

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

日本における進行性多巣性白質脳症の実験室サーベイランス およびその臨床的・疫学的特徴

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：中道一生 国立感染症研究所ウイルス第一部

研究要旨 進行性多巣性白質脳症 (PML) は JC ウイルス (JCV) に起因する致死的な脱髄疾患であり、様々な種類の免疫抑制が関与する。また、その診断においては脳脊髄液 (CSF) を用いた JCV ゲノム DNA の PCR 検査が有効である。平成 19 年度 (2007 年 4 月) より定量的リアルタイム PCR 検査による医療機関への診療支援を介して、PML の実験室サーベイランスを行っている。平成 19 年度から令和元年度 (12 月現在) までに合計 2,344 件の検査を実施し、296 名の CSF-JCV 陽性者を確認した。また、平成 30 年度に引き続いて、超高感度 PCR 検査、ならびに本研究班の PML サーベイランス委員会における PML 疑い症例登録の支援を継続した。平成 31 年 1 月から令和元年 12 月までに医療機関から依頼された 195 件の検査の実績および患者データを集計し、国内における PML の動向を解析した。同期間において当検査を実施した被検者 126 名のうち、42 名が CSF-JCV 陽性を呈した。同検査における陽性者のうち、血液疾患、HIV 感染症、自己免疫疾患、その他の基礎疾患を有した患者が、それぞれ 11 名、3 名、13 名、15 名であった。また、5 名の陽性者は基礎疾患として多発性骨髄腫を有しており、レナリドミドやポマリドミド、エロツヅマブといった免疫調節薬による治療を受けていた。本研究成績は、日本における PML の疫学的特徴を反映しており、その発症の背景についての有用な情報基盤となる。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML) は、免疫不全患者等の中枢神経組織において JC ウイルス (JCV) が増殖することで引き起こされる。PML は免疫抑制に関連した多様な疾患と合併して発生することから、その動向や背景を把握することは、医療行政を適切に実施する上で重要である。

日本では、米国のような PML を含む大規模なパブリックデータベースが整備されていない。PML 診断には特異性および侵襲性の点から、脳脊髄液 (CSF) を用いた JCV ゲノム DNA の PCR が一般的な検査手法となっている。国内の医療機関から依頼された CSF 中 JCV の PCR 検査を支援することで実験室サーベイランスを実施し、PML の動向およびその背景を明らかにすることを本研究の目的とした。令和元年度における本研究では、前年度までと同様のサーベイランスを継続するとともに、CSF-JCV 陽性者の臨床情報から国内の PML に関する最新の動

向およびその背景を解析した。

B. 研究方法

1) 材料および検査系：

CSF からの DNA の抽出には QIAamp MinElute Virus Spin Kit (Qiagen 社製) を用いた。リアルタイム PCR による JCV-DNA の増幅および検出には、LightCycler および LightCycler 480 Probes Master (共に Roche 社製)、JCV の T 遺伝子領域を標的とした合成 DNA (プライマー、加水分解プローブ) を用いた。

2) 医療機関への JCV 検査支援

検査の周知と効率化を図るため、JCV 検査の受付に関する情報をインターネットサイトにて公開している。医療機関の主治医等から電子メールにて検査の依頼を受け付けた後、検体輸送用のキットを依頼者に送付した。輸送キットを用いて当研究所に到着した CSF 検体から DNA を抽出し、リアルタイム PCR を用いた定量検査によって JCV ゲノムのコピー数を測定

した。解析結果を依頼者に報告した。

3) 臨床情報の収集と分析

前年度に引き続き 66 項目からなる質問票を主治医に送付し、患者の年齢や性別、検体採取時期、臨床所見、基礎疾患、治療歴等の情報を収集した。得られた情報をデータベース化した後、解析に用いた。

4) PML 疑い症例登録の支援

主治医からの検査依頼を受け付けた際、本研究班における PML 疑い症例の登録について説明し、承諾を得た後で主治医の連絡先を PML サーベイランス委員会に転送した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の承認のもとに実施された。

