

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：プリオン病のサーベイランス・感染予防に関する調査・研究、二次感染リスクのある症例の抽出・監視、剖検率向上のためのシステム構築等を継続した。プリオン病コンソーシアムである Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP)におけるプリオン病自然歴登録を推進し、サーベイランス調査と統合することでより充実した臨床疫学調査を目指した。遺伝性プリオン病の一つである Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病の臨床症候および検査所見についての研究、プリオン病患者における脳脊髄液(CSF)バイオマーカー及び RT-QUIC 法の検討、MRI 拡散強調画像による診断能向上、現在の診断基準では診断が困難な MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)の診断基準案の提案、V180I 遺伝性 CJD の臨床病理学的研究を報告した。(2) SSPE：SSPE の全国調査を新たに行った。特定疾患治療研究事業データを用いた疫学調査を行った。リハビリ治療例 25 例の特徴、沖縄における SSPE 発生状況を報告した。診断最適化の観点からの SSPE 患者 CSF 蛋白の網羅的な解析、SSPE 疾患感受性候補遺伝子の検索を行った。(3) PML：PML サーベイランス委員会による全国疫学調査を行い、薬剤関連 PML を含む多くの症例の検討・登録を行い、そのデータによる解析で本邦では諸外国と比較してフィンゴリモド関連 PML の発病頻度が有意に高いことを示した。JC ウイルスゲノム検査を介した全国サーベイランスで 11 年間に 208 名の患者を確認し、さらに病理検体の解析によって、最近の PML 発症の背景や臨床的特徴を明らかにした。最近報告が増加しているナタリズマブ関連 PML の特徴を解析した。(4) 診療ガイドラインの整備等：「プリオン病診療ガイドライン 2020」、「SSPE 診療ガイドライン 2020」、「PML 診療ガイドライン 2020」のクリニカルケースション案を作成した。

**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	教授	濱口 毅	金沢大学附属病院神経内科 講師
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	細矢光亮	福島県立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	長谷川俊史	山口大学大学院医学系研究科小児科 学講座 教授	
齊藤延人	東京大学医学部附属病院脳神経外科 教授	楠原浩一	産業医科大学医学部小児科学講座 教授	
岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所 准教授	野村恵子	熊本大学医学部附属病院小児科 助教	
高尾昌樹	埼玉医科大学国際医療センター 神経内科・脳卒中内科 教授	岡 明	東京大学大学院医学系研究科小児科学 教授	
坪井義夫	福岡大学医学部神経内科学教室	遠藤文香	岡山大学病院小児神経科 助教	
		鈴木保宏	大阪府立母子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
糸原 由紀子	東京医科大学人体病理学分野 准教授
雪竹基弘	佐賀中部病院神経内科 部長
阿江竜介	自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生学 講師
鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部第四室 室長
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 教授
三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態 学分野(神経内科) プロジェクト教授
野村恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経 内科 教授
高橋和也	国立病院機構医王病院 統括診療部 統括診療部

## 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(CJD)(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、わが国は最近(2015年3月)WHOから麻疹排除の認定を受けたものの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・流行が本疾患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はヒト免疫不全ウイルス(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

本領域のエキスペートの臨床医、基礎研究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、山田、ほか)。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、プリオン病自然歴調査である Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP)

への症例登録を促進する方法を検討した(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(齊藤)。

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)。プリオン病の脳脊髄液(CFS)バイオマーカーである 14-3-3 蛋白、総タウ蛋白および RT-QUIC による異常プリオン蛋白の検出の感度の検討を行った(西田)。またプリオン病患者の CSF 以外の確定診断法の検討のために消化管組織のプリオン活性を測定した(西田)。Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(GSS)の臨床的特徴を、臨床症候が類似しておりしばしば鑑別疾患として挙がる遺伝性脊髄小脳変性症と比較検討を行った(坪井)。現在使用されている診断基準では臨床診断が困難な MM2 皮質型孤発性 CJD (sCJD)の診断基準案を提案し、その感度・特異度を検討した(山田、濱口)。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及び治療法最適化についての研究：V180I 遺伝性 CJD の重症度を検討するために、V180I 遺伝性 CJD の神経所見、臨床経過、画像所見について検討し、病理所見との対比を行った(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：医原性プリオン病の感染予防法確立のために、V2 プリオンの感染に関する検討を行った(北本)。「プリオン病診療ガイドライン 2020」作成のためのクリニカルクエスチョン(CQ)案を作成した(山田)。

## 2) SSPE

① SSPE のサーベイランスと臨床病態：SSPE の全国調査として、全国の小児科小児神経科医療機関および神経内科医療機関の合計 1,595 施設に一次調査票を送付した(岡、細矢、鈴木保宏、遠藤)。特定疾患治療研究事業データについて、厚生労働省に毎年申請し、得られたデータを更新情報として追加した(砂川)。SSPE 発症が多いことが示唆されている沖縄において、分析可能で会った 1990 年、1993 年の SSPE 発症者の検討を行った(砂川)。SSPE に対するリバビリン治療に関して

全国アンケート調査を行った(野村恵子)。

② SSPE の重症度についての研究：SSPE の病勢把握のためのバイオマーカーを検索するために、トルコ共和国から提供された SSPE 患者 1 例および疾患対照(睡眠障害) 1 例の診断時 CSF を用いて、CSF 蛋白の網羅的な解析を行った(長谷川)。

③ SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究：SSPE に対する疾患感受性の解明のために疾患感受性候補遺伝子の検索を SSPE 患者とその母親の血液が得られた 1 家系 2 検体および SSPE 患者とその両親の血液が得られた 2 家系 6 検体の合計 3 家系 8 検体のエキソーム解析を行った(楠原)。

「SSPE 診療ガイドライン 2020」作成のための CQ 案を作成した(細矢)。

## 3) PML

① PML のサーベイランスと臨床病態：我が国で PML が疑われた全症例の登録を目標とした PML サーベイランス委員会を平成 29 年度は 3 回開催した(三浦、山田、水澤、西條、宍戸-原、雪竹、阿江、鈴木忠樹、原田、三條、野村恭一、高橋和也、濱口、中道、高橋健太、岸田、船田、奴久妻)。

PML サーベイランス委員会の登録データを検討し、フィンゴリモド関連 PML について、我が国と海外との発症頻度の比較を行った(阿江)。我が国で発症したフィンゴリモド関連 PML の臨床的特徴の検討を行った(高橋和也)。PML の診断においては CSF を用いた JC ウイルス(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い、平成 19~29 年度のデータを集積した(西條)。PML サーベイランスで収集された MRI 画像のデータベースを作成する準備を行った(原田)。さらに、病理組織検査によって PML と診断された症例を集積、解析した(鈴木忠樹)。

② PML の診療ガイドライン改訂のための研究：膠原病関連 PML 症例の頭部 MRI で見られた深部白質の粟粒病変(punctate pattern)の脳生検所見の検討を行った(宍戸-原)。診療ガイドライン改訂のために、2016 年 11 月から 2017 年 10 月に報告された PML 診療に関する論文について、特にナタリズマブやフィンゴリモドといった薬剤関連 PML に注目して解析した(雪竹)。

