

進行性多巣性白質脳症の病理診断と鑑別疾患

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 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) は、免疫能が低下した宿主において、潜伏・持続感染していた JC ウイルスが再活性化することにより起きる脱髄脳症である。1980年代は、後天性免疫不全症候群 (AIDS) の合併症として症例数が増加したが、近年では免疫抑制剤の使用に伴う PML 発症が問題となっている。特に、多発性硬化症の治療薬 natalizumab に伴う PML は深刻で、欧米では多数例の報告がある。脳生検が行われた場合、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検出されなければ、PML 確定は難しい。特に、薬剤関連 PML では神経症状を伴わない微小病変を MRI で検出する場合があります (asymptomatic PML)、病理学的にも初期病変である可能性が高い。さらに、通常の PML 症例では炎症細胞浸潤に乏しいが、最近では種々の程度で宿主免疫応答を伴う症例を見るようになった。今後は、PML 確定だけでなく、病変の進行度や予後評価を含めた病理診断が期待されている。

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

全国の施設からコンサルテーションを受けた脳生検検体 (8 例) において、HE 染色の他、各種特殊染色、免疫組織化学、in situ hybridization, PCR などで解析した。また、病理組織学的な特徴を、臨床経過が画像所見と比較して、予後評価を含む診断基準の作成を試みる。

(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】脳生検検体において、何れの症例でも断片状に採取された脳組織片が複数個採取されていた。小型の脱髄斑が少数、散在性に含まれる症例もあったが、病変が不明瞭なものもあった。病変部には、リンパ球、組織球、反応性の astroglia などが出現していたが、典型的な JC ウイルス封入体を有する細胞を検

出できない症例も多くあった。

【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、陽性が疑われる細胞が僅か 5-6 個の症例や、非特異的な反応のみが得られた症例などがあった。ウイルス量が低く、検出感度以下であったためと考えられる。また血管周囲を中心に、CD3 陽性の T 細胞が、CD4⁺/CD8⁺ のバランスを保って出現する症例や、炎症細胞浸潤に極めて乏しい症例などがあった。CD20 陽性細胞の浸潤は何れの症例でも乏しかったが、CD138 陽性細胞の浸潤は比較的頻繁に認められた。

【in situ hybridization (ISH)】ウイルス量が少なく、免疫組織化学で検出感度以下であっても、感度の高い ISH でウイルス陽性細胞を得ることができた。感染初期の細胞として矛盾のないドット状の核内シグナルが得られた場合、JC ウイルス感染細胞と確定した。

【Polymerase chain reaction (PCR)】脳組織から DNA を抽出し、定量 PCR で JC ウイルス遺伝子を検索した。脳から定量されたウイルス量は、何れの症例でも微量であった。ウイルス量は、免疫組織化学や ISH の検出感度とよく関連していた。

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。ウイルス量が少なく、免疫組織化学で検出感度以下であっても、感度よいISHでJCウイルス陽性細胞が検出され、感染初期の細胞として矛盾ないドット状の核内シグナルと周囲の組織反応を確認できれば、PMLと確定診断することが可能である。また、CD4⁺/CD8⁺のバランスがとれたT細胞浸潤を伴う場合には、宿主の免疫応答が幾分保たれている可能性があり、今後、予後評価の一助にならないか検討している。症例数を重ねた検討が必要だと考えられた。

E. 結論

PMLは近年、早期診断・早期治療で完治も期待できるようになってきた。脳生検の病理診断では、PMLの確定のみならず、病勢や予後の評価ができる診断基準の策定が望まれる。

[参考文献]

1) Berger JR et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 80:1430-1438, 2013.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shishido-Hara, Y, Yazawa T, Nagane M, Higuchi K, Abe-Suzuki S, Kurata M, Kitagawa M, Kamma H, Uchihara T. JC virus inclusions in progressive multifocal leukoencephalopathy: scaffolding promyelocytic leukemia nuclear bodies grow with cell cycle transition through an S-to-G2-Like State in Enlarging Oligodendrocyte Nuclei. *J Neuropathol Exp Neurol* 73:442-453, 2014.
- 2) 宍戸-原由紀子. 進行性多巣性白質脳症 -JCウイルス封入体を有する乏突起膠細胞腫大核の特徴-*臨床神経科学* 32:1332-1333, 2014.
- 3) Shishido-Hara Y. Progressive multifocal leukoencephalopathy: Dot-shaped inclusions and

virus-host interactions. *Neuropathology* 35:487-496, 2015.

- 4) 内原俊記, 宍戸-原由紀子. ヒト大脳白質の成り立ちと病態 [What matters more in the white matter: thinking inside of the brain]. *Brain Nerve*. 67:371-387, 2015.
 - 5) 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*, 68:479-88, 2016.
 - 6) 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.
 - 7) 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*. 55:1631-1635, 2016.
 - 8) 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. pp. 982-986. 2014.
- ### 2. 学会発表
- 1) 宍戸-原由紀子. 進行性多巣性白質脳症: 神経ウイルス学から神経病理学まで. 愛知医科大学加齢医科学研究所セミナー, 名古屋, 3.7, 2016.
 - 2) 宍戸-原由紀子. 進行性多巣性白質脳症. 第55回日本神経病理学会総会学術研究会, ワークショップ, 東京, 6.6, 2014.
 - 3) 宍戸-原由紀子, 矢澤卓也, 菅間博, 内原俊記. 進行性多巣性白質脳症: JCウイルス感染による乏突起膠細胞変性のメカニズム. 第19回日本神経感染症学会総会学術研究会, 金沢, 9.4-6, 2014.
 - 4) 宍戸-原由紀子. 基礎と臨床の架け橋としての病理学を目指し JCウイルスから学んだこと. 金沢医科大学: 第9回大学院医学研究セミナー (第13回腫瘍病理セミナー), 金沢, 7.8, 2014.
 - 5) 宍戸-原由紀子. 進行性多巣性白質脳症: JCウイルス感染機序の解明と診断への応用~基

礎と臨床の架け橋をめざして～ 東京医科大学
第 51 回医科学フォーラム・大学院特別講義, 東京,
7.8, 2015.

6) Shishido-Hara Y. JC viral inclusions in
progressive multifocal leukoencephalopathy:
Scaffolding promyelocytic leukemia nuclear bodies
(PML-NBs) grow with cell cycle transition through
S-to-G2-like state in the enlarging nuclei of
oligodendrocytes. 2nd International Conference on
PML, Mölndal, August 25-26, 2015.

7) 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 leukoencephalo -pathy with balanced
CD4/CD8 T-Cell infiltration and good response to
mefloquine treatment. 2nd International
Conference on PML, Mölndal, August 25-26, 2015.

8) 宍戸-原由紀子. 医学研究の魅力と進め方～
病気の原因の解明をめざして～ 東京医科大学
平成 28 年度第 2 回女性医師・研究者 研究力
UP 研修, 東京, 5.19, 2016.

9) 宍戸-原由紀子. 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.

10) 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.

11) 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.

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。