

日時：2013 年 2 月 7 日（木）13:00～13:45

場所：東京ガーデンパレス

参加者(敬称略)：浜口毅、山田正仁、三條伸夫、佐藤克也、原田雅史（司会）

議事

1. 前回議事録の確認

前回の議事録について、1.5T 及び 3TMRI の前向き研究の内容と、サーベイランス症例画像の活用及び DWI の経時変化の評価について検討を行ったことを確認した。

2. サーベイランス症例画像の活用について

1) 診断能に関する読影実験

サーベイランスにおいて CJD 症例及び非 CJD 症例と判定された画像について検討：プロトコル作成を今後進める。その内容として下記のような案が検討された。

2 群計 100 症例程度を目標

読影内容の検討

部位別(基底核、視床、大脳外側皮質、大脳内側皮質、海馬、小脳)

パターン分類(基底核・視床前方型、後方型、大脳皮質型、特殊型)

グレード分類(1 やや高信号、2 明瞭な高信号、3 強い高信号)

白質病変(FLAIR で評価)

CJD 診断確信度(連続確信度法)

主解析内容

画像における読影精度の検討と読影者間の一致性の検討

画像と髄液検査との診断精度の比較

副次解析内容

CJD 症例における部位別、パターン別分類と遺伝子や髄液検査との関連性について、CJD 症例の予後と画像所見との関連性について、非 CJD 症例における画像所見の特徴について、等

2) データベース化と自動診断プログラム作成の可能性について

CJD 症例の DWI データをデータベース化し、典型症例について特徴量を抽出することにより、統計処理による自動診断プログラムの可能性を検討する。統計処理の手法としては、ニューラルネットワークやサポートベクターマシン等の非線形多変量解析法を検討する。このプログラム作成には、画像解析の専門家の協力が不可欠と考えられる。

この研究においては合同画像委員会として新たに倫理委員会を通せば実行可能と考えられた。

3) サーベイランスで収集された画像には複数回施行されているものがあり、定量解析の開発に利用できる可能性がある。この研究においては、プリオン遅発班の佐々木委員の開発状況に合わせて、倫理申請を行って認可されれば、解析のサンプルとして利用可能と考えられた。

以上

文責 徳島大学 原田雅史

[V] PML 診療ガイドライン 2013

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

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

研究代表者 山 田 正 仁

発行にあたって

このたび、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では、『進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy: PML）診療ガイドライン 2013』を発行する運びとなりました。本研究班は、プリオン病、PML、亜急性硬化性全脳炎の3疾患を調査研究し、それらを克服することを使命としております。研究班は、疾患の原因・機序の解明や根本的な治療法の開発をめざす先端的研究と共に、本症に関する診療水準の向上を通じて社会に貢献することを求められており、その中の1つに最新の診療ガイドラインの作成と提供があります。本ガイドラインはPMLを専門としない一般医師向けにガイドラインを提供し、本症に関する診療水準の向上をはかることを目的としております。

本ガイドラインは本研究班のPML分科会によって執筆され、研究班全体による討議を経て発行されたものです。特に雪竹基弘先生（佐賀大学）には、執筆の中心になって原案作成や改訂作業にあたっていただきました。関係各位のご尽力に心より感謝いたします。

PMLの診療ガイドラインにつきましては、2006年に作成された診療ガイドラインが研究班ホームページ上に掲載されておりましたが、このガイドライン2013では内容が大きく改訂されました。近年、HIV感染者の漸増、血液疾患、自己免疫疾患、それらに対する強力な治療薬の使用に伴いPMLの発症が増加していること、新しい治療法の有効性が期待されていることなど、新しい情報を取り入れております。本症は頻度が低いためエビデンスレベルの高い治療研究に乏しいという問題がありますが、新ガイドラインでは治療の推奨グレードを、根拠となる研究のエビデンスと共に示しています。また、本研究班によるサーベイランスを通じた脳脊髄液ウイルス検査の依頼方法やメフロキン臨床試験の案内など、診療を支援する実的な情報も掲載しております。

本ガイドラインは一般的な考え方の一例を示すものであり、実際の診療では、患者さん毎の病状や背景の違い、医師の経験、施設の特性ほかの要素が十分考慮されるべきであり、このガイドラインは個々の臨床家の診療にあたっての裁量権を規制するものではないことはいうまでもありません。

本ガイドラインは本研究班が発行する小冊子として、また研究班ホームページ（<http://prion.umin.jp/index.html>）上に公表されます。本ガイドラインを第一線で臨床に携わる諸先生方のご診療にお役立ていただければ誠に幸いに存じます。

2013年1月

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
研究代表者 山田正仁（金沢大学）

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 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学（神経内科学）
金子 清俊 東京医科大学神経生理学講座
八谷 如美 東京医科大学神経生理学講座
作道 章一 琉球大学医学部保健学科生体代謝学
坂口 末廣 徳島大学疾患酵素学研究センター神経変性疾患研究部門
毛利 資郎 独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所
プリオン病研究センター
横山 隆 独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所
プリオン病研究センター
竹内 敦子 東北大学大学院医学系研究科病態神経学講座
堂浦 克美 東北大学大学院医学系研究科神経化学分野
大橋祐美子 独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター
桑田 一夫 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報学専攻
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
長谷部理絵 北海道大学大学院獣医学研究科獣医衛生学教室
佐々木真理 岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場 MRI 診断・病態研究部門
齊藤 延人 東京大学脳神経外科
岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所
高尾 昌樹 東京都健康長寿医療センター研究所
坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科学教室
桶本 優子 国立感染症研究所細胞化学部
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
市山 高志 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野
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
堀田 博 神戸大学大学院医学研究科微生物学分野
柳 雄介 九州大学大学院医学研究院ウイルス学
野村 恵子 熊本大学医学部附属病院発達小児科
岡 明 杏林大学医学部小児科
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
愛波 秀男 静岡県立こども病院地域医療連携室 兼 神経科
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
多田 有希 国立感染症研究所感染症情報センター

