

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 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 -薬剤関連 PML を中心に-

研究分担者：雪竹基弘 独立行政法人 地域医療機能推進機構（JCHO）佐賀中部病院 神経内科

**研究要旨** 2015年11月から2016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。薬剤関連PMLに関しては、ナタリズマブやフィンゴリモドなど複数の薬剤でPMLが発生している。平成28年度は本邦においても両薬剤関連PMLの発生を認め、PMLの最新情報を今後も収集することは重要である。

多発性硬化症（MS）とナタリズマブ関連PMLでは抗JCV抗体指数を組み込んだNAT-PMLのリスク層別化解析が使用されるようになった。また、無症候性のNAT-PML頭部MRIの特徴やリスク管理などナタリズマブ関連PMLの早期発見につながる知見の蓄積がなされてきている。

治療においては塩酸メフロキンの評価は特に非HIV-PMLにおいて検討が必要であり、PMLサーベイランス委員会で症例が集積されている。

本年度を含め、平成26-28年度の本研究の結果の多くが「進行性多巣性白質脳症（Progressive multifocal leukoencephalopathy :PML）診療ガイドライン2017」の内容に反映された。

（本研究は「診療ガイドラインの改訂」に有用である。）

### 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、生物由来製品によるPML発生など注目すべき疾患となっている。特に平成28年度は本邦においてもナタリズマブ関連PMLが発生した。また、フィンゴリモド関連PMLも本邦で複数例の発生をみた。治療では画期的な治療法は確立していない。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。

### B. 研究方法

2015年11月から2016年10月に報告されたPMLに関する論文を、主にPubMedで検索した。

#### （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

1. ナタリズマブ関連PMLは抗JCV抗体指数による新しいリスク層別化解析の使用<sup>1)</sup>や（図1）、無症候性のNAT-PML頭部MRIの特徴<sup>2)</sup>（図2）など、リスク管理（図3）や早期発見につながる所見の蓄積がなされてきている。
2. 本邦でも本年度にナタリズマブ関連PMLやフィンゴリモド関連PMLが発生し（表）、多発性硬化症を診療する神経内科医は十分な注意が必要である。
3. 塩酸メフロキンの評価は非HIV-PMLでは今年も症例報告レベルであるが、PMLサーベイランス委員会で症例が集積されてきており、正式な論文発表が待たれる。

### D. 考察

ナタリズマブ関連PMLはその特徴・治療指針、発症予見のデータなど対応がすすみ、抗JCV抗体指数による新しいリスク層別化解析の使用、リスク管理や早期発見につながる所見の蓄積がなされてきている。特に平成28年度は本邦においてもナタリズマブ関連PMLが発生した。また、薬剤関連PMLとしてフィンゴリモド

関連 PML も本邦で複数例の発生をみた。今後とも PML の最新情報を収集していくことは重要と考えられる。

新規治療薬に関して、メフロキンの評価は非 HIV-PML への効果など検討課題がある。非 HIV-PML は本邦に多く、また、原疾患次第では予後不良のことも多い。PML サーベイランス委員会で症例が集積されてきており、非 HIV-PML に関するメフロキンの効果に関するデータの集積が望まれる。

本年度の結果を含め、平成 26-28 年度においては、これらの知見の多くを組み込んだ「進行性多巣性白質脳症 (Progressive multifocal leukoencephalopathy :PML) 診療ガイドライン 2017」を作成したことが研究班の活動として意義深いことと考える。また、ガイドライン改正に合わせ、診断基準も更新し、無症候性 PML にも対応できる診断基準となった。本研究は今後ともガイドライン更新に重要な位置付けになると考える。

#### E. 結論

- 1) 本研究の結果の多くが「進行性多巣性白質脳症 (Progressive multifocal leukoencephalopathy :PML) 診療ガイドライン 2017」の内容に反映された。
- 2) ナタリズマブ関連 PML を代表とする薬剤関連 PML の新規発生が近年報告されており、PML の最新情報を今後も収集することは重要である。
- 3) 塩酸メフロキンの評価は特に非 HIV-PML において検討が必要である。PML サーベイランス委員会で症例が集積されてきており、今後の解析が待たれる。

(本研究は「診療ガイドラインの改訂」に有用である。)

#### [参考文献]

- 1) [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)
- 2) Hodel J, Darchis C, Outteryck O, et al. Punctate pattern: A promising imaging marker for the diagnosis of natalizumab-associated PML. *Neurology* 86:1516-1523, 2016.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 雪竹基弘. 薬剤関連 PML 最近の話題. *Neuroinfection*, in press.

