

## 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(PML)の疫学

阿江竜介、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)

高尾昌樹

(国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部)

### 【研究要旨】

2016年12月から2024年1月までの期間に、進行性多巣性白質脳症(PML)研究班では全国からPMLの罹患が疑われた患者460例の情報を収集し、そのうち222例をPMLと判定した。男が121例(55%)、女が101例(45%)で、罹患年齢の平均(中央値、最小-最大)は61(63、18-88)歳だった。2021年の罹患者が44例と最も多く、罹患患者数は近年増加傾向を示した。2021年の罹患率は3.58(人口1,000万人対年間)と、過去の報告を大きく上回った。基礎疾患では血液疾患が85例(38%)と最も多く、膠原病48例(22%)、HIV-AIDS30例(14%)、固形がん25例(12%)、人工透析23例(10%)がこれに続いた。13例(6%)において、免疫不全に関連する基礎疾患が特定されなかった。多発性硬化症治療薬の副作用としてPMLに罹患した者が14例(6%)登録されており、9例にFingolimod、4例にNatalizumabが投与されていた。近年では罹患患者数の増加によりPMLの正確な疫学像が把握できつつある。一方で、診断(判定)が非常に困難な症例も存在しており、診断精度の向上を含めた主治医への支援体制の構築が今後の課題である。

### A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy; PML)は、国内外で1000万人に1人が罹患する稀な脱髄性疾患である。<sup>1)2)</sup> 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は免疫不全患者に併発する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を始めとする分子標的薬だけでなく、抗がん薬、免疫抑制薬などの副作用として罹患する例が国内外から報告されるようになってきた。<sup>3)-6)</sup> このためPMLは、薬剤による重大な副作用のひとつとして近年注目されつつある。PMLの罹患に関連し得る薬剤の使用頻度の増加に伴い、今後は国内におけるPML罹患患者の増加が予想されている。このため、PMLの罹患動向の把握は重要な課題である。

本研究の目的は、2015年にPML研究班内に組織したPMLサーベイランス委員会が取得したPMLの臨床情報(レジストリーデータベース)を解析し、本邦のPMLの疫学像を概観することにある。

### B. 研究方法

#### (PMLサーベイランス体制)

2015年に、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組織され、独自の疾病登録事業が発足した(PMLサーベイランス事業)。この事業の目的は次の3点である。

- (1) 全国の医療機関から収集されたPMLの罹患が疑われる患者情報を委員会内で慎重に議論し、PMLの判定と主治医への診断支援を行う。
- (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。

この事業は、全国すべての医療機関でPMLの罹患が疑われた患者を対象としている(全数把握)。PMLの罹患が疑われる患者が発生した場合、PML

サーベイランス事務局(東京都立駒込病院内に設置)は、次の2つの経路で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依頼されるPMLの特異的検査(JCV検査)の情報が事務局に提供されるルート

PMLの罹患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直接連絡し、担当医を介して該当患者にサーベイランス事業への参加を提案している。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、事務局が担当医に調査票を送付する。担当医は、患者情報を記載する調査票に加え、個人情報除外した患者の病歴サマリーや検査結果(血液検査、髄液検査、MRI検査など)を事務局に提供する仕組みが構築されている。

収集された患者情報は、年3回開催されるPMLサーベイランス委員会において、現行の診断基準<sup>1)2)</sup>に基づき詳細に検討され、データベースに登録される。委員会メンバーは、脳神経内科学をはじめ、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と判定された症例は、死亡例を除いて定期的に担当医に調査票が送付され、予後の追跡が行われている。

#### (解析対象・解析方法)

2016年12月から2024年1月までの期間にPMLの罹患が疑われた460例の患者がサーベイランス委員会で慎重に検討され、そのうち222例がPML罹患者と判定された。この222例を解析対象とし、性、罹患年齢、罹患患者数の年次推移、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記述統計を行った。

#### (倫理面への配慮)

本事業への参加に際して、担当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。本事業は自治医科大学に設置された倫理審査委員会で承認を受けて実施した(承認ID: 臨大22-226号)。

### C. 研究結果

PMLとして登録された222例のうち、男が121例(55%)、女が101例(45%)とほぼ同等であった。罹患年齢の平均(中央値)は61歳(63歳)であり、最年少は18歳、最年長は88歳での罹患だった。PML罹患者の性・年齢分布では、男女ともに60歳代にピークが認められた(図1)。