[PML 分科会]

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
西條 政幸 国立感染症研究所ウイルス第一係
三浦 義治 東京都立駒込病院脳神経内科
宍戸-原 由紀子 杏林大学医学部病理学教室
長嶋 和郎 北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野
雪竹 基弘 佐賀大学医学部内科（神経内科）
奴久妻聡一 神戸市環境保健研究所微生物部

PML 診療ガイドライン 2013 作成担当者一覧

作成代表者 雪竹 基弘 佐賀大学医学部内科（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
西條 政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部
岸田 修二 東京都立駒込病院脳神経内科
三浦 義治 東京都立駒込病院脳神経内科
宍戸-原 由紀子 杏林大学医学部病理学教室
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微生物部
水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学（神経内科学）
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）

目 次

発行にあたって	<i>i</i>
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>ii</i>
PML 診療ガイドライン 2013 作成担当者一覧	<i>iii</i>
I. ガイドライン作成の目的・方法	1
II. 概 説	3
III. 症状・検査・診断	6
IV. 治 療	9
V. 研究班による診断・治療の支援	12
VI. 文 献	15

I. ガイドライン作成の目的・方法

1. 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、生物学的製剤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）作用あることが示され、PML 治療への応用が期待されている。

こうした変化を背景に、PML 診療を専門としない一般医師を対象に、診療ガイドラインを提供することを目的にガイドライン 2013 を作成した。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. 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 (ii ページ) 及び PML 診療ガイドライン 2013 作成担当者 (iii ページ) 参照]。

3. 本ガイドラインに使用するエビデンスレベルおよび推奨グレード

PML は非常に頻度が低い疾患でありランダム化比較試験（randomized controlled trial: RCT）は困難なため、エビデンスレベルの高い研究や推奨グレードの高い治療法は少ない。しかし、診療ガイドラインとしては、それらを示すことが必要であり、本ガイドラインでは、「IV. 治療」の項において、エビデンスレベルを Agency for Health Care Policy and Research（AHCPR）の基準で割り振り（表 1）、推奨レベルを Minds 推奨グレード（表 2）に従って提示した。

表 1 エビデンスレベルの分類（質の高いもの順）

エビデンスレベル	内 容
I	システマティック・レビュー／RCT のメタアナリシス
II	1 つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IVa	分析疫学的研究（コホート研究）
IVb	分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）
V	記述的研究（症例報告やケース・シリーズ）
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

表2 Minds 推奨グレード分類

推奨グレード	内 容
A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
B	科学的根拠があり、行うよう勧められる
C1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる
C2	科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

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

本研究事業を所管する厚生労働省健康局疾病対策課に確認の上、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。

II. 概 説

1. 概 要

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) はポリオーマウイルス属二重鎖環状 DNA ウイルスである JC ウイルス (JC virus: JCV) が脳のオリゴデンドロサイトに感染し、多巣性の脱髄病変を呈する感染性中枢神経脱髄疾患である^{1, 2}。大脳白質が病変の主座であるが、小脳や脳幹といったテント下病変も来しうる。本邦での発症頻度は人口 1000 万人に約 0.9 人である。細胞性免疫が低下した人に主に発症するため、基礎疾患は欧米ではヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染症が約 85% を占めるが、本邦では 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。また近年、生物学的製剤による治療中に PML (モノクローナル抗体関連 PML) が発生している。臨床症候は多彩だが、発症すると大多数が進行性経過・致死的転帰をとる。根治に至る治療法は確立していない。また、治療介入後に臨床症状 (および画像所見) の増悪をみることもあり、免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) と呼ばれる。

2. 疫 学

日本における PML の発症頻度は、本研究班の調査では人口 1000 万人に約 0.9 人である。その頻度は基礎疾患によって異なり、HIV 感染者では 1~3/1000 人³、ナタリズマブ治療時の多発性硬化症患者では 2.1/1000 人程度とされる⁴。1999~2003 年の本邦における疫学調査では definite PML 20 例、probable PML 18 例、possible PML 14 例の計 52 例の患者が確認された⁵。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 (表 3)。国立感染症研究所からの最近の報告では脳脊髄液中 JCV 遺伝子検査陽性者は 2007 年 4 月~2011 年 10 月の期間で 58 例であった (図 1)⁶⁻⁹。

