

の4名であった。特にIV期以上の進行例が34名であり、重症者が多いことが分かった。特に前回2007年の調査と比較して、IV期の患者が多い傾向が認められた(図12 現在の重症度、図13 重症度(2007年調査との比較))。

罹病期間と重症度との関連を見ると、発症後5年を越えた患者については1例を除きIII期以上の進行例であった(図14 罹病期間重症度(Jabbour分類))。病期IIまたはIIIのものは1例を除き罹病期間が比較的短い傾向を認める。10年を越えるとほとんどでの例が病期IV以上である。

⑧身体障害者障害等級

身体障害者として不明を除くほぼ全員が最重度である1級の認定だった(図15 重症度 身体者障害等級)。

⑨摂食・呼吸状態

多くの神経疾患の進行例では摂食困難から経管栄養となり、また慢性呼吸不全から気管切開および人工呼吸が必要となる場合がある。重症度および介助度を評価するために、経管栄養(胃瘻を含む)および気管切開、人工呼吸についても質問した。40名中32名が何らかの医療ケアを受けていた。

約3分の2で経管栄養を行い、約4分の1で気管切開を施行され、6分の1で人工呼吸管理下であった(図16 医療的ケアの現状)。

⑩最近の臨床経過

担当医から見た患者の最近の変化について、軽快、不変、徐々に悪化、急速に悪化、改善・悪化を繰り返す、の5つの選択肢から選択し回答する形式とした。不変あるいは悪化傾向にある患者がほとんどであり、多くの患者では現在の治療法では慢性緩徐進行性にあると考えられた(図17 最近の臨床経過)。

⑪療養状況

在宅、病院、養護施設、その他の中から、主な療養場所を選択し回答する形式とした(図18 現在の療養場所)。

在宅療養中の患者が多かった。自由記載の中では、介護者の高齢化と在宅療養を支援などの

問題の記載が見られた。

表1 現在の療養場所 2007年調査との比較

	在宅	病院	施設
2007年調査	68%	13%	18%
2012年調査	62%	22%	14%

2007年調査と比較してやや病院入院中のケースの増加傾向が認められたが、呼吸器感染の悪化と、持続的な筋緊張緩和治療の必要な場合などが主な問題と考えられた。

⑫治療法

SSPEに対する特異的治療法としては、イソプリノシンの内服、インターフェロンの髄注あるいは脳室内注入、リバビリンの髄注あるいは脳室内注入があり、それについて過去に行ったものも含めて回答を求めた。また、SSPEは慢性進行性であるためにこうした治療法は長期間必要な場合が多いため、現在も行っている治療法についても選択し回答をする形式とした(図19 特異的な治療法)。

多くの患者はイソプリノシンおよびインターフェロンの治療を過去に行っていたが、リバビリンについてはまだ治療法として新しいこともあり使用例は限られていた。また、インターフェロンおよびリバビリンについては現在も使用している患者数は少なかった。

⑬非典型例の検討 思春期以降の発病例

今回の調査では、15歳以上に発病した高年齢での発病例が5例認められた。4例が初発症状はII期の症状であった。1例はI期の症状で精神症状で発病をしていた。比較的高い年齢で発症した5例の全てで発病後の進行が速く、医療的ケアの導入も早期に必用となっていた。長期の潜伏期間後の発病でも、その後の経過は急速であると考えられた。

表2 思春期以降発症例

	発症年齢	麻疹罹患年齢	発病後の進行	医療的ケアを要するまでの期間	現在の重症度*
1	18歳7月	4歳	7か月	2年6か月	IV
2	19歳代	不明	1年以内	1年	V
3	18歳9月	2歳1月	7か月	7か月	V
4	19歳9月	不明	3か月	3か月	V
5	22歳4月	9月	6か月	1年7か月	IV

*Jabbour 分類病期

D. 考察

1) 一次調査結果

今回の一次調査では合計 88 名の患者について把握することができた。2007 年の時点では 118 名の患者数が確認されており、死亡などにより減少傾向にある可能性があるが、前回調査票との照合が今後行っていく必要がある。但し、今回の調査対象は小児神経および神経内科を中心とした医療機関であるために、一般内科等で診療を行われている患者については把握できていない可能性も否定できない。

年齢分布としては平均年齢 24 歳 10 か月で(図 3)、これは前回 2007 年調査時の平均 21 歳 8 か月に比較しても高齢化の傾向を認めた。

2007 年の前回調査以降の新規発症患者数は 15 名であった。年間の新規発症数については、少なくとも 3 名程度の発症があるものと考えられる。これは、2007 年の調査の段階で、1995 年以前が年間発症数 5~10 例/年と想定され、1995 年以降は 1~5 例/年程度と考えられていたが、その後も同様の傾向が持続しているものと考えられ、明らかな減少とは言えなかった。乳幼児での麻疹患者発生の推移と、発症者の年齢が平均で 10 歳前後であることを考えると、まだ今後少なくとも 10 年間程度は新規の SSPE 患者が発生することが予測される。

2) 二次調査結果

①二次調査の回収率等:昨年度に引き続いて、2012 年に行った全国調査の二次調査について報告した。一次調査では 891/1470 施設(回収率 60.6%)で 84 症例が集積された。二次調査は調査に同意が得られた 64 施設中 33 施設から回答が得られ(回収率 51.5%)で 40 症例についての情報が得られた。この回収率については、文書による説明と書面による同意書が必要なことが大きく影響しているものと考えられ、実際に同意が得られなかった旨の連絡もあった。

②患者発症年齢、罹病期間、麻疹罹患時期:年齢分布としては 10 歳から 48 歳で平均年齢 24 歳 10 か月であった。前回 2007 年調査時の 4~39 歳(平均 21 歳 8 か月)と比較して、高齢化の傾向はさらに明らかであった。また 2007 年の前回調査以降の新規発症患者数は、年間で少なくとも 3 名程度の発症があるものと考えられた。

今回の調査では SSPE を発病した児の麻疹を罹患した最後は 2001 年であり、麻疹罹患から SSPE 発病までの潜伏期間が 10 年前後であることを考えると、これからも 10 年間程度は新規の SSPE 患者発病は予測され調査を継続する必要がある。幸い、ワクチンの 2 回接種やキャンペーンなどの麻疹撲滅に向けた施策が奏功して麻疹の罹患が減少している今日、本症の発生率は低下することが予測される。なお、今回の二次調査で 1 例は麻疹の罹患歴がなくワクチンのみの接種歴があった。これは以前から指摘されていることではあるが、今後もその点を含めて注意深く経過を見ることが必要である。

罹病期間については、15 年以上が約半数と非常に長期化しており、そうした患者は介護者の高齢化が問題化しており、その点を問題点として指摘するコメントが記載されていた。

③重症度、医療的ケア、療養状況、最近の臨床経過:SSPE で一般的に使用されている Jabbour 分類での重症度では、ほとんどの患者が重症で進行した病気であった。ほぼ全員が要介助である III 期以上であり、特に IV 期の患者が最も多かった。また、IV 期は筋緊張亢進やミオクローヌス等の全身状態が悪化しやすい時期であり、特に医療的な対応を含め支援が必要である。ま

た身体障害者等級でも、ほとんどが1級であった。

こうした重症度を反映して経管栄養、気管切開、人工呼吸をはじめとした医療的ケアの必要度は高く、2007年の調査と単純には比較できないが、どの医療的ケアについても比率が上昇していた。このことは医療的な対応の必要性から、調査時には22%が入院を要していることにも反映されていると考えられる。

最近の変化として不変あるいは徐々に悪化という回答であり、罹病期間が長期化し、病状が進行した病期IV期以上の重症例で、現在も慢性緩徐進行性にある例が多いと考えられた。

④治療法：SSPEに対する特異的治療法としては、より効果が高いと考えられるインターフェロンおよびリバビリンを現在も投与されている患者数は少なく、髄膜炎などの合併症により治療の継続が難しい状況があると示唆された。また最近の傾向としてTRHを使用しているとの回答がでてきており、今後、この点についての調査がさらに必要と考えられた。

⑤典型例の検討 思春期以降の発病例：40例中5例が15歳以上での発病であり、こうした非典型例の存在が明らかとなった。発病後の経過は、全例が急速に進行をしており、早期の診断と対応が今後の課題であると考えられた。1例は成人後の発症であり、こうした実態を広く認識されることが早期診断には重要であると考えられた。

E. 結論

①今回の調査では、患者総数としてはやや漸減傾向にあることが示唆されたが、新規発症例は2007年の調査以降も認められている。現在、麻疹撲滅に向けて対策が行われ麻疹の流行は見られなくなってきたが、今後も調査を継続し

