

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（総合）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3年間実施した。3疾患の分科会に分科会長を設定し、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：3疾患の診療ガイドラインを作成し2023年3月に発刊した。同時に研究班のホームページに掲載し、研究班ホームページへ掲載して無料でダウンロードして活用いただけること継続した。（<http://prion.umin.jp/guideline/index.html>）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い、今後診断指針の変更が予定されている。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、トピックスについての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）：新たなサーベイランス調査が施行され、約50人の患者が確認され、データベース化された。その臨床的背景が確認され、難病診療への貢献を行った。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。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。1例SSPEの病理解剖による検討が行われ、タウ蛋白の検討が継続された。③進行性多巣性白質脳症（PML）：サーベイランス委員会により、3年間で199例の確定診断が行われた。また、診断のための髄液によるウイルス解析を約616件（112例が陽性）に行うことができ、診断支援、難病医療への貢献ができたものと考えられた。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、医師へのアンケート調査なども含め、その理解と普及、あるいは対策を継続した。以上、当初の目的、研究計画に沿って概ね適切な研究と重要な貢献ができたものと考えられる。

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臨床カルクエスチョン(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

研究班全体：指定難病のプリオン病(23)、亜急性硬化性全脳炎(SSPE、24)、進行性多巣性白質脳症(PML、25)の研究班(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、H31-R1)を継続し、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指し、指定難病の病態解明、難病患者への貢献を目指す。研究班全体と年度計画として、R2年度は既存データ、GL2020の改訂点の検証、R3年度は各研究内容を発展、R4年度は新知見による3疾患のGL改訂(GL2023)と診療体制提供、国民や医療関連への啓発により難病医療へ貢献を目指した。関連指針等を遵守し各分担者は全体計画のもと、各目的を達成するための検討を行った。

3疾患合同の班員数の多い研究班であることから、各分担研究者へ必要事項あるいは伝達すべき情報は、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、本研究期間からは、3疾患の分科会体制を確立し、プリオン病(高尾)、SSPE(細矢)、PML(三浦)が責任者となり、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毎月開催し、研究の進捗状況の共有を目指した。毎年開催された全体班会議では、「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。上記の体制を3年間継続することも目指した。以下、3疾患ごとに記載をする。

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、頭皮を用いたプリオン病の診断方法の検討、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

染する孤発性のプリオンが M1 プリオンと V2 プリオン以外にあるかどうかの検討、あらたなおヒトプリオン病の検討、学生実習等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。

また、プリオン病のサーベイランスと自然歴調査の成果を迅速に当遅発班の研究者と共有し、プリオン病の実態解明を進めた。プリオン病のサーベイランス調査研究班に、リスク保有に関する情報が集積している。サーベイランス委員会に出席し、リスク保有者のいる施設を抽出することができる。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。

プリオン病の未発症、未診断例については詳しい情報が無いこと、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ことから、解剖実習や法医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による検討をした。プリオン病早期画像診断の精度向上と均霑化を図り、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、拡散異常域自動量化ソフトウェアに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機能を新たに追加し、パッケージ化したものを多施設データで検証する事を目指した。

さらに、プリオン病の臨床診断において、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、2011年以來、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年以内に臨床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。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。

孤発性 CJD (sCJD) の MRI と脳病理の関連、プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子 V180I 変異に伴う遺伝性 CJD (V180I gCJD) における性差と PrP 遺伝子多型の影響、硬膜移植後 CJD (dCJD) のプラーク (P) 型及び非プラーク (NP) 型の発症関連因子の解明を目指した。本邦特有の 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を検討し、自然経過を明らかにすることも課題とした。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、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。2大集積地および集積地以外の GSS の臨床的特性をサーベイランスデータと検査所見から検討した。孤発性プリオン病として、従来には認識されていなかった新しいプリオンを同定することを目的として、モデル動物を用いた感染実験によって直接感染性を検討することで決定する。

