

進行性多巣性白質脳症  
(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML)  
診療ガイドライン 2017

暫定版2016.12

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2016.12

## 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  
堂浦 克美 東北大学大学院医学系研究科神経化学分野  
堀内 浩幸 広島大学大学院生物圏科学研究科  
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  
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分野  
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  
吉永 治美 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科発達神経病態学  
鈴木 保宏 大阪府立母子保健総合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  
宍戸-原 由紀子 東京医科大学医師・学生・研究者支援センター人体病理学分野  
雪竹 基弘 佐賀中部病院神経内科  
阿江 竜介 自治医科大学公衆衛生学  
鈴木 忠樹 国立感染症研究所感染病理部第四室

研究協力者 [PML 分科会]

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（神経内科学）分野  
高橋 健太 国立感染症研究所感染病理部第四室  
岸田 修二 柏水会初石病院神経内科  
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  
原田 雅史 徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野  
中道 一生 国立感染症研究所ウイルス第一部  
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神経内科

## 進行性多巣性白質脳症(PML)診療ガイドライン 2017 作成担当者一覧

雪竹 基弘 佐賀中部病院神経内科  
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  
宍戸-原 由紀子 東京医科大学医師・学生・研究者支援センター人体病理学分野  
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  
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  
大場 靖子 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

暫定版2016.12

# 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 2017 執筆担当者一覧	ii
I. ガイドライン作成の目的と方法	1
II. 進行性多巣性白質脳症 (PML) とは?	4
a. 概説	4
b. 疫学	6
c. 発症機序	9
III. PML の診断 (診断基準を含む)	11
a. 臨床症候	11
b. 脳脊髄液検査	13
c. 頭部 MRI/CT	15
d. 病理所見	19
e. 診断及び診断基準	21
IV. PML の重症度分類	24
V. PML の治療	28
a. 治療アルゴリズム	28
b. HIV-PML の治療	31
c. 非 HIV-PML の治療	
c-1. モノクローナル抗体関連 PML の治療	34
c-2. その他の非 HIV-PML (モノクローナル抗体関連 PML を除く) の治療	38
d. IRIS の治療	42
VI. PML の患者・家族に対する介護・心理社会的支援	44
VII. 診療支援	45
VIII. 略語集	47

暫定版2016.12

# I. 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alaria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 26 年度 PML 分科会 (平成 26 年 9 月 6 日、金沢) にて、「PML 診療ガイドライン 2013」を改訂し、「PML 診療ガイドライン 2017」を作成することを決定した。次に、平成 26 年度研究報告会 (平成 27 年 1 月 20 日、東京) 時の研究者会議にて、「PML 診療ガイドライン 2017」の構成、ガイドライン作成の方法や手順 (原案執筆担当者、編集の方針等) について基本的な同意を得た。近年の診療ガイドラインには、科学的根拠に基づく重症度分類を含むことが求められており、「PML 診療ガイドライン 2017」には、新たに「PML の重症度分類」の項目を加えることとした。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った。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

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>I. ガイドライン作成の目的と方法 (山田正仁)</li> <li>II. 進行性多巣性白質脳症 (PML) とは？             <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 概説 (雪竹基弘)</li> <li>b. 疫学 (西條政幸)</li> <li>c. 発症機序 (澤 洋文)</li> </ul> </li> <li>III. PML の診断 (診断基準を含む)             <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 臨床症候 (三浦義治)</li> <li>b. 脳脊髄液検査 (西條政幸)</li> <li>c. 頭部 MRI/CT (雪竹基弘)</li> <li>d. 病理所見 (宍戸-原由紀子)</li> <li>e. 診断及び診断基準 (雪竹基弘)</li> </ul> </li> <li>IV. PML の重症度分類 (雪竹基弘)</li> <li>V. PML の治療             <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 治療アルゴリズム (雪竹基弘)</li> <li>b. HIV-PML の治療 (三浦義治)</li> <li>c. 非 HIV-PML の治療                 <ul style="list-style-type: none"> <li>c-1. モノクローナル抗体関連 PML の治療 (雪竹基弘)</li> <li>c-2. その他の非 HIV-PML (モノクローナル抗体関連 PML を除く) の治療 (三浦義治)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> |
|--|

- d. IRIS の治療 (三浦義治)
- VI. PML の患者・家族に対する介護・心理社会的支援 (三浦義治)
- VII. 診療支援 (研究班事務局)
- VIII. 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。
- 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。
- 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。
- 4) 研究班事務局は、修正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。
- 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。
- 6) 研究班事務局は、すべての修正原稿をまとめ(暫定版)、暫定版について研究班メンバー全員から、さらに日本神経学会、日本神経感染症学会から、広くパブリックコメントを求める。それに基づき必要な改訂を加えたものを完成版とする。
- 7) 完成したガイドラインを冊子体及びホームページ等で公開する。

## (3) 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 2015 年 3 月 31 日までの文献が検索された。

## 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 Ver. 1.1(2014.0723)』<sup>1)</sup>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

- 推奨の強さ「1」: 強く推奨する
- 推奨の強さ「2」: 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): 効果の推定値に強く確信がある
- B(中): 効果の推定値に中等度の確信がある
- C(弱): 効果の推定値に対する確信は限定的である
- D(とても弱い): 効果の推定値がほとんど確信できない



**推奨文の記載方法**

- 1) 患者 P に対して治療 I を行うことを推奨する(1A)  
= (強い推奨、強い根拠に基づく)
- 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(2C)  
= (弱い推奨、弱い根拠に基づく)
- 3) 患者 P に対して治療 I を行わないことを推奨する(2D)  
= (弱い推奨、とても弱い根拠に基づく)
- 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(1B)  
= (強い推奨、中等度の根拠に基づく)

**4. 本ガイドライン作成上の問題点とその対応****(1) 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、注釈としてそれを明示するという方針をとった。

**(2) 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. 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.Ver.1.1. (2014.0723) 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部.  
2014. ([http://minds4.jcqh.or.jp/minds/guideline/pdf/manual\\_all\\_1.1.pdf](http://minds4.jcqh.or.jp/minds/guideline/pdf/manual_all_1.1.pdf))

## Ⅱ. 進行性多巣性白質脳症 (PML) とは？

### a. 概説

#### 【サマリー】

- 進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML) は、JC ウイルス (JC virus: JCV) による亜急性の中枢神経感染症である。中枢神経組織に多発性の脱髄病変を呈する生命予後が不良の疾患であり、高度の機能障害を残す事が多い。
- 細胞性免疫の低下を背景とし、基礎疾患は血液系悪性腫瘍からヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染症と変遷し、最近では抗体医薬 (生物由来製品) 投与による PML が注目されている。
- 本邦での発症頻度は人口 1000 万人に対して約 0.9 人である。
- 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り、頭部 MRI で PML を疑い、脳脊髄液の JC ウイルス (JC virus) DNA 遺伝子検査や脳生検組織の病理学的検査で診断を確定する。
- 根治に至る治療法は確立しておらず、治療の主体は免疫機能の回復である。
- 治療中に神経症状の悪化・頭部 MRI での mass effect 等を呈することがあり、免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) と呼ばれる。
- ナタリズマブ関連 PML は asymptomatic PML を含め、早期の治療により生命および機能予後改善が他の非 HIV-PML よりも期待される。

#### 【本文】

PML は、ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属に分類される二重鎖環状 DNA ウイルスである JCV による中枢神経感染症の一形態である<sup>1-3</sup>。JCV による感染症は PML のほか、JCV 髄膜炎、JCV 脳症、JCV 小脳顆粒細胞障害が知られている<sup>1</sup>。

PML では、JCV が脳のオリゴデンドロサイトで増殖し、中枢神経において多発性の脱髄病変を引き起こす。大脳白質が病変の主体であるが、小脳や脳幹といったテント下病変も来しうる。

PML は主に細胞性免疫の低下を背景に発症するが、時代とともに基礎疾患は変遷している。PML は当初、リンパ増殖性疾患を基礎疾患にもつ患者で報告され、血液系悪性腫瘍を主な基礎疾患とした患者でみられる稀な中枢神経感染症と認識されていた<sup>4</sup>。その後、後天性免疫不全症候群 [AIDS、HIV 感染症] 出現後には AIDS 患者の中枢神経日和見感染症として注目されるようになった。欧米では PML 患者の 85% 近くが HIV 感染症を基礎疾患とする<sup>5</sup>。その他、自己免疫性疾患等も基礎疾患となるが、近年では臓器移植後・造血幹細胞移植後などに免疫抑制剤を使用した患者でみられる PML も増加している<sup>6</sup>。また、最近では抗体医薬 (生物由来製品) 投与による PML が注目されており、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投与による PML は発症の危険因子・その臨床および画像の特徴・発症時の対応などの知見が広がっている<sup>7-11</sup>。また、主にナタリズマブ関連 PML で認識される asymptomatic PML は、ナタリズマブの投与中止など早期の介入により生命および機能予後改善に関連するため重要である<sup>12</sup>。

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。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だが、発症すると大多数が進行性経過・致死的転帰をとる<sup>13</sup>。臨床症状や画像診断で PML を疑い、脳脊髄液の JCV DNA 遺伝子検査や脳生検組織の病理学的検査で診断を確定する。根治に至る治療法は確立されていないが、治療の主体は免疫機能の回復であり、HIV 感染症関連 PML (HIV-PML) では ART 療法 (anti-retroviral therapy: ART) により明

らかな生命予後の改善がみられている<sup>14, 15</sup>。また、PML 治療介入後に臨床症状の増悪、頭部 MRI での Gd 増強効果や mass effect をみることがあり、IRIS と呼ばれる。

IRIS は、当初 HIV 患者を治療した際に認められる合併症として認められたが<sup>16</sup>、免疫再構築の過程でみられる現象であり、HIV-PML・非 HIV-PML にかかわらず、PML 治療の際に発生する可能性がある。IRIS も生命予後や機能予後に関連するため治療の対象となる事が多い。

## 文献/URL

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. Weissert R. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuroimmunol* 2011; 231: 73-77.
3. Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3: 419-430.
4. Åström KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958; 81: 93-111.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Carson KR, Focosi D, Major EO, Petrini M, Richey EA, West DP, et al. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol* 2009; 10: 816-824.
10. Calabrese LH, Molloy E, Berger J. Sorting out the risks in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 119-123.
11. Chalkley JJ, Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 408-414.
12. 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.
13. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 「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」(編). 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) 診療ガイドライン 2013.
14. 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](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf)
15. Hernández B, Dronza F, Moreno S. Treatment options for AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 403-416.
16. Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, O'Donnell JJ, Sattler F, Rao N, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1997; 349: 1443-1445.

