

進行性多巣性白質脳症（PML）診療、1年間の進歩 （平成 26-28 年度総合報告）

研究分担者：雪竹基弘 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 平成 26-28 年度の PML の診断・治療に関する論文を中心に検索を行い PML 診療に関する最新の知見を収集した。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。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。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症: Progressive multifocal leukoencephalopathy (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。特に薬剤関連 PML は多発性硬化症患者の再発予防に用いるナタリズマブやフィンゴリモドなど複数の薬剤で発生している。平成 28 年度は本邦においても初めてナタリズマブ関連 PML が 1 例、フィンゴリモド関連 PML が複数例発生した。

治療では画期的で根本的な抗 JC ウイルス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、毎年度 PML の診療に関する論文をレビューしている。平成 26-28 年度においては、これらの知見を参考に「進行性多巣性白質脳症（Progressive multifocal leukoencephalopathy : PML）診療ガイドライン 2017」を発行した。

B. 研究方法

主に PubMed を利用して、各年度に報告された PML の診断および治療に関する論文等を検索した。平成 26-28 年度の各年度において単年度の収集した論文をレビューし、各年度における最新の PML 情報を集積した。

（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

平成 26 年度

1. ナタリズマブ関連 PML では抗 JC ウイルス (JCV) 抗体陽性などがリスクファクターにあげられているが、髄液（および血清）における抗 JCV 抗体インデックスの上昇も報告があり、髄液 JCV DNA 遺伝子検査が検出範囲以下の時期においても髄液の抗体インデックスは上昇している例もある¹⁾ (図1)。また、末梢血 CD4+CD62L+細胞 (L-Selectin 発現の CD4+細胞) が PML 発症前に著減している報告がある²⁾ (図2)。
2. 頭部 MRI においては、ナタリズマブ関連 PML の特徴として、皮質下病変が多い・3 cm 以上の病変が多い・病変は灰白質方向の辺縁で鋭い・ガドリニウム増強効果（点状の増強効果などもあり）は 41% 程度に見られる等の特徴がある。FLAIR 画像は PML 病巣を発見するのに有用であり、拡散強調画像は古い MS 病変と新たな活動性 PML 病巣の鑑別に有用である。従来の PML と明らかに異なるのは増強効果の頻度が高いことであり、典型的な MS の新規病変とは、病変の分布や形状、増強効果のパターンなどで違い

がある³⁾。

3. また、ナタリズマブ関連PMLでは頭部MRIで異常を認めるものの臨床的には無症状の、無症候性PML (asymptomatic PML) という概念も提唱されており⁴⁾ (図3)、この時期にPML治療が行われる方が生命および機能予後が良い (表1)。

平成27年度

1. 無症候性のナタリズマブ関連PMLの特徴として、ナタリズマブ関連PMLの特徴とされる。
 - 灰白質方向の辺縁で鋭い病変
 - U-fiberへの浸潤
 - TIWIでの低信号
 - 拡散強調画像での高信号
 - 皮質への浸潤のうち、拡散強調画像での高信号とU-fiberへの浸潤が無症候性のナタリズマブ関連PMLの頭部MRI画像において、より特徴的との報告がある⁵⁾ (表2)。また、無症候性のナタリズマブ関連PML自体、従来のPMLの画像とは異なる場合も多い⁵⁾ (図4)。
2. ナタリズマブ関連PML-IRISの早期MRI画像では従来のIRISの特徴である。
 - Mass effect
 - 病変の腫脹
 - 血管周囲のT2高信号
 - 造影剤による増強効果
 - 髄膜の炎症所見のうち造影剤による増強効果 (特に病変周辺の斑状の増強効果) が特徴的との報告がある⁶⁾ (表3、図5)。

平成28年度

1. ナタリズマブ 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⁷⁾や (図6) 無症候性の NAT-PML 頭部 MRI の特徴 (図7) など、リスク管理 (図8) 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4)、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 NAT-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。

