデータを入力するシステムを構築・運営している。2019年9月以来の年2回の委員会で、タブレットのみのペーパーレス審議を継続しており、2021年度の委員会も完全 Web 開催で行った。MRI 画像は岩手医科大学内の VERIDICOM システム上に画像データに保存され、ネット上で MRI などの画像を確認・判読可能となっており、Web 開催時に画像提示された。

診療ガイドラインの作成・改訂のために、CJD 患者の臨床症状、検査所見を経時的に観察、検討する必要があるところ、典型例では特徴的な臨床症状、検査所見が観察されるが、これらの所見を呈さない非典型例が存在することが明らかとなった。診療ガイドラインの作成および改訂のために、さらなる症例の蓄積、検討が必要であることが明らかとなった。

2019年に初めて報告された MM2C(sv)プリオンがどの程度存在するのか、最近の2年間で行われた病理解剖例を用いて検討され、sporadic CJD で広く認められるプリオンであることが明らかになった。また、2症例の V180I 変異をもつ剖検脳を6種類のモデルマウスを用いて頭蓋内投与による感染実験を行った。その結果、全てのマウスで感染性は確認されなかった。

また、データベース構築、ブレインバンクが必須のシステムの法的妥当性につき、前年度に本邦内における法的争点につき情報を収集し

整理を行ったが、これらの法的争点の比較、検討のため、諸外国における状況の調査を開始した。本年度はアメリカにおける状況を確認するため、慶應義塾大学法科大学院教授を含む数名の法律専門家に対するインタビューを含む調査を行った。その結果を合同研究会で報告した。

プリオン病のうち、GSS に関連した診断指針を診療ガイドラインにむけて策定するため、昨年度に引き続きサーベイランスデータと検査所見から GSS の地域別臨床症状、検査所見の特徴を検討した。今回、新たに解析した GSS の遺伝子変異はすべて P102L であった。再度北部九州と南部九州における集積が確認された。引き続き日本人 GSS 患者における各種髄液マーカーの感度特異度を検討し、臨床症状との関連を検討した。これに加えて長期経過の非典型 GSS の剖検脳の病理を解析した。

②サーベイランス体制と連携、臨床病態・疫学的・感染予防の観点からの解析

プリオン病の臨床病態、疫学的な観点からの解析として、これまでのサーベイランス・自然歴調査、インシデント調査・対策を継続し、年2回のサーベイランス委員会とインシデント委員会を開催した。CJD サーベイランス委員会は、平成11年4月1日から令和4年2月までに合計4321例のプリオン病を同定した。サーベイランスに関しては、電子化したサーベイランスの調査書および自然歴調査の調査書（エクセル®による）をクラウド上のデータベースに自動アップロードするシステムを用いてサーベイランス委員会を行い、問題点・改良点に関する意見集約を行った。2回開催されたサーベイランス委員会をペーパーレスかつ Web 開催で運営した。自然歴調査参加の同意数は増加傾向であり、2017年3月末までの3年間での登録数が65件であったものが、2022年3月末までで計1621例の登録を得ることで連携が継続された。

さらに、インシデント事例における、該当施設の現地調査、リスクに関連する手術機器を検討しているところ、令和3年度は新規インシデント事案が2例あり、web による施設調査を行った。インシデント事案1例目は、脳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された。2021年9月、当該施設とweb会議が行われ、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した。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、脳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されていた。2022年1月に当該施設とのweb会議が開催され、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が確認された。この症例についても、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。今年度までに合計20事例がフォローアップの対象となったが、今年度末までに11事例の10年間のフォローアップ期間が終了した。これまでのところ、二次感染の発生はない。今後とも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うことに加え、日本脳神経外科学会などにおける啓発活動を行う予定となった。

診療ガイドラインの策定・改訂のため、本邦で極めて頻度が高いV180I遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)症例の発症から死亡までの臨床症状、画像・検査所見の経時的な変化が検討された。自然経過および生存期間に影響する因子を明らかにしつつ、さらなる新規症例の蓄積を行った。プリオン蛋白(PrP)遺伝子多型の解析結果および、剖検例においてはプロテアーゼ抵抗性PrPのウェスタンブロット解析によるPrP型解析も行い、これらの結果との関連についても網羅的に検討し、孤発性CJDのデータをとの比較も含めて解析、検討した。また、これらのプリオン病サーベイランス調査で得られたデータを解析して臨床病態・疫学的解明を行う一環として、2021年9月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録されたV180I変異遺伝性CJD、男性158例、女性303例につき、孤発性CJDと比較し検討し、検討した。その結果、V180I変異遺伝性CJDでは女性が有意に多く、罹病期間も女性が有意に長かった。剖検例については、臨床症状、画像・検査所見の推移を後方視的に検討し、全経過や死亡原因も合わせて検討し、経管栄養を含めた対症療法の延命効果、プリオン病治療の可能性を示した。プリ

オン病治療薬の臨床治験における評価項目についての必要事項を明らかにした。

プリオン病のうち、MM2患者の診断方法を確立するための診断方法の確立を目的として、MM1症例49症例、MM2-皮質型27症例、MM2-視床型2症例の髄液中のバイオマーカーを比較、検討した。14-3-3蛋白(WB,ELISA) タウ蛋白、RT-QuIC法の感度は85%、95%、93%、84%であったが、MM2-皮質型患者における感度は71.4%、85.7%、71.4%、28.6%であり、MM2-視床型患者ではすべて陰性であった。9名中9名は頭皮からプリオン活性を検出できた。MM1は5例中5例、MM2視床型では2例中2例すべて検出することができた。

