

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

## 本邦発症 PML 患者に対するサーベイランス調査 (平成 29 年度—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脳老化・神経病態学(脳神経内科学)

**研究要旨** 平成 28 年 1 月より開始した新規 PML サーベイランス登録システムを継続し、計 8 回の PML サーベイランス委員会を開催して計 157 例の症例検討を行った。また、計 2 回の PML サーベイランス病理小委員会を開催し、20 例の病理症例を検討した。またこれらの検討を含めて計 413 例の駒込病院事務局症例覚知と 238 例の自治医科大学への登録症例情報転送がなされた。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①患者血清抗 JCV 抗体測定検査も重要であること、②SLE を基礎疾患とした PML に対してヒドロキシクロロキン併用療法が有効である可能性、③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④PML では脳 PET 検査のうち 11C-CB184 (マイクログリアイメージング)、18F-THK5351 (グリアイメージング)、11C-4DST (DNA 合成イメージング) 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

平成28年1月より開始した新規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駒込事務局を中心に事務局症例登録して情報収集を行い、さらに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、承認を得た。

### C. 研究結果

結果1. 令和2年3月までに計407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228例の事務局症例登録となった。

結果2. 平成29年度第1回PMLサーベイランス委員会(8月)では22例、第2回PMLサーベイランス委員会(12月)では23例の症例検討を行った。第2回PMLサーベイランス委員会では多発性硬化症を基礎疾患としたフィンゴリモド使用後発症PMLの国内発症事例3例目の症例検討を行い、(Clinical) Definite PMLの診断であった。平成29年度第3回PMLサーベイランス委員会(1月)では、多発性硬化症を基礎疾患としたフィンゴリモド使用後発症PMLの国内発症事例4例目の症例検討を行い、(Clinical) Probable PMLの診断であった。

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(6月)では8症

例の検討を行った。

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. サーベイランス方法についても検討を行い、改訂した。①現在の臨床調査票はPC画面上での入力、閲覧を前提としたものであり、字サイズが小さいこともあり、平成30年度より新たな調査票の改訂、令和元年度に部分改訂となった。②また、サーベイランス事務局が症例相談窓口を兼ねており、複数回にわたるメールのやりとりや情報請求など時間と労力を要し、効率が良くないことから、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。③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調査・症例発表を行うシステムとした。④委員会開催に際し、開催1か月前に集計し、資料を事前製本配布をする方向となった。また令和元年度よりPDF化し、配布とした。

結果4. 健康長寿医療センター(石橋ら)にてグリアイメージング18F-THK5351が新たに開発され、これまでにすでに開発・使用されている11C-CB184(ミクログリアイメージング)11C-4DST(DNA合成イメージング)とともに、今後PML患者への検査応用が期待された。

結果5. 新規に患者血清抗JCV IgM or IgG抗体測定および感染中和活性測定が可能な抗JCV抗体検査系が開発中であり、今後のサーベイランスへの応用が期待された。(奴久妻ら)

結果6. 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。

結果7. 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8. 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

本サーベイランスシステムにて多数の症例情報の収集が可能となり、より有効な症例情報収集が可能となった。引き続き本サーベイランスシステムの問題点を検討ながら改善し、調査票の改訂も検討してゆく。また自治医科大学での疫学解析が可能となり、現在進んでいる。事務局覚知 PML 疑い症例数と登録症例数までの差異が問題であるが、これについてはフォローアップ・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。また初期の集計結果から PML および疑い症例の基礎疾患では多発性硬化症（フィンゴリド使用後）の増加と HIV 感染症の減少が目立ってきている。これは MS を基礎疾患とした PML の発症に対して注意を喚起した結果が反映されており、今後も PML 発症の可能性について言及してゆく。

脳 PET 検査もミクログリア活性化およびアストログリアイメージングが可能となり、PML を中心としてグリオシスの評価へと結びついてゆく可能性がある。

また、患者血清抗 JCV 抗体の測定と Index の計算により、現在ナタリズマブ使用検討中の MS 症例に限られていた抗体検査および Index 計算が他の多発性硬化症患者や他の基礎疾患とした PML 患者でも測定、検討が可能となる可能性があり、現在すすめている。

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見いだされた。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、PML 病態の一部を形成している可能性があり、引き続き症例の解析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。今後、調査票の改訂、登録システムの改善を図り、引き続き本サーベイランスシステムの問題点を検討ながら改善してゆく。また新規 PET 検査、患者血清抗 JCV 抗体測定とも PML 患者およびその診断検討に有用なツールと

