

進行性多巣性白質脳症
(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)
診療ガイドライン 2020

暫定版 2019.2

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

研究代表者 山 田 正 仁

暫定版 2019.2

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

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（神経内科学）

研究分担者 [プリオン分科会]

水澤 英洋 国立精神・神経医療研究センター
西田 教行 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学分野
佐々木真理 岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場 MRI 診断・病態研究部門
齊藤 延人 東京大学脳神経外科
岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所
高尾 昌樹 埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科
坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科学教室
北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
濱口 毅 金沢大学附属病院神経内科

[SSPE 分科会]

細矢 光亮 福島県立医科大学医学部小児科学講座
長谷川俊史 山口大学大学院医学系研究科小児科学講座
楠原 浩一 産業医科大学医学部小児科学講座
野村 恵子 熊本大学医学部附属病院小児科
岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学
遠藤 文香 岡山大学病院小児神経科
鈴木 保宏 大阪母子医療センター小児神経科
砂川 富正 国立感染症研究所感染症疫学センター

[PML 分科会]

西條 政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部
三浦 義治 東京都立駒込病院脳神経内科
船田 顕信 東京都立駒込病院病理科
雪竹 基弘 国際医療福祉大学臨床医学研修センター
阿江 竜介 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生部門
鈴木 忠樹 国立感染症研究所感染病理部第四室
原田 雅史 徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線診断科
三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科
脳神経病態学（神経内科）分野
野村 恭一 埼玉医科大学総合医療センター神経内科
高橋 和也 国立病院機構医王病院統括診療部

研究協力者 [PML 分科会]

中道 一生 国立感染症研究所ウイルス第一部
高橋 健太 国立感染症研究所感染病理部第四室
岸田 修二 成田富里徳洲会病院神経内科
澤 洋文 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門
長嶋 和郎 北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野
奴久妻聡一 神戸市環境保健研究所感染症部

進行性多巣性白質脳症 (PML) 診療ガイドライン 2020 執筆担当者一覧

西條 政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部
三浦 義治	東京都立駒込病院脳神経内科
船田 顕信	東京都立駒込病院病理科
雪竹 基弘	国際医療福祉大学臨床医学研修センター
阿江 竜介	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生部門
鈴木 忠樹	国立感染症研究所感染病理部第四室
原田 雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線診断科
三條 伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経病態学（神経内科）分野
野村 恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科
高橋 和也	国立病院機構医王病院統括診療部
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（神経内科学）

[執筆協力者]

中道 一生	国立感染症研究所ウイルス第一部
-------	-----------------

目 次

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	i
進行性多巣性白質脳症（PML）診療ガイドライン 2020 執筆担当者一覧	ii
ガイドライン作成の目的と方法	1
CQ 1. 進行性多巣性白質脳症（PML）の概説	
CQ 1-1. PML はどのような疾患か？	4
CQ 1-2. PML の疫学、基礎疾患や誘発因子はなにか？	6
CQ 1-3. PML はどのようにして発症するか？	9
CQ 2. PML の診断	
CQ 2-1. PML ではどのような症状や経過がみられるか？	11
CQ 2-2. PML の脳脊髄液検査で重要な項目はなにか？	13
CQ 2-3. PML の画像所見の特徴はなにか？	15
CQ 2-4. PML の病理所見の特徴はなにか？	17
CQ 2-5. 薬剤関連 PML の特徴はなにか？	19
CQ 2-6. PML はどのように診断するか？	22
CQ 3. PML の重症度分類	
CQ 3-1. PML の重症度はどのように評価するか？	25
CQ 4. PML の治療	
CQ 4-1. PML はどう治療するか？	31
CQ 4-2. HIV 関連 PML の治療はどうするのか？	35
CQ 4-3. 薬剤関連 PML の治療はどうするのか？	38
CQ 4-4. 薬剤関連 PML 以外の非 HIV 関連 PML の治療はどうするのか？	42
CQ 4-5. 免疫再構築症候群（IRIS）の治療はどうするのか？	44
CQ 5. PML における社会資源や介護・心理社会的支援	
CQ 5-1. PML 患者・家族のための社会資源や介護・心理社会的支援には どのようなものがあるか？	46
CQ 6. PML の診療支援	
CQ 6-1. PML の診療支援にはどのようなものがあるか？	48
略語集	50

暫定版 2019.2

ガイドライン作成の目的と方法

1. 本ガイドライン作成の目的と対象

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) は免疫不全を背景に発症する稀少疾患である。基礎疾患はヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染症のほか、血液系悪性腫瘍疾患、自己免疫疾患など多岐にわたるが、特にわが国では欧米と較べて基礎疾患が多様である。また近年、多発性硬化症に対する治療薬ナタリズマブに関連する PML が多発するなど、抗体医薬 (生物由来製品) や移植医療に伴う免疫抑制薬の使用拡大によって PML 発症が増加しており、多くの領域の医療関係者にとって留意すべき疾患となっている。また、治療についても、近年、抗マラリア薬のメフロキンに抗 JC ウイルス (JC virus: JCV) *作用があることが示され、PML 治療へ応用されているが、その有効性についてはさまざまな報告がある。

本ガイドラインは、PML 診療を専門としない一般医師を対象に、最新のデータに基づく診療ガイドラインを提供することを目的とした。また、本研究班が推進している PML サーベイランスの紹介、サーベイランスを通じた診断支援、メフロキンによる臨床試験等の情報も併せて掲載した。

2. 本ガイドライン作成の経緯と作成方法

「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「PML 分科会」が中心となって本ガイドラインを作成した [班員名簿 (*i* ページ) 参照]。

具体的な作成の経緯としては、まず、平成 29 年度研究報告会 (平成 30 年 1 月 16 日、東京) 時の研究者会議にて、「PML 診療ガイドライン 2017」を改訂し、「PML 診療ガイドライン 2020」をクリニカルクエスチョン (CQ) 形式で作成することを決定した。さらに、「PML 診療ガイドライン 2020」の構成、ガイドライン作成の方法や手順 (編集の方針等) について基本的な合意を得た。その後、編集委員会で問題点を討議しながら編集作業を行う。具体的なガイドラインの作成方法・手順は以下の通りである。

(1) 本診療ガイドラインの構成と原案執筆担当者

- | |
|--|
| ガイドライン作成の目的と方法 (山田正仁) |
| CQ 1. 進行性多巣性白質脳症 (PML) の概説 |
| CQ 1-1. PML とはどのような疾患か? (雪竹基弘) |
| CQ 1-2. PML の疫学、基礎疾患や誘発因子はなにか? (阿江竜介) |
| CQ 1-3. PML はどのようにして発症するか? (鈴木忠樹) |
| CQ 2. PML の診断 |
| CQ 2-1. PML ではどのような症状や経過がみられるか? (三浦義治) |
| CQ 2-2. PML の脳脊髄液検査で重要な項目はなにか? (西條政幸) |
| CQ 2-3. PML の画像所見の特徴はなにか? (原田雅史) |
| CQ 2-4. PML の病理所見の特徴はなにか? (船田信頭) |
| CQ 2-5. 薬剤関連 PML の特徴はなにか? (高橋和也) |
| CQ 2-6. PML はどのように診断するか? (雪竹基弘) |
| CQ 3. PML の重症度分類 |
| CQ 3-1. PML の重症度はどのように評価するか? (雪竹基弘) |

【脚注】

*名称につき、Polyomaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses による分類では *Human polyomavirus 2*, JC polyomavirus (JC virus; JCV; JCPyV) とされている¹⁾。

CQ 4. PML の治療

CQ 4-1. PML はどう治療するか？(三條伸夫)

CQ 4-2. HIV 関連 PML の治療はどうするのか？(三浦義治)

CQ 4-3. 薬剤関連 PML の治療はどうするのか？(野村恭一)

CQ 4-4. 薬剤関連 PML 以外の非 HIV 関連 PML の治療はどうするのか？(三浦義治)

CQ 4-5. 免疫再構築症候群(IRIS)の治療はどうするのか？(三浦義治)

CQ 5. PML における社会資源や介護・心理社会的支援

CQ 5-1. PML 患者・家族のための社会資源や介護・心理社会的支援にはどのようなものがあるか？
(雪竹基弘)

CQ 6. PML の診療支援

CQ 6-1. PML の診療支援にはどのようなものがあるか？(研究班事務局)

略語集(研究班事務局)

(2) 作成手順

- 1) 原案執筆担当者は原案となる初稿を作成した(2018年8月)。
- 2) 研究班事務局は、すべての原稿をまとめて、それを研究班全員に原稿を閲覧し、意見を求めた(2018年8月)。
- 3) 研究班事務局は、寄せられた意見を原案執筆者に送付し、原稿の検討・改訂を依頼した(2018年9月)。
- 4) 研究班事務局は、改訂した原稿をまとめて、それを研究班全員に原稿を閲覧し、再度、意見を求めた(2018年11月)。
- 5) 研究班事務局は、再度、寄せられた意見を原案執筆者に送付し、原稿の検討・改訂を依頼した(2018年12月)。
- 6) 研究班事務局は、すべての改訂原稿をまとめ(暫定版)、暫定版をホームページで公開し、広くパブリックコメントを求めた(2019年2月)。
- 7) 研究班事務局は、パブリックコメントにより寄せられた意見に基づき必要な改訂を加え、関連学会である日本神経学会、日本神経感染症学会による承認を求めた(○年○月)。両学会からの改訂意見に基づき、改訂し最終版を作成し、両学会の承認を得た(○年○月)。
- 8) 承認を得たものを完成版とし、冊子体及びホームページ等で公開した(○年○月)。

(3) 原案作成のために文献検索を行った電子的データベースと検索対象期間

Medline を用いて 2018 年 7 月 3 日までの文献が検索された。その後、それ以降の文献についても必要と判断した文献は追加した。

3. 本ガイドラインに使用するエビデンスレベル、推奨グレード

診療ガイドラインでは、治療の項において、下記に示す「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」¹によるエビデンスレベル、推奨グレードを使用する。

推奨の強さの記載方法

1. 推奨の強さ: 強く推奨する
2. 推奨の強さ: 弱く推奨する(提案する)
(推奨の強さ「なし」: 明確な推奨ができない)

推奨決定のための、アウトカム全般のエビデンスの強さ

A(強い):	効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
B(中程度):	効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある
C(弱い):	効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D(非常に弱い):	効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

推奨文の記載方法

推奨文は、推奨の強さと、エビデンスの確実性(強さ)を併記する。

文例:

- 1) 患者 P に対して治療 I を行うことを強く推奨する(推奨の強さ 1、エビデンスの確実性 A)
- 2) 患者 P に対して治療 I を行うことを条件付きで推奨する(推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)
- 3) 患者 P に対して治療 I を行わないことを提案する(推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 D)
- 4) 患者 P に対して治療 I を行わないことを強く推奨する(推奨の強さ 1、エビデンスの確実性 B)

4. 本ガイドライン作成上の問題点とその対応

(1) 本ガイドラインにおける CQ 形式の採用について

本疾患については、エビデンスレベルの高い研究に乏しいため、本来の意味で CQ を設定することが困難であり、実質的にはバックグラウンドクエスチョン(BQ)に相当するものがほとんどとなるが、『PML 診療ガイドライン 2017』に対する日本医療機能評価機構の評価結果等に基づき、形式としては CQ 形式を採用することを平成 29 年度研究報告会時の研究者会議で決定した。

(2) 保険診療外の検査・治療の取扱いについて

保険診療外の検査・治療についてもガイドラインに含め、保険診療で認められていない場合は、それを明示するという方針をとった。

(3) 資金源および利益相反の問題について

本ガイドライン作成の資金源は本研究班に交付された厚生労働科学研究費補助金による。本ガイドライン作成に従事した研究代表者、研究分担者は利益相反に関する審査を受けた。報告すべき利益相反事項はなかった。

文献/URL

1. Polyomaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, et al. A taxonomy update for the family *Polyomaviridae*. Arch Virol 2016; 161: 1739–1750.
2. 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫, 山口直人, 吉田雅博(編) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2017 公益財団法人日本医療機能評価機構 (https://minds.jcqh.or.jp/s/guidance_2017)

CQ 1. 進行性多巣性白質脳症 (PML) の概説

CQ 1-1. PML はどのような疾患か？

【回答】

- 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) は JC ウイルス (JC virus: JCV) による中枢神経感染症の一形態である。亜急性に様々な神経症候を呈し、多くは致死的とされるが、基礎疾患によっては長期生存例もある。ただし、その場合も機能障害を残すことが多い。
- 主に細胞性免疫の低下 (ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染症など) を背景に発症するが、近年は病態修飾療法による薬剤関連 PML が注目されている。
- PML の診断は、臨床症候、頭部 MRI/CT、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) の JCV DNA の検出、病理所見および除外診断を柱とするが、無症候性 PML も存在する。
- 根治に至る JCV に特異的な抗ウイルス薬ではなく、治療の基本は免疫機能の回復と免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) への対応である。

【解説】

PML は JCV が脳のオリゴデンドロサイトで増殖し、多発性の脱髄病変を呈する。大脳白質が病変の主体だが、小脳や脳幹病変での発症もある¹。本邦での PML 発症頻度は人口 1000 万人に対して約 0.9 人である²。

PML は主に細胞性免疫の低下を背景に発症するため、欧米では PML 患者の 85% 近くが HIV 感染症を基礎疾患とするが³、本邦の基礎疾患は多岐にわたる²。近年は病態修飾療法による薬剤関連 PML (特に多発性硬化症患者の再発予防に使用されるナタリズマブやフィンゴリモドなどによる PML) が注目されている^{4,5}。生命予後は基礎疾患により異なり、HIV 関連 PML の中央生存期間は 1.8 年、非 HIV 関連 PML は 3 ヶ月とされているが、ナタリズマブ関連 PML の死亡率は約 23% である⁶。

PML の臨床症候は亜急性に進行する認知機能障害・構音障害・片麻痺や失語など多彩である³。細胞性免疫の低下を認める患者などがこのような症状を呈し、頭部 MRI で多巣性の白質病変を認めた場合に PML を疑う。臨床症状と MRI で PML を疑い、除外診断とともに CSF の JCV DNA 検査や脳生検の病理学的検査で診断を確定する。ただし、病態修飾療法による薬剤関連 PML では頭部 MRI で白質病変を認めるものの、臨床症状を欠く無症候性 PML が知られている⁷。

現在、JCV に対して確立された治療薬はなく、PML に唯一の効果的な治療は免疫再構築である。そのため HIV 関連 PML では原疾患の治療である抗レトロウイルス療法 (anti-retroviral therapy: ART) が有効である^{8,9}。一方、非 HIV 関連 PML では免疫抑制状態の誘因薬剤などの中止が免疫機能の回復につながる。非 HIV 関連 PML のうち、モノクローナル抗体関連 PML は生物由来製品の中止とともに、血液浄化療法が有効と考えられる¹⁰。その他の非 HIV 関連 PML では抗がん剤や免疫抑制剤など誘因薬剤の使用は基礎疾患自体の治療につながっている。そのため、誘因薬剤の減量または中止により基礎疾患が増悪することもあり、非 HIV 関連 PML の生命予後が悪い一因となっている。また、PML 治療介入後に臨床症状の増悪、頭部 MRI でのガドリニウム (gadolinium: Gd) 増強効果や mass effect をみることがあり、IRIS と呼ばれる。IRIS も生命/機能予後に重要であり治療対象となる事が多い。

文献/URL

1. Tan CS, Koranik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features

- and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 425-437.
2. http://prion.umin.jp/guideline/guideline_PML_2017.pdf
 3. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3761-3765.
 4. Piccinni C, Sacripanti C, Poluzzi E, et al. Stronger association of drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with biological immunomodulating agents. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 199-206.
 5. Yukitake M. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: a comprehensive review. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2018; 9 (suppl. 1): 37-47.
 6. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870-1880.
 7. Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, Wenten M, Gheuens S, Philip J, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 755-764.
 8. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf
 9. Hernández B, Dronza F, Moreno S. Treatment options for AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 403-416.
 10. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; 9: 438-446.

