

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
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 分担研究報告書

膜融合蛋白(F蛋白)を標的とした新規ペプチドによる 亜急性硬化性全脳炎の新たな治療戦略

研究分担者：細矢光亮 福島県立医科大学・医学部・小児科学講座

研究協力者：渡部真裕 福島県立医科大学・医学部・小児科学講座

研究協力者：橋本浩一 福島県立医科大学・医学部・小児科学講座

研究要旨 亜急性硬化性全脳炎(Subacute Sclerosing Panencephalitis ; SSPE)は麻疹ウイルス変異株(SSPE ウイルス)の中樞神経への持続感染により生じる遅発性ウイルス感染症である。現在までに様々な治療法が試みられているが、根治的な治療法は確立されていない。多くの SSPE ウイルスは M 蛋白の変異により遊離ウイルスを産生できず、cell to cell に感染が拡大する。この感染には膜融合蛋白(F蛋白)が重要な役割を担っている。今回、我々は麻疹ウイルス F 蛋白をモチーフに新規ペプチドを合成し、麻疹ウイルス及び SSPE ウイルスに対する増殖抑制効果について評価した。麻疹ウイルス F 蛋白の Heptad repeat 2 領域をモチーフにペプチドを合成した。一部にはペプチドの構造を安定化するアミノ酸配列を導入した。麻疹ウイルス(Edmonston 株)及び SSPE ウイルス(Yamagata-1 株)を用い、プラーク減少法により 50%有効濃度(EC₅₀)を求めた。50%細胞毒性濃度(CC₅₀)は MTT 法で評価した。また、ヌードマウスに Yamagata-1 株を感染させた動物実験モデルを作成し、新規のペプチドの抗ウイルス効果を評価した。合成したペプチドのうち Eomonston 株に対する EC₅₀ は M1、M1EK、M2、M2EK でそれぞれ 0.03±0.01、0.10±0.02、0.12±0.04、0.10±0.07(μM; mean±S.D.)とほぼ同等であった。Yamagata-1 株に対する EC₅₀ は M1、M1EK、M2、M2EK で Vero 細胞および Vero/SLAM 細胞をそれぞれにおいて 0.01±0.01、0.12±0.05、0.26±0.17、0.05±0.03 および 0.01±0.01、0.17±0.02、0.48±0.22、0.02±0.01(μM; mean±S.D.)であった。CC₅₀ はすべてのペプチドで 100μM 以上であった。動物実験では M2EK 投与群において有意な生存期間の延長と脳内のウイルス量の減少を認めた。これらの結果より新規ペプチドである M2EK は SSPE の新たな治療薬となりうる。

A. 研究目的

亜急性硬化性全脳炎(Subacute Sclerosing Panencephalitis ; SSPE)は麻疹ウイルス変異株(SSPE ウイルス)の中樞神経への持続感染により、高度の認知障害、植物状態を呈し、死に至る遅発性ウイルス感染症である。現在までに様々な治療法が試みられているが、根治的な治療法は確立されていない。SSPE ウイルスは M 蛋白の変異により遊離ウイルスを産生できず、cell to cell に感染が拡大する。この感染には膜融合蛋白(F蛋白)が重要な役割を担っている。F 蛋白には 2 つの Heptad repeat(HR)領域(HR1, HR2)が存在し、これらの立体構造変化により細胞への感染が成立する。

HIV-1 では HR 間で相補的なペプチドである

enfuvirtide が HR の立体構造変化を阻害し、膜融合を阻害することが実証され臨床で応用されている。また enfuvirtide アミノ酸残基にグルタミン(E)とリジン(K)を規則的に導入することにより、塩橋が誘導され立体構造の安定性が高まり、抗ウイルス効果が増強することが報告されている。

一方で、麻疹ウイルスを含むパラミクソウイルスと HIV-1 に代表されるレトロウイルスの HR 領域は構造的にも機能的にも類似していることが証明されている。以上の背景から、我々は麻疹ウイルス F 蛋白の HR 領域由来のアミノ酸配列をモチーフにペプチドを合成し、麻疹ウイルス及び SSPE ウイルスに対する増殖抑制効果を in vitro および in vivo で評価した。

B. 研究方法

①ウイルス、細胞

ウイルスは実験室内株である麻疹 Edmonston 株、SSPE 患者から分離された Yamagata-1 株を用いた。細胞は Vero 細胞および九州大学柳雄介教授から分与を受けたヒト SLAM 発現 Vero 細胞 (Vero/SLAM 細胞) を用いた。

②シーケンス解析

実験で使用した麻疹ウイルス Edmonston 株、および SSPE Yamagata-1 株の F 蛋白 HR 領域の塩基配列を direct sequence 法にて同定した。その後、GENETYX Ver.10 (Genetyx Corporation, Tokyo, Japan) を用いアミノ酸に変換した後、他の SSPE ウイルス株と配列の比較を行った。

③ペプチド合成 とスクリーニング

麻疹ウイルス Edmonston 株、F 蛋白の HR2 領域をモチーフにし、M1、M2、M3、M4 を合成した。また、それぞれのペプチドをモチーフにアミノ酸残基のうち規則的にグルタミン(E)とリジン(K)を導入し塩橋を誘導した M1EK、M2EK、M3EK、M4EK を作成した。すべてのペプチドは Fmoc(9-fluorenylmethoxy carbonyl-based) 固相合成法で作成した。スクリーニングは各々のペプチドを 10 μ M の濃度で投与し、プラーク減少率で評価した。コントロールとしてインターフェロン- α を 250IU/l で使用した。

④ウイルス定量(プラーク減少法)

Edmonston 株および Yamagata-1 株と Vero 細胞、及び Vero/SLAM 細胞を用い、プラーク減少法により 50%有効濃度 (EC₅₀) を求めた。対照のペプチドとして HIV-1 の膜融合阻害薬である enfuvirtide を用いた。

⑤細胞毒性

各々のペプチドの 50%細胞毒性濃度 (CC₅₀) は MTT 法で評価した。

⑥Time-of-addition assay

ペプチドの投与時間とウイルス増殖抑制効果を評価するため、4 $^{\circ}$ C、30 分間ウイルスを吸着させた後、経時的にペプチドを加えプラーク

の減少率を測定した。30 分吸着させた時点を 0 分と定義した。

⑦動物実験

3 週齢のヌードマウスに致死率 100% の SSPE ウイルスを頭蓋内に接種した。ウイルス感染と同時に、6 時間後、24 時間後および 48 時間後にペプチドをそれぞれ頭蓋内に投与した。それぞれの群でマウスの生存率及び、感染後 15 日目における脳内のウイルス量を RT-PCR 法で検討した。

(倫理面への配慮)

本動物感染実験は福島県立医科大学動物実験指針に基づき計画し、同委員会の承認のもとに実施した。また 20%以上の体重減少がみられた個体は、倫理的エンドポイントとし安楽死させた。

C. 研究結果

①HR 領域のアミノ酸配列の比較(図 1)

HR1 と HR2 領域のアミノ酸配列について既報の Edmonston 株と他の SSPE ウイルス株の比較を行った。HR1 領域では Edmonston 株と当実験で使用した Yamagata-1 株を含む、他の SSPE の間にアミノ酸変異はないか、1 つの変異を認めるのみであった。(図 1-A)HR2 領域では Edmonston 株と比較しアミノ酸配列は同等もしくは 2 つのアミノ酸変異を認めた。(図 1-B)この結果より HR1 領域のアミノ酸配列は株によらず比較的保存されることが示唆された。

②ペプチドの合成とスクリーニング(図 2)

アミノ酸配列の比較において HR2 領域と比較し HR1 領域の変異が少なかったため、HR2 領域をモチーフとして 4 つペプチドを合成した。(図 2-A)M1、M3、M4 は既存の報告をもとに作成した。M2 は新規に合成した。またそれぞれのペプチドに EK 配列を導入したペプチド (M1EK、M2EK、M3EK、M4EK) を作成した。スクリーニングにおいては M1、M1EK、M2、M2EK において Edmonston 株及び Yamagata-1 株に対し比較的高いウイルス抑制効果を認めた。(図 2-B)したがって、これらの 4 つのペプチドの EC₅₀、CC₅₀ を求めた。

③新規ペプチドのウイルス増殖抑制効果と細胞毒性(表1)

Emonston 株に対し EC₅₀ は M1、M1EK、M2、M2EK でそれぞれ 0.03±0.01、0.10±0.02、0.12±0.04、0.10±0.07(μM; mean±S.D.) とほぼ同等であった。Yamagata-1 株に対する EC₅₀ は M1、M1EK、M2、M2EK で Vero 細胞および Vero/SLAM 細胞をそれぞれにおいて 0.01±0.01、0.12±0.05、0.26±0.17、0.05±0.03 および 0.01±0.01、0.17±0.02、0.48±0.22、0.02±0.01(μM; mean±S.D.) であった。コントロールペプチドとして用いた enfuvirtide において EC₅₀ は 1 μM 以上と抗ウイルス効果は認めなかった。また、すべてのペプチドにおいて CC₅₀ は 100μM 以上であり、細胞毒性は認めなかった。

