

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 ～初期病変の病理像、コンサルテーション症例の比較から～

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** 近年、免疫抑制剤の使用に伴う進行性多巣性白質脳症(PML)の発症が問題になっている。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が、薬剤関連PMLの場合は、早期発見されることが多い。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、初期病変においては、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形成されていない場合も少なくないことが明らかになってきた。炎症細胞浸潤を伴う場合もある。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PML病理所見も多様化してきた。PMLは早期発見・早期治療で良好な予後を示す症例があることも報告されていることから、脳生検においても初期病変を確実に診断することが要求される。

### 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

脳生検となったコンサルテーション症例4例を比較し、病理所見の特徴とJCウイルス量を比較・検討した。病理学的解析には、HE染色の他、各種特殊染色、免疫組織化学などをおこなった。ウイルス量は、生検脳からDNAを抽出しPCRで定量した。

#### (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】** 何れの症例においても、断片状に採取された脳組織が採取されていた。小型の脱髄斑が少数、散在性に確認できる症例もあったが、病変が不明瞭な症例もあった。リンパ球、組織球、反応性のastrogliaなどが種々の割合で出現していた。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症例もあったが、陽性細胞数が乏しく、確定が困難であった。ウイルス量が少なく、免疫組織化学では検出感度以下の症例もふくまれた。

**【In situ hybridization】** JCV DNAをin situ hybridizationで検出すると、何れの症例でも5個以上の陽性細胞を得ることができた。

**【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。ウイルス量は1細胞あたり、100 copy前後と極めて少量であった。

### D. 考察

免疫組織化学で、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。In situ hybridizationでは、免疫組織化学と比較して感度よくウイルス感染細胞を検出できる。

### E. 結論

PML初期病変においては、ウイルス量が少なく、免疫組織化学で検出感度以下の場合がある。感度よくウイルス感染細胞を検出し、初期病変を正確に診断することが必要である。

## [参考文献]

- 1) Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, Davis L, Koranik IJ, Sejvar JJ, Bartt R, Major EO, Nath A. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN neuroinfectious disease section. *Neurology* 80:1430-1438, 2013.
- 2) Shishido-Hara, Y. Progressive multifocal leukoencephalopathy in: Aminoff M.J. and Daroff R.B. (eds.) *Encyclopedia of the neurological sciences*, 2nd edition, vol. 3, Oxford: Academic Press. pp982-986, 2014.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

- 1) Sanjo N, Kina S, Shishido-Hara Y, Nose Y, Ishibashi S, Fukuda T, Maehara T, Eishi Y, Mizusawa H, Yokota T. Progressive multifocal leukoencephalopathy with balanced CD4/CD8 t-cell infiltration and good response to mefloquine treatment. *Intern Med* 55:1631-1635, 2016.
- 2) 宍戸-原 由紀子. 進行性多巣性白質脳症の病理 -JC ウイルス増殖と、宿主免疫応答のバランスを考える. *神経内科* 84:306-311, 2016.
- 3) 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* 68:479-488, 2016.

## 2. 学会発表

- 1) 宍戸-原 由紀子. 中枢神経ナタリツマブ PML: 進行性多巣性白質脳症の病理: 宿主免疫レベルと病理所見の多様性. 第 36 回日本画像医学会, 東京, 2.25-26, 2017.
- 2) 宍戸-原 由紀子. 進行性多巣性白質脳症における最近のトピックス. 多発性硬化症研究会, 松本, 2.21, 2017.
- 3) 宍戸-原 由紀子. 進行性多巣性白質脳症の診断・治療の新展開: 進行性多巣性白質脳症の分子病態と病理. 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 金沢, 10.21-22, 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