#### 4) 診療ガイドラインの整備等

3 対象疾患それぞれについて、「診療ガイドライン 2020」を作成するための CQ 案の作成を行った(山田、濱口、細矢、雪竹)。

#### (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。

### 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 : 1999年4月より実施している CJD サーベイランス調査は、2018年1月現在 6,422 件の登録を得、同年2月9日までに 3,278 人をプリオン病と診断し、各病型の発生数や分布を調査分析するなど、わが国のプリオン病の発生の実態解明に寄与している。このサーベイランスに加え、2013年よりプリオン病の治験・臨床研究を実施することを旨としたオールジャパン体制でのコンソーシアムである JACOP 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 への登録症例数を増やすために全国の神経内科専門医・医療機関に向けて複数回のダイレクトメールを送付するなど様々な努力をしたが、登録症例数の増加に結びついていないと言えなかった。一昨年度、1 年間の準備期間を設けて、2017年4月から患者登録であるサーベイランス登録時に自然歴調査研究について主治医から説明をして同意取得をしてもらう方式に変更した。自然歴調査は、定期的な研究事務局 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。さらに、主治医の労力を軽減するために、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、今年度のみですでに 200 名を超えている。

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・検討したところ、平成 29 年の新規インシデント事案は 0 件であった。また、これまでに 17 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 9 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。

② プリオン病の診断基準についての研究 : 頭部 MRI DWI を用いたプリオン病早期の客観的判定法の検討では、独自の解析対象領域マスキングを用い、磁化率アーティファクト領域を除去可能な DWI 異常信号の自動検出プログラムを開発した。この方法は、従来法と比較して、プリオン病の早期病変を正確に検出することができ、スライス厚 5mm、3mm の両者において DWI 異常信号の診断能が向上した。

平成 23 年 10 月から平成 28 年 9 月までに測定依頼のあった 1,233 症例について CSF 中のバイオマーカーの検討と異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC 法)による解析を行った。プリオン病サーベイランス委員会にて検討され、プリオン病と診断された症例数は 611 症例であった。CSF 検査に依頼された症例の中、孤発性プリオン病は 533 症例、遺伝性プリオン病は 76 症例、獲得性プリオン病は 2 症例であった。非プリオン病は 621 症例であり、非プリオン病の症例では症候性てんかん、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、傍腫瘍症候群であった。ヒトプリオン病の患者における孤発性プリオン病の CSF 中のバイオマーカーで 14-3-3 蛋白(ELISA, WB) と総タウ蛋白の感度は 78.7 %、70.7%、75.4 %であった。ヒトプリオン病の患者における CSF 中異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC 法)の感度は孤発性プリオン病では 70.1%であった。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。

純粋小脳型の遺伝性脊髄小脳失調症(SCA)症例(n=22)と GSS 症例(n=5)を振り返り、患者背景および放射線学データを後方視的に抜粋し、両者間で比較検討した。頭部 MRI 画像では、遺伝性 SCA 症例では小脳半球の萎縮は全例に見られたのに対して、GSS 症例では見られなかった。脳血流 SPECT 画像では、遺伝性 SCA では 95%の症例で小脳の血流低下がみられたのに対して、GSS 症例では小脳の血流低下がみられたのは 20%であった。またテント上の血流低下は遺伝性 SCA では 48%であったが、GSS では全例でみられた。

10 例の MM2 皮質型 sCJD 症例中 4 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 6 例も、発症後 10-

36 ヶ月と診断までに時間が必要であった。以前に、MM2 皮質型 sCJD では臨床症候の出現が他の型の sCJD と比較して遅く、頭部 MRI 拡散強調像で大脳皮質に限局した高信号を認めるという特徴を報告しており、その特徴を取り入れた新たな MM2 皮質型 sCJD の診断基準案を作成し、この診断基準を用いると、probable MM2 型 sCJD の感度は 90.0%で、特異度は 99.1%であった。

凍結脳組織を含めたプリオン病のリソースは 40例を超え、29年度は4例の剖検が追加された。3例は外部施設からの依頼で、硬膜移植例の剖検もあった。病理診断面は、染色状態を含めその質が維持されている。特に、抗プリオン抗体 3F4(109-112)以外に、12F10抗体(144-152)を導入し、良好な染色結果を得られるようになった。その結果、染色性の不良なプリオン病に対しても、2種類の抗体を使用することで、質のよい診断が可能となった。特にV180I 遺伝性CJD症例も、安定した結果が得られている。プリオン病患者が一定数入院しているが、剖検ができない複数の医療機関から、今後のプリオン病の解剖体制構築に関しての依頼を受けた。新たな施設とも、病理解剖の同意が得られた時点で、ご遺体を搬送して病理解剖を行うシステムを行うことで準備が整った。療養型施設へ転院されたプリオン病患者のご家族から、病理解剖の事前のご意志をいただき、当該施設やご家族との連絡体制も確立した。

③ プリオン病の重症度及び治療法最適化についての研究: 無動性無言状態に至る前に、全経過 10 ヶ月で死亡した V180I 遺伝性 CJD の 1 剖検例において、神経所見、臨床経過、画像所見について検討し、病理所見とも対比した。頭部 MRI の DWI では早期から大脳皮質の高信号を、T2 強調像と FLAIR 像では大脳皮質が腫脹したような所見を認めた。経過とともに DWI 高信号は広範囲、高輝度となったが、後頭葉内側面は保たれていた。高齢発症、家族歴を認めない、比較的緩徐な進行、ミオクローヌスが軽度、脳波で周期性同期性放電を認めなかった点は、V180I 遺伝性 CJD 既報告例と合致していた。大脳皮質には広範に、大小不同で癒合傾向を示さない特徴的な形態の空胞 (various-sized and non-confluent vacuole) を認めた。グリオシスや肥胖性アストロサイトの増生は比較的軽く、神経細胞脱落は目立たなかった。DWI での輝度の高い大脳皮質高信号、T2 強調像

と FLAIR 像での腫脹像は、特徴的な海綿状変化に対応していると考えられた。

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 2020」の CQ 案を作成した。

## 2) SSPE

① SSPE のサーベイランスと臨床病態: SSPE の全国調査を実施した。全国の小児科・小児神経科医療機関および神経内科医療機関の合計 1,595 施設に一次調査票を送付し、これまでに 64%の施設から回答を得た。全国で 60 名の患者が診療を受けており、平均年齢は 31 歳で、前回調査よりもさらに年齢の上昇が認められた。前回調査以降に発症した患者数は 4 名との回答があり、依然として年間 1 名程度の発症があることが推測される。

SSPE に関して、2016 年 5 月 19 日時点のデータを用いて、2014 年までの特定疾患治療事業データの更新・新規症例分の確認が行われていた(2014 年入力率は約 17%)。しかしながら、2017 年末に申請を行ったところ、2016 年 5 月以降のデータ集計行われていないことについて連絡があり、2017 年度のデータ更新は出来なかった。