④Time-of-addition assay(図3)

ウイルスを吸着後、経時的にペプチドを加えると、時間依存性に抗ウイルス効果を示した。投与後6時間以降ではプラーク減少率は約40%となり、その後ほぼ同等の減少率で推移した。

⑤動物実験モデル(図4)

動物実験モデルを用いて、in vitro で抗ウイルス効果のあった M1、M2EK の評価を行った。コントロール群と比較し、M2EK 投与群において有意な生存率の延長を認めた。(図4-A)また、感染後15日後のウイルス量は enfuvirtide と比較し M2EK 投与群において、有意なウイルス量の減少を認めた。(図4-B)

D. 考察

本実験は麻疹ウイルス、F 蛋白の HR2 領域由来の新規ペプチドが SSPE ウイルスに対して抗ウイルス効果を示した初めての報告である。これらのペプチドは in vitro において、モチーフにした Edmonston 株のみならず、SSPE ウイルスである Yamagata-1 株にも抗ウイルス効果を示した。これは、新規ペプチドの相補的關係にある HR1 領域のアミノ酸配列に変異が少なかったためと考えられる。しかし、ペプチドに EK 配列を導入することにより抗ウイルス効果は増強するものから減弱するものもあり一定の傾向を示さなかった。これらは EK 配列の導入

により、ペプチドの構造が変化し相補的關係にある HR 領域に有効なアミノ酸配列を提示できなかったためと推測される。

一方で、in vivo においては M2EK 投与群においてマウスの有意な生存率の延長と、脳内のウイルス量の減少を認めた。この結果から EK 配列を導入することで薬物代謝に影響を及ぼし in vitro でほぼ同等の効果のあった M1 と比較し、より高いウイルス増殖抑制効果が得られた可能性が示唆された。

E. 結論

麻疹ウイルス F 蛋白の HR2 領域由来の新規ペプチドである M2EK は SSPE ウイルスに対し in vitro、in vivo ともに抗ウイルス効果を認めた。

[参考文献]

- 1) Lambert D, *et al.* Peptides from conserved regions of paramyxovirus fusion (F) proteins are potent inhibitors of viral fusion. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:2186-2191,1996.
- 2) Zhu J, Zhang CW, Qi Y, Tien P, Gao GF. The fusion protein core of measles virus forms stable coiled-coil trimer. *Biochem Biophys Res Commun* 299:897-902, 2002.
- 3) Oishi S, *et al.* Design of a novel HIV-1 fusion inhibitor that displays a minimal interface for binding affinity. *J Med Chem* 51:388-391, 2008.

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Abe Y, Hashimoto K, Iinuma K, Ohtsuka Y, Ichiyama T, Kusuhara K, Nomura K, Mizuguchi M, Aiba H, Suzuki Y, Mizusawa H, Hosoya M. Survey of subacute sclerosing panencephalitis in Japan. *J Child Neurol* 27:1529-33, 2012.
- 2) Watanabe M, Suyama K, Hashimoto K, Sato M, Ohara S, Abe Y, Kawasaki Y, Yamaguchi S, Saijo M, Hosoya M. Mumps virus-associated acute encephalopathy: case report and review of the literature. *J Child Neurol* 28:243-5, 2013.
- 3) Abe Y, Hashimoto K, Watanabe M, Ohara S,

Sato M, Kawasaki Y, Hashimoto Y, Hosoya M. Characteristics of viruses derived from nude mice with persistent measles infection. *J Virol*, in press.

4) 細矢光亮, 橋本浩一, 川崎幸彦. 感染症. 遠藤文夫・編 最新ガイドライン準拠 小児科 診断・治療指針, 中山書店, 東京, pp427-492, 2012.

2. 学会発表

1) Watanabe M, Hashimoto K, Abe Y, Kodama E, Nabika R, Oishi S, Fujii N, Hosoya M. A novel peptide derived from measles virus fusion protein inhibits the replication of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus in vivo and in vitro. The 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research, Seoul, May 17-19, 2012.

2) Abe Y, Hashimoto K, Watanabe M, Ohara S, Sato M, Kawasaki Y, Hashimoto Y, Hosoya M. Characteristics of viruses derived from nude mice with persistent measles infection: an animal model of subacute sclerosing panencephalitis. 2nd World Congress on Virology, Las Vegas, August 20-22, 2012.

3) Watanabe M, Hashimoto K, Abe Y, Kodama E, Nabika R, Oishi S, Fujii N, Hosoya M. A novel peptide derived from measles virus fusion protein inhibits the replication of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus in vivo and in vitro. The 25th International Conference on Antiviral Research, Sapporo, April 16-19, 2012.

4) 阿部優作, 橋本浩一, 宮崎恭平, 佐藤晶論, 川崎幸彦, 細矢光亮. 亜急性硬化性全脳炎患者に対するリバビリン脳室内投与療法における代謝物の濃度とその抗ウイルス効果. 第 44 回日本小児感染症学会総会・学術集会, 北九州, 11.24-25, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 新規ペプチドのウイルス増殖抑制効果と細胞毒性

Peptide	Measles virus (Vero cells)			SSPE virus (Vero cells)			SSPE virus (Vero/SLAM cells)		
	EC ₅₀ ^a (μM)	CC ₅₀ ^b (μM)	SI ^c	EC ₅₀ ^a (μM)	CC ₅₀ ^b (μM)	SI ^c	EC ₅₀ ^a (μM)	CC ₅₀ ^b (μM)	SI ^c
M1	0.03 ± 0.01	>100	>3663	0.01 ± 0.01	>100	>7519	0.01 ± 0.01	>100	>9524
M1EK	0.10 ± 0.02	>100	>1046	0.12 ± 0.05	>100	>855	0.17 ± 0.02	>100	>598
M2	0.12 ± 0.04	>100	>805	0.26 ± 0.17	>100	>377	0.48 ± 0.22	>100	>209
M2EK	0.10 ± 0.07	>100	>989	0.05 ± 0.03	>100	>2041	0.02 ± 0.01	>100	>6579
Enfuvirtide	>1	>100	-	>1	>100	-	>1	>100	-

^aEC₅₀: 50%有効濃度 ^bCC₅₀: 50%細胞毒性濃度 ^cSI: Selectivity index (CC₅₀/EC₅₀)

図 1

A

Virus strain	Sequence of HR1 domain	
	145-	-184
Measles virus		
Edmonston	QAIDNLRASLETTNQAIEAIRQAGQEMILAVQGVQDYINN	
SSPE virus		
Kobe-1	QAIDNLRASLETTNQAIEAIRQAGQEMILAVQGVQDYINN	
Osa-1	QAIDNLRASLETTNQAIEAIRQTGQEMILAVQGVQDYINN	
Osa-2	QAIDNLRASLETTNQAIEAIRQAGQEMILAVQGVQDYINN	
Kitaken-1	QAIDNLRASLETTNQAIEAIRQTGQEMILAVQGVQDYINN	
Yamagata-1	QAIDNLRASLETTNQAIEAIRQTGQEMILAVQGVQDYINN	
Edmonston (our laboratory)	QAIDNLRASLETTNQAIEAIRQAGQEMILAVQGVQDYINN	
Yamagata-1 (our laboratory)	QAIDNLRASLETTNQAIEAIRQTGQEMILAVQGVQDYINN	

B

Virus strain	Sequence of HR2 domain	
	445-	-493
Measles virus		
Edmonston	RIDLGPPISLERLDVGTNLGNAIAKLEDAKELLESQILRSMKGLSST	
SSPE virus		
Kobe-1	RTDLGPPISLEKLDVGTNLGNAIAKLEDAKELLESQILRSMKGLSST	
Osa-1	RIDLGPPISLERLDVGTNLGNAIAKLEDAKELLESQILRSMKGLSST	
Osa-2	RTDLGPPISLEKLDVGTNLGNAIAKLEDAKELLESQILRSMKGLSST	
Kitaken-1	RIDLGPPISLERLDVGTSLGSAIAKLEDAKELLESQILRSMKGLSST	
Yamagata-1	RIDLGPPISLERLDVGTSLGSAIAKLEDAKELLESQILRSMKGLSST	
Edmonston (our laboratory)	RIDLGPPISLERLDVGTNLGNAIAKLEDAKELLESQILRSMKGLSST	
Yamagata-1 (our laboratory)	RIDLGPPISLERLDVGTSLGSAIAKLEDAKELLESQILRSMKGLSST	

