

ロキン投与により神経症状の改善と画像所見の進行停止がみられた、肝移植後発症の進行性多巣性白質脳症の1例. 第20回日本神経感染症学会, 長野, 10.22, 2015.

2) 中道一生, 林 昌宏, 西條政幸. コンピューターシミュレーションによるJCウイルスゲノムの変異様式の解析. 第20回日本神経感染症学会, 長野, 10.23, 2015.

3) 木下一美, 中道一生, 伊藤睦代, 塩田愛恵, 林昌宏, 倉根一郎, 西條政幸. LAMP法を用いたPML患者の脳脊髄液中のJCウイルス診断. 第20回日本神経感染症学会, 長野, 10.23, 2015.

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

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）  
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

## 本邦発症の進行性多巣性白質脳症患者サーベイランスの課題への取り組み

研究分担者：三浦義治	がん・感染症センター都立駒込病院脳神経内科
研究協力者：岸田修二	がん・感染症センター都立駒込病院脳神経内科
研究協力者：池内和彦	がん・感染症センター都立駒込病院感染症科
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：高橋健太	国立感染症研究所感染病理部
研究分担者：鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部
研究協力者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学
研究分担者：阿江竜介	自治医科大学公衆衛生学
研究協力者：中村好一	自治医科大学公衆衛生学
研究協力者：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：長嶋和郎	北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野
研究協力者：奴久妻聡一	神戸市環境保健研究所感染症部
研究分担者：原由紀子	東京医科大学附属病院人体病理分野
研究分担者：雪竹基弘	佐賀中部病院神経内科
研究分担者：濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター病院
研究代表者：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）

**研究要旨** 2010年6月以降に国立感染症研究所へ髄液 JCV PCR 検査依頼のあった 68 症例情報と都立駒込病院内 PML 情報センター 厚労科研プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班に寄せられた症例相談情報 86 件の情報が本年までに蓄積された。本年はさらに PML サーベイランス検討委員会を開催して今後の新サーベイランス体制を検討し、駒込病院内 PML サーベイランス委員会事務局をおき、これまでの国立感染症研究所の髄液 JCV PCR 検査システムや病理検査、PML 情報センターへの相談を柱としながら各サーベイランス委員を經由した情報収集を行い、サーベイランス委員会にて集積症例を検討してゆくシステムが確立した。

### A. 研究目的

本研究の目的はこれまでの PML サーベイランスシステムの問題点を検討し、改善を加えて新規サーベイランスシステムを構築し、PML の診断基準、重症度分類策定、改訂のための疫学調査を行うことである。

### B. 研究方法

これまで国立感染症研究所に髄液 JCV PCR 検査の依頼があり、かつ PCR 検査陽性症例についての臨床情報を収集する方法と、都立駒込病院内 PML 情報センターへの相談情報を併用し

て日本国内発症の PML サーベイランスを行ってきた。しかし髄液 JCV PCR 検査を検査委託施設に提出し、PML と診断(probable)された場合に症例情報が集積されない可能性があり、また PML 疑い症例(possible)や脳生検等病理組織検査にて PML 診断(definite)された症例情報が集積されない可能性がある。この課題を検討するために平成 27 年 12 月に PML サーベイランス検討委員会を開催し、新規サーベイランスシステムの関する検討を行った。

### (倫理面への配慮)

新規サーベイランスシステムでは、同意書および同意説明文書を作成して診療担当主治医に送付し、患者様とそのご家族に対して説明頂いて同意を得、診療担当主治医が同意書へ記入して提出頂くシステムである。患者様の情報は匿名化され、倫理面への配慮がなされている。また、新規サーベイランスシステムでは駒込病院の単施設研究とし、他施設の PML サーベイランス委員が協力する形をとる。このシステムは駒込病院内倫理委員会にて承認を得た。

### C. 研究結果

結果 1. 68例の本邦発症PML症例の内訳は男性39例、女性29例で平均年齢58.7歳であった。基礎疾患としては血液疾患/悪性腫瘍、膠原病/自己免疫疾患、HIV感染症(25%)の順であった。臨床症状は認知機能障害、構音障害、片麻痺が多かった。脳病変は55例(80.9%)で大脳白質病変、21例(30.9%)が小脳病変、17例(25%)が脳幹病変であり、49例(72.1%)で両側左右非対称性病変であった。大脳萎縮は18例(26.5%)、ガドリニウム増強効果を示したのは4例(5.9%)であった。髄液蛋白上昇が33例(48.5%)、細胞数増加が12例(17.6%)であった。

結果 2. 都立駒込病院内PML情報センターにはPMLの診断・治療に関する相談(86件)、患者家族からの相談(10件)、製薬メーカーからの相談(8件)、検査委託研究施設からの相談(5件)が寄せられた。この中には塩酸メフロキン保険外使用(倫理委員会書類)に関する相談が多数を占めていた。また、調査研究班事務局(金沢大学)からの紹介症例相談が増加してきていた。髄液JCV PCR陰性症例の増加し、脳病理検査の必要性が増加してきていた。また、近年注目されている多発性硬化症を基礎疾患としたPML(疑い)症例の相談があった。中には髄液JCV PCR陰性(他検査施設)かつ脳病理(脳生検)を自施設にて施行例もあった。PML相談症例(86)のうち国立感染研髄液PCR検査依頼外(未施行を含む)は24件(うち10例はPMLと診断あり)であった。

結果 3. PMLサーベイランス検討委員会で検討の結果、駒込病院内にPMLサーベイランス委員会事務局を設置し、①国立感染症研究所を中心とした髄液JCV PCR検査②脳病理検査③PML

情報センターへの相談を3つの柱とし、さらに各サーベイランス委員を通じて症例情報収集をする。またPMLサーベイランスの指針と関連書類を各委員に配布し、PMLサーベイランス委員会を開催して症例登録してゆくこととした。また新規に画像担当委員を追加すること、サーベイランスの指針と関連して各診療施設に依頼文を検討すること、重複症例への対策、調査票内容の検討と調査票の情報交換方法などが課題であり、次年度サーベイランス委員会開催に向けて取り組んでゆくこととなった。

### D. 考察

これまで、国立感染症研究所、駒込病院内PML情報センターを中心とした日本国内発症PMLサーベイランスから、基礎疾患の変遷に伴って臨床症状や検査所見も従来とは異なる特徴をもつPMLが増加してきていることが判明した。本年開催のPMLサーベイランス検討会にてサーベイランスシステムがさらに改善され、病理検査を含めて各サーベイランス委員からの情報収集も加わり、サーベイランス委員会を開催して症例検討をして登録する方向性となった。これによってより効率的かつ緻密なサーベイランスが期待できる。

### E. 結論

従来のPMLサーベイランスシステムを改変し、新規サーベイランスシステムをほぼ確立した。今後も課題や問題点を抽出しながら改変してゆく必要があるが、より効率的なサーベイランスシステムとして稼働し、有効な調査を行ってゆく。

### [参考文献]

- 1) Nakamichi K, Mizusawa H, Yamada M, Kishida S, Miura Y, Shimokawa T, Takasaki T, Lim CK, Kurane I, Saijo M. Characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy clarified through internet-assisted laboratory surveillance in Japan. *BMC Neurol* 12:121, 2012.
- 2) 三浦義治, 岸田修二. 進行性多巣性白質脳症に伴う dementia. *神経内科* 80:73-76, 2014.