CQ 1-2. PML の疫学、基礎疾患や誘発因子はなにか？

【回答】

- わが国では 1979 年に初めて診断されて以降 2014 年までの間、累計 184 例が進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) に罹患し死亡した。
- 近年の死亡率(≒罹患率)は人口 1,000 万あたりに年間約 0.9 人である。
- 諸外国での発病頻度もわが国とほぼ同様である。
- 死亡率(≒罹患率)は年々上昇傾向にある。
- 男性が 6 割を占め、死亡時の年齢分布は 50-60 歳代が全体の約半数を占める。
- PML の大多数は、免疫不全を呈する基礎疾患を背景に発病するが、免疫不全の基礎疾患を有さない発病例も稀に報告されている。
- 欧米ではヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染症が PML の基礎疾患の約 85%を占める。
- 本邦のデータでは HIV 感染症は 40%にとどまり、血液系悪性腫瘍、膠原病、慢性腎不全、先天性免疫不全症などを多彩な基礎疾患をもとに PML が発症している。
- 免疫抑制薬や抗悪性腫瘍薬、モノクローナル抗体製剤などの薬物治療に起因する PML 発病例が世界中で報告されている。
- 多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) の再発予防薬による重大な副作用のひとつとして PML の発病が報告されている。

【解説】

本研究班による現段階での疫学データは、PML を原死因として死亡した患者情報(人口動態統計)に基づく¹。得られた結果は、厳密には PML の罹患状況ではなく死亡状況を反映している。しかし、PML は治療法が確立されていない致死性の疾患であるため、得られた結果は罹患状況に十分近似していると推察できる。このデータより、本邦では PML が 1979 年に初めて診断されて以降 2014 年までの間、累計 184 例が PML に罹患し死亡している¹。男性が 6 割を占め、死亡時の平均年齢は 58 歳であり(最小 22 歳-最大 87 歳)、50-60 歳代が全体の約半数を占めた。直近(2010-2014 年)の死亡率は、人口 1,000 万あたりに年間約 0.9 人であり、この値は本研究班が 1999-2003 年にかけて実施した全国疫学調査の罹患率とほぼ同等であった²。諸外国での発病頻度もわが国とほぼ同様である³。死亡者数と死亡率は年々上昇傾向にあり¹、近年の MRI による診断技術や JC ウィルス量の測定技術の進歩が PML の適切な診断に寄与していることが推察できる。

本研究班は 2016 年以降、PML の正確な罹患状況を把握する目的で「PML 疾病登録事業(PML サーベイランス事業)」を開始し、本邦で発病した PML の患者情報を継続的に蓄積している。これらの疫学データを分析することにより、今後さらに正確な罹患状況が把握できる。

PML の大多数は、免疫不全を呈する基礎疾患を背景に発病する。たとえば、HIV 感染症の 5%、血液疾患(白血病や悪性リンパ腫など)の 0.1%が PML を発病し、臓器移植者では移植 1000 例あたり 1 例が発病する^{4,6}。非常に稀だが免疫不全の基礎疾患を有さない発病例も報告されている⁷。

欧米では HIV 感染症が PML の基礎疾患の約 85%を占める⁸⁻¹⁰。一方で、本邦における PML の基礎疾患は多岐にわたっている¹¹。本研究班が過去に実施した全国疫学調査(n=52)では、HIV 感染症は 21 例(40%)にとどまり、次いで血液系悪性腫瘍 13 例、膠原病/結合織病 7 例、慢性腎不全(透析)2 例、先天性免疫不全症、固形がん、肝障害が各 1 例、なし/不明が 6 例であった。近年では抗レトロウイルス療法の確立に伴い、HIV 感染症を基礎疾患とする PML の発病頻度は世界的に低下傾向にある¹²。

たとえば、腎移植後治療薬のミコフェノレート、ベラタセプト、抗悪性腫瘍薬のフルダラビン、イブルチニブのほか、モノクローナル抗体製剤ではナタリズマブ、リツキシマブ、インフリキシマブ、ブレンツキシマブ、エクリズマブ、オフアツマブ、ナタリズマブなど、治療の副作用として PML を発病する薬剤は多岐にわたる。

MS の再発予防薬による重大な副作用のひとつとして PML の発病が報告されている¹³⁻¹⁵。特にナタリズマブは PML の発病頻度が比較的高い(治療患者 1,000 人に 1 人)^{13,14}。近年、フィンゴリドに起因する PML が報告されており¹⁵、本邦ではその頻度が諸外国と比較して有意に高く¹、今後もその動向が注目されている。

文献

1. 阿江竜介. 人口動態統計に基づくわが国の進行性多巣性白質脳症の疫学像 — 本邦で発病したフィンゴリド関連 PML の検討も含めた報告 —. 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 平成 28(2016)年度(総合)分担研究報告書. pp175-182.
2. 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 2004. pp227-232.
3. Iacobaeus E, Burkill S, Bahmanyar S, Hakim R, Byström C, Fored M, et al. The national incidence of PML in Sweden, 1988-2013. *Neurology* 2018; 90: e498-e506.
4. Power C, Gladden JG, Halliday W, Del Bigio MR, Nath A, Ni W, et al. AIDS- and non-AIDS-related PML association with distinct p53 polymorphism. *Neurology* 2000; 54: 743-746.
5. Martinez AJ, Ahdab-Barmada M. The neuropathology of liver transplantation: comparison of main complications in children and adults. *Mod Pathol* 1993; 6: 25-32.
6. Mateen FJ, Muralidharan R, Carone M, van de Beek D, Harrison DM, Aksamit AJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Ann Neurol* 2011; 70: 305-322.
7. Tan IL, Korálnik IJ, Rumbaugh JA, Burger PC, King-Rennie A, McArthur JC. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient without immunodeficiency. *Neurology* 2011; 77: 297-299.
8. Korálnik IJ, Schellingerhout D, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 14-2004. A 66-year-old man with progressive neurologic deficits. *N Engl J Med* 2004; 350: 1882-1893.
9. Amend KL, Turnbull B, Foskett N, Napalkov P, Kurth T, Seeger J. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. *Neurology* 2010; 75: 1326-1332.
10. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3761-3765.
11. Nakamichi K, Mizusawa H, Yamada M, Kishida S, Miura Y, Shimokawa T, et al. Characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy clarified through internet-assisted laboratory surveillance in Japan. *BMC Neurol* 2012; 12: 121.
12. Engsig FN, Hansen AB, Omland LH, Kronborg G, Gerstoft J, Laursen AL, et al. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. *J Infect Dis* 2009; 199: 77-83.
13. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N, Cutter G, Wiendl H. Natalizumab-associated PML: Challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. *Neurology* 2017; 88: 1197-1205.
14. Yousry TA, Major EO, Ryschewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354: 924-933.

15. Berger JR, Cree BA, Greenberg B, Hemmer B, Ward BJ, Dong VM, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology* 2018; 90: e1815-e1821.

暫定版 2019.2

CQ 1-3. PML はどのようにして発症するか？

【回答】

- 中枢神経系の髄鞘形成細胞である乏突起膠細胞が JC ウイルス(JC virus: JCV)の溶解感染により傷害されることで脱髄が起こり、進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)が発症する。
- 多くの人は JCV に無症候性に感染しているが、細胞性免疫の低下が PML 発症の大きな要因となる。
- PML の発症機序として下記の 2 説が提唱されている。
 - 1) 脳内に潜伏していた JC ウイルス(JC virus: JCV)が再活性化する説(図 1 内①)。
 - 2) 骨髄・末梢リンパ球から PML 型の JCV が脳内に移行し増殖する説(図 1 内②)。

【解説】

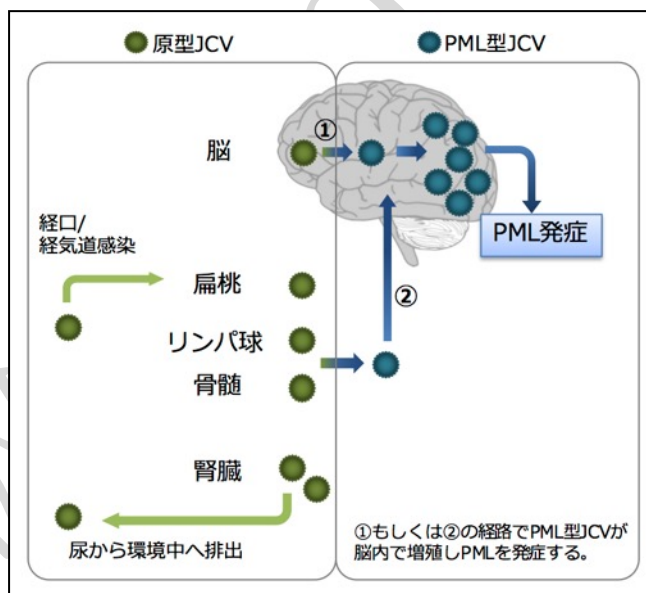
JCV は PML の原因ウイルスであり、その感染経路に関しては未だ不明な点が多いが、JCV が経口または経気道的に体内に侵入し、初感染が成立し、その後、扁桃及び、血行性に腎臓や骨髄に到達し、それらの臓器において潜伏感染することが予想されている¹。これまでに実施された血清疫学研究では²、抗 JCV 抗体が半数以上の成人に認められているとの報告が多いことから、多くの人が無症候性に感染していると考えられている。

JCV は健常成人の尿中からも検出されており、尿を介して環境中に排出される。また、JCV のゲノム断片は腎臓、扁桃、末梢リンパ球、骨髄、脳等から検出されている。

JCV は、ゲノム上の調節領域の遺伝子構造により、原型(Archetype) JCV と PML 型(PML type) JCV に分類される。原型 JCV は、健常者及び PML 患者の尿から検出される。尿から検出される JCV の殆どが原型の調節領域を有し、PML 患者の脳において原型の JCV が検出されることは稀である。脳で検出される JCV の調節領域は主に PML 型 JCV のそれであり、その調節領域の塩基配列は多様であることが報告されている。JCV の調節領域の多様性は、原型 JCV の調節領域の遺伝子再構成により出現すると考えられている。

PML の発症機構は、不顕性感染していた JCV が宿主の免疫能低下に伴い再活性化し、中枢神経系の髄鞘形成細胞である乏突起膠細胞に溶解感染することで、乏突起膠細胞が特異的に傷害され脱髄巣が形成されることによると考えられている³。宿主の免疫不全状態を契機にして、JCV が再活性化し、中枢神経系の乏突起膠細胞、星細胞、及び神経細胞で増殖する機序については未だ不明な点が多く、脳内に潜伏している JCV が再活性化して PML が起こるとする説(図内①)と、骨髄や末梢リンパ球に潜伏する PML 型 JCV が脳内に移行して増殖することにより PML が起こるとする説(図内②)が提唱されている⁴。いずれの説においても、免疫不全によって細胞傷害性 T 細胞(cytotoxic T lymphocytes: CTLs)による細胞性免疫が低下し、宿主において、JCV の増殖を抑制出来なくなることが PML 発症の大きな要因となると考えられている⁵。PML の発症には、宿主免疫能低下という宿主側の要因の他に遺伝子再構成等の遺伝子変

図 1. PML の発症機序



異によるウイルス側の要因も関与していると考えられているが、宿主免疫能低下が最も重要な発症リスク因子である。また、免疫系分子を標的とした抗体医薬等の薬剤による PML 発症においても、同様に細胞性免疫の低下が重要な要因と考えられている⁶。

文献

1. Ferenczy MW, Marshall LJ, Nelson CD, Atwood WJ, Nath A, Khalili K, et al. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JCPyVirus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 471-506.
2. Bozic C, Richman S, Plavina T, Natarajan A, Scanlon JV, Subramanyam M, et al. Anti-John Cunningham virus antibody prevalence in multiple sclerosis patients: baseline results of STRATIFY-1. *Ann Neurol* 2011; 70: 742-750.
3. Richardson-Burns SM, Kleinschmidt-DeMasters BK, DeBiasi RL, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy and apoptosis of infected oligodendrocytes in the central nervous system of patients with and without AIDS. *Arch Neurol* 2002; 59: 1930-1936.
4. Wollebo HS, White MK, Gordon J, Berger JR, Khalili K. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol* 2015; 77: 560-570.
5. Du Pasquier RA, Kuroda MJ, Zheng Y, Jean-Jacques J, Letvin NL, Koralknik IJ. A prospective study demonstrates an association between JCPyVirus-specific cytotoxic T lymphocytes and the early control of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain* 2004; 127: 1970-1978.
6. Pavlovic D, Patel MA, Patera AG, Peterson I. T cell deficiencies as a common risk factor for drug associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Immunobiology* 2018; 223: 508-517.