プリオン病の未発症キャリア探索と解剖時の安全性確保の観点から、大学の解剖において、御遺体の脳組織におけるプリオン検出法と検査体制の確立が必要であるところ、本年度は長崎大学医学部および歯学部の神経解剖実習に使用される予定であった39体の解剖検体に対してRT-QuIC法を施行した。このうち1体でRT-QuIC陽性であった。再検のため、前頭葉の異なる4か所と後頭葉、側頭葉、頭頂葉を2か所ずつRT-QuICを施行したが、いずれも陽性であった。そこで愛知医科大学にて病理学的解析が行われ、遺伝性プリオン病であるCJD V180Iに特徴的な空胞変性が認められた。本症例は死亡から8年が経過しており、病歴や家族歴を得ることができず、血液や凍結組織も保存されていないため遺伝子検査ができず、病型を確定することはできなかった。本症例および同じ槽に保存されていた脳組織はプリオン感染予防のため実習への使用を取りやめた。

③ 診断基準、重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動

「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」と連携し、プリオン病サーベイランス調査で得られたデータを解析して新たな診断基準作成を行うため、本年度は現在使用されている診断基準では臨床診断が困難なMM2型孤発性CJDの新たな臨床診断基準案を提案した。

プリオン病の早期画像診断基準の確立に向け、拡散強調画像(DWI)と無侵襲灌流強調画

像の解析法の開発を継続した。本年度は拡散異常域における脳血流変化を評価するため、拡散強調画像と無侵襲灌流画像との重ね合わせ手法の検討を行い、磁化率アーチファクトを主な原因とした DWI の歪みにより、同一被験者の画像間の重ね合わせで一般的に用いられる平行移動+回転のみのパラメータによる剛体変換では、Arterial Spin Labeling 法により得られた脳血流画像との重ね合わせ精度が不十分である事が明らかとなった。検討の結果、線形変換に高次非線形変換を組み合わせる事で、高精度の重ね合わせを実現した。

診断基準および重症度確率のためには、その前提となる病理解剖の増加とリソース構築、病理解剖拠点の構築が必須であるところ、本年度も COVID-19 のパンデミック下でも、病理解剖の拒否を行うことなく、プリオン病の病理リソースは順調に増加した（例えば、代表者で 14 例が追加されている）。特殊な病型、遺伝性疾患、あるいはサーベイランスの問題症例も出張病理解剖等により適切に施行された。病理解剖可能な拠点を、6 施設追加することができ、最適な診断体制構築へ貢献した。

以前に剖検が施行され、CJD の診断が確定された症例についても、各検討項目を後方視的に検討し、発症から死亡までの臨床経過を明らかにする検討を行っているところ、データの収集は順調に進行しており、発症から死亡までの臨床経過の解明に寄与する資料が蓄積しつつある。

プリオン病に関する啓発活動として、日本神経病理学会、日本神経学会、日本認知症学会において、班員によるプリオン病に関するシンポジウム、ワークショップ、臨床病理カンファレンス、各病院でのカンファレンスが施行され、臨床医、検査技師へ診断、感染性、トピックスに関する啓発活動が施行された。ホームページの修正、up date を継続し、市民公開講座など情報公開を進めた。

2) SSPE

① 診療ガイドラインのための準備

「亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 診療ガイドライン 2023」作成のためのロードマップに基づき、作業が継続された。

SSPE 分科会の委員とともに、「SSPE 診療ガ

イドライン 2023」のクリニカルクエスション (CQ) の分担執筆を行った。また「SSPE サーベイランス・データベース」の構築のため全国の小児神経専門医、神経内科専門医を合わせた 7624 人へ 1 次調査を実施した。回答率は 31.9% であり、うち 41 施設へ 2 次調査を実施した。さらに、SSPE 患者と非 SSPE 患者の髄液、および血清を用い、麻疹抗体 EIA 価の検討を行った。髄液 EIA 価 10 以上かつ髄液血清抗体比 0.05 以上の場合に SSPE、髄液 EIA 価 2 未満かつ髄液血清抗体比 0.03 以下の場合に非 SSPE と判断できる可能性が考えられた。YKL-40 などのグリア活性化マーカーに加えて CSQrel の併用による早期診断法についても併せて検討した。

SSPE 患者のサーベイランスの調査を行い、新規の発症状況を把握し、全症例の現在の状況 (ADL、治療) を調査しつつ、長期生存症例の実態と問題点を検討しているところであるが、今回の疫学調査では調査対象を医療機関に限定せずに、全国の重症心身障害者施設を含めて行った。また、得られた新規発症患者を登録するシステムの構築にも着手した。

診療ガイドラインの改定に向けて、SSPE 診断における髄液麻疹抗体価のカットオフ値について検討していたところであるが、株式会社エスアールエルの協力のもと、髄液、および血清中の麻疹抗体 EIA 価の検討を行い、ROC 解析により、髄液麻疹 IgG (EIA 価) 10 以上、かつ髄液血清比 0.05 以上が SSPE 診断の基準として妥当であると判断した。

診療ガイドラインが SSPE の疫学的特徴を正確に反映したものとするためには、今後も疫学調査により新規発症や長期罹患に伴う病像変化などを明らかにする必要があるところ、今後も漏れなく調査するため、これまでの調査対象施設であった脳神経内科および小児神経科の医療機関に加え、今年度からは重症心身障害者の入所施設も調査の対象に加えた。そのため、調査対象施設が大幅に変更されるため、まず患者の有無を確認し、患者が確認できた施設に対して二次調査を行っていくこととした。

そこで、今年度は一次調査として往復葉書によるアンケートを各施設に 2021 年 11 月に送付した。日本小児神経専門医、神経内科専門医を対象にはがき (7674 枚) を郵送し、2435 枚の回

答（回収率 31.9%）が得られた。その結果、51名の SSPE 患者の存在が判明した。これに基づき、来年度以降に一次調査で患者を実際に診ていると回答した施設に対して二次調査を行い、さらなる詳細な患者把握を進めることとなった。現在、2次調査への協力の得られた45名の専門医に2次調査を継続中である。

ガイドライン改定のため、SSPEの合併症・SSPEの治療の合併症・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について最新情報の確認、更新が行われた。