罹患患者の年次推移では、2022年が44例(20%)と最も多く、2018年の30例(14%)、2022年の28例(13%)がこれに続き、PML患者はこの10年間で増加傾向にあることが示唆された(図2)。各年のPML罹患患者数を同年における総人口(人口動態統計の分母で用いられる人口)で除して求めた罹患率(人口1,000万人対年間)は、2016年以降増加傾向にあり、2021年の罹患率が3.58、2022年が2.29と、従来の報告<sup>1)2)</sup>を上回った(図3)。患者の臨床情報は原則、1~2年遅れて提供されることが多いため、2022年以降の患者数は今後増加することが見込まれる。

罹患患者の居住地を都道府県別に集計すると、最も罹患患者が多かったのは東京都の31例(14%)で、北海道19例(9%)、千葉の16例(7%)・大阪の13例(6%)、神奈川の12例(5%)がこれに続いた。

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<sup>1)</sup>に基づく診断の確実度は、確実例が204例(92%)と大半を占め、ほぼ確実例が11例(5%)、疑い例が7例(3%)だった。脳生検が68例(31%)、剖検が11例(5%)に施行されており、合計79例(36%)が病理学的にPMLと診断されていた。

PML罹患患者の基礎疾患は、血液疾患が85例(38%)と最も多く、膠原病が48例(22%)、HIV-AIDSが30例(14%)、固形癌が25例(12%)、人工透析が23例(10%)と、免疫不全に関連する基礎疾患は多岐にわたっていた(図4)。血液疾患(85例)のうち、悪性リンパ腫が46例(血液疾患全体の54%)と半数以上を占め、次いで多発性骨髄腫が17例(20%)とこれに次いだ。膠原病(48例)のうち、全身性エリテマトーデスが28例(58%)と半数以上を占めた。図4に示す疾患群以外に免疫不全を来すその他の疾患は30例(14%)に上り、特発性CD4陽性リンパ球減少症が7例(その他の疾患全体の23%)を占めた。13例(6%)の患者において、免疫不全を来す特異的基礎疾患が特定されなかった。多発性硬化症を基礎疾患に持つ患者が14例(6%)登録されており、9例にFingolimod、5例にNatalizumabを投与されていた。

BG-12(フマル酸ジメチル)が投与されていた症例は現段階では登録されていない。

#### D. 考察

2015年に新たに組織されたPMLサーベイランス委員会の事業で得られたデータベースを解析し、2016年12月から2024年1月までの期間に本邦で罹患したPMLの疫学像を明らかにした。

本邦で1999年から2003年に行われた過去の疫学調査では52例のPML罹患者が確認され、この時点におけるPMLの罹患率は0.9(人口1,000万人対年間)だった。<sup>7)</sup>これに対し、今回の報告においてPML罹患者が最も多かった2021年の罹患率は3.58(人口1,000万人対年間)であり、この20年でPMLの罹患率が3倍以上にまで上昇したことが明らかとなった。ただし、PMLサーベイランス委員会は発足して間もないため、全国からの報告例が過小評価されており、実際の罹患率はもっと大きい可能性がある。今後も患者情報の収集を継続することによって(全国の臨床医への認知向上に伴って)、患者数および罹患率も本研究で報告した値よりも増加する可能性がある。画像検査技術の向上やJCV検査の精度向上に伴って、近年PMLが適切に診断されるようになったことも症例数増加に影響していると推察できる。

過去に行われた疫学調査<sup>7)</sup>では、基礎疾患はHIV-AIDSが全体の40%(52例中21例)を占めており、血液系悪性腫瘍が13例(25%)、膠原病が7例(13%)であった。現在ではこの調査から20年近く経過しているが、基礎疾患の分布は当時と比較して大きく変化している。本研究における基礎疾患の分布は、過去の調査と比較すると、HIV-AIDSの占める割合が減少した。このことは、HIV-AIDS以外の基礎疾患を持つ者がPMLに罹患していることが影響している。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がある。しかし、前述のように現時点で本サーベイランスが本邦におけるPMLの罹患者を十分に補足できているとは考えにくく、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罹患する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、さらなる症例の蓄積が期待される。

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が収集し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慎重に議論し、診断判定を行っている。患者情報が不足している場合は判定を保留し、追加情報を収集して再検討を行っている。このため、診断については妥当性が高い。第二の強みは、本研究は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(全数調査)。このため本事業は、医療機関特性によるバイアスが少ないデータを収集できている。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、登録症例数がいまだ少なく、本邦全体の疫学像を正確に反映できていない可能性があるという点である。この点については、今後もサーベイランスを継続し、症例を蓄積していくことで解決できる。ただし、本研究は現段階で過去の疫学調査<sup>7)</sup>で把握した患者数を大きく上回っており、以前と比較すると信頼性の高い結果が得られている。第二の研究限界は、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の罹患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

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。データベースに登録された症例数が年々増加してきており、以前と比較して信頼度の高い結果(より正確なPMLの疫学像)が得られるようになりつつある。一方で、診断(判定)が非常に困難な症例も存在しており、診断精度の向上を含めた主治医への支援体制の構築が今後の課題である。

#### F. 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](http://prion.umin.jp/guideline/guideline_PML_2017.pdf)
- 2) 三浦義治. 進行性多巣性白質脳症(JCウイルス)  
Clinical Neuroscience. 38: 1251-1254. 2020.
- 3) 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.

- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord.* 3: 419-430. 2014.
- 7) 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

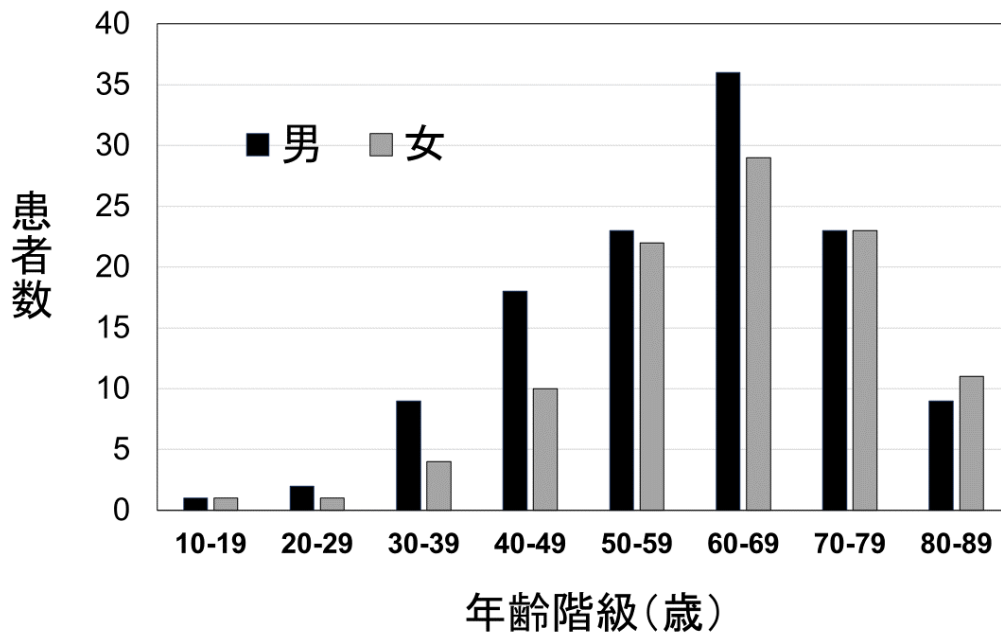
#### **G. 研究発表**

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

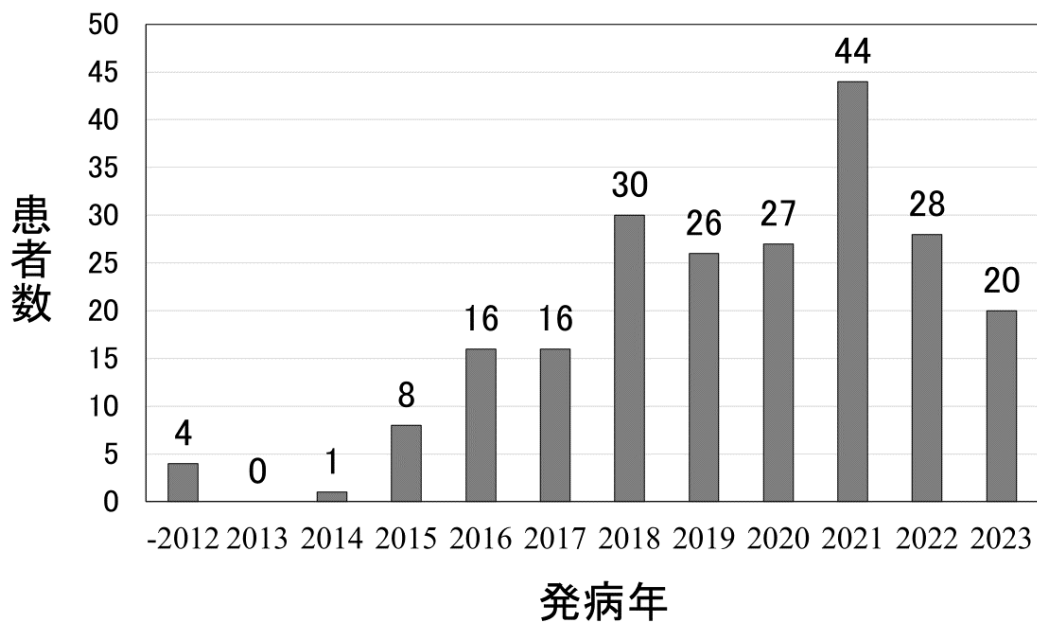
#### **H. 知的所有権の取得状況**

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罹患者数の性・年齢分布 (N=222)