CQ 2. PML の診断

CQ 2-1. PML ではどのような症状や経過がみられるか？

【回答】

- 大脳、小脳、脳幹に病巣が出現するため、その病巣を反映した多様な症状がみられる。
- 臨床症状としては認知機能障害や片麻痺、構音障害の頻度が高い。その他にも性格変化や異常行動などの精神症状や感覚障害などもみられるが、発熱や頭痛といった症状は稀である。
- 亜急性の臨床症状の進行が特徴的であり、初発症状は日や週の単位で増悪し、新規症状も加わり自然経過では数ヶ月で失外套状態に至る。
- 近年では多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) の疾患修飾薬であるナタリズマブやフィンゴリモド使用によりおこる進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) では定期的MRI検査で病巣が発見されて、無症候の場合もある。

【解説】

PMLは大脳、脳幹、小脳いずれの場所にも白質病変として脱髄変化が起るため、それらの病変部位を反映した多様な神経症状を呈する一方で、視神経、脊髄は侵されにくい¹。

Augstoらの報告²によると、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 関連PML患者21例のデータでは、片麻痺13例 (61.9%)、認知機能障害を含む精神症状10例 (41.7%)、構音障害8例 (38%)、同名半盲を含む視覚障害5例 (23.8%)、失調歩行3例 (14.3%)、眼振2例 (9.5%)、痙攣2例 (9.5%)、下肢異常感覚1例 (4.7%)、足底障害1例 (4.7%) であった。

Fournierらの報告³では、HIV関連PML患者の46例のデータを集め、運動障害69%、発話障害36%、認知障害33%、小脳失調28%、視覚障害23%であった。

Maasら⁴はPubMedやオランダ医薬品副作用データベースなどの調査から326人の薬剤関連PML (MS、悪性腫瘍、移植後、自己免疫疾患) を解析し、運動麻痺135例 (48.6%)、認知機能障害120例 (43.2%)、構音障害73例 (26.3%)、失調67例 (24.1%) であった。

2016年以降の本邦発症PMLの臨床症状のデータ (115例) は、認知機能障害37例 (32.2%)、片麻痺26例 (22.6%)、構音障害20例 (17.4%)、失語18例 (15.7%) であった。サーベイランス登録時の臨床症状の頻度を表1に示す。

自然経過として、初発症状の日ないしは週単位での増悪に合わせて、膀胱直腸障害や痙攣などの症状が加わり数ヶ月の内に無言・無動となる⁵。

また近年では、MSの治療薬であるナダリズマブ⁶、フィンゴリモド⁷の使用により発症する薬剤関連PMLにおいて、症状に先行して頭部MRI病変が指摘される症例もあり、無症候性のPMLとして報告されている。

表1. PMLサーベイランス登録時の臨床症状

臨床症状	患者数	頻度 (%)
認知機能障害	37	32.2
片麻痺	26	22.6
構音障害	20	17.4
失語	18	15.7
深部反射亢進	14	12.2
小脳症状	14	12.2
嚙下障害	13	11.3
精神症状	12	10.4
無言無動	12	10.4
感覚障害	9	7.8
不随意運動	9	7.8
視力障害	8	7.0
振戦	5	4.3
四肢麻痺	3	2.6

(厚生労働科研補助金プリオン病および遅発性ウイルス感染症に関する調査班 PMLサーベイランスデータ2016-2018より)

文献

1. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 425-437.
2. Augusto L, Neves N, Reis C, Abreu C, Sarmiento A. Clinical and radiological characterization of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients: a retrospective analysis and review of the literature. *Acta Med Port* 2015; 28: 286-296.
3. Fournier A, Martin-Blondel G, Lechapt-Zalcman E, Dina J, Kazemi A, Verdon R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome unmasking or worsening AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy: a literature review. *Front Immunol* 2017; 8: 577.
4. Mass RP, Muller-Hansman A, Esselink R, Murk JL, Warnke C, Killestein J, et al. Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinical, radiological, and cerebrospinal fluid analysis of 326 cases. *J Neurol* 2016; 263: 2004-2021.
5. 岸田修二. PML の疫学と臨床. *Brain Nerve* 2007; 59: 125-137.
6. Chen Y, Bord E, Tompkins T, Miller J, Tan CS, Kinkel RP, et al. Asymptomatic reactivation of JC virus in patients treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2009; 361: 1067-1074.
7. Berger J, Cree B, Greenberg B, Hemmer B, Ward B, Dong V, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology* 2018; 90: e1815-e1821.

CQ 2-2. PML の脳脊髄液検査で重要な項目はなにか？

【回答】 (378 字 ≤ 400 字)

- 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の診断では、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 中の JC ウイルス (JC virus: JCV) のゲノム DNA を標的としたポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction: PCR) 検査が重要であり、本検査を行うことを推奨する。
- 近年では従来の CSF 中 JCV のリアルタイム PCR 検査法よりも鋭敏な超高感度リアルタイム PCR 検査法が確立されており、それを用いて検査がなされることが必要な場合もある。
- PML においては一般的な CSF 検査で軽度の細胞数増多や蛋白質上昇が認められることがあるが、通常は異常を認めない。
- JCV 以外のマーカーを指標とした CSF 検査については、PML の診断における有用性が示されていない。

【解説】

PML の診断では、脳組織の病変部から CSF 中に放出された JCV のゲノム DNA を検出する PCR 検査が有用である¹。CSF 中 JCV の PCR 検査は、脳生検と比較した場合に侵襲性が低く、感度は 72-92%、特異度は 92-100%であることが報告されている²。また、PCR 検査では一般的にリアルタイム PCR が用いられており、JCV DNA の検出下限値は検体 1mL あたり 200 コピーもしくはそれ以上である場合が多い。そのため、CSF 検体中に検出限界未満の微量の JCV が存在している場合には、PML であっても JCV 陰性と判定される可能性がある¹。

しかし、近年では、米国 NIH のグループによって高度濃縮用の核酸抽出カラム、および特異的プライマー・プローブを用いた超高感度 PCR 検査が確立された。同検査は 95%以上の感度、および 10 コピー/mL の検出下限値を有するとされ、米国神経学アカデミー神経感染症部門 (American Academy of Neurology Neuroinfectious Disease Section) による PML の診断基準においても有用性が記載されている^{1,3,4}。

ナタリズマブ投与中に PML を生じた患者の診断において超高感度 PCR 検査が用いられた際には、20 名のうち 14 名 (70%) および 8 名 (40%) において JCV DNA 濃度がそれぞれ 100 コピー/mL 未満、50 コピー/mL 未満であった⁵。従来のリアルタイム PCR 検査よりも鋭敏な検査の重要性が示されている。国立感染症研究所ウイルス第一部においても超高感度 PCR 検査が確立されている。フィンゴリモド投与中に PML 様症状を発症した患者の CSF から 15 コピー/mL という極微量の JCV が検出され、その患者が PML を発症していたことが確認された⁶。

いくつかの民間検査会社でも CSF 中 JCV の PCR 検査は実施が可能であるが、現時点では保険適用外である。超高感度 PCR 検査については、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」による支援の下、国立感染症研究所ウイルス第一部において無料 (検体輸送費は除く) で超高感度 PCR 検査が実施されている。また、多発性硬化症患者の場合には製薬企業からの検査支援を受けられる場合がある。

文献

1. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, Davis L, Koralnik IJ, Sejvar JJ, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 2013; 80: 1430-1438.
2. Cinque P, Koralnik IJ, Gerevini S, Miro JM, Price RW. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 625-636.
3. Ryschkewitsch C, Jensen P, Hou J, Fahle G, Fischer S, Major EO. Comparison of PCR-southern hybridization and

quantitative real-time PCR for the detection of JC and BK viral nucleotide sequences in urine and cerebrospinal fluid. *J Virol Methods* 2004; 121: 217-221.

4. Ryschkewitsch CF, Jensen PN, Major EO. Multiplex qPCR assay for ultrasensitive detection of JCV DNA with simultaneous identification of genotypes that discriminates non-virulent from virulent variants. *J Clin Virol* 2013; 57: 243-248.
5. Warnke C, von Geldern G, Markwerth P, Dehmel T, Hoepner R, Gold R, et al. Cerebrospinal fluid JC virus antibody index for diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2014; 76: 792-801.
6. Nishiyama S, Misu T, Shishido-Hara Y, Nakamichi K, Saijo M, Takai Y, et al. Fingolimod-associated PML with mild IRIS in MS: A clinicopathologic study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017; 5: e415.

暫定版 2019.2

CQ 2-3. PML の画像所見の特徴は何か？

【回答】

- 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の診断には MRI が多く用いられ、中でも FLAIR と SE 法 T2 強調像が有用とされており、PML の典型的な画像は下記の通りである。
 - 大脳を主体とした皮質下白質を含む白質の大小不同・癒合した不整形高信号
 - 通常、浮腫や mass effect を示さず、白質方向の辺縁は不鮮明
 - 造影で、通常増強されないことが多いが、一部は淡く増強効果を伴う
 - 微小嚢胞病変 (milky way appearance) や空洞化を伴う病変もある
 - 小脳や脳幹のテント下病変や灰白質病変を認めることがあるが、必ず白質病変を伴う
- また、拡散強調像での高信号は急性や活動性の脱髄を反映する所見と考えられ、慢性的な多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) の病変と新規 PML 病変の鑑別に役立つ。
- 一方で PML の治療に伴う免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) が生じた場合には、造影による増強効果や mass effect を伴うことが多く、深部灰白質病変や脳幹部の病変が増加する傾向が認められる。

【解説】

通常頭部の画像診断に用いられる画像モダリティとしては X 線 CT と MRI があり、CT でも PML の病変を低吸収域として認め、異常を検出できる場合はある¹。しかし、PML 病変の検出感度と特異性を考慮すると FLAIR を含む MRI 検査が望ましい。FLAIR あるいは T2 強調像での皮質下の U fiber を含む高信号域が PML の典型所見であり、MS の病変では辺縁が比較的明瞭であることに対して PML では不鮮明な点の特徴的である²。一般的には他の炎症性病変にくらべて、浮腫や造影による増強が乏しいことが特徴とされるが、最近報告が増加している生物由来製品投与による PML や IRIS を伴う PML 病変等では、造影による増強効果が高頻度に認められ、mass effect 等の脳浮腫を伴う所見も認められることが報告されている³。

生物由来製品投与による PML の MRI 所見の特徴としては、大脳白質に加えて小脳や基底核等の深部灰白質に FLAIR や T2 強調像で高信号を認めることが多く、造影効果を伴うことも多いとされている。特に散在する punctate pattern が特徴であり、診断能が高いとする報告がみられる⁴。

拡散強調画像 (diffusion weighted image: DWI) では、PML の病期によって信号変化が異なることが知られており、活動性の高い早期病変では、中心部は低信号であるが辺縁に高信号を認め、見かけの拡散能 (apparent diffusion coefficient: ADC) は低下を認めることが特徴的である²。PML 病変の病勢や病期の評価に有用性であり、MS の慢性病変では DWI で高信号は呈さないため、MS に合併した新規 PML 病変の検出や診断にも利用できる。

上記の MRI 撮像法以外にも拡散テンソル画像 (diffusion tensor image: DTI) や磁気共鳴スペクトロスコピー (magnetic resonance spectroscopy: MRS) の有用性の報告もあり、実施可能であれば PML について付加的な臨床情報を追加することができる。例えば DTI では、拡散異方性 (fractional anisotropy: FA) の回復が治療への反応性に利用可能であり、MRS ではコリン含有物質の上昇が n-acetyl aspartate (NAA) の低下より目立つ場合に新規病変を示唆するとされる²。

文献

1. Shah R, Bag AK, Chpman PR, Cure JK. Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy. Clinical

Radiology 2010; 65: 431-439.

2. Sahraian MA, Radue E-W, Eshaghi A, Besliu S, Minagar A. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a review of the neuroimaging features and differential diagnosis. *Eur J Neurology* 2012; 19: 1060-1069.
3. Fournier A, Martin-Blondel G, Lechapt-Zalchman E, Dina J, Kazemi A, Verdon R et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome unmasking or worsening AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy: A literature review. *Front Immunol* 2017; 8: 577.
4. Hodel J, Darchis C, Outteryck O, Verclytte S, Deramecourt V, Lacour A, et al. Punctate pattern: A promising imaging marker for the diagnosis of natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017; 86: 1516-1523.

暫定版 2019.2

CQ 2-4. PML の病理所見の特徴はなにか？

【回答】

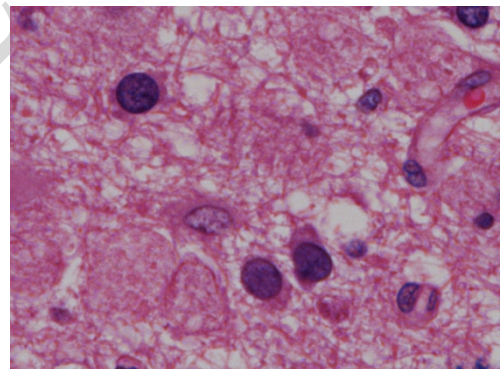
- 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) は JC ウイルス (JC virus: JCV) がオリゴデンドログリアに感染し、髄鞘が破壊される感染症である。病巣は白質に多発し、進行性に融合・拡大する。
- 組織学的には、オリゴデンドログリアの核は両染色のすりガラス状封入体によって腫大し、髄鞘は脱落する。腫大した奇怪な核をもつアストロサイトが出現することもある。髄鞘破壊の程度に比べて軸索は保たれるが、病変が高度の例では軸索も脱落する。破壊された髄鞘を処理するためにマクロファージが浸潤するが、リンパ球反応は乏しい。
- 以上の組織所見は後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome: AIDS) など高度の細胞性免疫不全状態でみられるものであり、免疫反応の回復によって T リンパ球が浸潤し、感染細胞が減少した非典型的所見を示す症例もある。
- JCV の感染を証明する方法として、免疫組織化学による JCV タンパクの検出、電子顕微鏡によるウイルス粒子の同定、in situ hybridization やポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction: PCR) による JCV DNA の検出がある。

【解説】

PML は JCV がオリゴデンドログリアに感染することで髄鞘が破壊される感染症である。多巣性といわれるように脱髄性病巣が白質に多発し、進行性に融合・拡大する。以前、ほとんどの PML は AIDS など高度の細胞性免疫不全例にみられた。このような典型的症例では、オリゴデンドログリアの核は両染色のすりガラス状封入体によって腫大し(図 2)、髄鞘は脱落する。ドット状の核内封入体もみられる。アストロサイトは反応性に増生し、核が奇怪に腫大したアストロサイトが出現することもある。JCV がアストロサイトにも感染することによる変化である。破壊された髄鞘処理のために多数のマクロファージが浸潤するが、リンパ球反応はほとんどみられない。髄鞘の脱落にくらべて軸索は保たれる。しかし、病変が高度の例では、白質は壊死性となり、軸索の脱落も目立つ。白質病変に加え皮質内有髄線維の髄鞘も消失する。また、皮質神経細胞周囲のオリゴデンドログリアに感染がみられることがある。このような病変部に JCV 感染を証明すれば PML の診断は確定する。その方法として、免疫組織化学 (immunohistochemistry: IHC) による JCV タンパクの検出、電子顕微鏡によるウイルス粒子の同定、in situ hybridization (ISH) や PCR による JCV DNA の検出がある。特に感染細胞を可視化できる IHC 及び ISH は、病理組織診断にもっとも適した方法であり、典型例では多数の陽性細胞が確認できる(図 3)。

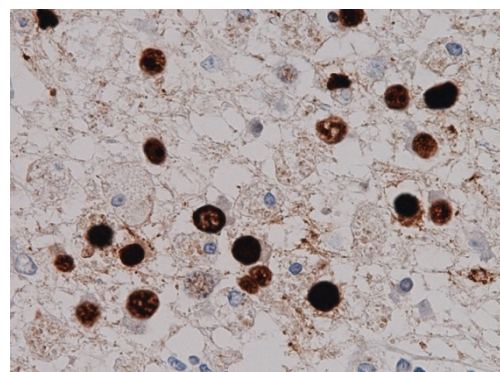
最近では、免疫抑制薬投与時等における PML が問題となっており、早期診断・治療のために生検が行われることがある。

図 2. PML 症例のオリゴデンドログリア (HE 染色)



オリゴデンドログリアの核は両染色のすりガラス状封入体によって腫大している。

図 3. PML 症例の脳における免疫組織化学による JCV タンパクの検出

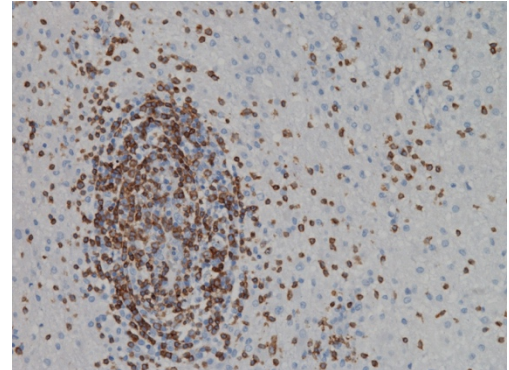


抗 JCV VP2/VP3 抗体を用いた免疫組織化学により感染細胞の核が陽性となる (宍戸-原先生から提供された抗体による免疫染色)。

しかし、AIDS にみられるような腫大核をもつオリゴデンドログリアが少なく、炎症細胞も浸潤し、更に検体が小さいことから通常の染色標本のみでは病理診断が困難な非典型例もあり、臨床像、組織標本の詳細な検討に加えて JCV の感染細胞を確認することが必要となる¹。IHC は簡便な手技であるが、ISH よりも sensitivity が劣るという報告もあり、非典型例の病理診断には、IHC のほか ISH や PCR を併用して検索することが重要とされる²。

AIDS において免疫不全が進行した状態で抗ウイルス療法を開始したときに病原体に対する免疫反応が急激に回復することにより病状の悪化を来す例があり、免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) とよばれる。抗ウイルス療法未実施の HIV 関連 PML ではリンパ球浸潤はほとんど認められないが、IRIS を生じると多数の T リンパ球が JCV 感染細胞を排除するために浸潤してくる (図 4)。このような現象は非 AIDS の PML にもみられるものであり、PML-IRIS として注目されている³。

図 4. AIDS 例にみられた PML-IRIS (抗 CD3 抗体による免疫染色)



多数の CD3 陽性 T リンパ球が浸潤しており、本例ではその多くが CD8 陽性であった。

文献

1. Nishiyama S, Misu T, Shishido-Hara Y, Nakamichi K, Saijo M, Takai Y, et al. Fingolimod-associated PML with mild IRIS in MS. A clinicopathologic study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; 5: e415.
2. Zivanovic M, Savsek L, Poljak M, Popovic M. Possible pitfalls in the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Neuropathol* 2015; 35: 66-71.
3. Bauer J, Gold R, Adams O, Lassmann H. Progressive multifocal leukoencephalopathy and immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Acta Neuropathol* 2015; 130: 751-764.