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

**1. 論文発表**

1) 三浦義治, 池内和彦. 進行性多巣性白質脳症. 平山恵造(監) 廣瀬源二郎, 田代邦雄, 葛原茂樹(編) 臨床神経内科学改訂 6 版, 南山堂, 東京, 印刷中.

**2. 学会発表**

- 1) 三浦義治, 岸田修二, 中道一生, 西條政幸, 三條伸夫, 雪竹基弘, 浜口 毅, 水澤英洋, 山田正仁. 本邦における進行性多巣性白質脳症患者に関する疫学調査と塩酸メフロキンの効果に関する検討—厚労省 PML 研究班報告—. 第 56 回日本神経学会学術大会, 新潟, 5.20-23, 2015.
- 2) 三浦義治, 岸田修二, 池内和彦, 中道一生,

西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 三條伸夫, 阿江竜介, 澤洋文, 長嶋和郎, 奴久妻聡一, 原由紀子, 雪竹基弘, 濱口 毅, 水澤英洋, 山田正仁. 本邦発症の進行性多巣性白質脳症患者サーベイランスの現状と課題—厚労科研 PML 研究班 PML サーベイランス報告—. 第 20 回日本神経感染症学会総会学術大会, 長野, 10.22-23, 2015.

**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

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）  
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

## 進行性多巣性白質脳症（PML）診療、1年間の進歩 - ナタリズマブ関連 PML（無症候性を含む）の早期診断・治療を中心に -

研究分担者：雪竹基弘 独立行政法人 地域医療機能推進機構 (JCHO) 佐賀中部病院 神経内科

**研究要旨** 2014年11月から2015年10月までに報告されたPMLの診断・治療に関する論文を中心に検索した。多発性硬化症(MS)とナタリズマブ関連PMLでは抗JCウイルス(JCV)抗体インデックスとL-Selectin発現CD4+細胞を組み合わせたPML発症リスク検討の試みがある。頭部MRIでは、ナタリズマブ関連PML、特に無症候性の画像特徴が報告されてきている。また、ナタリズマブ関連PML-免疫再構築症候群(IRIS)の画像特徴などの報告もある。ナタリズマブ関連PMLでは早期診断が早期治療につながり、生命および機能予後改善に重要である。また、IRISへの対応も同様に重要であり。その画像特徴を把握することも肝要である。

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。

### A. 研究目的

PMLは稀な疾患だが、HIV感染者の増加や免疫抑制剤などの汎用など日常診療においても留意すべき疾患となってきた。また生物由来製品との関連は、殊にMS治療におけるナタリズマブの副作用として関心が急速に高まっている。治療においてはメフロキン使用例の報告が今年も散見されるが、画期的な治療法は確立していない。

本研究では、PMLの現在の診断・治療を把握し、より効率の良い治療法の検討/新規治療法への可能性を模索するため、この1年間に発表されたPMLの診療に関する論文をレビューした。本年は其中でMSにおけるナタリズマブ関連PML発症予見因子の新規知見や無症候性のナタリズマブ関連PMLや早期IRISの画像特徴など、臨床的に重要な知見などを中心に報告する。

### B. 研究方法

2014年11月から2015年10月に報告されたPMLに関する論文を、主にPubMedで検索した。

#### （倫理面への配慮）

文献検索とそのレビューが主体であり、引用論文はすべて執筆者、雑誌名などを提示しており倫理面の問題はないと考える。

### C. 研究結果

ナタリズマブによる治療が行われているMSでは、抗JCV抗体陽性などがリスクファクターにあげられているが、血清における抗JCV抗体インデックスの上昇や末梢血CD4+CD62L+細胞(L-Selectin発現のCD4+細胞)がPML発症前に著減していると報告された(昨年報告)。本年はそれらを組み合わせたPML発症リスクの予見に関しての報告がある。それによると、免疫抑制剤治療歴がある場合はL-Selectin発現が少ない群が、免疫抑制剤治療歴がない場合は抗JCV抗体インデックス高値かつL-Selectin発現が少ない群がPML発症高リスク群とされている<sup>1)</sup>(図1)。また、抗JCV抗体インデックス単独では1.5以上でPML発症のリスクが上がるとの報告もある<sup>2)</sup>(図2)。

無症候性のナタリズマブ関連PMLの特徴として、ナタリズマブ関連PMLの特徴とされる

- 灰白質方向の辺縁で鋭い病変
- U-fiberへの浸潤
- TIWIでの低信号
- 拡散強調画像での高信号
- 皮質への浸潤

のうち、拡散強調画像での高信号とU-fiberへの浸潤が無症候性のナタリズマブ関連PMLの頭

部MRI画像において、より特徴的との報告がある<sup>3)</sup>(図3)。また、無症候性のナタリズマブ関連PML自体、従来のPMLの画像とは異なる場合も多い<sup>3)</sup>(図4)。

また、ナタリズマブ関連PML-IRISの早期MRI画像像では 従来のIRISの特徴である

- Mass effect
- 病変の腫脹
- 血管周囲のT2高信号
- 造影剤による増強効果
- 髄膜の炎症所見

のうち造影剤による増強効果(特に病変周辺の斑状の増強効果)が特徴的との報告がある<sup>4)</sup>(図5, 6)。

メフロキンに関しては、本年度も非HIV-PMLを中心に対する症例報告が散見され、効果を認める例もあった(図7)。

#### D. 考察

ナタリズマブ関連PMLは抗JCV抗体指数やL-Selectin発現のCD4+細胞を利用した発症リスクの検討が進んでいる。頭部MRIは無症候性のナタリズマブ関連PMLや早期IRISの特徴など臨床に有用な知見が深まってきている。

メフロキンの評価は今年も症例報告レベルであった。

これらの知見は「診療ガイドラインの改訂」に有用である。

#### E. 結論

1. ナタリズマブ関連PMLは無症候性を含めた早期発見・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でいる。
2. ナタリズマブ関連PML-IRISの画像特徴も検討が進んでおり、臨床的に有用である。
3. メフロキンの非HIV-PMLに対する効果に関してはいまだ定まっていないと考える。

#### [参考文献]

1) Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Pignolet B, Spadaro M, Görlich D, Meinl I, Windhagen S, Tackenberg B, Breuer J, Cantó E, Kümpfel T, Hohlfeld R, Siffrin V, Luessi F, Posevitz-Fejfar A, Montalban X, Meuth SG, Zipp F, Gold R,

Du Pasquier RA, Kleinschnitz C, Jacobi A, Comabella M, Bertolotto A, Brassat D, Wiendl H. PML risk stratification using anti-JCV antibody index and L-selectin. *Mult Scler*, in press.

2) Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, Richman S, Pace A, Lee S, Schlain B, Campagnolo D, Belachew S, Ticho B. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 76:802-812, 2014.

3) Hodel J, Outteryck O, Dubron C, Dutouquet B, Benadjaoud MA, Duhin E, Verclytte S, Zins M, Luciani A, Rahmouni A, Pruvo JP, Vermersch P, Leclerc X. Asymptomatic progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab: diagnostic precision with MR imaging. *Radiology*, in press.

4) Wattjes MP, Wijburg MT, Vennegoor A, Witte BI, de Vos M, Richert ND, Uitdehaag BM, Barkhof F, Killestein J. Dutch-Belgian Natalizumab-associated PML study group. MRI characteristics of early PML-IRIS after natalizumab treatment in patients with MS. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, in press.

#### F. 健康危険情報

特になし。

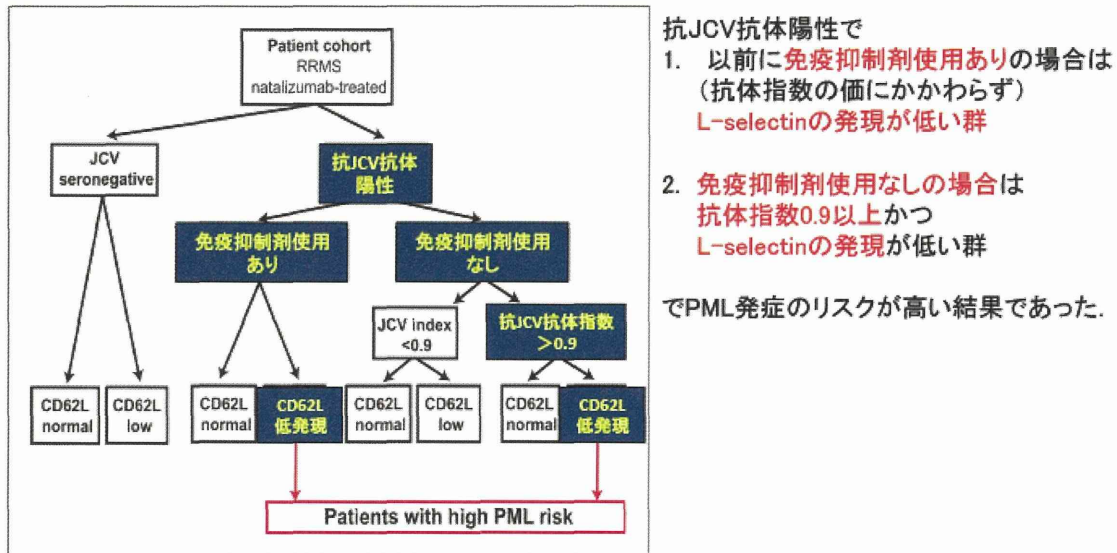
#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### 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

図 1. 血清抗 JCV 抗体指数とリンパ球の L-selectin 発現を組み合わせたナタリズマブ関連 PML 発症リスクの検討



Schwab N et al., et al. Mult Scler. [Epub ahead of print] 2015

図 2. 抗 JCV 抗体指数で分けたナタリズマブ関連 PML の発症リスク

この報告ではナタリズマブ投与25ヶ月以降で、抗JCV抗体指数が1.5以上で PML発症リスクが高くなる。

PML Risk Estimates by Index Threshold in Anti-JCV Antibody-Positive Patients with No Prior IS Use

Anti-JCV Antibody Index	PML Risk Estimates per 1,000 Anti-JCV Antibody-Positive Patients by Natalizumab Treatment Duration, No Prior IS Use		
	1-24 Months (99% CI)	25-48 Months (99% CI)	49-72 Months (99% CI)
≤0.9	0.1 (0-0.15)	0.3 (0-1.28)	0.4 (0-1.25)
≤1.1	0.1 (0-0.23)	0.7 (0-1.85)	0.7 (0-1.98)
≤1.3	0.1 (0-0.28)	1.0 (0-2.38)	1.2 (0-2.56)
≤1.5	0.1 (0-0.30)	1.2 (0.20-2.61)	1.3 (0.24-2.78)
>1.5	1.0 (0.84-1.07)	8.1 (7.06-8.98)	8.5 (7.41-9.46)
No index <sup>a</sup>	0.6 (0.42-0.88)	5.2 (4.28-6.19)	5.4 (4.03-7.14)

PML risk estimates across anti-JCV antibody index thresholds were calculated based on the PML risk stratification algorithm (from September 2012) and predicted probabilities shown in Table 1 for the anti-JCV antibody-positive population at or below respective index thresholds from 0.9 to 1.5. For index thresholds at or below 0.7, PML patient numbers were insufficient to allow for calculation of risk estimates.  
<sup>a</sup>Based on existing PML risk stratification algorithm using September 2012 data for the anti-JCV antibody positive group with no prior IS use.  
 CI = confidence interval; IS = immunosuppressant; JCV = JC virus; PML = progressive multifocal leukoencephalopathy.

