

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））
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H29-難治等(難)-一般-057）
協力研究報告書

サーベイランス結果に基づく本邦の進行性多巣性白質脳症の記述疫学

研究協力者：小佐見光樹	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究協力者：山田正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）
研究協力者：阿江竜介	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究協力者：西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究協力者：三浦義治	東京都立駒込病院脳神経内科
研究協力者：雪竹基弘	国際医療福祉大学臨床医学研修センター
研究協力者：鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部第四室
研究協力者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経病態学（神経内科学）
研究協力者：原田雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野
研究協力者：野村恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科
研究協力者：高橋和也	国立病院機構医王病院統括診療部
研究協力者：高橋健太	国立感染症研究所感染病理部第四室
研究協力者：岸田修二	成田富里徳州会病院神経内科
研究協力者：澤 洋文	北海道大学人獣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
研究協力者：中道一生	国立感染症研究所ウイルス第一部

研究要旨：2015年に新たに発足したPMLサーベイランス事業においてPMLサーベイランス委員会を組織した。2016年12月から2018年8月までの期間に75例の患者情報を収集し、その内36例をPMLとして登録した。PMLとして登録された36例のうち、男が16例（44%）、女が20例（56%）で、発病年齢の平均（標準偏差）は62.5（15.3）歳だった。PML発病者の基礎疾患は、HIV感染症が3例（8%）、血液疾患が9例（25%）、多発性硬化症が3例（8%）、膠原病が9例（25%）、人工透析が3例（8%）、固形がんが7例（19%）だった。近年注目されている多発性硬化症治療薬の副作用によるPMLの発症について、多発性硬化症を基礎疾患に持つ3例すべてにFingolimodが投与されていたが、Natalizumabを投与されていた症例はなかった。

A．研究目的

進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy; PML）は、本邦では1000万人に1人が発病する稀な脱髄性疾患である。1) PMLの本態は免疫能の低下に伴う脳内のJCウイルスの再活性化である。従来、PMLはAIDS診断の指標疾患として知られていたが、近年では多発性硬化症治療薬

のNatalizumabやFingolimodを始めとした分子標的薬や免疫抑制薬の副作用として注目されている。2)-5)

抗がん剤や分子標的薬の使用頻度の増加に伴い、今後はPMLの国内発症例は増加すると予想され、PMLの発症動向の把握は重要である。

本研究の目的は、平成27年度に構築された

PML サーベイランス事業から得られたデータベースを解析し、本邦の PML の疫学像を概観することである。

B．研究方法

(サーベイランス体制)

平成 27 年度に、PML 研究班〔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〕において「PML サーベイランス委員会」が設置され、独自の疾病登録事業が発足した（PML サーベイランス事業）。本事業の目的は以下の 3 点である。

(1) 全国の医療機関から収集された PML の発病が疑われる患者情報を研究班内で議論し、PML の診断支援を行う。

(2) PML の疾病登録事業を行う。

(3) 疾病登録データベースを解析し、本邦の PML の疫学像を明らかにする。

本サーベイランスでは、全国すべての医療機関で PML の発症が疑われた患者を対象としている。PML の発症が疑われる患者が発生した場合、東京都立駒込病院に設置されたサーベイランス事務局は以下の 2 つのルートを経て患者情報を収集している。

(1) 担当医から直接サーベイランス事務局に情報が提供されるルート

(2) 国立感染症研究所に寄せられる PML の特異的検査（JCV 検査）の依頼を経由して事務局に情報が提供されるルート

PML の発症が疑われる患者の情報を得た場合、サーベイランス事務局から該当患者の担当医に連絡し、担当医を介して該当患者にサーベイランスへの参加を提案する。書面によるインフォームド・コンセントが取得できた場合は、事務局から担当医に患者調査票を送付する。担当医には患者情報が記載された患者調査票に加え、可能であれば個人情報（血液検査、髄液検査、MRI 検査など）の提供を依頼する。