図 2

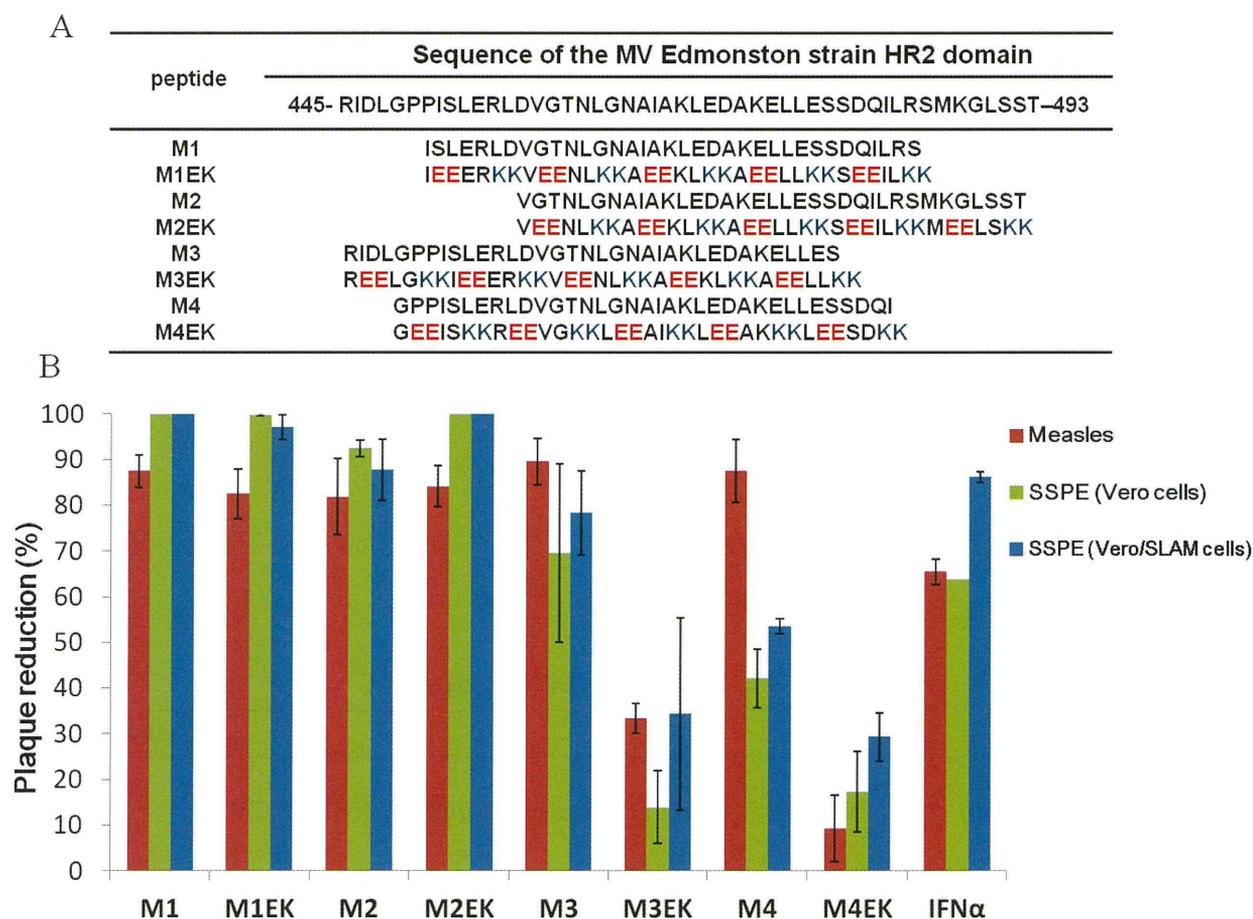
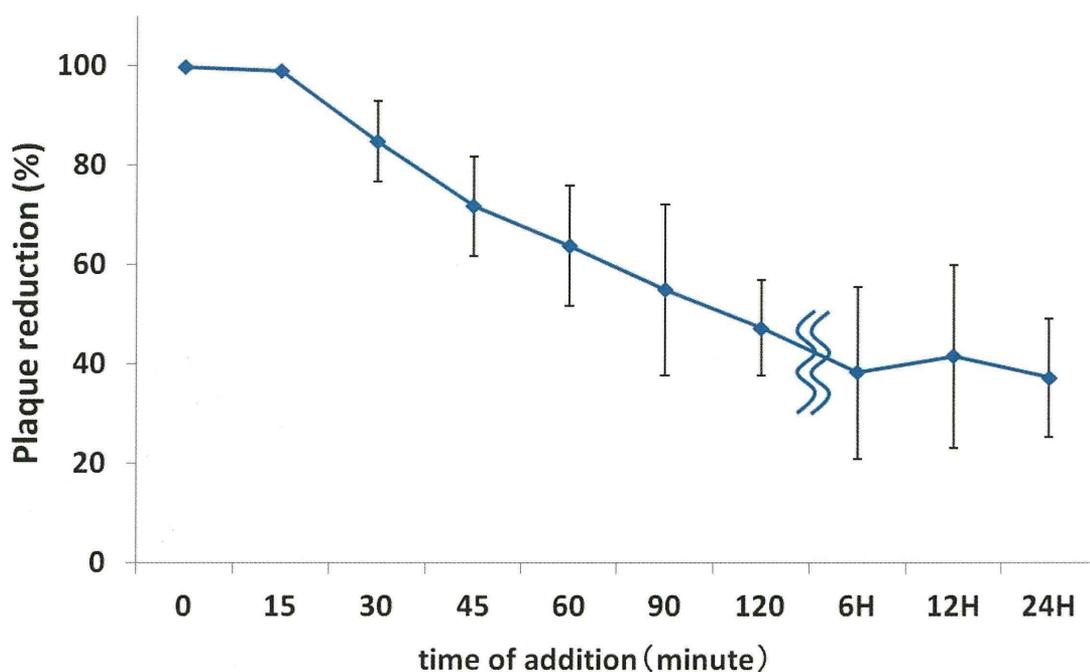
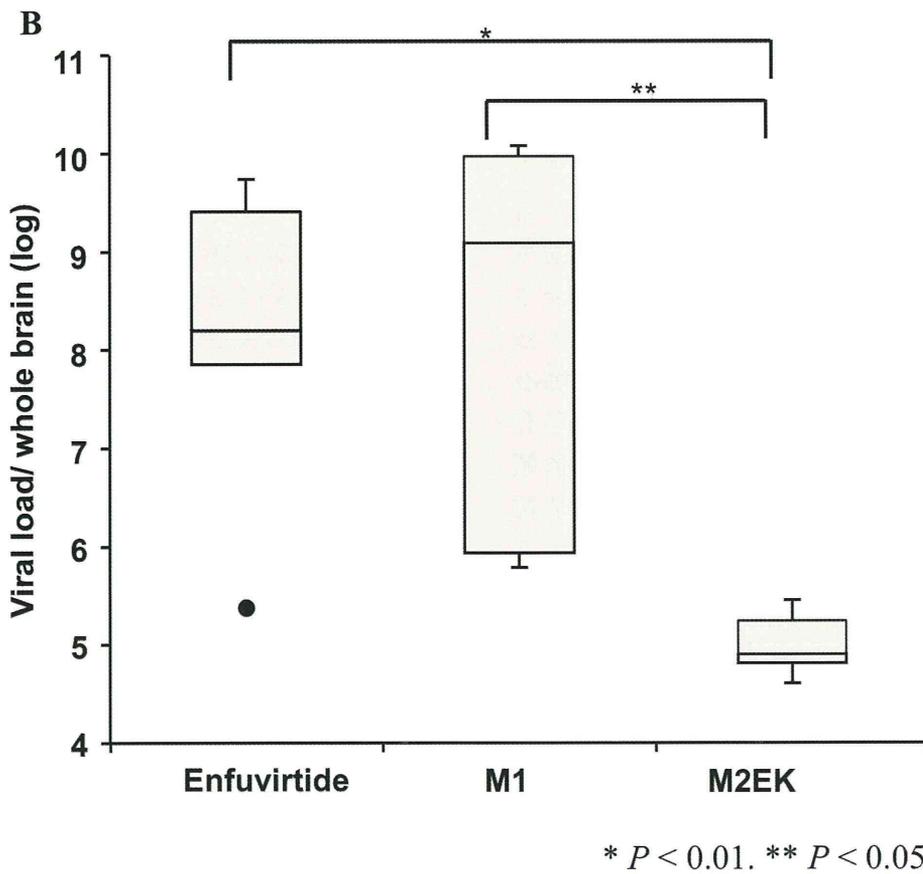
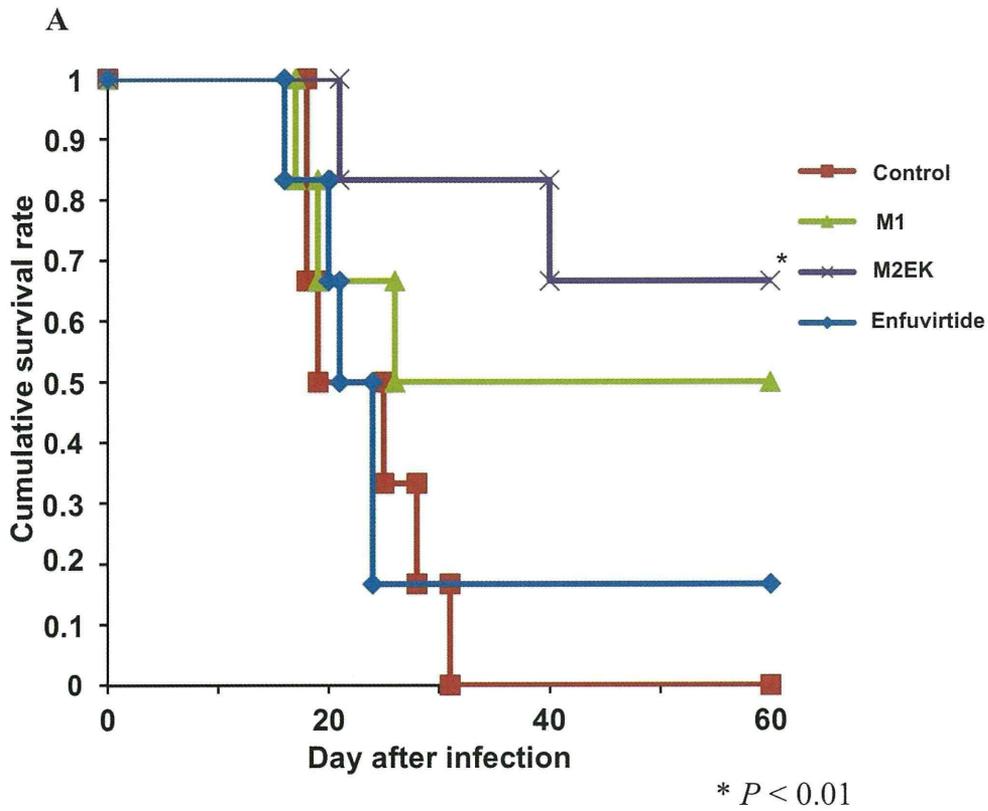