T Plavina et al, Ann Neurol 2014;76:802-812

図 3. ナタリズマブ関連 asymptomatic PML の頭部 MRI

**Logistic Regression Analysis (Asymptomatic NTZ PML as Outcome)**

Analysis and Parameter	Estimated Coefficient	P Value	Odds Ratio
<b>Univariate analysis (n = 51)</b>			
Ill-defined borders*	3.40	.00010	29.9 (5.4, 164.9)
U fiber involvement	3.21	.00004	24.7 (5.3, 114.1)
T1-weighted hypointensity	1.95	.00375	7.0 (1.9, 26.1)
DW hyperintensity	4.20	.00001	66.5 (10.9, 404.2)
Cortical involvement	1.58	.20874	4.9 (0.4, 57.6)
<b>Multivariate analysis (n = 51)</b>			
DW hyperintensity	3.51	<.0001	33.7 (4.9, 229.7)
U fiber involvement	2.16	.03050	8.7 (1.2, 61.4)

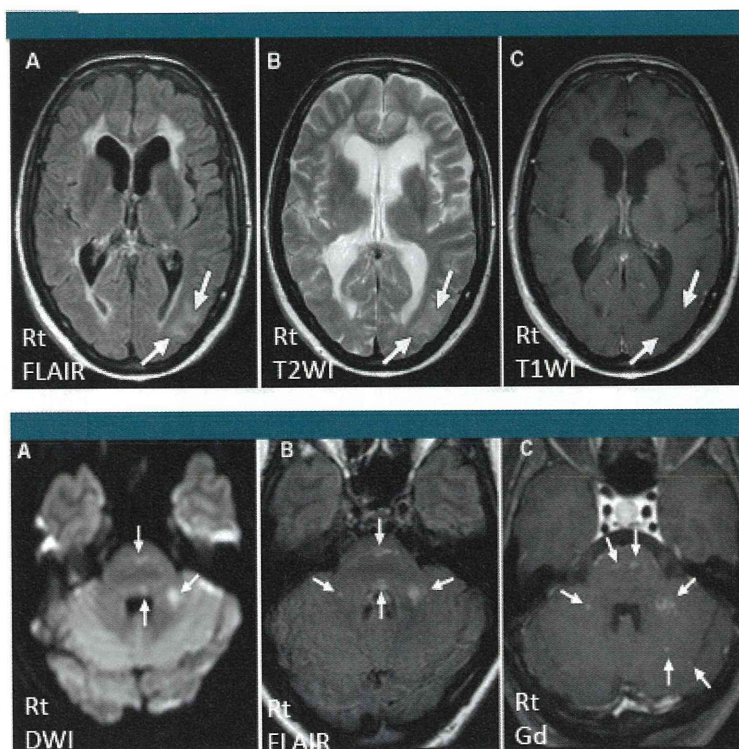
Note —Data in parentheses are 95% CIs. The likelihood ratio test was used to provide the most parsimonious multivariate model to assess which features were significant independent predictors of NTZ PML.  
 \* Ill-defined borders toward white matter contrasting with sharp lesional borders toward gray matter.

Hodel J et al., et al. Radiology. [Epub ahead of print] 2015

ナタリズマブ関連 asymptomatic PML の頭部 MRI で、より特徴的な所見として

- 拡散強調画像での高信号
  - U-fiber への浸潤
- が強調されている。

図 4. ナタリズマブ関連 asymptomatic PML の頭部 MRI



Hodel J et al., et al. Radiology. [Epub ahead of print] 2015



図 5. ナタリズマブ関連 early PML-IRIS の頭部 MRI の特徴

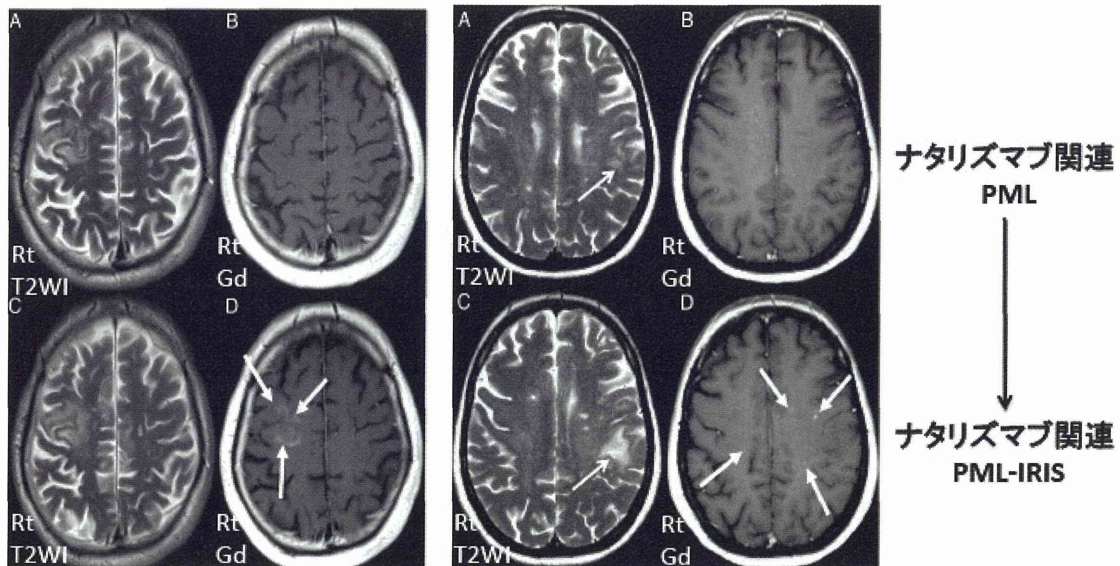
Imaging characteristics of early PML-IRIS	
	Number of patients (%)
Mass effect	10 (38.5)*
Signs of oedema	7 (26.9)*
Perivascular T2 lesions	9 (34.6)*
Contrast-enhancing lesions	24 (92.3)*
<i>Localisation of contrast enhancement</i>	
In the centre of PML lesions	4 (16.7)†
In the border of PML lesions	23 (95.8)†
Outside of PML lesions‡	3 (12.5)†
Punctuate perivascular enhancement§	8 (33.3)†
<i>Pattern of contrast enhancement¶</i>	
Punctate	11 (45.8)†
Homogeneous	0 (0)†
Patchy	17 (70.8)†
Signs of meningeal inflammation	0 (0)*

造影剤による増強効果 : 92.3%  
 PML病変境界 : 95.8%  
 血管周囲 : 33.3%  
 斑点状 : 45.8%  
 斑状 : 70.8%

Mass effect : 38.5%  
 腫脹 : 26.9%

Wattjes MP et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry. [Epub ahead of print] 2015.

図 6. ナタリズマブ関連 PML-IRIS の頭部 MRI



Wattjes MP et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry. [Epub ahead of print] 2015.