プリオン病の確定診断は病理解剖によること、その結果を反映させることで臨床診断の精度を高めることができることから、病理解剖、ブレインバンクによる保管は必須である。これは、PML、SSPE でも同様である。各学会によるガイドラインの整備などによる努力により、現在ブレインバンクは安定的に運営されている。ブレインバンクの法的安定は重要であるため、これを取り巻く法的環境について明かにし、ブライベ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本研究期間から新たに目的としてはじめてあげた。

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 GL の作成にむけた問題点の洗い出しと CQ 案の準備に加え、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標された。

今回、あらためて本邦の亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の全国調査としての前向きなサーベイランスの実施により診断、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指した。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上昇が挙げられているが、基準値が設定されていない。また検査法は EIA 法や PA 法が推奨されているが、検査法や検査キットにより単位が異なる、境界域抗体価症例の存在などの問題点がある。本研究では SSPE の髄液麻疹抗体価も含めた早期診断のマーカーを探索した。

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。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。さらに患者由来 iPS および脳オルガノド作成を目指した。

国内の SSPE 発生数は減少しているものの、長期生存例を含めて根絶されたわけではない。さらに、海外からのひとの移動がより活発になってきたことから（研究機関は COVID-19 のパンデミックであったが、令和 5 年度以降は変化が見られる可能性も高い）、国外から持ち込まれた麻疹が国内で流行するケースが後を絶たず、今後も SSPE の新規発症には注意が必要である。一方、罹病期間の長期化に伴う症状の変化やそれに伴う問題を把握することも重要である。上記のサーベイランスとも関連し SSPE の新規発症や長期罹患に伴う病像変化などを検討、監視を継続する。

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。

PML サーベイランスの目的は、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、解析して、PML の診断基準、重症度分類の策定・改訂に役立て、かつ医療水準の向上に役立てることである。進行性多巣性白質脳症（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し、本邦における PML の疫学像を概観するとともに、免疫抑制剤などによる治療関連の PML の実態も把握、監視することも目指した。

進行性多巣性白質脳症（PML）は、JC ウイルス（JCV）に起因する致死的な脱髄疾患であり、主に細胞性免疫の抑制が関与する。本研究班では、全国から送付された検体を検討し、国内の医療機関における脳脊髄液中 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し、日本における本疾患の発生状況およびその背景を把握することを目的とした。

PML の確定診断には、病理学的診断も重要である。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を照合することで、本研究班の「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」として、日本における進行性多巣性白質脳症病理の実態を解明することを目的とする。

PML の臨床診断において画像診断も重要である。PML における MRI 画像の特徴を陽性スコアと陰性スコアに分けて抽出し、客観的な診断指標

作成を目指した。

免疫抑制剤や抗がん剤など様々な治療法の開発により、いままで根治できなかったがん患者などには大きな福音となっている。一方、こういった治療に関連して PML 患者が増加していることも事実であり、早期確定診断は PML の治療にも繋がることから、その実態を把握することは世界的にも重要な課題である。製薬業界も注意をしているところである。その中で、多発性骨髄腫（MM）の治療中に PML を呈した症例の報告が増加し、そういった症例も経験された。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指した。

2016 年以降、本邦でもナタリズマブ関連 PML およびフィンゴリド関連 PML が発生している。特に後者は本邦での発生が有意に高頻度である。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、令和 2～4 年度に発表された PML の論文をレビューも行った。薬剤関連進行性多巣性白質脳症の発症頻度、病態、治療の実態について新たな知見を報告することも目指した。

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

（倫理面への配慮）

各研究者が研究内容に応じて必要な倫理審査等の承認を受けている。

C. 研究結果

上記 3 疾患の共通事項として、それぞれの疾患の診療ガイドラインを令和 5 年 3 月に発刊するためのロードマップを作成し配布した。現在の診療ガイドライン（令和 2 年 3 月発行）の問題点、CQ の改訂、追加などに関して、令和 3 年 1 月の合同班会議前に調査依頼用紙を配布し、同時に班会議での議論を踏まえ、改訂の骨子を整理した。ロードマップ通りに執筆依頼を行い、改訂ガイドラインを作成して 2023 年 3 月に発刊した。ガイドラインは関係者への配布とともに、研究班ホームページへ掲載して無料でダウンロードして活用いただけること継続した。