図 3



*4℃、30 分間ウイルスを吸着させた後に、経時的にペプチドを加えた。
30 分吸着させた時点を 0 分と定義した。

図 4



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
 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 分担研究報告書

日本における進行性多巣性白質脳症の臨床的・疫学的特徴 (2007～2010 年度および 2011～2012 年度の動向の比較)

研究分担者：西條政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部
 研究協力者：中道一生 国立感染症研究所ウイルス第一部
 研究協力者：林 昌宏 国立感染症研究所ウイルス第一部

研究要旨 進行性多巣性白質脳症(PML)はJCウイルス(JCV)に起因する致死的な脱髄疾患であり、様々な種類の免疫抑制が発症に関与する。また、その診断においては脳脊髄液を用いたJCVゲノムDNAのPCR検査が有効である。私たちは、平成19年度より定量的リアルタイムPCR検査による医療機関への診療支援を介して、日本国内のPMLのサーベイランスを行っている。平成24年10月現在までに合計809件の検査を実施し、76名のPML患者を確認した。上記期間および直近1年7ヶ月(平成23年4月から同24年10月)における調査結果を比較し、国内におけるPMLの動向を解析した。平成19年度からの4年間では、PMLは血液疾患およびHIV感染症を有する患者を中心として発生していたが、最近では自己免疫疾患もしくは臓器移植歴を有する患者におけるPMLが増加傾向にあることが明らかにされた。また、様々な種類の基礎疾患を有するPML患者において、女性の割合が増加していた。これらの動向について今後も注視していく必要性が示唆された。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML)は、免疫不全患者等の脳においてJCウイルス(JCV)が増殖することで引き起こされる。PMLは免疫抑制に関連した多様な疾患と合併して発生することから、その動向や背景の把握は、医療行政において重要である。しかし、日本では米国のようなPMLを含む大規模なパブリックデータベースが整備されておらず、また医療機関におけるPMLの発生を国や自治体に報告する義務はない。PMLの診断では特異性および侵襲性の点から、脳脊髄液(CSF)を用いたJCVゲノムDNAのPCR検査が有効である。本研究は、国内の医療機関から依頼されたCSF中JCVのPCR検査支援を通じて情報収集し、PMLの動向およびその背景を解析することを目的とする。本年度における研究では、これまでと同様のサーベイランスを継続するとともに、平成19年度から22年度の4年間(以降、第一期とする)、および同23年度から24年度の直近1年7ヶ月(以降、第二期とする)における情報を比較し、国内のPMLに関する最近の動向およびその背景を解析した。

B. 研究方法

1) 材料および検査系

PCRにおける陽性対照DNAとしてJCVゲノムを含むプラスミド(pJCV, JCRBより分与)を用いた。リアルタイムPCR機器としてLightCycler(Roche)をPCR試薬としてLightCycler 480 Probes Masterを用いた。CSFからのDNAの抽出にはQIAamp DNA Blood Mini Kit(QIAGEN)を用いた。また、JCVのT遺伝子とVP1遺伝子を標的とした特異的プライマーおよびTaqManプローブを作製しリアルタイムPCRに使用した。

2) 医療機関へJCV検査支援

検査の周知と効率化を図るため、JCV検査の受付に関するWebサイトを公開している。検査を希望する医師はJCウイルス検査をキーワードとしてインターネット検索をすることで容易にアクセスが可能である。医療機関よりメールにて依頼を受けた後、当研究所に送付されたCSF検体からDNAを抽出し、リアルタイムPCRによる定性検査を実施した。JCV陽性のCSFについては定量検査を実施し、JCVゲノムのコピー数を測定した。

3) 臨床情報の収集と分析

前年度に引き続き66項目からなる質問票を担当医に送付し、患者の年齢や性別、検体採取時期、臨床所見、基礎疾患、治療歴等の情報を収集した。得られた情報をデータベース化した後、解析に用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の承認のもとに実施された。

C. 研究結果

1) 検査実績

平成19年4月から同24年10月現在までに809件の検査を実施し、被検者668名のうち76名のCSFにおいてJCV-DNAが検出された。また、本年度(平成24年4月から10月現在)における検査実施数は128件(被検者108名、陽性者9名)であり、例年と同程度のペースでサーベランスが進行した。また、平成23年度から同24年度までの依頼の経由は同一医療機関からの再依頼が約70%を占めた。

2) 国内のサーベランス結果の公開

平成19年から22年度までの4年間に収集された被検者およびPML患者のデータベースを構築し、解析した情報をインターネット上のオンラインジャーナル(BMC Neurology 2012, 12:121)に発表した。ジャーナルサイトでは、国内外を問わず無料でデータの閲覧およびダウンロードが可能である。

3) PMLの動向(性別と年齢)

本サーベランスを開始した平成19年度から22年度の4年間を第一期、および同23年度から24年度の直近1年7ヶ月を第二期として、現在の国内でのPMLの動向を解析した。第一期において確認されたPML患者48名では、約80%を男性の患者が占めた。一方、第二期でのPML患者(28名)では男性が約57%、女性が43%であり、女性患者の割合が増加傾向にあった($P < 0.05$)。またこれらの患者は様々な基礎疾患を有した。被検者における女性の割合は第一期および第二期において変化がみられなかった。また、男女を含むPML患者の年齢は50代を中心として分布しており、第一

期および第二期での統計学的有意差は認められなかった。

4) PMLの動向(基礎疾患)

第一期では、血液疾患もしくはHIV感染症を有するPML患者の割合が約73%を占めた。一方、第二期のPML患者における両者の割合はそれぞれ約18%および約25%であり、合計約43%であった。また、自己免疫疾患および臓器移植の割合がそれぞれ約25%および約14%であり、第一期(それぞれ約6%および0%)と比べて増加傾向が認められた。第一期および第二期において、CSF-JCV陰性者を含む被検者全体における基礎疾患の割合を調べたところ、臓器移植例での依頼が若干増加(約1%から約6%)したが、その他の疾患の割合に大幅な増加は認められなかった。

5) 各基礎疾患における被検者に対するPML患者の割合

第一期において、血液疾患もしくはHIV感染症、自己免疫疾患、臓器移植を有する被検者のうち、PML患者の割合はそれぞれ約24%、20%、6%、0%であった。また、第二期におけるこれらの割合はそれぞれ約13%、19%、25%、40%であった。

6) 自己免疫疾患を有するPML患者の分析

第一期において確認された3名のPML患者は全員が女性であり、SLEが基礎疾患であった。第二期では6名(男性2名、女性4名)でのPMLが確認され、うち3名SLE、および3名が他の疾患を有した。また、モノクローナル抗体製剤による治療歴もしくは多発性硬化症を有するPML患者は認められなかった。