図 7. 2015 年メフロキン投与症例報告

<p>Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with intravenous immunoglobulin in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod after discontinuation of natalizumab</p> <p>Z. Carlic<sup>1,2</sup>, C. Cappelen-Smith<sup>1,3</sup>, S.J. Hodgkinson<sup>1,4</sup>, A. McDougall<sup>1,5</sup>, R. Cuganesan<sup>1</sup>, B.J. Brew<sup>1</sup></p>	<p>非HIV-PML (NAT-PML) 改善あり。 J Clin Neurosci.22:598-600, 2015.</p>
<p>特発性 CD4+ リンパ球減少症の関連が示唆された小脳・脳幹型進行性多巣性白質脳症の 1 例</p> <p>伊崎 祥子<sup>1)</sup> 田中 覚<sup>1)</sup> 田島 孝士<sup>1)</sup> 中道 一生<sup>2)</sup> 西條 政幸<sup>2)</sup> 野村 恭一<sup>1)*</sup></p>	<p>非HIV-PML (CD4+減少症) 改善あり。 臨床神経. 55:345-348, 2015.</p>
<p>Development of Primary Central Nervous System Lymphoma Associated with Human Immunodeficiency Virus and JC Virus Infection</p> <p>Toru Kawakami,<sup>1)</sup> Kaoko Sakai,<sup>2)</sup> Yuto Mimura,<sup>3)</sup> Yasushi Senoo,<sup>4)</sup> Yukio Hirabayashi,<sup>1)</sup> Hiideyuki Nakazawa,<sup>5)</sup> Hiroshi Koshihara,<sup>6)</sup> Kenyu Oguchi,<sup>6)</sup> Yo-ichi Takei,<sup>6)</sup> Shinji Ohara,<sup>6)</sup> Nobuaki Watanabe,<sup>4)</sup> Kou Nakazawa,<sup>6)</sup> Kiyomitsu Oyanagi,<sup>6)</sup> and Kiyoshi Kitano<sup>1)</sup></p>	<p>HIV-PML? PCNSL 効果なし。 J Clin Exp Hematop.54:211-217, 2014.</p>
<p>Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Patients with a Hematological Malignancy: Review of Therapeutic Options</p> <p>Kalisch A.<sup>1)</sup> Wilhelm M.<sup>2)</sup> Erbouth F.<sup>3)</sup> Birkmann J.<sup>4)</sup></p>	<p>非HIV-PML (2例) 効果なし。 Chemotherapy.60:47-53, 2014.</p>

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）  
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

## 国立感染症研究所感染病理部における PML の病理組織検体の解析

研究分担者：鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部
研究協力者：高橋健太	国立感染症研究所感染病理部
研究協力者：佐藤由子	国立感染症研究所感染病理部
研究協力者：片野晴隆	国立感染症研究所感染病理部
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：長谷川秀樹	国立感染症研究所感染病理部

**研究要旨** 進行性多巣性白質脳症(PML)の確定診断(definite PML)のためには、生検脳あるいは剖検脳からの組織の病理学的検索が必要である。国立感染症研究所感染病理部では、全国の大学および医療機関から依頼される PML の病理組織検体の検査を行っている。解析では HE 染色と免疫組織化学による形態学的検索に加え JC ウイルス(JCV)ゲノムの遺伝子検索を併用して確度の高い病理組織診断を行い、平成 3 年から平成 27 年 12 月現在までに 45 例の PML の診断を確定した。PML 確定症例の年齢は平均 55.4 歳で、基礎疾患では後天性免疫不全症候群と血液系悪性腫瘍がそれぞれ 29%の症例に認められ、続いて自己免疫疾患 16%に見られた。なお、脳の組織学的検索にて PML と診断確定された症例の中には、脳組織採取前の脳脊髄液からの検索において、JCV ゲノムが検出限界以下であったものも含まれていた。

### A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症(PML)は脳のオリゴデンドロサイトに JC ウイルス(JCV)が溶解感染し、その結果、脱髄が起きて発症する疾患である。PML の確定診断(definite PML)のためには、生検脳あるいは剖検脳からの組織の病理学的検索が必要である。

国立感染症研究所感染病理部では、全国の大学および医療機関から依頼される PML の病理組織検体の解析をしており、HE 染色と免疫組織化学による形態学的検索に加え JC ウイルス(JCV)ゲノムの遺伝子検索を併用して確度の高い病理組織診断を行っている。本研究では、国立感染症研究所感染病理部において PML 症例の病理学的解析を行うとともに、現在までに診断を確定した PML 症例についてレビューを行い、患者背景情報と病理組織診断を照合することにより、日本における PML の病理の実態を明らかにすることを目的とし、「PML の診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学臨床調査」として情報を共有する。

### B. 研究方法

材料は、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 27 年 12 月までの全 69 例。FFPE 検体の未染標本から HE 染色、特殊染色にて形態学的解析を行い、免疫組織化学にて JCV タンパク質の発現を確認した。また FFPE 切片あるいは脳凍結検体より核酸を抽出して、JCV ゲノムについてリアルタイム PCR にてコピー数の定量を行った。

#### (倫理面への配慮)

国立感染症研究所感染病理部の病理学的検査業務では、検体を国立感染症研究所に検査のために送付すること、検査の余剰検体は匿名検体として他の研究で使用することがあることも含めて、依頼機関において、国立感染症研究所感染病理部の書類もしくは依頼機関における同様の文章による説明と同意を得た上で行

われており、本研究は進行性多巣性白質脳症の病理学的検査の目的で送付された検体の一部を用いて、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下で実施された。

### C. 研究結果

全69症例中、45例でPMLの診断確定となった。なお平成27年は11例の検索依頼があり、9例でPMLと確定診断された。全確定例45例のうち生検例は27例(60%)、剖検例は18例(40%)であり、男女比は5:2、年齢は平均55.4歳であった。基礎疾患では後天性免疫不全症候群と血液系悪性腫瘍がそれぞれ13例(29%)、自己免疫疾患7例(16%)、先天性免疫不全3例(7%)、臓器移植後2例(4%)が続いた。なお、明らかな基礎疾患を有しない症例も見られた。また、脳の組織学的検索にてPMLと診断確定された症例の中には、脳組織採取前の脳脊髄液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。

### D. 考察

国立感染症研究所感染病理部で病理学的に診断確定された 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、脳組織採取前の脳脊髄液検索において JCV ゲノムが検出感度以下であった症例も認められたが、脳脊髄液の採取時期や病変部位との関係、脳脊髄液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ること等の要素が関与する可能性が考えられた。

### E. 結論

国立感染症研究所感染病理部では形態学的検索と遺伝子検索を併用し、PML 確定診断のための脳組織検体からの病理学的解析を継続しており、現在までに 45 例の診断確定となっている。今後も確度の高い病理学的解析を継続し、「PML の診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学臨床調査」として情報を共有していく

ことが重要である。

### [参考文献]

1) 高橋健太, 鈴木忠樹, 中島典子, 飛梅 実, 佐藤由子, 片野晴隆, 長谷川秀樹. 脳炎・脳症の病理. *Neuroinfection* 19:32-39, 2014.

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

1) 高橋健太, 鈴木忠樹, 佐藤由子, 片野晴隆, 長谷川秀樹. 進行性多巣性白質脳症の組織検体における免疫組織化学とウイルス核酸定量による病勢の検討. 第 20 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 長野, 10.22-23, 2015.