(<http://prion.umin.jp/guideline/index.html>)

令和 2 年度からの大きな変更点として、プリオン病、SSPE、PML の各分科会をさらに発展させるために、分科会長をそれぞれ、高尾、細矢、三浦が担当することで、各疾患の研究の円滑な遂行、各専門学会に属する専門家が分科会を構成し、効

率よく研究を推進する体制とした。分科会長3名によるウェブ会議を毎月開催し継続することで、コロナ禍においても着実な研究進捗が可能であった。班員間の意思疎通が適切に行えたものと考慮された。

「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」、「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)と連携し、年に1回の合同研究報告会を開催し、分科会、PMLサーベイランス委員会も開催することで、対象疾患に関する班員による成果交換と相互評価を行った。

1) プリオン病

サーベイランスとの連携において、調査未完了例を解消する努力を続け、着実に減少させることができた。早期診断や主治医の負担軽減をめざして、新しい診断基準に対応し自動判定可能な調査表を開発する。自然歴調査参加者は、2017年3月末の65件から、2023年3月末の1911例に順調に増加した。

サーベイランスと連携してインシデントの調査では、研究期間において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。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。このうち令和4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。令和2年度に、整形外科の貸出器械を介した、多施設におよぶ二次感染リスクが予想される事案が発生し、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)の通報を行った。その後、調査・協議を行い、二次感染リスクはないと判断した。令和4年度、解剖実習献体にてQUIC陽性となった症例が委員会内で協議され、再発防止が必要とされ、関連学会との検討を継続中である。

診断精度・技術向上の過程で、スクリーニングにはReal Time Quaking Induced Conversion (RT-QuIC)法を用いている。令和3年度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。法医解剖の御遺体では1体がRT-QuICで陽性を示した。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。また、病理検査ではプリオン病を示すような所見は認められなかった。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。

微量の異常プリオン蛋白を検出する方法であ

るRT-QuIC法の利用による、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。今回我々は最初に全身臓器の生体材料を利用し定量的RT-QuIC法(SD50)の確立を検討した。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が、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。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。

V180I遺伝性CJD症例の初発症状、ミオクローヌスの出現時期と消失時期、脳波上の周期性同期性放電の出現時期と消失時期、無動性無言状態に至る時期、経管栄養施行の有無、および髄液検査所見、MRIにおける拡散強調像の高信号の変化や脳萎縮の進展を経時的に観察した。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。

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。

sCJD脳の空胞面積率、GFAP陽性面積、CD68陽性面積にDWI高信号と非高信号部位間で有意差を認めず、拡散強調画像高信号の意義は検討継続を要する。sCJDと比較しV180I gCJDでは女性が有意に多く、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。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219Glu/Lys例はGlu/Glu例と比べて潜伏期間が有意に長かった。

臨床病理的に、孤発性プリオン病で従来から全くことなる感染性を証明するとともに、FFI症例で初めて同定された新しいプリオンであるM2C(sv)プリオンが、全く異なる感染性を示すだけでなく、広く孤発性プリオン病で検出されるプリオンであることを明らかとした。すなわち、あらたな孤発性プリオン病の存在が明らかになっ

たものである。

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问题点の整理を行った。ブレインバンクを含む、遺体を利用した研究、教育を根拠づ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。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。

2) 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)