7) 臓器移植歴を有するPML患者の分析

第一期では血液疾患患者における造血幹細胞移植例を除いて、固形臓器移植歴を有するPML患者はみられなかった。一方、第二期では4名(男女2名ずつ)のPML患者が認められた。うち3名は腎移植、残りの1名では肝移植が施行されていた。また、免疫抑制剤としてミコフェノール酸モフェチルやタクロリムス、シクロスポリン等が投与されていた。

D. 考察

本サーベランスは、PML患者数の規模が限られる反面、詳細な臨床情報をリアルタイムで収

集することができるという利点を有する。また、PML患者だけでなく被検者全体の情報が集積されるため、基礎疾患や性別といった様々な角度からPML発生の背景を解析することが可能である。しかし、2010年後半よりJCVの定量的リアルタイムPCR検査を実施する民間検査会社が増加しており、全数把握を目標とした包括的なサーベランスは困難となってきた。そのため、本調査は広範囲のランダムサンプリングとしての性質が強くなってきている。

本年度は、平成19年度から4年間の臨床情報を解析し、得られたデータをオンラインジャーナルにおいて公開した。これらの情報は国内の医療機関でのPML診療において有用であり、研究成果を可能な限り臨床に還元するという目的に合致している。PMLは免疫不全症もしくは免疫抑制療法の結果として生じる疾患であることから、多様な要因によって発生のリスクが変動することが想定される。そのため、今後もサーベランスを継続し、得られた情報を一定の頻度で公開する必要があると考える。

本年度は、すでにデータを公開した第一期および直近の第二期を比較することで、国内のPMLに関する最新の動向を解析した。第二期では女性のPML患者の割合が増加傾向にあった。これらの患者の基礎疾患は自己免疫疾患および臓器移植歴を有していたが、血液疾患もしくはHIV感染症を有したケースもあったことから、特定のリスク因子による変化の可能性は低いと考えられる。また、データサンプリングにおける確率論的な患者数の揺らぎである可能性も否定できない。今後、第二期において第一期と同程度の期間の調査を継続し、この傾向が一過性のものであるか否かについて解析する必要がある。

次に、第一期と比較した場合、第二期でのPML患者の基礎疾患では、自己免疫疾患もしくは臓器移植の割合が増加した。一方、これらの疾患を有する被検者の割合には大幅な変動が認められなかった。このことから、第二期における自己免疫疾患や臓器移植でのPMLの増加は、母集団の増加といった単純な要因によるものではないと推察される。第一期と比較した場合、第二期は短期間で得られたデータであるため、PML患者の男女比の場合と同様に、確率論

的なデータの偏りである可能性が否定できない。今後もこれらの疾患に注視して調査を継続する必要がある。

自己免疫疾患を有するPML患者の多くはSLEに罹患していたが、他の希少疾患においても発生例が認められた。近年になって自己免疫疾患に関連したPMLが比較的多く認められるようになった理由は不明である。しかし、海外における自己免疫疾患患者でのPMLの増加によって、国内でもそのリスクが認識され始めた可能性がある。また、国内では2010年より多発性硬化症患者に対するナタリズマブの治験が始まっているが、現時点では本サーベランスにおいてPML発生は確認されていない。治験の際にPML疑い患者が生じた際には、各施設と契約している民間企業において検査が実施される場合があり、本サーベランスによって情報を把握することは困難である。ただし、治験中のPMLは重篤な有害事象として報告がなされることから、発生情報の把握自体は可能であると考えられる。

第二期において確認された臓器移植歴を有するPML患者に関しては、その多くが腎移植を受けており、臓器別の移植件数と関連があることが示唆された。これらの症例におけるPMLの発症は移植から3年から8年が経過しており、長期間の免疫抑制によってJCVの増殖が活性化した可能性が推察された。また、2009年における臓器移植法の改正後の移植件数を考慮した場合、PML患者の増加は、移植患者数の増大によるものではないことが考えられた。むしろ、近年において移植患者に対する免疫抑制療法(薬剤の種類や投与量等)に変化があるか否かを検討する必要があると思われる。

E. 結論

CSFのJCV-PCR検査によって国内のPML診療を支援し、臨床情報の情報を収集した。また、6年にわたる国内のPMLの動向およびその背景を解析し、直近では女性患者、もしくは自己免疫疾患や臓器移植歴を有する患者での発生が増加傾向にあることが明らかになった。これらの変化が単発的な事象なのか否かを今後も注視する必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamichi K, Mizusawa H, Yamada M, Kishida S, Miura Y, Shimokawa T, Takasaki T, Lim CK, Kurane I, Saijo M. Characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy clarified through internet- assisted laboratory surveillance in Japan. *BMC Neurol* 12:121, 2012.
- 2) Kobayashi Z, Akaza M, Numasawa Y, Ishihara S, Tomimitsu H, Nakamichi K, Saijo M, Morio T, Sanjo N, Shintani S, Mizusawa H. Failure of mefloquine therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy: report of two Japanese patients without human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Sci* 24:190-194, 2013.
- 3) Nagayama S, Gondo Y, Araya SI, Minato N, Fujita-Nakata M, Kaito M, Nakanishi M, Tanaka K, Yamaya H, Yokoyama H, Nakamichi K, Saijo M, Okamoto K, Toyoshima Y, Kakita A, Matsui M. Progressive multifocal leukoencephalopathy developed 26 years after renal transplantation. *Clin Neurol Neurosurg*, in press.
- 4) Nakamichi K, Kishida S, Tanaka K, Suganuma A, Sano Y, Sano H, Kanda T, Maeda N, Kira JI, Itoh A, Kato N, Tomimoto H, Kurane I, Lim CK, Mizusawa H, Saijo M. Sequential changes in the non-coding control region sequences of JC polyomaviruses from the cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Virol*, in press.

2. 学会発表

- 1) 中道一生, 井上直樹, 倉根一郎, 林 昌宏, 西條政幸. 進行性多巣性白質脳症が疑われた患者の脳脊髄液におけるヘルペスウイルスの出現プロファイルの解析. 第17回日本神経感染症学会学術集会, 京都, 10.19-20, 2012.
- 2) 田中 淳, 小杉雅史, 薬師寺祐介, 雪竹基弘,

- 中道一生, 西條政幸, 原 英夫. HAART療法及びmefloquine投与が有効であった後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者における進行性多巣性白質脳症 (HIV-PML) の一例. 第17回日本神経感染症学会学術集会, 京都, 10.19-20, 2012.
- 3) 田中こずえ, 中道一生, 大橋一輝, 津田浩昌, 西條政幸, 岸田修二. 造血幹細胞移植後に発症した進行性多巣性白質脳症2症例に対するメフロキンの使用経験. 第17回日本神経感染症学会学術集会, 京都, 10.19-20, 2012.
 - 4) 中道一生, 林 昌宏, 西條政幸. 進行性多巣性白質脳症患者の脳脊髄液中に検出されたJCポリオーマウイルスの経時的なゲノム変異パターンの解析. 第60回日本ウイルス学会学術集会, 大阪, 11.13-15, 2012.
 - 5) 山口(木下)一美, 中道一生, 伊藤(高山)睦代, 垣内五月, 林 昌宏, 倉根一郎, 西條政幸. LAMP法を用いたPML患者の脳脊髄液中のJCウイルスの検出および定量試験. 第60回日本ウイルス学会学術集会, 大阪, 11.13-15, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
 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 分担研究報告書

髄液 JCV-PCR 検査依頼時の調査用紙に基づいた PML の症状、画像、検査、 基礎疾患、薬剤誘発因子の検討（2）

研究分担者：三浦義治 がん・感染症センター都立駒込病院脳神経内科

研究要旨 2011年11月から2012年8月まで国立感染研究所へ髄液 JCV-PCR 検査依頼のあった7症例(髄液中 JCV-PCR 陽性例)に関して症状、画像、検査、基礎疾患、薬剤誘発因子を中心に検討した。男性3例、女性4例で、平均50.7歳で、症状と脳画像検査、基礎疾患や日和見感染と髄液中 JCV-PCR 陽性から PML と診断した。症状は7例中5例(71.3%)で意識認知障害、4例(57.1%)で片麻痺、3例(42.8%)で失語、2例(28.6%)で構音障害・深部腱反射亢進・振動・小脳症状を認めた。また、脳 MRI 上の病変は大脳白質が7例(100%)、小脳白質が3例(42.8%)、脳幹部が2例(28.6%)であり、またその分布は両側左右非対称性が7例(100%)であった。さらに大脳萎縮は2例(28.6%)であった。髄液検査では、髄液蛋白増加が5例(71.3%)、細胞増加が1例(14.3%)であった。基礎疾患としては AIDS 3例の他はシェーグレン症候群、SLE, チャーグストラウス症候群、原発性マクログロブリン血症であり、糖尿病合併例が1例、B型肝炎合併例が1例であった。日和見感染症では、サイトメガロウイルス合併が4例(57.1%)、真菌感染症合併が1例(14.3%)であった。誘発薬剤では、プレドニン使用3例、エンドキサン使用2例であった。昨年度の報告に比べて、女性にやや多く、年齢もやや若い傾向があった。症状では従来の報告同様に片麻痺、認知機能障害が多かった。また、画像も従来の報告同様に大脳白質両側性病変で左右非対称性を示す症例が多く、また昨年報告のように大脳萎縮を示す症例があった。また髄液異常を示した症例が本年も多かった。基礎疾患としては HIV 感染症3例、膠原病・結合織病3例と非 HIV-PML がやや多かった。また誘発薬剤では昨年の報告同様にステロイド使用症例とエンドキサン使用症例が重要であった。また日和見感染ではサイトメガロウイルス感染合併が目立った。