表 3 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1 被験者と脳脊髄液 JCV 陽性者

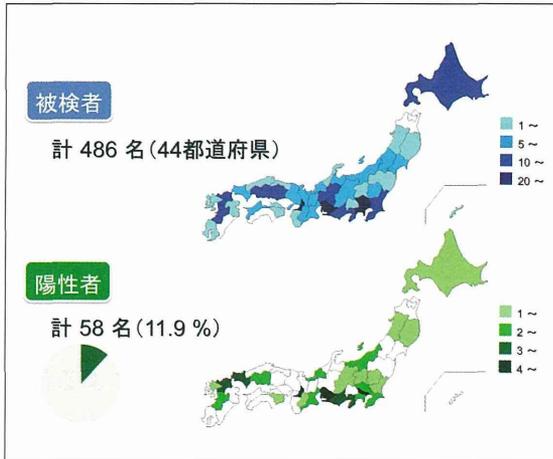
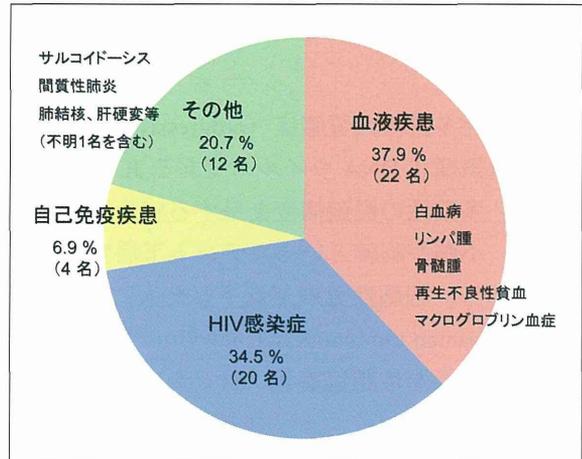


図2 脳脊髄液 JCV 陽性者 (58名の基礎疾患)



前述の1999～2003年疫学調査(表3)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・固形癌・肝障害が各1例、なし/不明が6例であった⁵。最近の調査でもHIV感染症と血液系悪性腫瘍疾患患者が多いという特徴は変わらず、HIV感染症と血液系悪性腫瘍疾患患者が72%を占めた(図2)。欧米ではPMLの基礎疾患の多くをHIV感染症が占める(約85%)が¹⁰、本邦ではその基礎疾患は多岐にわたる。稀に基礎疾患のないPMLの症例報告もある。PML発症数はAIDS患者の増加に伴い増加することが考えられる。しかもHAART (highly active anti-retroviral therapy) 療法が導入されてもPML発症率に変化がないことも示されており、本邦のHIV-PMLは増加することが危惧される¹¹。

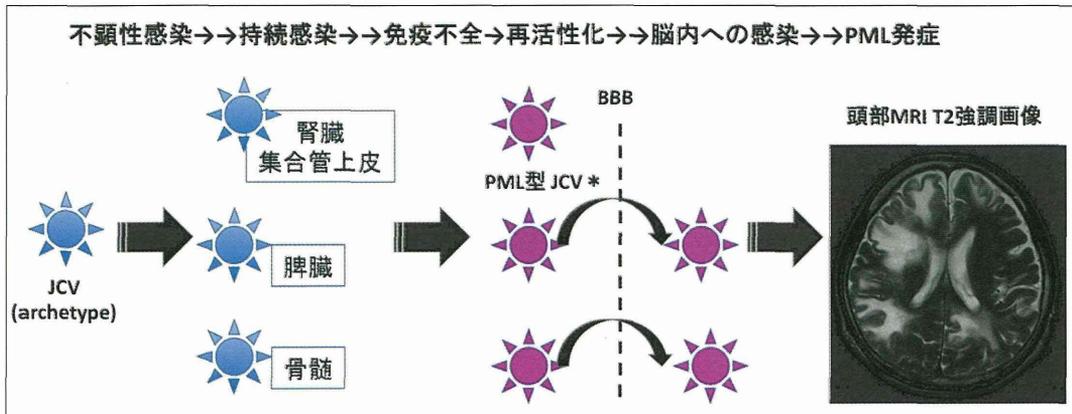
また近年、生物学的製剤の副作用としてのPML発症が知られている。これまでにPML発症を誘導するリスクが高まると報告されている生物学的製剤は、ナタリズマブ、リツキシマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、バシリキシマブ、ダクリズマブ、エファリズマブ、アレムツマブ、およびムロモナブ-CD3などである^{12,13}。特にナタリズマブとリツキシマブは多発性硬化症患者における再発予防として使用する際の副作用として注目されている。これらの生物学的製剤によるPMLはモノクローナル抗体関連PMLとしてその特徴が論じられている^{14,15}。モノクローナル抗体関連PMLは新しい背景/基礎疾患を有した患者群の発生を意味している。

3. 発症機序

JCVに対する抗体は日本人では健常者の70%以上に認められ、抗体保有率は年齢の増加に伴い高まる。JCVはヒトに広く感染しているウイルスと考えられる。感染は通常、小児期に上気道および経口感染で、リンパ球を介して腎臓・脾臓・骨髄などに広がり潜伏感染する。尿からはJCV遺伝子DNAが検出される(原型: archetype)。

PML発症の機序は完全に解明はされていないが、潜伏しているJCVが細胞性免疫の低下により再活性化され、血液脳関門を超え中枢神経内へ進入すると考えられている。次いでオリゴデンドロサイトに感染してJCVが増殖し、神経障害をきたす。PML患者の中枢神経組織で認められるJCVは調節領域に再編成が認められ、PML型JCV(PML type)と呼ばれる。PML型JCVが中枢神経へ移行するのか、中枢神経内に持続感染していたarchetypeがPML型JCVに変化するかなどは不明である(図3)^{16,17}。

図3 PMLの発生機序



* : PML 型 JCV が中枢神経へ移行するのか, 中枢神経内に持続感染していた archetype が PML 型 JCV に変化する
かはいまだ不明.