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) Warnke C, von Geldern G, Markwerth P, et al. cerebrospinal fluid jc virus antibody index for diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 76:792-801, 2014.
- 2) Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Posevitz V, et al. L-selectin is a possible biomarker for individual PML risk in natalizumab-treated MS patients. *Neurology* 81:865-871, 2013.
- 3) Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Current opinion in neurology* 27:260-270, 2014.
- 4) Wattjes MP, Vennegoor A, Steenwijk MD, et al. MRI pattern in asymptomatic natalizumab-associated PML. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86:793-798, 2015.
- 5) Hodel J, Outteryck O, Dubron C, et al. Asymptomatic progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab: diagnostic precision with MR Imaging. *Radiology* 278:863-872, 2016.
- 6) Wattjes MP, Wijburg MT, Vennegoor A, et al. MRI characteristics of early PML-IRIS after natalizumab treatment in patients with MS. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 87:879-884, 2016.
- 7) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000603/WC500206117.pdf
- 8) 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) 雪竹基弘. 進行性多巣性白質脳症と亜急性硬化性全脳炎. *化学療法の領域* 30: 1574-1583, 2014.
- 3) 雪竹基弘. 進行性多巣性白質脳症. In : 辻 省次, 水澤英洋・編, 神経感染症を究める, 中山書店, 東京, pp113-120, 2014.
- 4) 雪竹基弘. 感染症関連ガイドラインと使用上の注意. 進行性多巣性白質脳症. In : 辻 省次, 水澤英洋・編, 神経感染症を究める, 中山書店, 東京, pp342-344, 2014.

2. 学会発表

- 1) 雪竹基弘. ナタリズマブ等の新規生物学的製剤に関連する PML. SSPE・PML シンポジウム 2014, 日本神経感染症学会・日本神経免疫学会合同学術集会, 金沢, 9.6, 2014.
- 2) Yukitake M. Clinical importance of the early diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. The 3rd MS Summer College. 神戸, 8.6, 2016.
- 3) 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

表1. 無症候性ナタリズマブ関連PMLの予後

無症候性及び症候性PMLの転帰

転帰	無症候性PML (n=30)	症候性PML (n=342)	全PML (n=372)
生存, n (%)	29 (96.7)	258 (75.4)	287 (77.2)
死亡, n (%)	1 (3.3)	84 (24.6)	85 (22.8)

無症候性：PMLの臨床症状が認められないが、MRI画像によりPMLとして診断されたもの。

無症候性及び症候性PMLでのEDSSの経時的変化

	無症候性PML	症候性PML	P値
EDSS値			
PML診断前	3.2 (n=21)	3.7 (n=179)	0.336
診断時	4.1 (n=11)	5.4 (n=193)	0.038
診断6か月後	4.9 (n=11)	6.6 (n=87)	0.007
診断12か月後	5.1 (n=6)	6.5 (n=59)	0.169

P値は、Mann-Whitney-Wilcoxon検定による
Dong-Si et al. Ann Clin Transl Neurol. 2014.

表2. ナタリズマブ関連asymptomatic PMLの頭部MRI

Logistic Regression Analysis (Asymptomatic NTZ PML as Outcome)			
Analysis and Parameter	Estimated Coefficient	P Value	Odds Ratio
Univariate analysis (n = 51)			
Ill-defined borders*	3.40	.00010	29.9 (5.4, 164.9)
U fiber involvement	3.21	.00004	24.7 (5.3, 114.1)
T1-weighted hypointensity	1.95	.00375	7.0 (1.9, 26.1)
DW hyperintensity	4.20	.00001	66.5 (10.9, 404.2)
Cortical involvement	1.58	.20874	4.9 (0.4, 57.6)
Multivariate analysis (n = 51)			
DW hyperintensity	3.51	<.0001	33.7 (4.9, 229.7)
U fiber involvement	2.16	.03050	8.7 (1.2, 61.4)

Note.—Data in parentheses are 95% CIs. The likelihood ratio test was used to provide the most parsimonious multivariate model to assess which features were significant independent predictors of NTZ PML.
* Ill-defined borders toward white matter contrasting with sharp lesional borders toward gray matter.

