

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サーベイランス

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分野(神経内科)

**研究要旨** 全国サーベイランスにて2016年4月1日から2017年7月までに25件を調査し、16例(薬剤関連PML2例を含む)をPMLと認定し詳細な検討を行った。薬剤関連PMLがNatalizumabで1例、fingolimodで4例報告され、各症例について検討を行った。有効な治療法の開発が急務である。

### A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症(PML)の原因であるJCウイルスの中樞神経系への感染や発症のメカニズムについて本質的なことはほとんどわかっていない。本研究の目的は、①我が国におけるPMLの発生状況や、薬剤性PMLの出現を監視し、診断困難例の診断補助を行い、②薬剤のリスク評価を行い、③早期診断に必要な診断方法の開発し、④症例出現時に、適切な対応策を医療機関に情報提供することである。特に、薬剤関連のPMLが増加している現状から、研究班内にサーベイランス委員会を組織し全国の専門医・非専門医と協力したサーベイランス調査の充実を図る。研究の進展、診断方法、知慮方法などに関して、広く国民に情報が伝わるように難病情報センターや研究班ウェブサイトなどを利用して随時情報を発信する。

### B. 研究方法

#### 1) 全国サーベイランスの推進と疫学的・臨床的研究ならびに診断・ケア体制の充実

主治医からの調査依頼(都立墨東病院)や髄液中JCウイルス測定(感染研)依頼に基づき、主治医と協力して全国レベルのサーベイランスを行い、年2~3回のサーベイランス委員会で検討し、本邦の疫学的・臨床的特徴を明らかにする。MRI画像の特徴を明らかにし、読影実験等を行うことで診断率を向上させ、髄液中のJCウイルス測定、脳生検や剖検症例の病理学的解析などの各検査の診断支援を行うと共に新しい検査法の開発も進める。

#### 2) 薬剤性PMLの予防と対策

主に免疫抑制剤や抗体医薬により、PMLを発症した症例が、特定の薬剤において、本邦で増加しているという指摘がある。薬剤関連PMLの疑い症例に対して、製薬メーカーと適切な情報供給を行い、リスクを明らかにし、対策を考案する。

#### 3) PML治療法の開発

既存薬物による臨床試験とともに新規治療薬候補の開発を進める。新規に開発されつつあるPML治療薬を早期に臨床応用するための準備を行う。

#### (倫理面への配慮)

疫学的・臨床研究に際しては、それぞれの疾患の患者や家族からインフォームドコンセントを得て個人情報の守秘を計る。サーベイランスについては委員長が所属施設にて倫理審査を受け承認されている。

### C. 研究結果

#### 1) 全国サーベイランスの推進と疫学的・臨床的研究ならびに診断・ケア体制の充実

全国サーベイランスにて2016年4月1日から2017年7月までに25件を調査し、16例(薬剤関連PML2例を含む)をPMLと認定し詳細な検討を行った。本サーベイランス調査で全てのPML症例を調査したとして、人口100万人の罹患率は0.08人と算出される。

#### 2) 薬剤性PMLの予防と対策

薬剤関連のPMLは、Natalizumabによる1例とfingolimodによる4例が報告された。

#### 3) PML治療法の開発

抗マラリア薬であるメフロキンのドラッグリポジショニングによる抗 PML 効果について、症例報告が複数ある。

#### D. 考察

罹患率に関しては、基礎疾患による差異があるため、本邦の頻度に関して比較できるデータが存在しない。わが国で継続されるサーベイランスでその動向を注視してゆく必要がある。

薬剤関連 PML に関しては、製薬メーカーからの情報提供が、極端に制限されているため、情報の入手が困難であり、本サーベイランスでの症例検討は、主治医の協力により個人情報に配慮しながら検討を行った。fingolimod に関しては、全世界で約 200,000 人に使用され、13 例の PML 発症であるが、本邦では 5,500 例に使用され、4 例発症(約 1/1,375)と高頻度の傾向があった。欧米との罹患率の差の原因となる因子に関して、これまで明らかにされている因子は報告されていない。

抗マラリア薬であるメフロキンと向精神病薬であるミルタザピンに関して、有効性を示す報告が複数あるが、無効であるとする報告も多く、保険診療による実処方では査定されるケースが多いことより、RCT による検証が不可欠である。