CQ 2-5. 薬剤関連 PML の特徴はなにか？

【回答】

- 薬剤関連進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) はヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 関連 PML などの PML と症状に大きな違いはない。
- 薬剤関連 PML (特にナタリズマブ) の MRI 所見として“punctate T2 lesion”が比較的特徴的である。
- 薬剤関連 PML (特に多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) 治療薬) は、無症候性に発見される場合がある。
- 薬剤関連 PML (特に MS 治療薬) では、PML 発症のリスク要因が検討されている。

【解説】

PML 発症に関連する薬剤として、ステロイド製剤、アルキル化剤などの抗がん剤、免疫抑制剤、生物由来製品などが知られている¹が、ZaheerらはPML発症への寄与に応じて3つにクラス分けをしている²(表2)。MSの治療に用いられる疾患修飾薬の多くがクラス1~3に分類されており¹、薬剤関連PMLの基礎疾患の割合でも近年ではMSの割合が一番高い³。薬剤関連PMLの男女比は1:1.26とされているが有意な男女差はない³。比較的多く知見が得られているナタリズマブやフィンゴリモドにおける薬剤関連PMLの初発症状は、認知機能障害、構音障害、失語、運動機能障害、脳幹小脳機能障害、視覚障害、てんかんなど多岐にわたっておりHIV関連PMLにおける症状と明らかな違いは認められていない^{4,5}。認知機能障害や失語は比較的頻度の高い症状であり、また一方でMSではまれな症状のため鑑別に重要である。

表 2. 疾患修飾薬における PML のリスク分類

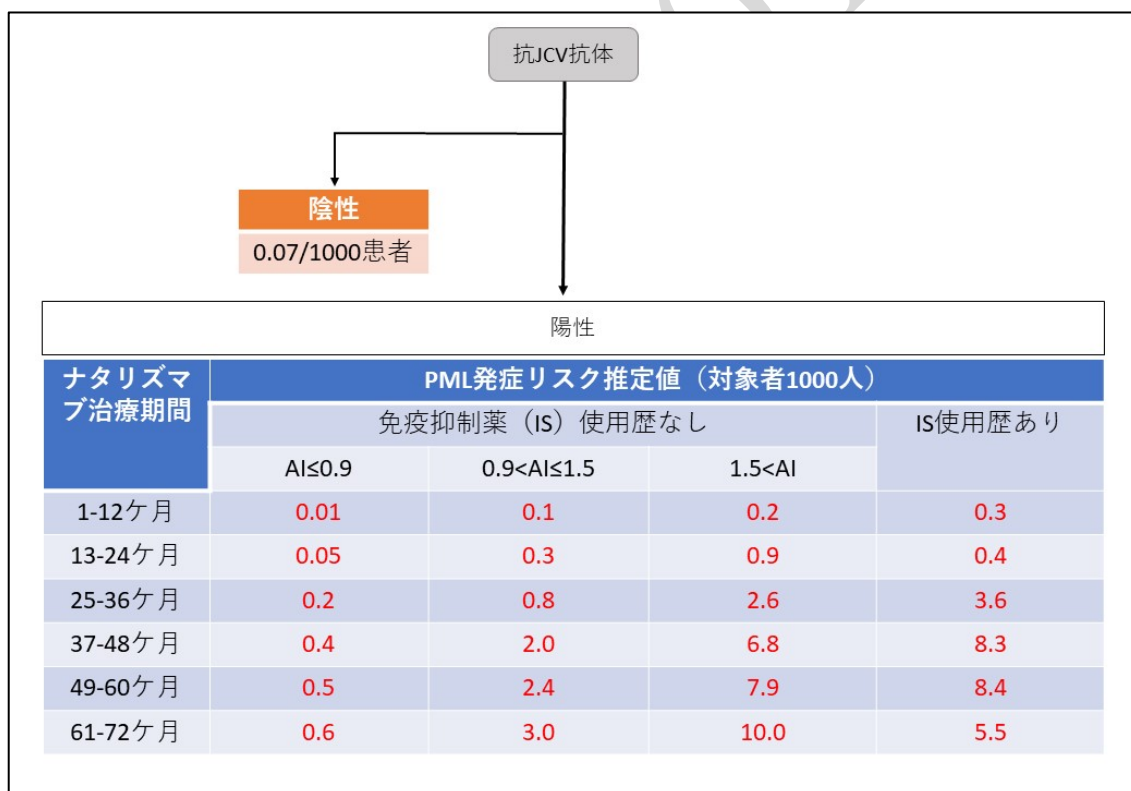
薬剤	使用疾患	薬剤投与から発症までの期間	PML 頻度
クラス 1			
ナタリズマブ	多発性硬化症、クローン病 (海外)	85%以上の症例は>24ヶ月	1/100~1/1000
エファリズマブ	乾癬	>3年	
クラス 2			
フマル酸ジメチル	多発性硬化症、乾癬 (海外)	18~54ヶ月	~1/50000
フィンゴリモド	多発性硬化症	18~54ヶ月	~1/18000
ミコフェノール酸モフェチル	移植後拒絶反応の抑制、ループス腎炎		
ブレンツキシマブ	ホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫		
クラス 3			
リツキシマブ	B細胞悪性リンパ腫、B細胞性リンパ増殖性疾患、ヴェージェナ肉芽首相、顕微鏡的多発血管炎、難治性ネフローゼ症候群など		1/30000
アレムツズマブ	多発性硬化症 (海外) 本邦未発売		
ミトキサントロン	急性白血病、悪性リンパ腫、乳がん、肝細胞癌、多発性硬化症 (海外)		
テリフルノミド	多発性硬化症 (海外) 本邦未発売		
ダクリズマブ	多発性硬化症 (海外) 本邦未発売		

(文献 1, 2 より作成)

ナタリズマブやフィンゴリモドにおける薬剤関連 PML では、MS が中枢神経系の炎症性脱髄疾患であるため頻回な MRI 撮影が行われる場合があり、無症候性の薬剤関連 PML が見つかることがある。これは薬剤関連 PML の早期の病態と考えられており、皮質下に小病変として出現することが多く、病変が多発性ではなく1つだけである場合もある⁶。またナタリズマブ関連 PML の MRI で比較的特徴的な所見として、病初期に皮質下病変が多いことが指摘されており基底核病変なども認める。さらに punctate T2 lesions が特徴的な所見として挙げられている⁷。フィンゴリモド関連 PML でも punctate T2 lesions は見られている。ナタリズマブ関連 PML では他の PML と比較して造影剤増強効果が多く 40%に見られるとされているが⁸、フィンゴリモド関連 PML では病初期にはほとんど見られておらず薬剤ごとに特徴が異なる可能性がある。

MS 患者におけるナタリズマブ関連 PML 発症リスクとして、「抗 JC ウイルス(JC virus: JCV)抗体陽性」、「2年以上のナタリズマブ投与歴」、「過去の免疫抑制剤使用歴」が知られており⁹、さらに JCV 抗体価と発症リスクの相関も知られている(図 5)¹⁰。フィンゴリモド関連 PML の発症リスクはまだ明らかにされていないが、日本人 4 例を含む 16 例ではほとんどの症例が、「2年以上のフィンゴリモド投与歴(15/16例)」、「45歳以上(14/16例)」である^{1,5}。またフィンゴリモド関連 PML の発症と末梢血リンパ球数についての相関は認められておらず末梢血リンパ球数での発症リスク管理は困難である。MS 患者のフマル酸ジメチル関連 PML 5 例については、投与後末梢血リンパ球数が全例 1000/mm³ 以下であったことが製薬会社から報告されている。

図 5. ナタリズマブ関連 PML の多重代入法を用いたリスク層別化解析



(文献 10 より作成)

文献

1. Yukitake M. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A comprehensive review. *Clin Exp Neuroimmunol* 2018; 9: 37-47.
2. Zeheer F, Berger JR. Treatment-related progressive multifocal leukoencephalopathy: current understanding and future steps. *Ther Adv Drug Saf* 2012; 3: 227-239.
3. Melis M, Biagi C, Småbrekke L, Nonino F, Buccellato E, Donati M, et al. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy: A comprehensive analysis of the WHO adverse drug reaction database. *CNS Drugs* 2015; 29: 879-891.
4. Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, Muiola L, Cosottini M, Gerevini S, et al. Natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: findings from an Italian independent registry. *PLoS One* 2016; 11: e0168376.
5. Berger JR, Cree BA, Greenberg B, Hemmer B, Ward BJ, Dong VM, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology* 2018; 90: e1815-e1821.
6. Wattjes MP, Vennegoor A, Steenwijk MD, de Vos M, Killestein J, van Oosten BW, et al. MRI pattern in asymptomatic natalizumab-associated PML. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 793-798.
7. Hodel J, Darchis C, Outteryck O, Verclytte S, Deramecourt V, Lacour A, et al. Punctate pattern: A promising imaging marker for the diagnosis of natalizumab-associated PML. *Neurology* 2016; 86: 1516-1523.
8. Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, Gass A, Richert ND, Radue EW, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2012; 72: 779-787.
9. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870-1880.
10. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 2017; 16: 925-933.

CQ 2-6. PML はどのように診断するか？

【回答】

- 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の診断は、臨床症候、頭部 MRI/CT、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) の JC ウイルス (JC virus: JCV) DNA の検出、病理所見および除外診断を柱とする。
- 臨床、画像および CSF 所見による診断基準と病理学的検査による PML 診断基準を採用している。
- 無症候性 PML も probable もしくは possible として診断可能である。

【解説】

PML の診断は臨床症候、頭部 MRI/CT、CSF でのポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction: PCR) による JCV DNA の検出・病理所見および白質脳症を来す他の疾患の鑑別/除外を柱とする。臨床症候と画像所見で PML が疑われる場合、CSF での PCR による JCV DNA の検査を行う。初回の PCR 検査が陰性であっても、PML の蓋然性が高い場合は PCR 検査を再検し、脳生検も考慮する。

一方、多発性硬化症の病態修飾療法に伴うナタリズマブ関連 PML やフィンゴリモド関連 PML においては、臨床症候が出現する前に頭部 MRI で白質病変が検出される無症候性 PML の病態が存在する。その治療成績などから、いかに早く無症候性 PML と診断し治療を開始するかも重要である^{1,2}。

以上の状況をふまえて、前回の「PML 診療ガイドライン 2017」では臨床データから診断する診断基準 (表 3) と病理学的検査から診断する診断基準 (表 4) を作成し、無症候性 PML も probable もしくは possible PML として診断を可能とした。具体的には、神経学的症候がなくても、PML 発症リスクのある基礎疾患を持つ患者において新規に出現した白質病変で、典型的な頭部 MRI/CT を呈し、CSF 検査で JCV DNA が検出されたものは probable PML とした。無症候の症例で、非典型的な頭部 MRI/CT を呈し、CSF 検査で JCV DNA が検出されたものを possible PML とした。

病理学的検査による PML 診断基準では、従来「PML に特徴的な病理所見と JCV 感染を証明」として 1 項目で扱っていたものを、「典型的な病理学的所見」、「免疫組織化学的または電子顕微鏡所見」および「組織における JCV DNA の検出」の 3 項目で診断する。今回の「PML 診療ガイドライン 2020」においても、引き続き 2017 年版の診断基準を採用する。

本診断基準は、米国神経学アカデミー神経感染症部門が作成した PML 診断基準を参考とした³。(表 3) と (表 4) で診断確度が異なる場合は、診断確度が高いものを採用する。

表 3. 進行性多巣性白質脳症 (PML) の診断基準 (臨床、画像および脳脊髄液所見による) 2017

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、2017

	基準項目				基準項目
	1	2	3	4	
Definite	○	○	○	○	1. 亜急性進行性の脳症 (注 1) 2. 典型的な頭部 MRI/CT 所見: 白質に脳浮腫を伴わない大小不同、融合性の病変が散在 (注 2) 3. 脳脊髄液から PCR で JCV DNA が検出 (注 3) 4. 白質脳症をきたす他疾患を臨床的に除外できる (注 4)
Probable	○ ×	×	○	○	
Possible	○ ×	○ × (注 5)	× / ND ○	○	
Not PML	×	×	×	×	

○: 陽性、×: 陰性、ND: 検査未実施または判定困難な結果

注

(1) 免疫不全(AIDS、抗癌剤・免疫抑制剤投与など)の患者や抗体医薬(生物由来製品)(ナタリズマブ、リツキシマブ等)を使用中の患者に好発するが、小児期発症もある。発熱・髄液細胞増加などの炎症反応を欠き、初発症状として片麻痺/四肢麻痺、認知機能障害、失語、視力障害、脳神経麻痺、小脳症状など多彩な中枢神経症状を呈する。無治療の場合、数ヶ月で無動性無言状態に至る。無症候性の場合も、基本的には PML 発症リスクのある基礎疾患を持つ患者を対象とする。

(2) 病巣の検出には頭部 MRI が最も有用で、脳室周囲白質・半卵円中心・皮質下白質などの白質病変が主体である。病変は T1 強調画像で低信号、T2 強調画像および FLAIR 画像で高信号を呈する。拡散強調画像では新しい病変は高信号を呈し、古い病変は信号変化が乏しくなるため、リング状の高信号病変を呈することが多くなる。造影剤増強効果は陰性を原則とするが、病巣辺縁に弱く認めることもある。

(3) 病初期には陰性のことがある。経過とともに陽性率が高くなるので、PML の疑いがあれば再検査する。

(4) 白質脳症としては副腎白質ジストロフィーなどの代謝疾患、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)脳症、サイトメガロウイルス(CMV)脳炎などの感染症、脱髄疾患などがある。AIDS など PML がよくみられる病態にはしばしば HIV 脳症や CMV 脳炎などが合併する。

(5) PML 発症リスクのある基礎疾患を持つ患者に新規に出現した白質病変で、(2)のような典型的な頭部 MRI を示さないもの(単発性小病変など)、PML の可能性を排除できないものを含む。

PCR: polymerase chain reaction

表 4. 進行性多巣性白質脳症 (PML) の診断基準 (病理学的検査による) 2017

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、2017

	典型的な病理学的所見 (注 1)	免疫組織化学または電子顕微鏡所見 (注 2)*	組織を用いた JCV PCR (注 3)*	*「免疫組織化学または電子顕微鏡所見」の項目、「組織を用いた JCV PCR」の項目における「×」の判定は、これらの検査を実施して陰性の場合、あるいは検査が実施されていない場合のいずれかを意味する ○: 陽性、×: 陰性
Definite	○	○	○	
	○	×	○	
	○	○	×	
Probable (注 4)	○	×	×	
Possible	×	○	○	
	×	○	×	
	×	×	○	
Not PML	×	×	×	

注

(1) 典型的な病理学的所見: 脱髄巣、腫大した核を有するオリゴデンドログリア、奇怪な形態を呈するアストロサイトの存在。

(2) 免疫染色による JCV タンパク質の証明もしくは電子顕微鏡によるウイルス粒子の同定。

(3) 組織における JCV DNA の証明。

(4) 「Probable」で、臨床及び画像所見により他の疾患を除外できた場合は「definite」とする。

PCR: polymerase chain reaction

文献

1. Wattjes MP, Vennegoor A, Steenwijk MD, de Vos M, Killestein J, van Oosten BW, et al. MRI pattern in asymptomatic natalizumab-associated PML. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 793-798.
2. Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, Wenten M, Gheuens S, Philip J, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 755-764.
3. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, Davis L, Korolnik IJ, Sejvar JJ, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 2013; 80: 1430-1438.