② サーベイランス体制確立と発症状況、発症リスク、長期例、トランジション等の疫学的解明

患者登録サイト設立のため、登録項目を作成し、登録に必要な同意書などの書類を準備した。SSPE分科会において内容の協議を継続した。

SSPE 患児由来・ヒト誘導ミクログリア (induced microglia-like cell, iMG)による検討では、形態学的な観察において iMG は単球と比較して細胞体は拡大し、一部の細胞において突起が見られた。また、Poly(I:C)の刺激に反応して細胞体や突起の伸長が見られた。遺伝子発現、サイトカインの解析では刺激に伴い、IFNA1、IFNB1 といった1型インターフェロン遺伝子の mRNA 発現上昇を認めた。IL-17RA の発現レベルは測定感度以下であった。刺激上清においても TNF- α と IL-6 の濃度上昇を認めた。いずれの反応も健常成人コントロールと同程度の反応であった。

サーベイランス、疫学調査として、悉皆的調査とするため、これまでの調査対象施設であった脳神経内科および小児神経科の医療機関に加え、今年度からは重症心身障害者の入所施設も調査の対象に加える方針とした。そのため、調査対象施設が大幅に変更されるため、改めて全国の該当施設に調査を行うこととし、調査票の基本型が構築された。SSPE は 2001 年度からの特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票（以下、個人票）について、2003 年度以降分に絞って SSPE の疫学・臨床情報等を把握し、特に新規発生を監視してきた。2019 年度より申請方式の変更以降、十分な情報が得られて

いない。沖縄県内で把握出来ている SSPE 患者 (1994~2005 年発症)15 名について、流行時(年)である 1990 年の流行では 16,500 人の推計麻疹患者数に対して SSPE の発症が 9 人(麻疹 1,833 人に SSPE 1 人の発症)と分析され国内の従来 の推定より多いため、今後、未診断症例に関する積極的症例探査を行う予定である。

③ 診断基準、重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動

SSPE に対する治療の実態把握を進めているところ、令和 3 年度に、SSPE に対して新たにリハビリ治療を行った新規の施設はないことの確認がされた。

SSPE に関する啓発活動として、SSPE 分科会を中心に、SSPE に馴染みの少ない医師へも含めた啓発活動が施行された。ホームページの修正、up-date も継続、患者会 SSPE 青空の会へのリンクも併せて行った。

SSPE は症例が少ないこともあり、病理解剖が行われる機会は極めて稀である。本年度は、1 例の病理解剖が行われ、AMED 研究班とも連携して(高尾)、ブレインバンク登録が行われた。

3) PML

① 診療ガイドラインのための準備

前年度に「進行性多巣性白質脳症(PML)診療ガイドライン 2023」作成のためのロードマップを作成したところ、これに沿って準備を進めた。さらに診療ガイドライン作成のための既存診療ガイドラインの改訂点などを評価、抽出し、クリニカルクエスチョン (CQ) を作成した上で各担当者に執筆を依頼した。

全国の医療機関から PML の診療のための脳脊髄液中 JC ウイルス(JCV)検査依頼を受け、診断支援が行われているが、本年度は 215 件程度の脳脊髄液中 JCV の PCR 検査の依頼を受け付け、結果が依頼者(主治医)に報告された。

診療ガイドライン作成の前提として、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/新規治療法への現時点での可能性を検討するため、本年度に発表された PML の論文がレビューされた。その結果、ナタリズマブ関連 PML は 2021 年 7 月 31 日現在、全世界で 873 名の PML 発生が認められていた(年度

末で本邦 4 例)。フィンゴリモド関連では 2021 年 5 月 31 日現在、全世界で 47 名の PML が発生していた(年度末で本邦 7 例、うち 1 例死亡)。フマル酸は 2021 年 6 月 30 日現在、全世界で MS 患者の 12 名に発症を認めるが本邦での報告はない。PML を発症させた薬剤としてオクレリズマブ、トシリズマブ、ポマリドミド、イデラリシブの報告があり、治療薬の可能性として免疫チェックポイント阻害薬、JCV 特異的 T 細胞による治療や Interleukin-15 superagonist を使用した報告があった。

② サーベイランス体制確立と臨床病態、疫学的解明

国内の医療機関における脳脊髄液中 JCV 検査施行時に提供された調査票を元に患者情報をデータベース化して解析がなされた。このような日本における本疾患の発生状況およびその背景の把握を平成 19 年度より継続して実施しているが、本年度においても検査を介した PML の実験室サーベイランスを継続した。本年度は医療機関の主治医より約 180 件の脳脊髄液中 JCV 検査を受け付け、31 名の新規陽性者を確認し、PML が疑われた患者の情報を元にデータベースを構築・解析した。

平成 27 年度に発足した PML サーベイランス事業において、2016 年 12 月から 2022 年 1 月までの期間に 305 例の患者情報を収集し、そのうち 152 例を PML と判定した。登録された 152 例のうち男は 77 例(51%)で、発病年齢の平均(中央値、最小-最大)は 61(64、19-87)歳だった。2021 年の罹患率は 2.35(人口 1000 万人対年間)と、昨年を報告を上回った。基礎疾患では血液疾患が 54 例(36%)と最も多く、膠原病 35 例(23%)、固形がん 20 例(13%)、HIV 感染症 17 例(11%)がこれに次いだ。9 例(6%)は特異的基礎疾患が特定されなかった。多発性硬化症治療薬の副作用により PML を発病した者は 11 例(7%)であった(8 例が Fingolimod 投与例)。症例数の増加とともに、今後、より正確な疫学像の把握が期待される。

なお、このような新規の PML 疑い症例の脳脊髄液中 JCV 検査について、依頼のあった医師の連絡先(約 150 件)を研究班に転送し、同意の上で患者のサーベイランス登録を行った。

全国規模で日本国内発症 PML 患者の発症状況、診断、治療経過の調査を行い、情報を集積し検証、解析するため、本年度は令和 3 年 2 月に PML 病理小委員会を開催して 9 例の症例検討を行った。