沖縄県の 1990 年流行(27 年経過)、1993 年流行(24 年経過)、1999 年流行(18 年経過)について、カルテ調査を行った。さらに、聞き取り調査の結果、3 例の追加患者で把握されていない症例があった可能性に至り、現在確認中である。沖縄県における 1986-2005 年の推計麻疹患者数: 63,108 人 [95%CI: 18,754-111,915]、麻疹患者 10 万人あたりの SSPE 発症割合: 22.2 人と算出された。沖縄県内流行年の推計麻疹患者数・SSPE 発症者数については、1990 年: 16,500 人・9 人(10 万人当たり 54.5 人) で麻疹 1,222 人に SSPE 1 人の発症、1993 年: 12,000 人・1 人(10 万人当たり 8.33 人) で麻疹 12,000 人に SSPE 1 人の発症と推定された。

国立感染症研究所感染症情報センターの報告によれば、日本における麻疹累計報告数は、2014 年が463例、2015年が35例、2016年が152例、2017 年が189例であり、全体としては減少傾向にあるが過去3年は増加傾向にある。また、SSPE に対してリバビリン治療を開始した累計数は、2009年から2015年までの期間、毎年1例であったが、2016

年、2017年はなしであった。リバビリン治療が行われた25症例について、概要は、男女比は約 1:1、平均発症時年齢は8.6歳、診断までには平均で約6ヶ月を要しており、リバビリン開始は平均でその1年半後であった。リバビリン開始時の病期は、I期が3例、II期が20名、III期が1例、IV期はなしであった。明らかな麻疹罹患歴がないものは1例で、不明例が1例あり、予防接種歴のあるものは1例あったが、麻疹発症直後に実施されていた。初発症状としては、友人とのトラブル、性格変化、活気低下、全身倦怠感、意識レベル低下、動作の鈍化、書字の乱れ、集中力低下、計算間違いの増加、学力低下、退行、脱力発作、転倒、歩行困難、流涎、構音障害、発語減少、尿失禁、錐体外路徴候、ミオクローヌスなどが挙げられた。診断時の症状は神経学的な身体症状、特にミオクローヌスで診断がつくことが多かったが、てんかんの既往があった例では、数年にわたって難治性てんかんとして治療されていた例もあった。リバビリン治療の前後でのNDI臨床症状スコアの変化は、2より減少して改善していると考えられるのは5例、±2の範囲内で変化がないと考えられるのが3例、2より増加して増悪していると考えられるのは12例であった。リバビリン治療中またはその後に見られた有害事象は、傾眠傾向が14例、発熱が9例、口唇腫脹が8例、全身倦怠感が6例、肝機能障害が5例、細菌性髄膜炎が5例、嘔気・嘔吐が4例、眼球結膜充血が3例、皮膚症状が3例、尿路感染が3例、頭痛が2例、白血球減少が2例、貧血が2例、血圧低下が2例、末梢神経障害が1例、口唇歯肉発赤が1例であった。

② SSPE の重症度についての研究：トルコ Hacettepe 大学の協力で得られた SSPE 患者 1 名および対照(睡眠障害患者 1 名)の診断時 CSF を用いた。蛋白濃縮後、ポリアクリルアミドゲルを用いた二次元電気泳動を行い、対照と異なるスポットの等電点と分子量を求めた。質量分析で同定されたタンパクについて検体数を増やし、Western blot を行い、SSPE と対照で得られた計 472 のスポットのうち、SSPE が対照より 3 倍以上高く明瞭なスポットが 11 個検出された。質量分析の結果、Dermcidin が得られた。抗 Dermcidin 抗体を用いた Western blot では、約 25kDa と 50kDa のバンドが 2 つ検出された。

③ SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究：

SSPE 患者とその両親のエキソーム解析を行い、最も可能性が高い責任遺伝子候補として CCDC150 遺伝子に複合ヘテロ変異を認めた。

「SSPE 診療ガイドライン 2020」の CQ 案を作成した。

### 3) PML

① PML のサーベイランスと臨床病態：平成 28 年 1 月以降 223 件の PML 疑い症例(疑いや最終診断否定症例を含む)の情報が収集中となった。この PML 疑い症例の基礎疾患の内訳は血液疾患・悪性腫瘍 41 例、膠原病・自己免疫疾患 21 例、多発性硬化症(MS) 18 例、HIV 感染症 17 例、腎疾患 12 例であった。この PML 疑い症例のうち CSF 中 JCV の PCR 検査陽性(Probable PML 以上)は 49 例であった。脳生検を含む脳病理組織学的検査は 20 例で施行されていた。PML と診断された 49 例(Probable PML 以上)の基礎疾患の内訳は血液疾患・悪性腫瘍 16 例、膠原病・自己免疫疾患 14 例、HIV 感染症 4 例、腎疾患 4 例、MS 4 例(フィンゴリモド使用後)であった(病名では悪性リンパ腫 9 例、全身性エリテマトーデス(SLE) 6 例、HIV 4 例、サルコイドーシス 3 例であった)。平成 29 年度第 1 回 PML サーベイランス委員会(8 月)では 22 例、平成 29 年度第 2 回 PML サーベイランス委員会(12 月)では 23 例の症例検討を行った。第 2 回 PML サーベイランス委員会では MS を基礎疾患としたフィンゴリモド使用後発症 PML の国内発症事例 3 例目の症例検討を行い、clinically definite PML の診断であった。平成 29 年度第 3 回 PML サーベイランス委員会(1 月)では、MS を基礎疾患としたフィンゴリモド使用後発症 PML の国内発症事例 4 例目の症例検討を行い、clinically probable PML の診断であった。また、サーベイランス方法についても検討を行い、①現在の臨床調査票は PC 画面上での入力、閲覧を前提としたものであり、字サイズが小さいこともあり、次年度より新たな調査票の改訂となった。②また、サーベイランス事務局が症例相談窓口を兼ねており、複数回にわたるメールのやりとりや情報請求など時間と労力を要し、効率が良くないことから、相談業務と登録業務を分離し、自治医科大学公衆衛生学を登録データ管理部門とした。③各地域ブロック別に担当委員を配置し、事務局からの依頼および転送にて調査を行うシステムが検討され

た。④委員会開催に際し、開催1か月前に集計し、事前製本配布をする方向となった。健康長寿医療センターにてグリアイメージング 18F-THK5351が新たに開発され、これまでにすでに開発・使用されている<sup>11</sup>C-CB184(ミクログリアイメージング)<sup>11</sup>C-4DST(DNA合成イメージング)とともに、今後PML患者への検査応用が期待された。

2017年10月31日の時点で、諸外国では約217,000例のフィンゴリモド治療患者に対して12例(昨年から3例増加)のPML発病者が確認された。一方で本邦では、約5,800例の治療患者に対して4例(昨年から2例増加)のPML発病者が確認された。諸外国のPML発病率は0.000055(12/217,000)であり、本邦でも諸外国と同様の頻度でPMLを発病すると仮定した「PML期待発病数」は、5,800例に諸外国のPML発病率を乗じた値の0.321例となった。この値を平均( $\bar{v}$ )として、ポアソン分布に準じた本邦のPML発病率は、0人(発病率=0.726)、1人(発病率=0.233)、2人(発病率=0.037)、3人(発病率<0.004)であり、本邦で3人以上PMLが発病する確率は1%にも満たなかった( $p<0.001$ )。このことから、現段階では本邦でのフィンゴリモドに起因するPMLの発病頻度(4例)は諸外国と比較して統計学的に有意に高いことが示された。この結果は昨年と同様の傾向であった。なお、諸外国でのフィンゴリモド治療者数を20万人と少なめに見積もった場合でも同様に統計学的有意差が認められた。