全国調査では令和3年度の一次調査において調査用紙7624枚を送付した。悉皆的な調査とするため、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、重症心身障害児者の入所施設も調査の対象に加え、一次調査を行ったことが今回の大きな特徴である。回答率は32.2%と比較的高率で、現在診療しているSSPE患者は50名であった。新規発生数の確認のため、令和4年10月に再度一次調査用紙を発送した。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、二次調査を行った。回答のあった37名のSSPE患者がデータベースに登録された。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。

SSPEの臨床診断医において、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。また過去に測定した髄液バイオマーカーについても、その有用性について検討した。その結果、診断時のYKL-40濃度は対照群に比して有意に高値だった($p < 0.0001$)。他のバイオマーカーはpNF-H ($p < 0.0001$)、sTNFR1 ($p < 0.0001$)、キノリン酸 ($p < 0.0001$)、MAP2 ($p = 0.0073$)、SBDP145 ($p = 0.13$)だった。さらに欧米でSSPEの診断に使用されているCSQrel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例)で検討した。髄液麻疹抗体は全て吸光度検出が可能で、全体のCSQrelは全て1.5未満だった(0.20-1.11)。これらの非SSPE群のCSQrelは既報告のSSPE群のCSQrelに比して有意に低値であった。

SSPE患者由来iMGの自然免疫リガンドに対する反応は、健常成人コントロールと同程度であった。SSPE患者由来iPSおよび脳オルガノイドは健常コントロールと同程度の増殖能、神経分化能を示した。

SSPEの病理解剖例の検討が行われ、ブレイン

バンク登録と同時に、とくに脳内タウ蛋白の沈着に関して、AMED研究班「日本ブレインバンクネットワーク(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、英国MRCとタウ蛋白のCryo-EMによる原子構造解析を行い、成果は次年度報告予定である。

3) 進行性多巣性白質脳症(PML)

サーベイランス事業として、令和2年度は43件の新規症例、令和3年度は78例の新規症例、令和4年度は67件の新規症例登録を行った(計188例)。駒込病院への症例相談件数は54件、PMLの病理診断に関する相談件数は38件であった。

2015年に発足したPMLサーベイランス委員会において、2016年12月から2023年1月までの期間に384例の患者情報を収集し、そのうち187例をPMLと判定した。特に、過去の経過で判定が遅れていたケースに関しても、今回に研究期間でほぼ全例の判定を行い、診断支援の遅れを解消した。登録された187例のうち男は99例(53%)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年の罹患率は3.58(人口1000万人対年間)と算出され、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46例(25%)、固形癌23例(12%)、HIV感染症21例(11%)がこれに次いだ。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を発病した者は12例(7%)であった(9例がFingolimod投与例)。定期のサーベイランス委員会で、各症例のデータを検討した。PML回復患者の長期の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ために、経時的にMRI画像と認知機能を解析し、PMLの治癒過程早期において、脳萎縮が進行しているにもかかわらず、認知機能は順調に回復し、言語機能、視覚性記憶、情報処理能力・注意障害の順に回復が診られた。

脳脊髄液検査に関しては、平成19年以来、2971件の脳脊髄液JCV検査を実施することで409名の脳脊髄液JCV陽性者を確認している。令和2年度から同4年度までの研究期間においては、医療機関より616件の検査が依頼され、112名の新規陽性者を確認した。また、新規症例の検査受付についても研究班で共有し、PML疑い症例の登録を継続した。日本国内では幅広い年齢層および様々な基礎疾患を背景としてPMLが発生していたが、近年では血液疾患もしくは自己免疫疾患を有する患者が半数以上の割合を占めた。加えて、多発性骨髄腫、濾胞性リンパ腫、および多発性硬化症を有する陽性者が増加傾向にあることが明らかになった。

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の診断支援も継続した。令和2年から4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確定となった。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。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のものも含まれた。

PML臨床診断として重要な頭部MRIについては、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異なることから、病変の部位によって分類することが有用と考えられた。

多発性骨髄腫治療中にPMLを発症した症例について報告した。さらに、我が国のPMLサーベイランス委員会登録例を検討した結果、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。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。