て、SSPE発病数の減少が認められるかどうかを明らかにすることが重要である。

②今回の調査でもほとんど患者は病期の進行した重症であり、医療的ケアを行いながら在宅療養をしていることが明らかになった。こうした成人期で長期療養にある患者の生活環境についての調査と、必要な対策についての調査が今後は重要であると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukumura S, Saito Y, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Oka A, Takamisawa I. Progressive conduction defects and cardiac death in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Dev Med Child Neurol* 54:663-666, 2012.
- 2) Hoshino A, Saitoh M, Oka A, Okumura A, Kubota M, Saito Y, Takanashi JI, Hirose S, Yamagata T, Yamanouchi H, Mizuguchi M. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev* 34:337-343, 2012.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図4 罹病期間と年齢

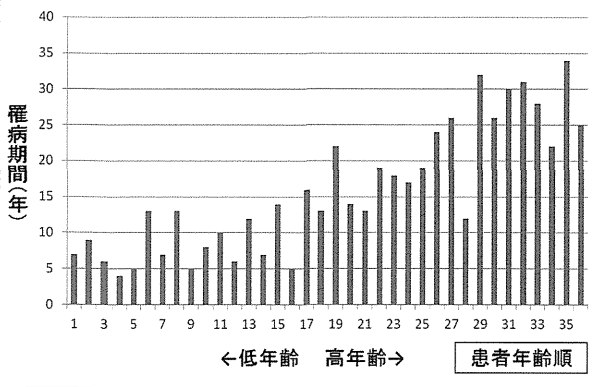


図8 発病年毎患者数

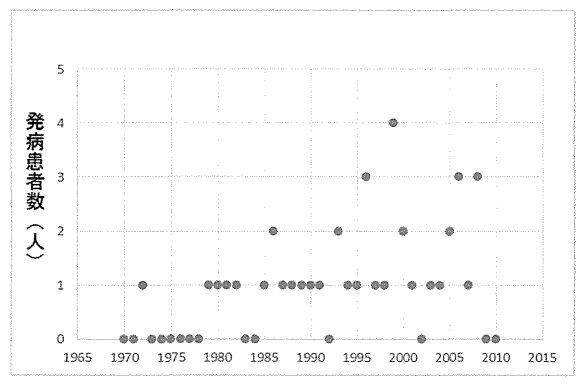


図5 麻疹罹患年齢と潜伏期間

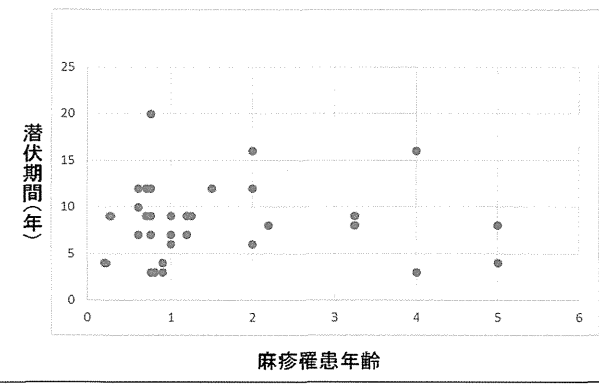


図9 初発症状

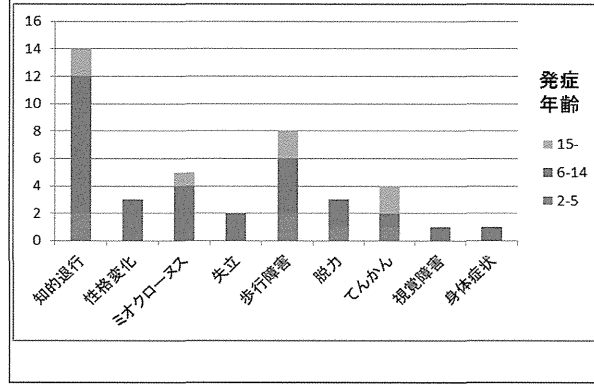


図6 麻疹罹患と発病年齢

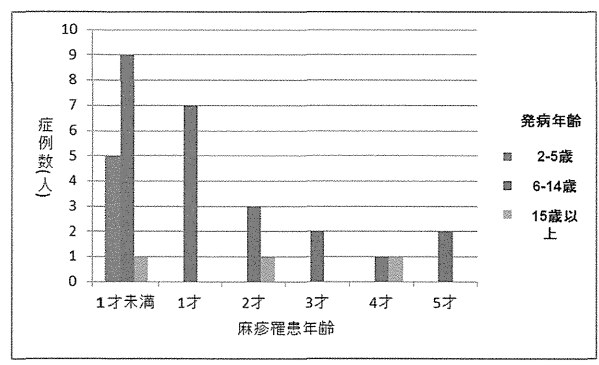


図10 SSPEの重症度 (Jabbour分類による病期)

病期分類	神経病理	CT/MRI 所見	日常生活自立度
I期	精神状態の変化 (注意力や集中力の低下、暴言、自閉、情緒不安定、運動過多、性格変化、行動異常、学業成績低下、記憶力低下、知能低下、学習障害、爆発) がある。特徴的。	異常なし	自立
II期	運動機能低下 (咀嚼障害、大動作、粗大動作、歩行障害、ミオクローヌス)、言語障害、運動野麻痺 (歩行障害、四肢運動障害、折れ膝下麻痺) が少しずつ加わる。異常が現れてくる。	異常なし 又は軽度	ほぼ自立
III期	精神機能が更に低下し、ミオクローヌスは強くなり、不随意運動が現れる。言語障害、運動野麻痺が著しくなる。異常が現れる。診断が確定していく。	CTで低吸収域 (10-20 領域) で高吸収域	介助が必要
IV期	強い麻痺に反応する種々の痙攣性痙攣となる。ミオクローヌスは強く、不随意運動がみられる。無音無動になる。歩行不能で立位、坐位をとれず、嚥下機能は不可。筋緊張は亢進し (硬直)、四肢麻痺を伴い、進行すると伸張反射位となる。嚥下、視覚、聴覚がみられる。	脳萎縮、側頭葉拡大が現れる。	ほぼ全介助が必要、鼻経栄養を要する。
V期	昏睡、ミオクローヌスは消失、痙攣は頻りに進み、完全な麻痺状態、経管挿入は低下していく。	脳萎縮高度、脳幹・小脳も萎縮	介助が必要

図7 麻疹を罹患した年

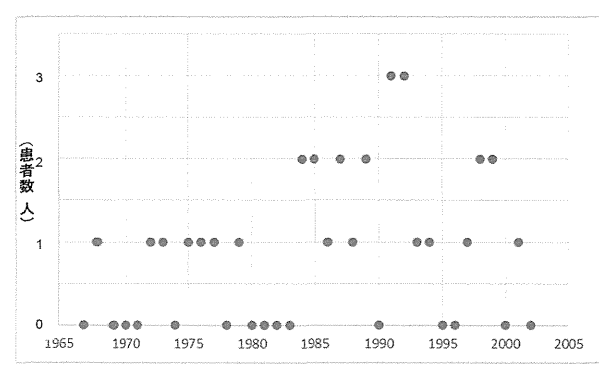


図11 発病後の経過 (麻疹罹患年齢別)

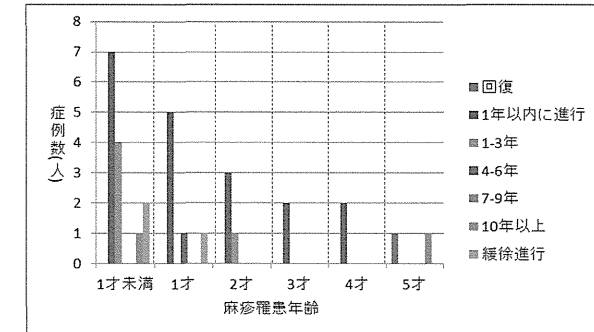


図12 現在の重症度(Jabbour分類)

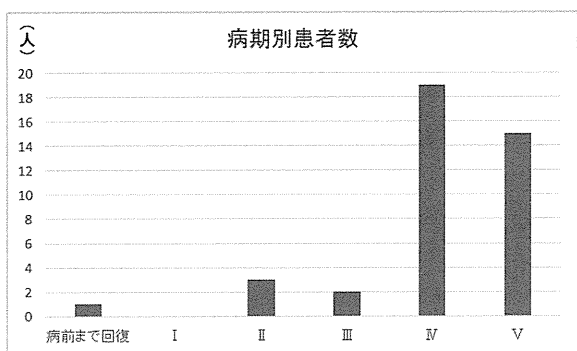


図16 医療的ケアの現状

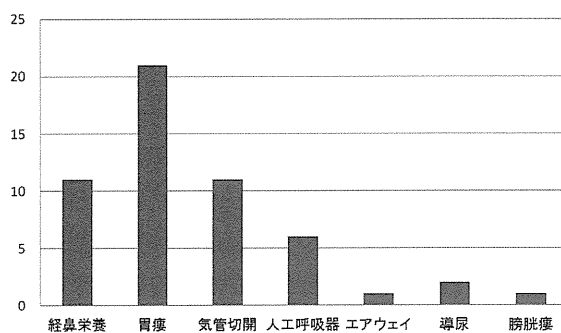


図13 重症度(2007年調査との比較)