##### 2. 学会発表

- 1) Yukitake M. Clinical importance of the early diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. The 3<sup>rd</sup> MS Summer College, 神戸, 8.6-7, 2016.
- 2) 雪竹基弘. 薬剤関連 PML 最近の話題. 進行性多巣性白質脳症の診断・治療の新展開. 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 金沢, 10.21-22, 2016.

#### 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

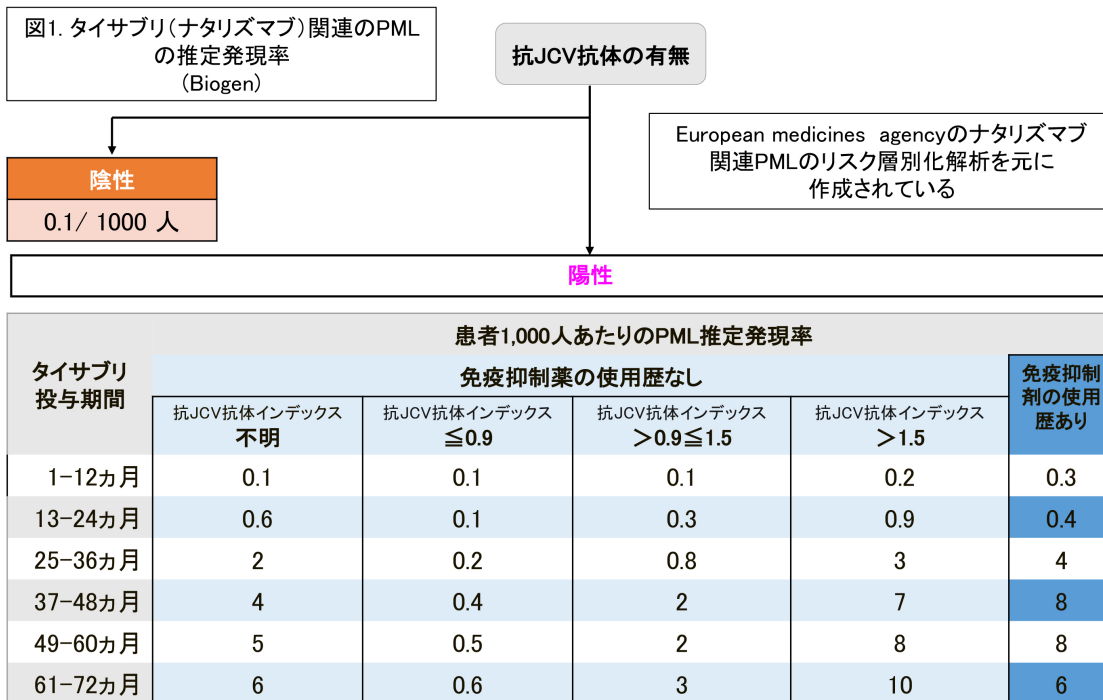


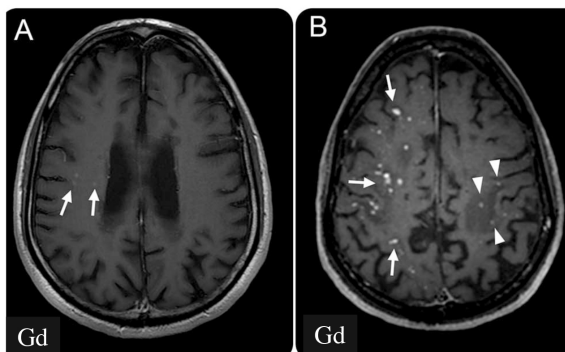
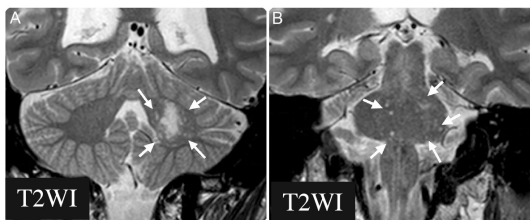
図2. :Punctate pattern

A promising imaging marker for the diagnosis of natalizumab-associated PML Hodel J, et al. Neurology.2016;86:1-8.