暫定版 2019.2

CQ 3. PML の重症度分類

CQ 3-1. PML の重症度はどのように評価するか？

【回答】

- 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の重症度分類には Karnofsky performance status (KPS) や Expanded Disability Status Scale (EDSS) が国際的に多くの臨床研究で使用されている。
- PML の指定難病申請では臨床調査個人票に重症度分類として KPS と Barthel index (BI) の記載が必要である。
- 本研究班の「メフロキンによる PML による臨床治験」では KPS と Mann CM らの神経学的評価点を使用されている。

【解説】

PML の重症度分類として、国際的には KPS^{1,2} や EDSS³ が多くの臨床研究や症例報告などで使用されている。

KPS は本来、がん患者における日常生活を遂行する能力を測るためのスコアリングである。0 点から 100 点までの点数があり、スコアが低いほど患者の日常活動が不自由になることを意味している (表 5)。

EDSS は多発性硬化症で使用される総合障害度のスケールであり、障害度の決定のために、まず中枢神経系の機能系 (functional system: FS) を測定する。EDSS の FS は錐体路機能・小脳機能・脳幹機能・感覚機能・膀胱直腸機能・視覚機能・精神機能およびその他の 8 項目に分かれる。FS をそれぞれの機能障害の程度に従って正常の 0 から最大の機能障害の 5 または 6 までのグレードに分類する。FS のグレードに運動能と日常生活の制限の指標を加え、EDSS の 20 段階が決定される (表 6)。

一方、PML の指定難病認定では「概要、診断基準」において重症度分類として BI⁴ が採用されており、臨床調査個人票には KPS と BI の記載が求められている。

BI は日常生活動作における身体障害者や高齢者の機能的評価を数値化したものであり (表 7)、国際的にも多くの疾患の患者における機能評価に使用されている。

また近年、Mann CM らが提唱する神経学的評価点も症状の変化を鋭敏に反映できるため使用されており (表 8)⁵、本ガイドライン執筆者の所属施設で行なっている「メフロキンによる PML による臨床治験」では KPS とともに採用されている。

表 5. Karnofsky Performance Status (KPS)^{1,2}

	スコア	患者の状態
正常な活動が可能。特別な看護が必要ない。	100	正常。疾患に対する患者の訴えがない。臨床症状なし。
	90	軽い臨床症状はあるが、正常活動可能。
	80	かなり臨床症状あるが、努力して正常の活動可能。
労働することは不可能。自宅で生活できて、看護はほとんど個人的な要求によるものである。様々な程度の介助を必要とする。	70	自分自身の世話は出来るが、正常の活動・労働することは不可能。
	60	自分に必要なことはできるが、ときどき介助が必要。
	50	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要。
身の回りのことを自分で出来ない。施設あるいは病院の看護と同等の看護を必要とする。疾患が急速に進行している可能性がある。	40	動けず、適切な医療および看護が必要。
	30	全く動けず、入院が必要だが死はさしせていない。
	20	非常に重症、入院が必要で精力的な治療が必要。
	10	死期が切迫している。
	0	死。

表 6. Expanded Disability Status Scale (EDSS)³

<総合障害度(EDSS)の評価基準>

EDSS	0	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	9.5	10																								
歩行可能(補助なし歩行)																					補助具歩行	車イス生活	ベッド生活	Death (MSのため)																				
神経学的所見																																												
正常		ごく軽い微候		軽度障害		中等度障害		比較的高度障害		高度障害																																		
E D S S と F S の 組 み 合 わ せ	FS0	8コ	7コ	6コ	7コ	6コ	7コ	4~5コ	5~6コ	6コ	3コ	7コ	8コ組合わせ	7コ	8コ組合わせ	7コ	8コ組合わせ	7コ	8コ組合わせ	7コ	8コ組合わせ																							
	FS1	*	1コ*	2コ*				3~4コ	1~2コ		5コ		3.5越	1コ	4.0越		4.0越		4.0越		4.0越																							
	FS2				1コ	2コ																																						
	FS3						1コ			1コ	2コ																																	
	FS4											1コ																																
FS5																																												
FS6																																												
歩行可能域(約)																					補助具必要		車イスへの乗降		1日の大半		体の自由がきかずベッドで寝たきり																	
補助なし・休まず																					補助具必要		一人で出来る		助けが必要な時あり		ペット外		ペット内															
>500m																					500m		300m		200m		100m		100m (片側)		100m (両側)		補助があっても5m以上歩けず		2,3歩以上歩けず		身の回りごと		意思伝達・飲食					
終日の十分な活動																					出来る		出来ない		自分で出来る		最小限の補助が必要		特別な設備が必要		出来ない						多くのことが出来る		ある程度出来る		出来る		出来ない	

*他に精神機能は1(FS)でもよい **非常に希であるが髄体路機能5(FS)のみ

<EDSS 評価上の留意点>

- EDSS は、多発性硬化症により障害された患者個々の最大機能を、神経学的検査成績をもとに評価する。
- EDSS 評価に先立って、機能別障害度(FS)を下表の表により評価する。
- EDSS の各グレードに該当する FS グレードの一般的な組合わせは中段の表に示す。歩行障害がない(あっても>500m 歩行可能)段階の EDSS は、FS グレードの組合わせによって規定される。
- FS および EDSS の各グレードにびつたりのカテゴリーがない場合は、一番近い適当なグレードを採用する。

<機能別障害度(FS:Functional system)の評価基準>

FS	髄体路機能	小脳機能	脳幹機能	感覚機能	膀胱直腸機能	視覚機能	精神機能	その他		
0	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ なし		
1	① 異常所見あるが障害なし	① 異常所見あるが障害なし	① 異常所見のみ	① 1~2 肢 振動覚または描字覚の低下	① 軽度の遅延・切迫・尿閉	① 暗点があり、矯正視力 0.7 以上	① 情動の変化のみ	① あり		
2	② ごく軽い障害	② 軽度の失調	② 中等度の眼振 軽度の他の脳幹機能障害	② 1~2 肢 軽度の触・痛・位置覚の低下 中等度の振動覚の低下 3~4 肢 振動覚のみ低下	② 中等度の支援・切迫・尿閉 希な尿失禁	② 悪い方の眼に暗点あり、 矯正視力 0.7~0.3	② 軽度の知能低下			
3	③ 軽度~中等度の対麻痺・片麻痺 高度の単麻痺	③ 中等度の体幹または四肢の失調	③ 高度の眼振 高度の外眼筋麻痺 中等度の他の脳幹機能障害	③ 1~2 肢 中等度の触・痛・位置覚の低下 完全な振動覚の低下 3~4 肢 軽度の触・痛覚の低下 中等度の固有覚の低下	③ 頻繁な失禁	③ 悪い方の眼に大きな暗点 中等度の視野障害 矯正視力 0.3~0.2	③ 中等度の知能低下			
4	④ 高度の対麻痺・片麻痺 中等度の四肢麻痺 完全な単麻痺	④ 高度の四肢全部の失調	④ 高度の構音障害 高度の他の脳幹機能障害	④ 1~2 肢 高度の触・痛覚の低下 固有覚の消失(単独 or 合併) 2肢以上 中等度の触・痛覚の低下 3肢以上 高度の固有覚の消失	④ ほとんど導尿を要するが、 直腸機能は保たれている	④ 悪い方の眼に高度視野障害 矯正視力 0.2~0.1 悪い方の眼は[grade 3]で良眼の 視力 0.3 以下	④ 高度の知能低下 (中等度の慢性脳微候)			
5	⑤ 完全な対麻痺・片麻痺 高度の四肢麻痺	⑤ 失調のため協調運動全く不能	⑤ 嚥下または構音全く不能	⑤ 1~2 肢 全感覚の消失 顎以下 中等度の触・痛覚の低下 ほとんどの固有覚の消失	⑤ 膀胱機能消失	⑤ 悪い方の眼の矯正視力 0.1 以下 悪い方の眼は[grade 4]で良眼の 視力 0.3 以下	⑤ 高度の認知症 高度の慢性脳微候			
6	⑥ 完全な四肢麻痺			⑥ 顎以下 全感覚消失	⑥ 膀胱・直腸機能消失	⑥ 悪い方の眼は[grade 5]で良眼の 視力 0.3 以下				
?	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明		
X	小脳機能:脱力(髄体路機能[grade 3]以上)により判定困難な場合、grade とともにチェックする。					視覚機能:耳側蒼白がある場合、grade とともにチェックする。				

表 7. Barthel index ⁴

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(非行自立も含む)	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助または不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
6 歩行	45m 以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
合計得点		/100

表 8. 神経学的評価点⁵

検査	評価点	検査	評価点
脳神経系			
視野 評価点の範囲 (0-2)		歩行 評価点の範囲 (1-3)	0
正常ないし単眼性の欠損	0	正常ないし軽度障害	1
同名性視野障害	2	中等度障害	2
顔面感覚 評価点の範囲 (0-2)		重度障害	3
正常	0	歩行不能	3
一側性障害	1	下肢脱力のため評価不能	
両側性障害	2	左右上下肢の各々の協調運動	
顔面神経麻痺 評価点の範囲 (0-2)		左上肢 () 左下肢 ()	
正常ないし抹消性	0	右上肢 () 右下肢 ()	
片側性中枢性麻痺	1	評価点の合計の範囲 (0-8)	0
両側性中枢性麻痺	2	正常肢	1
運動系		軽度遅速肢	2
筋緊張 評価点の範囲 (0-2)		中等度遅速肢	2
正常ないし低下	0	脱力のため評価不能肢	
下肢のみ亢進あるいは1肢のみ	1	深部反射 評価点の範囲 (0-1)	
四肢で亢進	2	正常あるいは低下	0
運動麻痺		いずれかで亢進	1
評価点の合計の範囲 (0-32)		足底反射 評価点の範囲 (0-2)	
上肢: 左近位 () 左遠位 ()		無反応ないし屈曲反応	0
右近位 () 右遠位 ()		どちらかの側で屈伸反応	1
下肢: 左近位 () 左遠位 ()			
右近位 () 右遠位 ()			
正常 (筋力 5 程度)	0		
軽度麻痺 (筋力 4 程度)	1		
中等度麻痺 (筋力 3 程度)	2		
高度麻痺 (筋力 2 程度)	3		
麻痺ないし全く可動性なし (筋力 1-0)	4		
		全評価点の合計範囲	0-54

文献

1. Karnofsky D, Burchenal J. Evaluation of chemotherapeutic agents. In: MacLoad CM, ed. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. New York, New York: Columbia University Press; 1949. pp191-205.
2. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. J Clin Oncology 1984; 2: 187-193.
3. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33: 1444-1452.
4. Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. Md State Med J 1965; 14: 61-65.
5. Marra CM, Rajcic N, Barker DE, Cohen BA, Clifford D, Donovan Post MJ, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. AIDS 2002; 16: 1791-1797.

暫定版 2019.2

CQ 4. PML の治療

CQ 4-1. PML はどう治療するか？

【回答】

- ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 関連進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の治療として抗レトロウイルス療法 (anti-retrovirus therapy: ART) を行うことを推奨する (推奨の強さ 1、エビデンスの確実性 B)。
- HIV 関連 PML に対して、ART とシドフォビル併用を行わないことを提案する (推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)。
- 非 HIV 関連 PML に対し、可能な範囲で免疫抑制療法の減量・中止を行い、宿主の免疫力を再構築し、抗 JC ウイルス (JC virus: JCV) 免疫を賦活化させることを推奨する (推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 D)。
- いずれの治療の場合でも、免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) を合併する可能性があり、中枢神経系の IRIS に対してステロイド療法を行うことを推奨しないが、IRIS に伴う炎症性脳浮腫が顕著な場合はステロイド療法を含む、適切な治療を行うことを推奨する (推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 D)。

【解説】

現在のところ PML に対して確立した治療法はない。HIV 感染による免疫不全状態が中枢神経の JCV 感染症である PML に関連していることより、HIV 感染による免疫不全対策である ART は、JCV 感染に対して宿主の免疫の再構築を介して効果を発揮すると考えられる。これまでの大規模治療研究 (表 9) においては、ほぼ全ての研究報告で ART は延命効果があると判断されている。ART に抗ウイルス剤であるシドフォビルを併用する治療に関しては、有効と判断している論文と無効と判断している論文があるが、長期的には無効とするものが多い^{1,2}。シドフォビル単独療法の有効性を示す報告はない。

ART 時の IRIS の出現率や予後との関連について論じている報告は総説論文以外に^{3,4}、中枢神経系の IRIS に対するステロイド療法などの臨床研究の報告もない。結核に伴う肺病変としての IRIS や心内膜炎に対するステロイド療法に関して、治療期間の短縮効果や改善効果が報告されていることより^{5,6}、中枢神経系でも抗炎症療法は有効であると推測される。

抗マalaria薬であるメフロキンによるランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) の結果は、中間解析で主要評価項目である脳脊髄液中の JCV 量も臨床・画像所見ともに有意差がなく、中断され⁷、それ以外は症例報告で有効例と無効例があり、有効性は不明である。

ミルタザピンに関しては、極少数の使用で有効性が報告されている⁸。

非 HIV 症例における PML の発症は非常に稀であり⁹、非 HIV 関連 PML に関して有効な治療法は報告されていない (表 9)。多数の症例報告の中で、原疾患に対する免疫療法の減量や中止、あるいは化学療法中止などの有効性が論じられている。一方、ナタリズマブ関連 PML において、共通の認識として早期診断と血漿交換療法などによるナタリズマブの除去、そして適宜 IRIS に対する適切な治療を行うことを推奨している¹⁰⁻¹³。

その他の治療法として、リコンビナント IL-7 投与^{14,15}、IL-2 投与¹⁶等の有効性が報告されているが、いずれも症例報告レベルである。また、3 例の PML 症例に対して、同種 BK ウイルス特異性 T 細胞の輸血による治療が有効であったとの報告がある³²。