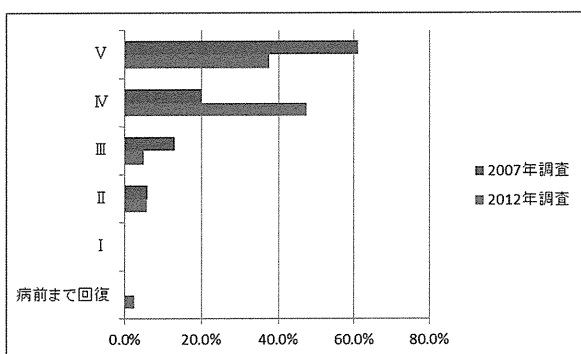


図17 最近の臨床経過

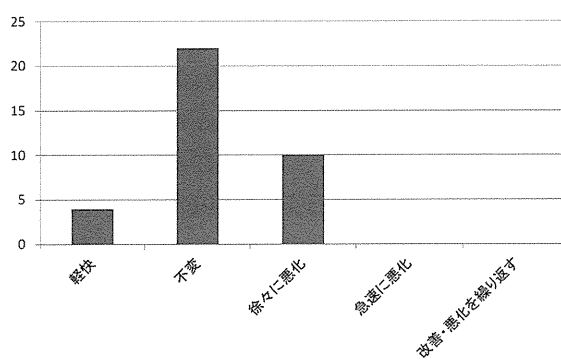


図14 罹病期間と重症度

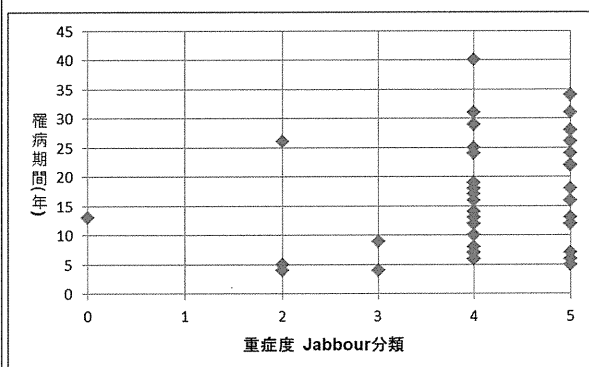


図18 現在の療養状況

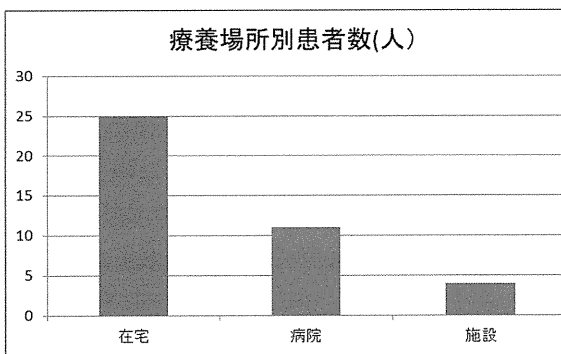


図15 重症度 身体障害者等級

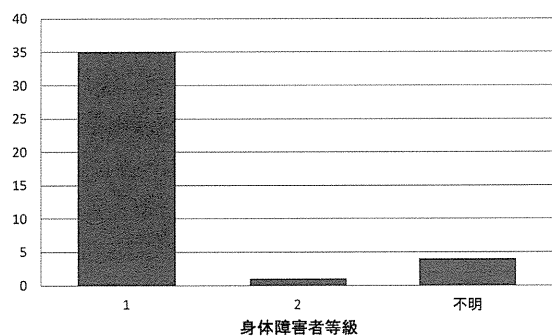
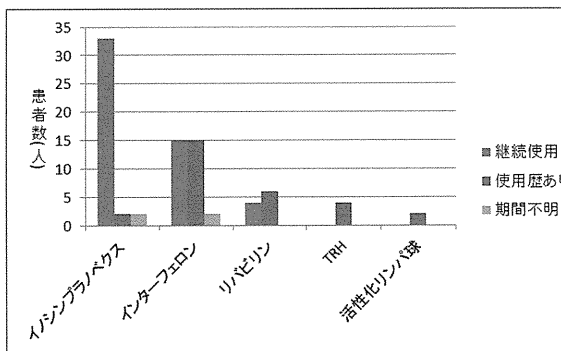


図19 特異的治療法



亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の発生状況

－特定疾患治療研究事業データの解析－

研究分担者：砂川富正 国立感染症研究所感染症疫学センター
研究分担者：多田有希 国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者：高橋琢理 国立感染症研究所感染症疫学センター

研究要旨 特定疾患治療研究事業のもとで医療受給者証を所持している亜急性硬化性全脳炎（SSPE）症例を対象に、SSPEの発生状況を検討した。医療受給者証所持者数は2000～2012年度において84～104例の範囲であった。所持者のうち、特に2003～2012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。1990年代後半をピークに新規発症者は減少しているが2012年にも1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。これらの情報は本疾患の実態の把握に有用な情報と考えられるが、本事業対象者、さらにそのうちデータ入力された者に限られたデータに基づくものであり、実態を正確に把握できてはいない。診療や家族支援等の基礎データとして、個人票のデータは有用であり、入力率の更なる向上が望まれる。現在わが国が目指している麻疹排除が達成されればSSPEの発生はなくなる。その発生数の正確な把握が必要である。本疾患の発症から経過を長期的に把握する一貫したシステムを構築するなど、SSPEの診療や療養支援、麻疹対策の推進に役立てられる情報収集の充実が必要である。

A. 研究目的

特定疾患治療研究事業における医療受給者証所持者数、および臨床調査個人票の情報から、SSPEの状況の把握を試みた。SSPEの発生数は把握できないものの、臨床調査個人票に記載される療養状況や臨床情報等のデータは、本疾患の実態を把握できる有用な情報と考え、これらのデータを集計・解析し、SSPEの現状を評価し、臨床現場や家族支援等にとって役立つ情報とすることを目的として研究が行われた。

B. 研究方法

本研究では、個人票データにより、SSPEの疫学および療養状況、臨床情報等を把握・検討する。データは、厚生労働省（健康局疾病対策課）に使用申請し、2013年12月、2014年1月

にそれぞれ受理した。主に2003～2012年度分のデータに絞って解析を行っている。

（倫理面への配慮）

本研究では、SSPE症例に関するデータを取り扱うが、個人を特定できるデータの取り扱いはしない。

C. 研究結果

研究の性質上、毎年のデータ申請に基づいて得られたデータは全て更新していく必要があることから、ここでは最新の2013年度に更新された2003～2012年度のデータについて述べる。

厚生労働省ホームページから入手可能な医療費受給者数（医療受給者証所持者数¹⁾に対する、SSPEに関する個人票データ入力数は2003～

2012年度の平均値56.4(範囲:46~70)で、2003~2012年度の入力率は約59%と60%に満たなかった(図1)。2012年度は45例のデータ入力があった。

2003~2012年度に1回でもデータ入力のあった132症例について発病年をみると、1980~2010年に毎年発病者が認められた。1990年代~2000年代初頭に発病者は比較的多く、1991~2001年には8~9例が複数年あった(図2)。2004年以降は、2006年の4例を除き1~2例であった。1例の2012年度発症者に関する登録があった(1988年生の14歳男性)。SSPEの発病年齢は、全体では年齢中央値11.5歳、範囲1~39歳で、10歳をピークに6~18歳に最も多く認められた(図3)。30歳以上での発病者も3名みられた。算出不可能なものが15例あった。

2003~2012年度に麻疹罹患年齢の入力のあった症例について麻疹罹患年齢に関するデータのある症例は137例であった(図4)。麻疹罹患年齢は、0歳124例と圧倒的に多かった。

データ入力があった都道府県は32都道府県で、沖縄県15例、北海道12例、神奈川県9例、大阪府7例、埼玉県6例、熊本県6例が多かった(図5)。

生活状況・受診状況については2012年度更新情報のみについて分析する。生活状況のうち日常生活についてみると、正常1例、やや不十分であるが独力で可能0例、制限があり部分介助3例、全面介助36例(84%)、不明1例であった(図6左)。