Ⅲ. 症状・検査・診断

1. 臨床症状

進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy: PML）の臨床症状は病名である「多巣性」を反映して多彩である。よく見られる初発症状は片麻痺・四肢麻痺・認知機能障害・失語・視覚異常などである。その後、初発症状の増悪とともに四肢麻痺・構音障害・嚥下障害・不随意運動・脳神経麻痺・失語などが加わり、失外套状態に至る^{18,19}。また、後述のように治療に伴う免疫再構築により中枢神経内の JC ウイルス（JC virus: JCV）排除の免疫反応が起こり、治療介入後に臨床症状（および画像所見）の増悪をみることがある〔免疫再構築症候群（immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS）〕。本邦における PML の初発症状および経過中にみられる神経症候を表 4、表 5 に記した。

表 4 PML の初発症状

初発症状	非 HIV-PML (n=18)	HIV-PML (n=11)	n (%)
片麻痺/四肢麻痺	10	7	17 (59)
認知機能障害	5	7	12 (41)
失語症	3	4	7 (24)
視力障害	3	4	7 (24)
脳神経麻痺	3	2	5 (17)
小脳症状	5	0	5 (17)
感覚障害	3	0	3 (10)
不随意運動	1	2	3 (10)
頭痛	1	2	3 (10)
痙攣	0	1	1 (3)

表 5 PML の経過中にみられる神経症候

神経症候	非 HIV-PML (n=18)	HIV-PML (n=11)	n (%)
片麻痺/四肢麻痺	16	9	25 (86)
路症状	15 錐体	8	23 (79)
認知機能障害	15	7	22 (76)
嚥下障害	14	7	21 (72)
構音障害	13	7	20 (69)
深部反射亢進	12	7	19 (66)
失語症	11	7	18 (62)
無動・無言	14	3	17 (59)
脳神経麻痺	12	3	15 (52)
膀胱直腸障害	9	5	14 (48)
感覚障害	7	4	11 (38)
視力障害	5	6	11 (38)
小脳症状	8	2	10 (34)
不随意運動	3	3	6 (21)
痙攣	1	3	4 (14)
パーキンソニズム	2	1	3 (10)
頭痛	2	1	3 (10)

2. 検査所見（脳脊髄液、画像など）

一般生化学検査では炎症反応などはみられない。血清の抗 JCV 抗体は健常者の 70%以上に認められるため、PML の診断には寄与しない。ただし、多発性硬化症患者におけるナタリズマブによるモノクローナル抗体関連 PML においては、血清の抗 JCV 抗体陽性が発症のリスク判断になる可能性が示されている⁴。髄液においても通常は異常所見を認めない。時に軽度の髄液細胞増多/タンパク上昇がみられる。

髄液の JCV DNA 遺伝子検査は PML の診断における強力なツールである^{20,21}。その感度は約 80%、特異度は約 99%とされている。本邦では国立感染症研究所ウイルス第一部が定量的リアルタイム PCR (polymerase chain reaction) 検査系を確立し、検査依頼に対応している。ホームページ (<http://www0.nih.go.jp/vir1/NVL/Virus1/NVL3%20HP/index11.html>) から依頼方法などの問い合わせが可能である (図 4)。

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 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²²。拡散強調画像では、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。そのため拡散強調画像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(図 5)。通常、浮腫/mass effect は伴わず、増強効果を呈することもきわめて少ないが、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。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、左右非対称であることが多い。

図 4 髄液 JCV-DNA 遺伝子検査の流れ

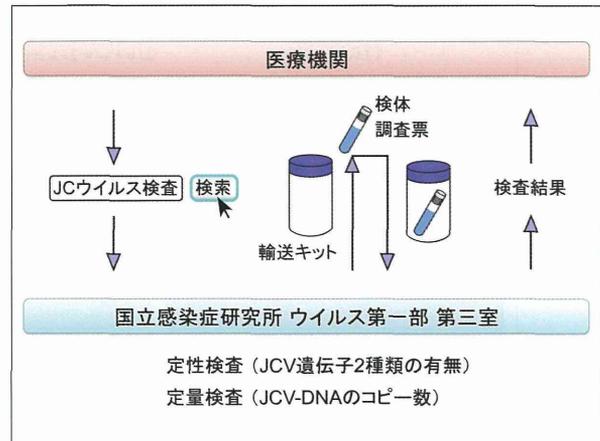
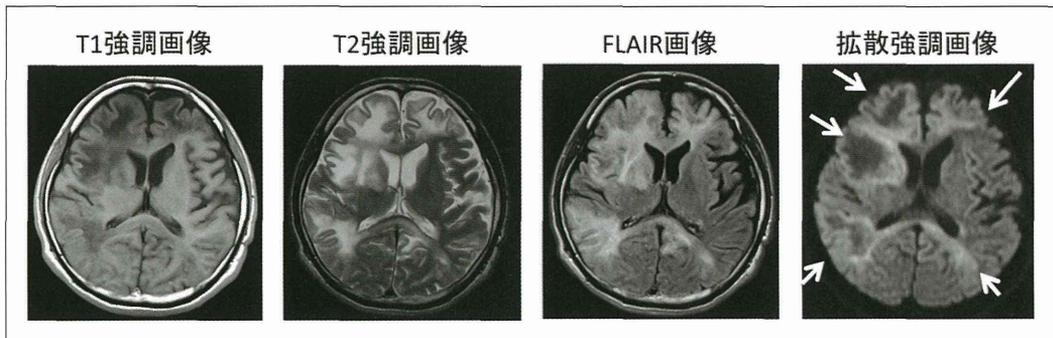