PML の全国サーベイランス事業(疾病登録事業)で蓄積したデータベースを解析するため、引き続き、担当医が事務局に直接情報提供する、あるいは国立感染症研究所に依頼される PML の特異的検査(JCV 検査)を経由して PML の発症情報の収集を継続した。具体的には、事務局から担当医に患者調査票を送付し、郵送で回収した。収集された患者情報を「PML サーベイランス委員会」で検討し、PML と認定された段階でデータベースに登録した。

国立感染症研究所感染病理部にて、免疫組織化学や遺伝子検査による病原体診断を組み合わせた確度の高い病理組織検査を行い、患者背景情報と病理組織検査の照合を継続した。令和 2 年、令和 3 年は 13 例の検索依頼があり、3 例で PML と確定された。PML 症例の基礎疾患は SLE、慢性関節リウマチ、深在性肺真菌症および前立腺癌の各 1 例であった。また、脳の組織学的検索で PML と確定された症例には、脳組織採取前の脳脊髄液からの PCR 検索で JCV ゲノムが検出限界以下であったものも含まれた。

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

また、PML からの回復した患者の長期画像変化を解析し、PML 病変の治療過程を明らかにするために、経時的に MRI 画像を解析した。その結果、PML の治療過程早期において T2 高信号

病変の辺縁部における DWI 高信号の改善、造影効果の消失が観察された。白質の T2 延長病変が縮小し始めるまで治療開始から平均 10.8 ヶ月かかることが判明した。

③ 診断基準、重症度分類の確立、治療実態評価、啓発活動

現在の診断基準項目を検討し、診断基準項目改善案を作成した。今後、重症度分類についても現在の分類の見直し、治療については頻度の高い治療法からその効果を検討する前提とした。

国内で発症した PML 患者の情報を的確に収集できる体制を維持することを目的とし、本年度は COVID-19 のパンデミックにより年度初めは患者情報の収集が低下したものの、ウイルス検査や病理検査の担当部門（国立感染症研究所）との連携により、PML が疑われた患者の情報を収集した。

併せて、国立感染症研究所感染病理部で解析を行った症例の病理につき、令和 3 年 6 月に第 1 回 PML サーベイランス委員会および病理小委員会を開催した。続いて 7 月に第 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 3 年 1 月に第 4 回 PML サーベイランス委員会をオンライン形式にて開催した。

前年度に PML サーベイランス会議での画像供覧システムを構築し、データベース化する作業を開始し、サーベイランス症例の画像をスコア化する方法を考案して定量的評価を行い、診断能向上を図ることを試みた。本年度もこれらの方法を使用し、サーベイランスで収集された MRI 画像を評価し、その特徴をまとめた上で画像所見についてスコア化を行い、定量的な検討を継続したところ、PML 症例については画像的にも古典的症例と IRIS を含めた非古典的症例に区別されることから、両者についてその相違についても検討を行った。

2021 年にサーベイランス委員会で確定された本邦 7 例目のフィンゴリモド関連 PML 症例の現地調査が行われた。その結果、当該症例は多発性硬化症（MS）の罹病期間は 20 年以上で二次進行型であったことが判明した。フィンゴリモド投与期間 2 年以上で、発症前リンパ球数

は $>400/\mu\text{L}$ 程度を維持していたが、発症前後のリンパ球数は $300\sim 400/\mu\text{L}$ であった。髄液検査は正常であった。MRI では典型的な PML 像を呈していた。さらに本邦 6 例目のフィンゴリモド関連 PML 症例についてもメールでデータを収集した。

これらの情報収集と並行して、PML に関する啓発活動を継続し、本年度は一般医師および脳神経内科医への情報提供を行った。

D. 考察

プリオン病、亜急性硬化性全脳炎（SSPE）、進行性多巣性白質脳症（PML）の研究班を継続し、各関連学会に所属する専門家らの協力を得て、新知見による早期診断等の指針改定、重症度・バイオマーカー・治療実態・感染予防・自然歴の検討、サーベイランスによるデータベース構築、診療ガイドライン（GL）改定等により医療水準向上を目的に調査研究を実施・推進しているところであるが、以下、各疾患に分けて本年度の研究成果につき具体的な考察を加える。研究班全体で取り組んでいる、3 疾患のガイドライン改定に関しては、ロードマップ通りに進捗しており、令和 4 年度（最終年度）開始時に、関連学会への承認依頼が行えるよう準備が整った。特に、冒頭で述べた 3 疾患の分科会体制と定期的コア会議は、研究の進捗状況の共有と相互支援を強固なものとし、また計画に沿った研究推進に繋げることができた。研究班の規模も大きいことから、有効な方法が確立できた。

1) プリオン病

まず、プリオン病のサーベイランスに関わる資料のデジタル化としては、2017 年度にエクセル®ファイルとした調査票・各種書類は、2019 年度には問題点の検討を経て、クラウド（Kintone®）上のデータベースにエクセルファイルのデータを入力するシステムを構築・運営し、2019 年 9 月以来の年 2 回の委員会で、タブレットのみのペーパーレス審議を完遂した。さらに 2020 年 9 月と 2021 年 2 月には Web 開催を成功させ、MRI 画像のストレージ化についても、岩手医科大学内の VERIDICOM システム上に画像データをアップロードし、これによりネット上

で MRI などの画像を確認・判読可能とし Web 開催時に画像提示できた。このように、プリオン病のサーベイランスに関わる資料のデジタル化が成功し、本年度もこれに基づいた効率的なデータの管理運営がなされたといえる。今後同様の手法を用いることにより、より安全かつ効率的にデータベースの管理、構築が行われることが期待される。これに加えて、データ活用が容易となり、これによって多くの研究成果が得られることも、今後期待される。将来的には、画像データベース構築も推進すると共に、より良いシステムの開発に努めることを検討する。例えば、脳波ストレージの構築も検討されている。