【図2】 PML罹患者数の年次推移 (N=222)



※発病年不明=2例

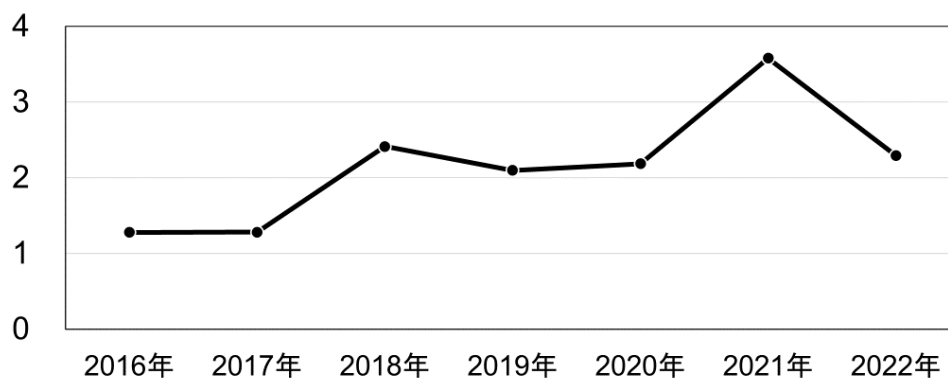
【図3】

PMLの罹患率

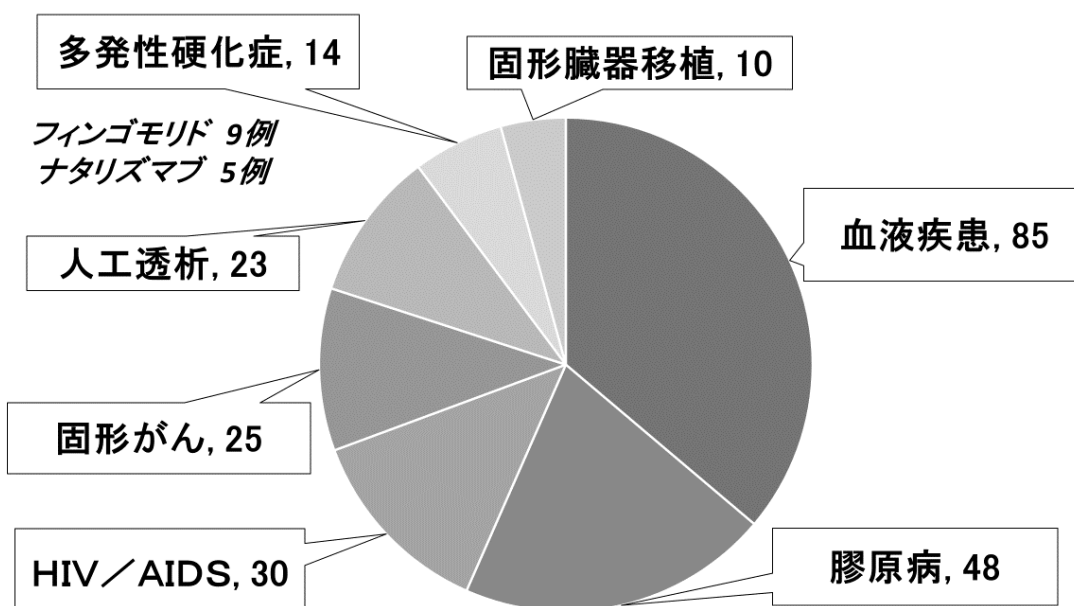
(N=222)

(/人口1,000万人/年)

	国内総人口	PML症例数	罹患率
2016年	125,020,252	16	1.28
2017年	124,648,471	15	1.28
2018年	124,218,285	30	2.42
2019年	123,731,176	26	2.10
2020年	123,398,962	27	2.19
2021年	122,780,487	44	3.58
2022年	122,030,523	14	2.29
2023年	—	14	—



【図4】 免疫不全に関連する背景疾患 (N=222)



※背景疾患は重複するので累計はN=222を超える