最近1年の受診状況は、主に入院13例、入院と通院半々3例、主に通院20例、往診あり6例、入通院なし0例、その他3例であった。発病後年数との関係を見ると、10年以上になると主に入院が減って主に通院となった。また、12年以上で往診を受ける症例が認められた(図6右)。最近の経過は、軽快が1例、不変24例、徐々に悪化13例、急速に悪化1例、不明4例であった(図7)。

臨床症状については、注意力、集中力の低下あり69%、性格変化・行動異常あり59%、知的退行あり89%、ミオクローヌスあり65%、痙攣発作あり59%、失立又は転倒発作あり30%、不随意運動あり65%、言語障害(退行・不明瞭)あり96%、摂食又は嚥下障害あり93%、四肢

運動障害あり93%、歩行障害あり93%、尿又は便失禁あり91%、筋緊張亢進(硬直)あり86%、昏睡または半昏睡あり49%であった。(図7)。

2012年度更新情報の中で治療に関するものとしては、イソプリノシンが41例(あり33、なし8)、インターフェロンが41例(あり22、なし19)、リバビリンが40例(あり6、なし34)、抗けいれん薬が42例(あり37、なし5)に投与されていた(図7)。ケアの状況としては、鼻腔栄養が36例(あり17、なし19)で、胃瘻は42例(あり22、なし20)であり、気管切開は40例(あり15、なし20)、人工呼吸器は39例(あり11、なし28)で使用されていた(図8)。病期は、I期1例、II期1例、III期6例、IV期22例、V期12例、不明1例であった(図9)。

D. 考察

2012年度にも一人の新規発症者の登録が見られたが、麻疹の罹患から10年程度で発症するSSPEの状況を考えると、2002年頃までの国内流行の影響はしばらく続く可能性がある。

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だろう。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、把握は不十分なので、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。

個人票から得られる情報は本疾患の実態把握に有用な情報であると考えるが、本事業対象者、さらにそのうちデータ入力された者に限られたデータに基づくものであり、その実態を正確には把握できない。本疾患の発症から経過を長期的に把握する一貫したシステムを構築するなどして、SSPEの診療や療養支援、麻疹対策の推進に役立てられる情報収集の充実が必要と考える。SSPEの新規発症を無くすためにも麻疹排除が必要である。

E. 結論

入力率などに課題があるが、我が国における

SSPE の疫学を理解するために、特定疾患治療事業データの臨床調査個人票の活用は有用であり、今後の麻疹排除に向けた国内の動きと連動して評価されるべきものである。

[参考文献]

1) 特定疾患（難病）医療受給者証所持者数（平成 24 年度衛生行政報告例）

<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL02020101.do?method=extendTclass&refTarget=toukeihyo&listFormat=hierarchy&statCode=00450027&tstatCode=000001031469&tclass1=000001046501&tclass2=&tclass3=&tclass4=&tclass5=>

[政府統計総合の窓口（e-Stat）ホームページ]

2) 太田晶子，仁科基子，永井正規．臨床調査個人票の入力状況（2009 年 5 月現在）．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特定疾患の疫学に関する研究」（研究代表者：永井正規）平成 21 年度総括・分担研究報告書，p21-25,2010 年

3) 小児慢性特定疾患治療研究事業の登録者数

<http://www.nch.go.jp/policy/shoumann.htm>

4)（独立行政法人 国立成育医療研究センター研究所ホームページ）

病気の説明：亜急性硬化性全脳炎（SSPE）

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/204>（難病センターホームページ）

5) 野村恵子．亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン治療に関する全国調査．厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「プリオン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）平成 23 年度総括・分担研究報告書，pp124-126, 2012.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

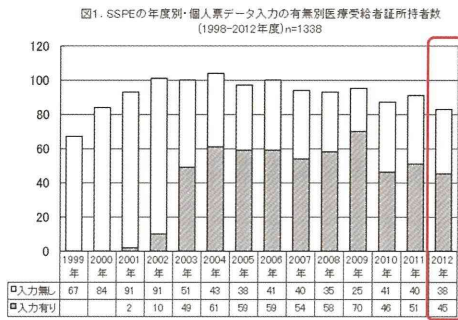
なし

3. その他

なし

< 図表 >

図 1. 医療受給者証所持者数とデータ入力数(暫定)



SSPEは1998年度より対象となった。また、データ電子入力は2001年度から開始され、本格実施は2003年度から。注: 他の補助を受けている者(小児慢性特定疾患治療研究事業、生活保護、小児医療費等)は、特定疾患治療事業による医療受給の対象外となる

図 4. SSPE 及び麻疹の発症年齢 (不明を除く)

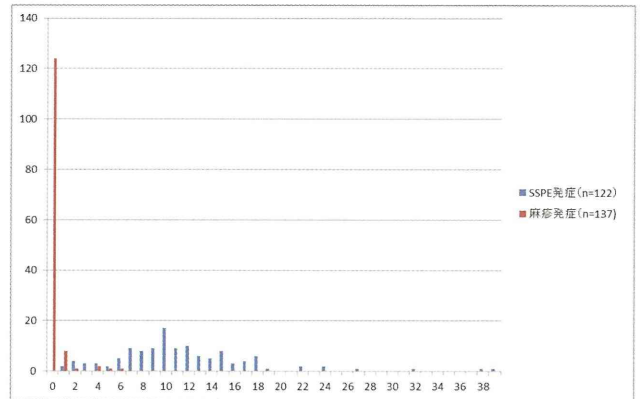


図 2. SSPE の発病年

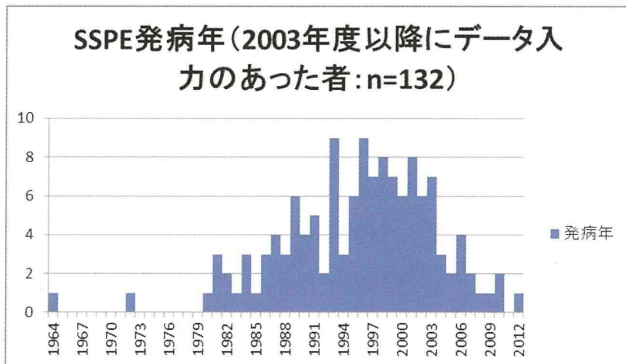


図 5. 都道府県別データ入力数 (n=137)

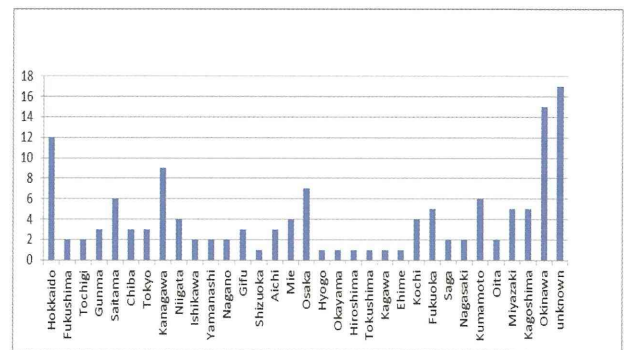
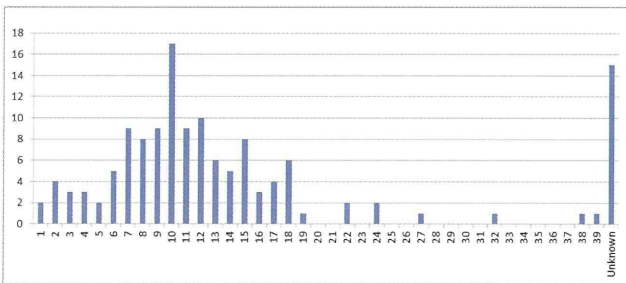


図 3. SSPE の発病年齢 (n=137)



SSPE 発病年齢中央値 11.5 歳、範囲 1-39 歳

図 6. SSPE の生活状況・受診状況 (2012 年度更新情報)

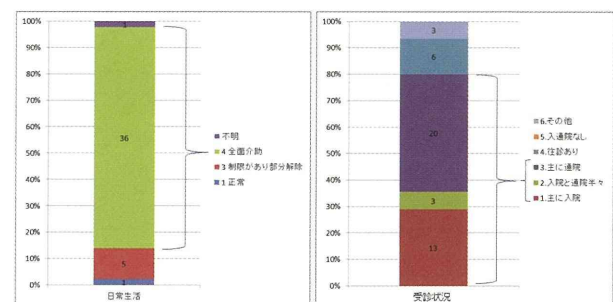


図 7. SSPE の症状および最近の経過 (2012 年度更新情報)

