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　総合研究報告書

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：岸田修二　　初石病院

研究要旨　これまで国立感染症研究所での髄液JCVPCR検査陽性症例についての臨床情報を収集するという方法と、症例相談の中心である都立駒込病院内ＰＭＬ情報センターで多方面からの症例情報収集を行うという方法を併用して、日本国内発症のＰＭＬ症例の疫学調査を行い、75 例の症例情報が蓄積された。このシステムの問題点を改善するために、PML サーベイランス委員会を中心とした新規サーベイランスシステムの確立を試みた。平成 26 年 12 月のＰＭＬサーベイランス準備委員会で検討、平成 27 年 12 月のＰＭＬサーベイランス検討委員会で検討を加え、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た。次に平成 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。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、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。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 3 例が登録され、多発性硬化症を基礎疾患とする進行性多巣性白質脳症疑い症例が増加してきていることが判明した。

Ａ. 研究目的

本研究の目的は従来の PML 疫学調査システムの問題点に検討と改善を加えて、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での髄液 JCVPCR 検査陽性症例についての臨床情報を収集するという方法と、症例相談の中心である都立駒込病院内ＰＭＬ情報センターで多方面からの症例情報収集を行うという方法を併用して、日本国内発症のＰＭＬ症例の疫学調査を行ってきた。

このシステムの問題点を改善して新規サーベイランスシステムを確立するために、平成 26 年 12 月にＰＭＬサーベイランス準備委員会、平成 27 年 12 月にＰＭＬサーベイランス検討委員会を開催し、これを踏まえて平成 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、また高セキュリティかつ迅速である駒込病院院内 LAN サーバファイル転送システム（SmoothFile5）の利用できるようになった。

（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1．2010年6月より国立感染症研究所に髄液JCVPCR検査依頼があり、かつ陽性であった症例75例の症例情報が蓄積された。

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26年12月のPMLサーベイランス準備委員会で検討の結果、新たにサーベイランス委員を決定し、PMLサーベイランス委員会を組織することとなった。PMLサーベイランス委員会事務局を都立駒込病院におき、書類事務書類作業については、人員を配備して集中的に管理してゆく。このシステムでは従来の国立感染症研究所への髄液JCVPCR検体受付時の症例情報収集に加えて、駒込病院PML情報センターへの症例相談、指定難病登録申請、PML病理相談、学会抄録・論文よりの情報収集、剖検報告よりの情報収集も加えて、さらに疑い（possible）症例についてもPMLサーベイランス委員会を開催して検討し、登録してゆくこととなった。サーベイランス同意承諾書も髄液検査のみならず、MRI画像検査および病理検査も同意承諾いただけるものを作成する。新規生物学的製剤開発に伴う副作用としてのPMLに関する対応としては、製薬会社からの直接の症例情報提供は難しいため、製剤パンフレットの中に厚生労働科研PML研究班PMLサーベイランス委員会からのお願いという形の文書を作成してパンフレットに添付し、主治医からの連絡を待つ形とした。

結果3．平成27年度には都立駒込病院内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JCVPCR陰性症例も増加し、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JCVPCR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4.平成27年12月の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JCVPCR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った。

結果5．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6．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なった。

結果7．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。登録に際して各診療主治医施設の倫理審査も厳しく、時間もかかるようになってきており、また個人情報の取り扱いに対する対策も重要であった。また、このうち新規PET検査を用いて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 PML 症例登録の多く（78%）は国立感染症研究所髄液 PCR 検査担当の中道先生経由の情報であり、有効かつ迅速な情報収集が可能であった。また、基礎疾患が多発性硬化症である PML に関する症例情報も登録され、製薬企業経由の匿名発症情報との照合に難渋した。

E. 結論

PML サーベイランス準備委員会、PML サーベイランス検討委員会を行った後に 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、平成 28 年 1 月より有効な症例情報収集が可能となり、93 例の症例登録がなされた。多発性硬化症を基礎疾患とする PML 疑い症例が増加しており、引き続きシステムを検討ながら改善してゆく必要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で 3 例、ナタリズマブで 1 例の PML 発症があった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 三浦義治，水澤英洋．進行性多巣性白質脳症．*最新医学別冊新しい診断と治療の ABC* 82:182-191, 2014.

2) 三浦義治, 岸田修二. 進行性多巣性白質脳症の臨床. *神経内科* 84:296-304, 2016.

3) 三浦義治, 西條政幸. 医療の進歩と中枢神経遅発性感染症（PML）. *臨床とウイルス* 44:53-57, 2016.

4) 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，石井賢治. PET imaging of 18F-FDG, 11C-methionine, 11C-flumazenil, and 11C-4DST in progressive multifocal leukoencephalopathy: a case report. *Internal Medicine*, in press.

5) 三浦義治．進行性多巣性白質脳症．味澤　篤(編)長期療養時代の HIV 感染症/AIDS マニュアル，日本医事新報社，東京，pp209-214, 2014.

6) 三浦義治．進行性多巣性白質脳症．金澤一郎，永井良三（編）今日の診断指針第 7 版，医学書院，東京, pp703-706, 2014.

7) 三浦義治．進行性多巣性白質脳症．永井良三，鈴木則宏，荒木信夫，神田　隆，吉良潤一，塩川芳昭，西野一三，水澤英洋（編）神経内科研修ノート，診断と治療社，東京，pp360-363, 2015.

8) 三浦義治, 池内和彦. 進行性多巣性白質脳症, 臨床神経内科学改訂 6 版, 南山堂, 東京, pp303-305, 2016.

9) 三浦義治. 進行性多巣性白質脳症. JMEDJ 治療法便覧 2016～私の治療～, 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，山田正仁，水澤英洋．本邦における進行性多巣性白質脳症発症者の近年の傾向について一厚労省 PML 研究班報告，The features of recent PML patients in Japan. 第 55 回日本神経学会学術大会総会，福岡, 5.21-24, 2014.

2) 三浦義治，岸田修二，中道一生，西條政幸，雪竹基弘，水澤英洋，山田正仁．近年の日本国内発症進行性多巣性白質脳症患者の特徴について. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会，金沢, 9.4-5, 2014.

3) 三浦義治．PML のサーベイランス体制構築と臨床試験．SSPE･PML シンポジウム 2014，金沢，9.4-5, 2014.

4) 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.
5) 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, 濵口　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.
6) 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, 濵口　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.
7) 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, 濵口 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.
8) 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, 濵口　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.
9) 三浦義治. HAND における臨床神経病態. 第 30 回日本エイズ学会総会・学術集会, 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