収集された患者情報は、年 2 回開催される「PML サーベイランス委員会」で現行の診断基準¹⁾に基づいて症例を詳細に検討し、PML と認定されればデータベースに登録する。委員会は神経内科学、放射線医学、神経病理学、疫学などの専門家で構成されている。PML と認定された症例に関しては、死亡例を除いて定期的に担当医に調査票を送付して追跡調査を行う。

(解析対象・解析方法)

2016 年 12 月から 2018 年 8 月までの期間に収集された 75 例の患者情報が PML サーベイランス委員会で検討され、36 例が PML としてデータベースに登録された。

本研究では、PML として登録された 36 例を解析対象とし、性、発病年齢、発病者の年次推移、地域分布、診断の確実度、基礎疾患、脳生検と剖検の有無について解析した。

(倫理面への配慮)

本研究への参加に際して、患者の主治医が該当患者個人から書面によるインフォームド・コンセントを取得した。主治医から当研究班に患者情報が提供される際、全ての情報から患者の個人情報を削除した。

本研究の実施については自治医科大学の倫理審査委員会で承認を受けている。

C．研究結果

PML として登録された 36 例の内、男が 16 例（44%）、女が 20 例（56%）だった。発病年齢の平均（標準偏差）は 62.5 歳（15.3 歳）で、中央値は 66.5 歳だった。

発病者の年次推移を観察すると、発病者は 2016 年が 15 例（42%）で最も多く、2017 年の 12 例（33%）、2015 年の 7 例（19%）が続いた。（図 1）

発病者の居住地を都道府県別に集計すると、最も発病者が多かったのは東京都の 6 例（17%）だった。岡山県の 4 例（11%）、千葉県 3 例（8%）が続いた。（表 1）

診断の確実度は、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の診断基準¹⁾に基づく診断の確実度は、確実例が 32 例（89%）、ほぼ確実例が 3 例（8%）、疑い例が 1 例（3%）だった。確実例とほぼ確実例で 90%以上を占めていた。脳生検は 18 例（50%）で、剖検は 3 例（8%）で施行されていた。

PML 発病者の基礎疾患は、HIV 感染症が 3 例（8%）、血液疾患が 9 例（25%）、多発性硬化症が 3 例（8%）、膠原病が 9 例（25%）、人工透析が 3 例（8%）、固形がんが 7 例（19%）だった。血液疾患の内、4 例に Rituximab 投与歴があった。また多発性硬化症を基礎疾患に持つ 3 例全てに Fingolimod が投与されていたが、Natalizumab を投与されていた症例はなかった。（表 2）

D．考察

新たに構築された PML サーベイランス事業から得られたデータベースを解析し、2018 年 8 月時点での本邦の PML の疫学像を明らかにした。

本邦で 1999 年から 2003 年に行われた疫学調査では、52 例の PML 発病者が確認され、PML の罹患率は約 0.9 (人口 1000 万人対年間) だった。基礎疾患は HIV 感染症が 21 例と 40% を占めており、血液系悪性腫瘍の 13 例、膠原病の 7 例が続いた。⁶⁾

本研究において最も PML 発病者が多かった 2016 年の患者数を 2015 年の本邦の人口(平成 27 年国勢調査)で除して求めた罹患率は 1.2 (人口 1000 万人対年間) と以前の調査に近い値であった。ただし本サーベイランスは発足して間もないため、患者情報の収集を継続することによって、2015 年から 2018 年の患者数についても本研究で報告した値よりも増加すると予想される。本邦での PML の罹患率は 0.9 (人口 1000 万人対年間) と報告されているが、⁶⁾2018 年 8 月時点の罹患率がすでに 1.2 (人口 1000 万人対年間) であるため、PML の発病者は増加している可能性がある。基礎疾患の分布も以前の調査と概ね類似しているが、過去の調査と比較すると HIV 感染症の占める割合が減少していた。これは PML 発病者が増加しているという予想と併せて考えると、分子標的薬や免疫抑制薬の使用の増加を反映して、薬剤の副作用としての PML が相対的に増加している可能性を示唆する結果とも考えられる。しかし、前述のように現時点で本サーベイランスが本邦の PML の発症を十分に補足できているとは考えがたく、PML の基礎疾患の変遷を評価するためにはさらなる症例の蓄積が必要である。近年注目されている多発性硬化症治療薬の副作用としての PML に関しても、現時点の症例数では薬剤の影響を評価するには不十分であるため、症例の蓄積が待たれる。