なってくる可能性がある。

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, 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.
- 3) Ishibashi K, Kameyama M, Tago T, Toyohara J, Ishii K. Potential Use of 18F-THK5351 PET to Identify Wallerian Degeneration of the Pyramidal Tract Caused by Cerebral Infarction. *Clin Nucl Med* 42:e523-e524, 2017.
- 4) Li TC, Iwasaki K, Katano H, Kataoka M, Nagata N, Kobayashi K, Mizutani T, Takeda N, Wakita T, Suzuki T. Characterization of self-assembled virus-like particles of Merkel cell polyomavirus. *PLoS One* 10:e0115646, 2015.

## 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, Matsumura K, Kanemasa Y, Nakamichi K, Saijo M, Toyohara J, Ishii K. PET imaging of 18F-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) Ishibashi K, Miura Y, Wagatsuma K, Ishiwata K, Ishii K. Changes in brain amyloid- $\beta$  accumulation after donepezil administration. *J Clin Neurosci* 45:328-329, 2017.
- 3) Ishibashi K, Miura Y, Toyohara J, Ishii K, Ishiwata K. Comparison of imaging using <sup>11</sup>C-

- ITMM and <sup>18</sup>F-FDG for the detection of cerebellar ataxia. *J Neurol Sci* 375:97-102, 2017.
- 4) Ishibashi K, Miura Y, Imamura A, Toyohara J, Ishii K. Microglial activation on <sup>11</sup>C-CB184 PET in a patient with cerebellar ataxia associated with HIV Infection. *Clin Nucl Med* 43:e82-e84, 2018.
  - 5) 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.
  - 6) Ishibashi K, Miura Y, Hirata K, Toyohara J, Ishii K. <sup>18</sup>F-THK5351 PET can identify astrogliosis in multiple sclerosis plaques. *Clin Nucl Med* 45:e98-100, 2020.
  - 7) 三浦義治. PML の新規薬物療法. *神経内科* 87:384-389, 2017.
  - 8) 三條伸夫, 宍戸-原由紀子, 三浦義治. PML の基礎疾患の多様性: 医原性を含めて. *神経内科* 87:365-371, 2017.
  - 9) 三浦義治, 岸田修二. 神経疾患治療ノート 進行性多巣性白質脳症. *Clinical Neuroscience* 36:119-121, 2018.
  - 10) 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.
  - 11) 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.
  - 12) 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.
  - 13) 三浦義治. 進行性多巣性白質脳症. 猿田享男, 北村惣一郎 (監) 1336 専門家による私の治療 2017-2018 年度版, 日本医事新報社, 東京, pp630-632, 2017.
  - 14) 三浦義治, 岸田修二. HIV 感染症における中枢神経系感染症にはどんな疾患があり、どのような治療をするのでしょうか? 亀井聡, 鈴木則宏 (編) 神経内科 Clinical questions and pearls: 神経感染症, 中外医学社, 東京, pp218-226, 2017.
  - 15) 三浦義治. プリオン病, 発性ウイルス感染症. 水澤英洋, 山口修平, 園生雅弘 (編) 神経疾患 最新の治療 2018-2020, 南江堂, 東京, pp143-150, 2017.
  - 16) 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.
  - 17) 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.
  - 18) 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.
  - 19) 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.
  - 20) 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) Miura Y, Nakamichi K, Kishida S, Hamaguchi T, Takahashi K, Shishido-Hara Y, Ishibashi K, Matsumura K, Sanjou N, Suzuki T, Ae R, Nakamura K, Sawa H, Nagashima K, Nukuzuma S, Yukitake M, Saijou M, Mizusawa H, Yamada M. Clinical effect of mefloquine on progressive multifocal leukoencephalopathy: a large-scale study in Japan. XX III World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
  - 2) Ishibashi K, Miura Y, Wagatsuma K, Toyohara J, Ishii K. PET imaging of type 1 metabotropic glutamate receptors in a family with spinocerebellar ataxia type 6. XXIII World

- Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 3) 三浦義治, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 宍戸-原由紀子, 阿江竜介, 濱口 毅, 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総会・学術大会, 北九州, 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, 原由紀子, 阿江竜介, 濱口 毅, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 野村恭一, 水澤英洋. 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. 第35回日本神経治療学会総会, さいたま, 11.16-18, 2017.
  - 5) 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.
  - 6) 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.
  - 7) 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.
  - 8) 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.
  - 9) 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.
  - 10) 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