## b. 疫学

### 【サマリー】

- 日本における進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML) の発症頻度は、本研究班の書面による疫学調査では人口 1000 万人に約 0.9 人であった。
- その頻度は基礎疾患によって異なり、海外の報告によるとヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染者では 1~3/1000 人<sup>1</sup>、ナタリズマブ治療がなされている多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) 患者では 3.04/1000 人程度であると報告されている<sup>2</sup>。
- 1999~2003 年の本邦における書面での疫学調査では definite PML 20 例、probable PML 18 例、possible PML 14 例の計 52 人の患者が確認された<sup>3</sup>。この調査は神経専門医を対象としており、実際の発症者数はこれより多いと考えられる。
- 2007 年 4 月から 2015 年 12 月までの医療機関における脳脊髄液中 JC ウイルス (JC virus: JCV) の検査支援を介した PML の実験室サーベイランスでは、JCV 遺伝子陽性者数は被検者 1246 名中 139 名 (11.2%) であった (図 1)<sup>4,5</sup>。

### 【本 文】

欧米では PML の基礎疾患の多くを HIV 感染症が占めることが報告されているが<sup>6</sup>、本邦ではその基礎疾患は多岐にわたっている。前述の 1999~2003 年疫学調査 (表 1) では、基礎疾患として HIV 感染症 21 例 (40%) のほか、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<sup>3</sup>。2007~2010 年度における脳脊髄液検査の支援を介した実験室サーベイランスにおいても、HIV 感染症もしくは白血病やリンパ腫等の

血液系疾患を有する患者に PML が発生しており、これらの基礎疾患が全体の 73% を占めた (図 2)<sup>4</sup>。また、2011~2013 年度に確認された PML 患者群 (55 名) では、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患もしくは臓器移植歴を有する患者の割合が高い傾向にあった (図 2)<sup>5</sup>。

近年ではモノクローナル抗体製剤投与による副作用としての PML 発生が認められている。これまでにナタリズマブ、リツキシマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、バシリキシマブ、ダクリズマブ、エファリズマブ、アレムツズマブ、およびムロモナブ-CD3 等の製剤投与が PML 発症の原因となることがあると報告されている (V. PML の治療 c-1.モノクローナル抗体関連 PML の治療 表 10 を参照)<sup>7,8</sup>。特にナタリズマブやリツキシマブの被投与患者における PML は、MS 患者における再発予防として投与される際の副作用として注目されている。これらの抗体医薬 (生物由来製品) による PML はモノクローナル抗体関連 PML としてその特徴が論じられている<sup>9,10</sup>。

図 1. 被検者と脳脊髄液 JCV 陽性者

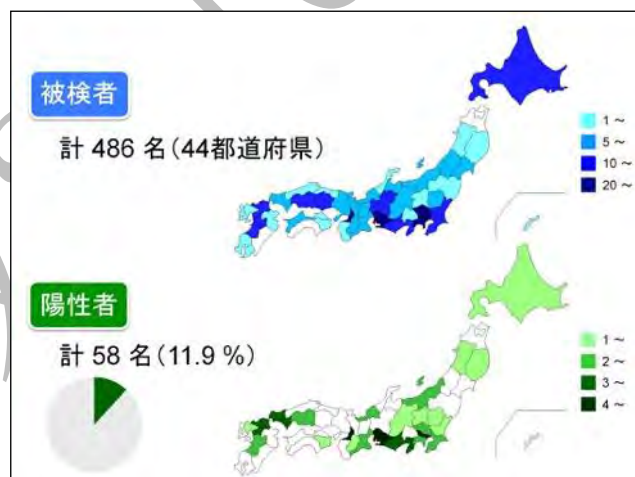
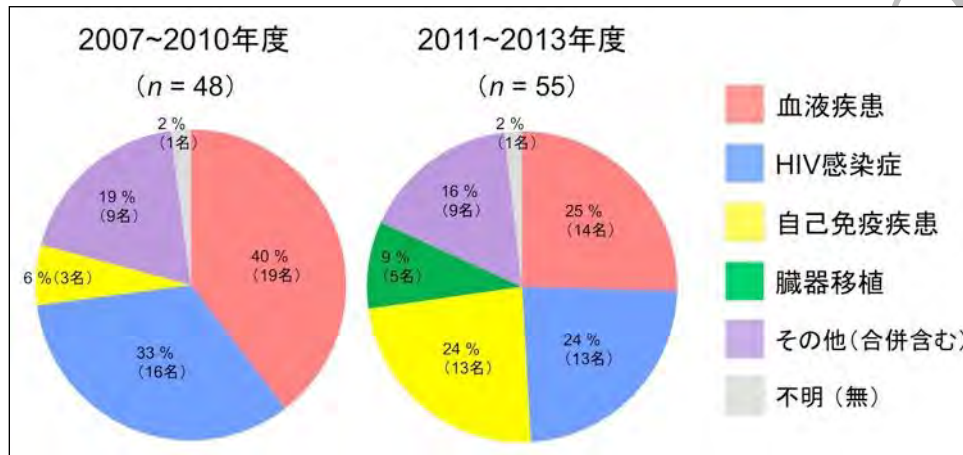


表 1. PML 疫学調査結果 (1999-2003 年)

PML 発症状況		基礎疾患	
Definite PML	20 例	HIV 感染症	21 例 (40%)
Probable PML	18 例	先天性免疫不全症	1 例
Possible PML	14 例	膠原病	7 例
Total	52 例	血液系悪性腫瘍	13 例
		固形がん	1 例
		肝障害	1 例
		透析 (慢性腎不全)	2 例
		なし/不明	6 例

図 2. CSF-JCV 陽性者の基礎疾患



## 文献

1. Dworkin MS. A review of progressive multifocal leukoencephalopathy in persons with and without AIDS. *Curr Clin Top Infect Dis* 2002; 22: 181-195.
2. Alroughani RA, Aref HM, Bohlega SA, Dahdaleh MP, Feki I, Al Jumah MA, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: Middle East and North Africa regional recommendations for patient selection and monitoring. *BMC Neurol* 2014; 14:27.
3. 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.
4. 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 Neurology* 2012; 12: 121.
5. 西條政幸, 中道一生, 林 昌宏. 日本における進行性多巣性白質脳症の実験室サーベイランスおよびその臨床的・疫学的特徴. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 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 23~25 年度 総合研究報告書. 2014. pp210-214.
6. 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.
7. Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy and newer biological agents. *Drug Saf* 2010; 33: 969-983.
8. Keene DL, Legare C, Taylor E, Gallivan J, Cawthorn GM, Vu D. Monoclonal antibody and progressive multifocal leukoencephalopathy. *Can J Neurol Sci* 2011; 38: 565-571.
9. 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.

10. Carson KR, Focosi D, Major EO, Petrini M, Richey EA, West DP, et al. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leucoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol* 2009; 10: 816-824.

暫定版2016.12

## c. 発症機序

### 【サマリー】

- 多くの人は JC ウイルス(JC virus: JCV)に無症候性に感染している。
- JCV は尿を介して環境中に排出される。
- JCV ゲノム断片は腎臓、扁桃、末梢リンパ球、骨髄、脳等から検出される。
- 進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: 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 JCV が再活性化する説(図 3 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 3 内②)。
- 細胞障害性 T 細胞による細胞性免疫の低下が PML 発症の大きな要因となる。

### 【本文】

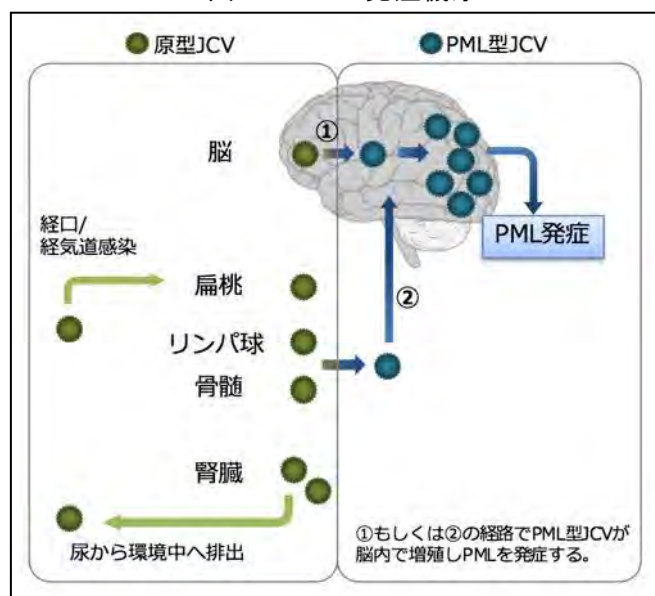
JCV は PML の原因ウイルスであり、その感染経路に関しては未だ不明な点が多い。これまでに実施された血清疫学研究では<sup>1</sup>、抗 JCV 抗体が半数以上の成人に認められているとの報告が多いことから、多くの人が無症候性に感染していると考えられている。

JCV 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<sup>2</sup>。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 の発症には、遺伝子再構成等の遺伝子変異によるウイルス側の要因と、宿主の免疫機構の低下という宿主側の要因の両方が関与していると考えられる。宿主の免疫不全状態を契機にして、JCV が再活性化し、中枢神経系のオリゴデンドロサイト、アストロサイト、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い。現在、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 3 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 3 内②)が提唱されている<sup>3</sup>。いずれの説においても、免疫不全によって細胞障害性 T 細胞(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<sup>4</sup>。

図 3. PML の発症機序



## 文献

1. 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.
2. Ferenczy MW, Marshall LJ, Nelson CD, Atwood WJ, Nath A, Khalili K, et al. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 471-506.
3. Wollebo HS, White MK, Gordon J, Berger JR, Khalili K. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol* 2015; 77: 560-570.
4. Du Pasquier RA, Kuroda MJ, Zheng Y, Jean-Jacques J, Letvin NL, Koralknik IJ. A prospective study demonstrates an association between JC virus-specific cytotoxic T lymphocytes and the early control of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain* 2004; 127: 1970-1978.