国内発症フィンゴリモド関連PML3例の現地調査が終了している。MSの罹病期間は4年~20年と幅があるが、フィンゴリモド投与期間は海外同様3例全例2年以上であった。また3例とも発症初期および経過中に失語症状を呈していた。発症時のリンパ球数は160~580/ $\mu$ Lと幅があった。CSF検査では3例とも細胞数は正常であった。MRIは発症初期に造影効果を認めないことのほうが多かった。3例中2例でフィンゴリモド中止後IRISを生じ、ある程度進行したのちに症状の悪化が停止した。

平成19年4月から同29年12月現在までに、1,874件のCSF中JCVのPCR検査を実施した。被検者1,492名のうち208名のCSFにおいてJCV-DNAを検出した。また、平成28年4月より、検査受付時に主治医に対して本研究班のPML疑い症例登録について説明し、PMLサーベ

イランス委員会に主治医の連絡先を転送している。症例登録開始から平成29年12月現在までに、のべ182名の主治医の情報を同委員会に転送することで本研究班におけるPMLサーベイランスを支援した。平成29年1月から12月までの1年間においては、150件の検査を実施し、68検体においてJCV-DNAを検出した。同期間において当検査を実施した被検者98名のうち、28名がCSF-JCV陽性を呈し、新規の陽性者として確認された。また、15名の陽性者においては、民間検査会社でのCSF中JCV検査が実施されていたが、3例が陽性の判定に至っておらず、国立感染症研究所での超高感度検査を実施することでJCV陽性であることが判明した。平成29年1月から12月に解析されたCSF-JCV陽性者28名の臨床情報を解析した。陽性者の年齢の中央値は62.5歳であり、男性が50%であった。陽性者28名の基礎疾患の内訳は、①血液腫瘍系疾患8名(悪性リンパ腫、白血病、骨髄腫等)、②自己免疫疾患6名(SLE、MS等)、③HIV感染症5名、④悪性腫瘍5名(肝細胞癌、胸腺腫等)、⑤その他4名であった。MSを有した陽性者1名はフィンゴリモドの投与を受けていた。また、同患者については、国立感染症研究所および米国NIHにおいてCSF中JCVの超高感度PCR検査が実施され、ともに陽性反応を呈した。

PMLサーベイランスでは収集されたMRI等の画像をストレージにまとめて蓄積し、画像データは上記匿名化を行った上で特定のストレージにDICOM形式で保存し、サーベイランス番号ごとに個別のフォルダーに格納した。これを一般のDICOMビューワで閲覧するシステムを構築し、サーベイランス会議でも用いることができるようにした。

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、平成3年から平成29年12月末までの全101例中、61例でPMLと確定された。なお平成29年は15例の検索依頼があり、7例でPMLと確定された。平成29年の7例については、全例が脳生検検体からの解析で、PML確定時の年齢は平均60.9歳であり、基礎疾患として自己免疫性疾患が3例、血液系悪性腫瘍が2例、後天性免疫不全症候群が1例に認められたが、

MS でのナタリズマブあるいはフィンゴリモド使用症例は認めなかった。また、脳の組織学的検索にて PML の確定に至った症例の中には、脳組織採取前の CSF 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、平成 29 年は、検索依頼 15 例中 14 例で PML 症例登録システムへの登録協力が得られた。

② PML の診療ガイドライン改訂のための研究：37 歳女性。SLE とループス腎炎の診断で、25 年間、プレドニゾロン、アザチオプリン等で治療されていた。歩行障害や高次機能障害などを認め、神経内科受診。頭部 MRI で、両側大脳脚～内包、脳梁膨大部、基底核、深部白質に粟粒状の T2 高信号が散見された。SLE 関連の中枢神経病変や PML を鑑別に考え、脳梁より脳生検を行った。病理組織学的に、HE 染色では多数の泡沫組織球の浸潤があり、大型異型核を示す astroglia が少数認められた。JCV 免疫組織化学を行ったが、陽性細胞は僅か 1 個で、PML 確定には至らなかった。*In situ hybridization* (ISH)にて、20 個以上の陽性細胞が得られたことから PML と確定した。尚、炎症細胞浸潤には乏しく、SLE 関連病変を示唆する所見は認めなかった。脳組織から DNA を抽出し、PCR で JCV 遺伝子を検索した結果、JCV 陽性であった。ウイルス量は 1 細胞あたり、約 300-400 copy 少量であった。メフロキン治療を行い、臨床経過は良好である。PML、SLE 何れの悪化もなく、外来治療を継続している。

ナタリズマブ関連 PML (NAT-PML) に関しては従来の投与期間、免疫抑制剤使用の有無に加えて抗 JCV 抗体陽性のみでなく抗 JCV 抗体指数を組み込んだリスク層別化解析が発表されている。2017 年 5 月 31 日現在、約 170,900 人の患者に使用され、6 月 6 日現在、731 名の NAT-PML が発生しており、本邦では 1 名の発生を認めている。フィンゴリモドは 2017 年 9 月 30 日現在、国内で約 5,800 名に投与され、4 名の PML 発症を認めている(全世界では 15 名発症)。フマル酸は全世界で約 25 万人に投与され MS で 5 例、乾癬で 16 名の PML 発症を認める。フマル酸関連 PML の国内での発生はないが、2017 年に国内承認がされたばかりであり、注意が必要である。これら疾患修飾薬に関する PML リスク階層化が 2017 年に公表されている。ここでは、ナタリズマブは

class I、フィンゴリモドとフマル酸は class II と PML を発生させるリスクの高い薬剤として位置づけられている。

「PML 診療ガイドライン 2020」の CQ 案を作成した。

#### 4) 診療ガイドラインの整備等

3対象疾患の診療ガイドラインを2020年3月に発刊するためのロードマップ作成とCQ案作成を行った。

### 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：サーベイランス事業は我が国で発症するプリオン病の悉皆調査を目標とするが、調査書の返書率が悪いことが近年問題となっている。さらに剖検率も低く、その原因の一つに患者が転院を繰り返し、追跡が困難となっている現状がある。一方、JACOP の参加施設数と参加研究者数は増加しつつあるが、登録症例数が少なかった。また、貴重な登録症例も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しまっている可能性があり、登録のスピードアップにつながる方策を立てる必要がある。サーベイランスと自然歴調査の連携によって、まず自然歴調査の登録症例数が増加したが、今後はその質を改善する工夫が必要である。また、電子化した情報を研究に活用し、データの訂正などを簡便に可能とするためにデータベースの再構築作業の継続が必要である。

