

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 総合研究報告書

## 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。研究分担者らは、平成 19 年度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 PML 患者を確認した。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。登録開始から現在までに、370 名以上の情報を同委員会に転送し、当研究班の PML サーベイランスを支援した。本研究期間においては、CSF-JCV を標的とした 619 件の超高感度 PCR 検査を実施して PML の診療を支援するとともに、調査票を介して提供された情報に基づいて国内における PML の動向を解析した。当検査を実施した被検者 391 名のうち、116 名が CSF-JCV 陽性を呈した。陽性者は、HIV 感染症（16 名）、血液腫瘍系疾患（31 名）、自己免疫疾患（23 名）、およびその他の疾患等（34 名）の様々な基礎疾患を有した。また、70 代以上の高齢者を中心として、明らかな基礎疾患が認められない患者 12 名が陽性反応を呈した。自己免疫疾患を有する JCV 陽性者は、全身性エリテマトーデスを有する女性を中心として確認され、患者数は増加傾向にあった。フィンゴリモドの投与を受けた患者 3 名が CSF-JCV 陽性を呈したが、PML の確定診断がなされた患者は 1 名であった。さらに、本研究期間においては、これまで発生がほとんど認められなかった多発性骨髄腫患者 7 名において CSF-JCV 陽性者が確認され、治療薬との関連性が示唆された。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りうる。

### 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。本研究は、①国内の医療機関から依頼された CSF-JCV の

PCR 検査を支援すること、②検査を介した実験室サーベイランスによって PML の動向およびその背景を解析すること、③本研究班が国内における PML 疑い症例を把握する際の起点を提供することを目的とする。

### 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

本実験室サーベイランスを開始した平成 19 年 4 月から令和元年 12 月現在までに、2,344 件の CSF-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。登録開始から平成 30 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 29 年 1 月から令和元年 12 月までの本研究期間においては、619 件の検査を実施し 116 名の新規陽性者を確認した。また、当研究部での超高感度 JCV 検査において陽性を呈した 51 名の患者は、

民間検査会社等においても PCR による CSF-JCV 検査が実施されており、30 名 (約 59%) が陽性、および 21 名 (41%) が陰性と判定された。

### 2) CSF-JCV 陽性者の内訳

本研究期間 (平成 29 年 1 月から令和元年 12 月現在) における実験室サーベイランスにおいて確認された CSF-JCV 陽性者 116 名の臨床情報を解析した。陽性者数は男女共に 58 名であり、年齢の中央値は男性 61.5 歳および女性 69 歳であった。また、陽性者のうち 104 名が、①血液腫瘍系疾患 (悪性リンパ腫、白血病等 31 名)、② HIV 感染症 (16 名)、③ 自己免疫疾患 (SLE、関節リウマチ等 23 名)、④ その他もしくは合併症等 (腎移植、Good 症候群、慢性腎不全等 34 名) の基礎疾患を有した。12 名の陽性者においては免疫抑制に関連した明らかな基礎疾患が認められなかったが、約 70% の患者が 65 歳以上の高齢者であった。

### 3) CSF-JCV 陽性者の特徴および傾向

前年度までの実験室サーベイランスにおいて HIV 感染症を有する新規陽性者は全体の 25% 程度を占めていたが、本研究期間における陽性者の割合は 13.8% に留まった。また、直近の令和元年度において確認された新規陽性者は 3 名であった。自己免疫疾患を有する JCV 陽性者は、全身性エリテマトーデス (SLE) を有する女性を中心として確認され、前年度までのデータと比較して患者数は増加傾向にあった。加えて、フィンゴリモドの投与を受けた患者 3 名が CSF 中 JCV 陽性を呈したが、うちに 2 名においては初回検査において極微量の JCV-DNA が検出された後で速やかに陰性化し PML の診断には至らなかった。また、1 名の患者においては PML の確定診断がなされた。本研究期間においては、前年度までの約 10 年間の実験室サーベイランスにて発生がほとんど認められなかった多発性骨髄腫を有する患者において 7 名が CSF-JCV 陽性を呈した。これらの患者は、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歴を有し、うち 5 名の年齢は 70 歳以上であった。

