

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）
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

研究代表者 山田正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系 脳老化・神経病態学（神経内科学） 教授

研究要旨 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)について、疫学；臨床病態の解明に基づき診断基準、重症度分類、診断ガイドラインの作成・整備することを目的に調査研究を実施し以下の成果を得た：(1) プリオン病：プリオン病サーベイランスデータの検討、二次感染リスクのある症例の抽出を継続した。End-point RT-QUIC 法におけるヒトプリオン病患者の脳及び脳脊髄液中の prion seeding activity(Seeding Dose(SD₅₀))定量法の確立、MRI 経時変化の自動検出プログラム改良、新しいMM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD) 診断基準等を報告した。プリオン病コンソーシアム(JACOP)におけるプリオン病自然歴登録の現状を報告し、孤発性 CJD の生存期間に影響する因子を検討した。(2) SSPE：小児慢性特定疾患治療研究事業による SSPE 意見書を改変し、特定疾患個人票と共通化した。特定疾患治療研究事業登録患者データを解析した。SSPE 診断に必須の麻疹抗体の検討では、1979 年から 2006 年に発症した SSPE は、血清 HI あるいは CF 抗体価で 8 倍以上、脳脊髄液 HI あるいは CF 抗体価で 4 倍以上の時に診断されていることが明らかになった。(3) PML：JC ウイルス(JCV)ゲノム検査を介した全国サーベイランスで 8 年間に 117 名の患者を確認し、最近の PML 発症の背景や臨床的特徴を明らかにした。PML サーベイランス委員会による新規 PML サーベイランスシステムの確立のための計画が進行した。Natalizumab 関連 PML の特徴の解析が進んだ。(4) 診療ガイドラインの整備等：3 対象疾患それぞれの分科会において、診断基準、重症度分類を含む診療ガイドラインを 2016 年度に改訂・出版するための作業が進行した。

研究分担者

			神経内科・脳卒中内科 教授
水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター 病院	坪井義夫	福岡大学医学部神経内科学教室 教授
小林篤志	北海道大学大学院獣医学研究科 比較病理学教室 准教授	濱口 毅	金沢大学附属病院神経内科 助教
堂浦克美	東北大学大学院医学系研究科 神経化学分野 教授	細矢光亮	福島県立医科大学医学部小児科学講座 教授
堀内浩幸	広島大学大学院生物圏科学研究科 免疫生物学 教授	長谷川俊史	山口大学大学院医学系研究科小児科学分野 准教授
西田教行	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染分子解析学 教授	楠原浩一	産業医科大学医学部小児科学講座 教授
佐々木真理	岩手医科大学医歯薬総合研究所 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門 教授	野村恵子	熊本大学医学部附属病院小児科 助教
齊藤延人	東京大学医学部附属病院脳神経外科 教授	岡 明	東京大学大学院医学系研究科小児科学 教授
岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所 准教授	吉永治美	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 発達神経病態学 准教授
高尾昌樹	埼玉医科大学国際医療センター	鈴木保宏	大阪府立母子保健総合医療センター 小児神経科 主任部長

砂川富正 国立感染症研究所感染症疫学センター
室長
西條政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部
部長
三浦義治 東京都立駒込病院脳神経内科 医長

宍戸-原 由紀子 杏林大学医学部病理学教室
講師
雪竹基弘 佐賀中部病院神経内科
部長

A. 研究目的

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)について、疫学調査に基づいた実態把握を行って、科学的根拠を集積・分析することにより、診断基準・重症度分類の確立、エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の確立・普及を行い、医療水準の向上を図ることを目的とする。

対象の3疾患は共に進行性で致死的な感染症であり、感染や発症のメカニズムの解明は極めて不十分であり治療法が確立していない。本研究により、これらの致死性感染症の医療水準を改善し、政策に活用しうる基礎的知見の収集を目指す。

プリオン病は人獣共通感染症であり、牛海綿状脳症からの感染である変異型Creutzfeldt-Jakob病(vCJD)や医原性の硬膜移植後CJD(dCJD)等が社会的問題になっている。有効な治療法や感染・発症予防法はなく、平均18ヶ月で死亡する。わが国では、2005年に初めてvCJDが同定され(Yamada *et al. Lancet* 2006)、また、dCJDの症例数が全世界の約2/3を占め現在も発症が続いている(Nozaki, Yamada *et al. Brain* 2010)。1980年代に硬膜移植を受けリスクが高い約20万人にも及ぶ患者が潜在する。本研究により診断基準・重症度分類を含む診療ガイドラインを確立することによって、本疾患の医療水準を改善し、国民の不安の軽減にも貢献する。

SSPEについては、わが国は先進国中で唯一の麻疹流行国でありSSPEの発症が持続している。欧米ではSSPE発症がほとんどないため、治療研究は行われていない。SSPEの発症動態を解明し麻疹感染・流行が本症発症に与える影響を明らかにすることはわが国の麻疹予防接種施策に貢献する。また、本研究により診断基準・重症度分類を含む診療ガイドラインを確立することによって、本疾患の医療水準の向上が期待できる。

PMLはHIV感染者の漸増、血液疾患、自己免疫疾患、それらに対する免疫治療薬、特に生物学的製剤の使用に伴い増加している。PMLの発症動向を把握し、診断基準・重症度分類を含む診療ガイドラインを確立することによって、本疾患の医療水準を改善する。

B. 研究方法

本領域のエキスパートの臨床医、基礎研究者、獣医学者等を結集した融合的研究組織を構築し、対象となる3疾患ごとに分科会を設置し、研究者間の緊密な連携をとりながら研究を推進した。プリオン病の疫学、2次感染については「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」の指定研究班(研究代表者：水澤英洋)と密接に連携し、さらに全国のCJD担当専門医の協力を得ながら研究を推進した。また、国際共同研究、国際協力(プリオン病に関するEuroCJDグループとの共同研究、SSPE多発地であるトルコ共和国との共同研究ほか)を継続した。

1) プリオン病

① プリオン病のサーベイランスと臨床病態：1999年4月より実施されているCJDサーベイランスの結果を用いて、我が国のプリオン病の状況を調査した(水澤、斉藤、山田、他)。CJDサーベイランスの状況を確認するためにサーベイランス調査票の回収率を調査した(水澤)。CJDサーベイランスで検討された症例で、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(斉藤)。CJDサーベイランス委員会でほぼ確実例以上の孤発性CJD(sCJD)およびdCJDと判定された症例を対象とし、感覚障害で発症した症例について解析した(山田)。福岡-佐賀地区に集積するGerstmann-Sträussler-Scheinker病(GSS)について、サーベイランスデータおよび医療機関からの情報から個々の家系を匿名で調査し、臨床症候とその自然歴、発症素因を有する(at risk)家

族数を検討した(坪井)。

② プリオン病の診断基準についての研究：画像診断については、MRI 拡散強調画像 (DWI) によるプリオン病の早期病変の経時的変化の定量的判定法を開発した(佐々木)。RT-QUIC による脳脊髄液 (CSF) 中の異常プリオン蛋白 (PrP) の検出では、ヒトプリオン病より採取された CSF の段階希釈系列を作成し、プリオンのシード活性を欠失する境界を定め、定量性を明確化するために Spearman-Kärber 法を用いて 50% Seeding Dose (SD₅₀) を算出した(西田)。CSF マーカーとして心臓型脂肪酸結合タンパク質 (H-FABP) の有用性を報告してきたが、今回はプリオン病 100 症例と非プリオン病 100 症例を対象に、CSF 中 H-FABP、t-tau および 14-3-3 を ELISA 法により定量した(堀内)。現在の sCJD 診断基準では臨床診断が困難な MM2 皮質型 sCJD の新たな診断基準案作成のために、CJD サーベイランス委員会では病型まで確定された sCJD とプリオン病否定例を用いて検討を行った(浜口)。プリオン病の診断精度を向上させる目的で、プリオン病の剖検体制を最適化した(高尾)。