2) 北崎佑樹, 池ヶ谷諭史, 北井隆平, 高橋健太. 脳生検にて確定診断に至った HIV 陽性の進行性多巣性白質脳症の 1 例. 第 20 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 長野, 10.22-23, 2015.

3) 三浦義治, 中道一生, 岸田修二, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 三條伸夫, 阿江竜介, 澤 洋文, 奴久妻聡一, 原由紀子, 雪竹基弘, 濱口 毅, 水澤英洋, 山田正仁. 本邦発症の進行性多巣性白質脳症患者サーベイランスの現状と課題 - 厚労科研 PML 研究班 PML サーベイランス報告 -. 第 20 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 長野, 10.22-23, 2015.

### 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

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）  
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

## 進行性多巣性白質脳症の病理診断と鑑別疾患

### ～脳生検における病理診断の現状と問題点～

研究分担者：原由紀子 東京医科大学 医師・学生・研究者支援センター/人体病理学分野

**研究要旨** 進行性多巣性白質脳症(PML)は、宿主の免疫低下に伴い JC ウイルスが再活性化しておきる脱髄脳症である。臨床的に免疫低下の原因が不明瞭で、画像上 PML が疑われ、髄液 PCR でウイルス DNA が検出できなかった場合、脳生検を施行する場合がある。しかし、限られた脳生検組織に、病理診断の指標となる典型的な核内ウイルス封入体を有する細胞が含まれていない症例では、確定診断が困難となる。また、通常の症例では炎症細胞浸潤に乏しいが、ウイルス再活性化をもたらす免疫不全の原因が多様化し、最近では種々の程度で宿主免疫応答、即ち炎症細胞浸潤を伴う症例に出会うようになった。今後の病理診断では、PML の確定のみならず、病勢の評価や、治療方針の決定、予後評価などにも貢献できる情報の提供が望まれる。

#### A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)の脳生検における病理診断の現状と問題点を把握し、PML の早期診断や予後評価となる診断基準の設定を試みる。

#### B. 研究方法

肝臓癌を背景に白質病変を呈し、脳生検となった症例で、JC ウイルス感染細胞の有無と、炎症細胞浸潤を評価した。脳組織は、HE 染色の他、各種特殊染色、免疫組織化学、PCR などで解析した。尚、本例は横浜市立大学からのコンサルテーション症例である。

#### （倫理面への配慮）

本研究により研究対象者に不利益は生じない。

#### C. 研究結果

**病理所見：**【HE 染色】断片状に採取された脳組織では、小型の脱髄斑が少数、散在性に含まれていた。同部位には、リンパ球、組織球、反応性の astroglia などが多数出現していたが、典型的な JC ウイルス封入体を有する細胞は乏しかった。

【免疫組織化学】抗 JC ウイルス抗体を用いた免疫組織化学で、JC ウイルス陽性が疑われる細

胞は、僅か 5-6 個であった。血管周囲を中心に、CD3 陽性の T 細胞が浸潤し、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>のバランスに大きな崩れはなかった。CD20 陽性細胞は、少数、血管周囲に認められた。

【JC ウイルス遺伝子検索】脳組織から DNA を抽出し、PCR で JC ウイルス遺伝子を検索した結果、JC ウイルス陽性であった。

【その後の臨床経過】肝機能低下の為、メフロキン治療は行われなかったが、白質病変はその後無治療で縮小した。肝臓癌が進行して死亡となったが、病理解剖は行われなかった。

#### D. 考察

病理組織学に、典型的なJCウイルス封入体を有するグリア細胞が認められない場合でも、PMLの初期病変である場合がある。特に、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>のバランスが保たれたT細胞浸潤を伴う場合には、宿主の免疫応答が保たれたPML症例の場合があり、今後、症例数を重ねて検討する必要があると考えられた。

#### E. 結論

近年、早期診断・早期治療で完治が期待できるPML症例が見られるようになった。脳生検検体の病理診断では、PMLの確定のみならず、病勢や予後の評価ができる病理診断基準の想定が望まれる。

[参考文献]

1) Richardson EP Jr., Johnson PC. Atypical progressive multifocal leukoencephalopathy with plasma-cell infiltrates. *Acta Neuropathol Suppl* 6:247-250, 1975.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 宍戸-原由紀子、内原俊記、三條伸夫：炎症反応を伴った進行性多巣性白質脳症 -免疫不全の原因の多様性と病理所見-. *Brain Nerve*, in press.

2) Shishido-Hara Y. Progressive multifocal leukoencephalopathy: Dot-shaped inclusions and virus-host interactions. *Neuropathology* 35:487-496, 2015.

3) Sanjo N, Kina S, Shishido-Hara Y, Nose Y, Ishibashi S, Fukuda T, Maehara K, Eishi Y, Mizusawa H, Yokota T. A case of progressive

multifocal leukoencephalopathy with balanced CD4/CD8 T-cell infiltration and good response to mefloquine treatment. *Intern Med*, in press.

2. 学会発表

なし

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

\*本研究は、「診断基準の策定・改訂」、「重症度分類の策定・改訂」、「診療ガイドラインの策定・改訂」と関連しています。

### [Ⅲ] 研究成果

## 硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病における 頭部MRI拡散強調画像の検討

研究代表者: 金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学) 山田正仁

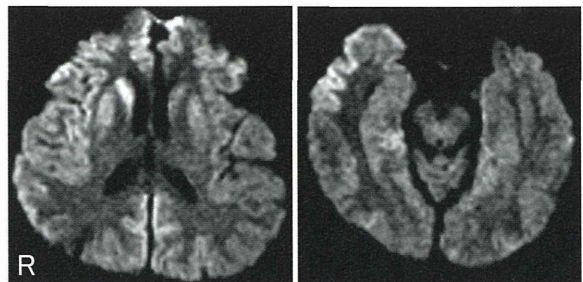
表 1. 検討した4症例のプロファイル

症例	性別	発症時 年齢	移植時 年齢	移植から発症まで の期間(年)	診断の確実度	タイプ分類
1	男	37	18	18	確実	非プラーク型
2	女	33	11	22	ほぼ確実	非プラーク型
3	男	61	36	25	ほぼ確実	非プラーク型
4	男	44	20	24	ほぼ確実	非プラーク型

表 2. 移植部位と拡散強調画像(DWI)高信号部位の関連

症例	移植部位	DWI 高信号部位				
		前頭葉	側頭葉	頭頂葉	後頭葉	基底核
1	右前頭部	両側	右	-	両側	両側
2	右前頭頭頂部	両側	右	両側	-	両側
3	後頭部	-	右	右	両側	-
4	右側頭後頭部	両側	両側	両側	両側	両側