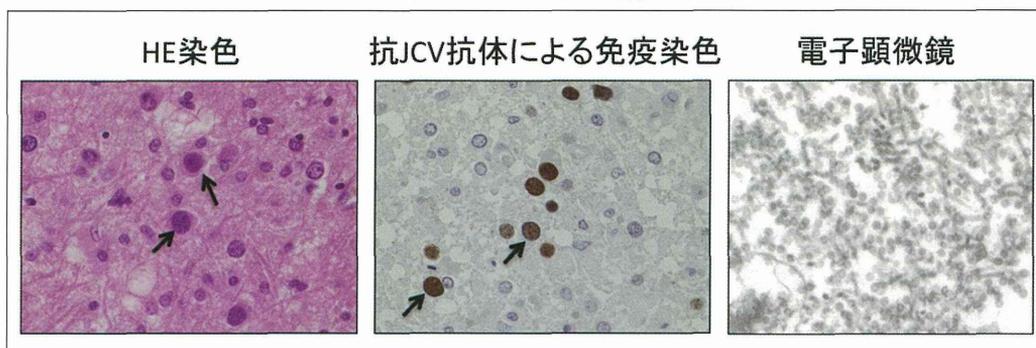
図 5 PML の頭部 MRI (38 歳男性)



3. 病理所見 (図 6)

肉眼所見では、皮髄境界から皮質下白質に大小様々な脱髄斑が多数 (多巣性)、互いに癒合している (進行性) ことが多く、進行性多巣性白質脳症の病名の由来となった。しかし近年では、基礎疾患やその治療法の多様化、臨床病期の長期化などにともない、画像所見と同様、脱髄病巣の広がり方にも多様性が見られる。組織学的に、HE 染色で、オリゴデンドロサイトの著明に腫大した核に顆粒状ないしびまん性の好塩基性物質の存在が認められ、病理診断の指標となる。その他、反応性のアストロサイトやマクロファージ等も出現する。抗 JCV 抗体 (通常、ウイルスの外殻蛋白 Vp1 に対する抗体) を用いた免疫組織化学では、腫大した核全体に陽性所見が見られる。電子顕微鏡では、JCV は球状および線維状の形態を示し、核膜直下にクラスター形成をしていることが多い。球状および線維状のウイルスの形態は、"spaghetti and meatball"様と称されることもある¹⁹。

図 6 PML の病理所見



4. 診断

確定診断は病理所見と電顕および免疫組織学的な JCV の証明であるが、髄液の JCV DNA 遺伝子検査は PML 診断に高い特異性を示す。「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）を表 6 に示す。

臨床症候や頭部画像所見から PML が疑われ、脳脊髄液の JCV 検出が再検しても陰性の場合、脳生検を考慮する。白質脳症を来す他疾患（悪性リンパ腫、多発性硬化症、HIV 脳症など）を鑑別除外する。

表 6 進行性多巣性白質脳症（PML）の診断基準

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，2013

Definite PML：下記基準項目の 5 を満たす。

Probable PML：下記基準項目の 1, 2, 3 および 4 を満たす。

Possible PML：下記基準項目の 1, 2 および 3 を満たす。

1. 成人発症の亜急性進行性の脳症(1)
2. 脳 MRI で、白質に脳浮腫を伴わない大小不同、融合性の病変が散在(2)
3. 白質脳症をきたす他疾患を臨床的に除外できる(3)
4. 脳脊髄液から PCR で JCV DNA が検出(4)
5. 剖検または生検で脳に特徴的病理所見(5)と JCV 感染(6)を証明

注

- (1) 免疫不全（AIDS、抗癌剤・免疫抑制剤投与など）の患者や生物学的製剤（ナタリズマブ、リツキシマブ等）を使用中の患者に後発し、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。
- (2) 病巣の検出には 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、まれに病巣辺縁に弱く認めることもある。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 脱髄巣、腫大核に封入体を有するグリア細胞の存在、アストログリアの反応、マクrofageージ・ミクログリアの出現。
- (6) JCV DNA, mRNA, 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。

PCR: polymerase chain reaction

IV. 治療

【推奨文】

1. ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) を基礎疾患とする進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) (HIV-PML)
 - ・ HIV-PML では HAART (highly active anti-retroviral therapy) 療法が推奨される (グレード A)。
 - ・ 抗ウイルス薬の追加投与は推奨されない (グレードなし)。
 - ・ メフロキン*の追加投与は考慮しても良いが、十分な科学的根拠はない (グレードなし)。
2. 非 HIV-PML
 - 2-1. モノクローナル抗体関連 PML
 - ・ 原因となった生物学的製剤を中止する。
 - ・ 血漿交換による生物学的製剤の排除が推奨される* (グレード C1)。
 - ・ 多発性硬化症患者におけるナタリズマブによる PML では、単純血漿交換とともにミルタザピン*投与も考慮してもよい (グレード C1)。
 - ・ メフロキン*と血漿交換*との併用は考慮してもよい (グレード C1)。
 - 2-2. その他の非 HIV-PML
 - ・ 原因薬剤の中止や減量を第一に行う (グレード B)。
 - ・ HIV 以外の血液系悪性腫瘍を原疾患とする PML では誘因薬剤の中止とともにシタラビン*の投与を考慮してもよい (グレード C1)。
 - ・ 誘因薬剤の中止とともにメフロキン投与*を考慮してもよい (グレード C1)。
3. PML 治療時の免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS)
 - ・ 重篤ではない IRIS では基礎疾患別の PML 治療を続行。
 - ・ 重篤な IRIS ではステロイドパルス療法を考慮してもよい* (グレード C1)。
 - ・ グリセロール及びマンニトールは対症療法として併用を考慮してもよい (グレードなし)。