暫定版2016.12



## Ⅲ. PML の診断（診断基準を含む）

### a. 臨床症候

#### 【サマリー】

- 進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML)の臨床症状は非常に多彩であり、大脳・小脳・脳幹が主な病変部位となり、視神経や脊髄は侵されにくいことが特徴である<sup>1</sup>。近年報告されている臨床症状は認知機能障害・構音障害・片麻痺が多く、小脳症状・失語・精神症状などがそれに続いている。
- 無治療の場合、臨床症状は日や週の単位で進行し、無言・無動に至るとされてきたが、近年治療介入により症状の進行が停止する症例が多数報告されている。また、後述のように治療に伴う免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) に伴い、治療開始後に臨床症状の増悪を見る場合もある。
- ナタリズマブ使用により起こるナタリズマブ関連 PML では、無症状で PML を発症している症例があり、asymptomatic PML として注目されている。

#### 【本文】

PML では大脳・小脳・脳幹部白質に多発性の脱髄変化が起こり、その結果病変部位に一致した多彩な神経症状を呈する。初期には脳卒中と紛らわしい場合もあるが、症状が多彩であり、日や週の単位で進行するため、鑑別がつく場合が多い<sup>2</sup>。よく見られる症状は片麻痺・四肢麻痺・認知機能障害・失語・視覚障害などであり、その後初発症状の増悪とともに錐体路症状・構音障害・嚥下障害・深部反射亢進・脳神経麻痺・膀胱直腸障害・小脳症状・感覚障害・不随意運動・痙攣・パーキンソニズム・精神症状などを呈する。

PML 情報センターで収集した 2010 年 6 月以降のデータでは、PML 診断時の臨床症状は認知機能障害・構音障害・片麻痺が特に多く、小脳症状・失語症・視野障害・精神症状などが続いた (表 2)。これまでの報告と比べ、認知機能障害と構音障害の頻度が高くなってきており、これは基礎疾患としての HIV 感染症による PML が減少してきていることと関連している可能性がある。自然経過では、片麻痺から四肢麻痺への進行、嚥下障害・脳神経麻痺・膀胱直腸障害・痙攣などの症状が加わり、数ヶ月の内に無言無動となる<sup>3</sup>。痙攣は 18%に見られ、病変が皮質近くまで進行することによる。脊髄症状・発熱・頭痛は稀である。

多発性硬化症の新規治療薬であるナタリズマブ使用により起こるナタリズマブ関連 PML では無症状の時期に頭部 MRI で PML 病変が発見される症例があり、asymptomatic PML として注目されている<sup>4</sup>。

表 2. PML の診断時症状

臨床症状	患者数 (n=58)	割合
認知機能障害	26	44.8%
構音障害	24	41.4%
片麻痺/四肢麻痺	19	32.8%
小脳症状	13	22.4%
失語	12	20.7%
視力障害	12	20.7%
精神症状	12	20.7%
脳幹症状	11	19.0%
深部腱反射亢進	10	17.2%
不随意運動	8	13.8%
嚥下障害	8	13.8%
無動・無言	7	12.1%
振戦	5	8.6%
感覚障害	4	6.9%
四肢麻痺	2	3.4%
その他	6	10.3%

## 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. Michael WF, Lasie JM, Christian DSN, Walter JA, Avindra N, Kamel K, et al. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 471-506.
3. 岸田修二. PML の疫学と臨床. *Brain Nerve* 2007; 59: 125-137.
4. 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.

暫定版2016.12

## b. 脳脊髄液検査

### 【サマリー】

- 進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML)の診断には、脳生検等の病理学的検査が有用であるが<sup>1, 2</sup>、侵襲性が比較的低いことや診断における有用性が高いことから脳脊髄液中の JC ウイルスゲノムを標的とした polymerase chain reaction (PCR) が一般的な検査法として用いられている<sup>2-4</sup>。
- 近年では、高感度かつ定量的なリアルタイム PCR が普及し、国立感染症研究所だけでなく、民間の検査機関においても実施されてきている。

### 【本文】

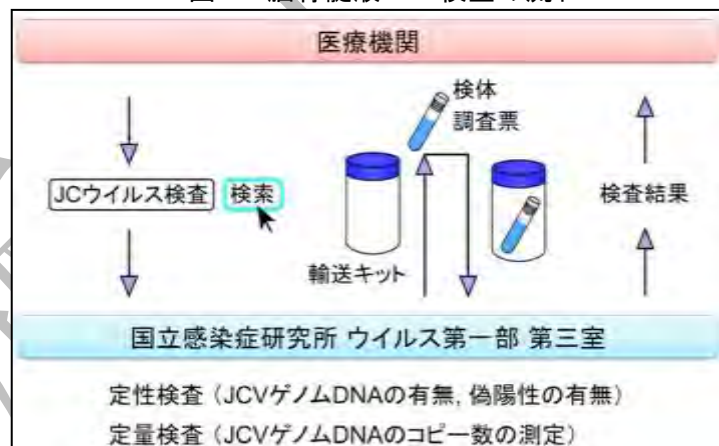
脳脊髄液中の JC ウイルス(JC virus: JCV) 遺伝子(JCV DNA)を標的とした PCR 検査の感度は 72–92%、特異度は 92–100%であることが報告されている<sup>2</sup>。国立感染症研究所ウイルス第一部におけるリアルタイム PCR 検査では、JCV の T 遺伝子等を標的とした定性検査によるスクリーニングを実施した後、陽性を呈した検体について定量検査を行うことで JCV DNA のコピー数を測定している(図 4)<sup>3</sup>。また、陽性対照 DNA のみを特異的に検出する PCR 検査を併せて実施しており、陽性対照 DNA の汚染による偽陽性を監視した上で検査が実施されている。2007 年の検査開始から 2014 年 3 月までに、計 1,104 件の検査依頼に対応し、162 検体が JCV DNA 陽性を呈した。

2010 年頃より民間の検査機関においても JCV DNA を標的としたリアルタイム PCR 検査が開始されている。それを反映して近年では、民間検査施設において陽性であった場合に、国立感染症研究所に確認検査もしくはフォローアップ検査が依頼されるケースも少なくない。定量検査において検出される JCV DNA のコピー数は患者個人もしくは PML の進行の段階によって様々であり、通常は脳脊髄液 1 mL あたり  $10^2$  から  $10^9$  コピーの範囲内である<sup>3</sup>。また、治療中のフォローアップ検査においては、脳脊髄液中の JCV DNA 量が変動することがある。最近、脳脊髄液中の JCV が、Archetype の JCV か PML type の JCV かを迅速に判定するシステムも開発された<sup>4</sup>。

国立感染症研究所では、以下のホームページを開設し、脳脊髄液中 JCV のリアルタイム PCR の依頼を受け付けている (<http://www0.nih.go.jp/vir1/NVL/Virus1/NVL3%20HP/index11.html>)。

国立感染症研究所では、以下のホームページを開設し、脳脊髄液中 JCV のリアルタイム PCR の依頼を受け付けている (<http://www0.nih.go.jp/vir1/NVL/Virus1/NVL3%20HP/index11.html>)。

図 4. 脳脊髄液 JCV 検査の流れ



### 文献

1. Shishido-Hara Y. Progressive multifocal leukoencephalopathy and promyelocytic leukemia nuclear bodies: a review of clinical, neuropathological, and virological aspects of JC virus-induced demyelinating disease. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 403-417.
2. Cinque P, Koralknik IJ, Gerevini S, Miro JM, Price RW. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 625-636.
3. 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 Neurology 2012; 12: 121.

4. Nakamichi K, Kishida S, Tanaka K, Sugauma A, Sano Y, Sano H, et al. Sequential changes in the non-coding control region sequences of JC polyomaviruses from the cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. Arch Virol 2013; 158: 639-650.

暫定版2016.12

## c. 頭部 MRI/CT

### 【サマリー】

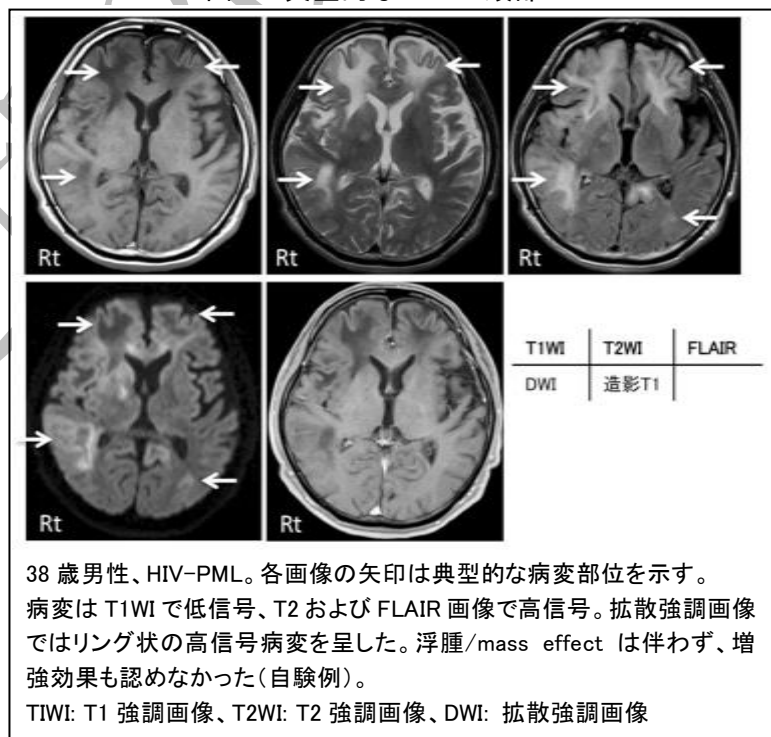
- 頭部 MRI は進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML) の診断に極めて有用であり、典型例では大脳を主体とした皮質下白質の大小不同・癒合した不整形の病巣が多発性にみられる。
- T2 強調画像や FLAIR 画像は PML 病巣の検出に優れており、拡散強調画像 (diffusion weighted image: DWI) は急性期の活動性 PML 病変の検出に有用である。
- PML 治療中に病変に mass effect や造影剤増強効果が出現した場合は免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) 発症を示唆する。
- ナタリズマブ関連 PML では大脳皮質下病変が多く、造影剤増強効果が他の原因による PML より高頻度であることが特徴とされる。

### 【本文】

#### 1. 典型的な PML の頭部 MRI (図 5)

頭部 MRI では脳室周囲白質・半卵円中心・皮質下白質などの白質病変が主体である。通常は大脳白質の病変が主体だが、テント下病変も生じうるため、テント下病変の存在は本疾患の除外にはならない。灰白質病変がみられることもあるが、必ず白質病変を伴うとされる。病変は撮像シーケンス別では 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<sup>1</sup>。特に FLAIR 画像は PML 病巣の検出においては高感度とされる。DWI では、比較的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。そのため DWI では病変の拡大に伴い、リング状の高信号病変を呈することが多くなる。通常、浮腫/mass effect は伴わず、造影剤増強効果を呈することも少ない (15% 程度) が、PML 治療に伴う IRIS では増強効果や mass effect を認めることが多い<sup>2</sup>。病変は初期には単発あるいは多数の大小不同の斑状の白質病変であるが、経時的に進展・癒合・拡大する。病変は片側性のことも両側性のこともある。両側性の場合、左右不対称であることが多い。