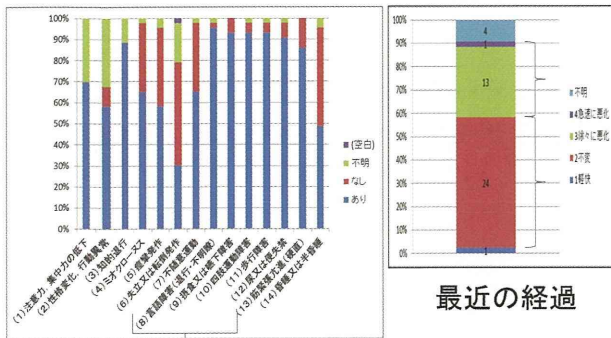


図 8. SSPE の治療・主なケア (2012 年度更新情報) (不明・空欄は除く : n=43)

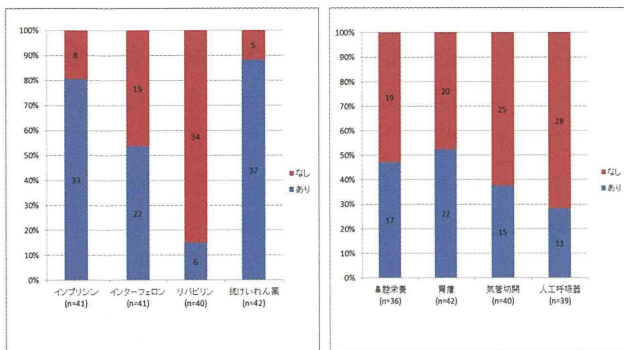
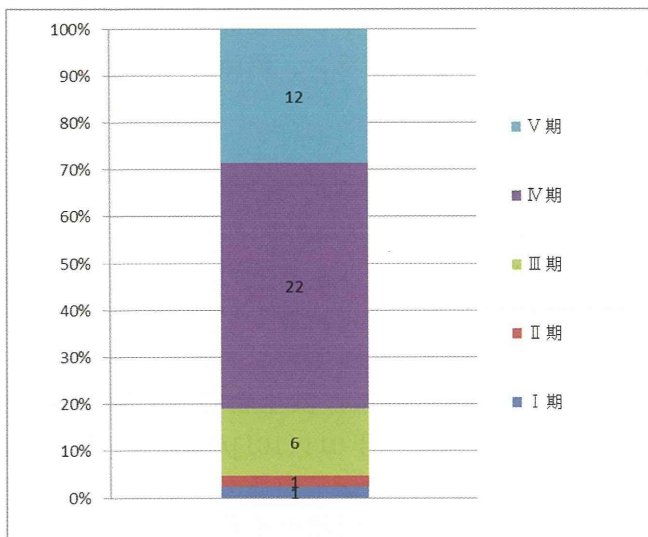


図 9. SSPE の病気分類 (n=42*) 不明 1 名を除く (2012 年度更新情報)



進行性多巣性白質脳症の発症機序の解明

研究分担者：澤 洋文 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門
研究協力者：大場靖子 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門
研究協力者：鈴木忠樹 国立感染症研究所感染病理

研究要旨 平成 23-25 年度の分担研究により、JC ウイルスの早期タンパク質 Large T 抗原、後期タンパク質 agnoprotein によるウイルスの増殖機構が明らかになると共に、宿主との相互作用も解明された。本研究により得られた結果は、進行性多巣性白質脳症の発症機序の解明に資する基礎的知見となった。

A. 研究目的

JC ウイルスによって惹起される進行性多巣性白質脳症の発症機構は未だ不明な部分が多く、また進行性多巣性白質脳症が稀な疾患であり、JC ウイルスの増殖が遅いことから、世界的にも基礎研究に従事している研究者は少ない。

本研究分担者は、これまでに JC ウイルスの培養系の利用および転写活性、翻訳効率、複製効率等を評価するアッセイを用いて、JC ウイルスの増殖機構について精力的に基礎研究を行い、新しい知見を見出し英文雑誌に報告してきた 1)-16)。

本分担研究は進行性多巣性白質脳症の発症機序を解明することを目的とし、現在治療法の確立していない進行性多巣性白質脳症の対策に資することを目指す。

B. 研究方法

1) ヒト glia 細胞由来の細胞株 SVG-A 細胞、JC ウイルス感受性のヒト由来神経芽細胞腫由来細胞 IMR-32 細胞等を用いて JC ウイルス感染実験を実施した。

2) JC ウイルス後期タンパク質である agnoprotein、また早期タンパク質である、T 抗原、さらに宿主因子である adaptor protein complex 3 の δ サブユニット (AP3D) 等について、分子生物学的手法を用いて種々の変異体を作成した。

3) JC ウイルス agnoprotein の宿主因子との相互作用を明らかにするために、yeast 2-hybrid

system を用いて agnoprotein に結合する宿主因子を探索した。

4) 他のポリオーマウイルスと相同性が低い JC ウイルス T 抗原の C 末端領域の機能を解析するために、宿主因子との相互作用を免疫沈降法等にて検討した。

5) ウイルスゲノム複製能を、定量 PCR を用いた Dpn I replication assay を新たに確立し検討した。ウイルスプロモーターの転写活性化能については、ZsGreen レポーターベクターに早期および後期プロモーターを導入したものを作成し、蛍光発現量をイメージアナライザーで解析した。

6) JC ウイルスの粒子を観察するために、ウイルス感染細胞をグルタルアルデヒド、1%のオスミウム酸で固定し、エポンに包埋した。超薄切片作成した後、酢酸ウラン、酢酸鉛で染色し、電子顕微鏡で観察した。

（倫理面への配慮）

本実験で用いられた JC ウイルスは P2 で扱うべきウイルスであり、本研究は当施設の P2 指定実験室にて安全性に留意して実施した。また、本研究の内容は、北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター病原性微生物等安全管理委員会において[実験番号 011(10)]承認されている。本研究で実施した遺伝子組換え実験は、北海道大学遺伝子組換え実験等安全委員会、及び文部科学大臣から承認を得ている [承認番号 24(35)、24 受文科振第 2471 号]。

C. 研究結果

1) 平成 23 年度 :

JC ウイルスの後期タンパク質である agnoprotein のウイルス粒子の形成への影響について分子生物学的手法を用いて検索した。

その結果、a) 外郭タンパク質であり、ウイルス粒子を構成している後期タンパク質である VP1 は agnoprotein と結合すること、b) agnoprotein の非存在下では JC ウイルスの粒子の形状が一様でなくなること(図 1)、c) agnoprotein は VP1 の多量体形成を促進していることを明らかにした。

2) 平成 24 年度

JC ウイルスの早期タンパク質 T 抗原に特異的な C 末端領域の機能を明らかにするため、C 末端領域の変異体を作成し T 抗原の機能を解析した。その結果、JC ウイルス T 抗原の C 末端領域は同族のポリオーマウイルスである SV40 の T 抗原と異なり、p53 のタンパク質修飾を顕著に抑制することが判明した。また、C 末端領域を欠損した JC ウイルス T 抗原ではウイルスゲノム複製効率が低下した(図 2)。

3) 平成 25 年度

我々はこれまでに、JC ウイルスの agnoprotein はウイルス粒子の放出を促進するウイルスタンパク質である viroporin として機能することを報告している(PLoS Pathogens, 2010)。JC ウイルスの agnoprotein に結合する宿主タンパク質として adaptor protein complex 3 の δ サブユニット(AP3D)を同定し、agnoprotein が AP3D と結合することにより viroporin として機能することを明らかにした。さらに、agnoprotein と AP3D の結合を阻害することにより JC ウイルス感染を抑制した(図 3)。

D. 考察

1) JC ウイルス粒子形成過程において後期タンパク質である agnoprotein は粒子形成の効率を促進させることが明らかとなった。

2) JC ウイルスの T 抗原は、p53 の N 末端領域のリン酸化を上流酵素非依存的に阻害していたことから、立体構造上 T 抗原の C 末端領域が p53 の修飾に影響している可能性が示唆され

た。機能が未知であった JC ウイルス T 抗原の C 末端領域は、SV40T 抗原とは異なり、ウイルスゲノム複製を促進することが明らかとなった。

3) JC ウイルスの agnoprotein が viroporin として機能するには、細胞膜上に pore を形成することだけでなく、特定の宿主因子である AP3D と直接相互作用することが必要不可欠であることが明らかになった。さらに、agnoprotein と宿主因子 AP3D との特異的相互作用は JC ウイルス感染症治療薬の新たな標的となる可能性が示された。