③ プリオン病の重症度についての研究：プリオン病に対してオールジャパン体制での臨床研究のために作られた Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP) によるプリオン病自然歴調査の進捗状況について検討した(水澤)。愛知医科大学加齢医学研究所において病理学的検索が施行された CJD 剖検例で、MM1 型 sCJD と確定診断された 51 例の臨床経過について検討を行った(岩崎)。

④ プリオン病の診療ガイドライン改訂のための研究：プリオン病診療ガイドラインにおける感染性に基づく sCJD の分類作成のために、MM1+2C 型を感染性の点で MM1 型や MM2C 型と区別する必要があるかについて検討を行った(小林)。国際学会、論文、インターネットを活用して、海外の多方面から「プリオン病の治療」に関して情報収集を行い、科学的な観点から分析を進め、プリオン病診療ガイドライン改訂に役立つ知見を抽出した(堂浦)。

の SSPE の実態については、2007 年、2012 年と本研究班による全国サーベイランス調査が行われている。今回は、全国の医療機関の診療群分類包括評価 (DPC) データを用いて、入院を要した SSPE 患者数、SSPE 患者の入院時の状態 (ADL、医療的処置必要度)、初発あるいは急性期患者の把握 (オンマイヤー手術等) などの解析を準備した(岡、鈴木、吉永)。また、2003-2013 年度分の特定疾患治療研究事業データを用いて、SSPE の発生状況を解析した(砂川)。

② SSPE の診断基準についての研究：SSPE の診断は、一般的には「血清および CSF における麻疹抗体価の高値」によりなされてきたが、「高値」の基準が設定されておらず、麻疹特異的抗体の測定法についても赤血球凝集抑制反応法 (HI 法)、補体結合反応法 (CF 法)、中和反応法 (NT 法)、酵素免疫法 (EIA 法) と様々な方法があり統一されていない。そこで、これまでの SSPE サーベイランス調査個人票 96 例分の麻疹特異的抗体価やその測定法について検討を行った(細矢)。

③ SSPE の重症度についての研究：ニューロンに多く発現している microtubule-associated protein 2 (MAP2) の血清および髄液中濃度について、トルコ共和国から提供された SSPE 患者の検体 (血清 14 検体、CSF 15 検体) と対照群 (血清 13 検体、CSF 13 検体) について ELISA 法で検討し、重症度の指標である neurological disability index (NDI) スコアとの関係について検討した(長谷川)。

④ SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究：麻疹ウイルス特異的免疫応答との関連が報告されている 20 の遺伝子の中で、すでに当グループで解析済みの遺伝子を除外し、HapMap の日本人の遺伝子多型データから解析可能でウイルス応答に関連した遺伝子として 3 遺伝子 (TICAM1, ADAR1, CD209) を選択し、それらの遺伝子の遺伝子多型を SSPE 患者 40 名と健常対照 50 名との間で関連解析を行った(楠原)。SSPE 診療ガイドラインの改訂を行う上で、SSPE 診療の現状を把握するために、リハビリ治療実施施設に対しアンケート調査を行った(野村)。

2) SSPE

① SSPE のサーベイランスと臨床病態：わが国

3) PML

① PMLのサーベイランスと臨床病態：PMLの診断においてはCSFを用いたJCVゲノムDNAのPCR検査が有用である。国立感染症研究所において迅速性および定量性、信頼性において優れた定量的リアルタイムPCR検査系を確立し、JCV検査を介したわが国のPMLのサーベイランスを行った(西條)。国立感染症研究所におけるCSFのJCV PCR検査によるサーベイランスでは、脳生検によってPMLと診断された症例や他施設によるCSF検査でJCV PCR陽性であった症例が漏れる可能性が高いことが問題である。そのことを解決するために、新規のサーベイランスシステムを構築する目的で、2014年12月にPMLサーベイランス準備委員会を開催した(三浦)。

② PMLの診療ガイドライン改訂のための研究：PMLの病理診断では、典型的なウイルス封入体を有するoligodendrogliaの検出が必須であるが、生検で得られる小さな脳組織片には必ずしもウイルス封入体が検出されるとは限らない。その場合、診断は非常に困難となるが、特に近年の免疫抑制剤の適応拡大により、炎症を伴った非典型例が増加する可能性があり、他の脳炎・脳症との鑑別も必要になると予想される。そこでJCウイルスに対する宿主の免疫応答を評価することを目的に、multiplex PCRによるT細胞のクローナリティ解析を行った(宍戸-原)。診療ガイドライン改訂のために、2013年11月から2014年10月に報告されたPML診療に関する論文を主にPubMedで検索した(雪竹)。

4) 診療ガイドラインの整備等

3対象疾患それぞれの分科会において診療ガイドラインを2016年度に改訂・出版するための取り組み等を行った。

(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審査委員会の承認、それに基づく説明と同意を得て研究を実施した。遺伝子組み換え動物を含む動物実験に関しては、各施設の指針に基づき動物実験委員会等の承認を得た上で研究を実施した。

C. 研究結果

1) プリオン病

① プリオン病のサーベイランスと臨床病態：プリオン病サーベイランスの2013年10月から2014年9月の県別調査票回収率の結果は、調査票集計総数427件、回収総数200件で46.8%であった。集計数の多い都道府県は東京都47件、福岡県29件、千葉県26件、兵庫県25件、大阪府24件、神奈川県22件、埼玉県20件が20件以上の都道府県であった。調査票を送付した数が0の都道府県はなく、1件の都道府県が4都道府県あったが、どれも回収率は0%であった。送付数が20件以上の7都道府県の回収率は12.0%から90.0%と幅があり、送付数が多いところで回収率が悪いとも言えなかった。全国を10に分割したブロック別では、78.9%、22.2%、63.7%、61.0%、45.8%、72.7%、11.7%、65.4%、43.8%、37.9%と高いところと低いところに大きな差があった。

2014年度は新規インシデント可能性事案が4件あった。この内1件はMM2C型疑いのpossible CJDの症例で、現地調査を行い12例がフォローアップ対象のリスク保有可能性者と判断された。その他、インシデント事例とならなかった案件が3件あった。いずれもハイリスク手技ではないと判断された。この内1例は歯科の口腔ケアを受けた患者さんがCJDである事が判明した例で、基本的にはCJDインシデントの事例ではないが、念のため、vCJDの除外診断を待つこととなった。

2014年9月までにCJDサーベイランス委員会にて、ほぼ確実例以上と診断されたsCJDとdCJDはそれぞれ1602例(66%)、76例(3%)であった。感覚障害を初発症状としたのはsCJD 22例(1%) (sCJD群)、dCJD 4例(4%) (プラーク型2例; 非プラーク型2例) (dCJD群)でありdCJD群で有意に多かった($P < 0.05$)。発症年齢の平均はsCJD群 66 ± 11 歳、dCJD群 51 ± 15 歳であり、dCJDで有意に若年発症であった($P = 0.038$)。ただし、ほぼ確実例以上のsCJDとdCJD全体での検討でもdCJDの発症は有意に若年であった(69 ± 10 歳 vs 57 ± 16 歳; $P < 0.05$)。感覚障害は異常感覚/しびれ感や感覚性失調の記載があり、両群間で有意差はなかった。感覚障害の部位について、dCJD群では頭部や上肢で出現することが多い傾向が見られた($P = 0.053$)。なお、