表 9. PML に対する大規模介入研究

臨床病型	被験者数	治療法、治療薬	スタイル	結果	文献
HIV-PML	37	mefloquine	RCT	Not improved	Clifford, 2013 ⁷
	28	cART	OL	Improved	Gasnault, 2011 ¹⁷
	4	Mirtazapine	OL	Beneficial	Cettomai, 2009 ⁸
	370*	Cidofovir on HAART	RA	Not beneficial	De Luca, 2008 ¹
	37	Cidofovir on HAART	RA	Not beneficial	Kraemer, 2008 ²
	101	Cidofovir on HAART	RA	beneficial	Antinori, 2003 ¹⁸
	43	HAART	RA	Not improved	Cinque, 2003 ¹⁹
	12	Topotegan	OL	Not defined	Royal, 2002 ²⁰
	24	Cidofovir	OL	Not improved	Marra, 2002 ²¹
	46	Cidofovir on HAART	RCT	Not beneficial	Gasnault, 2001 ²²
	43	Cidofovir on HAART	RCT	Beneficial	De Luca, 2001 ²³
	8	Cidofovir on HAART	RCT	beneficial	Herrero-Romero, 2001 ²⁴
	40	Cidofovir on HAART	RCT	Beneficial	De Luca, 2000 ²⁵
	27	Cytarabine, IT	RCT	Not improved	De Luca, 1999 ²⁶
	81	cART	RA	Beneficial	Gasnault, 1999 ²⁷
	21	HAART	RCT	Improved	Albrecht, 1998 ²⁸
	57	Cytarabine on HAART (IV or IT)	RCT	Not improved	Hall, 1998 ²⁹
	16	cytarabine	OL	Not improved	de Truchis, 1993 ³⁰
nonHIV-PML	399	Removal of Natarizumab, steroid for IRIS	RA	Beneficial	Dong-Si, 2014 ¹³
	15	Removal of Natarizumab, steroid for IRIS	RA	beneficial	Dahlhaus, 2013 ¹⁰
	25	Removal of Natarizumab, steroid for IRIS	RA	Improved	Vermersch, 2011 ¹²
	28	plasma exchange or immunoabsorption	RA	Not defined	Clifford, 2010 ¹¹
	19	Ara-C	OL	Not responded	Aksamit, 2001 ³¹

OL: open label, RCT: randomized clinical trial, RA: retrospective analysis, cART: combination antiretroviral therapy, HAART: highly active antiretroviral therapy, IT: intrathecal

*: 過去の報告を含んだ被験者数

文献

1. De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, Cinque P, Gasnault J, Berenguer J, et al. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. *AIDS* 2008; 22: 1759-1767.
2. Kraemer C, Evers S, Nolting T, Arendt G, Husstedt IW. Cidofovir in combination with HAART and survival in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol* 2008; 255: 526-531.
3. Post MJD, Thurnher MM, Clifford DB, Nath A, Gonzalez RG, Gupta RK, et al. CNS-immune reconstitution inflammatory syndrome in the setting of HIV infection, part 1: overview and discussion of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome and cryptococcal-immune reconstitution inflammatory syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 1297-1307.
4. Clifford DB. Neurological immune reconstitution inflammatory response: riding the tide of immune recovery. *Curr Opin Neurol* 2015; 28: 295-301.
5. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, Pepper DJ, Rebe K, Rangaka MX, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010; 24: 2381-2390.
6. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart* 2000; 84: 183-188.
7. Clifford DB, Nath A, Cinque P, Brew BJ, Zivadinov R, Gorelik L, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol* 2013; 19: 351-358.
8. Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Neurol* 2009; 66: 255-258.
9. Amend KL, Turnbull B, Foskett N, Napalkov P, Kurth T, Seeger J. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. *Neurology* 2010; 75: 1326-1332.
10. Dahlhaus S, Hoepner R, Chan A, Kleiter I, Adams O, Lukas C, et al. Disease course and outcome of 15 monocentrically treated natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84:1068-1074.
11. Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; 9: 438-446.
12. Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, Olsson T, Cadavid D, et al. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2011; 76:1697-1704.
13. Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, Wenten M, Gheuens S, Philip J, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 755-764.
14. Soleimani-Meigooni DN, Schwetye KE, Angeles MR, Ryschkewitsch CF, Major EO, Dang X, et al. JC virus granule cell neuropathy in the setting of chronic lymphopenia treated with recombinant interleukin-7. *J Neurovirol* 2017; 23:141-146.
15. Alstadhaug KB, Croughs T, Henriksen S, Leboeuf C, Sereti I, Hirsch HH, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with interleukin 7. *JAMA Neurology* 2014; 71: 1030-1035.
16. Przepiorcka D, Jaeckle KA, Birdwell RR, Fuller GN, Kumar AJ, Huh YO, et al. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with low-dose interleukin-2. *Bone Marrow Transplantation*. 1997; 20: 983.
17. Gasnault J, Costagliola D, Hendel-Chavez H, Dulioust A, Pakianather S, Mazet A-A, et al. Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early 5-drug combination antiretroviral therapy. *PLoS One* 2011; 6: e20967.
18. Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, Giancola ML, Uccella I, Bossolasco S, et al. Clinical epidemiology and survival of

- progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: Data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). *J Neurovirol* 2003; 9: 47-53.
19. Cinque P, Bossolasco S, Brambilla AM, Boschini A, Mussini C, Pierotti C, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy-induced immune reconstitution on development and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy: Study of 43 cases with review of the literature. *J Neurovirol* 2003; 9: 73-80.
 20. Royal W, Dupont B, McGuire D, Chang L, Goodkin K, Ernst T, et al. Topotecan in the treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2003; 9: 411-419.
 21. Marra CM, Rajcic N, Barker DE, Cohen BA, Clifford D, Donovan Post MJ, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS* 2002; 16:1791-1797.
 22. Gasnault J, Kousignian P, Kahraman M, Rahoiljaon J, Matheron S, Delfraissy J-F, et al. Cidofovir in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: A monocenter observational study with clinical and JC virus load monitoring. *J Neurovirol* 2001; 7: 375-381.
 23. De Luca A, Giancola ML, Ammassari A, Grisetti S, Cingolani A, Larussa D, et al. Potent anti-retroviral therapy with or without cidofovir for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: extended follow-up of an observational study. *J Neurovirol* 2001; 7: 364-368.
 24. Herrero-Romero M, Cordero E, López-Cortés LF, de Alarcón A, Pachón J. Cidofovir added to highly active antiretroviral therapy in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 2001; 15: 809.
 25. De Luca A, Giancola ML, Ammassari A, Grisetti S, Cingolani A, Paglia MG, et al. Cidofovir added to HAART improves virological and clinical outcome in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Aids* 2000; 14: F117-121.
 26. De Luca A, Giancola ML, Cingolani A, Ammassari A, Gillini L, Murri R, et al. Clinical and virological monitoring during treatment with intrathecal cytarabine in patients with AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 624-628.
 27. Gasnault J, Taoufik Y, Goujard C, Kousignian P, Abbed K, Boue F, et al. Prolonged survival without neurological improvement in patients with AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy on potent combined antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 1999; 5: 421-429.
 28. Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, Stoeckl A, Plettenberg A, Mertenskötter T, et al. Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Aids* 1998; 12: 1149-1154.
 29. Hall CD, Dafni U, Simpson D, Clifford D, Wetherill PE, Cohen B, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 1345-1351.
 30. de Truchis P, Flament-Saillour M, Urtizberea J-A, Hassine D, Clair B. Inefficacy of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *Lancet* 1993; 342: 622-623.
 31. Aksamit AJ. Treatment of non-AIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. *J Neurovirol* 2001; 7: 386-390.
 32. Muftuoglu M, Olson A, Marin D, Ahmed S, Mulanovich V, Tummala S, et al. Allogeneic BK Virus-Specific T Cells for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1443-1451.

CQ 4-2. HIV 関連 PML の治療はどうするのか？

【回答】

- ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 関連進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の治療では抗レトロウイルス療法 (anti-retroviral therapy: ART) が推奨される (推奨の強さ 1、エビデンスの確実性 B)。
- ミルタザピンの投与は考慮しても良いが、十分な科学的根拠はない (推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)。
- メフロキンの投与は考慮しても良いが、十分な科学的根拠はない (推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)。
- シタラビン、シドフォビルの投与は推奨されない。(推奨グレードなし)

【解説】

(1) ART

HIV 関連 PML 治療の第一選択は ART である¹⁻⁵。ART により免疫力が回復した場合は、PML の進行が抑制され、改善が認められる例も多数報告されており⁶⁻⁸、1 年生存率は 10% 程度から 50% 程度まで改善し、有意に生命予後が改善されている⁹。一方で、5 年以上の長期生存者でも、42% には中等度から高度の障害が残存したと報告されている⁶。PML の進行は速いため、ART を導入していない HIV 関連 PML 患者では、できる限り早期に ART を開始することが推奨される。しかし、長期生存例でも高度な後遺症を残すことが多く、また、現在のところ多くは進行し、1 年以内に死亡するが多い。ART は HIV 増殖を抑制することで、免疫不全状態が改善され、間接的に PML にも効果を示すと考えられている。その機序として細胞性免疫の賦活があげられるが、HIV tat 蛋白による JC ウイルス (JC virus: JCV) 増殖促進¹⁰ や血液脳関門破壊に伴う JCV の脳への感染促進を阻害させることも治療効果の機序のひとつと考えられている。ART を行う場合には、後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome: AIDS) 専門医と連携し、PML により経口内服が困難となった場合のレジメン調整など、患者の状態に合わせた治療レジメの変更などを適宜行い、HIV 感染症自体の治療を行ってゆくことが望ましい。ART の詳細については本邦のガイドライン¹¹ や AIDS 治療ガイドラインを参照して頂きたい。

(2) ミルタザピン

5HT_{2A} セロトニン受容体拮抗薬であるミルタザピンは、4 症例 HIV 関連 PML 患者に投与され、全ての 4 症例で臨床症状の改善もしくは画像上の改善が示した報告¹² や、ART と併用して投与された患者で臨床症状が安定したとの報告^{13, 14} や、メフロキンとの併用投与で 8 週間後に脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 中の JCV DNA 量が減少した報告¹⁵ がある。Jamilloux らの 2005 年以降の文献を系統的にレビューし、2 つのコホート研究と、12 の症例報告からは HIV 関連 PML 患者に対するミルタザピン治療により 1 年生存率は軽度上昇する傾向にあったが、優位に改善するという結論は得られなかった¹⁶。

(3) 塩酸メフロキン

抗マラリア薬である塩酸メフロキンは中枢移行性も良く、*in vitro* で著明な抗 JCV 活性を有することから、PML に対する治療効果が期待された¹⁷。この塩酸メフロキンに関しては 24 例のランダム化比較臨床試験 (HIV 関連 PML 21 例) において CSF 中の JCV DNA 減少効果は認められずに、中止となった¹⁸。ただし塩酸メフロキンを ART に併用して効果を認めた症例報告が複数ある^{19, 20}。塩酸メフロキンの追加投与は考慮し

てもよいが、まだ十分な科学的根拠はない。現在、本ガイドライン執筆者の所属施設が中心となってその効果の検証が行われているが、このHIV関連PMLに関して統計学的有効性は証明できていない。

(4) その他の薬剤

これまで PML に対するシドフォビル、アシクロビルなどの抗ウイルス薬やシタラビンが試みられてきた。

シドフォビル、シタラビンは、*in vitro* で活性を認め、治療効果の有無について検討されてきた。しかし、HIV 関連 PML の ART にシドフォビルやシタラビンを追加投与することに関して多数の検討がなされてきたが、再現性を持って有効性が示されておらず、かつ、メタアナリシスを含む多数の研究で有効性を否定されており、推奨されない^{1, 21-24}。

文献/URL

1. http://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-prognosis-and-treatment?source=search_result&search=pml&selectedTitle=2%7E75
2. Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, Stoehr A, Plettenberg A, Mertenskötter T, et al. Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 1998; 12: 1149-1154.
3. Hernández B, Dronda F, Moreno S. Treatment options for AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 403-416.
4. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58: 1-207; quiz CE201-204.
5. Antinori A, Ammassari A, Giancola ML, Cingolani A, Grisetti S, Murri R, et al. Epidemiology and prognosis of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in the HAART era. *J Neurovirol* 2001; 7: 323-328.
6. Lima M, Bernal-Cano F, Clifford D, Gandhi R, Korálnik I. Clinical outcome of long-term survivors of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1288-1291.
7. Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, Stoehr A, Plettenberg A, Mertenskötter T, et al. Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 1998; 12: 1149-1154.
8. Berenguer J, Miralles P, Arizabalaga J, Ribera E, Dronda F, Baraia-Etxaburu J, et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1047-1052.
9. Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, Giancola ML, Uccella I, Bossolasco S, et al. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). *J Neurovirol* 2003; 9 Suppl 1: 47-53.
10. Nukuzuma S, Kameoka M, Sugiura S, Nakamichi K, Nukuzuma C, Miyoshi I, et al. Exogenous human immunodeficiency virus-1 protein, Tat, enhances replication of JC virus efficiently in neuroblastoma cell lines. *J Med Virol* 2012; 84: 555-561.
11. <http://www.haart-support.jp/guideline.htm>
12. Cettomai D, McArthur JC. Mirtazapine use in human immunodeficiency virus-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Neurol* 2009; 66: 255-258.
13. Lanzafame M, Ferrari S, Lattuada E, Corsini F, Deganello R, Vento S, et al. Mirtazapine in an HIV-1 infected patient with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Infez Med* 2009; 17: 35-37.
14. Lasso M, Cerón I. Mirtazapine and antiretroviral therapy in the treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy

- associated with HIV-1 infection: report of a case and review of literature. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29: 217-220.
15. Iannetta M, Bellizzi A, Lo Menzo S, Anzivino E, D'Abramo A, Oliva A, et al. HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: longitudinal study of JC virus non-coding control region rearrangements and host immunity. *J Neurovirol* 2013; 19: 274-279.
 16. Jamilloux Y, Kerever S, Ferry T, Broussolle C, Honnorat J, Seve P. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with mirtazapine. *Clin Drug Investig* 2016; 36: 783-789.
 17. Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, Reviriego-Mendoza MM, Allaire N, Simon K, et al. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1840.
 18. Clifford D, Nath A, Cinque P, Brew B, Zivadinov R, Gorelik L, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol* 2013; 19: 351-358.
 19. Naito K, Ueno H, Sekine M, Kanemitsu M, Ohshita T, Nakamura T, et al. Akinetic mutism caused by HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy was successfully treated with mefloquine: a serial multimodal MRI Study. *Intern Med* 2012; 51: 205-209.
 20. Adachi E, Koibuchi T, Imai K, Kikuchi T, Koga M, Nakamura H, et al. Favourable outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy with mefloquine treatment in combination with antiretroviral therapy in an HIV-infected patient. *Int J STD AIDS* 2012; 23: 603-605.
 21. https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf
 22. Kraemer C, Evers S, Nolting T, Arendt G, Husstedt IW. Cidofovir in combination with HAART and survival in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol* 2008; 255: 526-531.
 23. Hall CD, Dafni U, Simpson D, Clifford D, Wetherill PE, Cohen B, et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 243 Team. *N Engl J Med* 1998; 338: 1345-1351.
 24. De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, Cinque P, Gasnault J, Berenguer J, et al. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. *AIDS* 2008; 22: 1759-1767.