Hodel J et al., et al. Radiology. [Epub ahead of print] 2015

ナタリズマブ関連asymptomatic PMLの頭部MRIで、より特徴的な所見として

- ・ 拡散強調画像での高信号
- ・ U-fiberへの浸潤

が強調されている。

表3. ナタリズマブ関連 early PML-IRISの頭部MRIの特徴

Imaging characteristics of early PML-IRIS	
	Number of patients (%)
Mass effect	10 (38.5)*
Signs of oedema	7 (26.9)*
Perivascular T2 lesions	9 (34.6)*
Contrast-enhancing lesions	24 (92.3)*
Localisation of contrast enhancement	
In the centre of PML lesions	4 (16.7)†
In the border of PML lesions	23 (95.8)†
Outside of PML lesions‡	3 (12.5)†
Punctuate perivascular enhancement§	8 (33.3)†
Pattern of contrast enhancement¶	
Punctate	11 (45.8)†
Homogeneous	0 (0)†
Patchy	17 (70.8)†
Signs of meningeal inflammation	0 (0)*

- 造影剤による増強効果 : 92.3%
- PML病変境界 : 95.8%
- 血管周囲 : 33.3%
- 斑点状 : 45.8%
- 斑状 : 70.8%
- Mass effect : 38.5%
- 腫脹 : 26.9%

Wattjes MP et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry. [Epub ahead of print] 2015.

表4. 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カ月
リンパ球数	どの症例も 200/ mm ³ 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カ月	約48カ月
リンパ球数	127-580/ mm ³	160-600/ mm ³
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。