図 5. 典型的な PML の頭部 MRI



頭部 CT は PML 病変の検出率は落ちるが、MRI と同様に mass effect はなく、造影効果も乏しい。皮質下病変では帆立貝状を呈する。

#### 2. ナタリズマブ関連 PML の頭部 MRI で比較的特徴的なこと

抗体医薬 (生物由来製品) 使用による PML に関しては、症例の多いナタリズマブ関連 PML に対する知見が深まってきている。また、ナタリズマブ関連 PML は大多数が多発性硬化症 (multiple sclerosis:

MS) 患者に発生しており、画像においては MS 再発との鑑別も重要である。

MS 患者のナタリズマブ関連 PML の撮像シーケンス別の病変の信号変化は基本的には免疫不全が原因で発症する PML のそれと同じであるが、表 3 に示されている特徴が挙げられている。特に皮質下病変が多く初発部位としても重要であることと造影剤増強効果(40%程度と他の PML と比較して多い)が MS 患者のナタリズマブ関連 PML の画像所見の特徴として強調されている<sup>3</sup>。ただし、ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus: HIV)-PML と比較して画像は多彩で非典型的な画像所見を呈するとも指摘されており<sup>4</sup>、MS 再発や他の中枢神経感染症などと慎重に鑑別する必要がある。MS 再発とナタリズマブ関連 PML の画像の違いに関して報告されている<sup>3,5</sup>(表 4)。また、拡散強調画像は急性期の PML 病変を高信号で描出するため早期の PML 病変をとらえることなどにも有効である(図 6)<sup>3</sup>。MS 患者に発生したナタリズマブ関連 PML の、様々な頭部 MRI を図 7 に提示する<sup>3,4,6</sup>。実際には、MRI のみでは MS 病変と PML 病変との鑑別に苦慮する例もある。臨床経過などとともに総合的に判断することになるが、脳脊髄液中の JC ウイルス(JC virus: JCV) DNA 遺伝子検査も初期の PML (後述の asymptomatic PML を含む)では陰性であることもあり、PML が除外できない場合は日を空けて脳脊髄液の JCV DNA 遺伝子検査を繰り返す必要がある。

表 3. MS におけるナタリズマブ関連 PML の頭部 MRI 特徴

項目	特徴
部位	皮質下病変(特に発症時病変として、U-fiber を含む)。大脳皮質や基底核も侵す。しばしば両側性である。
大きさ	通常 3cm 以上となる。
辺縁	灰白質方向に鋭く、白質方向は不鮮明。
進展様式	病変部位は経時的に拡大し、新規病変も出現する。
Mass effect	大きな病変でも周囲への mass effect はない。
病変周囲	小さな虫食い状の T2 高信号病変が主病変周囲に見られることがある。
Gd 増強効果	(通常の PML より) 高頻度。41%程度に認められる。 虫食い状/縁取り様の増強効果。
脳萎縮	急性期には脳萎縮は認めない。

表 4. MS 病変とナタリズマブ関連 PML の MRI 所見の比較

特徴	MS	PML
新規病変の外観及び部位	限局性 部位は一般に脳室周囲。 Dawson's fingers 病変は脳梁・視神経・脊髄にも発生する。	びまん性 一般に大きさは 3cm 以上で単相性、多巣性もしくは広汎な分布。 皮質下病変が多く、U-fiber を侵し、脳回へ及ぶ。皮質や基底核にも及ぶ。 後頭蓋窩, 脳幹病変もあり。 脊髄には及ばない。
辺縁部	境界明瞭 ほとんどが円形または火炎状(特に脳室周囲)、他の病変と融合。 U-fiber に及ぶ場合がある。	形状は不規則。 白質側の辺縁は不明瞭、皮質灰白質側の辺縁は鋭い。
拡大様式	初期は限局性、数日-数週間で病変は拡大し、その後数ヶ月でサイズが縮小する。	持続的に拡大し、しばしば急速に隣接する領域および非隣接領域に及ぶ。
Mass effect	大きな急性期病変は mass effect あり。	大きな病変でも mass effect なし。
Gd 増強効果	急性期病変は均一な結節状またはリング状の増強効果、境界明瞭。	半数未満の症例で何らかの増強効果有り。 増強効果は限局性で弱いことが多い。 しばしば斑状、点状、線状または小嚢胞状の外観を呈する。前縁の辺縁増強がみられる。

図 6. ナタリズマブ関連 PML における拡散強調画像の有用性

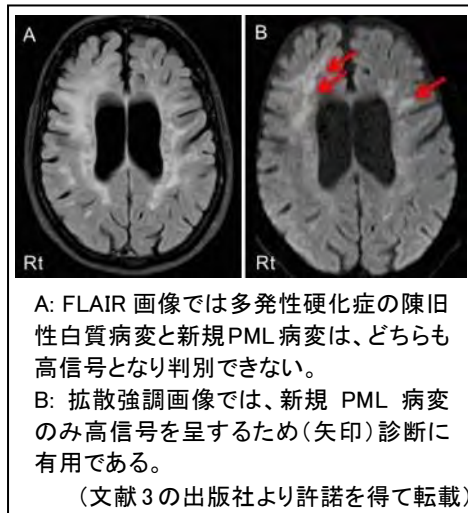
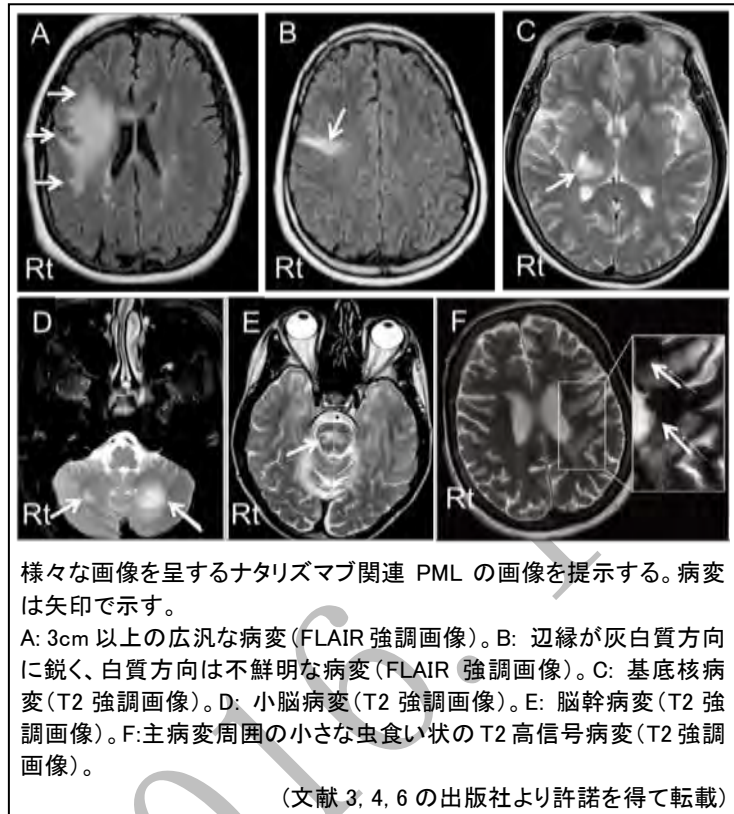


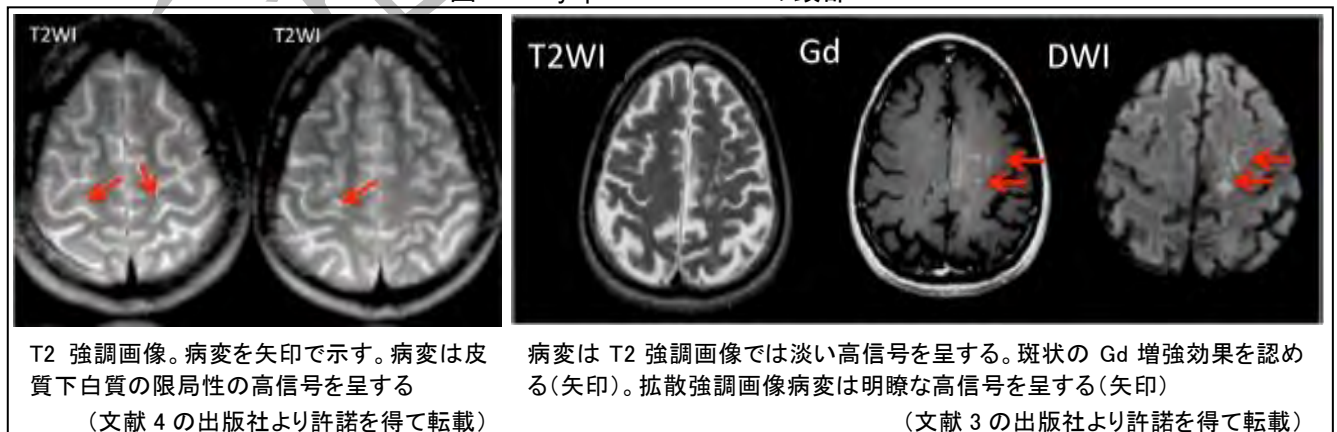
図 7 ナタリズマブ関連 PML の頭部 MRI



### 3. Asymptomatic PML の頭部 MRI

主に MS 患者のナタリズマブ関連 PML において、PML の臨床徴候が出現する前に頭部 MRI で PML が疑われ、脳脊髄液検査で JCV DNA が検出されることにより PML と診断される場合がある。これを asymptomatic PML と呼ぶ<sup>7,8</sup>。Asymptomatic PML の診断は患者の生命/機能予後に重要である<sup>9</sup>。Asymptomatic PML 患者の MRI 検査では、病変が多発性ではなく、1 つであることも多く、また、大脳皮質下白質(特に前頭葉)に限局した病変が出現するケースが多いと報告がある<sup>8</sup>。ナタリズマブ関連の asymptomatic PML の頭部 MRI を図 8 に示す。

図 8. Asymptomatic PML の頭部 MRI



### 文献

1. Shah R, Bag AK, Chapman PR, Curé JK. Imaging manifestations of progressive multifocal leukoencephalopathy. Clin Radiol 2010; 65: 431-439.
2. Clifford DB. Neurological immune reconstitution inflammatory response: riding the tide of immune recovery. Curr

- Opin Neurol 2015; 28: 295-301.
3. 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.
  4. Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 260-270.
  5. Kappos L, Bates D, Edan G, Eraksoy M, Garcia-Merino A, Grigoriadis N, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2011; 10: 745-758.
  6. Honce JM, Nagae L, Nyberg E. Neuroimaging of natalizumab complications in multiple sclerosis: PML and other associated entities. *Mult Scler Int* 2015; 2015:809252.
  7. Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27: 260-270.
  8. 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.
  9. 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.