A. 研究目的

- 日本国内における最近の PML 発症者の特徴を明らかにする。
- 平成 23 年度報告では、最近の日本国内での PML 発症者の特徴は、症状では構音障害が目立ち、MRI 画像では大脳萎縮を呈した症例が多く、髄液異常を呈する頻度が高く、基礎疾患では HIV 関連性 PML が少ない傾向があった。
- そこで平成 24 年度もその特徴を引き続き検証した。

B. 研究方法

- 2011年11月から2012年8月まで国立感染研究所へ髄液 JCV - PCR 検査依頼のあった7症例(髄液中 JCV - PCR 陽性例)に関して症状、画像、検査、基礎疾患、薬剤誘発因

子を中心に検討した。

(倫理面への配慮)

匿名化された情報分析であり、カルテ番号と生年月日などの情報は含まず問題はない。

C. 研究結果

- 男性3例、女性4例で多く(女性57.1%,昨年度女性41.2%)、平均年齢50.7歳(昨年度55.9歳)、HIV陽性3例、HBV抗原陽性1例を含む7例で、症状と脳画像検査、基礎疾患や日和見感染と髄液中 JCV-PCR 陽性から PML と診断した(図1)。
- 症状は7例中5例(71.3%)で意識認知障害、4例(57.1%)で片麻痺、3例(42.8%)で失語、2例(28.6%)で構音障害・深部腱反射亢進・振動・小脳症状を認めた(図2)。

- 脳MRI上の病変は大脳白質が7例(100%)、小脳白質が3例(42.8%)、脳幹部が2例(28.6%)であり、またその分布は両側左右非対称性が7例(100%)であった。さらに大脳萎縮は2例(28.6%)であった(昨年度は29.4%)。
- 髄液検査では、髄液蛋白増加が5例(71.3%)、細胞増加が1例(14.3%)であった。(昨年度はそれぞれ52.9%と29.4%) (図3)
- 基礎疾患としてはAIDS 3例(42.9%,昨年度は23.5%) の他はシェーグレン症候群、SLE、チャーグストラウス症候群、原発性マクログロブリン血症であり、糖尿病合併例が1例、B型肝炎合併例が1例であった。
- 誘発薬剤では、プレドニン使用3例、シクロフォスファミド使用2例であった。

D. 考察

- 昨年度の報告に比べて、女性にやや多く、年齢もやや若い傾向があった。
- 症状では従来の報告同様に片麻痺、認知機能障害が多く、構音障害は本年は目立たなかった。
- 画像も従来の報告同様に大脳白質両側性病変で左右非対称性を示す症例が多く、また昨年報告のように大脳萎縮を示す症例があった。
- 髄液異常を示した症例が本年も多かった。
- 基礎疾患としては HIV 感染症 3 例、膠原病・結合織病 3 例と非 HIV-PML がやや多かった。
- 誘発薬剤では昨年の報告同様にステロイド使用症例とエンドキサン使用症例が重要であった。
- 日和見感染ではサイトメガロウイルス感染合併が目立った。

E. 結論

- 本年の日本国内での PML 発症者の特徴は、女性にやや多く、若年化し、MRI 画像では大脳萎縮を呈した症例があり、髄液異常を呈する頻度が高く、基礎疾患では非 HIV-PML がやや多い傾向があった。また日和見感染としてサイトメガロウイルス感染合併が特に重要であった。

[参考文献]

- 1) Tavazzi E, White MK, Khalili K. Progressive multifocal leukoencephalopathy: clinical and molecular aspects. *Rev Med Virol* 22:18-32, 2012.
- 2) Berger JR. The clinical features of PML. *Cleve Clin J Med* 78(Suppl 2):S8-12, 2011.
- 3) Kishida S. Progressive multifocal leukoencephalopathy-epidemiology, clinical pictures, diagnosis and therapy. *Brain Nerve* 59:125-137, 2007.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 三浦義治, 水澤英洋. 進行性多巣性白質脳症. *神経内科* 77:295-299, 2012.
- 2) Nakamichi K, Mizusawa H, Yamada M, Kishida S, Miura Y, Shimokawa T, Takasaki T, Lim CK, Kurane I, Saijo M. Characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy clarified through internet-assisted laboratory surveillance in Japan. *BMC Neurol* 12:121, 2012.

2. 学会発表

- 1) 三浦義治, 岸田修二, 田中こずえ, 津田浩昌, 西條政幸, 山田正仁, 水澤英洋. 髄液 J C ポリオーマウイルス (JCV) -PCR 検査依頼時調査票に基づく進行性多巣性白質脳症 (PML) の症状、画像、検査、基礎疾患、薬剤誘発因子の検討. 第 53 回日本神経学会学術大会, 東京, 5.23-25, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

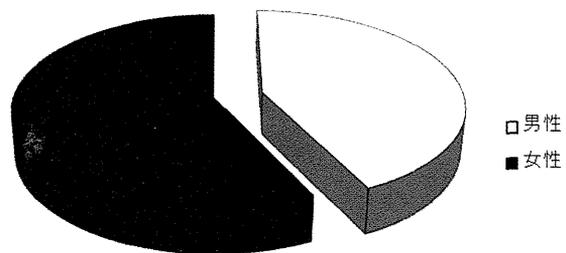


図1 本年集計した PML 患者の男女比率
女性が 57.1% を占めた

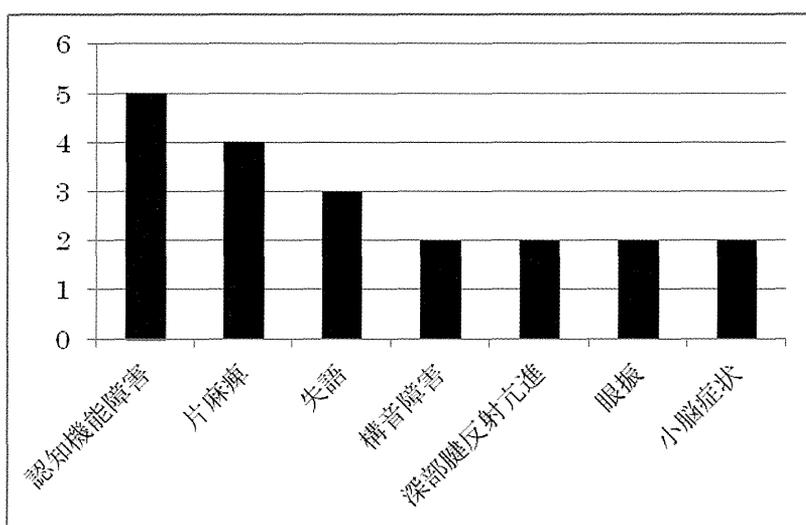


図2 臨床症状
認知機能障害、片麻痺、失語が多かった。

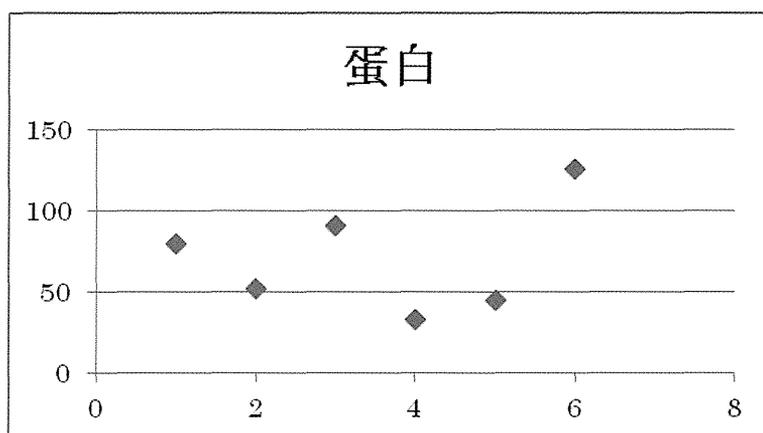


図3 髄液中蛋白濃度
5例で上昇を認めた

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
 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 分担研究報告書

進行性多巣性白質脳症（PML）診療，1年間の進歩 - Monoclonal antibody-associated PML への対応， 抗 JC ウイルス抗体の意義など -