図1. JCウイルス抗体指数

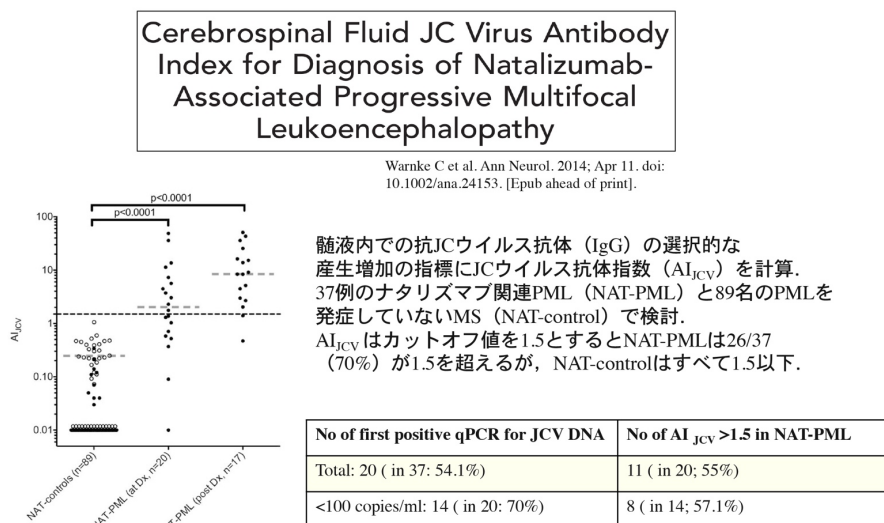


図2. ナタリズマブ関連PMLと末梢血のl-selectin発現発現CD4+リンパ球

ナタリズマブ長期治療のMSは末梢血のl-selectin発現発現CD4+リンパ球が有意に少なく, PML発症群では著明である。

末梢血のl-selectin発現発現CD4+リンパ球の著減は, 他の生物学的製剤によるPMLやHIV-PMLでも見られる。

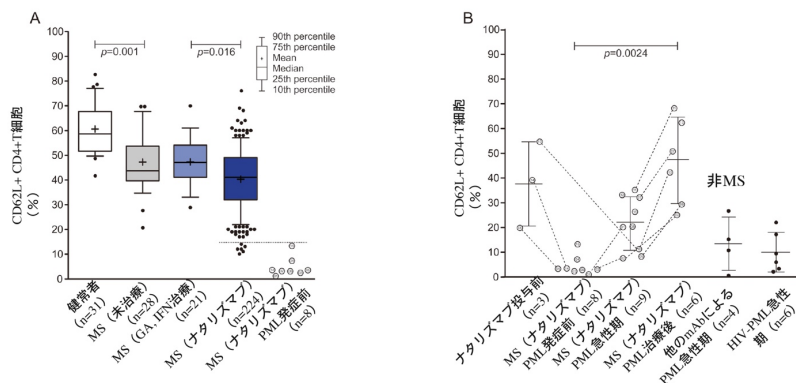


図3. 無症候性ナタリズマブ関連PMLの頭部MRI