本研究で示された viroporin と特定の宿主因子との相互作用によるウイルス粒子放出制御機構は、viroporin を有する他のウイルスにも存在することが予想されるので、今後、様々なウイルスで viroporin を標的とした新規の抗ウイルス薬の開発が期待される。

E. 結論

1) 同族のポリオーマウイルスである SV40 と同様に、JC ウイルスにおいても後期タンパク質である agnoprotein がウイルス粒子形成に寄与することが示唆された。

2) JC ウイルス Large T 抗原の C 末端領域は、a) 自身に結合する p53 の修飾を抑制すること、b) ウイルスゲノム複製に促進的に働くことが明らかになった。

3) agnoprotein の viroporin 機能は、宿主因子との特異的な相互作用により制御されていることが明らかになった。以上、平成 23-25 年度の分担研究により、JC ウイルスの早期タンパク質 Large T 抗原、後期タンパク質 agnoprotein によるウイルスの増殖機構が明らかになると共に、宿主との相互作用も解明された。本研究により得られた結果は、進行性多巣性白質脳症の発症機序の解明に資する基礎的知見となった。

[参考文献]

- 1) Orba Y, Sawa H, Iwata H, Tanaka S, Nagashima K. Inhibition of virus production in JC virus-infected cells by postinfection RNA interference. *J Virol* 78: 7270-7273, 2004.
- 2) Qu Q, Sawa H, Suzuki T, Semba S, Henmi C, Okada Y, Tsuda M, Tanaka S, Atwood WJ,

- Nagashima K: Nuclear entry mechanism of the human polyomavirus JC virus like particle: role of importins and the nuclear pore complex. *J Biol Chem* 279:27735-27742, 2004.
- 3) Okada Y, Suzuki T, Sunden Y, Orba Y, Kose S, Imamoto N, Takahashi H, Tanaka S, Hall WW, Nagashima K, Sawa H. Dissociation of heterochromatin protein 1 from lamin B receptor induced by human polyomavirus agnoprotein: role in nuclear egress of viral particles. *EMBO Rep* 6:452-457, 2005.
- 4) Henmi C, Sawa H, Iwata H, Orba Y, Tanaka S, Nagashima K. Isolation of a monoclonal antibody recognizing a cell-surface molecule as a receptor for JC virus. *Biochem Biophys Res Commun* 327:242-251, 2005.
- 5) Khalili K, White MK, Sawa H, Nagashima K, Safak M. The agnoprotein of polyomaviruses: A multifunctional auxiliary protein. *J Cell Physiol* 204:1-7, 2005.
- 6) Suzuki T, Okada Y, Semba S, Orba Y, Yamanouchi S, Endo S, Tanaka S, Fujita T, Kuroda S, Nagashima K, Sawa H. Identification of FEZ1 as a protein that interacts with JC virus agnoprotein and microtubules: role of agnoprotein-induced dissociation of FEZ1 from microtubules in viral propagation. *J Biol Chem* 280:24948-24956, 2005.
- 7) Sunden Y, Suzuki T, Orba Y, Umemura T, Asamoto M, Nagashima K, Tanaka S, Sawa H. Characterization and application of polyclonal antibodies that specifically recognize JC virus large T antigen. *Acta Neuropathol* 111:379-387, 2006.
- 8) Sunden Y, Semba S, Suzuki T, Okada Y, Orba Y, Nagashima K, Umemura T, Sawa H. Identification of DDX1 as a JC virus (JCV) transcriptional control region-binding protein. *Microbiol Immunol* 51:327-337, 2007.
- 9) Sunden Y, Semba S, Suzuki T, Oka Orba Y, Nagashima K, Umemura T, Sawa H. DDX1 promotes proliferation of JC virus (JCV) through transactivation of the JCV promoter. *Microbiol Immunol* 51:339-347, 2007.
- 10) Orba Y, Sunden Y, Suzuki T, Nagashima K, Kimura T, Tanaka S, Sawa H. Pharmacological cdk inhibitor R-Roscovitine suppresses JC virus proliferation. *Virology* 370: 173-183, 2008.
- 11) Hayashi Y, Kimura A, Kato S, Koumura A, Sakurai T, Tanaka Y, Hozumi I, Sunden Y, Orba Y, Sawa H, Takahashi H, Inuzuka T. Progressive multifocal leukoencephalopathy and CD4+ T-lymphocytopenia in a patient with Sjögren syndrome. *J Neurol Sci* 268:195-198, 2008.
- 12) Matoba T, Orba Y, Suzuki T, Makino Y, Shichinohe H, Kuroda S, Ochiya T, Itoh H, Tanaka S, Nagashima K, Sawa H. An siRNA against JC virus (JCV) agnoprotein inhibits JCV infection in JCV-producing cells inoculated in nude mice. *Neuropathology* 28:286-294, 2008.
- 13) Orba Y, Suzuki T, Makino Y, Kubota K, Tanaka S, Kimura T, Sawa H. Large T antigen promotes JC virus replication in G2-arrested cells by inducing ATM- and ATR-mediated G2 checkpoint signaling. *J Biol Chem* 285:1544-1554, 2010.
- 14) Suzuki T, Orba Y, Okada Y, Sunden Y, Kimura T, Tanaka S, Nagashima K, Hall WW, Sawa H. The human polyoma JC virus agnoprotein acts as a viroporin. *PLoS Pathogens* 6:e1000801, 2010.
- 15) Suzuki T, Yamanouchi S, Sunden Y, Orba Y, Kimura T, Sawa H. Natalizumab has no direct biological effect on JC virus infectivity in permissive human neural cell lines. *J Med Virol* 82:1229-1235, 2010.
- 16) Shirai S, Takahashi K, Kohsaka S, Tsukamoto T, Isogai H, Kudo S, Sawa H, Nagashima K, Tanaka S. High expression of MeCP2 in JC virus-infected cells of progressive multifocal leukoencephalopathy brains. *Neuropathology* 31:38-41, 2011.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Dang X, Wüthrich C, Gordon J, Sawa H, Koralknik IJ. JC virus encephalopathy is associated with a novel agnoprotein-deletion JCV variant. *PLoS One* 7:e35793, 2012.
- 2) Suzuki T, Semba S, Sunden Y, Orba Y, Kobayashi S, Nagashima K, Kimura T,

Hasegawa H, Sawa H. Role of JC virus agnoprotein in virion formation. *Microbiol Immunol* 56:636-646, 2012.

3) Takahashi K, Orba Y, Kimura T, Wang L, Kohsaka S, Tsuda M, Tanino M, Nishihara H, Nagasima K, Sawa H, Tanaka S. Relationship between methyl CpG binding protein 2 and JC viral proteins. *Jpn J Infect Dis* 66:126-132, 2013.

4) Kobayashi S, Suzuki T, Igarashi M, Orba Y, Ohtake N, Nagakawa K, Niikura K, Kimura T, Kasamatsu H, Sawa H. Cysteine residues in the major capsid protein, Vp1, of the JC Virus are important for protein stability and oligomer formation. *PLoS One* 8:e76668, 2013.

5) Suzuki T, Orba Y, Makino Y, Okada Y, Sunden Y, Hasegawa H, Hall WW, Sawa H. Viroprotein activity of the JC polyomavirus is regulated by interactions with the adaptor protein complex 3. *Proc Natl Acad Sci USA* 110:18668-18673, 2013.

6) 水澤英洋, 岸田修二, 西條政幸, 雪竹基弘, 宍戸-原由紀子, 澤 洋文, 長嶋和郎, 奴久妻聡一, 山田正仁. 難治性神経感染症 update 進行性多巣性白質脳症. *臨床神経学* 51:1051-1057, 2011.

2. 学会発表

1) Kobayashi S, Suzuki T, Igarashi M, Ohtake N, Nakagawa K, Niikura K, Kimura T, Kasamatsu H, Sawa H. Cys80 of JC virus capsid protein, VP1 is essential for pentamer formation. The Unlimited World of Microbes, XV International Congress of Virology, Sapporo, September 11-16, 2011.

2) Sawa H. Investigation of the role of JC virus VP1 cysteine residues. The 5th International Conference on Polyomaviruses and Human Diseases: Basic and Clinical Perspectives, Stresa, May 7-12, 2013.

3) Sawa H. Investigation of the mechanism of virion formation and its application in neurovirology research. The 12th International Symposium on Neuro Virology and 2013 Conference on HIV in the Nervous System, Washington D.C., October 29-November 2, 2013.