C. 研究結果

1) 検査実績

平成 19 年 4 月から令和元年 12 月現在までに、2344 件の CSF 中 JCV の PCR 検査を実施した。被検者 1,785 名のうち 296 名の CSF において JCV-DNA を検出した。また、平成 28 年 4 月より、検査受付時に主治医に対して本研究班の PML 疑い症例登録について説明し、PML サーベイランス委員会に主治医の連絡先を転送している。登録開始から令和元年 12 月現在までに、370 名以上の主治医の情報を同委員会に転送し、本研究班における PML サーベイランスを支援した。平成 31 年 1 月から令和元年 12 月までの 1 年間においては、242 件の検査を実施し、90 検体(陽性後のフォローアップ検査を含む)において JCV-DNA を検出した。同期間において当検査を実施した被検者 126 名のうち、42 名が CSF-JCV 陽性を呈し、新規陽性者として確認された。また、22 名の陽性者においては、民間検査会社での CSF 中 JCV 検査が実施されていたが、9 例が JCV 陰性と判定されており、当研究部での超高感度検査によって JCV 陽性であることが判明した。

2) CSF-JCV 陽性者の分析

平成 31 年 1 月から令和元年 12 月における 1 年間の実験室サーベイランスにおいて確認された CSF-JCV 陽性者 42 名の臨床情報を解析し

た。陽性者の年齢の中央値は 69 歳であり、男性が約 40%(17 名)であった。陽性者 42 名の基礎疾患の内訳は、①血液腫瘍系疾患 11 名(悪性リンパ腫、白血病等)、②HIV 感染症 3 名、③自己免疫疾患 13 名(SLE、関節リウマチ等)、④その他(腎移植、Good 症候群、慢性腎不全等)15 名であった。血液腫瘍系疾患を有する患者のうち、5 名の陽性者は多発性骨髄腫に対してレナリドミドやポマリドミド、エロツズマブといった免疫調節薬による治療を受けていた。

D. 考察

本サーベイランスは PML 患者数の規模が限られる反面、詳細な臨床情報をリアルタイムで収集することができるという利点を有する。また、PML 患者だけでなく被検者全体の情報が集積されるため、基礎疾患や性別といった様々な角度から PML 発生の背景を解析することが可能である。令和元年度の本実験室サーベイランスにおいては、平成 28 年度に導入した超高感度 PCR 検査を継続した。一般的な CSF-JCV の PCR 検査(検出下限値 200 コピー/mL)と比較した場合、本検査は下限値 10 コピー/mL までの JCV-DNA を検出することが可能である。超高感度検査の導入前の平成 27 年度までは被検者に占める陽性者の割合が 15%程度であったが、平成 28 年度以降は約 30%を占めている。令和元年度における陽性者の割合も同程度であり、より多くの PML 症例を確認する上で超高感度 JCV 検査が有用であることが示された。

最近では、医療機関の担当医から民間検査会社に CSF が提出されて迅速検査が実施された後、結果の陽陰を問わず当研究部に確認あるいはフォローアップの検査が依頼されることが多い。CSF-JCV 陽性者の把握という点において、コマーシャルベースの検査による本実験室サーベイランスへの影響は小さいことが推察された。

前年度までの実験室サーベイランスに引き続き、今年度においても血液腫瘍系疾患や HIV 感染症、自己免疫疾患、臓器移植等の様々な背景を有する患者において CSF-JCV 陽性者が認められた。ただし、例年と異なる特徴としては、①陽性者全体において HIV 感染症を有する患者の割合が約 7%と小さく、国内の PML における大きな背景となっていないこと、②基礎疾患

として自己免疫疾患(SLE、関節リウマチ、皮膚筋炎、落葉天疱瘡、ANCA 関連血管炎等)を有する患者の割合が増加傾向にあること、③多発性骨髄腫を有する陽性者 5 名が確認されたことが挙げられる。

実験室サーベイランスを開始した平成 19 年度までの 13 年間に於いて多発性骨髄腫を有した CSF-JCV 陽性者は 10 名であり、うち 7 名(70%)が平成 29 年度以降に確認されている。超高感度 JCV 検査が導入された平成 28 年度においては同疾患を有した陽性者が認められていない。そのため、多発性骨髄腫を有する陽性者の増加においては、CSF-JCV 検査の超高感度化以外の要素が関与していることが考えられた。そこで、多発性骨髄腫を有する CSF-JCV 陽性者の治療歴等について解析したところ、平成 29 年度以降の陽性者においてはレナリドミドやポマリドミド、エロツヅマブといった免疫調節薬の投与を受けていたことが判明した。