プリオン病の二次感染予防については、手術等により医原性の二次感染のリスクのある事例を抽出し検討している。脊椎手術後に、プリオン病と診断された症例に対する、フォローアップに関する問い合わせが、委員会に2件あった。いずれも、硬膜外の手術で、硬膜内の処置はされていなかった事を確認した。2008年のプリオン病感染予防ガイドラインに則り、二次感染の可能性は低いと考え、インシデント事案ではないと判断した。

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、プリオン病の DWI 早期病変の経時的変化を高精度に定量評価可能な手法を確立することができた。今回開発した手法によって、単回撮像の DWI におけるプリオン病早期病変自

動検出の疑陽性発生を回避することが可能となった。DWIは、他のMRI画像に比し画質が不良であり、アーティファクトや歪みも大きいため、通常的手法では異常信号域の選択的自動抽出は困難である。今回、独自の解析対象領域マスクを新たに適用することで、安定かつ正確な自動解析を達成することができた。一般に、厚いスライスほど磁化率アーティファクトや歪みは広範囲に影響を及ぼすが、今回の検討では、ルーチンに使用される5mm厚画像であっても、十分な精度を達成することができた。本手法は、日常診療で広く使用することが可能と思われた。

プリオン病患者のCSF中のバイオマーカーの検討では、発症早期でバイオマーカーと異常プリオン蛋白試験管内増幅法(RT-QUIC法)で陰性だった症例で再検する必要性があり、また逆に発症早期でバイオマーカー陽性であった症例でも経過中にプリオン病が考えにくい症例では再提出する必要性はあると考えられた。さらに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。

小脳失調を臨床的特徴とするGSSでは病早期にSPECTで小脳の血流低下がみられることは少ないが、テント上で血流低下をきたすことが多い。失調性運動障害の責任病巣は、過去の論文を参考にすると脊髄後索などが考えられている。

今回、新たに提案したMM2皮質型sCJDの診断基準案をこれまでに診断を受けている症例で後方視的に検討したところ、感度88.9%、特異度99.1%と比較的高い感度・特異度を示した。今後は、この診断基準案を前方視的に検討する必要がある。また、今回提案した診断基準案では、発症から6ヶ月が経過しないとMM2皮質型sCJDほぼ確実例と診断できない点が問題で、より早期に診断が可能な診断マーカーを今後も検討していく必要がある。

プリオン病の病理解剖が困難である理由として、多くの患者は急性期病院でなく、長期入院が可能な療養型施設や在宅で死亡するものと考えられる。そういった施設での病理解剖は不能であるが、実際は病理解剖を希望されている場合も少なくない。さらに、病理解剖自体が医療サイドに拒否されることも多い。したがってこういった施設あるいは主治医、ご家族との関連を構築することが重要である。今後も、定期的に連絡をとりな

がら、患者さんが亡くなられた際に、すみやかにご遺体を搬送して病理解剖を施行する体制を構築し、病理解剖例の極めて少ない本邦において、剖検症例数の向上を目指すことが重要である。

② プリオン病の重症度及び治療法最適化についての研究：V180I 遺伝性 CJD 剖検例の臨床的特徴は、高齢発症、比較的緩徐な進行、ミオクローヌスは軽度、脳波で PSD を認めない、MRI では DWI で大脳皮質の広範な高信号(輝度が高く長期間継続、後頭葉の内側面は保たれる)と T2 強調像・FLAIR 像での大脳皮質の腫脹像を認めた点などであり、これらは V180I 遺伝性 CJD 既報告の指摘と合致していた。全経過 10 ヶ月は V180I 遺伝性 CJD としては短期経過であり、無動性無言状態に至る前の病理所見が得られた点が重要であると思われた。DWI で高信号を認めなかった後頭葉内側面には海綿状変化は認められず、DWI での輝度の高い大脳皮質高信号、T2 強調像と FLAIR 像での腫脹像は、特徴的な海綿状変化に対応していると考えられた。またミオクローヌスが目立たない点や、脳波で PSD を認めなかった点は、グリオーシスや肥胖性アストロサイトの増生が軽く、神経細胞が比較的残存していた病理所見に対応していると思われた。以前に、MM1 型 sCJD 剖検例の臨床病理学的検討から以下の仮説を提唱した(平成 24 年度の本学会報告)；① MRI DWI での大脳皮質高信号はグリオーシスや神経線維網の粗鬆化ではなく、海綿状変化を反映する。②ヘマトキシリン・エオジン染色で観察できる最も初期の病理学的変化は海綿状変化であり、グリオーシスの出現や神経線維網の粗鬆化に先行する。③ミオクローヌスは肥胖性アストロサイトの増生や神経線維網の粗鬆化が始まると出現する。本症例の臨床病理所見は、これらの仮説に矛盾しないと思われ、V180I 遺伝性 CJD においても、sCJD と同様に臨床所見と病理所見はよく相関していると思われた。

③ プリオン病の診療ガイドライン改訂のための研究：いまだ途中経過観察中であるが、現時点での感染実験の結果は、フランスの成長ホルモン製剤投与後 CJD はすべて V2 プリオンとして矛盾しないという結果である。今後、Ki-129M/M マウスの発病を待つウエスタン解析まで行う予定である。途中経過ながら、今年度の感染実験の結果と、2017 年報告された英国での成長ホルモン

製剤による CJD の報告から M1 プリオンに相当する症例はごく少なく、ほとんどの症例が V2 プリオン感染であることが明らかとなった。成長ホルモン製剤も硬膜もヨーロッパの CJD がその感染源である。我が国の硬膜移植症例は 70% が M1 プリオン、30% が V2 プリオンとヨーロッパの sCJD の頻度とほぼ同じ頻度である。しかし、成長ホルモン製剤による医原性 CJD では、この頻度を反映せず圧倒的に V2 プリオンが多いことが明らかになりつつある。成長ホルモン製剤と硬膜の違いは、その使用(投与)場所である。成長ホルモン製剤は、筋肉内注射か皮下注射という末梢ルートからの投与であるのに比較して、硬膜は頭蓋内で直接使用されほぼ脳内投与と考えてよい。これらの投与方法の違いによって、感染するプリオンが異なることは最近の詳細なサーベイランス調査により初めて明らかになった事実である。

プリオン病の領域はエビデンスレベルの高い治療法はなく、治療法等の決定に際して複数の選択肢があり、そのいずれがより良いかを推奨として提示することで患者のアウトカムの改善が期待できるポイントがほとんどなく、Minds が推奨する CQ を作成することは困難である。そのため、「プリオン病診療ガイドライン 2020」では、「筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013」、「認知症疾患診療ガイドライン 2017」ほかと同様に、背景知識に関する問いを CQ として取り上げることとした。

## 2) SSPE

① SSPE のサーベイランスと臨床病態：平成 19 年度、24 年度に引き続いて、平成 29 年度に全国調査を行った。前回と比較対照するために、基本的に前回と同様に小児科小児神経科医療機関および神経内科医療機関を対象として郵送による調査を行った。まだ最終の集計ではなく途中経過であるが、すでに前回と同様の施設回答率には達しており、把握できた患者総数は 60 名であった。平成 24 年の調査の際の患者総数が 81 名であり、現時点の数字として患者数は漸減している可能性があるが、最終的な集計を待つ必要がある。なお、平均年齢は前回平成 24 年度調査が 25 歳で、今回は 31 歳であり、患者の年齢の上昇傾向は継続している。注目すべきことは、平成 24 年度の調査以降の発症が 4 例報告されている。我が国で