* : 保険適応外使用

【解説】

1. HIV-PML

HIV-PML に関しては HAART 療法導入前後で予後が劇的に改善している。一年生存率では HAART 療法導入前は 10%以下であったが、導入後は 50%程度となっている²³。このように HAART 療法導入により有意に生命予後が改善されており、HIV-PML 治療の第一選択である (エビデンスレベル II)²⁴⁻²⁸。PML は HAART 療法にて症状の改善や症状進行抑制が観察され²⁵、生存期間の延長が見られる²⁸。AIDS 専門医と連携し、状態に合わせた治療レジメの変更などを適宜に行い HIV 自体の治療を行う。その機序として細胞性免疫の賦活があげられるが、HIV の Tat 蛋白による JC ウイルス (JC virus: JCV) 増殖促進²⁹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なども考えられている。HAART 療法の詳細は AIDS 治療ガイドライン³⁰をご参照下さい。

これまで、PML に対する抗ウイルス薬としてはシタラビン、シドフォビル、ビダラビン、アシクロビルなどが試みられてきたが、最近主に検討されているのはシタラビンとシドフォビルである。しかし、HIV-PML の HAART 療法にシタラビンやシドフォビルといった抗ウイルス薬を追加

投与することに関して多数例の検討では再現性を持って有効性を示すことは出来ていない^{24, 31-33}。

メフロキン（「4. 付記」参照）に関しては、24例のランダム化された PML 臨床試験（HIV-PML 21例）において髄液内の JCV DNA 減少効果は認められなかった³⁴。ただし効果を認めた症例報告もある（エビデンスレベル V）³⁵。

2. 非 HIV-PML

2-1. モノクローナル抗体関連 PML

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 などでの PML 発症が知られている^{12, 13}。これらのモノクローナル抗体はそれ自体単剤で PML の原因となり得る。特に自己免疫疾患にモノクローナル抗体を使用する場合は非常に強い関連があると結論されている^{14, 15}。そのため、生物学的製剤の中止および除去が治療の第一となると考えられる。多発性硬化症患者におけるナタリズマブによる PML では血漿交換が推奨される（エビデンスレベル III）^{4, 36-40}。免疫吸着に関しては各モノクローナル抗体のサブクラスなどで除去率も変わるため、本ガイドラインでは単純血漿交換を推奨する。単純血漿交換におけるモノクローナル抗体除去率に関しては通常的神経免疫疾患に対する血液浄化療法のスケジュール（例：隔日施行、月 7 回まで）で良いと考えられる⁴⁰。

モノクローナル抗体関連 PML の血漿交換に追加してシタラビンやシドフォビルといった抗ウイルス薬を投与することに関してはエビデンスレベルの高い検討はない。

5HT_{2A} セロトニン受容体拮抗薬に関しては、ミルタザピン、クロルプロマジン、リスペリドン、オランザピン、クロザピンなどが試みられてきたが、最近主に検討されているのはミルタザピンである。多発性硬化症患者におけるナタリズマブ使用中の PML では生存例の症例報告でミルタザピンの併用が多い。片麻痺を残して改善した 2 例の報告^{37, 38}や PML 発症前の状態にまで改善した報告³⁹がある。現時点では症例数が少ないものの、血漿交換とともにミルタザピン投与も検討される（エビデンスレベル V）²⁴。5HT_{2A} セロトニン受容体拮抗薬は、JCV が 5HT_{2A} セロトニン受容体を介してオリゴデンドロサイトに感染することから JCV 感染を抑制する可能性があると考えられる⁴¹。ただし、中枢神経抑制作用が強くなるため投与継続が難しい場合もある。

メフロキンに関して多発性硬化症患者におけるナタリズマブによる PML の検討では 14 例に使用され（すべて血液浄化療法併用）死亡は 3 例であった³⁶。多発性硬化症患者におけるナタリズマブ使用中の PML では 82%が生存しているとの報告があり⁴、モノクローナル抗体関連 PML はその他の非 HIV-PML と比較して生命予後が良い可能性はあるが、その傾向がすべてのモノクローナル抗体関連 PML に当てはまるかは不明である。メフロキンは禁忌がなければ単純血漿交換と併用は可能である。治療効果を認めた症例報告もある（エビデンスレベル V）³⁷。

生物学的製剤中止に伴う原疾患再燃の危険性に関しては、PML 自体が生命および機能予後が非常に不良な疾患であり、診断後の治療に関しては製剤投与の中止と単純血漿交換を躊躇する理由とはならないと考える。頭部 MRI 画像および髄液 JCV 検査で治療効果を確認後、代替薬剤での原疾患治療を試みるのが現実的である。

2-2. その他の非 HIV-PML

原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、抗がん剤や免疫抑制剤など誘因薬剤の使用は原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有効であると考えられる。ただし、ランダム化比較試験（randomized controlled trial: RCT）は難しく症例報告にとどまるため^{42, 43}、エビデンスレベル

