

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 患者に対するサーベイランス調査（平成 29 年度）

研究分担者：三浦義治	東京都立駒込病院脳神経内科
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：石橋賢士	東京都健康長寿医療センター神経画像研究チーム
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
研究分担者：宍戸-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：高橋和也	医王病院神経内科
研究協力者：岸田修二	成田富里徳洲会病院神経内科
研究協力者：船田信顕	東京都立駒込病院病理科
研究協力者：中村好一	自治医科大学公衆衛生学
研究分担者：原田雅史	徳島大学放射線医学分野
研究協力者：澤 洋文	北海道大学人畜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：雪竹基弘	佐賀中部病院神経内科
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
研究分担者：野村恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科
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 本年度も昨年度に引き続き、平成 28 年 1 月より開始した新規 PML サーベイランス登録システム（PML サーベイランス委員会）を継続し、疫学調査を行った。平成 28 年 1 月以降 223 件の PML 疑い症例（疑いや最終診断否定症例を含む。）の情報が収集された。この PML 疑い症例の基礎疾患の内訳は血液疾患・悪性腫瘍 41 例、膠原病・自己免疫疾患 21 例、多発性硬化症 18 例、HIV 感染症 17 例、腎疾患 12 例であった。この PML 疑い症例のうち髄液 JCVPCR 検査陽性（Probable PML 以上）は 49 例であった。PML と診断された 49 例（Probable PML 以上）の基礎疾患の内訳は血液疾患・悪性腫瘍 16 例、膠原病・自己免疫疾患 14 例、HIV 感染症 4 例、腎疾患 4 例、多発性硬化症 4 例（フィンゴリモド使用後）であった。平成 29 年 8 月と 12 月に平成 29 年度第 1 回および第 2 回 PML サーベイランス委員会を駒込病院にて開催し、また平成 30 年 1 月に平成 29 年度第 3 回 PML サーベイランス委員会をアルカディア市谷にてフィンゴリモド関連 PML の検討を含めて行った。本年のサーベイランスの検討から、調査票の改訂、登録データ管理部門の移設、システムの改善を図ってゆくこととなった。また新規 PET 検査、患者血清抗 JCV 抗体測定とも開発され、今後有用なツールとなってくる可能性がある。

A. 研究目的

本研究の目的は、PML 調査システムに改善を加えることにより、より有効な PML 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

本年度も昨年度に引き続き、平成28年1月より開始した新規 PML サーベイランス登録システム(PMLサーベイランス委員会)を継続し、疫学調査を行った。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。

平成 29 年 8 月と 12 月に平成 29 年度第 1 回および第 2 回 PML サーベイランス委員会を駒込病院にて開催し、また平成 30 年 1 月に平成 29 年度第 3 回 PML サーベイランス委員会をアルカディア市谷にて行った。さらに新トレーサーを用いた脳 PET 検査の開発や患者血清抗 JCV 抗体測定系の開発に取り組んだ。

(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を継続した。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、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. 平成 28 年 1 月以降 223 件の PML 疑い症例(疑いや最終診断否定症例を含む。)の情報が収集中となった。この PML 疑い症例の基礎疾患の内訳は血液疾患・悪性腫瘍 41 例、膠原病・自己免疫疾患 21 例、多発性硬化症 18 例、HIV 感染症 17 例、腎疾患 12 例であった。この PML 疑い症例のうち髄液 JCVPCR 検査陽性

(Probable PML 以上)は 49 例であった。脳生検を含む脳病理組織学的検査は 20 例で施行されていた。PML と診断された 49 例(Probable PML 以上)の基礎疾患の内訳は血液疾患・悪性腫瘍 16 例、膠原病・自己免疫疾患 14 例、HIV 感染症 4 例、腎疾患 4 例、多発性硬化症 4 例(フィンゴリモド使用後)であった。(病名では悪性リンパ腫 9、SLE6、HIV4、サルコイドーシス 3 であった。)

結果 2. 平成 29 年度第 1 回 PML サーベイランス委員会(8 月)では 22 例、第 2 回 PML サーベイランス委員会(12 月)では 23 例の症例検討を行った。第 2 回 PML サーベイランス委員会では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 例目の症例検討を行い、(Clinical) Definite PML の診断であった。

結果 3. 平成 29 年度第 3 回 PML サーベイランス委員会(1 月)では、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 4 例目の症例検討を行い、(Clinical) Probable PML の診断であった。また、サーベイランス方法についても検討を行い、①現在の臨床調査票は PC 画面上での入力、閲覧を前提としたものであり、字サイズが小さいこともあり、次年度より新たな調査票の改訂となった。②また、サーベイランス事務局が症例相談窓口を兼ねており、複数回にわたるメールのやりとりや情報請求など時間と労力を要し、効率が良くないことから、相談業務と登録業務を分離し、自治医科大学公衆衛生学を登録データ管理部門とした。③各地域ブロック別に担当委員を配置し、事務局からの依頼および転送にて調査を行うシステムが検討された。④委員会開催に際し、開催 1 か月前に集計し、事前製本配布をする方向となった。

結果 4. 健康長寿医療センター(石橋ら)にてグリアイメージング 18F-THK5351 が新たに開発され、これまでにすでに開発・使用されている ¹¹C-CB184(ミクログリアイメージング) ¹¹C-4DST (DNA 合成イメージング) とともに、今後 PML 患者への検査応用が期待された。

結果 5. 新規に患者血清抗 JCV IgM or IgG 抗体測定および感染中和活性測定が可能な抗 JCV 抗体検査系が開発中であり、今後のサーベイラン

スへの応用が期待された。(奴久妻ら)