は麻疹自体の感染数は激減しているが、依然として年間 1 例程度の SSPE の新規発症が継続している実態が明らかとなった。今後、協力を得て二次調査を実施する予定であるが、①患者の重症度や現在の身体状況②医療的なニーズや課題③新規発症例の麻疹の罹患年などを調査する予定である。

わが国では体系的・網羅的に SSPE 新規発生を把握する仕組みがない。SSPE に関する特定疾患治療事業データの入力率は低下の傾向を辿っているとみられ、その現状や理由についての分析が重要である。また、同個人票データは診療や家族支援等の基礎データとして有用であり、入力率の更なる向上と分析の継続が重要である。

本報告は現時点ではプレリミナリーな情報であるが、これまでの国内報告より多く、ドイツにおける報告〔Schönberger K et al. (2013)〕では 10 万人当たり 30.3-58.8 人：1,700-3,300 人に 1 人、米国における報告〔Wendorf et al. (2017)〕では 10 万人当たり 73 人：1,367 人に 1 人（5 歳未満に罹患時）、10 万人当たり 164 人：609 人に 1 人（1 歳未満に罹患時）など、最近の海外の報告にほぼ匹敵、あるいはそれよりも高い発生頻度となる結果である。流行ごとに発生頻度が異なっている要因の分析が必要である一方、制限について十分考慮する必要がある。すなわち、麻疹患者数推計精度について、麻疹患者報告はあくまで臨床診断であること、麻疹患者数報告が保健所ごとであること、幾つかの年次では推定の近似が良くないこと（信頼下限が定点報告数より低く推定されている部分がある）などである。次に SSPE 患者情報把握については、特定疾患治療研究事業個人票入力データ、小児慢性特定疾患治療研究事業登録データ、のいずれについても登録状況が十分ではない可能性について要確認と考えられ、追加調査が必要である可能性が高い。ただし、追加調査には大きな負荷がかかる可能性があるため、この負荷を少なくどのように実施すべきかが次年度以降の課題である。

MR ワクチンの定期接種が 2 回になって以降、麻疹の発生は減少しており、近年の発症は海外からの持ち込み例となっている。それに伴い SSPE の発症も減少している。初発症状としては、性格変化や書字の乱れ、集中力低下、学力低下、発語減少など、近年小児神経の外来で著増している発

達障害と共通する症状も見られており、SSPE を診断する機会が減少している状況では、診断の遅延が起こる可能性もあり、疾患に関する啓発が必要と考えられた。治療に伴う有害事象については、傾眠傾向や発熱、血管性浮腫と考えられる口唇腫脹の頻度が高く、これらは治療終了後改善していた。また発熱については、併用しているインターフェロンの影響と考えられる。頻度が低くても注意が必要なのは、細菌性髄膜炎と血圧低下であり、治療中の CSF 検査や血圧測定によってモニタリングを行う必要がある。オンマイヤリザーバーの耐用年数にも注意が必要で、破損により細菌性髄膜炎を来した例があった。

② SSPE の診断基準についての研究:麻疹ウイルス抗体価 CSF/血清比の検討では、SSPE 確定診断症例での検討で、ほぼ全ての検体で CSF/血清比 0.05 以上を満たしており、HSV 脳炎における CSF/血清抗体比 $\geq$ 0.05 という基準は SSPE においても有用であると思われた。また、CSF/血清抗体比は、CSF 抗体価と比較して、病勢とより一致した挙動を示しており、病勢把握・治療効果の指標として有用である可能性が示唆された。

③ SSPE の重症度についての研究:過去の SSPE 患者における CSF プロテオーム解析の報告は 1 つのみで、4 から 5 のスポットが認められたが、同定には至っていない。Dermcidin はエクリン汗腺から分泌される anti-microbial peptide として報告された。C 末端が抗菌および抗真菌作用を有し、皮膚の感染防御機構を担っている。N 末端は diffusible survival evasion peptide として酸化ストレス下での神経細胞生存に関わる。本研究では、SSPE 患者の CSF では疾患対照に比して Dermcidin の有意な上昇が認められたが、Western blot で検出された 2 つのバンドは非特異的反応の可能性もあるため、現在異なる抗体を用いて再検討している。今後はより高感度な質量分析を用いた網羅的解析も行う予定である。

④ SSPE の診療ガイドライン改訂のための研究: SSPE 患者とその両親のエキソーム解析を行い、最も可能性が高い責任遺伝子候補として CCDC150 遺伝子に複合ヘテロ変異を認めた。CCDC150 という分子は、Human Protein Reference Database では、Gene Symbol: CCDC150 coiled coil domain 150, Gene Map Locus: 2q33.1, Molecular Weight (Da): 128760 (128.76kDa), Protein

Sequence: 1101AA(NP\_001074008.1), PROTEIN INTERACTORS: なし、と記載されており、特に精巣での発現が高く、脳でも低いながら発現が認められている。

CCDC150 は PubMed で検索しても関連論文がなく、機能についても不明であり、Molecular Interaction Map (MIM) にも情報がない。唯一、Boldt らの蛋白のネットワーク解析の論文の EF-Hand Domain-Containing Protein 1 (EFHC1) と CCDC150 の間にインタラクションがあるとの記載がある。EFHC1 は神経細胞の細胞骨格に関わる分子で、ミオクロニーてんかんに関連しているので、高率にミオクロニーがみられる SSPE の病態を考える上で興味深いデータと思われる。今回の結果の問題点としては、2 つの家系で共通して認められた p.Val704Ile について、同じ分岐鎖アミノ酸の変異であることから、タンパク質機能への変化が小さいことが予想されることがあるが、CCDC150 についての情報が少なく解析が困難である。

ガイドラインは、「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量し、最善の患者アウトカムを目指した推奨を提示することで、患者と医療者の意思決定を支援する文書」と Minds では定義されている。本研究では、改訂ガイドライン「SSPE 診療ガイドライン 2020」に CQ 形式を導入する。しかし、SSPE は希少疾患であり、臨床研究によるエビデンスは少ない。従って、エビデンスのシステマティックレビューとともに、SSPE 患者の治療、支援に携わる多くの関係者の意見を広く収集し、CQ 形式で臨床的課題を明確にした改訂版を作成する。

### 3) PML

① PML のサーベイランスと臨床病態: PML サーベイランスシステムでは多数の症例情報の収集が可能となり、本年の集計結果から PML および疑い症例の基礎疾患では MS (フィンゴリモド使用後) の増加と HIV 感染症の減少が目立ってきている。これは MS を基礎疾患とした PML の発症に対して注意を喚起した結果が反映されており、今後も PML 発症の可能性について言及してゆく。脳 PET 検査もグリアイメージングが可能となり、PML を中心としてグリオーシスの評価