世界の動向を把握するための文献検索・調査も継続して。それによれば、ナタリズマブ関連PMLは2022年7月31日現在、全世界で895名のPML発生(MS:892)が認められる(年度末で本邦5例)。フィンゴリモドは2022年2月28日現在、全世界で55名のPMLが発生している(年度末で本邦9例)。フマル酸は2022年6月30日現在、全世界で28例のフマル酸関連PML(MS:12名、乾癬:16名)が確認されているが本邦での報告はない。PMLを発症させた薬剤としてこの3年間も多くの病態修飾薬などNO報告があった。治療薬の可能性としても多くの報告があったが、免疫チェックポイント阻害薬、JCV特異的T細胞による治療においてはレビューによる評価も出てきた。

本邦においてMS治療に合併するPMLの増加傾向が引き続き確認された。特に、2022年12月までにサーベイランス委員会で確定された本邦8例のフィンゴリモド関連PML症例の詳細調査を行った。おおむね海外からの既報例と同様の傾向

を示したが、日本人例では比較的若年に発症、フィンゴリモド投与期間が短い症例が多い傾向があった。その多くが投与期間2年を超えた症例で覚知されていることから、同期間を超えた後にはアクティブサーベイランスを徹底し、PMLを初期に覚知することが重要であると考えられた。ナタリズマブ関連PMLについて、PMLリスク低減に係る最新知識を処方医が有しているか、その意識調査を実施したが、ほとんどの処方医が最新の知識を保有していることが窺えた。

D. 考察

各分科会の疾患に関して、分担者が個々の研究、あるいはサーベイランス等に関わり、研究班全体で研究目的の達成と、3疾患ガイドライン作成を目指した。ガイドラインは適切な修正、パブリックコメント、関連学会の承認を取得後、最終年度の3月に発刊され、同時にHPへ掲載された(上述)。ガイドライン作成にあたっては、クリニカルクエスチョン(CQ)形式として、治療、診療等に関わる部分に関しては、文献検索を依頼することで、公平かつ漏れのない既存論文の確認とガイドラインへの反映を目指した。

1) プリオン病

プリオン病のサーベイランスでは、各地区ブロック毎の調査未完了症例のリストを委員会開催に合わせた年2回から年4回に増やし、調査表の準備など事務局が協力することで調査が進捗した。早期診断や主治医の負担軽減をめざして、新しい診断基準に対応し自動判定可能な調査表を開発した。年4回のPMLのサーベイランス委員会にて症例の検討と登録が効率的に行われた。サーベイランスデータ及び髄液マーカーデータの集積から診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定する目的で論文化とガイドライン等の作成を行った。

今回の新規インシデント事案の1例目は整形外科の貸出器械を介した症例であった。多施設におよぶ二次感染リスクが予想され令和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)の通報を行った。その後、調査・協議を行い、二次感染リスクはないと判断した。残りの新規事案の2例はともに脳生検術症例であった。当該施設とweb会議を行い、リスク保有可能性者を同定し、フォローアップする方針となった。令和4年度、解剖実習献体にてQUIC陽性となった症例が報告され、委員会内や厚生労働省難病対策課ともweb協議を行い、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。

長崎大学医学部歯学部解剖実習の御遺体(ホルマリン固定組織)および7大学(長崎、熊本、

鹿児島、久留米、弘前、金沢医大)の法医解剖の御遺体(凍結組織)から脳組織を採取している。取り違えないように複数名で確認しながら、組織をスクリーニング用と再検用に分けて保存している。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いではないことを確認した。RT-QuIC陽性が確定した御遺体は、prnpの塩基配列を確定するとともに愛知医科大学加齢医科学研究所(岩崎靖教授)に病理学的解析を依頼した。これまでに解剖実習御遺体112体と法医解剖御遺体255体の計367体の検査を終えている。