は高くない（エビデンスレベル V）。

抗ウイルス薬に関しても推奨レベルの高いものはない。シタラビンに関して HIV 以外の血液系悪性腫瘍を原疾患とする PML（19 例、原疾患はホジキンおよび非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、皮膚筋炎、サルコイドーシスおよび臓器移植患者など多岐にわたる）に対しては誘因薬剤の中止とともにシタラビンの投与で 7 例（37%）に症状の安定化が認められている（エビデンスレベル IVa）^{24,44}。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 HIV-PML および非 HIV-PML においてメフロキン禁忌例や無効例では使用を考慮しても良いと思われる。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乏しく、現時点では PML に推奨される第一選択薬ではない^{31,33,45-47}。

メフロキンも治療効果を認めた症例報告はあるものの多数例での検討はない（エビデンスレベル V）^{48,49}。「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、投与を試みる価値はあると考える。

誘因薬剤の中止に伴う原疾患増悪・原疾患死が問題となる群であり、頭部 MRI 画像および髄液 JCV 検査で治療効果を確認と並行し、原疾患増悪の有無を見極めて原疾患治療再開を考慮していくこととなる。

3. PML 治療時の IRIS

PML 治療の数ヶ月以内におこる MRI での病巣拡大とガドリニウム増強効果および神経症状の増悪を指し、HIV-PML に対する HAART 治療後が有名だが非 HIV-PML でも起こりうる。多発性硬化症患者のナタリズマブによる PML では IRIS が高率に発生する可能性が示唆されている⁵⁰。細胞性免疫回復による JCV ウイルス感染細胞に対する免疫反応と考えられており、予後良好となる場合もある。そのため、重篤ではない場合には治療を継続。重篤な場合はステロイドパルス療法が選択される（エビデンスレベル IVb）^{24,50,51}。HIV-PML に関しては、IRIS を発症した 54 例に関してステロイド使用群（12 例）とステロイド非使用群の比較がある。両群で生存率などを含め有意差はないものの、良好な転帰を取ったステロイド使用群（7 例）では 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傾向であった⁵¹。非 HIV-PML では、多発性硬化症患者のナタリズマブによる PML-IRIS でステロイド投与が治療後の総合障害評価尺度（expanded disability status scale: EDSS）を改善する可能性が示されている⁵⁰。ただし、ステロイドの効果に懐疑的なデータもある⁵²。対症療法としての浸透圧利尿薬（グリセロール及びマンニトール）の使用は可能であるが、エビデンスを示すデータはない。

4. 付 記

メフロキン：メフロキンはキニーネ類似の化学構造を持つ物質で、マラリアの予防および治療に用いられる。*In vitro* の JCV 感染の実験系において、2000 種類の薬剤等の中から数種類の薬剤に著明な抗 JCV 作用があることが認められ、その中で中枢神経系への良好な移行を示すのはメフロキンのみであったことより PML 治療薬の新たな候補として取り上げられている⁵³。PML に効果を示す機序として、JC ウイルスが細胞内で増殖するのを阻害することなどが想定されている。副作用として嘔気嘔吐、肝障害、肺炎、心ブロック、痙攣、錯乱、めまい、頭痛などがあげられる。

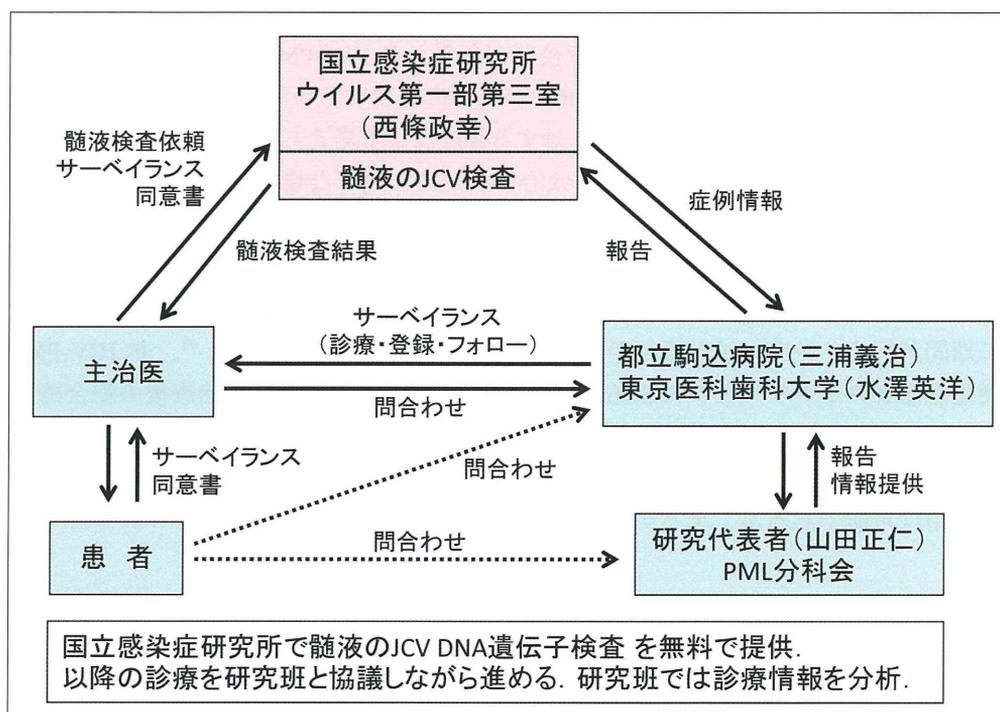
インターフェロン：インターフェロン α は抗ウイルス薬と同様に有効⁵⁴、無効⁵⁵の両者の報告がある。基礎的研究では IFN β -1a は JCV のグリア細胞への感染と JCV の増殖を強く抑制するという報告もあるが⁵⁶、中枢への移行の問題もある。最近の臨床報告は少なく、第一線の薬剤ではないと考えられる。