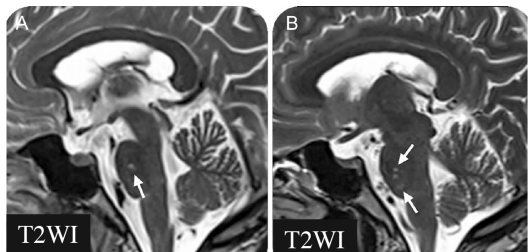
Case 3

Case 1. 無症候性 NAT-PML

無症候性 NAT-PML NAT-PML-IRIS



Case 2. 無症候性 NAT-PML



要約  
PML: 20 (NTA-PML 14).  
無症候性NAT-PML9例のうちpunctate pattern (PP) が7例に認められた。  
T2WI/FLAIRにおいてPPは13例に認められた。とくに無症候性や早期PMLにおいて認められた(7例の NAT-PMLを含む)。  
造影効果のある PP は16例の PMLに認められた。特にIRISを発症した NAT-PML の14例のうち13例に認められた。

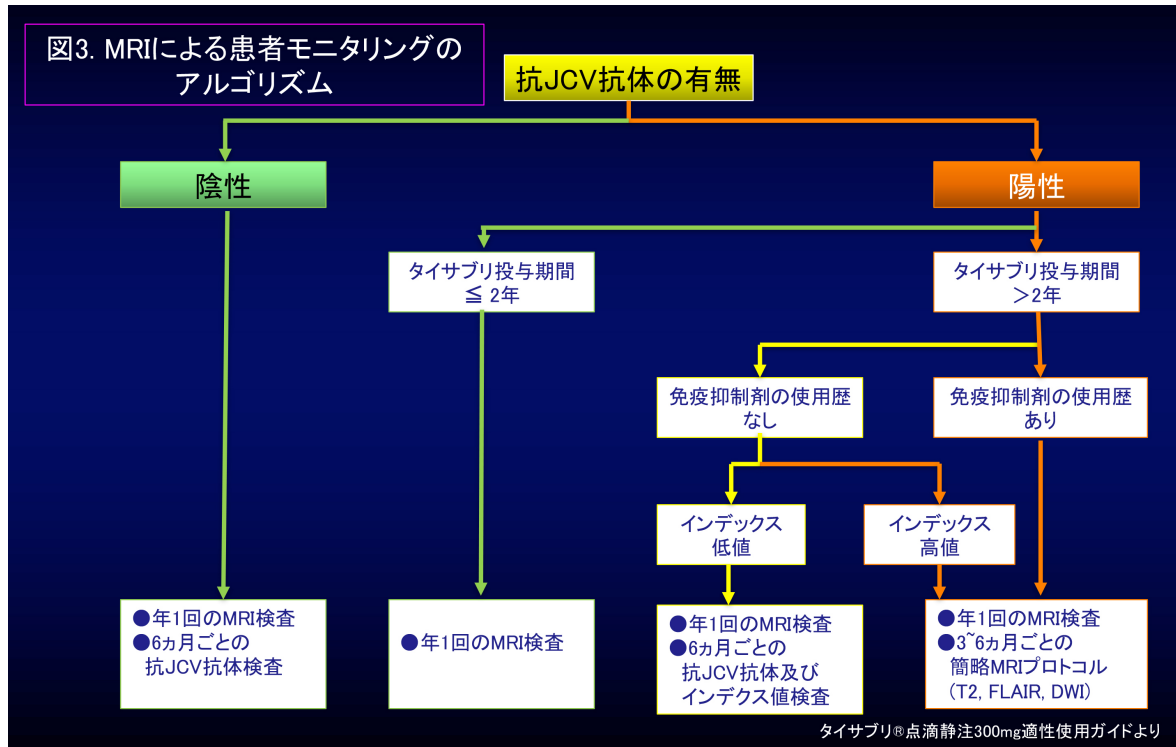


表. フィンゴリモド関連 PML  
(海外の1例以外は症候性PML)

海外の フィンゴリモド関連 PML (5症例)	
年齢	49-59歳
治療期間	30-54ヵ月
リンパ球数	どの症例も 200/ mm <sup>3</sup> を下回らず
臨床経過	全員生存→死亡例発生

国内のフィンゴリモド関連 PML (2症例)		
	症例1	症例2
年齢, 性	63歳, 女性	34歳, 女性
治療期間	29ヵ月	約48ヵ月
リンパ球数	127-580/ mm <sup>3</sup>	160-600/ mm <sup>3</sup>
臨床経過	生存	生存

なお, 2017年2月現在, 海外例が8例となり2名死亡, 国内例は3例で合計11例となっている。