#### D. 考察

CSF-JCV の検査支援を介した PML の実験室サーベイランスは、その調査研究において検査の労力や費用を要するが、PML 疑い患者の発生をリアルタイムで把握することができるという利点を有する。また、PML 患者だけでなく疑い患者を含めた広範な情報が集積されるため、基礎疾患や治療歴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。さらに、実験室サーベイランスを起点として受け付けた症例は、本研究班の PML サーベイランス委員会において多面的な分析ならびにデータの共有がなされている。

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。本検査では超高感度化を目的として多くの工程を手作業で実施しているため、その実施数には限界がある。しかしながら、実験室サーベイランスが 13 年目を迎えた現在では、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、陽性であればフォローアップ検査が、陰性であれば確認検査が当研究部に依頼されるケースが増えてきた。つまり、民間検査が本実験室サーベイランスにおける一次スクリーニングとして機能していることが推察された。

前年度までの実験室サーベイランスに引き続き、本研究期間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減少傾向にあり（平成元年度では 3 名のみ）、本研究の範囲内では国内の PML における主たる背景になっていないこと、②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前年度までの 10 年間で 3 名しか確認されていなかった多発性骨

髄腫を有する陽性者が直近 3 年間で増加傾向にあることが挙げられる。

上記①の HIV 関連 PML については、そのリスクや診療における対応が周知されるとともに、一般的リアルタイム PCR 検査によっても検出することが可能なコピー数の JCV が脳脊髄液中に放出されることが多いため、民間企業において検査が完結している可能性を否定しえない。ただし、抗レトロウイルス療法が施行された状態で PML を発症した場合には一般的リアルタイム PCR 検査では JCV を検出することが困難な場合があるため、超高感度検査による確認の重要性を説明する必要がある。

上記②の自己免疫疾患を背景とした PML については、フィンゴリモドの長期投与を受けた患者 3 名が CSF-JCV 陽性を呈したが、PML の確定診断に至ったのは 1 名のみであった。残りの 2 名では極微量の JCV が CSF 中に検出された後、速やかに消失し、以後は陰性を維持し続けた。また臨床及び画像の所見は PML として非典型的であった。この現象の背景や機序の多くは不明であるが、PML の診断における CSF-JCV 検査の意義についてさらなる検討の必要性が示唆された。また、自己免疫疾患を有し CSF-JCV 陽性を呈した患者の半数程度は SLE に対して治療を受けており、国内症例の集積と分析、および医師や患者への情報の伝達の重要性が明示された。

上記③の多発性骨髄腫を背景とした PML については、実験室サーベイランスを開始した平成 19 年度からの 13 年間に於いて同疾患を有した CSF-JCV 陽性者は 10 名であり、うち 7 名（70%）が本研究期間において確認された。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 年度以降に確認された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分かった。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 の増加傾向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。また、これらの薬剤の添付文書において PML のリスクが記載され始めている。

PML は免疫の異常や抑制を生じる様々な疾患を背景として引き起こされる疾患であり、長期間のサーベイランスにおいては動向や特徴を把握することが重要である。また、本研究期間はその必要性を示唆する事象が多く認められた。多発性硬化症に対する疾患修飾薬に関連した PML の場合には欧米が先行する形でその発生が報告されたが、多発性骨髄腫に対する免疫調節薬に関連した PML の場合には日本国内と海外での発生の時間的相違が小さく、ほぼ同時期に発生していることが推察された。加えて、前年度までの研究に引き続き、本研究期間においても PML のリスクとして明らかな基礎疾患が認められない高齢者における CSF-JCV 陽性者が確認された。高齢者における PML の発生要因についても分析する必要がある。

## 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い傾向が認められた。また、多発性骨髄腫を有する患者および明らかな基礎疾患が認められない高齢者における CSF-JCV 陽性例が増加傾向にあった。PML の背景や特徴に変化が生じている可能性があることから、今後の注視、分析および対応の重要性が示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Ishibashi K, Miura Y, Matsumura K, Kanemasa Y, Nakamichi K, Saijo M, Toyohara J, Ishii K. PET imaging of <sup>18</sup>F-FDG, <sup>11</sup>C-methionine, <sup>11</sup>C-flumazenil and <sup>11</sup>C-4DST in progressive multifocal leukoencephalopathy: a case report. *Intern Med* 56:1219-1223, 2017.