新たなプリオンとして、MM2C(sv)プリオンが、最近の2年間で行った病理解剖例の検討により sporadic CJD で広く認められるプリオンであることが判明した。今後も新たなプリオンの同定の可能性が期待される。さらに、従来から存在する皮質型である M2C(lv)プリオンとの差異についても検討が予定されている。また、V180I 変異は、わが国の遺伝性プリオン病の中では最も多く、緩徐な臨床経過の為に診断前に脳外科の手術を受けている症例などインシデント症例として取り扱われることもあったが、今回のモデルマウスを用いた感染実験を通じて、全てのマウスで感染性は確認されなかったことが判明した。これらの知見は、実際の臨床に直結するばかりでなく、来年度に予定されているガイドラインの改定にも反映される可能性がある重要な知見といえる。

わが国では年間2万件以上の通常の解剖が行われている。解剖検体はプリオンの不活化に有効な滅菌消毒法は行われておらず、術者や学生はプリオン感染の危険にさらされている可能性があるところ、本年度の39体の解剖検体の検討では、1体で RT-QuIC 陽性で、再検のため、前頭葉の異なる4か所と後頭葉、側頭葉、頭頂葉を2か所ずつ RT-QuIC を施行後も陽性であった症例が確認された。本症例は V180I に特徴的な病理所見があったものの、死亡から8年が経過していたため、詳細な病歴や家族歴を得ることができず、遺伝子検査も施行ができなかったため、病型を確定することはできなかった。しかし、解剖御遺体の検査を開始して2年目(計

75体)で初めてプリオン陽性例が発見されたことになり、これは、他大学でもプリオン病未診断例が解剖実習に使用されている可能性が否定できないといえる。今後も本研究を継続し、医学実習の安全性確保に努める必要性が明らかとなった。また、陽性例の病型確定のため、今後は凍結組織や血液を保存することや、家族への告知など検査体制を整える必要があると思われた。

愛知医科大学・加齢医科学研究所およびその関連施設において V180I 遺伝性 CJD 症例の臨床所見および画像所見、検査所見の経時的観察が行われ、自然経過および生存期間に影響する因子を明らかにしつつ、さらなる新規症例の蓄積を行っている。本年度は自然経過および生存期間に影響する因子を明らかにしつつ、さらなる新規症例の蓄積を行った。プリオン蛋白(PrP)遺伝子多型の解析結果および、剖検例においてはプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析による PrP 型解析も行い、これらの結果との関連についても網羅的に検討し、孤発性 CJD のデータをとの比較も含めて解析、検討した。これらのデータは診断基準や診療ガイドライン改訂への活用が期待され、さらには生前診断の向上につながることを期待される。また、有効性が期待される抗プリオン病薬投与時には、治療効果判定の際に利用する基礎データとなることを期待される。

コドン 102 変異を有する Gerstmann - Sträussler-Scheinker(GSS)は、日本では九州に偏在しており、特に北部九州(佐賀・福岡)および南部九州(鹿児島・宮崎)に2大集積地があることが判明しているところ、本年度に新たに解析した GSS の遺伝子変異はすべて P102L であり、再度北部九州と南部九州における集積が確認された。診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定するにあたりこれらの基本データの集積を行い、ガイドラインの作成にも寄与することが期待される。今後は生物学的バイオマーカーの診断有用性と限界を明らかにし、発症要因家族調査と早期診断の倫理的体制構築が期待されている。

プリオン病の早期画像診断基準の確立に向け、拡散強調画像の任意の断面に、自動抽出した拡散異常域の信号増加部位を暖色系、低下部

位を寒色系で重ね合わせ表示した画像をレポートとして出力するプログラムが開発された。本年度は拡散異常域における脳血流変化を評価するため、拡散強調画像と無侵襲灌流画像との重ね合わせ手法の検討が行われた。検討の結果、線形変換に高次非線形変換を組み合わせる方法により高精度の重ね合わせを実現した。これによって今後ガイドライン改定に向けた知見の蓄積が促進されると期待される。

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、令和3年度は新規インシデント事案が2例あった。これまでに合計20事例がフォローアップの対象となっているが、同様にプリオン病の二次感染事例は確認されていない。今後も引き続き、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予定とされた。

プリオン病のケアは、その感染性が危惧されるために、適切に行われていない可能性がある。ケアマニュアルを準備して、ホームページへリンクをすることができた。また、ケアビデオも準備がされ、令和4年度に掲載予定であり、本研究班の目的に沿った対応が継続された。

2) SSPE

SSPE患者のサーベイランスの調査を行い、SSPEの新規の発症状況を把握し、全SSPE症例の現在の状況(ADL、治療)を調査し、SSPE長期生存症例の実態と問題点の検討を行った。改訂版診療ガイドライン「SSPE診療ガイドライン2023」へ向けて「SSPEサーベイランス・データベース」の構築および麻疹抗体価の検討が行われ、昨年度のCQの確定、調査票の確定を踏まえて、ガイドライン改正の素案をまとめ、患者サーベイランス・データベースの構築を進めた。

すわなち、SSPE分科会の委員の協力のもと、「SSPE診療ガイドライン2022」のクリニカルクエスト(CQ)、「SSPEサーベイランス・データベース」の構築のための調査票をそれぞれ確定したところであり、髄液、および血清中の麻疹抗体EIA価の基準が検討されたため、これらの知見を「SSPE診療ガイドライン2023」の改訂に反映させた。今後の麻疹特異抗体の基

準値の確定がガイドラインに盛り込まれることにより、今後、SSPE診療において医療の質を向上させることが期待される。

SSPE発症・治療予後に関連する遺伝的因子および免疫学的プロファイルに関する情報蓄積が必要であるが、そのためにSSPE患児由来iMGの誘導を今回検討した。今後様々なSSPE患児からのiMGを樹立し、さらにIL-17や麻疹抗原などを用いた病態解析を検討することによりさらなるSSPEに関するこれらの点に関する情報が得られることが期待される。

SSPEの新規発症や長期罹患に伴う病像変化などを明らかにし、漏れなく各症例を調査する必要があるところ、これまでの調査対象施設であった脳神経内科および小児神経科の医療機関に加え、今年度からは重症心身障害者の入所施設も調査の対象に加えることとなった。調査は一次調査と二次調査と二段階で行うことを決定し、本年度については新規発症や患者数を把握する一次調査が行われたことも大きな進展である。重症心身障害者の入所施設も含めて調査用紙が配布され、来年度以降、一次調査の時点で二次調査への同意が得られた場合に詳細な調査票で情報収集、調査を行う予定であり、来年度以降、詳細な病態把握の集積が期待される。