全身臓器の生体材料を利用し定量的RT-QUIC法(SD50)にて検討し、SD50にて全身の組織で定量的なプリオン活性が測定に成功した。さらに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。令和4年度は症例を増やして22症例でRT-QuIC法を用いた頭皮におけるプリオン活性を測定することが可能となった。髄液ではプリオン活性に測定できない症例でも頭皮ではプリオン活性を測定することが可能となった。

早期プリオン病の拡散異常域自動抽出結果の視認性を高めるため、抽出した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プログラムを新たに開発してソフトウェアに組み込んだ。また、拡散異常域における脳血流変化の評価を無侵襲灌流画像を用いて行えるようにするため、公開ツールを用いて剛体変換、線形変換と高次非線形変換の単体、または組み合わせで拡散強調画像と灌流強調画像の重ね合わせ処理を実行できるようにした。更新したソフトウェアにインストーラを追加してパッケージ化し、検証用のPCにインストールして多施設データでの動作検証と解析結果の妥当性の確認を行った。

V180I遺伝性CJD症例の初発症状、ミオクロームスの出現時期と消失時期、脳波上の周期性同期性放電の出現時期と消失時期、無動性無言状態に至る時期、経管栄養施行の有無、および髄液検査所見、MRIにおける拡散強調像の高信号の変化や脳萎縮の進展を経時的に観察した。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。

sCJD2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。プリオン病サーベイランスに登録さ

れたV180I gCJD461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。プリオン病サーベイランスに登録されたdCJD93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。

特異な病理像を示す1例では、129Mと129Vのマウスと共にV180Iのノックインマウスが役立ち、M2C(sv)プリオンではbank vole PrPのモデル動物が役立った。このように、新しいプリオンを同定するには各種の動物への感染実験が必要不可欠であることが明らかとなった。特に、M2C(sv)プリオンは、実は広く一般的なプリオンであることが明らかとなった。

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。アメリカにおける移植・研究目的での死体提供は、利用目的に限定が付けら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た。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。その結果、病理解剖の適否、内容について争点として4裁判例(ただし、うち2例は同一事案)を確認した。争点の内容としては、解剖に対する同意の必要性、範囲を中心とするものが複数認められた。

2) 亜急性硬化性全脳炎(SSPE)

2021年、2022年に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(一次調査)、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回答を得た。回答率は約30%であった。さらに二次調査用紙を送付することにより患者の臨床情報を収集し、これを2021年度分調査結果としてまとめた。

本研究で着目した髄液中YKL-40及びpNF-H濃度は髄液麻疹抗体価が境界域の症例において追加測定することにより、SSPEと他の疾患を鑑別できる可能性はあると考えた。またCSQrelはこれまでに1.5以上のSSPE疑い15名におけるCSQrel分布(1.94-107.75)の報告はあるが、SSPE確定群と非SSPE群で比較した報告はない。本キットは推奨される測定法で、髄液麻疹抗体価が感度以下にならず、全ての検体でCSQrel算出が可能であった点で優れており、SSPEの早期診断に有用である可能性が示唆された。iMG、脳オルガノイドを樹立し、SSPEの病態解明に有用な解析システムを構築した。SSPEの病理解剖を行い研

究を継続した。

3) 進行性多巣性白質脳症(PML)

令和2年度は11月と1月にPMLサーベイランス委員会をweb(MS teams, Zoom)にて開催し、2月に令和3年度PML病理小委員会を行った。令和3年度は7月、11月、1月にPMLサーベイランス委員会を開催し、8月にPML画像小会議を開催した。令和4年度は4月、7月、11月、1月に計4回のPMLサーベイランス委員会をweb開催した。また、PML症例のうち転院可能な症例を駒込病院にて5症例受け入れ、加療継続する体制を構築した。

PMLサーベイランス委員会は、全国の医療機関でPMLの発症が疑われた患者を対象に調査を実施している(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か、あるいは国立感染症研究所に依頼される特異的検査(JCV検査)を経由してPMLの患者情報を収集している。収集した情報をもとにPMLサーベイランス委員会内で症例検討を行い、PMLと認定された段階でデータベースに登録している。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が送付され、予後の追跡が行われている。