経過中に認められた臨床症候や PSD の出現率、頭部 MRI で高信号が認められた割合に両群間で有意差はなかった。

1995 年から 2011 年の間に 78 例の GSS 患者の発症が確認された。居住地別に見ると、九州在住が 40 例 (51%) であった。九州以外に居住の 38 例中、出生地が九州である者が 15 例あり、そのほとんどが佐賀県と鹿児島県であった。したがって 78 例中 55 例 (70.5%) が九州出身あるいは在住であった。GSS 年間発症数は、全国で平均 4.6 人/年で、九州在住では 2.4 人/年であった。これを年次別にみると発症者は微増しており、1995～2002 年の 8 年間では全国で平均 3.1 人/年で、九州在住では 1.3 人/年であったのに対して、2003～2011 年の 9 年間では全国で平均 5.9 人/年で、九州在住では 3.3 人/年と増加していた。個別の調査から集積した福岡・佐賀地区の GSS 家系と発症リスク家族は、現在確認されている中で発症リスク家族が 34 名であった。

② プリオン病の診断基準についての研究 : MRI DWI による早期病変の経時的変化の定量的判定法を開発した。それを用いて DWI を経時的に複数回撮像することができた早期孤発性 CJD 患者 3 名 (42-75 歳、女性 2 名) および健常ボランティア (27 歳女性) を後方視的に検討した。全例で 2 点間の経時的変化を自動解析することが可能であった。差分画像では、新たな病変の出現域は高信号域として、病変の消退域は低信号域として描出することができた。信号上昇域・低下域・萎縮域のカラー表示や異常域体積の自動算出を行うこともできた。また、昨年度のアルゴリズムの解析結果と比し、解析安定性が向上した。一部の画像にミスレジストレーションや擬陽性・偽陰性の箇所が認められたが、元画像の画質、部分容積効果、萎縮の影響などが原因と考えられた。

ヒトプリオン病患者 10 症例 (孤発性プリオン病 9 例、遺伝性プリオン病 1 例) の脳組織について RT-QUIC を行い、プリオンのシード活性の欠失する境界を定め SD_{50} を算出したところ、10 症例の $\log SD_{50}/g \text{ brain}$ は 8.67~10.64 であった。CSF 中の $\log SD_{50}$ では 2.73~3.08 であった。

ヒトプリオン病における H-FABP の CSF 検査における感度は、孤発性プリオン病で 98.75%、遺伝性プリオン病 (V180I) で 78.9%、獲得性プ

リオン病で 100%、全体で 94% となり、14-3-3、t-tau、RT-QUIC 法と比較して、いずれも最も高い感度を示した。一方、特異度では、RT-QUIC 法が 100% と最も高く、H-FABP は 72% と最も低い結果となった。H-FABP の特異度が低い理由は、症候性てんかんで擬陽性を多く検出したためであった。

MM2 皮質型 sCJD の診断基準案の検討では、5 例の MM2 皮質型 sCJD 症例中 3 例は死亡するまで WHO の sCJD 診断基準 (1998) では sCJD と診断出来なかった。残りの 2 例も、発症後 14 ヶ月、22 ヶ月と診断までに時間が必要であった。CJD サーベイランス委員会で使用している MM2 皮質型 sCJD の診断基準 (進行性認知症、頭部 MRI 拡散強調が像で皮質にのみ高信号、PrP 遺伝子変異がなく、コドン 129 多型が MM) では、MM2 皮質型は 5 例とも診断可能 (感度 100%) で、MM2 皮質型否定例 468 例中 77 例が MM2 皮質型 sCJD と診断された。「突然発症でなく、発症 6 ヶ月後の時点で、1. ミオクロオニス、2. 錐体路/錐体外路症候、3. 視覚異常/小脳症候、4. 無動無言、の 4 項目中 2 項目以上の症候を認めない」を加えたところ、MM2 皮質型の診断感度は 100%、特異度は 98.1% であった。

美原記念病院のブレインバンクにおけるプリオン病の剖検数は 39 例でその中で凍結脳を有する症例数は 31 例。平成 26 年度 (平成 26 年 4 月 1 日～平成 27 年 1 月 20 日現在) の剖検登録数は 10 例で、院内が 2 例、外部からご遺体を搬送した剖検が 7 例である。さらに先方の施設へ剖検に行き、組織を搬送して標本作成した 1 例があった。院内死亡例に関しては、プリオン病の剖検ガイドラインに沿って病理解剖を行い、ブレインバンクへの登録同意、リソースとしての蓄積を行い、サーベイランス委員会への報告を行った。また、プリオン病の剖検が現段階では困難な施設に対しては、美原記念病院へご遺体を搬送して剖検を施行し、同様にブレインバンクへの登録、またサーベイランス体制への未登録例に関しては、主治医から登録をしていただくようにした。剖検後のご遺体の処置に関する体制も構築した。プリオン病の剖検は可能でも、標本作成が困難な施設に対しては、代表者が出向いて剖検を施行した後、美原記念病院へのブレインバンク登録をし、組織を移動し

標本作成などを施行した。

③ プリオン病の重症度についての研究：JACOP への参加施設は 2014 年 12 月現在 58 施設、そのうち倫理申請終了施設は 44 施設、参加研究者 133 名である。登録者数は 8 名であるが、このうち 2 例が死亡し、1 例は家族の意向で研究未参加の施設に移動した。残りの 5 症例中、4 症例はすでに無言・無動状態である。

愛知医科大学加齢医科学研究所において病理学的検索が施行された MM1 型 sCJD51 例のデータを用いた検討では、性別による全経過の差はなく、発症年齢および発症西暦年と全経過にも相関を認めなかった。ミオクローヌスおよび周期性同期性放電の出現時期、無動性無言状態に至った時期が遅いほど、全経過が長い傾向があった。経管栄養施行率は 68.6% で、経管栄養を施行した群の方が、未施行群より長期生存していたが、経鼻経管栄養群と胃瘻造設群では全経過に差がなかった。人工呼吸器を使用した症例はなく、気管切開施行群と未施行群では全経過に差はなかった。公的病院での治療群と、それ以外の病院で治療していた群では全経過に差はなかった。

④ プリオン病の診療ガイドライン改訂のための研究：MM1+2C を感染性の点で MM1 や MM2C と区別する必要があるかについての検討では、PrP ノックインマウスへの感染実験では、MM1+2C の感染性(マウスにおける潜伏期間、PrP 沈着パターン、異常型 PrP のタイプ)は MM1 と全く同じであった。一方、MM2C はいずれのマウス系統にも感染しなかった。さらに、ヒトの医原性感染でも MM1+2C と MM1 の感染性は同じなのかを明らかにするため硬膜移植後 CJD 症例を病理学的に検索したところ、MM2C の特徴病変の混在はいずれの症例にもみられなかった。

ドキシサイクリンの治験に関して、国際学会で 2 件、論文で 1 件の報告があり、ドキシサイクリン 100 mg/日、経口連日投与に有意な生命予後改善効果は観察されなかった。また、同投与に関連する副作用として重篤なものは観察されなかった。