SSPEは、特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の2019年度からの申請方式の変更以降、十分な情報が得られていないという問題が存在する。特に、沖縄県内で把握出来ているSSPE患者(1994~2005年発症)15名が国内の従来の推定より多いことから、沖縄県内におけるSSPE患者掘り起こし調査を予定したが、本年度においても新型コロナウイルス感染症への対応のために予定通り行えなかったが、先にあげて1次調査によりその点を補うことができたものと考慮される。特定疾患治療研究事業における個人票データ入手困難に関しては、今後解決が必要であるが、上記のとおり的一次調査等で補完もすすめることも重要である。

本年度、SSPEの病理解剖によるブレインバンク登録をAMED研究班と連携して行うことができたことは、本研究班における臨床疫学的な研究方向性と同時に、基礎的研究班との連携を進めることにも繋がり、重要な成果である。

3) PML

かつては極めて稀な疾患で、かつ一旦発症すれば死亡率の極めて高いものであった。しかし、近年の、抗がん剤、免疫関連の治療薬等の開発や進歩により、PMLの発症者が徐々に増加していること、また、適切に診断を行えば治療も可能であることから、本研究班におけるサーベイランスによる支援体制や時代に沿った最新のガイドラインの提供は重要な責務である。

国内の医療機関における脳脊髄液中 JCV 検査を国立感染症研究所が担当する際、同時に PML の実験室サーベイランスを実施し、平成 19 年度より継続されている。今まで 2770 件の脳脊髄液 JCV 検査を実施することで 371 名の脳脊髄液 JCV 陽性者を確認しているが、本年度には約 215 件の脳脊髄液中 JCV 検査を受け付け、43 名の新規陽性者を確認した。これまでの調査研究に引き続き、日本国内では PML が幅広い年齢層および様々な基礎疾患を有する患者において発生していたが、近年では血液疾患もしくは自己免疫疾患を有する JCV 陽性者が全体の約 80%を占めていることを明らかにした。今後も実験室サーベイランスによって PML の臨床的および疫学的な特徴を明らかにするとともに、得られたデータを臨床の場に還元し、同時に検査依頼者の連絡先を本研究班のサーベイランス委員会に転送することで臨床面での分析を支援した。

PML サーベイランス事業は、全国の医療機関で PML の発症が疑われた患者を対象とする調査である（全数調査）。PML の発症が疑われる患者が発生した場合、担当医が事務局に直接情報提供する、あるいは国立感染症研究所に依頼される PML の特異的検査（JCV 検査）を経由して PML の発症情報が収集された。事務局から担当医に患者調査票を送付し、郵送で回収した。収集された患者情報を「PML サーベイランス委員会」で検討し、PML と認定された段階でデータベースに登録した。登録された症例は、死亡例を除いて定期的に担当医に調査票を送付し、本年度以降、現在に至るまで継続的に追跡調査が行われている。

このように、全国規模で日本国内発症 PML 患者の発症状況、診断、治療経過の調査が行われ

ているが、令和元年度から疫学解析部門を自治医科大学公衆衛生学に移行し、施設連携を強化した新 PML サーベイランス委員会登録システムが成立している。駒込病院 PML サーベイランス委員会事務局で、今年度新たに覚知した症例数は 163 件であり、計 735 件となった。本年度は令和 3 年 6 月に第 1 回 PML サーベイランス委員会および病理小委員会を開催した。続いて 7 月に第 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 3 年 1 月に第 4 回 PML サーベイランス委員会が開催された。これらの手続により登録された症例は引き続き自治医科大学公衆衛生部門にて解析された。また、疫学調査により得られた治療経過情報、発症関連因子等も解析され、診断基準、重症度分類を鑑みながら調査票、臨床個人調査票の改訂へと今後寄与することが重要である。

MM 治療中に PML を発症した症例の特徴としては、MM 治療中に PML を発症した例と背景疾患が MM 以外の PML 症例の比較がなされ、CD4 陽性リンパ球、血清 IgG 濃度は MM 治療中に PML を発症した症例が有意に低く、疾患特性を反映している可能性があると同時に、MM 治療における PML 発症に関しても十分な社会的啓発をすすめる。

平成 28 年度以降、本邦でもナタリズマブ関連 PML およびフィンゴリモド関連 PML が発生しているところ、特に後者は本邦での発生が有意に高頻度である。このような最新の PML の傾向を把握し、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、PML 関連の論文収集が本年度も継続的に行われ、2020 年 11 月から 2021 年 10 月に報告された PML に関する論文を主に PubMed を利用し検索し、その検討結果が班会議で報告された。「PML 診療ガイドライン 2023」における関連項目につき、これらの検討結果が内容に反映される予定である。

本邦 7 例目のフィンゴリモド関連 PML 症例の現地調査が行われ、多発性硬化症 (MS) が 20 年以上の経過の二次進行型であったこと、フィンゴリモド投与期間 2 年以上で、発症前リンパ球数は $>400/\mu\text{L}$ 程度を維持していたが、発症前後のリンパ球数は $300\sim 400/\mu\text{L}$ であったことな

どの特徴が明らかとなった。これに併せて本邦 6 例目のフィンゴリモド関連 PML 症例についてもメールでデータが収集された。これらの本年度のデータと、本邦の既報 5 例と詳細に比較検討を行い、フィンゴリモド関連 PML のリスク要因の解明を行なっていく予定である。このような新規症例について詳細な臨床データを集積解析することで、来年度公表予定の PML 診療ガイドラインの薬剤関連 PML の項目改訂に大きく寄与することが期待される。

また、フィンゴリモド関連 PML 増加に関係する臨床因子の解析が行われ、フィンゴリモドを 2 年以上継続投与する場合は、MRI を 3~4 ヶ月毎に撮影することが妥当であると提言をまとめ、PML ガイドラインの今回の改正作業に反映することが提案されている。