インターネットを介した新規の問合せ、過去に依頼を受けた診療科からの連絡、もしくは本研究班員からの紹介等により医療機関からJCV検査の依頼を受け、脳脊髄液検体および患者情報を収集した。検体から核酸を抽出し、リアルタイムPCRによってJCV-DNAの有無およびコピー数を解析した。JCVが検出された場合にはPMLに特徴的なウイルスゲノムの変異の有無を確認した。検査結果を担当医に報告するとともに、患者情報をデータベース化し解析した。研究計画段階において、検査対象となる症例数は年間150例、試料数200検体を目標と設定したが、本研究期間においては目標値と同程度のペースで実験室サーベイランスが進行した。

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。年間10件程度のコンサルテーションがあるが、それらの症例について背景情報を詳細に調査し、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索を行い、患者背景情報と病理組織検査を照合することで、日本におけるPML症例の病理の実態を明らかにしている。

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。全症例では、平均のスコアは15.5点と高値であったが、ばらつきが大きかった。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があり、現行の項目で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と考えられ継続した研究を要する。

様々な治療に関連するPMLは、多発性骨髄腫に対してレナリドミド及びエロツズマブによる治療中にPMLを発症した症例を報告した。また、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、その中で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。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。

DMDを含む薬剤関連PMLについて新たな知見を報告するために、引き続き症例蓄積、文献レビューを行い、DMDを含む薬剤関連PMLについて症例蓄積・報告、文献レビューを続けた。PML関連の論文収集は、各年度に報告されたPMLに関する論文を主にPubMedを利用し検索した。その結果は班会議で報告している。

MS治療薬を発売する各製薬会社に依頼し、PMLないし疑い例が出現した際には報告を受ける体制を取り、PMLサーベイランス委員会の活動により得られる臨床情報と併せて、記述疫学的解析を行った。ナタリズマブ関連PMLについては2021年度末にアンケート調査結果を実施し、2022年度に解析及び考案を行った。

E. 結論

1) プリオン病

プリオン病のサーベイランス・自然歴データを活用して研究を進めその克服に貢献する。新しい診断基準に対応可能な調査表を実装して、早期診断や主治医の負担軽減を諮る。PMLの実態解明に貢献する。サーベイランス研究でLoan instruments(貸出手術道具)についてプリオン病患者の手術後の滅菌・不活化が不十分なケースがあり、厚生労働省から業者や病院、学会などに注意喚起した。ある大学医学部の解剖実習用の遺体からプリオン病症例が摘発されたことについてインシデント委員会でも検討し、全国担当者会議で情報共有が図られた(健康危険情報としての報

告はなされていない)。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。

解剖学実習の御遺体と法医学解剖の御遺体から1例ずつ RT-QuIC 陽性例が発見された。1例目は病理所見からもプリオン病未診断例と判明したが、病理学的にはプリオン病の所見がない症例をどう判断するか、議論が必要である。いずれにせよ、未診断例が予想以上に多い。今後も解剖の安全のために検査を継続することが重要である。

新規プリオン病の発見は、この研究は、サーベイランス事業のみなく、新しいガイドラインの改訂の際には非常に役立つ情報である。従来は、認識されていなかった新しいプリオンを同定した研究である。

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。

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が追加され、多施設データでの有効性が示された事で今後各施設での解析が促進されると考えられる。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、診療ガイドラインの改訂に繋がる事が期待される。

sCJD 大脳皮質の MRI DWI 高信号の病理学的基盤、V180I gCJD の性差と PrP 遺伝子多型の影響、PrP 遺伝子多型が dCJD の 2 亜型の発症に関わることを明らかにした研究成果は病態解明や診療ガイドライン改訂等に貢献するものである。V180I 遺伝性 CJD の特徴的な自然経過を明らかにし、孤発性 CJD との違いを示した。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、生前診断の向上にもつながることが期待される。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事が期待される。家族性プリオン病の Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) 病の臨床疫学的解析から、日本の GSS 病の「診断基準・重症度分類策定・改訂」および「重症度基準」の策定に結びつけることが期待できる。