研究分担者：雪竹基弘 佐賀大学医学部附属病院神経内科

研究要旨 2011年11月から2012年10月までに報告されたPMLの診断・治療に関する論文を中心に検索した。多発性硬化症（MS）とNatalizumab治療では詳細な報告が多くあり，病態の理解が深まっている。メフロキンのPML治療における評価はまだ定まっていないが，P糖蛋白質の遺伝子多型による反応性の違いの可能性を示唆する議論もあり，今後の展開に期待する。また，新たにBrentuximabによるmonoclonal antibody-associated PMLの報告があった。

診療ガイドライン作成では「進行性多巣性白質脳症（PML）診療ガイドライン2013」が完成し，公開した。

A. 研究目的

PMLは稀な疾患だが，HIV感染者の増加や免疫抑制剤などの汎用，移植医療の発達等により日常診療においても留意すべき疾患となってきた。特に生物学的製剤との関連はMS治療における副作用として関心が急速に高まっている。治療においてはメフロキン使用例の報告が今年も散見されるが，その効果，位置づけはまだ確定されていない。

本研究では，PMLの現在の診断・治療を把握し，より効率の良い治療法の検討/新規治療法への可能性を模索するため，この1年間に発表されたPMLの診療に関する論文をレビューした。本年は其中でNatalizumab治療におけるMSのPML発症のリスクファクターや治療指針，メフロキンとP糖蛋白質の遺伝子多型，新規monoclonal antibody-associated PMLなどを中心に報告する。

また，本研究を通じて診療ガイドライン更新を行っており，「進行性多巣性白質脳症（PML）診療ガイドライン2013」が完成し，公開した。

B. 研究方法

主にPubMedを利用して，2011年10月から2012年10月に報告されたPMLの診断および治療に関する論文を検索した。

（倫理面への配慮）

文献検索とそのレビューが主体であり，引用論文はすべて執筆者，雑誌名などを提示しており倫理面の問題はないと考える。

C. 研究結果

MSにおけるNatalizumab使用に関してはClinical study（AFFIRM, SENTINEL およびGLANCE等）と市販後のデータなどからNatalizumab投与のMS患者におけるPMLの特徴が多数例の検討で示されている¹⁾。2012年2月末までのNatalizumab投与を投与されたMS患者99,571症例のうち，PMLは212名発症しており，その頻度は2.1/1000人とされている。そのうち46名が死亡しており，死亡率は22%であった。PML発症のリスクは2年以上のNatalizumab投与（図1）のほか，Natalizumab投与前の免疫抑制剤投与と抗JCウイルス抗体陽性がPML発症リスクを増す要素とされている（図2）。

このようなデータを踏まえ，欧米ではMS再発予防の治療戦略が提唱されている²⁾。抗JCウイルス抗体が陽性の場合，Natalizumab投与を避けるものである（図3）。

メフロキンに関しては，24例のランダム化されたPML臨床試験（HIV-PML21例）において髄液内のJCV DNA減少効果は認められなかった

3,4). ただし効果を認めた症例報告も本年度も報告がある. メフロキンの効果に関しては薬物動態の人種差が存在する可能性が議論されている^{5,6)}. たとえば, P 糖蛋白質は腫瘍治療の面で多剤耐性遺伝 (MDR-1) の産物として知られており, 細胞膜に存在し, 薬剤や細胞毒性を有する化合物などの細胞外排出を促進することが分かっている. その polymorphism の一つである C1236C>T 変異は P 糖蛋白質の機能や発現を抑制するとされており, その変異はアジア人に多い⁷⁾ (図 4). このことは, メフロキンが日本人を含むアジア人において, 中枢神経に到達しやすい可能性を示唆している. PML 治療におけるメフロキンは日本人においては欧米より効果がある可能性を示すデータである.

新規の monoclonal antibody-associated PML として, Brentuximab による PML の症例報告が 2 例あった^{8,9)}. Brentuximab vedotin は抗 CD30 モノクローナル抗体と微小管障害剤モノメチルアウリスタチン E を酵素切断可能なリンカーで結合させた抗体-薬物複合体である. 欧米での適応疾患は再発/難治性 CD30 陽性ホジキンリンパ腫と再発/難治性の全身性未分化大細胞型リンパ腫の成人患者である. 2 症例ともにホジキンリンパ腫を原疾患とし, 髄液 PCR で JC ウイルス DNA 陽性であった. 積極的治療は行われず 2 例ともに死亡している (図 5).

また, 診療ガイドライン作成では「進行性多巣性白質脳症 (PML) 診療ガイドライン 2013」が完成し, 公開した¹⁰⁾. メフロキンを積極的に使用する PML 治療アルゴリズムを提唱しており, 本邦の PML におけるメフロキンの効果を検討できるように配慮した形式としている. また, PML の診断基準も 2013 版として刷新した.

D. 考察

Natalizumab による MS 患者の PML は発症のリスクファクターの解析などが進んでおり, 日本への導入の際には留意すべきエビデンスである. また, 抗 JC ウイルス抗体は本邦においてはコマーシャルベースでの測定はされておらず, Natalizumab 導入の際には整備されることが必須であると思われる.

メフロキンの評価は海外での HIV-PML では有意な治療結果は出ていないが, 非 HIV-PML

や薬物動態の人種差などの問題もあり, まだ一定の見解は出ていないと考える.

新たに Brentuximab による monoclonal antibody-associated PML の報告があった. Brentuximab の適応疾患は特殊であるが, 新たな monoclonal antibody-associated PML であり, 今後も生物学的製剤の副作用として注目していく必要がある. PML の基礎疾患は多様化してきており本疾患は稀な疾患ではあるが神経内科医や AIDS 治療を行う医師のみでなく, 腫瘍内科や膠原病内科等の医師も留意すべき疾患である.

「進行性多巣性白質脳症 (PML) 診療ガイドライン 2013」が PML 診療の一助となり, 一般の医師にも PML の認識が深まることが期待される.

E. 結論

Natalizumab による PML はその特徴・治療指針など対応が進んできている. メフロキンの評価は, アメリカの HIV-PML を中心とした治験ではウイルス量の低下は認められなかったとする報告があるが, 非 HIV-PML への効果や, 人種差などの遺伝子学的な差異など検討課題があり, まだ一定の見解は出ていないと考える. Monoclonal antibody-associated PML を含め, 基礎疾患の多様化は注目していく事象であり, 「進行性多巣性白質脳症 (PML) 診療ガイドライン 2013」が本疾患の認識の一助となることが期待される.

[参考文献]

- 1) Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 366:1870-1880, 2012.
- 2) Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 366:339-347, 2012.
- 3) Friedman R. News from the AAN Annual Meeting: malaria drug fails to fulfill promise in PML. *Neurology Today* 11:8, 2011.
- 4) Study to Explore the Effect of Mefloquine in Subjects With Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML). Clinical Trials. gov Web site.

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00746941?term=mefloquine&rank=3>.2011

5) Nevin RL. Pharmacokinetic considerations in the repositioning of mefloquine for treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin neurol neurosurg* 114:1204-1205, 2012.

6) Nevin RL. Neuropharmacokinetic heterogeneity of mefloquine in the treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Intern Med* 51:2257, 2012.

7) Kerb R, Fux R, Mörike K, et al. Pharmacogenetics of antimalarial drugs: effect on metabolism and transport. *Lancet Infect Dis* 9:760-774, 2009.

8) Wagner-Johnston ND, Bartlett NL, Cashen A, Berger JR. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin. *Leuk lymphoma* 53:2283-2286, 2012.

9) Jalan P, Mahajan A, Pandav V, Bekker S, Koirala J. Brentuximab associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin neurol neurosurg* 114:1335-1337, 2012.

10) 進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML) 診療ガイドライン 2013.

<http://prion.umin.jp/file/PML2013.pdf>

F. 健康危険情報

特になし.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 田中 淳, 小杉雅史, 薬師寺祐介, 雪竹基弘, 原 英夫, 中道一生, 西條政幸. HAART 療法及び mefloquine 投与が有効であった後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者における進行性多巣性白質脳症 (HIV-PML) の一例. 第 17 回日本神経感染症学会総会学術集会, 京都, 10.19-20, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

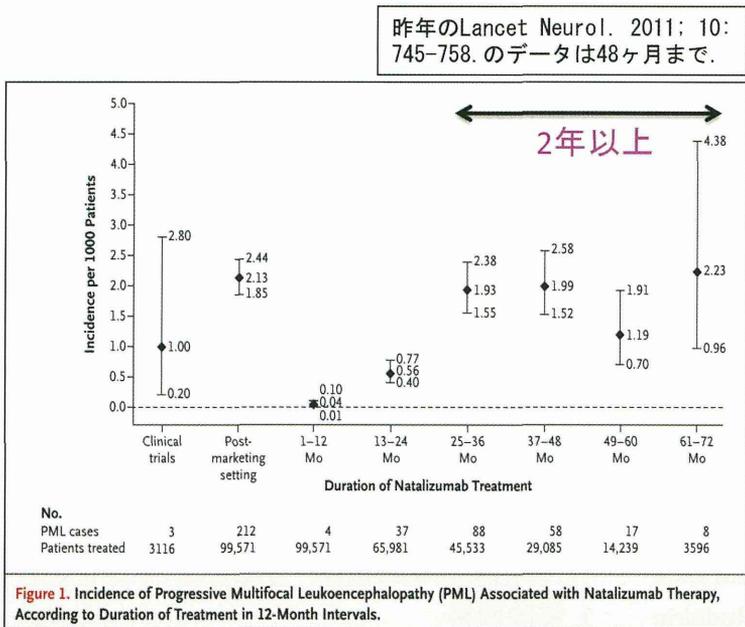
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1：多発性硬化症におけるNatalizumab治療-1