国立感染症研究所感染病理部で、臨床的に PML が疑われ解析依頼のあった脳組織のホルマリン固定パラフィン包埋検体あるいは凍結検体が検索された。令和 3 年は 13 例の検索依頼があり、3 例で PML と確定された。PML 症例の基礎疾患は SLE、慢性関節リウマチ、深在性肺真菌症および前立腺癌の各 1 例であった。また、脳の組織学的検索で PML と確定された症例には、脳組織採取前の脳脊髄液からの PCR 検索で JCV ゲノムが検出限界以下であったものも含まれた。なお本年の検索依頼症例中 12 例で PML サーベイランスシステムへの登録協力が得られた。従前より国立感染症研究所感染病理部では、全国の医療機関から PML の病理組織検索についてコンサルテーションを受けており、これまでに組織形態学だけでなく、免疫組織化学と遺伝子検査を組み合わせた病理検査系を確立している。この検査系による PML 症例のレビューは本年度も継続され、これらのデータは本邦における PML の疫学的背景を反映しているものといえ、臨床調査において重要な情報になると考えられる。今後も確度の高い病理学的解析を継続し、本疾患の診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査の基礎を担うものであり、今後とも重要である。

PML で認められる古典的な画像所見以外の免疫再構築炎症反応症候群(IRIS)等による新たな非典型的画像所見を利用し、サーベイランス症例の画像をスコア化する方法を考案して定

量的評価を行い、診断能向上を図ることは有用であると思われる。この前提として PML の古典的画像所見と非典型的画像所見についてのスコアシステムが作成されている。このように画像所見をスコア化することで、定量的に診断に有用な所見を抽出でき、その精度についても検討できると考えられた。診断の感度や特異度も含めた精度について今後検討を行う予定である。PML サーベイランス症例についてこのスコアシステムにて評価を行い、今後のサーベイランス症例において診断精度を検討することが期待する。これらにより得られた結果は来年度公表予定の PML ガイドラインにも反映される予定である。

E. 結論

1) プリオン病

データベース構築への協力などの観点から、サーベイランス体制との連携により、プリオン病のサーベイランスに関わる資料のデジタル化が成功し、今後、膨大な紙資料から解放され貴重なデータの管理運営がより安全かつ効率的に行われた。またデータが活用し易くなり多くの研究成果が期待される。画像データベース構築も推進すると共により良いシステムの開発に努める。脳波ストレージの構築にも取り掛かっている。さらにインシデント例に関しても、定期観察が継続されているものの、幸いにもプリオン病の二次感染事例は現時点ではない。しかし、今後も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と同時に、各病院からの手術器具の消毒方法の問い合わせにも、サーベイランスと連携して対応する。

感染防御の観点からは、献体例の検討によりプリオンキャリアの動態を明らかにするだけでなく術者や学生の安全を守ることができる。

診療ガイドラインの作成のために重要な適切な診断方法の観点からも、本年度も様々な知見が得られたことにより、来年度公表予定のプリオン病診療ガイドライン改訂への準備ができた。さらに、拡散異常域自動定量化手法の更なる進展があり、これにより今後ガイドライン改定を含めた診断方法の最適化へ向けた知見

の蓄積が促進できる。

本邦に多い、V180I 遺伝性 CJD の特徴が本年度もさらに検討され、GSS の臨床疫学的解析も継続された。前者は高齢者認知症の原因疾患としても重要で広く啓発する必要がある。AMED 研究班（プリオン病の早期診断基準の作成を目指した新たなエビデンス創出とその検証に用いる遺伝性プリオン病未発症例の臨床調査と画像・生体材料の収集）との連携により得られた知見もガイドラインを含め反映された。

プリオン病の確定診断に必須である病理解剖に関しては、その組織の保管の観点から、ブレインバンクとの連携が重要であるところ、本年度から、AMED 研究班（日本ブレインバンク ネット(JBBN)による精神・神経疾患死後脳リソース基盤の強化に関する研究開発）とも連携しプリオンのリソースを充実しつつある。そのため整備に関して、医事法専門家も含めて患者および家族の信頼を得るためのブレインバンクの後ろ盾となりうる法的環境の調査も行うことができた。

2) SSPE

特に、これまでの研究班の調査により、SSPE 成人期発症が確認されており、SSPE が小児期特有ではないことが明らかとなったため、重症心身障害者の入所施設も調査対象に加えて、SSPE の実態調査として全国一次調査が行われ、順調に症例把握のためのステップが踏まれたことは重要な成果で、次年度の二次調査に繋げる。合わせて、各症例の詳細な検討により、SSPE 発症・治療予後に関連する遺伝的因子および免疫学的プロファイルに関する情報蓄積が期待される。

今後、これらのデータを基盤に SSPE サーベイランス・データベースの構築が可能となり本邦における SSPE の実態が明らかになる。

「SSPE 診療ガイドライン 2023」の改訂において、SSPE における麻疹特異抗体の基準値を確定させ、SSPE 診療において質の向上をさせた。

SSPE の診断において髄液麻疹抗体価を含む各検査の有効性について、引き続き本年度も検討が進められた。治療効果判定などの実際の臨床現場に反映するために更なるデータ蓄積が

必要である。

3) PML

本研究において日本国内の医療機関における脳脊髄液中 JCV 検査を実施した。また、実験室サーベイランスによって PML の臨床的および疫学的な特徴を明らかにすし、得られたデータを臨床へ還元することができた。加えて、検査依頼者の連絡先を本研究班のサーベイランス委員会と共有し、依頼した医師もサーベイランス委員会に参加することなどにより、臨床面での診療支援を継続できた。登録された症例は、本年度も引き続き自治医科大学公衆衛生部門にて解析された。