2) SSPE

① SSPE のサーベイランスと臨床病態：SSPE

は発症後、成人期へと移行するため、成人と一体となったデータを得ることが重要である。そこで、平成 27 年 1 月から改訂された新しい本疾患の意見書は、特定疾患治療研究事業の臨床個人調査票より得られる情報と統一出来るように項目を作成した。最終的にこれが採択をされ、今後は小児慢性特定疾患治療研究事業より得られた患者の臨床情報と、特定疾患治療研究事業の個人票から得られる情報を合わせて、本疾患の全体像を把握しやすくすることができた。SSPE についての DPC データについては、現在まだ抽出中であり、今後解析を進める予定である。

特定疾患治療研究事業のもとで医療受給者証所持者数は 2000～2013 年度において 84～104 例の範囲であった。所持者のうち、特に 2003～2013 年度に各自治体で入力された症例の臨床調査個人票データにより、SSPE の疫学、臨床情報、療養状況等の把握を試みた。発病年をみると、1980 年以降は毎年発病者が認められている(2011 年度を除く)。1990 年代後半をピークに新規発症者は減少しているが 2013 年にも 2 人の登録が見られた。発病年齢の中央値は 11 歳、麻疹罹患年齢は全例が 6 歳以下で、1 歳以下が多数を占めた。言語障害、知的退行、四肢運動障害、筋緊張亢進、尿又は便失禁を有する状態であり、また摂食又は嚥下障害に対して鼻腔栄養や胃瘻を用いている者も少なくなかった。人工呼吸器使用者も 30%弱認められた。SSPE 症例の多くは要全面介助の在宅療養の状況であった。

② SSPE の診断基準についての研究：SSPE サーベイランスの調査個人票 96 例分の抗体価および測定法の再検討では、血清抗体価の測定法は、HI 法が 77 例(80%)、CF 法が 70 例(73%)、NT 法が 37 例(39%)、EIA 法が 8 例(8%)であった。CSF 抗体価の測定法は HI 法が 75 例(78%)、CF 法が 76 例(79%)、NT 法が 41 例(43%)、EIA 法が 8 例(8%)であった。78 例(81%)では複数の測定法が用いられていた。抗体価の範囲は、血清では HI 法・CF 法・NT 法では 4～4096 倍、EIA 法は 15～128 以上、CSF では HI 法が 1～2048 倍、CF 法が 1～128 倍、NT 法が 2～256 倍、EIA 法が 12.8～128 以上であった。診断の根拠となった抗体価の CSF の最低値は HI 法が 64

倍、CF法が4倍、NT法が16倍、EIA法が128以上であった。

③ SSPEの重症度についての研究：SSPE症例での病型別の比較およびCSF中MAP2濃度の経時的変化について検討では、緩徐進行型では急速進行型に比してCSF中MAP2濃度が高値である傾向を認めた。また経時的にCSF中MAP2濃度を測定したSSPE症例では治療開始前が最高値だった。治療開始後に低下し、3か月間NDIスコアの進行は認めなかった。その後4か月と6か月にNDIスコアの増悪を認め末期に至ったが、CSF中MAP2濃度は症状増悪の直前に上昇した。

④ SSPEの診療ガイドライン改訂のための研究：

SSPE群と健常対照群との間に、麻疹ウイルス応答に関連した3遺伝子(*TICAM1*, *ADARI*, *CD209*)多型のallele頻度およびgenotype頻度の差をみとめず、これらの遺伝子のバリエーションとSSPEに対する疾患感受性との関連は否定的であった。

当研究班の治療プロトコールに基づき間欠的なりバビリン治療を受けたSSPEの患者数は、フィリピンでの治験を除いて、国内外を含めて42例であった。各患者にリバビリン治療を導入した最初の施設は32施設あり、この内、調査票にリバビリン治療開始時並びに調査時のNDIスコアを両方とも記載しているのは20例であった。治療効果については、治療期間が1年未満では1例を除きNDIスコアの動きは小さいが、治療期間が1年以上になると差が見られる様になり、NDIスコアが2以上低下した場合を有効、2以上上昇した場合を増悪、それ以外を不変とすると、有効は5例、不変は3例、増悪は12例であった。治療時の有害事象としては、傾眠傾向(14例)、発熱(9例)、口唇腫脹(8例)が高い頻度で見られ、いずれも治療期間の終了と共に消退した。発熱については、併用しているインターフェロンの影響が考えられた。死亡例は3例あり、各症例の死因は、1例目が化膿性髄膜炎による敗血症ショックで、2例目がリバビリン中止後の全身状態の悪化に加え肺炎を併発し、外来フォロー中に突然の心肺停止を来したこと、3例目がリバビリン中止後の呼吸状態悪化であった。また細菌性髄膜炎を来した例が5例見られた。注射による穿刺回数が多いことが影響し

ていると考えられ、いずれも、治療の中断、リザーバーの抜去、髄膜炎に対する治療が必要となっている。少数ではあるが、血圧低下(2例)や呼吸抑制(1例)は注意を要する有害事象と考えられる。

3) PML

① PMLのサーベイランスと臨床病態：2007年度から2014年12月現在までに合計1298件のCSFを用いたJCVゲノムDNAのPCR検査検査が実施され、117名の患者からJCV遺伝子が検出され、PMLと診断された。2014年1月から12月までの検査実績および患者データを集計し、2011年から2013年までの3年間における結果と比較することで、2014年における国内におけるPMLの動向を解析したところ、2014年では、前年からのフォローアップを除く215名を対象としてJCV検査を実施し、18名がCSF-JCV陽性を示した。また、陽性者の多くは血液疾患およびHIV感染症、自己免疫疾患等の基礎疾患を有した。男性では血液疾患もしくはHIV感染症を有する患者、女性では血液疾患や自己免疫疾患を有する患者を中心として陽性者が認められた。また、2014年における被検者および陽性者の年齢や基礎疾患等のパターンは、2011年から2013年までの3年間におけるパターンと類似していた。

PMLサーベイランス準備委員会で検討の結果、新たにPMLサーベイランス委員会を組織することとなった。PMLサーベイランス委員会事務局を委員長所属施設におき、事務作業については、人員を配備して集中的に管理することとなった。従来の国立感染症研究所へのCSF中のJCV PCR検体受付時の症例情報収集に、症例相談、指定難病登録申請、PML病理相談、学会抄録・論文よりの情報収集、剖検輯報よりの情報収集も加えて、PMLサーベイランス委員会で検討し、全例を登録することとなった。CSF JCV PCR検査委託施設に関しては、国立感染症研究所以外に、SRL八王子ラボと北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所(KOBAL)、FOCUS社(米国)で検査を行っていた。新規生物学的製剤開発に伴う副作用としてのPMLに関する対応としては、PMLサーベイランス委員会からのお願いという形の文書を作成し、主治医からの連

絡を待つ形とした。

② PMLの診療ガイドライン改訂のための研究：進行性多巣性白質脳症の診断では、通常は炎症所見に乏しい。しかし、しばしば、血管周囲のリンパ球主体の炎症細胞浸潤や、周囲脳実質での泡沫組織球の出現といった非特異的所見が認められる。こうした病理所見は、(1)高度炎症細胞浸潤を伴った予後のよい進行性多巣性白質脳症、(2)JCウイルス以外の病原体に対する免疫応答、(3)多発性硬化症などを含む炎症性脱髄性疾患、(4)リンパ腫様肉芽腫症などのリンパ増殖性疾患、(5)その他、などの鑑別となるが、病理形態像のみでの確定は難しく、臨床経過や画像を合わせた判断が必要となる。今回、脳生検検体において、T細胞、B細胞のフローリティ解析を行うシステムを立ち上げた。今後、進行性多巣性白質脳症や、その他の脳の炎症性疾患も含めて、解析を行うことを予定している。