- 症例1のDWI画像呈示
- 移植部位: 右前頭部
- 原因疾患: 頭部外傷
- 発症後2ヶ月後のDWI画像にて、  
右側優位の両側前頭葉、後頭葉、  
大脳基底核、右側頭葉に高信号を認める



### 解 説

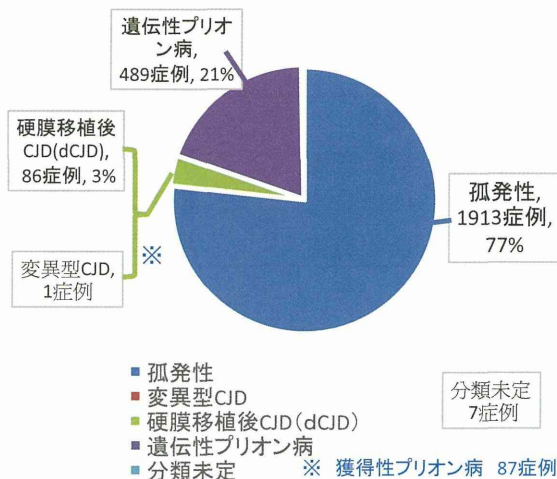
1. 非プラーク型の硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病において、硬膜移植部位と発症時のDWI高信号の領域には関連があることが示唆される。
2. プラーク型の症例も含めたより多数例での検討が必要である。
3. SPECTやPETといった機能画像での評価も重要である。



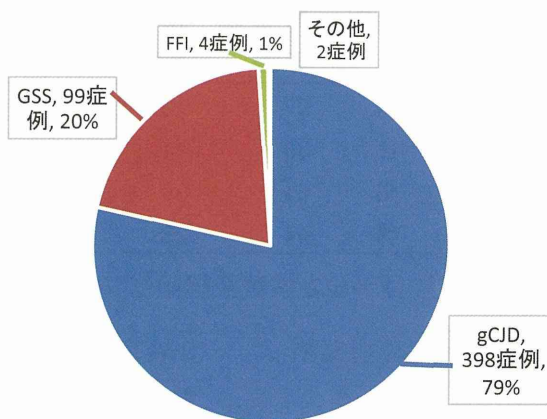
## わが国のプリオン病のサーベイランス結果(～2015年9月)

研究分担者: 国立精神・神経医療研究センター病院 水澤英洋

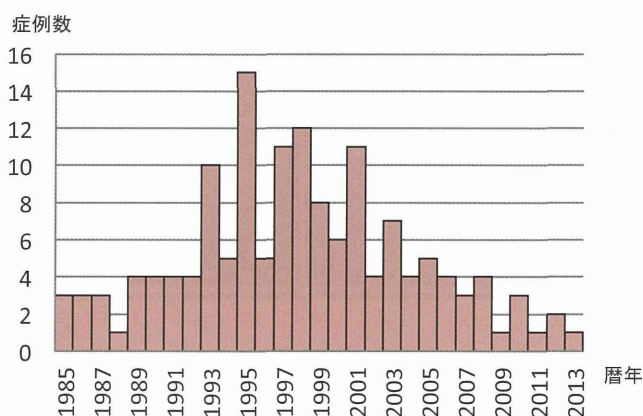
1 わが国における2499例のプリオン病症例の分類



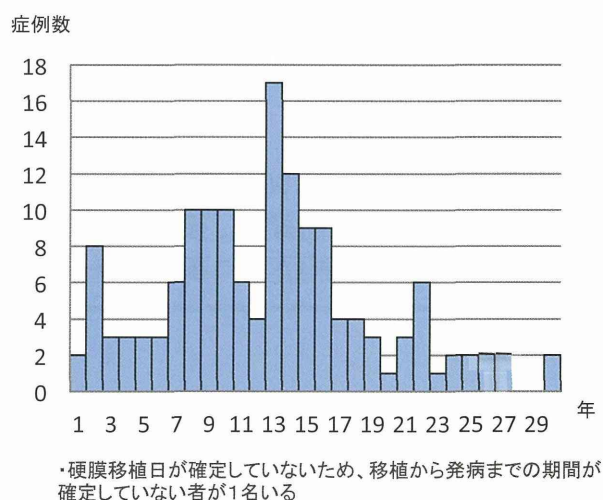
2 遺伝性プリオン病の分類



3 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病患者 149人の発病年の分布



4 硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病 148人の移植から発病までの期間の分布



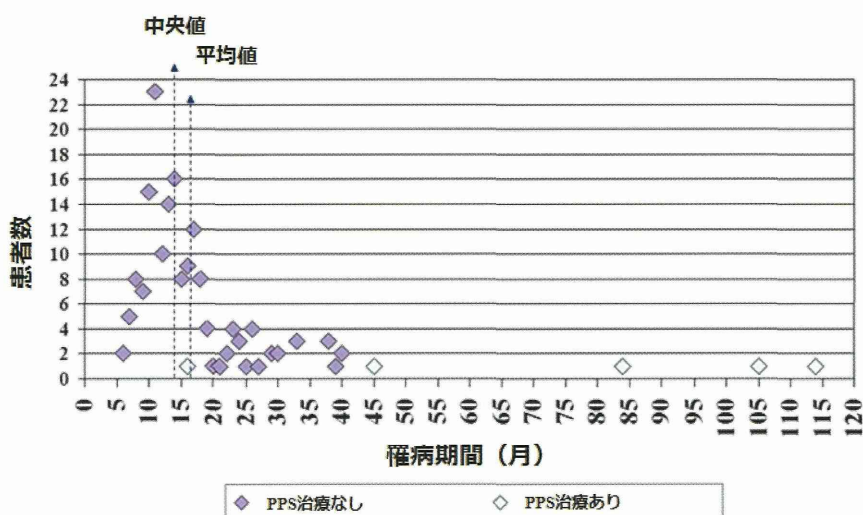
### 解説

1. CJDサーベイランス委員会は、平成27年9月15日までに合計2488例のプリオン病を同定した。病型別にみると孤発性CJDが1913例(76.8%)、遺伝性プリオン病が489例(21.0%)、硬膜移植後CJDが86例3.4例、変異型1例(0.04%)であった。
2. 遺伝性プリオン病の変異別頻度は、V180I、P102L、E200K、M232R、他の順であった。
3. 硬膜移植後CJDの発生は減少傾向にある。硬膜移植後から、発症までの年数の最長は30年であった。

## 診療ガイドライン「プリオン病の治療」に関する情報収集

研究分担者: 東北大学医学系研究科 堂浦克美

### 変異型CJD患者におけるペントサンポリサルフェート (PPS) 脳室内投与に関する最新情報



(Newman PK, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014;85:921-4の Figure 1を改変)