疫学調査により得られた治療経過情報、発症関連因子等も解析され、診断基準、重症度分類を鑑みながら調査票、臨床個人調査票の改訂へと役立てることとなった。

特に、PML サーベイランス事業では、収集した患者情報について PML サーベイランス委員会で議論し、委員会での判定結果を該当患者の担当医に郵送で送付している。特に、コロナ禍により、サーベイランス委員会を WEB で開催することは、かえって依頼医師の参加を容易にすることになり、効率のよい診療支援となった。

本事業で得られたデータを解析することにより、本邦の PML の疫学像をより明確にすることが継続した課題である。

国立感染症研究所感染病理部で病理学的に検索された PML 症例のレビューは本邦における PML の疫学的背景を反映するもので、臨床調査において重要な情報になると考えられ、今後も確度の高い病理学的解析を継続・提供し、「PML の診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」として情報を共有していくことが可能である。

PML サーベイランス症例についてスコアシステムにて評価を行い、今後のサーベイランス症例において診断精度を検討するだけでなく、得られた結果が PML 診断ガイドラインにも反映されるものである。

近年増加している、薬剤関連 PML について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、ガイドライン等に反映した。本邦の新規症例を既知の症例

と詳細に比較検討を行い、フィンゴリモド関連 PML のリスク要因の検討を継続した。フィンゴリモド投与による PML 発症を予測するリスク因子は明らかになったとは言えないが、少なくとも原因となる JC ウイルス既感染で一定期間以上フィンゴリモドを投与している患者については、ナタリズマブに準じた定期的な MRI モニタリングを検討すべきと考えられ、来年度公表予定の PML 診療ガイドラインにおいて、新たに記載されることが決まった。

以上、プリオン病、SSPE、PML の 3 疾患に関する成果は、一部ではすでに成果として臨床医、基礎研究者による活用がはじまっている。さらに、今後の研究班の最終的成果が適切に活用されるよう、最終年度も研究を継続すると同時に、令和 3 年度までの治験は、新ガイドラインの改正作業において、追加記載されており、次年度における学会承認、出版の準備が予定どおり進捗している。

[参考文献]

- 1) プリオン病診療ガイドライン 2020
- 2) 亜急性硬化性全脳炎診療ガイドライン 2020
- 3) 進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン 2020
- 4) プリオン病感染予防ガイドライン(2020 年版)

F. 健康危険情報

高齢者に多く、インシデント症例として取り扱われることの多い V180I プリオンが、ほぼ感染しないことが明らかになった。今後、インシデント症例への対応に応用すべき結果である。

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（主要論文のみを示す。学会発表を含めた詳細は各分担研究者報告および研究成果の一覧表を参照）

1. Dong TT, Akagi A, Nonaka T, Nakagaki T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Nishida N, Satoh K. Formalin RT-QuIC assay detects

- prion-seeding activity in formalin-fixed brain samples from sporadic Creutzfeldt–Jakob disease patients *Neurobiol Dis.* 2021 Nov;159:105504. doi: 10.1016/j.nbd.2021.105504.
2. Hamaguchi T, Kim JH, Hasegawa A, Goto R, Sakai K, Ono K, Itoh Y, Yamada M. Exogenous A β seeds induce A β depositions in the blood vessels rather than the brain parenchyma, independently of A β strain-specific information. *Acta Neuropathol Commun*, 9:151, 2021.
3. 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.
4. Mari Nakaie, Fumihiko Katayama, Takehiro Nakagaki, Masao Kawasaki, Sakura Yoshida, Akira Toriba, Kazuma Ogawa, Noriyuki Nishida, Morio Nakayama, Takeshi Fuchigami. Synthesis and Characterization of Hydroxyethylamino- and Pyridyl-Substituted 2-Vinyl Chromone Derivatives for Detection of Cerebral Abnormal Prion Protein Deposits. *Mari Chemical & pharmaceutical bulletin* 70(3) 211-219. 2022.
5. 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.
6. Zhang W, Xiao X, Ding M, Yuan J, Foutz A, Moudjou M, Kitamoto T, Langeveld J PM, Cui L, Zou WQ. Further Characterization of Glycoform-Selective Prions of Variably Protease-Sensitive Prionopathy. *Pathogens*. 10(5):513. 2021. doi:10.3390/pathogens10050513. PMID:33922765. Free PMC article.
7. Kobayashi A, Munesue Y, Shimazaki T, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T. Potential for transmission of sporadic Cre

- utzfeldt-Jakob disease through peripheral routes. *Lab Invest.* 101(10):1327-1330. 2021. doi: 10.1038/s41374-021-00641-2. Epub 2021 Jul 12. PMID:34253850
8. Matsuzono K, Kim Y, Honda H, Anan Y, Hashimoto Y, Sano I, Iwaki T, Kitamoto T, Fujimoto S. Optic nerve atrophy and visual disturbance following PRNP Y162X truncation mutation. *J Neurol Sci.* 15;428:117614. 2021. doi: 10.1016/j.jns.2021.117614. Epub 2021 Aug 12. PMID:34403953 No abstract available.
 9. 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 PrPD type 1 of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129VV genotype faithfully propagate in vivo. *Acta Neuropathol Commun.* 25;9(1):55. 2021 Mar doi: 10.1186/s40478-021-01132-7. PMID:33766126. Free PMC article.
 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.* doi: 10.2169/internalmedicine.8354-21, 2022
 11. Satoh K. CSF biomarkers for prion diseases. *Neurochem Int.* 155:105306, 2022
 12. Sano K, Iwasaki Y, Yamashita Y, Irie K, Hosokawa M, Satoh K, Mishima K. Tyrosine 136 phosphorylation of α -synuclein aggregates in the Lewy body dementia brain: involvement of serine 129 phosphorylation by casein kinase 2. *Acta Neuropathol Commun.* 9(1):182, 2021
 - 1) Sonoda Y, Sonoda M, Yonemoto K, Sanefuji M, Taira R, Motomura Y, Ishimura M, Torisu H, Kira R, Kusuhara K, Sakai Y, Ohga S. Favorable outcomes of interferon-alpha and ribavirin treatment for a male with subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol.* 2021;358:577656.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
なし