2013年11月から2014年10月までに報告されたPMLの診断・治療に関する論文の検討では、多発性硬化症(MS)とNatalizumab治療では無症候性PML(臨床所見はなく、頭部MRI異常のみを呈するもの)の段階での治療が生命および機能予後改善につながるデータが出ている。PML発症前の診断では抗JCV抗体インデックス上昇やL-Selectin発現のCD4+細胞の減少が報告されている。また、頭部MRIでは、他のPMLとは異なった特徴の報告もあり、Natalizumab関連PMLの発症を早期(無症候性を含む)に診断することが機能予後改善に有用である。メフロキンのPML治療は本年も散見される。海外におけるHIV-PMLに対する評価は否定的である報告が出たが、非HIV-PMLに対する評価はまだ確定されていない。

4) 診療ガイドラインの整備等

3対象疾患それぞれの分科会で、診療ガイドライン改訂・出版するために、診療ガイドラインの目次および執筆要項の作成および原案執筆者の選定を行った。また、2016年度に新たな診療ガイドラインを出版するためのロードマップ作成を行った。

D. 考察

1) プリオン病

① プリオン病のサーベイランスと臨床病態：わが国ではプリオン病の患者数として年間ほぼ150-200例が報告されている。プリオン病サーベイランスの回収率を上げるためには、地域別に対策を練る必要がある。必ずしも人口数が多い地域で回収率が少ない訳ではない。サーベイランス委員会、全国担当者会議などにて周知して、例えば回収率の低い地区毎に担当者会議を行って、地区ごとで課題と対策を話し合ってもらい、回収率の高い地区の委員にそのやり方を解説してもらうなどの、取り組みを進める。患者の手術や病理検索時における医療従事者側のインシデント対応について、ペンタサン・ポリサルフェートの静注の是非、および、次亜塩素酸による消毒の効果について、検討課題となっている。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必要がある。

我が国のCJDサーベイランスデータでは、GSSの発症者数は過去に比べて増加傾向が続いている。その原因は明らかではないが、プリオン病の啓蒙、診断率の向上が寄与している可能性が高い。また発症者の半数は九州地域であり、今後のGSS診療連携により、効率の高い早期診断、疾患修飾治療の開発における基礎データの蓄積が可能になると考えられる。

② プリオン病の診療ガイドライン改訂のための研究：MRI DWIにおけるプリオン病早期病変の経時的变化の自動検出プログラムを改良し、プリオン病のDWI早期病変の経時的变化をより客観的・定量的・網羅的に評価可能な手法を確立することができた。しかしながら、本手法を早期診断基準や薬効評価指標などに用いるには、さらなる精度向上が不可欠であり、そのためには、薄切スライス(3mm厚ギャップレス)の撮像、出現/消退域抽出のための閾値の自動最適化、磁化率アーティファクトや画像歪みによるエラーの除去などが必要と考えられる。現在、解析アルゴリズムの更なる改良、多施設研究による精度検証、解析法の公開と普及を進める予定である。

“End-point RT-QUIC法”を応用し、ヒトプリオン病患者の脳およびCSF中のprion seeding

activity 定量法(SD₅₀)を確立することができた。今後症例を増やし、さらに新しい方法の確立を目指す必要性がある。

ヒトプリオン病の髄液検査では、H-FABP、t-tau、14-3-3 の ELISA 法および RT-QUIC 法の検査の中で、H-FABP が最も高い感度を示したが、特異度では最も低い結果となった。今後は H-FABP の検出系の標準化を目指し、病態との関連など、さらなる調査が必要である。

WHO の sCJD 診断基準(1998)では MM2 皮質型 sCJD の診断は困難で、死亡まで sCJD と診断が出来ないか、sCJD と出来たとしても発症から 1 年以上経過する必要であった。現在、CJD サーベイランス委員会で使用している MM2 皮質型の診断基準(進行性認知症、頭部 MRI 拡散強調が像で皮質にのみ高信号、PrP 遺伝子変異がなく、コドン 129 多型が MM)は、感度は良いが、MM2 皮質型 sCJD 以外の sCJD の 33.3%、プリオン病否定例の 13.7%が MM2 皮質型 sCJD と診断され、特異度が低かった。今回、「突然発症でなく、発症 6 ヶ月後の時点で、1.ミオクロウヌス、2.錐体路/錐体外路症候、3.視覚異常/小脳症候、4.無動無言、の 4 項目中 2 項目以上の症候を認めない」加えた新たな診断基準案を検討したところ、感度 100%、特異度 98.1%と、感度・特異度ともに高値であった。

美原記念病院のブレインバンクにおけるプリオン病の剖検体制については、初年度に 10 例の剖検を施行することができた。院外症例が増加していることは、プリオン病の剖検が困難な施設に対して、剖検の依頼先があることが周知されつつある結果と考えられた。プリオン病患者は、生前においても入院受け入れを拒否されるような場合もあるなど、感染性の面から剖検を施行しない施設が多い。当該施設では、当初からガイドラインに従って剖検を施行し、手順、病理標本の作製などの体制は、ほぼ確立できていると考えられる。しかし、プリオン病の剖検には、感染防御の面の準備から、通常の剖検以上に費用がかかること、病理標本の作製に関しても、組織診断のための抗体費用が高額であるといった問題がある。

③ プリオン病の重症度についての研究 : JACOP の参加施設数と参加研究者数は増加しつつあるが、まだまだ登録症例数が少ない。サ

ーベイランス委員会の診断を経てからの登録では、すでに無言無動状態になっている例も多く、基本的には患者発生時点での全例登録をめざして登録のスピードアップにつながる方策をたてる必要がある。

MM1 型孤発性 CJD と確定診断された 51 例の臨床所見の統計学的検討から、性別による全経過の有意差はなく、死亡時に公的病院で治療していた群と、それ以外の病院で治療していた群でも全経過に有意差を認めなかった。また、発症年齢および発症西暦年と全経過には有意な相関を認めなかった。本邦 CJD 症例におけるミオクロウヌスの出現時期、周期性同期性放電の出現時期は欧米例のそれと比べて差がないことを我々は以前に指摘した(Iwasaki Y, *et al. Eur J Neurol* 2011)。今回の検討では、ミオクロウヌスの出現時期、周期性同期性放電の出現時期、無動性無言状態に至った時期が遅い症例ほど、全経過が長い傾向があることが統計学的に示された。経管栄養を施行した群の方が、施行しなかった群よりも有意に長期生存していた。経管栄養施行群の中で、経鼻経管栄養群と胃瘻造設群では全経過に有意差はなかった。本邦における CJD 患者に対する経管栄養施行率に関する疫学データは過去にないが、本検討では 68.6%(51 例中の 35 例)であった。欧米における CJD 患者に対する経管栄養施行率に関する疫学データもないが、おそらくほとんどないと推定される。気管切開を施行した群と施行しなかった群では、全経過に有意差はなかった。本邦 CJD 症例の多くが人工呼吸器管理されているという欧米からの指摘があるが、今回の検討例中には人工呼吸器を使用した症例はなく、誤解によるものと考えられる。

④ プリオン病の診療ガイドライン改訂のための研究 : MM1+2C の感染性は動物への感染実験でもヒトの医原性感染でも MM1 の感染性と同じであることが明らかになった。これは MM2C の感染力が非常に弱いためだと考えられる。MM1+2C と MM1 は臨床病理像が異なることから現在は別のグループに分類されているが、感染性には差がみられず、感染予防という観点からは両者を区別して考える必要はないことが本研究により示された。また本研究は、MM1 だけでなく MM1+2C も非プラーク型硬膜移植