へと結びつく可能性がある。また、患者血清抗 JCV 抗体の測定と Index の計算により、現在ナタリズマブ使用検討中の MS 症例に限られていた抗体検査および Index 計算が他の MS 患者や他の基礎疾患とした PML 患者でも測定、検討が可能となる可能性がある。

フィンゴリモドに起因して PML を発病する確率(発病率)はきわめて低く、かつそれが偶然に発生し、互いに独立した事象であるため、その発病率はポアソン分布に従うと仮定できる。そのため本研究ではポアソン分布に準じた本邦でのフィンゴリモドに起因する PML の発病率を算出した。現段階において確認されている 3 例は諸外国と比較して頻度が有意に高いことが示された。諸外国では、フィンゴリモドに起因する PML の発病にナタリズマブ治療が先行していた症例(ナタリズマブからフィンゴリモドに治療薬を変更した例)の報告が多い。本邦で報告された 3 例に関しては、いまだ詳細な症例報告がなされておらず、発病の経緯は不明である。本邦が諸外国と比較してフィンゴリモド治療に起因する PML の発病頻度が高い理由を特定するためには、今後も本邦で発病する PML 患者の動向を注視していく必要がある。特に、フィンゴリモドによる治療が施行されている MS の患者ではきわめて慎重な病状観察がなされるべきであろう。さらに、神経内科医が PML の発病を早い段階で疑い、迅速に特異的検査を実施できるような仕組みを作ることも重要である。そのためにも、本邦で PML の発病を的確に察知できるサーベイランスシステムの構築が必要である。サーベイランスにより蓄積された PML の患者情報を詳細に分析し、新たなガイドラインの策定に寄与できるような知見の発信が期待される。

我が国のフィンゴリモド関連 PML の検討では、発症時リンパ球数が 160/ $\mu$ L であった症例もステロイドパルス直後であり、リンパ球数の低下と PML 発症に関連はなかった。また 1 例は海外発症例に比較し著しく若年発症であったが、MS 以外の脳障害が既往としてある影響があったかもしれない。

CSF 中の JCV-DNA の検出に関して、平成 28 年度に導入した超高感度 PCR 検査を平成 29 年度も継続した。本法は高度濃縮精製が可能な核酸抽出カラムを用いる検査系であり、ルーチン検査

において検出下限値 50 コピー/mL、最高感度の検査において 10 コピー/mL の JCV-DNA を検出することが可能である。これまでに用いてきた同検査の検出下限値は 200 コピー/mL 程度であり、PCR において微量のシグナルが検出されたにも関わらず、陽性判定に至らないケースが散見された。しかし、超高感度 PCR 検査系を用いることで CSF 中の極微量の JCV-DNA を確実に検出することが可能となった。平成 28 年度に引き続き平成 29 年度においてもフィンゴリモド投与中の MS 患者が CSF 中 JCV 陽性を呈したが、検体中のウイルスコピー数は 100 コピー/mL 未満であり、超高感度検査を導入する前の検査では検出が困難であったことが推察される。本症例においては米国 NIH においても超高感度検査が実施され、同じく陽性の結果が得られている。特筆すべき点として、調査票を介して提供された情報から判断すると、本症例においては画像所見から PML が疑われたものの、同疾患に特徴的な症候が認められていない。すなわち、超高感度検査を用いることで、無症候性の PML の検出したことが推察された。本研究班における PML 診療ガイドライン 2017 においては、無症候性 PML を診断するための診断基準の改訂がなされている。これまでに国立感染症研究所において CSF 中 JCV を検出した症例では、何らかの中樞神経症候が認められていた。今後、MS を含む様々な基礎疾患を背景とした PML において、無症候に近い段階で JCV を検出することができれば、早期の診断に貢献することが期待される。また、近年では、コマーシャルベースの CSF 中 JCV 検査において陰性と判断された検体が、国立感染症研究所における超高感度検査によって陽性を呈するケースが珍しくない。併せて、民間検査会社において CSF 中 JCV 検査が実施された後、国立感染症研究所に超高感度検査が依頼されるケースが増えている。CSF 中 JCV の超高感度検査は、検体中のウイルス DNA を極微量の溶液にまで高度に濃縮するため、その工程においては熟達した作業者が手作業で検査を行う必要がある。そのため、企業において汎用されている核酸抽出ロボットによる検査の自動化が困難である。超高感度検査は、処理する検体数においてコマーシャルベースの民間検査に劣るものの、検出下限値の点からメリットがある。そのため、医療機関から国立感染症研究所への検査

依頼数は減少していない。同時に、民間企業の CSF 中 JCV 検査はハイスループット化がなされており、迅速性及び簡便性において利点を有する。近年では、PML が疑われた場合にコマーシャルベースで迅速検査が実施された後、国立感染症研究所に確認検査もしくはフォローアップ検査が依頼されるケースが目立っている。つまり、より多くの PML 疑い患者について民間検査会社でスクリーニングが実施された後、超高感度検査を目的として国立感染症研究所に症例情報が集積されるフローが考えられる。この現状は、本研究班における PML サーベイランスの効率化において有用であることを示している。平成 28 年度から引き続き平成 29 年度においても検査依頼者に対して PML 疑い症例の登録について説明し、承諾を得た上で本研究班に主治医の連絡先を転送している。PML の診断や治療に関する研究では、様々な分野の専門家がチームを組織し、多面的に分析を行うことが重要である。また、PML サーベイランス委員会における取り組みにおいては、情報の収集や分析に加えて主治医からのコンサルテーションに対応しており、PML の医療の向上に貢献している。本実験室サーベイランスは国内における PML の発生を検知するための役割を担っており、今後も継続して研究班に情報を伝達する必要がある。

クラウドを用いた画像配信システムの構築が必要であり、次年度の早い時期での達成を目標としている。疾患の臨床情報の収集にはサーベイランスにおける検討が重要であり、PML の診断基準を用いるが、他の白質脳症の診断のためにできるだけ詳細な臨床情報や経過観察を含めた画像のデータセットが必要と考えられる。これらの画像データ共有のためにも本システムの構築が必要と考えられた。PML 画像所見の客観的な評価については、統計学的な画像解析のほかテキストチャ解析や深層学習等の人工知能 (AI) を用いた評価が有用と考えられ、次年度の検討課題と考えている。

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 CSF 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、CSF 検査で陰性とされたため脳生検に至った症例が多く含まれたこと、また、CSF の採取時期や病変部位との関係等の要素が関与する可能性が考えられた。

② **PML の診療ガイドライン改定のための研究**：  
Punctate pattern は、近年 NAT-PML の初期 MRI 所見として注目され、良好な予後の指標である可能性がある。病理学的に、ISH で JCV 陽性細胞が散在していたが、免疫組織化学では感度以下であった。定量 PCR でも JCV ゲノム数は比較的少量と考えられた。現行の病理診断基準は、主に AIDS 関連 PML の解剖例の所見に基づいており、軽微な PML 初期病変の脳生検の病理診断には対応できない。今後、こうした症例を蓄積し、病理診断基準を見直す必要があると考えられた。