CQ 4-3. 薬剤関連 PML の治療はどうするか？

【回答】

- 薬剤関連進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の治療の基本は、誘因薬剤の減量または中止し、免疫学的な回復を図る (推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 D)。
- ナタリズマブ関連 PML の治療は、薬剤中止と血液浄化療法が用いられるが、最近、ナタリズマブ関連 PML で血漿浄化療法を検討し、生命予後および転帰改善に結びついていないことを報告している。また、塩酸メフロキン・ミルタザピン投与も行われることがある (推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 D)。
- フィンゴリモド関連 PML の治療は、薬剤投与の中止、塩酸メフロキン、ミルタザピンにより有効性を認めたとの報告がある (推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 D)。
- 無症候性 PML の段階で治療を開始することが望まれるが、無症候性 PML での血液浄化療法は免疫再構築症候群 (immune reconstruction inflammatory syndrome: IRIS) 発症による機能障害を増悪する可能性がある。

【解説】

(1) 薬剤関連 PML

薬剤関連 PML を発生する可能性のある医薬品を表 10¹⁻³ に示した。薬剤関連 PML は、主に抗体医薬品によるモノクローナル抗体関連 PML、その他薬剤による非 HIV 関連 PML に分けられる。薬剤による PML 発症リスクは一樣でなく表 11⁴ のように分類される。

薬剤関連 PML の治療は、基本的に誘因薬剤の中止あるいは除去であり、PML に対する特異的に効果のある治療法は確立していない。モノクローナル抗体関連 PML のうち症例報告数が多いナタリズマブ関連 PML、さらに、その他薬剤による非 HIV 関連 PML としてフィンゴリモド関連 PML の治療を紹介する。

表 10. PML 発症の報告がある薬剤

分類	薬 剤			
糖質コルチコイド	すべて			
アルキル化薬	Cyclophosphamide	Dacarbazine	Camstine	
プリン代謝拮抗薬	Fludarabine	Azathioprine	Cladribine	Nelarabine
葉酸代謝拮抗薬	Methotrexate			
抗体医薬品	Natalizumab (多発性硬化症, クロウン病) Infliximab (関節リウマチ) Adalimumab (関節リウマチ) Muromonab-CD3 (腎移植後の急性拒絶反応) Bevacizumab (結腸・直腸癌) Basiliximab (腎移植後の急性拒絶反応) Efalitumab (尋常性乾癬) Belimumab (SLE)	Rituximab (B 細胞性非ホジキンリンパ腫) Etanercept (関節リウマチ) Cetuximab (頭頸部癌, 結腸・直腸癌) Brentuximab vedotin (ホジキンリンパ腫など) Ibritumomab (B 細胞性非ホジキンリンパ腫) Abatacept (関節リウマチ) Alemtuzumab (B 細胞性慢性リンパ性白血病) Obinutuzumab (慢性リンパ性白血病)		
免疫抑制薬	Cyclosporin Tacrolimus	Silolimus Mitoxantrone	Cyclosporine Mycophenolate mofetil	
その他	Diaphenylsulfone	Fumaric acid ester	Fingolimod	Vincristine

(文献 1, 2, 3 より改変)

表 11. 疾患治療薬と PML 発症リスクの分類

治療薬	PML に関連した基礎状態	治療薬の開始から PML 発症までの潜伏期	PML の発生率	投与患者数/患者年 (PY)
Class I	無	あり	高頻度	
Natalizumab	MS, Crohn 病 (PML 発症は MS が殆ど)	～8 か月：無 8～24 か月： PML 症例の 85%	1/100 ～1/1000	161,300 症例 ～527,159 PY (2016 年 9 月 30 日)
Class II	無	あり	低頻度	
Dimethyl fumarate (DMF)	MS, 乾癬	18～54 か月	-1/50,000	224,542 症例 308,732 PY
Fingolimod	MS	18～54 か月	-1/18,000	160,000 症例 368,000PY
Class III	あり	無	著明に低い	
Alemtuzumab	悪性血液疾患, 移植 (PML 発症は MS ではない)		不明：	-11,000 症例 ～6000 PY
Rituximab	リンパ増殖性疾患, 関節リウマチ, ANCA 関連血管炎, SLE		1/30,000	データ無
Mitoxantrone	非ホジキン病, 白血病			データ無
Teriflunomide	Teriflunomide 関連 PML 無 leflunomide 関連 PML あり			68,952 症例 96,909PY
Daclizumab	PML 発症は MS ではない, 腎移植の予防で			1,516 症例 3744 PY

Class I: PML の潜在性リスクが高い。PML 発症リスクと薬剤投与期間と相関する。(文献 4 より改変)

Class II: PML の潜在性リスクが低い。PML 発症リスクを増加させるが Class 1 の薬剤よりも遥かにリスクは低い。

PML 発症は投与期間と関連はなく、確率的である。

Class III: PML の潜在性リスクは無いが、あるいは非常に低い。PML との関連がまれに報告されるが、PML 発症と薬剤投与の関連は不確実である。

(2) ナタリズマブ関連 PML の治療

ナタリズマブ関連 PML は、主に多発性硬化症患者に発生し、PML 発症のリスクファクターとして、①抗 JC ウイルス(JC virus: JCV)抗体が陽性、②2 年以上のナタリズマブ投与歴、③過去の免疫抑制剤の使用歴が知られている⁵。この 3 条件が揃うと PML 発症リスクは高まり、そのリスクはナタリズマブ投与歴が 25-48 か月で 11.1/1000 となる⁵。最近、ナタリズマブ治療期間および JCV 抗体指数と発症リスクの相関が論じられ、PML のリスク層別化解析の結果(表 12)では、抗体指数が 1.5 を越えた場合、ナタリズマブ投与歴が 24 か月では 1.1/1000 であるが、48 か月で 10.4/1000、72 か月で 28.0/1000 と発症リスクが上昇すると報告されている⁶。

ナタリズマブ関連 PML は、無症候性 PML の段階で治療することで生命ならびに機能予後の向上が認められ、死亡率も症候性・無症候性合わせて 23%⁵に対し、無症候性では 3.3%との報告があり⁷、他の非 HIV 関連 PML に比して低い。症候性ナタリズマブ関連 PML の治療は、ナタリズマブの投与の中止、さらに血液浄化療法後の IRIS への対応が必要となる⁸⁻¹²。無症候性ナタリズマブ関連 PML に対する血液浄化療法は IRIS 発症による運動機能障害の増悪が懸念される。

1) ナタリズマブ投与の中止

ナタリズマブの血中半減期は、365±132 時間と非常に長い¹³。そのため薬剤中止後も血中に長く留まるため、血液浄化療法を用いることがある。しかし最近、ナタリズマブ関連 PML に対する血液浄化療法の治療効果を検討、生命予後および転帰改善に結びついていないことを報告された¹⁴。

2) 血液浄化療法

経験的な治療法として、通常、単純血漿交換が行われ、隔日施行、5 回を 1クールが推奨される¹⁵。なお、ナタリズマブはヒト抗 α4 インテグリンモノクローナル抗体で IgG4 に属するため免疫吸着療法による抗体除去の効果は少ない。

3) 免疫再構築症候群への対応

ナタリズマブ関連 PML では、他の PML より IRIS の発生が多いとされている¹⁶。IRIS への対応は、CQ 4-5 を参照されたい。

4) その他の薬剤

塩酸メフロキン¹⁷、ミルタザピン(5HT2A セロトニン受容体拮抗薬)療法、あるいは併用療法¹⁸を考慮する。その他、最近、IL-2 皮下注療法の併用など報告がある¹⁹。

表 12. ナタリズマブ関連 PML のリスク層別化解析

PML 発症リスク推定値 (対象者 1000 人)				
		免疫抑制剤使用なし		免疫抑制剤使用あり
NTZ 治療期間	Index ≤ 0.9	0.9 ≤ Index ≤ 1.5	Index > 1.5	
0 月	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)
12 月	0.01 (0.00-0.03)	0.06 (0.00-0.15)	0.2 (0.0-0.5)	0.4 (0.0-1.0)
24 月	0.06 (0.00-0.17)	0.3 (0.0-0.7)	1.1 (0.4-1.8)	0.8 (0.0-1.8)
36 月	0.2 (0.0-0.6)	1.1 (0.3-2.0)	3.7 (2.3-5.2)	4.4 (1.5-7.2)
48 月	0.6 (0.0-1.6)	3.1 (1.2-5.0)	10.4 (7.7-13.2)	12.6 (7.2-18.1)
60 月	1.1 (0.0-2.8)	5.5 (2.7-8.3)	18.2 (14.1-22.4)	21.3 (14.1-22.3)
72 月	1.6 (0.0-4.3)	8.5 (4.8-12.2)	28.0 (22.0-34.0)	27.0 (18.4-39.5)

以前の免疫抑制剤使用の有無とナタリズマブ注入回数および抗 JCV 抗体指数 (文献 6 より改変) スコアによる累積リスク層別化解析。データはプールされたコホート研究の累積リスク推定値。ナタリズマブ使用の期間は、輸液の回数から算出されている。

(3) フィンゴリド関連 PML (非 HIV 関連 PML) の治療

フィンゴリド関連 PML は、2017 年 8 月 31 日現在、世界で 15 例の PML 報告を認め、発症率は 0.069/1000、推定発症率は 3.12/100,000/年とナタリズマブに比較して有意に低いが、15 例中 4 例が邦人例であり²⁰、本邦での発症率が高いことが危惧されている。

フィンゴリド関連 PML の治療は、第一に薬剤投与の中止、塩酸メフロキン、ミルタザピンにより有効性を認めたとの報告がある²⁰。その他、保険適用はないが、今後 5HT2A セロトニン受容体拮抗薬であるリスペリドン、アセナビンなどの臨床効果も期待される。

文献/URL

1. Weber T. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin* 2008; 26: 833-854.
2. Piccinni C, Sacripanti C, Poluzzi E, Motola D, Magro L, Moretti U, et al. Stronger association of drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with biological immunomodulating agents. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 199-206.
3. 高尾昌樹. 分子標的薬とPML. モノクローナル抗体療法時代のPML. *Brain Nerve* 2013; 65: 1363-1374.
4. Berger JR. Classifying PML risk with disease modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord.* 2017; 12: 59-63.
5. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.*2012;17: 366:1870-1880.
6. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 2017; 16: 925-933.
7. Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, Wenten M, Gheuens S, Philip J, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 755-764.
8. Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J, Clifford DB, Behrens PF, Chan A, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *N Engl J Med* 2009; 361: 1075-1080.
9. Lindå H, von Heijne A, Major EO, Ryschkewitsch C, Berg J, Olsson T, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab monotherapy. *N Engl J Med* 2009; 361: 1081-1087.
10. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; 9: 438-446.
11. Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, Olsson T, Cadavid D, et al. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2011; 76: 1697-1704.
12. Dahlhaus S, Hoepner R, Chan A, Kleiter I, Adams O, Lukas C, et al. Disease course and outcome of 15 monocentrically treated natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1068-1074.
13. <http://www.ms-supportnavi.com/med/tys/products/08.html>
14. Landi D, De Rossi N, Zagaglia S, Scarpazza C, Prosperini L, Albanese M et al. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017; 88: 1144-1152.
15. https://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-treatment-and-prognosis?source=see_link§ionName=Natalizumab-associated%20PML&anchor=H56321583#56321583
16. Clifford DB. Neurological immune reconstitution inflammatory response: riding the tide of immune recovery. *Curr Opin Neurol* 2015; 28: 295-301.
17. 三浦義治, 山田正仁. 本邦発症進行性多巣性白質脳症 (PML) に対する塩酸メフロキン治療の多数例での検討. 平成28年度プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療開発に関する研究班
18. Epperla N, Medina-Flores R, Mazza JJ, Yale SH. Mirtazapine and mefloquine therapy for non-AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *WMJ* 2014; 113: 242-245.
19. Dubey D, Zhang Y, Graves D, DeSena AD, Frohman E, Greenberg B. Use of interleukin-2 for management of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: case report and review of literature. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9: 211-215.
20. Berger JR, Cree BA, Greenberg B, Hemmer B, Ward BJ, Dong VM, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology* 2018; 90: e1815-e1821.

QQ 4-4. 薬剤関連 PML 以外の非 HIV 関連 PML の治療はどうするのか？

【回答】

- 薬剤関連進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) 以外の非ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 関連 PML には、特発性 CD4 リンパ球減少症・原発性免疫不全症・慢性腎不全・治療歴のない全身エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) を基礎疾患とした PML が含まれ、その治療の基本は基礎疾患を検索し、免疫学的検査も施行して、可能な限り基礎疾患の治療と免疫学的回復を図る。
- 特発性 CD4 リンパ球減少症を基礎疾患とする PML では、塩酸メフロキン・ミルタザピン併用療法を考慮してもよい。(推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)。
- 原発性免疫不全症のうち分類不能型免疫不全症 (common variable immunodeficiency: CVID) を基礎疾患とする PML では塩酸メフロキン・ミルタザピン併用療法を考慮してもよい。(推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)。
- 慢性腎不全を基礎疾患とする PML では塩酸メフロキン・ミルタザピン併用療法を考慮してもよい。(推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)

【解説】

薬剤関連 PML 以外の非 HIV 関連 PML では、薬剤使用によらない免疫機能の低下を基礎病態として PML が発症する。この基礎疾患には、特発性 CD4 リンパ球減少症および類縁疾患、原発性免疫不全症 (Good 症候群、Franklin 病、X連鎖無ガンマグロブリン血症を含む遺伝性低ガンマグロブリン血症、CVID)、慢性腎不全、治療歴のない SLE やサルコイドーシスが含まれる。本疾患群では特に、基礎疾患を診断することが重要であり、免疫学的検査を施行し、可能な限り基礎疾患の治療および免疫調整を考慮する。低ガンマグロブリン血症合併例では免疫グロブリン補充療法の適応となる。これまでの報告症例数は少ないが、その治療は、抗マalaria治療薬塩酸メフロキン・5H2A セロトニン受容体拮抗薬ミルタザピン(いずれも適応外)療法を中心に検討する。

特発性 CD4 リンパ球減少症を基礎疾患とする PML に関しては、塩酸メフロキン・ミルタザピン併用療法にて臨床症状の改善を示した症例報告¹、や塩酸メフロキン単剤治療で臨床症状の軽度改善と脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 中の JC ウイルス (JC virus: JCV) が検出されなくなった症例²、ミルタザピン単剤治療にて臨床症状の改善と長期生存を示した症例³が報告されている。一方、塩酸メフロキンの単剤療法にて無効であった症例報告⁴もある。

さらに最近では海外にてリコンビナント IL-7 (本邦未発売) 投与により CSF 中の JCV 量は減少し、2年にわたり臨床症状は安定し、その後 CCR5 阻害剤マラビロク (適応外) 併用治療にて経過良好となった症例報告⁵ やリコンビナント IL-7 投与により臨床症状の進行が抑制された報告⁶ がある。また CD8 陽性リンパ球減少を伴った特発性リンパ球減少症に対してもリコンビナント IL-7 投与例があり、臨床症状 画像とも改善している⁷。リコンビナント IL-7 は本邦では未発売であり、今後の薬剤開発が期待される。また近縁疾患である Isolated CD8+ T-lymphocyte deficiency に対して塩酸メフロキン治療有効報告例⁸もある。