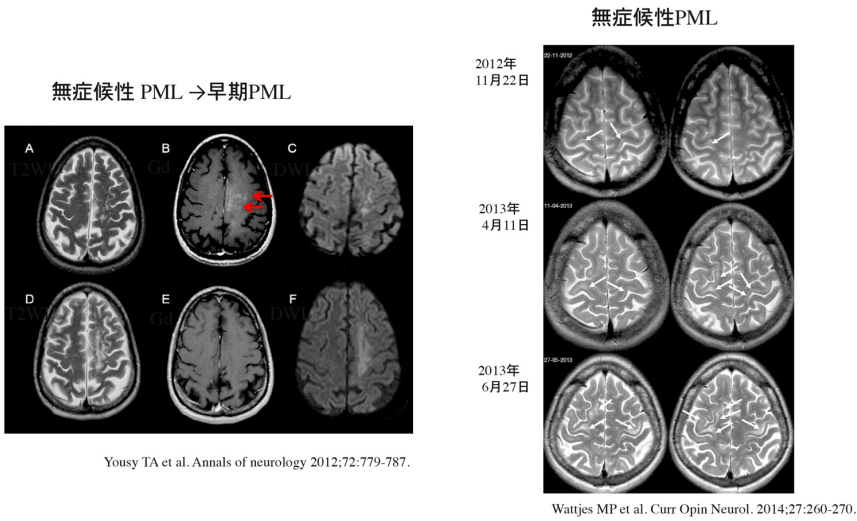


図4. ナタリズマブ関連asymptomatic PMLの頭部MRI

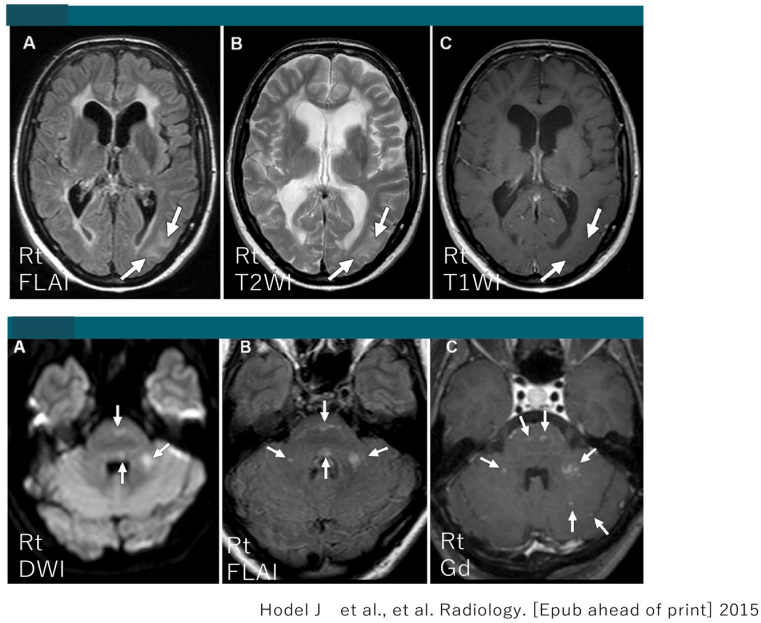
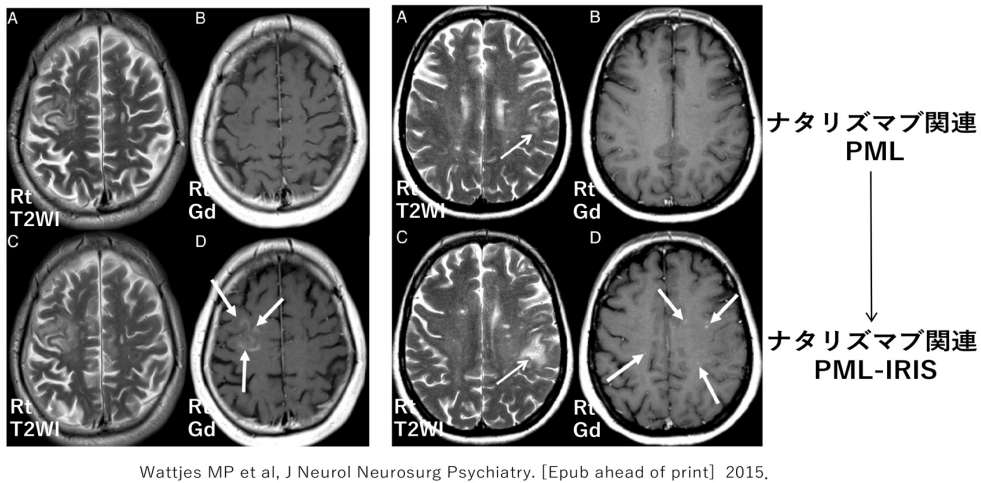


図5. ナタリズマブ関連 PML-IRISの頭部MRI



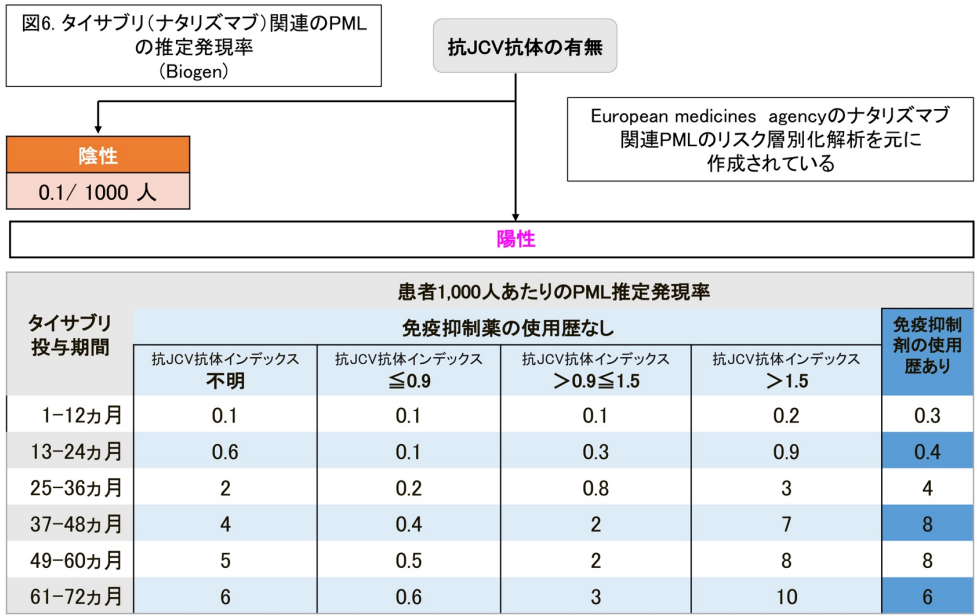


図7. Punctate pattern

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