4) 高橋健太, 王 磊, 高阪真路, 木村太一,

白井沙矢, 工藤伸一, 奴久妻聡一, 谷野美智枝, 西原広史, 澤 洋文, 長嶋和郎, 田中伸哉. JC ウイルスとメチル化遺伝子結合蛋白 MeCP2 との相関に関する検討. 52 回日本神経病理学会総会, 京都, 6.2-4, 2011.

5) 鈴木忠樹, 片野晴隆, 佐藤由子, 澤 洋文, 佐田徹太郎, 長谷川秀樹. 進行性多巣性白質脳症における JC ウイルス後期蛋白質発現動態の面積組織学的検討. 第 101 回日本病理学会総会, 東京, 4.26-28, 2012.

6) 高橋健太, 木村太一, 王 磊, 高阪真路, 工藤伸一, 奴久妻聡一, 谷野美智枝, 西原広史, 澤 洋文, 長嶋和郎, 田中伸哉. メチル化遺伝子結合蛋白 MeCP2 の JC ウイルス関連蛋白による転写制御の解析. 第 53 回日本神経病理学会総会学術研究会, 新潟, 6.28-30, 2012.

7) 鈴木忠樹, 片野晴隆, 大場靖子, 小林進太郎, 佐藤由子, 佐田徹太郎, 澤 洋文, 長谷川秀樹. JC ウイルス後期蛋白質に対する特異抗体を用いた進行性多巣性白質脳症の免疫組織化学的診断法の比較検討, 第 60 回日本ウイルス学会学術集会, 大阪, 11.13-15, 2012.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

1) 発明の名称: JC ウイルス agno を対象とした PML の治療

出願人: 独立行政法人科学技術振興機構

発明者: 長嶋和郎, 澤 洋文, 岡田由紀

出願番号(出願日): 特願 2001-356836 (2001/11/22)

公開番号(公開日): 特開 2003-160510 (2003/6/3)

特許番号(登録日): 特許 4840792 号 (2011/10/14)

2) 発明の名称: Treatment of PML targeting JC virus agno (JC ウイルス agno を対象とした PML の治療)

出願国: カナダ

出願人: Japan Science and Technology Agency (独立行政法人科学技術振興機構)

発明者: Kazuo Nagashima (長嶋和郎), Hirofumi Sawa (澤 洋文), Yuki Okada (岡田由紀)

出願番号(出願日): 2467930 (2002/6/5)

公報番号(公報日): 2467930 (2003/5/30)

特許許可通知発行日: 2012/10/5

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 1. 野生 agnoprotein (WT) 及び開始コドンを変異した agnoprotein 欠損 JC ウイルスゲノムを導入した細胞の電子顕微鏡像。

下記の図に示す様に、野生型 (WT) の JC ウイルスは粒子の形状が均一であるが、agnoprotein を欠損したウイルス (Δ Agno) では粒子の形状が不均一である

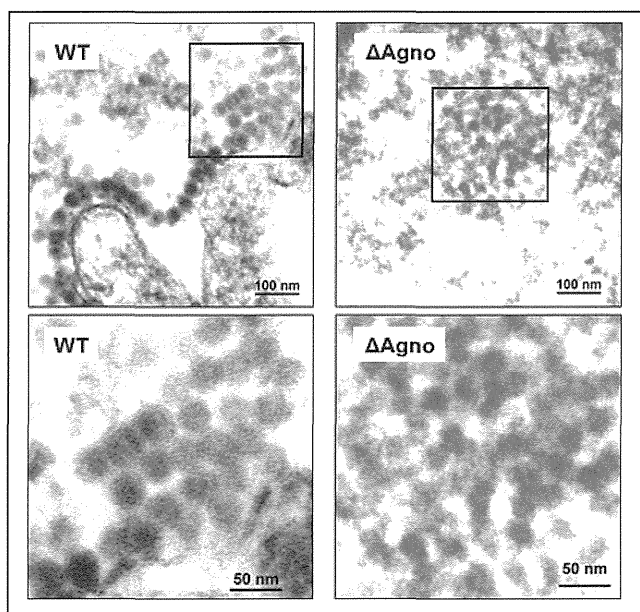


図 2. JCV Large T 抗原の C 末端領域の機能を解析するため、C 末端 60 aa を欠損した JCV Large T 抗原(JTdC)、C 末端 81 aa を欠損した SV40 Large T 抗原(STdC)、それぞれの C 末端領域を置換したキメラタンパク質(J-ST, S-JT)等の変異体を発現するベクターを作成し、IMR-32 細胞に導入、発現させた。Large T 抗原のウイルスゲノム複製能を、定量 PCR を用いた Dpn I replication assay を新たに確立し検討した。

JCV ゲノム複製効率を定量した結果では、JTwt に対して JTdC、J-ST ではゲノム複製量が減少し、STwt、STdC に対して S-JT では有意にゲノム複製量が増加した。

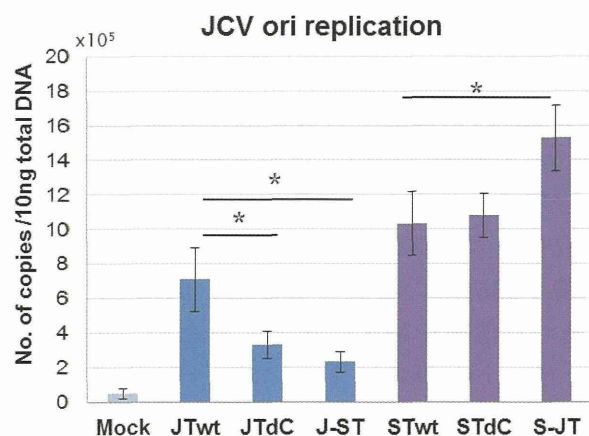
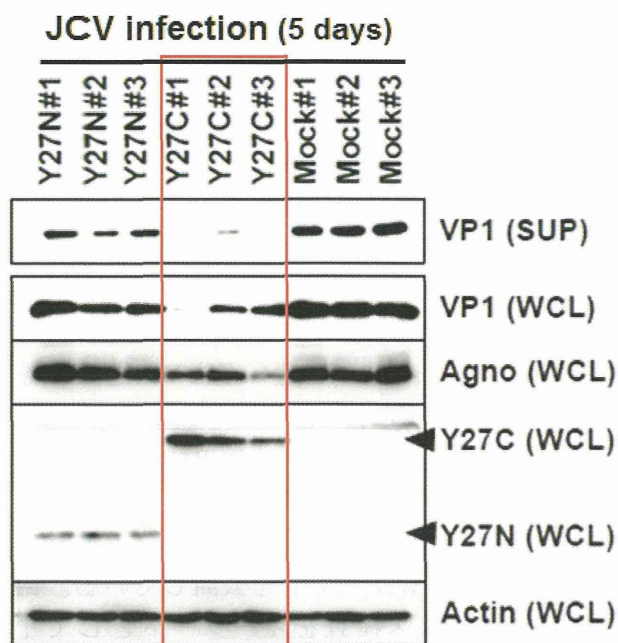


図 3. JC ウイルスの外殻タンパク質 VP1、agnoprotein (Agno)および、AP3D フラグメント Y27C、internal control である actin の immunoblotting の図。

SUP は JC ウイルス感染細胞の上清、WCL は細胞の lysates を示している。

JC ウイルス agnoprotein の結合タンパク質である AP3D のフラグメント Y27C タンパク質は JC ウイルスの細胞外放出を抑制している。



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

研究分担者：西條政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部
研究協力者：中道一生 国立感染症研究所ウイルス第一部
研究協力者：林 昌宏 国立感染症研究所ウイルス第一部

研究要旨 進行性多巣性白質脳症(PML)はJCウイルス(JCV)に起因する致死的な脱髄疾患であり、様々な種類の免疫抑制がその発症に関与する。また、その診断においては脳脊髄液を用いたJCVゲノムDNAのPCR検査が有効である。研究分担者らは、平成19年度より定量的リアルタイムPCR検査による医療機関への診療支援を介して、PMLの実験室サーベイランスを行っている。平成19年度から同25年12月現在までに合計1,040件(平成23～25年度：536件)の検査を実施し、99名(平成23～25年度：51名)のPML患者を確認した。国内のPMLに関する情報を臨床に還元するため、平成19年度から同22年度までの4年間分の解析データをインターネット上のオンラインジャーナルにて公開した。また、平成19年度から同22年度までの4年間、および直近の約3年間(平成23年4月から同25年12月)における調査結果を比較し、国内におけるPMLの動向を解析した。平成19年度からの4年間では、PMLは血液疾患およびHIV感染症を有する患者を中心として発生していたが、直近の約3年間では自己免疫疾患もしくは臓器移植歴を有する患者におけるPMLが増加傾向にあることを明らかにした。また、様々な種類の基礎疾患を有するPML患者において、女性の割合が増加していることを示した。これらの傾向について今後も注視していく必要性が示唆された。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML)は、免疫不全患者等の脳においてJCウイルス(JCV)が増殖することで引き起こされる。PMLは免疫抑制に関連した多様な疾患と合併して発生することから、その動向や背景の把握は、医療行政において重要である。しかし、日本では、米国のようなPMLを含む大規模なパブリックデータベースが整備されていない。PMLの診断では特異性および侵襲性の点から、脳脊髄液(CSF)を用いたJCVゲノムDNAのPCR検査が有効である。本研究は、国内の医療機関から依頼されたCSF中JCVのPCR検査を支援することで情報を収集し、PMLの動向およびその背景を解析することを目的とする。本年度における研究では、これまでと同様のサーベイランスを継続するとともに、平成19～22年度の4年間(以降、第一期とする)、および同23～25年度の直近2年9ヶ月(以降、第二期とする)における情報を比較し、国内の