原発性免疫不全症のうち CVID を基礎疾患とした PML では塩酸メフロキン・ミルタザピン併用療法を行った症例報告⁹がある。23か月にわたり治療を継続し、CSF 中から検出されるウイルス量も減少した。臨床スコアは初期で改善し、その後増悪し長い経過となった。

薬剤投与歴のない慢性腎不全例では塩酸メフロキン・ミルタザピン併用療法にて脳画像も、CSF 中の JCV 量も改善した報告¹⁰がある。

また、最近未治療の SLE^{11, 12} やサルコイドーシスでもリンパ球減少を合併した PML 発症例があり、非薬

剤関連 PML として注目されている。未治療のサルコイドーシスを基礎疾患とした PML 症例に対してミルタザピンを投与するも無効であった報告¹³がある。

この群の症例数自体が少ないこともあり、いずれも症例報告で、エビデンスレベルは低いと言わざるを得ない。また抗ウイルス薬を用いた治療報告はほぼない。また中には十分な検索を行っても基礎疾患が不明の PML 症例もあり、この疾患群に分類される。

文献

1. Nambirajan A, Suri V, Kataria V, Sharma MC, Goyal V. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a 44-year old male with idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia treated with mirtazapine and mefloquine. *Neurol India* 2017; 65: 1061-1064.
2. Izaki S, Tanaka S, Tajima T, Nakamichi K, Saijo M, Nomura K. A case of cerebellar brainstem form of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with idiopathic CD4+ lymphocytopenia. *Rinsho Shinkeigaku* 2015; 55:345-348.
3. Delgado-Alvarado M, Sedano MJ, González-Quintanilla V, de Lucas EM, Polo JM, Berciano J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and idiopathic CD4 lymphocytopenia. *J Neurol Sci* 2013; 327: 75-79.
4. Kobayashi Z, Akaza M, Numasawa Y, Ishihara S, Tomimitsu H, Nakamichi K, et al. Failure of mefloquine therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy: report of two Japanese patients without human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Sci* 2013; 324: 190-194.
5. Harel A, Horng S, Gustafson T, Ramineni A, Farber RS, Fabian M. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with recombinant interleukin-7 and maraviroc in a patient with idiopathic CD4 lymphocytopenia. *J Neurovirol* 2018; 5: 652-655.
6. Alstadhaug KB, Croughs T, Henriksen S, Leboeuf C, Sereti I, Hirsch HH, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with interleukin 7. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1030-1035.
7. Miskin DP, Chalkias SG, Dang X, Bord E, Batson S, Korálnik IJ. Interleukin-7 treatment of PML in a patient with idiopathic lymphocytopenia. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3: e213.
8. McGuire JL, Fridman V, Wüthrich C, Korálnik IJ, Jacobs D. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with isolated CD8+ T-lymphocyte deficiency mimicking tumefactive MS. *J Neurovirol* 2011; 17: 500-503.
9. Kurmann R, Weisstanner C, Kardas P, Hirsch HH, Wiest R, Lämmle B, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in common variable immunodeficiency: mitigated course under mirtazapine and mefloquine. *J Neurovirol*. 2015; 21: 694-701.
10. Ohnuki E, Asayama S, Asayama T, Nakamichi K, Saijo M, Kosaka S. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy with chronic renal failure, whose JC virus in cerebrospinal fluid disappeared after mefloquine-mirtazapine dual therapy. *Rinsho Shinkeigaku* 2016; 56: 705-708.
11. Brandão M, Damásio J, Marinho A, da Silva AM, Vasconcelos J, Neves E, et al. Systemic lupus erythematosus, progressive multifocal leukoencephalopathy, and T-CD4+ lymphopenia. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 43: 302-307.
12. Saylor D, Venkatesan A. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-uninfected individuals. *Curr Infect Dis Rep* 2016; 18: 33.
13. Hohlfeld SK, Günthard HF, Zeitz J, Locher P, Bachli E. Progressive multifocal leukoencephalopathy as a rare lethal complication in untreated sarcoidosis. *BMJ Case Rep* 2012; 2012.pii: bcr0320114036.

CQ 4-5. 免疫再構築症候群（IRIS）の治療はどのようにするのか？

【回答】

- 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)–免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) では原則として基礎疾患別の PML 治療を続行する。
- 重篤な IRIS を合併した場合はステロイドパルス療法を考慮する (保険適用外) (推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 D)。
- グリセオールおよびマンニトールは対症療法としての併用を考慮してよい (推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)。
- PML-IRIS に対する CCR-5 阻害剤マラビロクや免疫グロブリン大量療法はまだ十分な科学的根拠がなく、現時点での使用は推奨されない (推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 D)。

【解説】

IRIS は、治療により患者の免疫が回復することで免疫応答が炎症反応を生じさせ、それにより PML の病態が一過性に増悪することを指す。ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染症に対する抗レトロウイルス療法 (anti-retroviral therapy: ART) に伴う IRIS が PML を増悪させることがあり、中枢神経系 (central nervous system: CNS) IRIS (CNS-IRIS) の一つとしての PML-IRIS がよく知られている。近年では非 HIV 関連 PML、特に多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) の新規治療薬であるナタリズマブの使用中止にともなう PML-IRIS が注目されている。PML-IRIS は ART 開始やナタリズマブの投与中止から数カ月以内に、神経症状が急激に増悪し、頭部 MRI で炎症を反映した浮腫や造影増強効果を伴う画像所見が認められるのが特徴である。IRIS は通常一過性であり、ART など基礎疾患に対する特異的な治療は中止せずに継続するべきである。しかし、PML-IRIS が重篤な場合は生命予後にも関係するため、ステロイドパルス療法も考慮する¹⁻⁴。

HIV 感染症に対する ART に伴う IRIS が PML を増悪させる病態、いわゆる HIV 関連 PML-IRIS を発症した 54 例でステロイド使用群 12 例と非使用群 42 例を比較した研究では、両群で生存率に有意差はなかった。しかし良好な転帰をとったステロイド使用群の 7 例では死亡した 5 例に比べ、IRIS 診断からステロイド開始までの期間が短く、ステロイド投与が長期にわたっていた³。このことは、ステロイド早期投与に効果がある可能性を示唆すると考えられるが、ステロイドの効果に否定的な報告もある⁵。

MS 患者におけるナタリズマブ関連 PML 患者が治療により PML-IRIS を発症する病態に対し、ステロイド投与が治療後の Expanded Disability Status Scale (EDSS) を改善する可能性が示されている²。

対症療法としての浸透圧利尿薬の使用は可能であるが、エビデンスを示すデータはない。

HIV 関連 PML-IRIS や MS 患者におけるナタリズマブ関連 PML 患者が治療により PML-IRIS を発症する病態に対し、CCR-5 阻害剤であるマラビロクが有効性を示すという症例報告がある⁶⁻⁸。他方その効果否定的な報告^{9,10}もあり、マラビロクの有効性を調べるには、今後の検討が必要である。

ミルタザピン・メフロキシン併用療法にさらに免疫グロブリン大量療法併用にて IRIS が軽快した報告¹¹があるが、現時点では保険適用はなく、使用に際して十分な検討が必要である。

文献/URL

1. http://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-prognosis-and-treatment?source=search_result&search=pml&selectedTitle=2%7E75
2. Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, Major EO, Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in Natalizumab-

- associated PML. *Neurology* 2011; 77: 1061-1067.
3. Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009; 72: 1458-1464.
 4. https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf
 5. Berger JR. Steroids for PML-IRIS: a double-edged sword? *Neurology* 2009; 72: 1454-1455.
 6. Martin-Blondel G, Cuzin L, Delobel P, Cuvinciuc V, Dumas H, Alvarez M, et al. Is maraviroc beneficial in paradoxical progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome management? *AIDS* 2009; 23: 2545-2546.
 7. Shahani L, Shah M, Tavakoli-Tabasi S. Immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with progressive multifocal leukoencephalopathy. *BMJ Case Rep* 2015; pii: bcr2014207325.
 8. Giacomini PS, Rozenberg A, Metz I, Araujo D, Arbour N, Bar-Or A. Maraviroc and JC virus-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *N Engl J Med* 2014; 370: 486-488.
 9. Rodríguez M, Silva-Sánchez FA, Luna-Rivero C, Vega-Barrientos R, Alvarado-de la Barrera C, Reyes-Terán G. Maraviroc failed to control progressive multifocal leukoencephalopathy-associated IRIS in a patient with advanced HIV infection. *Case Rep Med* 2014; 2014: 381480.
 10. Scaparazza C, Prosperini L, Mancinelli C, Rossi N, Lugaresi A, Capobianco M, et al. Is maraviroc useful in multiple sclerosis patient with natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy? *Journal of Neurological Science*. 2017; 378: 233-237.
 11. Calic Z, Cappelen-Smith C, Hodgkinson SJ, McDougall A, Cuganesan R, Brew BJ. Treatment 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* 2015; 22: 598-600.

CQ 5. PML における社会資源や介護・心理社会的支援

CQ 5-1. PML 患者・家族のための社会資源や介護・心理社会的支援にはどのようなものがあるか？

【回答】

- 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の患者・家族の心理的支援には、主治医のみならず、看護師・心理専門職・精神神経科医師・医療ソーシャルワーカーが連携する必要がある。
- PML の正確で十分な情報は、難病情報センターのホームページや PML 情報センターで得られる。
- 公的支援として、PML は平成 27 年より指定難病となった。
- PML 患者の長期生存例も認められてきており、今後は在宅や療養型病院などでの医療・介護が重要な位置を占めるようになって考えられる。

【解説】

PML は稀少疾患であるため、一般の方々はもちろん、患者・家族自身も十分に PML について理解するには難しく、時間を要する場合が多い。また、依然として生命・機能予後が不良な疾患であり、患者・家族の心理的負担も非常に大きい。PML に関して正確で十分な情報を医療従事者のみでなく、患者・家族にわかりやすく繰り返して伝えることは、患者・家族の方々に対する大きな心理的支援となる。

難病情報センターのホームページ¹には病気の解説(一般利用者向け)、診断・治療指針(医療従事者向け)、よくある質問と回答、難病支援制度など有用な情報が掲載されている。

難病情報センターホームページ

PML 病気の解説(一般利用者向け) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/126>

診断・治療指針(医療従事者向け) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/27>

また、平成 25 年にがん・感染症センター都立駒込病院内に PML 情報センターが設置され、医療従事者のみでなく患者・家族からの相談を受け付けている。

PML 情報センター連絡先

がん・感染症センター都立駒込病院内 PML 情報センター

〒113-8677 東京都文京区本駒込三丁目 18 番 22 号

TEL:03-3823-2101(代表) FAX:03-3823-5433 e-mail: pml-info@cick.jp

PML は平成 27 年より指定難病となり、公的支援が受けられるようになった²。ただし、ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus: HIV)関連 PML 患者に関しては従来通り自立支援医療の対象である³。

従来、PML は致死性の疾患とされていたが、長期生存例も認められてきている。しかし、生存例でも機能障害を強く残すことも多く全身的なケアが必要な事も多い。また HIV 関連 PML 患者の場合には、HIV 感染症に対する治療、介護および心理社会的側面からの支援も重要である。PML 長期生存例に対して、今後は在宅や療養型病院などでの医療・介護が重要になると考えられる。他疾患による身体障害を持つ患者と同様に、主治医のみならず、看護師・心理専門職・精神神経科医師・医療ソーシャルワーカーなどが連携し支援する。必要に応じ、身体障害者申請や介護保険を利用する例などに対応する必要がある。

URL

1. <http://www.nanbyou.or.jp>
2. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/5460>
3. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/shougaihoken/jiritsu/kousei.html>

暫定版 2019.2

CQ 6. PML の診療支援

CQ 6-1. PML の診療支援にはどのようなものがあるか？

【回答】

- 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) の診療支援として、研究班による診療支援、本ガイドライン執筆者の所属施設で行なっている診療支援、難病情報センター (公益財団法人難病医学研究財団) による診療支援がある。

【解説】

1. 研究班による診療支援

研究班ホームページ

「プリオン病および遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」は、「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の病態解明・治療法開発に関する研究班」と「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」と合同で、ホームページ (<http://prion.umin.jp/index.html>) を開設し、本ガイドラインを含む各種ガイドラインや最新の研究成果などを提供している。

PML サーベイランス

本研究班の研究の一環として、PML サーベイランス研究を行っている。PML の診断・治療等で支援が必要な時は、下記 PML サーベイランス委員会事務局で相談を受け付けている。

連絡先: PMLサーベイランス委員会事務局
がん・感染症センター都立駒込病院脳神経内科
〒113-8677 東京都文京区本駒込三丁目18番22号
TEL: 03-3823-2101 (代表) FAX: 03-3823-5433
E-mail : pml-info@cick.jp

2. 本ガイドライン執筆者の所属施設で行なっている診療支援

脳脊髄液 JC ウイルス DNA 検査

脳脊髄液 JC ウイルス DNA 検査にて、PML の診断の支援を行っている。

連絡先: 国立感染症研究所ウイルス第一部
〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1
TEL: 03-5285-1111 (内線2530) FAX: 03-5285-2115
E-mail : nakamich@nih.go.jp
<http://www0.nih.go.jp/vir1/NVL/Virus1/NVL3%20HP/index11.html>

脳組織ウイルス病理検査

生検脳あるいは剖検脳のウイルス病理学的解析を行い、PML の診断の支援を行っている。

連絡先: 国立感染症研究所感染病理部
〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1

TEL:03-5285-1111 FAX:03-5285-1189

E-mail : info@nih.go.jp

http://www0.nih.go.jp/niid/pathology/

メフロキンによる臨床試験

メフロキンの PML に対する有用性は期待されるが、現時点では臨床研究が不十分で、その治療効果は、現時点では確認されているわけではない。メフロキンによる PML に対する治療は、保険適用外使用にあたり、各施設で倫理委員会の承認を得る必要がある。メフロキンによる臨床試験に参加を希望される施設は、下記 PML サーベイランス事務局で相談を受け付けている。

連絡先:PMLサーベイランス委員会事務局
がん・感染症センター都立駒込病院脳神経内科
〒113-8677 東京都文京区本駒込三丁目18番22号
TEL:03-3823-2101(代表) FAX:03-3823-5433
E-mail : pml-info@cick.jp

3. 難病情報センター(公益財団法人難病医学研究財団)で行なっている診療支援

PML 病気の解説(一般利用者向け) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/126>

PML 診断・治療指針(医療従事者向け) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/278>

PML FAQ(よくある質問と回答) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/389>

略語集

略語	原語	説明
ADC	apparent diffusion coefficient	拡散能
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
ART	anti-retroviral therapy	抗レトロウイルス療法
CNS	central nervous system	中枢神経系
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CVID	common variable immunodeficiency	分類不能型免疫不全症
DTI	diffusion tensor image	拡散テンソル画像
DWI	diffusion weighted image	拡散強調画像
FA	fractional anisotropy	拡散異方性
FS	functional system	機能系
Gd	gadolinium	ガドリニウム
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
IRIS	immune reconstitution inflammatory syndrome	免疫再構築症候群
JCV	JC virus	JC ウイルス
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
MRS	magnetic resonance spectroscopy	磁気共鳴スペクトロスコピー
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
SLE	systemic lupus erythematosus	全身エリテマトーデス