暫定版2016.12



## d. 病理所見

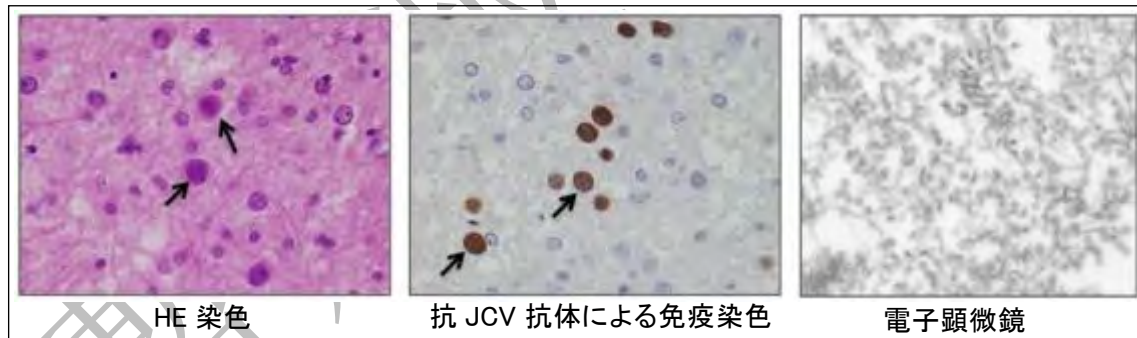
### 【サマリー】

- 古典的には、病理組織学的に脱髄、腫大した核を有する乏突起膠細胞、異型が強く奇怪な形態を呈する星細胞を認め、病変部に JC ウイルス(JC virus: JCV)感染が証明されれば、進行性多巣性白質脳症(Progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)の診断は確定する。
- JCV 感染は、免疫組織化学による JCV タンパク質の検出や、in situ hybridization や PCR による JCV ゲノム DNA の検出、電子顕微鏡によるウイルス粒子の同定などにより証明される。
- JCV 感染細胞がオリゴデンドログリアであることの確認がしばしば重要となるが、特異的なマーカーはない。JCV はリンパ球からも高頻度に検出されているので、脳生検で悪性リンパ腫が鑑別にあがる場合は、ウイルス陽性細胞が CD20 陰性であることを確認することが望ましい。
- 通常の PML では炎症細胞浸潤に乏しいが、CD4/CD8 ratio の保たれた T 細胞浸潤を伴う症例が存在する。

### 【本 文】

病理解剖で得られた PML 脳では、皮髄境界から皮質下白質にかけて、多巣性の大小様々な脱髄斑の融合性分布を見ることがあり、特徴的な病変分布として多くの教科書に記述されている。しかし実際は、基礎疾患やその治療法の多様性、臨床病期の長さなどの相違から、脱髄病巣の広がり方は多様である。解剖症例では、病期の異なる多彩な病変が混在するが、腫大核に JCV 封入体を有するオリゴデンドログリアを検出すれば診断は確定する。JCV 封入体は、HE 染色では両染性で、抗 JCV 抗体を用いた免疫組織化学で陽性となる。電子顕微鏡では JCV 粒子が確認される(図 9)<sup>1</sup>。奇怪核を示すアストログリアが出現することもある。

図 9. 感染細胞の光顕・電顕所見



左: 両染性の核内ウイルス封入体を有するオリゴデンドログリア(矢印)。大型核を有する感染細胞(矢印)に加え、様々なレベルの核腫大を示すグリア細胞が認められ、幾つかは JCV 感染が疑われる(HE 染色)。

中: 免疫組織化学にて、感染細胞の核が陽性となる。比較的大型の感染細胞(矢印)に加え、中型～小型の腫大核を有するグリア細胞にも JCV 陽性を示すものがある(抗 JCV VP2/VP3 抗体を用いた免疫染色)。

右: 電子顕微鏡で、球状または管状のウイルス粒子が、感染細胞の核に認められる。

近年、PML 確定診断の為に脳生検を施行する機会が増えた。微量な生検組織に典型的な病理所見が含まれていない場合、診断は困難となる。画像で PML が疑われるにも関わらず、脳脊髄液 PCR で JCV DNA が増幅されなかった場合でも、脳生検でも感染細胞が証明されることがある。抗 JCV 抗体を用いた免疫染色は有効だが、HE 染色所見と乖離がある場合は判断に慎重を要する。近年、感染初期のグリア細胞(オリゴデンドログリアとアストログリア)は特徴的な核内所見を示すことが明らかになった<sup>2,3</sup>。詳細な核形態の観察は正しい病理診断への一助となる。その他、in situ hybridization による JCV DNA の検出も有用である。脳組織片から DNA を抽出して PCR を行え

ば、JCV DNA 検出の感度は上がる。しかし、JCV は正常ヒト脳組織にも潜伏しているため、定量的な評価が必要となる。

尚、JCV は、神経膠腫や悪性リンパ腫などの病変部からも PCR や免疫組織化学で検出されることもある。従って、PML 確定には JCV 陽性細胞がオリゴデンドログリアであることの確認がしばしば重要になる。特に、悪性リンパ腫が鑑別にあがる場合は、感染細胞が CD20 陰性であることを確認することが望ましい。尚、通常の PML は炎症細胞浸潤に乏しいが、宿主の免疫応答がある症例では、CD4/CD8 ratio の保たれた T 細胞浸潤を見る場合があり、予後良好なこともある<sup>3</sup>。

## 文献

1. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DV, Davis L, Korolnik IJ, Sejvar JJ, et al. PML diagnostic criteria. *Neurology* 2013; 80: 1430-1438.
2. Shishido-Hara Y, Yazawa T, Nagane M, Higuchi K, Abe-Suzuki S, Kurata M, et al. JC virus inclusions in progressive multifocal leukoencephalopathy: scaffolding promyelocytic leukemia nuclear bodies grow with cell cycle transition through an S-to-G2-like state in enlarging oligodendrocyte nuclei. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014; 73: 442-453.
3. Shishido-Hara Y. Progressive multifocal leukoencephalopathy: Dot-shaped inclusions and virus-host interactions. *Neuropathology*. 2015; 35: 487-496.

## e. 診断及び診断基準

### 【サマリー】

- 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・脳脊髄液での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。
- Asymptomatic PMLの診断も可能になるように改訂した診断基準を表5、表6に示した。

### 【本文】

PMLの診断は臨床症候・頭部MRI・脳脊髄液での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。臨床症候や画像所見でPMLが疑われる場合、脳脊髄液のPCRによるJCV DNA検出を行う。脳脊髄液JCV DNA PCRが陰性でも、PMLの蓋然性が高い場合は脳生検を考慮する。

ナタリズマブ関連PMLにおいて、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asymptomatic PMLの病態が提唱され、その治療成績などから、いかに早くasymptomatic PMLと診断し治療を開始するかが重要となっている<sup>14</sup>。

「厚生労働省 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(2013年)<sup>5</sup>では、臨床症候を診断の必須項目としており、asymptomatic PMLと診断するための基準がない。海外では臨床症候がなくても頭部MRI/CTと脳脊髄液でのPCRによるJCV DNAの検出の組み合わせでPMLと診断できる診断基準が発表されている<sup>6</sup>。一方で、病理学的なPML診断は特異性が高く、その価値は失われていない。

以上の状況をふまえて、今回のPML診療ガイドラインでは臨床データから診断する診断基準と病理学的検査から診断する診断基準を作成し、asymptomatic PMLもprobableもしくはpossible PMLとして診断を可能とした(表5、表6)。具体的には、神経学的症候がなくとも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、典型的な頭部MRI/CTを呈し、脳脊髄液検査で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、脳脊髄液検査でJCV DNAの検出ができたものを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。

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<sup>6</sup>を参考とした。表(5)、表(6)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 5. 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）  ○：陽性、×：陰性、ND：検査未実施または判定困難な結果
Probable	○ ×	× ○	○ ○	○ ○	
Possible	○ ×	○ ×(注 5)	×/ND ○	○ ○	
Not PML	×	×	×	×	
	○ ×	× ○	× ×	× ×	

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やヒト免疫不全ウイルス(HIV)脳症、サイトメガロウイルス(CMV)脳炎などがある。しかし 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 6. 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. Major EO, Douek DC. Risk factors for rare diseases can be risky to define: PML and natalizumab. *Neurology* 2013; 81: 858-859.
2. Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol* 2014; 27: 260-270.
3. 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.
4. 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.
5. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 「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」（編）. 進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy: PML）診療ガイドライン 2013.
6. 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2016.12

## IV. PML の重症度分類

### 【サマリー】

- 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 の指定難病認定では重症度分類として Barthel index (BI) が採用されている。
- 臨床調査個人票には KPS と BI の記載が必要である。

### 【本 文】

PML の重症度分類として、国際的には従来より KPS<sup>1, 2</sup> や EDSS<sup>3</sup> 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 7)。

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 8)。また近年、Marra 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いる (表 9)<sup>4</sup>。

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 BI<sup>5</sup> 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 10)、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。

表 7. Karnofsky Performance Status (KPS)<sup>1, 2</sup>

	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さまっていない。
	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 9. 神経学的評価点\*<sup>4</sup>

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

\* 成人の HIV 関連 PML 症例に対して作成されたものである。

(文献 4 より改変引用)



表 10. Barthel index <sup>5</sup>

	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

## 文献

1. Karnofsky D, Burchenal J. Evaluation of chemotherapeutic agents. In: MacLoad CM, editor. 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. Marra CM, Rajicic N, Barker DE, Cohen BA, Clifford D, Donovan Post MJ, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. AIDS (London, England) 2002;16:1791-1797.
5. Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. Md State Med J 1965; 14: 61-65.