2012年2月末までに99,571人のMS患者にNatalizumabは投与されている。

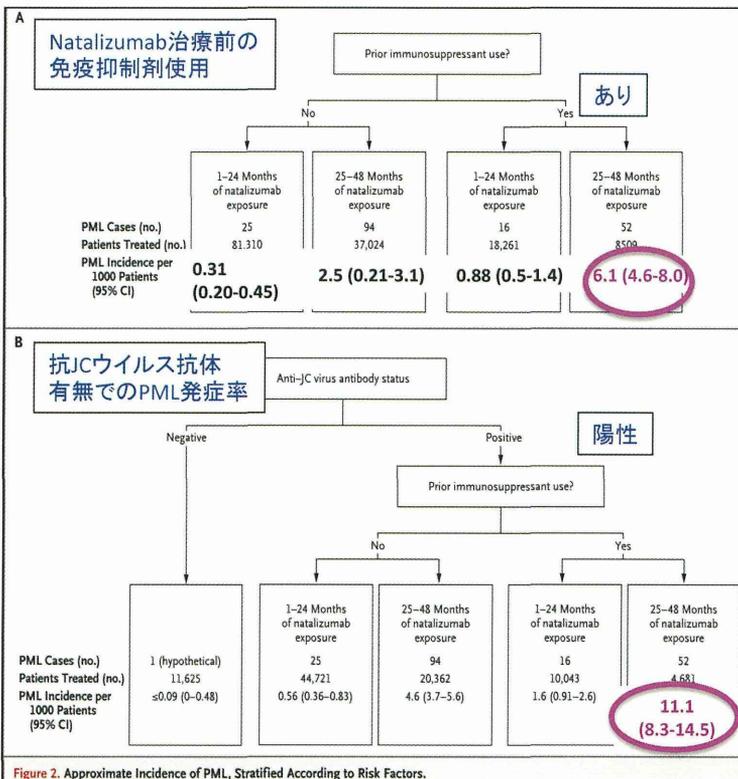
212名のPMLが確認されておりその発症リスクは2.129/1000人。そのうち46名が死亡、死亡率は22%。

PML発症は2年以上の長期投与でその発症率は上がる。

Figure 1. Incidence of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) Associated with Natalizumab Therapy, According to Duration of Treatment in 12-Month Intervals.

N Engl J Med. 2012; 366: 1870-1880.

図2：多発性硬化症におけるNatalizumab治療-2



Natalizumab導入前の免疫抑制剤有無によるPML発症リスクの変化 (n=187)

免疫抑制剤なし

Natalizumab治療 1-24ヶ月: 0.31/1000人。
Natalizumab治療 25-48ヶ月: 2.5/1000人。
(2011年報告は1.37)

免疫抑制剤あり

Natalizumab治療 1-24ヶ月: 0.88/1000人。
Natalizumab治療 25-48ヶ月: 6.1/1000人。
(2011年報告は4.30)

抗JCウイルス抗体有無でのPML発症率 (n=187)

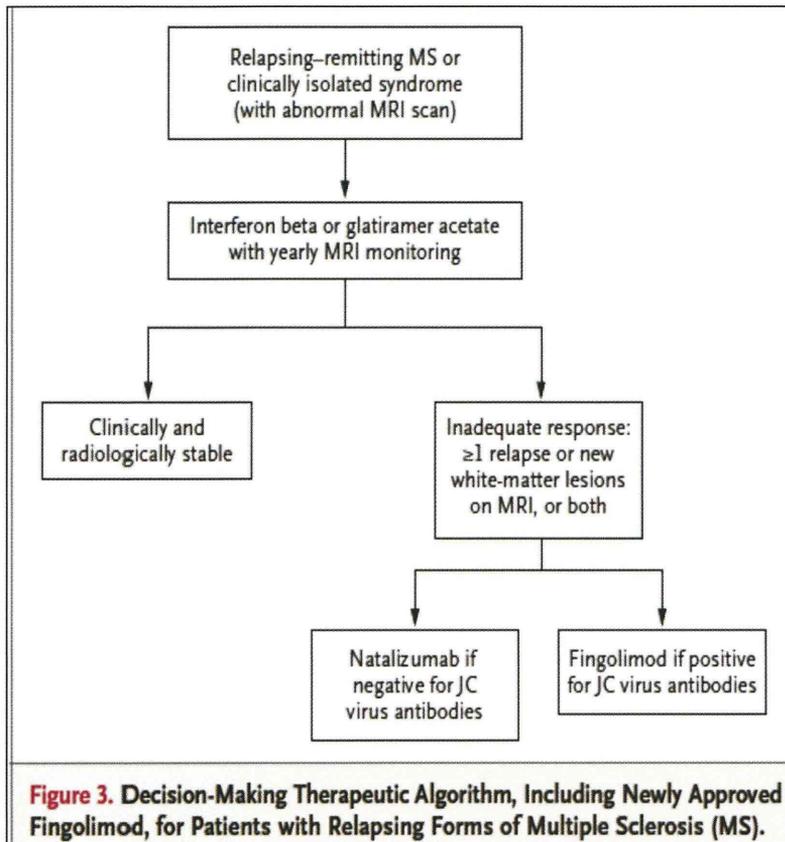
抗JCウイルス抗体陽性

↓
Natalizumab導入前の免疫抑制剤使用
↓
24週以上のNatalizumab治療
↓
PML発症リスク: 11.1/1000 pt.

Figure 2. Approximate Incidence of PML, Stratified According to Risk Factors.

N Engl J Med. 2012; 366: 1870-1880.

図3：抗JCV抗体を組み込んだ多発性硬化症治療戦略



N Engl J Med 2012; 366:339-47.

多発性硬化症もしくはCISに対して

↓

IFN-βもしくはglatiramer acetateを投与し年1回のMRI

↓

年1回以上の臨床的再発 and/or 新規MRI病変

↓

抗JC virus抗体測定
陽性ならFingolimod
陰性ならNatalizumab

図4：P糖蛋白質のpolymorphism

Polymorphism	Phenotype	Phenotype frequency in African people (%)	Phenotype frequency in Asian people (%)	Phenotype frequency in white people (%)	
Efflux transporters					
ABCB1 (MDR1)					
Liver, intestine, kidney, brain	c.1236C>T	Reduced function or expression	21	69	46
	c.2677G>T/A (p.Ala893Ser)	Higher digoxin concentration	<1-3/0*	45/7	46/2
	c.3435C>T	Higher digoxin concentration	10-16*	40	56
ABCG2 (BCRP1)					
Liver, intestine, brain	c.34G>A (p.Val12Met)	Controversial data	4-6	15-17	2-10
	c.421C>A (p.Gln141Lys)	Reduced expression or function	1-5	26-35	9-12

Lanset infect Dis 2009; 9: 760-774.

P糖蛋白質の機能や発現を抑制するpolymorphismがアジア人に多い。



メフロキンが中枢に到達しやすい可能性(?)

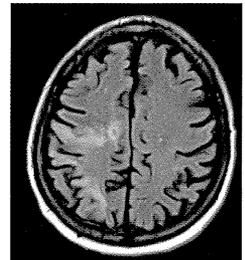
図5 : Brentuximab関連PML

Brentuximab associated progressive multifocal leukoencephalopathy

Pankaj Jalan^{a,*}, Aman Mahajan^b, Vijay Pandav^a, Simon Bekker^c, Janak Koirala^d

Clin Neurol Neurosurg. 2012; 114: 1335-1337.

48歳男性, 非HIV-PML(ホジキンリンパ腫)
 Brentuximab 2サイクル投与(3週おき1回投与×2)
 精神症状, 左片麻痺, 構音障害で発症.
 髄液: PCRでJCウイルスDNA陽性
 治療を望まれず死亡.



Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin

Nina D. Wagner-Johnston¹, Nancy L. Bartlett¹, Amanda Cashen¹ & Joseph R. Berger²

Leuk Lymphoma. 2012; 53: 2283-2286.

47歳男性, 非HIV-PML(ホジキンリンパ腫)
 Brentuximab 3サイクル投与(3週おき1回投与×3)
 左片麻痺, 構音障害で発症.
 髄液: PCRでJCウイルスDNA陽性
 治療を望まれず死亡.