D. 考察

本サーベイランスシステムでは多数の症例情報の収集が可能となり、本年の集計結果から PML および疑い症例の基礎疾患では多発性硬化症(フィンゴリモド使用後)の増加と HIV 感染症の減少が目立ってきている。これは MS を基礎疾患とした PML の発症に対して注意を喚起した結果が反映されており、今後も PML 発症の可能性について言及してゆく。脳 PET 検査もグリアイメージングが可能となり、PML を中心としてグリオシスの評価へと結びつく可能性がある。また、患者血清抗 JCV 抗体の測定と Index の計算により、現在ナタリズマブ使用検討中の MS 症例に限られていた抗体検査および Index 計算が他の多発性硬化症患者や他の基礎疾患とした PML 患者でも測定、検討が可能となる可能性がある。

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。本年の検討から、調査票の改訂、登録データ管理部門の移設、システムの改善を図ってゆく。引き続き本サーベイランスシステムの問題点を検討ながら改善してゆく。また新規 PET 検査、患者血清抗 JCV 抗体測定とも PML 患者およびその診断検討に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.
- 3) Ishibashi K, Kameyama M, Tago T, Toyohara J, Ishii K. Potential use of 18F-THK5351 PET to identify wallerian degeneration of the pyramidal tract caused by cerebral infarction. *Clin Nucl Med* 42:e523-e524, 2017.

- 4) Li TC, Iwasaki K, Katano H, Kataoka M, Nagata N, Kobayashi K, Mizutani T, Takeda N, Wakita T, Suzuki T. Characterization of self-assembled virus-like particles of Merkel cell polyomavirus. *PLoS One* 10:e0115646, 2015.

F. 健康危険情報

日本国内で多発性硬化症の疾患修飾薬であるフィンゴリモド使用患者において 4 例、ナタリズマブ使用患者で 2 例の PML 発症があった。(2016 年 1 月以降)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishibashi K, Miura Y, Matsumura K, Kanemasa Y, Nakamichi K, Saijo M, Toyohara J, Ishii K. PET imaging of 18F-FDG, ¹¹C-methionine, ¹¹C-flumazenil, and ¹¹C-4DST in progressive multifocal leukoencephalopathy: a case report. *Intern Med* 56:1219-1223, 2017.
- 2) Ishibashi K, Miura Y, Imamura A, Toyohara J, Ishii K. Microglial activation on ¹¹C-CB184 PET in a patient with cerebellar ataxia associated with HIV Infection. *Clin Nucl Med* 43:e82-e84, 2018.
- 3) Ishibashi K, Miura Y, Wagatsuma K, Ishiwata K, Ishii K. Changes in brain amyloid- β accumulation after donepezil administration. *J Clin Neurosci* 45:328-329, 2017.
- 4) Ishibashi K, Miura Y, Toyohara J, Ishii K, Ishiwata K. Comparison of imaging using ¹¹C-ITMM and ¹⁸F-FDG for the detection of cerebellar ataxia. *J Neurol Sci* 375:97-102, 2017.
- 5) 三浦義治. PML の新規薬物療法. *神経内科* 87:384-389, 2017.
- 6) 三條伸夫, 宍戸-原由紀子, 三浦義治. PML の基礎疾患の多様性: 医原性を含めて. *神経内科* 87:365-371, 2017.
- 7) 三浦義治, 岸田修二. 進行性多巣性白質脳症. *Clinical Neuroscience* 36:119-121, 2018.
- 8) 三浦義治, 進行性多巣性白質脳症. 猿田享男, 北村惣一郎(監) 1336 専門家による私の治療 2017-2018 年度版, 日本医事新報社, 東京, pp630-632, 2017.
- 9) 三浦義治, 岸田修二. HIV 感染症における中枢神経系感染症にはどんな疾患があり、どのよ

うな治療をするのでしょうか？ 亀井 聡, 鈴木則宏(編) 神経内科 Clinical questions and pearls: 神経感染症, 中外医学社, 東京, pp218-226, 2017.

10) 三浦義治. プリオン病, 発性ウイルス感染症. 水澤英洋, 山口修平, 園生雅弘(編) 神経疾患 最新の治療 2018-2020, 南江堂, 東京, pp143-150, 2017.

11) 三浦義治. 進行性多巣性白質脳症の診断と治療. 鈴木則宏, 荒木信夫, 宇川儀一, 桑原 聡, 塩川芳昭(編) Annual Review 神経 2018, 中外医学社, 東京, pp126-135, 2018.

2. 学会発表

1) Miura Y, Nakamichi K, Kishida S, Hamaguchi T, Takahashi K, Shishido-Hara Y, Ishibashi K, Matsumura K, Sanjou N, Suzuki T, Ae R, Nakamura K, Sawa H, Nagashima K, Nukuzuma S, Yukitake M, Saijou M, Mizusawa H, Yamada M. Clinical effect of mefloquine on progressive multifocal leukoencephalopathy: a large-scale study in Japan. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.

2) Ishibashi K, Miura Y, Wagatsuma K, Toyohara J, Ishii K. PET imaging of type 1 metabotropic glutamate receptors in a family with spinocerebellar ataxia type 6. XX III World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.

3) 三浦義治, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 宍戸-原由紀子, 阿江竜介, 濱口 毅, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 澤 洋文, 奴久妻聡一, 水澤英洋, 山田正仁. 本邦における進行性多巣性白質脳症(PML)サーベイランスの現状-PML サーベイランス委員会報告-. 第22回日本神経感染症学会総会・学術大会, 北九州, 10.13-14, 2017.

4) 三浦義治, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 原由紀子, 阿江竜介, 濱口 毅, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 野村恭一, 水澤英洋. 日本国内発症進行性多巣性白質脳症(PML)のサーベイランスの現状と DMD 治療に伴う PML. 第 35 回日本神経治療学会総会, さいたま, 11.16-18, 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