## V. PML の治療

### a. 治療アルゴリズム

#### 【サマリー】

- ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus: HIV)-進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML)には抗レトロウイルス療法(anti-retroviral therapy: ART)が推奨される(推奨グレード 1A)。
- 非 HIV-PML には、使用されている免疫抑制を惹起する薬剤を可能な限り減量または中止する(推奨グレード 1B)。
- 症候性のナタリズマブ関連 PML では薬剤中止とともに血液浄化療法を行う(推奨グレード 1B)。

#### 【本文】

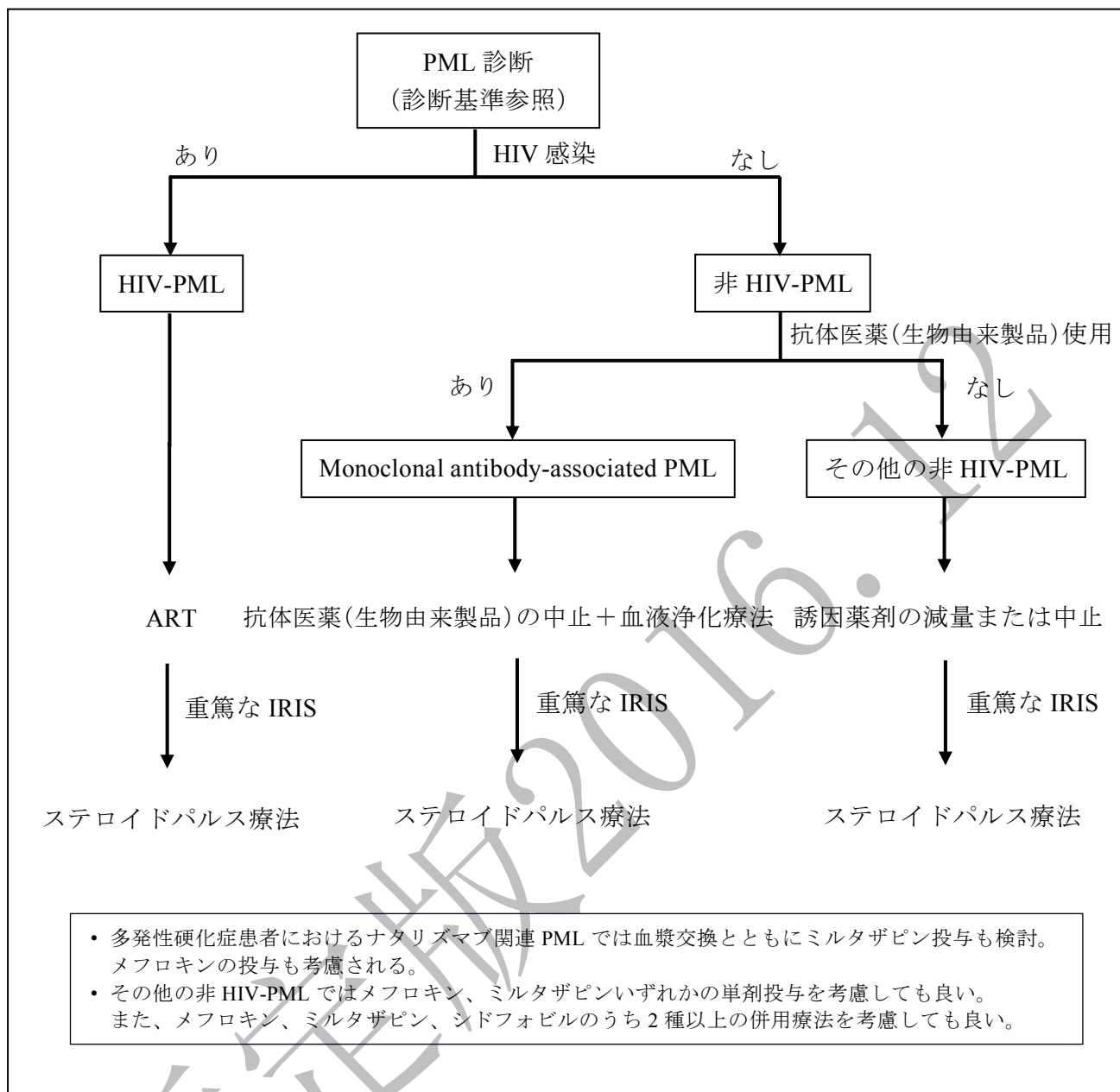
現在のところ JC ウイルス(JC virus: JCV)に特異的に効果がある薬剤はなく、進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML)の唯一の効果的な治療介入は免疫再構築である。そのため、HIV-PML では ART 療法が有効である<sup>1-5</sup>。非 HIV-PML のうち、モノクローナル抗体関連 PML は抗体医薬(生物由来製剤)の中止とともに、血液浄化療法による抗体の除去が有効と考えられる<sup>6-10</sup>。多発性硬化症におけるナタリズマブ関連 PML は asymptomatic PML の段階での診断/治療が生命および機能予後に影響する<sup>11, 12</sup>。非 HIV-PML の基礎疾患として血液系悪性腫瘍や自己免疫疾患および臓器移植後などがあり<sup>13</sup>、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。誘因薬剤の中止は細胞性免疫の回復につながるため、PML 治療において理論的には原則ではあるが<sup>14, 15</sup>、減量または中止により基礎疾患が増悪することもあるため、生命予後が悪い一因となっている。

PML 治療に伴う免疫再構築症候群(immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS)は重度の障害や死亡に至る場合もあるため適切に治療する必要がある<sup>16, 17</sup>。

その他の薬剤(塩酸メフロキン、ミルタザピン、シタラビン、シドフォビルなど)に関してはエビデンスレベルの高い報告はなく、有効例も症例報告レベルにとどまるものが多い。詳細は「c-2. その他の非 HIV-PML の治療」の項を参照。

図 10 に「PML 治療アルゴリズム 2017」を示す。治療の詳細は各論を参考にされたい。

図 10. PML 治療アルゴリズム 2017



## 文献

1. 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](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf)
2. Elliot B, Aromin I, Gold R, Flanigan T, Mileno M. 2.5 year remission of AIDS-associated progressive multifoculleukoencephalopathy with combined antiretroviral therapy. *Lancet* 1997; 349: 850.
3. 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.
4. Hernández B, Dronda F, Moreno S. Treatment options for AIDS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 403-416.
5. 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.
6. 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.
  7. 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.
  8. 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.
  9. 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.
  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. 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.
  12. 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.
  13. 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.
  14. Crowder CD, Gyure KA, Drachenberg CB, Werner J, Morales RE, Hirsch HH, et al. Successful outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in a renal transplant patient. *AM J Transplant* 2005; 5: 1151-1158.
  15. Vulliemoz S, Lurati-Ruiz F, Borruat FX, Delavelle J, Korolnik IJ, Kuntzer T, et al. Favourable outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in two patients with dermatomyositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1079-1082.
  16. Clifford DB. Neurological immune reconstitution inflammatory response: riding the tide of immune recovery. *Curr Opin Neurol* 2015; 28: 295-301.
  17. Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, Major EO, Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2011; 77: 1061-1067.

## b. HIV-PML の治療

### 【サマリー】

- ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus: HIV)-進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML)では抗レトロウイルス療法(anti-retroviral therapy: ART)が推奨される(推奨グレード 1A)。
- ミルタザピンの投与は考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない(推奨グレード 2C)。
- メフロキンの投与は考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない(推奨グレード 2C)。
- 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)。

### 【本文】

#### 1. ART 療法

HIV-PML 治療の第一選択は ART 療法である<sup>1-5</sup>。ART 療法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<sup>6-8</sup>、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<sup>9</sup>。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<sup>6</sup>。PML の進行は速いため、ART 療法を導入していない HIV-PML 患者では、できる限り早期に ART 療法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 年以内に死亡する場合が多い。ART 療法は 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<sup>10</sup>。ART 療法を行う場合には、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ン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 療法の詳細については本邦のガイドライン<sup>11</sup>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<sub>2A</sub> 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-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<sup>12</sup>や、ART 療法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<sup>13, 14</sup>や、メフロキンとの併用投与で 8 週間後に脳脊髄液中の JCV DNA 量が減少した報告<sup>15</sup>がある。

#### 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<sup>16</sup>。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-PML 21 例)において脳脊髄液中の JCV DNA 減少効果は認められずに、中止となった<sup>17</sup>。ただし塩酸メフロキンを ART 療法に併用して効果を認めた症例報告が複数ある<sup>18, 19</sup>。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、厚生労働省 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でその効果の検証が行われている。

#### 4. その他の薬剤

これまで PML に対するシドフォビル、ビダラビン、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-PML の ART 療法にシタラビンやシドフォビル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<sup>1, 20-23</sup>。

## 文献/URL

1. [http://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-prognosis-and-treatment?source=search\\_result&search=pml&selectedTitle=2%7E75](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, Koralknik 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, Arrizabalaga 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. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. [https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf)
21. 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.
22. 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.
23. 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.

## c. 非 HIV-PML の治療

### c-1. モノクローナル抗体関連 PML の治療

#### 【サマリー】

- モノクローナル抗体関連進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML) の治療は薬剤中止と血液浄化療法が基本となる。
- ナタリズマブ関連 PML の治療も薬剤中止と血液浄化療法が基本だが (推奨グレード 1B)、ミルタザピン投与も行われる場合がある (推奨グレード 2C)。
- Asymptomatic PML の段階で治療を開始することが望まれるが、asymptomatic PML における血液浄化療法は免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) 発症による機能障害増悪の懸念が高い。
- モノクローナル抗体関連 PML 全般においても IRIS への適切な対応が肝要である。

#### 【本 文】

##### 1. モノクローナル抗体関連 PML

モノクローナル抗体関連 PML は薬剤により免疫抑制状態が誘因となって発症する PML (非ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) -PML) の一群に属する (表 11)<sup>1, 2</sup>。これまでに PML の発症が報告されている抗体医薬 (生物由来製品) を表 12 に示す<sup>1-3</sup>。これらのモノクローナル抗体関連 PML の治療は他の非 HIV-PML に対する治療と同様、原因薬剤の中止/除去が基本である。血漿交換や免疫吸着により、投与された抗体の除去が期待される。モノクローナル抗体関連 PML のうち、症例数が多く知見の集積があるナタリズマブ関連 PML について解説する。ナタリズマブは遺伝子組換えヒト化抗  $\alpha 4$  インテグリンモノクローナル抗体で IgG4 に属する。

表 11. 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	Cycrophosphamide	Dacarbazine	Camstine
プリン代謝拮抗薬	Fludarabine	Azathioprine	Cladribine
葉酸代謝拮抗薬	Methotrexate		
抗体医薬品	Natalizumab Alemtuzumab など	Rituximab	Efalitumab
免疫抑制剤	Cyclosporin Tacrolimus	Silolimus Mitoxantrone	Cyclosporine Mycophenolate mofetil
その他	Diaphenylsulfone Vincristine	Fumaric acid Interferon $\beta 1a$ など	Fingolimod