レナリドミドおよびポマリドミドはサリドマイド誘導体であり、エロツヅマブは Signaling lymphocytic activation molecule family member 7 (SLAMF7) に対するモノクローナル抗体製剤である。これらの免疫調節薬が使用され始めたのは平成 21 年以降であり、平成 29 年以降からの多発性骨髄腫を背景とした PML の増加との間で時間的な相違が認められる。同疾患を有する陽性者について臨床面からのより詳細な分析等が必要である。

E. 結論

CSF-JCV の PCR 検査によって国内の PML 診療を支援し、実験室サーベイランスを継続した。本年度に確認された CSF-JCV 陽性者においては、HIV 感染症を有する患者の割合が小さく、自己免疫疾患を有する患者の割合が大きという特徴が認められた。また、13 年間の実験室サーベイランスにおいて、多発性骨髄腫を有する CSF-JCV 陽性者 10 名のうち 7 割が直近 3 年間に確認されており、全陽性者に占める割合は大きくないものの明らかな増加傾向が認められた。本研究の結果は PML の診断支援に加えて、その発症の背景を把握する上で有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamaguchi M, Suzuki K, Fujita H, Uzuka T, Matsuda H, Shishido-Hara Y, Arai S, Nakamura T, Kikuchi S, Nakamichi K, Saijo M, Hirata K. Successful treatment of non-HIV progressive multifocal leukoencephalopathy: case report and literature review. *J Neurol* 267:731-738, 2020.
- 2) Nakamichi K, Kawamoto M, Ishii J, Saijo M. Improving detection of JC virus by ultrafiltration of cerebrospinal fluid before polymerase chain reaction for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *BMC Neurol* 19:252, 2019.
- 3) Ishii K, Yamamoto F, Homma S, Okada Y, Nakamichi K, Saijo M, Tamaoka A. Probable progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with immunosuppressant dose reduction following lung transplantation: a case report and literature review. *BMC Neurol* 19:263, 2019.

2. 学会発表

- 1) Saijo M, Nakamichi K. JC virus detection methods in the cerebrospinal fluid for PML-diagnosis; past, present, and future. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
- 2) 三浦義治, 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 濱口 毅, 中道一生, 高橋健太, 鈴木忠樹, 高橋和也, 雪竹基弘, 野村恭一, 原田雅史, 三條伸夫, 船田信顕, 岸田修二, 西條政幸, 水澤英洋, 山田正仁. 日本国内発症進行性多巣性白質脳症の疫学調査と解析. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
- 3) 徳井啓介, 丹羽淳一, 林 未久, 比嘉智子, 中道一生, 西條政幸, 吉田真理, 道勇 学. 成人 T 細胞白血病を背景に入院時頭部 MRI で急性炎症性脱髄性疾患が疑われたが、脳生検にて進行性多巣性白質脳症と診断された 1 例. 第 60 回日本神経病理学会総会学術

- 研究会, 名古屋, 7.14-16, 2019.
- 4) 江頭 柊平, 角元 利行, 作石 かおり, 久保田 暁, 岩田 淳, 中道 一生, 西條 政幸, 戸田 達史. 抗ドナー抗体陽性の生体肝移植後に発症した進行性多巣性白質脳症の 1 例. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
 - 5) 三浦 義治, 中道 一生, 小佐見 光樹, 阿江 竜介, 濱口 毅, 中村 好一, 西條 政幸, 山田 正仁. 日本国内発症 PML サーベイランス疫学調査と解析. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
 - 6) 中道 一生, 西條 政幸. 自己免疫疾患を背景として生じる進行性多巣性白質脳症の実験室サーベイランス. 第 67 回日本ウイルス学会学術集会, 東京, 10.29-31, 2019.
 - 7) 下田 学, 矢崎 夏美, 廣瀬 友城, 中野 滋文, 諸井 文子, 高杉 知明, 堀場 昌英, 芳賀 孝之, 太田 康男, 末廣 大知, 高尾 昌樹, 中道 一生, 西條 政幸. 頭部 MRI で小脳、脳幹部に病変が局在し肺胞低換気を生じた進行性多巣性白質脳症の 1 剖検例. 第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会, 熊本, 11.27-29, 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