後 CJD の感染源となりうることを示している。

ドキシサイクリンの抗プリオン効果の発見は、アミロイドに効果があるとされた IDOX にまでさかのぼる。プリオンでは Tagliavini らにより 1997 年に IDOX の効果が最初に報告 (Tagliavini F, *et al. Science*1997) されたが、抗がん作用を持つ IDOX は、副作用が強いことより、Tagliavini, Forloni らは化学構造が似たテトラサイクリン系抗生物質に注目した (Tagliavini F, *et al. J Mol Biol* 2000, Forloni G, *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2002)。彼らは、これらの化合物の作用機序として、直接異常プリオン蛋白の構造を変えることを様々なインビトロ実験で報告している。一方、動物実験では、プリオンに化合物を混合して投与した場合や、プリオンを末梢感染させた際にその直後に投与した場合にのみ、発症を遅延させる効果があることが報告されている (De Luigi A, *et al. PLoS One* 2008)。しかし、脳内感染の際には、通常の投与形態では無効であるし、リポゾーム化ドキシサイクリンを脳内に直接投与した場合にのみわずかに生命予後改善効果が観察されている。これらの動物実験のデータからすると、患者でのプラセボ対照・無作為化二重盲検法の結果が無効であったことは意外ではない。上記論文の報告に基づき、「プリオン病診療ガイドライン」の「プリオン病の治療」のドキシサイクリンに関する記載を改訂する予定である。

2) SSPE

① SSPE のサーベイランスと臨床病態・検査・治療：2012 年のサーベイランス調査によって、SSPE の患者の多くが発症は小児期であるがすでに成人になっており、病態としては慢性でかつ重症の状態にあることが明かとなっている。こうした小児期に発症した慢性の疾患の成人期への移行(トランジション)は、医療的に大きな課題である。そこで今後の調査は、小児期と成人期を連続的に把握することが必須となる。今回、小児慢性特定疾患事業の意見書については、制度の改革に際して、本疾患については特定疾患治療事業の個人票より得られる情報とほぼ同じ情報は得られる様式とすることができた。このことにより、こうした公的なデータも、今後小児期から成人期までの全体像をとら

えることが可能となった。

2013 年度の SSPE の医療受給者証所持者は 88 例であった。これとは重複しないとされている小児慢性特定疾患治療研究事業の対象者(対象者のうち、自治体が登録した者のみが数として把握可能である)は 2010 年度に 23 例となっており、現在のわが国の SSPE 症例数は少なくとも 100 例前後ではないかと考えられる。データ入力率は、2009 年に 73.7%とやや高かったものの、2013 年度は 2003 年度以来 50%を 10 年ぶりに下回った。2010 年以来、6 割に達せず、入力の徹底が必要である。発病年のデータから、1980 以降 2010 年に毎年必ず SSPE 発病者が存在していること、1990 年代～2000 年代初頭には年間に少なくとも 8～9 例以上の発病者がみられた年もあったことがわかる。2004 年以降の発病者は 2006 年の 4 例を除き 1～2 例と少ないが、小児慢性特定疾患治療研究事業や小児医療費等の受給を受けているために本事業の対象者として把握できていない可能性がある。また、2010 年に続き、2012 年には 2 例の新規発症例の報告があった。それぞれ 1990 年頃、1999 年頃に麻疹の罹患があったと報告されていることより、特に 1999-2002 年前後の国内各所における麻疹罹患の影響による新規 SSPE の発症はしばらく続く可能性がある。発病年齢は、中央値 11 歳であった。より若年での発病者が小児慢性特定疾患治療研究事業の対象となっていることから、両者の年齢に若干の差があると考えられるが、本年度の検討は行えていない。

SSPE の発症頻度について、判明分のみ(16%)でも麻疹患者数 10 万人あたり年間 0.5-1.8 程度となったこととなる。2006 年の WHO の報告によると、麻疹罹患 10 万人あたりの SSPE 発症数は 4-11 とされ、さらに早期の麻疹感染の場合には 18-28 にも増加するとされる。判明分の割合があまりに少ないことから、国内の麻疹罹患における SSPE の発症数はより多い可能性があり、今後の調査が重要である。また、麻疹排除に向けたコントロールが良好な国ほど、SSPE 発症までの期間が相対的に延長される所見が見られるということから、国内における麻疹排除の進展とともに、SSPE がどのような疫学の変化を見せるか、十分な情報収集と評価が必要である。個人票データには、SSPE の状況を把握す

るための詳細な内容が含まれおり、これを経時的に解析していくことは、診療や家族支援のために非常に有用な情報となる。現在、個人票の入力率は都道府県により、また、年度によりばらつきが認められており、把握は不十分で、より適切な情報とするためには、入力率の向上が必須である。さらに、医師の記載漏れや、自治体での入力ミス・入力漏れをなくすこと、また受給中止の理由を把握することなども必要と考える。

② SSPE の診断基準についての研究：麻疹抗体価は主に HI 法および CF 法で測定されていることが分かった。また、EIA 法は今回の調査票に記載欄がなかったにも関わらず、8 例の回答がみられた。そのため、EIA 法を測定していた症例は他にも存在していたものと推測された。SSPE 診療ガイドラインには診断として「血清および CSF 中麻疹抗体価の上昇があれば確定診断できる」としているが、今回の結果では、血清または CSF 抗体価単独で測定し診断している例が 7 例みられた。血清单独で診断されていた 2 例は、HI 法で 8 倍と 64 倍であり、1 例は CSF 抗体価上昇はみられておらず、もう 1 例は未記入だった。脳波所見がみられていたことから、診断は臨床症状等を加味して総合的に判断されたと考えられるが正確なところは不明である。また、両方測定していても、CSF 抗体価の上昇がみられず、血清抗体価上昇のみで診断されていた例が 2 例みられた。血清抗体価の高値は既感染を表していることもあり、今後は CSF 抗体価に着目して基準値を設定していく必要がある。78 例 (81%) では複数の測定法を用いて診断されていたが、これは 1 つの測定法では抗体価が 4~8 倍程度の症例があることから、診断を確実にするために複数の測定法を用いているものと考えられた。EIA 法は IgM、IgG が測定できるという特徴がある。そのため近年麻疹診断においては世界的に EIA 法を用いて測定される傾向にある。SSPE 診断における測定法は我が国および他国においても規定されていないが、今後麻疹診断の流れから EIA 法が主流になると考えられるため、EIA 法による診断基準を作成する必要があると考えられた。

③ SSPE の重症度についての研究：SSPE 患者における CSF 中 MAP2 濃度の上昇は、樹状突起

の変性・脱落を間接的に示唆するものと考えられる。また治療開始後の CSF 中 MAP2 濃度の低下は、治療効果により病勢が落ち着いていることを意味すると考えた。さらに CSF 中 MAP2 濃度の上昇はその後の神経学的な進行と関連している傾向がみられ、CSF 中 MAP2 濃度の推移をみることは SSPE の病勢把握、治療効果判定の指標として有用である可能性が示唆された。今後症例を集積し、その有用性について検討していきたい。また、現在その他の関連蛋白についても検討中である。

④ SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究：TICAM1 (TIR domain-containing adapter molecule 1) は、別名 TRIF と呼ばれ、ウイルスゲノムを認識する TLR3 の下流に存在している。IFN- β 遺伝子のプロモーターを活性化する。ADAR1 (adenosine deaminase, RNA-specific 1) は、麻疹ウイルスの複製を促進し、感染細胞のアポトーシスを抑制することが報告されている。また、SSPE でみられる A-to-I hypermutation にも関与している。CD209 は、ウイルス糖タンパクのマンノースを認識する機能がある。麻疹ウイルスの樹状細胞への感染に関与しているとされている。今回および過去の我々の結果と麻疹ワクチン応答の個人差を報告した論文を比較検討した。麻疹ワクチン応答の個人差には関連していたが、SSPE 発症との関連が認められなかった遺伝子として、*CD46*、*IL12RB*、*IL10*、*RIGI*、*TICAM1*、*ADAR1*、*CD209* があった。一方、麻疹ウイルス応答の個人差と SSPE 発症の両方に関連している遺伝子としては、*TLR3* が挙げられた。麻疹ワクチン応答の個人差に関連していた遺伝子としては、*CD46*、*IL12RB*、*IL10*、*RIGI*、*TICAM1*、*ADAR1*、*CD209*、*TLR3* があるが、このうち *RIGI*、*TICAM1*、*ADAR1*、*CD209*、*TLR3* は、自然免疫に関与する遺伝子であり、ウイルスゲノムや糖タンパクを認識し、IFN 応答を誘導する機能がある。麻疹ワクチン応答の個人差の検討は、末梢血単核球を用いた検討であり、中枢神経系での免疫応答とは違いがある可能性がある。TLR3 は中枢神経系でも発現しており TLR3 経路が重要な役割を果たしていることも考えられる。

リバビリン治療の効果判定については、SSPE の慢性に進行して行く病態を考えると、改善と

不変を含めた8例に効果があったと考えられる。病期が進行すると、対症療法としての治療やケアが増え、家族の負担も大きくなり、リバビリン治療について効果と有害事象を比較して、治療継続についてどう判断するか迷うケースが出ている。こうした場合に、治療基準を明確にすることも今後必要であると考えられる。

3) PML

① PMLのサーベイランスと臨床病態:CSFを用いたJCVのPCR検査によるPMLサーベイランスはPML患者数の規模に限られる反面、詳細な臨床情報をリアルタイムで収集することができるという利点を有する。また、PML患者だけでなく被検者全体の情報が集積されるため、基礎疾患や性別といった様々な角度からPML患者の背景を解析することが可能である。しかし、2010年後半よりJCVの定量的リアルタイムPCR検査を実施する民間検査会社が増加しており、国立感染症研究所におけるPCR検査による全数把握を目標とした包括的なサーベイランスは困難となりつつある。しかし、他の施設でJCV陽性になった場合、フォローアップ検査に要する費用等を考慮して、国立感染症研究所に検査に依頼するケースが少なくない。より広範囲のPML患者を確認するためには、フォローアップの検査にも重点を置いた周知が必要であると考えられる。

2014年における国立感染症研究所に対するPCR検査依頼数は約250件であり、200件を超えた2012年や2013年の検査実績を50件近く上回った。これらの検査依頼数の増加は、前年からのフォローアップ検査の継続および新規依頼の増加によるものである。2011-2013年の結果では、男性では血液疾患もしくはHIV感染症患者、女性では血液疾患もしくは自己免疫疾患患者がPMLを発症していた。2014年の1年間では、同様のパターンを示しており、PMLの発生動向において明らかな変化は認められなかった。また、これらの基礎疾患における男女比は、基礎疾患そのものにおける男女差を反映していることが示唆された。ただし、2007-2010年の4年間では、PMLの発生は男性に大きく偏っており、自己免疫疾患を有する患者でのPMLの発生は稀であった。Natalizumab等の抗体製剤

による自己免疫疾患患者でのPMLの発生が国内においても周知されたという可能性が高いと考えられるが、これらの傾向に変化が生じる否かについて、今後も注視する必要がある。PMLを発症した自己免疫疾患患者の多くはSLEに罹患していたが、2014年では関節リウマチを有する男性および女性患者1名ずつがCSF-JCV陽性を示した。2007年から継続している本実験室サーベイランスにおいて、関節リウマチを有したPML患者発生はなく、国内においても同疾患においてPMLが発生するリスクが示唆された。また、国内では2010年より多発性硬化症患者に対するNatalizumabの治験が開始され、今後は広く使用される可能性が高い。現時点では本サーベイランスにおいて、同薬剤を投与された患者におけるPMLの発生は確認されていない。Natalizumabが投与された患者でのCSF-JCV検査については、他の民間施設において検査が実施される可能性が高いため、本実験室サーベイランスを介さないでPMLと診断される患者発生状況を確認する必要がある。現在、PMLサーベイランス委員会による体系的かつ強力なサーベイランス体制を構築しつつあり、来年度以降より精度の高いサーベイランスが可能となることが期待される。

② PMLの診療ガイドライン改訂のための研究:我が国では、2014年6月より多発性硬化症の治療薬としてNatalizumabが使用されるようになったが、Natalizumab withdrawal syndromeとして免疫再構築症候群を伴った進行性多巣性白質脳症(PML-IRIS)が問題となっている。JCウイルスに対する制御された免疫応答(PML with controlled anti-viral inflammation)や、PML-IRISとの鑑別診断への応用など、診断基準や重症度の評価の策定への応用が期待される。

NatalizumabによるPMLは早期発見・治療につながる抗JCV抗体インデックスなどのバイオマーカーや頭部MRIの所見などその特徴・データなど知見が深まっている。メフロキンの評価は海外のHIV-PMLを中心とした治験ではウイルス量の低下は認められなかったが、本年度も非HIV-PMLへの効果が認められた症例報告があり、今後の検討課題である。

4) 診療ガイドラインの整備等

3 対象疾患それぞれの分科会において診療ガイドラインを 2016 年度に改訂・出版するための取り組み等を行い、今年度はその目次や執筆要項の作成、原案執筆者の選定、今後の診療ガイドライン改訂・出版のロードマップ作成を行った。次年度以降も、このロードマップに沿って作業を行う予定である。

E. 結論

1) プリオン病：

- ① 疫学と臨床病態：プリオン病サーベイランスの調査票の回収率には地域差が見られることが問題となった。dCJD では sCJD と比較して初発症状として感覚障害を多く認めること、九州地区の GSS 家系の概要が明らかになった。
- ② 診断基準：早期プリオン病の診断基準の参考所見として、2 時点の MRI DWI 上の病変の出現・消退・進行を客観的・定量的に評価することが可能となった。“End-point RT-QUIC 法”を応用し、prion seeding activity 定量法(SD₅₀)を確立した。CSF 中の H-FABP のプリオン病診断における感度は既存の検出系の中で最も高く(94%)、特異度は最も低い(72%)のものであった。新たな MM2 皮質型 sCJD 診断基準案を提案し、その診断感度は 100%、特異度は 98.1%であった。プリオン病の診断精度向上のための剖検体制の確立について、研究分担者関連施設において成果を得た。
- ③ 重症度分類：JACOP の登録が開始されたが、登録数増加のために、周知や登録方法の改善が必要である。本邦の孤発性 CJD の全経過が長い主因は経管栄養の実施と考えられた。
- ④ 診療ガイドライン改定：孤発性 CJD MM1+2C は MM1 と同じ感染性をもつ。欧州で実施されていたドキシサイクリンの大規模治療の結果では、経口連日投与に有意な生命予後改善効果はなく、重篤な副作用は観察されなかった。