文献 1, 2 等より改変



表 12. PML 発症の報告がある抗体医薬（生物由来製品）

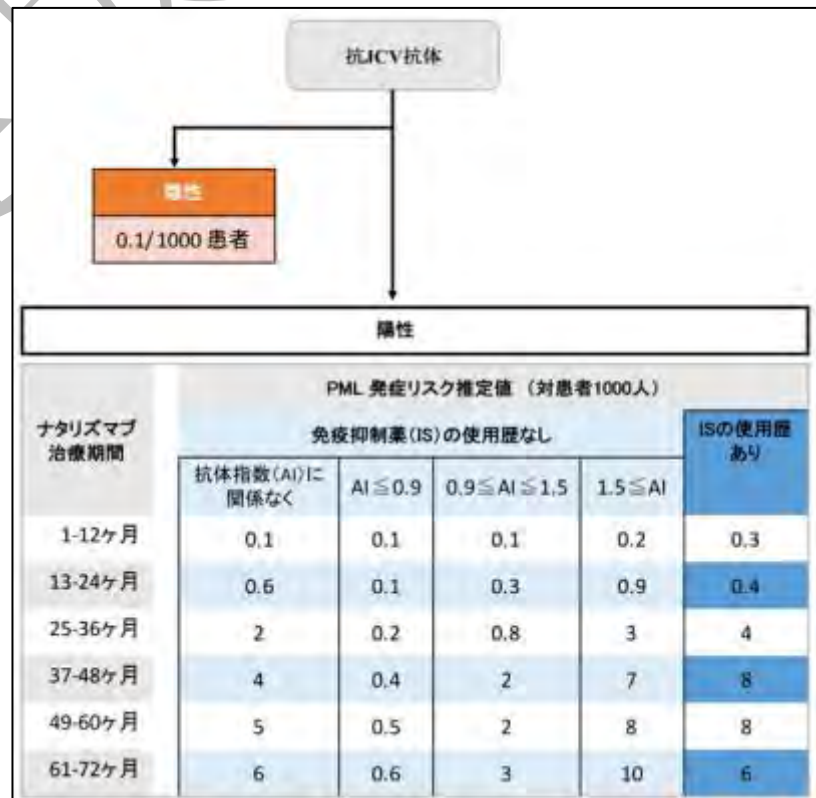
抗体医薬(生物由来製品) (カタカナ表記は日本で使用可)	標的抗原	主な適応症
Natalizumab (タイサブリ®)	α4 integrin	多発性硬化症、クローン病
Rituximab (リツキサン®)	CD20	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
Infliximab (レミケード®)	TNF-α	関節リウマチ
Etanercept (エンブレル®)	TNF-α, LTα	関節リウマチ
Adalimumab (ヒュミラ®)	TNF-α	関節リウマチ
Cetuximab (アービタックス®)	EGFR	頭頸部癌、結腸・直腸癌
Muromonab-CD3 (オルソクロンOKT3®)	CD3	腎移植後の急性拒絶反応
Brentuximab vedotin (アドセトリス®)	CD30	ホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫
Ibritumomab tiuxetan (ゼヴアリン®)	CD20	B 細胞性非ホジキンリンパ腫
Bevacizumab (アバスタチン®)	VEGF	結腸・直腸癌
Basiliximab (シムレクト®)	CD25	腎移植後の急性拒絶反応
Abatacept (オレンシア®)	CD80/CD86	関節リウマチ
Efalitumab	CD11	尋常性乾癬
Alemtuzumab	CD52	B 細胞性慢性リンパ性白血病
Belimumab	BAFF (BlyS)	SLE
Obinutuzumab	CD20	慢性リンパ性白血病

文献 1-3 等より改変

## 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「抗 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」が知られている<sup>4</sup>。この 3 条件がそろえば PML 発症のリスクは高まり、そのリスクはナタリズマブ投与歴が 25-48 ヶ月で 11.1/1000 となる<sup>4</sup>。また近年では JCV 抗体指数上昇と発症リスクの相関も論じられ、抗体指数が 1.5 を越えた場合、ナタリズマブ投与歴が 25-48 ヶ月で 8.83/1000、49-72 ヶ月で 10.12/1000 とする報告もある<sup>5</sup>。European medical agency のリスク層別化解析(2016)を図 11 に示す<sup>6</sup>。

図 11. ナタリズマブ関連 PML のリスク層別化解析



文献 6 より作成

ナタリズマブ関連 PML は asymptomatic PML の段階で治療を開始することで生命/機能予後の向上が認められ、重篤な疾患ではあるが、死亡率も症候性・無症候性を合わせて 23%程度という報告や<sup>4</sup>、症候性で 24.6%・無症候性で 3.3%という報告があり<sup>7</sup>、他の非 HIV-PML に比して低い。

症候性のナタリズマブ関連 PML の治療は、ナタリズマブ投与の中止と血液浄化療法、IRIS への対応となる<sup>8-12</sup>。ただし、asymptomatic 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。

### 2-1. 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<sup>13</sup>。そのため薬剤中止のみでは血中に薬剤が長くとどまるため、血液浄化療法が必要となる。

### 2-2. 血液浄化療法

血液浄化療法として、単純血漿交換や免疫吸着療法が行われている。プロトコールとして隔日施行・5 回などが提唱されている<sup>14</sup>。

### 2-3. 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 よりも IRIS の発生が多いとされている。また、他の原因による PML に比べて PML 治療から IRIS 発生までの間隔が短いことも知られている<sup>15</sup>。IRIS への対応は生命/機能予後に関連するため、対応は重要である。治療の詳細は 40 ページ「d. IRIS の治療」を参照。

### 2-4. その他の薬剤

5HT2A セロトニン受容体拮抗薬のミルタザピン(15-45 mg 眠前投与)をナタリズマブ投与の中止と血液浄化療法に併用して行うことを勧めているガイドラインもある<sup>14</sup>が推奨度は低い。塩酸メフロキソ投与もナタリズマブ投与の中止と血液浄化療法に併用して行われることがあるが、評価は定まっていない。

## 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. 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.
5. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, Kapoor R, Mazibrada G, Molyneux P, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J neurol neurosurg psychiatry* 2016; 87: 117-125.
6. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000603/WC500206117.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000603/WC500206117.pdf)
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. 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. [http://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-treatment-and-prognosis?source=search\\_result&search=progressive+multifocal+leukoencephalopa&selectedTitle=2%7E150](http://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-treatment-and-prognosis?source=search_result&search=progressive+multifocal+leukoencephalopa&selectedTitle=2%7E150)
15. Clifford DB. Neurological immune reconstitution inflammatory response: riding the tide of immune recovery. *Curr Opin Neurol* 2015; 28: 295-301.

暫定版2016.12

## c-2. 非 HIV-PML (モノクローナル抗体関連 PML を除く) の治療

### 【サマリー】

- 非ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus: HIV)-進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML)では、まず PML 発症誘発薬剤の中止や減量を第一に行う(推奨グレード 1B)。
- PML 発症誘発薬剤の種類によっては血漿交換が有効な場合がある。従って血漿交換による薬剤除去も早期に検討する(推奨グレード 1C)。
- 上記 2 つの方法に加えて塩酸メフロキン、ミルタザピン、シタラビンのうちいずれか単剤の追加投与を考慮してもよい(推奨グレード 2C)。
- 同じく 2 つの方法に加えて塩酸メフロキン、ミルタザピン、シドフォビル 3 剤のうち 2 種以上の複数薬剤併用療法を考慮してもよい。(推奨グレード 2C)

### 【本 文】

PMLの基礎疾患としては悪性腫瘍、膠原病、自己免疫疾患および臓器移植後などがあり、抗がん剤や免疫抑制剤などのPML発症誘因薬剤の使用は基礎疾患自体の治療に有用である。しかし、PML発症誘因薬剤の投与中止は宿主の細胞性免疫の回復につながるため、PML治療においては理論的に有効であるが、基礎疾患を悪化させる可能性がある。ただし、ランダム化比較試験は難しく症例報告に留まるため、エビデンスレベルは高くない。前出のように血漿交換にて除去可能であるナタリズマブや類似の抗体医薬(生物由来製品)の場合は、血漿交換による薬物除去は積極的に行われるべきである。誘因薬剤の中止に伴う基礎疾患が増悪したり、それにより死亡したりする場合も多い。頭部MRIおよび脳脊髄液中のJCウイルス(JC virus: JCV) DNA検査で治療効果を確認しながら、同時に基礎疾患の増悪の有無を見極める必要がある。基礎疾患治療再開と免疫調整を考慮することが重要である。

最近、非 HIV-PML に対して抗マラリア治療薬塩酸メフロキン投与が臨床的に PML の症状進行を抑制し、有効性を示す症例の報告がなされている<sup>1-10</sup>。しかしながら、これまで多数例でその治療効果が検討された研究の報告はない。一方、塩酸メフロキン投与が非 HIV-PML に対して無効であったとの症例報告もある<sup>11-13</sup>。このことから非 HIV-PML では塩酸メフロキン投与が有効性を示す一群の存在が想定され、その特徴の解析が、現在、厚生労働省 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り行われている。まだ結論は出ていないが、「生存中央値は 3 ヶ月程度」とも言われる非 HIV-PML の予後を考えた場合、塩酸メフロキン投与を試みる価値はあると考えられる。

非 HIV-PML では、5H2A セロトニン受容体拮抗薬であるミルタザピンの単剤投与にて有効性を示した症例報告<sup>14, 15</sup>がある一方、無効であったとの症例報告<sup>16</sup>もある。このようにエビデンスレベルは低いですが、ミルタザピン投与は試みてよいと考えられる。

抗ウイルス薬に関しても推奨レベルの高いものはない。非 HIV-PML 19例に対して誘因薬剤の中止とともにシタラビンを投与することで7例(37%)に症状の安定化が認められている<sup>17-19</sup>。またシドフォビルは、*in vitro*における抗JCV活性が認められることから理論上は非 HIV-PML に投与することを考慮してもよいと考えられる。メフロキン禁忌例や無効例での使用を考慮すべきであると考えられる。ただし、前述のようにエビデンスレベルの高い有効性の報告は少なく<sup>20-22</sup>、現時点ではPMLに推奨される第一選択薬ではない。

塩酸メフロキン、ミルタザピン、シタラビン、シドフォビル 4 剤の併用療法に関しては有効を示す報告がある。一方で、無効であったとする報告もある。①塩酸メフロキンとミルタザピンの併用療法にて有効であった症例報告<sup>23-27</sup>がある一方、無効であったとの症例報告もある<sup>28</sup>。②メフロキン、ミルタザピン、シドフォビル、シタラビン 4 剤併用療法が有効であった症例報告<sup>29</sup>、メフロキンとシドフォビル 2 剤併用療