本研究の強みは第一に診断の妥当性が高い点にある。PML サーベイランス委員会では収集された患者情報を複数の分野の専門家が同一の診断基準に基づいて議論し、診断を確定している。患者情報が不足している場合は診断を保留し、追加情報を収集している。この方法により、診断については高い妥当性が保証されている。第二に特定の医療機関を対象とせず、全国の医療機関から患者情報を収集している点である。このため、本サーベ

ランスは対象とした医療機関の特性による選択バイアスの少ないデータを収集できていると考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。第一にサーベイランス事業が発足して間もないため、登録症例数が少なく、本邦の疫学像を正確に反映していない可能性が高いという点である。この点については今後もサーベイランスを継続することで、症例を蓄積していくことで解決できる。ただ以前の疫学調査と比較して、登録された患者数は概ね同じであり、本研究でも本邦の PML の疫学像の概観は可能と考えている。第二に経過や予後について十分な解析が出来ていない点である。PML サーベイランス事業は実質的には疾病登録事業であり、PML の発症以外にも経過や予後を含めた追跡調査を行う体制を整えている。しかし現時点では登録された症例について、経過や予後を解析できる程には追跡データが収集できていない。この点に関しては、今後も該当患者の担当医に継続的に連絡をとり、患者情報を収集していく必要がある。

E．結論

新たに構築された PML サーベイランス事業のデータベースを用いて、本邦の PML の疫学像を明らかにした。

[参考文献]

- 1) 進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン。
http://prion.umin.jp/guideline/guideline_PML_2017.pdf
- 2) Maillart E, Louapre C, Lubetzki C, Papeix C. Fingolimod to treat severe multiple sclerosis after natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a valid option? *Mult Scler.* 20: 505-509. 2014.
- 3) Calic Z, Cappelen-Smith C, Hodgkinson SJ, et al. reatment of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with intravenous immunoglobulin in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod after discontinuation of natalizumab. *J Clin Neurosci.* 22: 598-600. 2015.
- 4) Peaureaux D, Pignolet B, Biotti D, et al. Fingolimod treatment after natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy: three new cases. *Mult Scler.* 21: 671-672. 2015.
- 5) Carruthers RL, Berger J. Progressive

multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord.* 3: 419-430. 2014.

6)岸田修二,黒田康夫,余郷嘉明,保井孝太郎,長嶋和郎,水澤英洋.進行性多巣性白質脳症の診断基準に基づいた全国疫学調査結果.厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 プリオン及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班 平成 15 年度研究報告書. 227-232, 2004.