2) SSPE：

- ① 疫学と臨床病態：患者数は 100 名程度、最近の年間新規発症例は 5 名以下と推定され、重症で全介助の成人患者が増加している実態が明らかになった。小児及び成人の特定疾患の意見書の様式を共通化した。

② 診断基準：1979 年から 2006 年に発症した SSPE は、血清 HI あるいは CF 抗体価で 8 倍以上、CSF HI あるいは CF 抗体価で 4 倍以上で診断されており、検査の標準化の必要性が明らかになった。

③ 重症度分類：CSF 中 MAP2 濃度は SSPE の病態に関与しており、病勢把握および治療効果判定などのバイオマーカーになりうる可能性が示唆された。

④ 診療ガイドライン改定：麻疹ワクチンに対する免疫応答に関与する *TICAM1*, *ADAR1*, *CD209* の遺伝子多型は、SSPE に対する疾患感受性に関与していなかった。診療ガイドラインの改訂では、病期が進行した症例の治療基準やケアについて検討する必要がある。

3) PML：

- ① 疫学と臨床病態：国立感染症研究所における CSF 中の JCV の PCR 検査による PML サーベイランスを 8 年間継続し、わが国の PML の発症動向を明らかにした。今後、PML サーベイランス委員会による新規 PML サーベイランスシステムを確立してゆく。
- ② 診療ガイドライン改定：JC ウイルスに対する宿主免疫応答を評価することを目的に、Multiplex PCR による T 細胞、B 細胞のクローナリティ解析のシステムを作成した。Natalizumab 関連 PML は発症前を含めた早期発見・早期治療が重要であり、その特徴・発症予見の検討など解析が進んだ。メフロキンの非 HIV-PML に対する有用性については今後の課題である。

4) 診療ガイドラインの整備等

3 対象疾患それぞれの分科会において診療ガイドラインを 2016 年度に改訂・出版するための作業を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(主要原著論文のみを下に示す。発表の詳細は分担研究報告を参照のこと)

- 1) Shirai T, Saito M, Kobayashi A, Asano M, Hizume M, Ikeda S, Teruya K, Morita M,

- Kitamoto T. Evaluating prion models based on comprehensive mutation data of mouse PrP. *Structure* 22:560-571, 2014.
- 2) Eisele YS, Fritschi SK, Hamaguchi T, Obermüller U, Füger P, Skodras A, Schäfer C, Odenthal J, Heikenwalder M, Staufenbiel M, Jucker M. Multiple factors contribute to the peripheral induction of cerebral β -amyloidosis. *J Neurosci* 34:10264-10273, 2014.
- 3) Homma T, Ishibashi D, Nakagaki T, Fuse T, Sano K, Satoh K, Sano K, Atarashi R, Nishida N. Persistent prion infection disturbs the function of Oct-1, resulting in the down-regulation of murine interferon regulatory factor-3. *Sci Rep* 4:6006, 2014.
- 4) Homma T, Ishibashi D, Nakagaki T, Satoh K, Sano K, Atarashi R, Nishida N. Increased expression of p62/SQSTM1 in prion diseases and its association with pathogenic prion protein. *Sci Rep* 4:4504, 2014.
- 5) Nishizawa K, Oguma A, Kawata M, Sakasegawa Y, Teruya K, Doh-ura K. Efficacy and mechanism of a glycoside compound inhibiting abnormal prion protein formation in prion-infected cells: implications of interferon and phosphodiesterase 4D interacting protein. *J Virol* 88:4083-4099, 2014.
- 6) Sano K, Atarashi R, Ishibashi D, Nakagaki T, Satoh K, Nishida N. Conformational properties of prion strains can be transmitted to recombinant prion protein fibrils in real-time quaking-induced conversion. *J Virol* 88:11791-11801, 2014.
- 7) Shishido-Hara, Y, Yazawa T, Nagane M, Higuchi K, Abe-Suzuki S, Kurata M, Kitagawa M, Kamma H, Uchihara T. JC virus inclusions in progressive multifocal leukoencephalopathy: scaffolding promyelocytic leukemia nuclear bodies grow with cell cycle transition through an S-to-G2-Like state in enlarging oligodendrocyte nuclei. *J Neuropathol Exp Neurol* 73:442-453, 2014.
- 8) Shirai S, Yabe I, Kano T, Shimizu Y, Sasamori T, Sato K, Hirotani M, Nonaka T, Takahashi I, Matsushima M, Minami N, Nakamichi K, Saijo M, Hatanaka KC, Shiga T, Tanaka S, Sasaki H. Usefulness of ^{11}C -methionine-positron emission tomography for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol* 261:2314-2318, 2014.
- 9) Kasai T, Tokuda T, Ishii R, Ishigami N, Tsuboi Y, Nakagawa M, Mizuno T, El-Agnaf OM. Increased α -synuclein levels in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 261:1203-1209, 2014.
- 10) Ishikawa K, Saiki S, Furuya N, Yamada D, Imamichi Y, Li Y, Kawajiri S, Sasaki H, Koike M, Tsuboi Y, Hattori N. P150glued-associated disorders are caused by activation of intrinsic apoptotic pathway. *PLoS One* 9:e94645, 2014.
- 11) Mabbott NA, Kobayashi A, Sehgal A, Bradford BM, Pattison M, Donaldson DS. Aging and the mucosal immune system in the intestine. *Biogerontology*, in press.
- 12) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. *J Epidemiol* 25:8-14, 2015.
- 13) Nakamichi K, Tajima S, Lim CK, Saijo M. High-resolution melting analysis for mutation scanning in the non-coding control region of JC polyomavirus from patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Virol* 159:1687-1696, 2014.
- 14) Ohara H, Kataoka H, Nakamichi K, Saijo M, Ueno S. Favorable outcome after withdrawal of immunosuppressant therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy after renal transplantation: case report and literature review. *J Neurol Sci* 341:144-146, 2014.
- 15) Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, Kitamoto T, Hashizume Y, Yoshida M. Relation between clinical findings and progression of cerebral cortical pathology in MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Proposed staging of cerebral cortical pathology. *J Neurol Sci* 341:97-104, 2014.
- 16) Qina T, Sanjo N, Hizume M, Higuma M, Tomita M, Atarashi R, Satoh K, Nozaki I, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kobayashi A, Kitamoto

T, Murayama S, Murai H, Yamada M, Mizusawa H. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. *BMJ Open* 4:e004968, 2014.

17) Akasaka K, Maeno A, Murayama T, Tachibana H, Fujita Y, Yamanaka H, Nishida N, Atarashi R. Pressure-assisted dissociation and degradation of "proteinase K-resistant" fibrils prepared by seeding with scrapie-infected hamster prion protein. *Prion* 8:314-318, 2014.

18) Komatsu J, Sakai K, Hamaguchi T, Sugiyama Y, Iwasa K, Yamada M. Creutzfeldt-Jakob disease associated with a V203I homozygous mutation in the prion protein gene. *Prion* 8:336-338, 2014.

19) Araki K, Nakano Y, Kobayashi A, Matsudaira T, Sugiura A, Takao M, Kitamoto T, Murayama S, Obi T. Extensive cortical spongiform changes with cerebellar small amyloid plaques: the clinicopathological case of MV2K+C subtype in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 34:541-546, 2014.

20) Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, Mori K, Ito M, Kitamoto T, Yoshida M. Panencephalopathic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with circumscribed spongy foci. *Clin Neuropathol* 33:160-164, 2014.

21) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Nokura K, Tatsumi S, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with P102L prion protein gene mutation presenting with rapidly progressive clinical course. *Clin Neuropathol* 33:344-353, 2014.

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