法にて有効であったとの症例報告<sup>2</sup>もある。③ミルタザピンとシドフォビル併用療法が有効であったとの症例報告<sup>30-32</sup>があり、一方で無効であった報告<sup>33</sup>もある。またミルタザピンとシタラビン 2 剤併用療法が有効であった症例報告<sup>34</sup>もある。いずれも単剤投与との比較はされておらず、どの薬剤がより有効であったかの結論は得られていない。中でも塩酸メフロキシンとミルタザピン投与の併用療法の組み合わせにより治療がなされた症例の報告は近年増加しており、注目されている。

## 文献

1. Kishida S, Tanaka K. Mefloquine treatment in a patient suffering from progressive multifocal leukoencephalopathy after umbilical cord blood transplant. *Intern Med* 2010; 49: 2509-2513.
2. Beppu M, Kawamoto M, Nukuzuma S, Kohara N. Mefloquine improved progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 2012; 51: 1245-1247.
3. 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.
4. Sano Y, Nakano Y, Omoto M, Takao M, Ikeda E, Oga A, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy derived from non-Hodgkin lymphoma: neuropathological findings and results of mefloquine treatment. *Intern Med* 2015; 54: 965-970.
5. Garrote H, de la Fuente A, Oña R, Rodríguez I, Echevarría JE, Sepúlveda JM, et al. Long-term survival in a patient with progressive multifocal leukoencephalopathy after therapy with rituximab, fludarabine and cyclophosphamide for chronic lymphocytic leukemia. *Exp Hematol Oncol* 2015; 4: 8.
6. Shirai S, Yabe I, Kano T, Shimizu Y, Sasamori T, Sato K, et al. Usefulness of 11C-methionine-positron emission tomography for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol* 2014; 261: 2314-2318.
7. Shin JW, Jung KH, Lee ST, Moon J, Lim JA, Byun JI, et al. Mefloquine improved progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with immunoglobulin A nephropathy. *J Clin Neurosci* 2014; 21: 1661-1664.
8. Young BE, Yeo TR, Lim HT, Vong KY, Tan K, Lye DC, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy with immune reconstitution inflammatory syndrome (PML-IRIS): two case reports of successful treatment with mefloquine and a review of the literature. *Ann Acad Med Singapore* 2012; 41: 620-624.
9. Hirayama M, Nosaki Y, Matsui K, Terao S, Kuwayama M, Tateyama H, et al. Efficacy of mefloquine to progressive multifocal leukoencephalopathy initially presented with parkinsonism. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114: 728-731.
10. Gofton TE, Al-Khotani A, O'Farrell B, Ang LC, McLachlan RS. Mefloquine in the treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 452-455.
11. Gourineni VC, Juvet T, Kumar Y, Bordea D, Sena KN. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a 62-year-old immunocompetent woman. *Case Rep Neurol Med* 2014; 2014: 549271.
12. Morimoto A, Ueno H, Fujii H, Nakamura T, Nakamichi K, Saijo M, et al. Ineffective mefloquine therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy complicated with malignant lymphoma: finding and usefulness of susceptibility-weighted imaging. *Rinsho Shinkeigaku* 2013; 53: 843-847.
13. 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.
14. 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.
15. Verma S, Cikurel K, Koralknik IJ, Morgello S, Cunningham-Rundles C, Weinstein ZR, et al. Mirtazapine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with polycythemia vera. *J Infect Dis* 2007; 196: 709-711.

16. 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.
17. [http://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-prognosis-and-treatment?source=search\\_result&search=pml&selectedTitle=2%7E75](http://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-prognosis-and-treatment?source=search_result&search=pml&selectedTitle=2%7E75)
18. Aksamit AJ. Treatment of non-AIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. *J Neurovirol* 2001; 7: 386-390.
19. Sanchez-Quintana A, Breña-Atienza J, Marrero-Santos C, Alvarez-Acosta L. Late relapse of progressive multifocal leukoencephalopathy postallogenic transplant in a young patient with CLL. *BMJ Case Rep* 2013; 2013.pii: bcr2013200213.
20. Auré K, Béhin A, Louillet F, Lafitte C, Sanson M, Vernant JP. Dramatic improvement in non-AIDS related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1305-1306.
21. Terrier B, Hummel A, Fakhouri F, Jablonski M, Hügle T, Gasnault J, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a non-AIDS patient: high efficiency of combined cytarabine and cidofovir. *Rev Med Interne* 2007; 28: 488-491.
22. Pelosini M, Focosi D, Rita F, Galimberti S, Caracciolo F, Benedetti E, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: report of three cases in HIV-negative hematological patients and review of literature. *Ann Hematol* 2008; 87: 405-412.
23. Yoshida H, Ohshima K, Toda J, Kusakabe S, Masaie H, Yagi T, Ishikawa J. Significant improvement following combination treatment with mefloquine and mirtazapine in a patient with progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2014; 99: 95-99.
24. McGuire JL, Fridman V, Wüthrich C, Koralnik IJ, Jacobs D. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with isolated CD8+ T-lymphocyte deficiency mimicking tumefactive MS. *J Neurovirol* 2011; 17: 500-503.
25. 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.
26. 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.
27. Christakis PG, Okin D, Huttner AJ, Baehring JM. Progressive multifocal leukoencephalopathy in an immunocompetent patient. *J Neurol Sci* 2013; 326: 107-110.
28. 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; 26: 694-701.
29. Pallin M, O'Sullivan C, Dodd JD, McCreery K, Brett F, Farrell M, et al. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with sarcoidosis. *QJM* 2012; 105: 1011-1016.
30. Park JH, Ryoo S, Noh HJ, Seo JM, Kang HH, Shin JS, et al. Dual therapy with cidofovir and mirtazapine for progressive multifocal leukoencephalopathy in a sarcoidosis patient. *Case Rep Neurol* 2011; 3: 258-262.
31. Owczarczyk K, Hilker R, Brunn A, Hallek M, Rubbert A. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with sarcoidosis-successful treatment with cidofovir and mirtazapine. *Rheumatology* 2007; 46: 888-890.
32. Ripellino P, Comi C, Mula M, Varrasi C, Conconi A, Stecco A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after autologous bone marrow transplantation: a treatment option. *BMJ Case Rep* 2011; 2011.pii: bcr1120103549.
33. Waggoner J, Martinu T, Palmer SM. Progressive multifocal leukoencephalopathy following heightened immunosuppression after lung transplant. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 395-398.

34. Vulliemoz S, Lurati-Ruiz F, Borruat FX, Delavelle J, Korálnik IJ, Kuntzer T, et al. Favourable outcome of progressive multifocal leucoencephalopathy in two patients with dermatomyositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1079-1082.

暫定版2016.12

## d. IRIS の治療

### 【サマリー】

- 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) (推奨グレード 1C)。
- 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 (推奨グレード 2C)。
- 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 (推奨グレード 2D)。

### 【本文】

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 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-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 療法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 療法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<sup>1,4</sup>。

HIV 感染症に対する ART 療法に伴う IRIS が PML を増悪させる病態、いわゆる HIV-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<sup>3</sup>。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<sup>5</sup>。

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総合障害評価尺度 (EDSS) を改善する可能性が示されている<sup>2</sup>。

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-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<sup>6-8</sup>。他方その効果否定的な報告<sup>9</sup>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<sup>10</sup>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](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](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. 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.

## VI. PML の患者・家族に対する介護・心理社会的支援

### 【サマリー】

- 進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML)はウイルス感染症であると同時に、進行性で予後の悪い神経難病である。PML に関する正確で十分な情報を、患者・家族にわかりやすく繰り返して伝えることは、患者やその家族への大きな心理的支援となる。
- 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 は平成 27 年よりあらたに指定難病となり、公的支援が受けられるようになった。ただし、ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus: HIV)-PML 患者に関しては従来通り自立支援医療の対象である。
- PML 患者の生命予後が良くないため、PML 患者は主に基幹病院および急性期病院のみで対応されていたが、治療が有効な症例が増加していることから、今後は在宅・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。

### 【本 文】

PML 患者の多くが寝たきりに近い状態となりうるため、全身的なケアが必要となり、全身状態・意識障害・嚥下障害などにより経管栄養や胃瘻管理となる場合が多い。特に HIV-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が重要である。医療・介護現場では、HIV 感染症に対して標準予防策等で対応する。このように PML は一般の方々には理解されにくく、また患者・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。また近年前述の治療法について選択肢はあるものの、依然として進行性の難病であり予後が良くない。そのため患者・家族の心理的負担も非常に大きい。この疾患に関して正確で十分な情報を、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に一般利用者向けの解説、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>

平成 25 年に当研究班の研究分担者 三浦義治が所属するがん・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、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](mailto:pml-info@cick.jp)

これまで PML 情報センターに寄せられた相談内容には、PML という疾患に関して治療・経過について教えてほしい、現在の診断医の診断が正しいか評価してほしい(セカンドオピニオン)、感染症センターに転院して治療してほしい、などがある。

また、PML は難治性の感染症ではあるからこそ、精神神経科医師を含む医師、看護師、心理専門職、医療ソーシャルワーカーの連携は必要であり、一部の病院では看護研究として取り組んでいる。これまでは治療の有効性と相まって入院の長期化が問題になる場合があったが、さらに抗レトロウイルス療法などにより神経学的後遺症は残りながらも退院可能となり、自宅から外来通院したり、あるいは在宅医療・療養型病院を受けられたりする例が増えてきている。

## Ⅶ. 診療支援

### 1. 研究班による診断支援

#### 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。

#### 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: 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

#### 脳脊髄液 JC ウイルス DNA 遺伝子検査

脳脊髄液 JC ウイルス DNA 遺伝子検査にて、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第三室(神経系ウイルス室)  
 〒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 : nakamichi@nih.go.jp  
<http://www0.nih.go.jp/vir1/NVL/Virus1/NVL3%20HP/index11.html>

#### 脳組織検査

生検脳あるいは剖検脳の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/>

連絡先 : 東京医科大学病院病理診断部  
 〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1  
 TEL:03-3342-6111(内線3522) FAX:03-3342-2062(人体病理学・医局)  
 E-mail : shishiha@tokyo-med.ac.jp

## 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。そのため、本研究班では、メフロキン治療の PML に対する有効性や副作用などを明らかにする目的で、メフロキンによる臨床試験を行っている。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

## 2. 難病情報センター（公益財団法人難病医学研究財団）

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>

## VIII. 略語集

略 語	原 語	説 明
ART	anti-retroviral therapy	抗レトロウイルス療法
DWI	diffusion weighted image	拡散強調画像
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
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
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

暫定版2016.12