

厚生労働科学研究費補助金 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（令和元年度）

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：中道一生	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：阿江竜介	自治医科大学公衆衛生学
研究協力者：小佐見光樹	自治医科大学公衆衛生学
研究分担者：濱口 毅	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(脳神経内科学)
研究分担者：船田信顕	東京都立駒込病院病理科
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：伊崎祥子	埼玉医科大学総合医療センター神経内科
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
研究協力者：中村好一	自治医科大学公衆衛生学
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病院
研究代表者：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(脳神経内科学)

研究要旨 本年度も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た。令和元年8月、11月、令和2年1月にそれぞれ令和元年度第1回、第2回、第3回 PML サーベイランス委員会を開催し、また令和元年6月に令和元年度 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。また原発性免疫不全症のうち Good 症候群を基礎疾患とした PML では高ウイルス量を呈して治療抵抗性であること、またホジキンリンパ腫を基礎疾患とした PML では脳 PET のうち 18F-THK5351 が有用であることが示唆された。

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た 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、事務局にて登録を行った。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主治医情報に対して電子メールおよび郵送にて情報収集を行い、臨床調査票等を使用して事務局初期症例登録を行う。さらに調査票等を利用して自治医科大

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。

(倫理面への配慮)

PML サーベイランス委員会駒込病院事務局から登録専用の患者同意承諾書と主治医同意確認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、担当医が同意確認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、承認を得ている。

C. 研究結果

結果 1. 令和 2 年 3 月までに新たに 152 件の PML 疑い症例（疑いや最終診断否定症例を含む。）の事務局覚知があり（計 407 件）、計 228 例の事務局症例登録となった。

結果 2. 令和元年度は計 3 回の PML サーベイランス委員会と 1 回の PML 病理小委員会を開催した。令和元年度第 1 回 PML サーベイランス委員会（8 月）では 25 例、第 2 回 PML サーベイランス委員会（12 月）では 22 例、第 3 回 PML サーベイランス委員会では 10 例の症例検討を行った。また令和元年度 PML 病理小委員会では 12 症例の検討を行った。

結果 3. サーベイランス臨床調査票は一部改訂となった。また、相談業務と登録業務を分離し、さらに自治医科大学公衆衛生学を登録データ管理部門として駒込病院事務局登録資料をデータ転送した。各臨床担当委員を配置し、駒込事務局からの依頼および転送にて検討症例発表を行った。

結果 4. 原発性免疫不全症のうち Good 症候群を基礎疾患とした PML では高ウイルス量を呈して治療抵抗性であることを確認し、リンパ球幼若化反応が低下していることを確認した。

結果 5. ホジキンリンパ腫を基礎疾患として骨

髄移植した PML 疑い症例では脳 PET のうち 18F-THK5351 が有用であることが示唆された。

D. 考察

平成 30 年度より新たに始まった新サーベイランスシステムでは多数の症例情報の収集登録が可能となり、また自治医科大学での解析が可能となり、現在進んでいる。事務局覚知疑い症例数と登録症例数までの差異が問題であるが、フォローアップ・重複症例の確認等を行ってゆく方針とした。また追跡調査症例についても追跡調査が重要な症例を重点的にフォローする方針とした。また、Good 症候群を基礎疾患とした PML では PML 発症に T リンパ球の機能低下が重要である可能性があり、引き続き症例の蓄積が重要であると考えられた。ホジキンリンパ腫を基礎疾患として骨髄移植した PML 疑い症例では中枢神経系の脱髄巣と PML 病変の部位および病勢の鑑別として脳 PET : 18F-THK5351 が有用であることが示唆され、症例の蓄積が重要であると考えられた。

E. 結論

PML サーベイランス委員会による新症例登録システムを継続し、より有効な症例情報収集が可能となっている。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・検討してゆく方針である。

[参考文献]

- 1) Nakamichi K, Mizusawa H, Yamada M, Kishida S, Miura Y, Shimokawa T, Takasaki T, Lim CK, Kurane I, Saijou 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) Ishibashi K, Miura Y, Hirata K, Toyohara J, Ishii K. 18F-THK5351 PET can identify astrogliosis in multiple sclerosis plaques. *Clin Nucl Med* 45:e98-100, 2020.
- 2) Nosaki Y, Ohyama K, Watanabe M, Yokoi T, Nakamichi K, Saijo M, Miura Y, Iwai K. Simultaneous development of progressive multifocal leukoencephalopathy and cryptococcal meningitis during methotrexate and infliximab treatment. *Intern Med* 58:2703-2709, 2019.
- 3) 三浦義治. 日本国内発症 PML サーベイランス疫学調査と解析. *Neuroinfection* 25:81-83, 2020.
- 4) 三浦義治. HIV 感染症に伴う神経合併症. 水澤英洋(編) 今日の疾患辞典, エイド出版, 東京, 電子版, 2019.
- 5) 三浦義治. がん薬物治療の副作用対策; 神経系. 神澤輝実(編) がん診療の最前線, 講談社, 東京. pp134-137, 2020.

2. 学会発表

- 1) Kosami K, Miura Y, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Nakamichi K, Takahashi K, Suzuki T, Takahashi K, Yukitake M, Nomura K, Harada M, Sanjo N, Funada N, Kishida S, Saijo M, Mizusawa H, Yamada M. Epidemiological survey and analysis of Progressive multifocal leukoencephalopathy in Japan. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.

- 2) 谷口俊太郎, 金澤俊郎, 山形直毅, 丸子真奈美, 下田 浩, 関口輝彦, 田中宏明, 三浦義治. 無治療の SLE を背景に片側小脳半球に PML を発症した 72 歳女性例. 第 230 回日本神経学会関東・甲信越地方会, 東京, 9.7, 2019.
- 3) 山田隼人, 青山尚史, 曾我一将, 中道一生, 上野祐司, 服部信孝, 三浦義治. 人間ドックを契機に診断された Good 症候群を基礎疾患とし、進行性の経過をたどった進行性多巣性白質脳症の 61 歳女性例. 第 231 回日本神経学会関東地方会, 東京, 12.7, 2019.

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