- 2) Ikeda J, Matsushima A, Ishii W, Goto T, Takahashi K, Nakamichi K, Saijo M, Sekijima Y, Ikeda SI. Brain biopsy is more reliable than the DNA test for JC virus in cerebrospinal fluid for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Intern Med* 56:1231-1234, 2017.
- 3) 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* 5:e415, 2018.
- 4) Kinoshita H, Nakamichi K, Lim CK, Takayama-Ito M, Wang L, Iizuka I, Kurane I, Saijo M. A loop-mediated isothermal amplification assay for the detection and quantification of JC polyomavirus in cerebrospinal fluid: a diagnostic and clinical management tool and technique for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Virology* 15:136, 2018.
- 5) Ueno T, Sato N, Kon T, Haga R, Nunomura JI, Nakamichi K, Saijo M, Tomiyama M. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with thymoma with immunodeficiency: a case report and literature review. *BMC Neurol* 18:37, 2018.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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. 学会発表

- 1) Nakahara J, Kufukihara K, Tanikawa M, Nakamichi K, Saijo M, Miura Y, Fujiwara H, Jinzaki M, Yoshizaki T, Suzuki S, Takahashi S, Suzuki N. Third Japanese case of fingolimod-associated PML in natalizumab naïve MS: Coincidence or alarm bell? 7th JointECTRIMS ACTRIMS Meeting 2017, October 25-28, 2017.
- 2) 佐藤翔紀, 白井慎一, 高橋育子, 加納崇裕, 矢部一郎, 遠藤知之, 豊嶋崇徳, 東海林菊太郎, 宝金清博, 松野吉宏, 太田雅之, 三浦義治, 中道一生, 西條政幸, 佐々木秀直. 脳生検により診断した進行性多巣性白質脳症の長期生存例. 第22回日本神経感染症学会学術大会, 福岡, 10.13-14, 2017.
- 3) 穴戸-原由紀子, 松林 純, 中道一生, 西條政幸, 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、高度リンパ球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学術大会, 福岡, 10.13-14, 2017.
- 4) 三浦義治, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 阿江竜介, 濱口 毅, 原由紀子, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 澤 洋文, 奴久妻聡一, 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—PML サーベイランス委員会報告—. 第22回日本神経感染症学会学術大会, 福岡, 10.13-14, 2017.
- 5) 中道一生, 西條政幸. 脳脊髄液中 JC ウイルスの超高感度リアルタイム PCR 検査における CLIA 認定プライマーおよびプローブの有用性. 第22回日本神経感染症学会学術大会, 福岡, 10.13-14, 2017.
- 6) 中道一生, 西條政幸. 進行性多巣性白質脳症が疑われた自己免疫疾患患者の脳脊髄液における JC ウイルスゲノム DNA の検出. 第23回日本神経感染症学会学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.
- 7) 徳井啓介, 丹羽淳一, 林 未久, 比嘉智子, 中道一生, 西條政幸, 道勇 学. 成人 T 細胞白血病を背景に当初非典型的な頭部 MRI 所見を呈し、脳生検にて診断確定に至った進行性多巣性白質脳症の1例. 第23回日本神経感染症学会学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.
- 8) 竹腰 顕, 吉倉延亮, 小澤憲司, 大槻美佳, 中道一生, 西條政幸, 下畑享良. 経過中にバーリント症候群を呈し、塩酸メフロキンとミルタザピンの併用療法により改善した進行性多巣性白質脳症の1例. 第23回日本神経感染症学会学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.
- 9) 中道一生, 西條政幸. 進行性多巣性白質脳症の原因と診断. 第36回日本神経治療学会学術集会, 東京, 11.23-25, 2018.
- 10) 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.
- 11) 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, 船田信頭, 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.
- 12) 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.
- 13) 江頭終平, 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.
- 14) 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.
- 15) 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.

- 16) 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