ブレインバンクに関する本法における法的な環境は今後も継続的に他国との比較も含めて継続することによりよい良い制度設計に活用できる。本邦における病理解剖に関する判例の結果からは、現時点では、正確かつ遺族にとって明瞭な同意がトラブル予防に役立ち、制度運営の安定に

寄与すると考えられる。

2) 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE)

今回おこなって SSPE の調査は一次調査と二次調査と二段階で行っている。一次調査は新規発症や患者数を把握することを目的としており、全国の脳神経内科および小児神経科の医療機関、重症心身障害者の入所施設に対して簡単な調査用紙を配布した。二次調査への同意が得られた施設に対しては詳細な調査票で情報収集を行った。ここでは、個人情報情報を削除した状態で病期分類 (Jabbour 分類) や症状経過、治療状況、各種検査結果、合併症、医療的ケア、福祉制度の利用状況などを把握した。今後の診療体制に十分貢献できるものとなった。

SSPE の診断において髄液麻疹抗体価が境界域の症例に対し、感度の良好な YKL-40 や pNF-H を追加で測定することにより、SSPE と他の疾患を鑑別可能と考えられた。また CSQrel 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。

SSPE の病態を解明するために、患者試料 (血液) を用いた新しい研究基盤を樹立した。今後の基礎研究をさらに発展させるために、関連 AMED 分野との共同研究を計画している。

3) 進行性多巣性白質脳症 (PML)

PML サーベイランス委員会では、収集した患者情報をもとに委員会内で慎重に議論し、その判定結果を該当患者の担当医に郵送で送付している。これにより PML の診断支援を行っている。さらに、本事業で得られたデータは年々増加してきており、本邦の PML の疫学像をより正確に把握することが可能になりつつある。

さらに、継続して日本国内の医療機関における脳脊髄液中 JCV 検査を支援した。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るとともに、得られたデータを臨床の場に還元した。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に転送することで臨床面での分析を支援した。

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重要である。

今後、これらのサーベイランス集計結果から、さらに基礎疾患、症状や画像、髄液ウイルス量や IRIS や経過の解析を予定している。

PML の臨床診断において MRI は重要である。小脳テント上に異常所見がある症例では、抽出項目のスコアが 15 点以上あれば高い精度で PML と診断できる。テント下のみに異常所見がある症例については、今回のスコアでは 11.3 点が平均であり、低スコアの症例が含まれることから、新たなスコアの設定と正診率が低下することを念頭におく必要がある。

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することは、国内外の動向を把握する点でも重要である。

多発性骨髄腫 (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、MM 及び MM に対する様々な治療による免疫能低下が PML 発症に影響している。MM または MM の治療によって免疫能が低下した場合は、PML の発症に留意する必要がある。同様に、多発性硬化症治療に関する PML も把握を継続できており、今後増加が予想される PML の診療への貢献ができる。

以上、3 年間の研究期間で 3 疾患に関して、研究目的に沿った成果を呈示することができたと考慮される。また、その成果の 1 つとしてガイドラインを研究最終年度の 3 月に発刊し、ホームページへ掲載できたことも、本研究班により難病診療への貢献が継続できているものである。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。令和 5 年度以降の研究に関しては、3 疾患に関する継続した難病研究だけでなく、あらたな手法を取り入れた、あるいは COVID-19 との関連なども含め、関係する各研究班とも連携をとり継続を要するものである。また、データベースの確立と設置に関しても次期への課題としたい。

[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
該当なし
- G. 研究発表 (3 年間の期間で、研究班員が多いため、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)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
分担研究者 佐藤参照
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
なし