**結果:** 変異型CJD患者では、PPS脳室内投与の効果により生存期間が延長した可能性がある

### 解説

1. ペントサンポリサルフェート脳室内投与を受けた英国の変異型CJD患者の罹病期間に関するデータが公開された (Newman PK, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014;85:921-4)。
2. 治療を受けた5人の患者の中で、4人の罹病期間は治療を受けなかった全ての患者よりも明らかに延長していた。
3. 生存期間の延長はPPS脳室内投与による効果である可能性がある。

## ヒトプリオン病におけるH-FABP髄液検査の標準化とB-FABPの動態

研究分担者: 広島大学大学院生物圏科学研究科 堀内浩幸

anti-B-FABP mouse mAb (ATGen; AT1D1)      anti-B-FABP rabbit mAb (GeneTex; EPR4000)

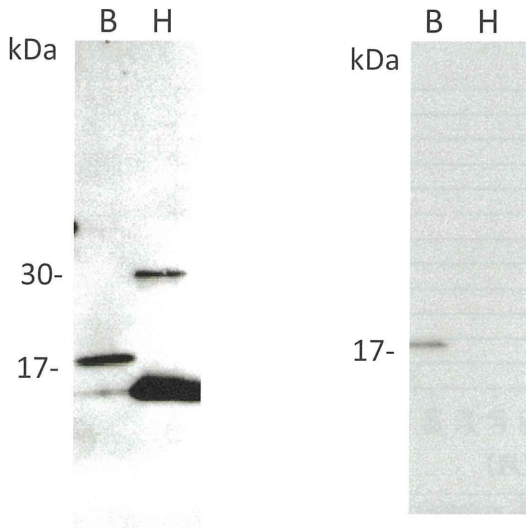


図1. 市販抗体のWB解析による評価

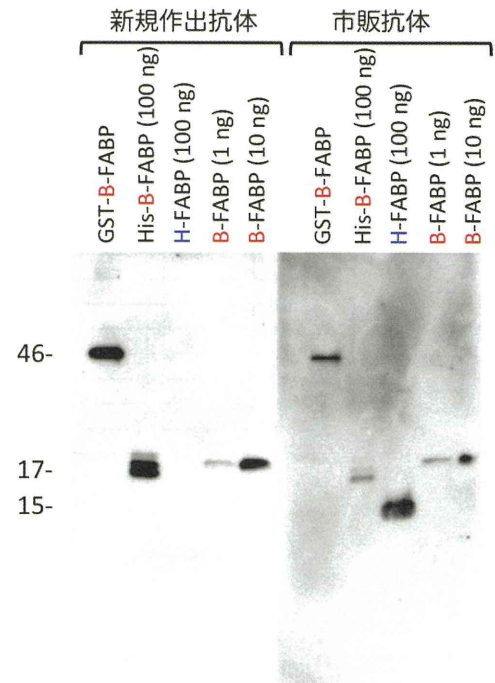


図2. 市販抗体（マウスmAb）と新規作出抗体の比較

### 解説

図1. 市販のマウス及びウサギモノクローナル抗体(mAb)を用いてウエスタンブロッティング(WB)解析を行い、その有用性を試験した。その結果、マウスmAbはH-FABPと交差反応を示し、ウサギmAbはH-FABPと交差しないものの感度が低く、ELISAに使用できないことがわかった。

図2. B-FABPに対する新規作出抗体と市販のマウスmAbをウエスタンブロッティング解析で比較した。その結果、作出した新規抗B-FABP mAbは、H-FABPと交差せず、また市販のマウスmAbよりも高感度であることがわかった。

今後は作出した抗体を用いて、CJD試料におけるB-FABPの定量を行なう予定である。

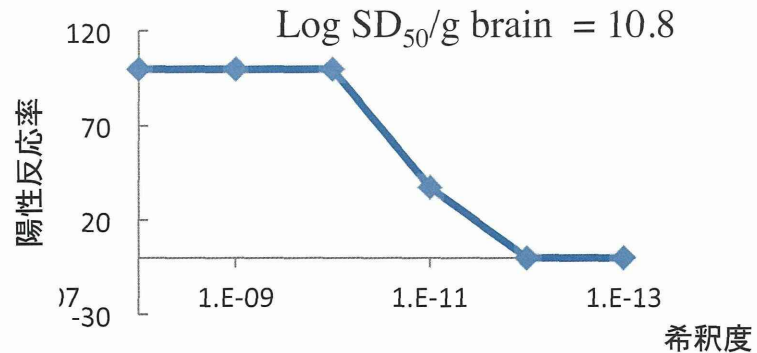
本研究は佐藤克也・西田教行(長崎大学)との共同研究成果である。

## ヒトプリオン活性の定量評価

研究分担者：長崎大学医歯薬総合研究科感染分子解析学 西田教行

以下のプリオン病患者剖検脳を $10^{-6}$ ～ $10^{-12}$ まで段階希釈し、各希釈濃度でのRT-QUIC陽性反応率(n=4)を求め(右図)、50%陽性濃度SD<sub>50</sub>を求めた。下表にまとめたlogSD<sub>50</sub>は3セットの実験の平均値を示している。動物実験において算出される50%致死量LD<sub>50</sub>に相当すると考えられる。

Takatsuki et al. PLoS One 2015.



Patient number	Sex	Age at death (years)	Type	PrP <sup>Sc</sup> typing	Log SD <sub>50</sub> /g (Mean ±SD)
1	M	64	sporadic	MM1	10.64 ± 0.40
2	M	70	sporadic	MM1	10.17 ± 0.51
3	M	73	sporadic	MM1	10.15 ± 0.32
4	F	75	sporadic	MM1	9.96 ± 0.44
5	F	64	sporadic	MM1	9.88 ± 0.25
6	M	74	sporadic	MM1	9.88 ± 0.54
7	M	69	sporadic	MV2	9.88 ± 0.18
8	M	35	sporadic	MM2-C	9.92 ± 0.38
9	M	67	sporadic	MM2-T	8.79 ± 0.19
10	F	43	genetic	GSS	9.96 ± 0.44

### 解説

1. ヒトプリオン患者脳内のシード活性をエンドポイント・クイック法で評価した。
2. 孤発性CJD(MM1型)では6症例中3例で $10^{10}$ の10乗/gを超えていた。
3. ヒトプリオンの活性を直接定量評価でき、Tgマウスなどを用いたバイオアッセイよりもはるかに高い感度を有することがわかった。
4. 洗浄、不活化の評価などへ応用可能と思われる。