

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 Punctate pattern -初期 MRI 所見に対応する病理像-

研究分担者：原由紀子 東京医科大学人体病理学分野

研究要旨 近年、進行性多巣性白質脳症 (PML) は、早期診断・早期治療で良好な予後も期待できる疾患となってきた。Natalizumab 関連 PML (NTZ-PML) の初期 MRI 所見として、大脳皮質直下のシグナル (cortical gray matter involvement) や、深部白質での粟粒病変 (punctate pattern) などが知られている。特に、深部白質における punctate pattern は PML 病変としては非典型的で、従来の進行病変の画像所見とは異なる。また、T2-/FLAIR-hyperintense 領域が比較的大きいのに比して、T1-hypointense 領域は限局している傾向がある。更に、punctate pattern に造影効果を伴う場合は、PML-IRIS の可能性も考慮する必要がある。こうした MRI 所見は NTZ-PML に特異的ではなく、しばしば膠原病関連 PML でも認められるが、これに対応する病理所見は知られていない。今回、punctate pattern を示す膠原病関連 PML の脳生検の病理を見る機会があったので、ここに報告する。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の初期病変の病理像を把握し、MRI 画像診断の早期診断や予後評価となる診断基準の設定に役立てる。

B. 研究方法

【症例提示】37 歳女性。SLE とループス腎炎の診断で、25 年間、プレドニゾロン、アザチオプリン等で治療されていた。歩行障害や高次機能障害などを認め、神経内科受診。頭部 MRI で、両側大脳脚～内包、脳梁膨大部、基底核、深部白質に粟粒状の T2 高信号が散見された。SLE 関連の中枢神経病変や PML を鑑別に考え、脳梁より脳生検を行った。

(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】病理組織学的に、HE 染色では多数の泡沫組織球の浸潤があり、大型異型核を示す astroglia が少数認められた。JCV 免疫組織化学を行ったが、陽性細胞は僅か 1 個で、PML 確定

には至らなかった。In situ hybridization (ISH) にて、20 個以上の陽性細胞が得られたことから PML と確定した。尚、炎症細胞浸潤には乏しく、SLE 関連病変を示唆する所見は認めなかった。

【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、約 300-400 copy 少量であった。

【その後の臨床経過】メフロキン治療を行い、臨床経過は良好である。PML、SLE 何れの悪化もなく、外来治療を継続している (神戸市立医療センターコンサルテーション症例)。

D. 考察

Punctate pattern は、近年 NTZ-PML の初期 MRI 所見として注目され、良好な予後の指標である可能性がある。病理学的に、ISH で JCV 陽性細胞が散在していたが、免疫組織化学では感度以下であった。定量 PCR でも JCV ゲノム数は比較的少量と考えられた。現行の病理診断基準は、主に AIDS-PML の解剖例の所見に基づいており、軽微な PML 初期病変の脳生検の病理診断には対応できない。今後、こうした症例を蓄積し、病理診断基準を見直す必要があると考えられた。

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。

*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」と関連があります。

[参考文献]

- 1) Hodel J, Darchis C, Outteryck O, et al. Punctate pattern: A promising imaging marker for the diagnosis of natalizumab-associated PML. *Neurology* 86:1516-1523, 2016.
- 2) Wattjes MP, Verhoeff L, Zentjens W, et al. Punctate lesion pattern suggestive of perivascular inflammation in acute natalizumab -associated progressive multifocal leuko- encephalopathy: productive JC virus infection or preclinical PML-IRIS manifestation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:1176-1177, 2013.

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishii J, Shishido-Hara Y, Kawamoto M, Fujiwara S, Funatsu T, Imai Y, Nakamichi K, Saijo M, Kohara N. Punctate MRI pattern in a patient with systemic lupus erythematosus demonstrates an early sign of progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinicopathological study. *Intern Med*, In press.
- 2) Nishiyama S, Misu T, Shishido-Hara Y, Nakamichi K, Saijo M, Takai Y, Takei K, Yamamoto N, Kuroda H, Saito R, Watanabe M, Tominaga T, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. Fingolimod-associated PML with mild IRIS in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, In press.

2. 学会発表

- 1) 小野 大介, 宍戸-原由紀子, 水谷真之, 森 容子, 市野瀬慶子, 渡邊睦房, 谷澤 徹, 横田隆徳, 内原俊記, 藤ヶ崎浩人. 灰白質病変で発症し、悪性リンパ腫との鑑別に苦慮した進行性多巣性白質脳症の 1 剖検例. 第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6.1 -3, 2017.
- 2) 西山修平, 三須建郎, 原 由紀子, 中道一生, 高井良樹, 黒田 宙, 中島一郎, 藤原一男, 青木正志. 初期の病理像を呈した Fingolomod 関連進行性多巣性白質脳症の 1 例. 第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6.1-3, 2017.
- 3) 宍戸-原由紀子, 松林 純, 中道一生, 西條政幸, 中村直哉, 相澤仁志, 秋元治朗, 長尾俊孝. 画像・病理・遺伝子解析で悪性リンパ腫が疑われた、高度炎症細胞浸潤を伴った進行性多巣性白質脳症の 1 例. 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.

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