IV. 研究班による診断・治療の支援

1. 進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy: PML）サーベイランス（図7）

「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」の研究の一環として、本研究班では、国立感染症研究所ウイルス第一部の協力で髄液 JC ウイルス（JC virus: JCV）DNA 遺伝子検査を無料で提供している。また、国立感染症研究所ウイルス第一部のほか、東京医科歯科大学大学院脳神経病態学および都立駒込病院脳神経内科が PML サーベイランスの窓口となっており、PML を診療している医療機関にはサーベイランスに関して協力をお願いしている。PML 診療の機会を得た先生方には是非 PML サーベイランス体制を利用していただきたい。概要としては、国立感染症研究所ウイルス第一部の JCV ウイルスゲノム検出のための髄液検査（原則的に無料）を活用し、研究班と協議しながら診療を進め、臨床経過を本研究班に報告していただきたい。研究班では診療情報を分析し、本邦の PML 実態把握に努める。髄液の JCV 遺伝子が検査陽性であった症例に関しては、必要に応じて PML 治療効果確認のために複数回の JCV 遺伝子検査も行っている。また、次項のメフロキン臨床研究も本サーベイランスを通じてご参加いただきたい。

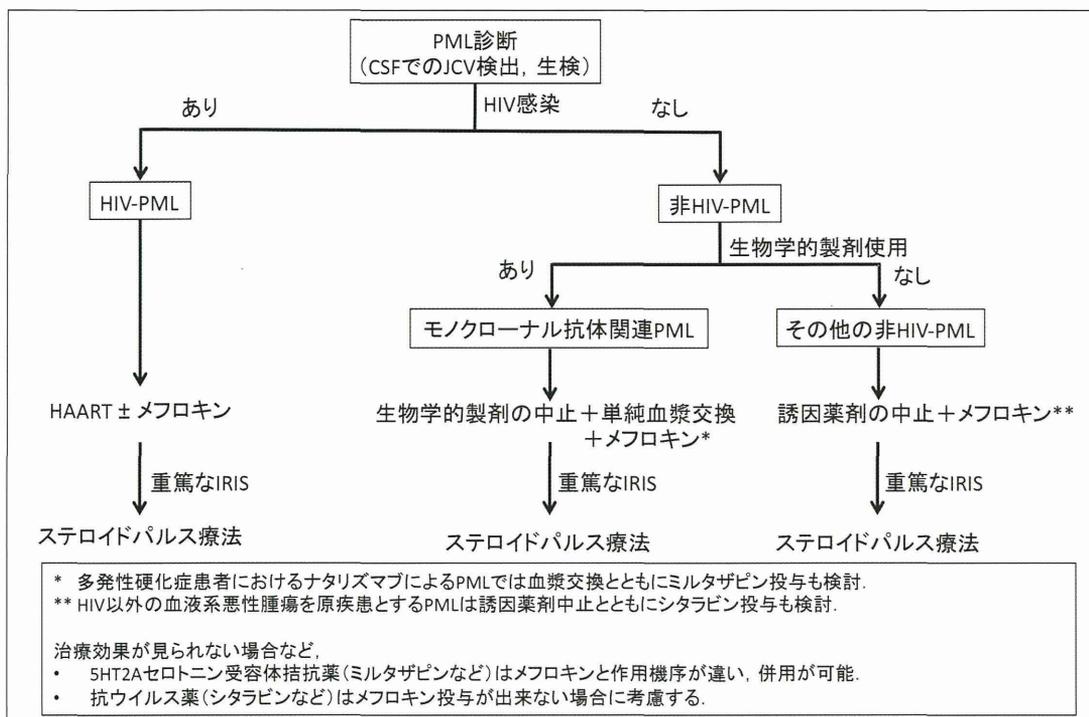
図7 PML サーベイランス体制



2. メフロキン臨床研究

本邦の PML の特徴として、基礎疾患が欧米に比べて多岐にわたっていることがあげられる。また、生物学的製剤の副作用としての PML は今後増える可能性がある。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ある。そのため、本研究班ではメフロキンを中心とした治療アルゴリズム（図8）を作成し、メフロキン臨床研究を行っている。本研究ではメフロキンを使用した治療例の経過等を分析してメフロキン治療の PML に対する有効性や副作用などを明らかにする。

図 8 PML 治療アルゴリズム 2013



メフロキンを投与する場合のプロトコールを図 9 に、プロトコールで使用する神経学的評価点 (Karnofsky score) を表 7 に示す。メフロキンによる PML に対する治療効果は、現時点では確認されているわけではなく、かつ保険適応外使用にあたり、各施設で倫理委員会の承認を得る必要がある。本研究班に問い合わせただけければ倫理委員会提出書類のひな形などを提供する等の支援が可能である。

図 9 PML 治療におけるメフロキン投与プロトコール