#### E. 結論

サーベイランス委員会を拡充し、罹患率の推移を観察評価し、地域差、診断補助技術の無償提供などを行い、国民の福祉・医療に大きく寄与したと考えている。診断補助については、コンサルト対応、髄液検査や病理検査の提供を行い、新たなガイドライン 2017 年度版を作成し、診断支援体制の維持・改善、検査所見の信頼性向上とその意義の解明が進むなどその効果は非常に大きい。治療については、ドラッグリポジショニングによる既存の薬剤の利用に留まっており、エビデンスのある薬剤の開発が不可欠である。これらの情報は全てホームページや報告書により公開されると共に、とくに重要なものは毎年度末の全国担当者会議により迅速に周知される。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Higuma M, Sanjo N, Mitoma H, Yoneyama M, Yokota T. Whole-day gait monitoring in patients with Alzheimer's disease: a relationship between attention and gait cycle. *J Alzheimers Dis Rep*, 1:1-8, 2017.
- 2) Yokote H, Kamata T, Sanjo N, Yokota T. Serum retinol levels are associated with brain volume loss in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler JExp Transl Clin* 3:255217317729688, 2017.
- 3) Niino M, Fukazawa T, Kira J, Okuno T, Mori M, Sanjo N, Ohashi T, Fukaura H, Fujimori J, Shimizu Y, Mifune N, Miyazaki Y, Takahashi E, Kikuchi S, Langdon D, Benedict RHB, Matsui M. Validation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis in Japan. *Mult Scler JExp Transl Clin* 3:255217317748972, 2017.
- 4) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun* 496:1055-1061, 2018.
- 5) 伊藤陽子, 三條伸夫. 遺伝性プリオン病. *Pharma Medica* 35:21-25, 2017.
- 6) 三條伸夫. Creutzfeldt-Jakob 病. *内科* 120:263-266, 2017.
- 7) 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.
- 8) 平田浩聖, 永田哲也, 三條伸夫, 横田隆徳. 認知症に対する新規治療法の開発: タウを標的にした分子標的治療薬を中心に. *Dementia Japan* 31:361-369, 2017.
- 9) 三條伸夫. 排尿障害・排便障害(尿失禁・便失禁を含む)の治療はどうするのでしょうか. 吉良潤一, 鈴木則宏(編) *神経内科 Clinical Questions & Pearls: 中枢脱髄性疾患*, 中外医学社, 東京, pp390-394, 2018.

##### 2. 学会発表

- 1) Furukawa F, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Clinicopathological features of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 2) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Clinical and pathological characterization of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with histories of neurosurgery to identify iatrogenic cases. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 3) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Taniguchi Y, Kobayashi A, Takeuchi A, Kitamoto T, Nakamura Y, Sanjo N, Tsukamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease related to dura mater grafts. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 4) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Type-dependant diverse extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 5) Furukawa F, Sanjo N, Nishida Y, Matsubara E, Akiba H, Kohei T, Saito T, Saido T, Yokota T. Analysis of Anti-amyloid  $\beta$  oligomer antibody immunoreactivity in APP knock-in mice. Alzheimer's Association International Conference 2017, London, July 16-20, 2017.
- 6) Yamada M, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. Possible human-to-human transmission of cerebral  $\beta$ -amyloidosis via cadaveric dura mater grafting. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2017, London, July 16-20, 2017.
- 7) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, T, Mizusawa H, Yamada M. Investigation of clinical and pathological features of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with history of neurosurgery to identify iatrogenic cases. XX III World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 8) Yokote H, Kamata T, Toru S, Sanjo N, Yokota T. Brain volume loss is present in Japanese patients with multiple sclerosis with no evidence of disease activity. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 9) Yamada A, Numasawa Y, Hattori T, Ozaki K, Nishida Y, Ishibashi S, Kanouchi T, Sanjo N, Yokota T. Signal changes of skeletal muscle MRI in peripheral nerve disorders. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 10) Ichinose K, Ishibashi S, Miyashita A, Sanjo N, Uchida K, Suzuki Y, Sekine M, Kobayashi D, Eishi Y, Yokota T. Clinicopathological features of neuromuscular sarcoidosis and its immunoreactivity profiles of P. acne. XX III World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 11) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 12) Numasawa Y, Hattori T, Ishiai S, Kobayashi Z, Kamata T, Kotera M, Ishibashi S, Sanjo N, Mizusawa H, Yokota T. Components of depressive disorder due to Raphe-nuclei damage: subclass analysis of patients with brainstem infarction. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.

13) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease Surveillance Committee, Japan. Analysis of cases in which prion disease was denied by the Prion disease Surveillance Committee in Japan in 2016. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.

14) Furukawa F, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Analysis of clinical features of patients with lower limb muscle weakness in GSS with P102L mutation. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.

15) 齊藤明日香, 三條伸夫, 横手裕朗, 西田陽一郎, 横田隆徳. 病初期から重度の認知機能障害を呈し多発性硬化症と考えられた3症例. 第29回日本免疫学会学術集会, 札幌, 10.6-7, 2017.

16) 日飯嶋真秀, 三條伸夫, 西田陽一郎, 鈴木基弘, 横田隆徳. CIDPにおけるCyclosporine AによるIVIg投与間隔の延長効果の検討. 第35回日本神経治療学会総会, 大宮, 11.16-18, 2017.

17) 三條伸夫. プリオン病. 第36回日本認知症学会学術集会, 金沢, 10.24-26, 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