

が示唆されている¹¹⁾。自己免疫性疾患症例にPMLが発症した場合、原病による中枢神経病変による症状と混同し、免疫抑制治療を行うようなことは避けなければならない。

自己免疫疾患とPML

最初に述べたように、自己免疫性疾患でのPMLの合併報告は、AIDSや悪性疾患などの免疫不全患者での合併例に比較すると少数であった。ところが、筆者らの施設では過去15年間で、継続診療を行っているSLE患者5症例でのPMLの発症を経験している。そのうち3例では髄液もしくは脳組織よりPML型JCVを同定できたため、まとめて報告を行った⁷⁾。ほかの2例ではPML型JCVは確認できなかったが、典型的な症状、経過とMRI像よりPMLと診断している。筆者らが症例を報告した2005年以前では、SLE患者でのPML発症例の報告は、わずか20例である。他の自己免疫性疾患でも、Wegener肉芽腫症4例、多発筋炎・皮膚筋炎6例、関節リウマチ2例、混合性結合組織病、強皮症それぞれ1例にしか過ぎない¹²⁾。

このようななか、2005年に α 4インテグリンに対するモノクローナル抗体であるnatalizumabを投与中の2例の多発性硬化症と1例のクローン病症例においてPMLの発症が報告された¹³⁾。さらに翌年には抗CD20モノクローナル抗体のrituximabを投与中のSLE症例2例にPMLの発症が報告され、米国FDAからこのような生物製剤使用例でのPML発症リスクに関して緊急勧告がなされた¹⁴⁾。これらを機に2006年以降だけでSLE 11例^{12) 14) - 21)}、皮膚筋炎2例²²⁾、抗Jo-1抗体陽性の関節炎²³⁾、関節リウマチ²⁴⁾、シェーグレン症候群²⁵⁾それぞれ1例ずつのPMLの合併例が報告されている。このような報告例の増加から推測すると、実際には自己免疫性疾患でもPMLの合併は他の免疫抑制状態を生じる疾患群と同程度の頻度で起こっているが、診断されていない例が多く存在するのかもしれない。その背景として、これらの自己免疫性疾患では、少なからず原病自体により中枢神経の障害を生じる可能性があり、たとえばSLEなどでみられる多彩な中枢神経症状(いわゆるCNS lupus)と混同され、特異検査

が行われていない可能性がある。しかし、PMLの合併をあらかじめ念頭においた観察を行えば、PMLの場合は神経症状以外の原病の活動性所見に乏しく、著明な細胞数や蛋白増加などの髄液異常を伴わず、さらにMRIの典型的な画像など鑑別点は多いはずである。このような場合、先に述べたような髄液や脳組織でのPML型JCVの同定のための検査を考慮するべきである。

自己免疫疾患でのPML合併のリスク要因は、まず治療による免疫抑制状態があげられる。実際多くの報告例ではステロイドやさまざまな免疫抑制剤の投与下でPMLを発症している。natalizumab投与時のPMLの発症は、 α 4インテグリンの阻害により中枢神経系への免疫細胞の移行が妨げられ、中枢神経系での免疫能の低下が生じたことが原因だと推測されている¹³⁾。このように強力な免疫抑制治療時は一般的な感染症管理と同様にPMLの発症にも十分に気をつけるべきである。しかし、報告されたすべての症例が強い免疫抑制下にあったわけではなく、これら自己免疫性疾患例の3分の1を占めるSLE症例の40%以上が最小限の維持治療しか行われていないときにPMLを発症している^{7) 16) 26)}。Rituximab投与中にPMLを発症したSLE症例が3例報告されているが、もっと多数のSLE以外の自己免疫疾患(たとえば血管炎)にもrituximabが投与されているにもかかわらずPMLを発症したという報告はない。これらの事実より、SLEという疾患自体がPML発症のリスクとなる要因をもっている可能性が示唆される。今後のPMLの診断率の向上と、大規模な疫学調査による検証が望まれる。

文 献

- 1) Padgett BL, Walker DL. Prevalence of antibodies in human sera against JC virus, an isolate from a case of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 1973; 127: 467.
- 2) Yogo Y, Kitamura T, Sugimoto C, et al. Isolation of a possible archetypal JC virus DNA sequence from nonimmunocompromised individuals. *J Virol* 1990; 64: 3139.
- 3) Iida T, Kitamura T, Guo J, et al. Origin of JC polyomavirus variants associated with progressive

- multifocal leukoencephalopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 5062.
- 4) Major EO, Amemiya K, Tornatore CS, et al. Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* 1992 ; 5 : 49.
 - 5) 高橋 昭. 進行性多巣性白質脳症. *総合臨床* 1989 ; 38 : 282.
 - 6) Berger JR, Pall L, Lanska D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol* 1998 ; 4 : 59.
 - 7) Itoh K, Kano T, Nagashio C, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 1020.
 - 8) Sugimoto C, Ito D, Tanaka K, et al. Amplification of JC virus regulatory DNA sequences from cerebrospinal fluid : diagnostic value for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Virol* 1998 ; 143 : 249.
 - 9) Brooks BR, Walker DL. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin* 1984 ; 2 : 299.
 - 10) Antinori A, Ammassari A, Giancola ML, et al. Epidemiology and prognosis of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in the HAART era. *J Neurovirol* 2001 ; 7 : 323.
 - 11) Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science* 2004 ; 306 : 1380.
 - 12) Calabrese LH, Molloy ES, Huang D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases : evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 2116.
 - 13) Berger JR, Koralknik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab—unforeseen consequences. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 414.
 - 14) Rituxan warning. *FDA Consum* 2007 ; 41 : 3.
 - 15) Svensson PA, Larsson EM. Infratentorial progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in a patient with SLE (2008 : 4b). *Eur Radiol* 2008 ; 18 : 1526.
 - 16) Stahl NI. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a minimally immunosuppressed patient with systemic lupus erythematosus treated with dapsone. *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 725.
 - 17) Roberts JR, Finger DR. Progressive multifocal leukoencephalopathy mimicking central nervous system lupus. *J Rheumatol* 2007 ; 34 : 2119.
 - 18) Kappers MH, Swaak AJ, Zuidgeest DM, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient following long-term immunosuppressive therapy for systemic lupus erythematosus. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2006 ; 150 : 387.
 - 19) Harris HE. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2008 ; 47 : 224.
 - 20) Govindappa V, Hicks S, Wichter M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007 ; 57 : 352.
 - 21) Terrier B, Hummel A, Fakhouri F, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a non-AIDS patient : high efficiency of combined cytarabine and cidofovir. *Rev Med Interne* 2007 ; 28 : 488.
 - 22) Vulliamoz S, Lurati-Ruiz F, Borruat FX, et al. Favourable outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in two patients with dermatomyositis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 ; 77 : 1079.
 - 23) Viillard JF, Lazaro E, Ellie E, et al. Improvement of progressive multifocal leukoencephalopathy after cidofovir therapy in a patient with a destructive polyarthritis. *Infection* 2007 ; 35 : 33.
 - 24) Yamamoto M, Takahashi H, Wakasugi H, et al. Leukoencephalopathy during administration of etanercept for refractory rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007 ; 17 : 72.
 - 25) Hayashi Y, Kimura A, Kato S, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and CD4⁺ T-lymphocytopenia in a patient with Sjögren syndrome. *J Neurol Sci* 2008 ; 268 : 195.
 - 26) Molloy ES, Cabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatic diseases : Are patients with systemic lupus erythematosus at particular risk? *Autoimmun Rev* 2008 Aug 9 [Epub ahead of print].