PMLに関する最近の動向およびその背景を解析した。

B. 研究方法

1) 材料および検査系

PCRにおける陽性対照DNAとしてJCVゲノムを含むプラスミド(pJCV: JCRBより分与)を用いた。リアルタイムPCR機器としてLightCycler (Roche)をPCR試薬としてLightCycler 480 Probes Masterを用いた。CSFからのDNAの抽出にはQIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN)を用いた。また、JCVのT遺伝子とVP1遺伝子を標的とした特異的プライマーおよびTaqManプローブを作製しリアルタイムPCRに使用した。

2) 医療機関へJCV検査支援

検査の周知と効率化を図るため、JCV検査の受付に関するWebサイトを公開している。臨床医はJCウイルス検査をキーワードとしてインターネット検索をすることで容易にアクセスが可能である。医療機関よりメールにて依頼を

受けた後、当研究所に送付されたCSF検体からDNAを抽出し、リアルタイムPCRによる定性検査を実施した。JCV陽性のCSFについては定量検査を実施し、JCVゲノムのコピー数を測定した。検査料金については輸送キットの送料以外を無料とした。

3) 臨床情報の収集と分析

前年度に引き続き66項目からなる質問票を担当医に送付し、患者の年齢や性別、検体採取時期、臨床所見、基礎疾患、治療歴等の情報を収集した。得られた情報をデータベース化した後、解析に用いた。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

1) 検査実績

平成19年4月から同25年12月現在までの約7年間に於いて、1,040件の検査を実施した。被検者866名のうち99名のCSFにおいてJCV-DNAを検出した。また、本研究期間(平成23年4月から同25年12月現在)では、536件の検査を実施し、被験者447名のうち51名の患者が同検査で陽性を示した。第一期(平成19~22年度)の4年間と比較した場合、第二期(平成23~25年度)の3年間での検査実施件数および被験者数、PML患者数は同程度であった。また、第一期において同一医局からの再依頼数は全体の依頼の約48%であったが、第二期においては約70%まで増加した。

2) 国内のサーベイランス結果の公開

平成19年から22年度までの4年間に収集された被検者およびPML患者のデータベースを構築し、解析した情報をインターネット上のオンラインジャーナル(BMC Neurology 2012, 12:121 およびBMC Neurology 2013, 13:20)に発表した。国内外および施設を問わず、これらのデータを無料で閲覧およびダウンロードすることが可能である。

3) PMLの動向(性別と年齢)

本サーベイランスを開始した平成19年度か

ら22年度の4年間で第一期、および同23年度から25年度の直近2年9ヶ月を第二期として、現在の国内でのPMLの動向を解析した。第一期において確認されたPML患者48名では、約80%を男性の患者が占めた。一方、第二期でのPML患者(28名)では男性が約57%であり、女性患者の割合が増加傾向にあった($P < 0.011$)。またこれらの患者は様々な基礎疾患を有した。被検者全体における女性の割合は第一期および第二期においてほとんど変化がみられなかった。また、男女を含むPML患者の年齢は50~60代を中心として幅広く分布しており、第一期および第二期での統計学的有意差は認められなかった($P < 0.317$)。

4) PMLの動向(基礎疾患)

第一期では、血液疾患もしくはHIV感染症を有するPML患者の割合が約73%を占めた。しかし、第二期のPML患者における両者の割合はそれぞれ約25%および約24%であり、両者を合わせても約49%に留まった。また、自己免疫疾患および臓器移植の割合がそれぞれ約25%および約14%であり、第一期(それぞれ約6%および0%)と比べて増加していた。第一期および第二期において、CSF-JCV陰性者を含む被検者全体における基礎疾患の割合を調べたところ、臓器移植例での依頼が若干増加(約1%から約6%)したが、その他の疾患の割合に大幅な増加は認められなかった。

5) 各基礎疾患における被検者に対するPML患者の割合

第一期において、血液疾患もしくはHIV感染症、自己免疫疾患、臓器移植を有する被検者のうち、PML患者の割合はそれぞれ約24%、20%、6%、0%であった。また、第二期におけるこれらの割合はそれぞれ約19%、17%、18%、33%であった。

6) 自己免疫疾患を有するPML患者の分析

第一期において確認された3名のPML患者は全員が女性であり、SLEを基礎疾患として有した。第二期では9名(男性3名、女性6名)でのPMLが確認され、うち5名がSLEに罹患していた。また、モノクローナル抗体製剤による治療歴もし

くは多発性硬化症を有するPML患者は認められなかった。

7) 臓器移植歴を有するPML患者の分析

第一期では血液疾患との合併例を除いて、臓器移植歴を有するPML患者はみられなかった。一方、第二期では5名(男性2名、女性3名)のPML患者を確認した。うち3名は腎移植、残りの2名では肝もしくは肺の移植が施行されていた。また、免疫抑制剤としてミコフェノール酸モフェチルやタクロリムス、シクロスポリン等が投与されていた。

8) その他の基礎疾患でのPML患者の内訳

第一期と比較した場合、第二期では、腎疾患もしくは固形癌を有する患者でのPMLを確認した。また、合併例でのPMLの割合が増加傾向を示した。

D. 考察

本サーベイランスは、PML患者数の規模が限られる反面、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発生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、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ってきた。そのため、本調査は広範囲のランダムサンプリングとしての性質が強くなってきている。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、当研究室に検査が依頼され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。

本研究期間において、平成19年度から4年間の臨床情報を解析し、得られたデータをオンラインジャーナルにおいて公開した。これらの情報は国内の医療機関でのPML診療において有用であり、研究成果を可能な限り臨床に還元するという目的を果たしている。ただし、PMLは免疫不全症もしくは免疫抑制療法の結果とし

て生じる疾患であることから、多様な要因によって発生のリスクが変動することが想定される。そのため、今後もサーベイランスを継続し、得られた情報を一定の頻度で公開する必要があると考える。

本年度では、既にデータを公開した第一期および直近の第二期を比較して、国内のPMLに関する最新の動向を解析した。第二期では女性のPML患者の割合が増加傾向にあることが分かった。これらの患者の基礎疾患は自己免疫疾患および臓器移植歴を有していたが、血液疾患もしくはHIV感染症を有したケースもあったことから、特定のリスク因子による可能性は低いと考えられる。ただし、第二期において、第一期と異なる傾向が認められたことは、PMLを発症する可能性の範囲が広まったという点において意義があると考えられる。このような傾向が一過性であるか否かに注視しながら、今後も実験室サーベイランスを継続する必要性がある。

次に、第一期と比較した場合、第二期でのPML患者の基礎疾患では、自己免疫疾患もしくは臓器移植の割合が増加していた。一方、これらの疾患を有する被検者の割合には大幅な変動が認められなかった。このことから、第二期における自己免疫疾患や臓器移植でのPMLの増加は、母集団の増加といった単純な要因によるものではないことが推察される。第一期と比較した場合、第二期は短期間で得られたデータであるため、PML患者の男女比の場合と同様に、確率論的なデータの偏りである可能性が否定できない。今後もこれらの疾患に注視して調査を継続する必要がある。

自己免疫疾患を有するPML患者の多くはSLEを罹患していたが、他の疾患においても発生例が認められた。近年になって自己免疫疾患に関連したPMLが比較的多く認められるようになった理由は不明である。しかし、海外における自己免疫疾患患者でのPMLの増加によって、国内でもそのリスクが認識され始めた可能性がある。また、国内では2010年より多発性硬化症患者に対するナタリズマブの治験が開始され、今後は広く使用される予定であるが、現時点では本サーベイランスにおけるPMLの発生は確認されていない。今後は、同薬剤によるPMLのリスクについても対応が必要である。