

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 PML 患者に対する新規サーベイランスシステムの確立

研究分担者：三浦義治 東京都立駒込病院脳神経内科
 研究協力者：石橋賢士 東京都立駒込病院脳神経内科
 研究協力者：岸田修二 初石病院神経内科

研究要旨 従来の国立感染症研究所からの髄液 JCVPCR 検査依頼時調査、駒込病院内 PML 情報センター相談時の調査に加えて、平成 28 年 1 月より PML サーベイランス委員会による新規症例登録システムを開始し、より有効な情報収集が可能となった。平成 28 年 2 月には駒込病院 PML サーベイランス委員会事務局と国立感染症研究所間のより迅速かつ有効な情報交換システムが確立し、また個人情報の情報交換がより安全かつ迅速である駒込病院内サーバファイル転送システム（SmoothFile5）の利用が可能となった。平成 28 年 6 月には第 1 回 PML サーベイランス委員会会議、12 月には第 2 回 PML サーベイランス委員会会議を開催して症例検討を行い、近年話題となっている多発性硬化症を基礎疾患としたフィンゴリモド使用後 PML の国内発症事例 3 例が登録された。しかし本サーベイランスシステムでも新たな課題があり、検討しながら改善してゆく必要があると考えられた。また新規 PET 検査を用いて PML 病態の評価をしえた症例情報も収集され、治療開始後の免疫再構築症候群（IRIS）合併の評価において有用なツールとなる可能性があると考えられた。

A. 研究目的

本研究の目的は、従来の PML 調査システムを改善し、新規サーベイランスシステムを構築して 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

1. 従来の国立感染症研究所からの髄液 JCVPCR 検査依頼時調査、駒込病院内 PML 情報センター相談時の調査からの臨床調査票調査を行った。
2. 平成 27 年 12 月に開催した PML サーベイランス検討委員会の検討結果を踏まえて、平成 28 年 1 月より新規 PML サーベイランス登録システムを開始した。このシステムは複数施設にサーベイランス委員を配置し、PML 症例発症施設からの臨床調査票を使用して事務局を中心に症例登録して情報収集を行う登録システムである。さらに平成 28 年 2 月に PML サーベイランス小委員会会議を開催し、駒込病院 PML サーベイランス委員会事務局と国立感染症研究所間のより迅速かつ有効な情報交換システムが確立し、今年度のサーベイランスを継続した。また、郵送による症例情報の収集に加えて、高

セキュリティかつ迅速である駒込病院内 LAN サーバファイル転送システム（SmoothFile5）の利用が可能となり、利用した。

（倫理面への配慮）

PML サーベイランス委員会事務局から登録専用の同意承諾書を診療担当医に送付し、患者とその家族に対して説明頂いて同意を得たのち、担当医が同意書へ記入して事務局に提出頂くシステムとした。患者情報は性別と年齢を記載頂き、診療施設のカルテ番号は含まず、連結匿名化され、倫理面での配慮がなされている。また、都立駒込病院（サーベイランス事務局）の単施設研究とし、他施設のサーベイランス委員が協力する形とする。以上を駒込病院倫理委員会にて審査し、承認を得た。

C. 研究結果

結果 1. 従来の国立感染症研究所からの検査依頼時調査、駒込病院内 PML 情報センター相談時の調査からの臨床調査票は総計 75 症例の情報が集積された。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 感染症の順

であった。

結果2. 平成28年6月26日に第1回PMLサーベイランス委員会会議を駒込病院にて開催し、近年話題となっている多発性硬化症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2例の症例検討を行った。いずれもProbable PMLの診断であり、引き続き経過追跡と検査に関する検討が必要であるものの、関連学会への周知と主治医からPMDAへの副作用報告の確認が重要であった。

結果3. 平成28年12月10日に第2回PMLサーベイランス委員会会議を駒込病院にて開催した。多発性硬化症に対する薬剤に関連した進行性多巣性白質脳症と診断された症例や疑われる症例が増加してきていることが報告された。25のPML疑い症例の検討を行い、サーベイランスの問題点の検討を行った。また本年の診断基準の改訂に伴い、新しい診断基準を用いて診断し、これを踏まえて次回以降症例の審議をすることとした。

結果4. 新規PMLサーベイランス登録システムにて93症例の情報収集が行われ、(年齢: 60.1 ± 17.1)、44件の主治医承諾書取得、44件の調査票取得、40件の脳MRI画像CD取得がなされた。新規PML症例登録の多く(78%)は国立感染症研究所中道先生経由の情報であり、また患者家族からの相談もやや増加してきていた。またこの中にフィンゴリモド使用後に発症したPML3例が含まれていた。一方で新規PET検査(11C-4DSTと11C-CB184)を用いてPML病態の評価をしえた症例が含まれていた。

D. 考察

新規サーベイランスシステムでは、従来のシステムの問題点であった疑い possible PML 以下の疑い症例の情報収集が可能となり、髄液 PCR 検査陰性かつ病理組織診断にて definite PML と診断された症例情報も収集可能となり、より漏れの少ない効率的サーベイランスが可能となった。しかし製薬企業経由の匿名発症情報が重要である多発性硬化症再発予防薬使用に伴う PML の症例情報に関しては、製薬企業からの情報との照合に難渋した。今後「企業と主治医の面談日」の確認が重要になると考えられた。また症例登録に際して各診療主治医施設にお

ける倫理審査も厳しく、時間もかかるようになってきており、また今後個人情報保護法や郵便法などの改訂を踏まえた個人情報の取り扱いが重要であると考えられた。

今後調査票の改訂を行いながら登録後の調査票、画像、病理データをチームで共有し、対応を行ってゆく案が出され、より効率的サーベイランスを目指すこととした。

E. 結論

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。しかし本サーベイランスシステムでも問題点があり、引き続き検討ながら改善してゆく。また新規 PET 検査を用いて PML 病態の評価をしえた症例が登録され、今後の IRIS 合併の評価において有用なツールとなってくる可能性があると考えられた。

[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

日本国内で多発性硬化症の再発予防薬であるフィンゴリモド使用患者において3例、ナタリズマブ使用患者で1例のPML発症があった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 石橋賢士, 三浦義治, 松村 謙, 金政祐介, 中道一生, 西條政幸, 豊原 潤, 石井 賢. PET imaging of 18F-FDG, 11C-methionine, 11C-flumazenil, and 11C-4DST in progressive multifocal leukoencephalopathy: a case report *Internal Medicine*, in press.
- 2) 三浦義治. 進行性多巣性白質脳症. JMEDI 治療便 2016, 日本医事新報社, 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, 高橋健太, 鈴木忠樹, 三條伸夫, 阿江竜介, 澤 洋文, 奴久妻総一, 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に対する塩酸メフロキン治療の有効性に関する検討. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, 5.18-21, 2016.
- 2) 三浦義治, 岸田修二, 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. PML の診断と治療. 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 金沢, 10.21-22, 2016.
- 3) 三浦義治, 岸田修二, 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, 奴久妻聡一, 原 由紀子, 雪竹基弘, 濱口 毅, 水澤英洋, 山田正仁. 本邦発症進行

性多巣性白質脳症患者に対する塩酸メフロキン治療の多数例における有効性の解析. 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 金沢, 10.21-22, 2016.

- 4) 三浦義治. HAND における臨床神経病態. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 鹿児島, 11.24-26, 2016.

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