薬剤関連 PML は日本でも重要な問題となってきている。特に NAT-PML での知見がフィンゴリド及びフマル酸関連 PML に応用が出来るかなど課題は多い。また、2020 年までの最新の知見を元に新しいガイドライン作成を目指す。

#### 4) 診療ガイドラインの整備等

3 対象疾患それぞれの「診療ガイドライン 2020」の CQ 案を作成した。

### E. 結論

#### 1) プリオン病

プリオン病サーベイランス調査と自然歴調査の連携により、サーベイランス事業の質が改善するとともに、自然歴調査の登録症例数が著増した。二次感染予防リスクのある 17 事例をフォローアップしているが、これまでのところ、プリオン病の二次感染事例はない。プリオン病の DWI 早期病変自動検出法に解析対象領域マスクを付加することで、疑陽性を大幅に減じ、病変を高精度に定量評価することが可能となった。家族歴があり、小脳性運動失調を主体とし、小脳半球の脳萎縮や血流低下がなく、 Tentorium 上での血流低下を認める症例は GSS が疑われる。新たな MM2 皮質型 sCJD の診断基準案(感度は 90.0%で、特異度は 99.1%)を提案した。「プリオン病診療ガイドライン 2020」の CQ 案を作成した。

#### 2) SSPE

今回の全国調査で 60 名の患者が調査医療機関で診療を受けており、そのうち、最近 5 年間の新規発症例は 4 例であることが判明した。沖縄県の SSPE 発症割合は 10 万人あたり 22.2 人で、1990 年、1993 年の流行時の SSPE の発症割合は 10 万人あたり 8.33-54.5 人と推定された。SSPE 患者の CSF において疾患対照に比し dermcidin が有意に高値であった。「SSPEL 診療ガイドライン 2020」の 10 大項目、22 項目からなる CQ 案の項目を作成した。

### 3) PML

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た。本邦では諸外国と比較してフィンゴリモード治療に起因する PML 発病頻度が有意に高いことが示された。CSF 中の JCV-DNA の超高感度 PCR 検査を継続し、より早い段階での PML の診断に貢献した。形態学的検索と遺伝子検索を併用した、脳組織検体の病理学的解析により、61 例の PML を診断した。薬剤関連 PML (ナタリズマブ、フィンゴリモード、フマル酸) の最新情報を収集した。「PML 診療ガイドライン 2020」の CQ 案を作成した。

### 4) 診療ガイドラインの整備等

3 対象疾患それぞれの「診療ガイドライン 2020」の CQ 案を作成した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

(主要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) Lionnet A, Leclair-Visonneau L, Neunlist M, Murayama S, Takao M, Adler CH, Derkinderen P, Beach TG. Does Parkinson's disease start in the gut? *Acta Neuropathol* 135:1-12, 2018.
- 2) Fernández-Borges N, Espinosa JC, Marín-Moreno A, Aguilar-Calvo P, Asante EA, Kitamoto T, Mohri S, Andréoletti O, Torres JM. Protective effect of val<sub>129</sub>-PrP against bovine spongiform encephalopathy but not variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Emerg Infect Dis* 23:1522-1530, 2017.
- 3) Sano K, Atarashi R, Satoh K, Ishibashi D, Nakagaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Mishima K, Nishida N. Prion-like seeding of misfolded  $\alpha$ -synuclein in the brains of dementia with Lewy body patients in RT-QUIC. *Mol Neurobiol* 55:3916-3930, 2017.
- 4) Ishibashi K, Miura Y, Imamura A, Toyohara J, Ishii K. Microglial activation on <sup>11</sup>C-CB184 PET in a patient with cerebellar ataxia associated with HIV Infection. *Clin Nucl Med* 43:e82-e84. 2018.
- 5) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun* 496:1055-1061, 2018.
- 6) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. *Prion* 12:54-62, 2018.
- 7) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y, Hoshino K, Kawabata Y, Mimuro M, Yoshida M. Gastrostomy in patients with prion disease. *Prion* 11:186-194, 2017.
- 8) Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of steroid-responsive encephalopathy with convulsion and a false-positive result from the real-time quaking-induced conversion assay. *Prion* 11:284-292, 2017.
- 9) Hayashi Y, Yamada M, Kimura A, Asano T, Satoh K, Kitamoto T, Yoneda M, Inuzuka T. Clinical findings of a probable case of MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with antibodies to anti-N-terminus of  $\alpha$ -enolase *Prion* 11:454-464, 2017.
- 10) Ishibashi K, Miura Y, Toyohara J, Ishii K, Ishiwata K. Comparison of imaging using <sup>11</sup>C-ITMM and <sup>18</sup>F-FDG for the detection of cerebellar ataxia. *J Neurol Sci* 375:97-102, 2017.
- 11) Munesue Y, Shimazaki T, Qi Z, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Mohri S, Kitamoto T, Kobayashi A. Development of a quick bioassay for the evaluation of transmission properties

of acquired prion diseases. *Neurosci Lett* 668:43-47, 2018.

12) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1 + MM2-cortical with thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with hyperintensities on diffusion-weighted MRI before clinical onset. *Neuropathology* 37:78-85, 2017.

13) Iwasaki Y. Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 37:174-188, 2017.

14) Iwasaki Y, Saito Y, Aiba I, Kobayashi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MV2K + C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with widespread cerebral cortical involvement and Kuru plaques. *Neuropathology* 37:241-248, 2017.

15) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with 1-month total disease duration and early pathologic indicators. *Neuropathology* 37:420-425, 2017.

16) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting with pathological laughing and an exaggerated startle reaction. *Neuropathology* 37:575-581, 2017.

17) Ishibashi K, Miura Y, Wagatsuma K, Ishiwata K, Ishii K. Changes in brain amyloid- $\beta$  accumulation after donepezil administration. *J Clin Neurosci* 45:328-329, 2017.

18) Ohyagi M, Ishibashi S, Ohkubo T, Kobayashi Z,

Emoto H, Kiyosawa M, Mizusawa H, Yokota T. Subacute supranuclear palsy in anti-hu paraneoplastic encephalitis. *Can J Neuro Sci* 44:444-446, 2017.

19) Ishibashi K, Miura Y, Matsumura K, Kanemasa Y, Nakamichi K, Saijo M, Toyohara J, Ishii K. PET imaging of 18F-FDG,  $^{11}\text{C}$ -methionine,  $^{11}\text{C}$ -flumazenil, and  $^{11}\text{C}$ -4DST in progressive multifocal leukoencephalopathy: a case report. *Intern Med* 56:1219-1223, 2017.

20) Ishii J, Shishido-Hara Y, Kawamoto M, Fujiwara S, Funatsu T, Imai Y, Nakamichi K, Saijo M, Kohara N. Punctate MRI pattern in a patient with systemic lupus erythematosus demonstrates an early sign of progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinicopathological study. *Intern Med*, in press.

21) Ikeda J, Matsushima A, Ishii W, Goto T, Takahashi K, Nakamichi K, Saijo M, Sekijima Y, Ikeda SI. Brain biopsy is more reliable than the DNA test for JC virus in cerebrospinal fluid for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Intern Med* 56:1231-1234, 2017.

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