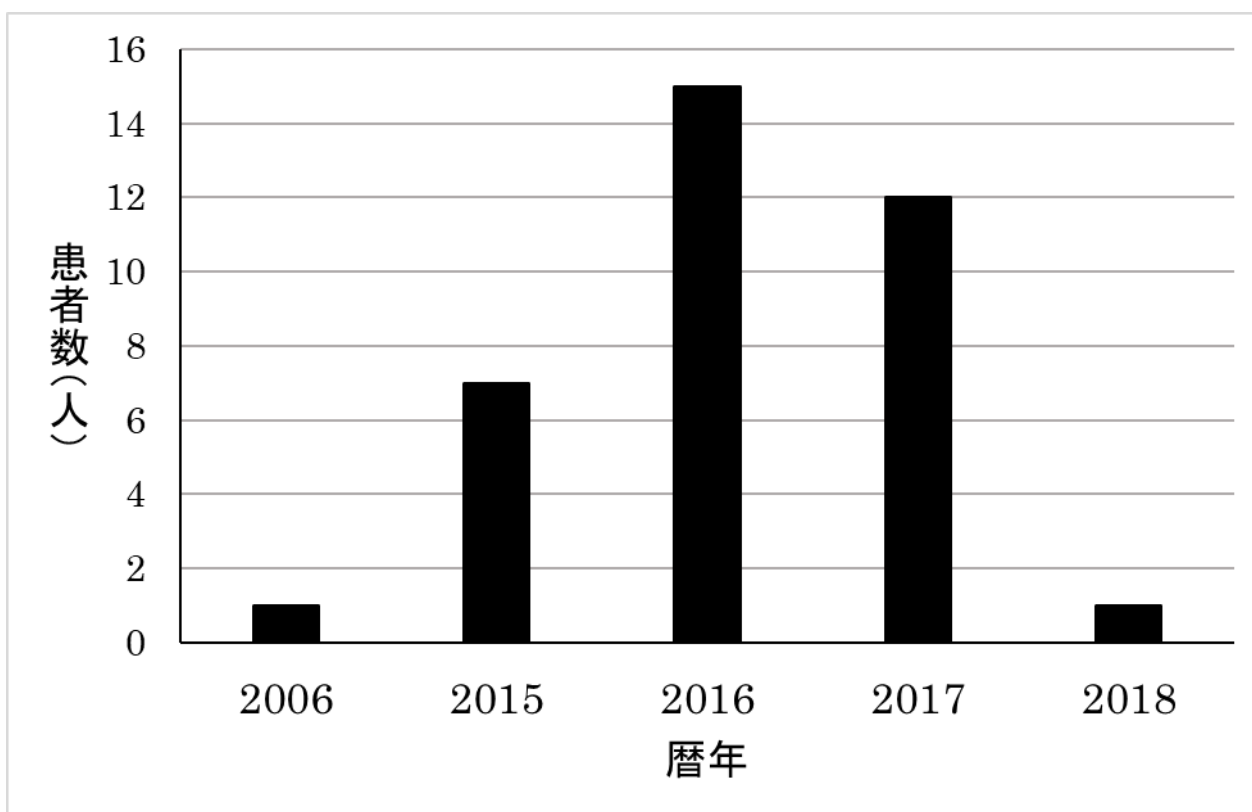
F. 研究発表

- 1. 論文発表
なし
- 2. 学会発表
なし

G. 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

【図1】PMLと診断された患者数の推移 (n = 36)



PML：進行性多巣性白質脳症。

【表1】PML発病者の居住地の都道府県別集計 (n = 36)

居住地	患者数 (%)	居住地	患者数 (%)
東京	6 (16.7)	愛知	1 (2.8)
岡山	4 (11.1)	宮城	1 (2.8)
千葉	3 (8.3)	佐賀	1 (2.8)
群馬	2 (5.6)	青森	1 (2.8)
香川	2 (5.6)	大分	1 (2.8)
神奈川	2 (5.6)	長崎	1 (2.8)
大阪	2 (5.6)	島根	1 (2.8)
福岡	2 (5.6)	徳島	1 (2.8)
兵庫	2 (5.6)	和歌山	1 (2.8)
北海道	2 (5.6)		

PML：進行性多巣性白質脳症。

【表2】PML発病者の基礎疾患¹⁾

	患者数 (%)
HIV感染症	3 (8.3)
血液疾患 ²⁾	9 (25.0)
多発性硬化症 ³⁾	3 (8.3)
膠原病	9 (25.0)
人工透析	3 (8.3)
固形がん	7 (19.4)
免疫不全を来すその他の疾患	5 (13.9)

PML：進行性多巣性白質脳症。

1)合併症の重複を含む。

2)4例にRituximabが投与歴あり。

3)3例全てにFingolimod投与歴あり。Natalizumab投与例はなし。