

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 30 年度）

研究分担者：三浦義治	東京都立駒込病院脳神経内科
研究協力者：阿江竜介	自治医科大学公衆衛生学
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：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
研究分担者：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	国際医療福祉大学
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(神経内科学)
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
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 本年度は登録データ解析部門を自治医科大学公衆衛生部門に移行した新規サーベイランスシステムにて疫学調査を継続し、146 件の症例登録を完了した。平成 30 年 8 月と 12 月に平成 30 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 6 月に平成 30 年度 PML 病理小委員会を行った。本年のサーベイランスの検討から、調査票の改訂、システムの改善を図ってゆく。また SLE を基礎疾患とした PML に対し、新規治療候補薬としてヒドロキシクロロキンの有用性が報告された。

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、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

本年度は登録データ解析部門を自治医科大学公衆衛生部門に移行して、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い、自治医科大学公衆衛生学部門登録データ解析部門にて解析を行う登録システムである。

平成 30 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 6 月に平成 30 年度第 3 回 PML 病理小委員会を駒込病院にて行った。さらにまた SLE を基礎疾患とした PML に対し、新規治療候補薬としてヒドロキシ

クロロキンの有用性を学会報告した。

(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)、自治医科大学(登録データ解析部門)、金沢大学(プリオン遅発班事務局)、国立感染症研究所(検査受付部門)の多施設共同研究とし、他施設のサーベイランス委員が協力する形とした。以上を駒込病院倫理委員会および協同研究施設にて審査し、承認を得た。

C. 研究結果

結果 1. 平成 31 年 1 月までに 146 件の PML 疑い症例(疑いや最終診断否定症例を含む。)の症例登録が完了した。

結果 2. 平成 30 年度第 1 回 PML サーベイランス委員会(8 月)では 29 例、第 2 回 PML サーベイランス委員会(12 月)では 25 例の症例検討を行った。平成 30 年度 PML 病理小委員会では 8 症例の検討を行った。

結果 3. サーベイランスについては新調査票の改訂となった。また、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。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追加調査を行うシステムが検討された。

結果 4. SLE を基礎疾患とした PML で、SLE の治療薬の一つであるヒドロキシクロロキン併用療法の有用性が報告された。

D. 考察

新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、解析が可能となった。また、SLE を基礎疾患とした PML ではヒドロキシクロロキン併用療法が有用である可能性があり、今後の症例蓄積が期待される。

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、引き続き本サーベイランスシステムの問題点を検討しながら改善し、調査票の改訂も検討してゆく。また SLE を基礎疾患とした新規治療薬候補としてヒドロキシクロロキンの併用療法も有用な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.

F. 健康危険情報

これまで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。(2019 年 1 月以降)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 三浦義治. JC ウイルス-PML の疫学と治療法. *感染 炎症 免疫* 48:49-51, 2018.
- 2) 三浦義治. 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. *神経治療学* 35:508-512, 2018.
- 3) 三浦義治. 進行性多巣性白質脳症. 堀 進悟, 今村 聡, 中西洋一, 下川宏明, 三浦総一郎, 下瀬川 徹, 鈴木洋通, 水澤英洋, 直江知樹, 片山茂裕, 宮坂信之, 舘田一博, 竹内 勤, 清水 宏, 越智光夫, 村井 勝, 木下 茂, 森山 寛, 柴原孝彦, 青木大輔, 吉村泰典, 五十嵐 隆, 樋口輝彦(編) 私の治療 2019-2020 年度版, 日本医事新報社, pp658-661, 2018.
- 4) 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) 三浦義治, 阿江竜介, 高橋和也, 濱口 毅, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 宍戸-原由紀子, 松村 謙, 石橋賢士, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 野村恭一, 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と報告. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
- 2) 松村 謙, 渡邊稔之, 板谷早希子, 一條真彦, 鎌田智幸, 三浦 義治. 全身性エリテマトーデスを背景に進行性多巣性白質脳症を発症し、メフロキン、オランザピン、リスペリドン、ヒドロキシクロロキンによる治療で進行抑制を認めた 55 歳女性例. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京,10.19-20, 2018.
- 3) 三浦 義治, 岸田修二. HIV 感染に伴う神経合併症. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 東京,10.19-20, 2018.

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