

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 の情報および診療ガイドライン 2020 への提案 －

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 2016年11月から2017年10月までに報告された進行性多巣性白質脳症の診断・治療に関する論文を中心に検索した。多発性硬化症ではナタリズマブ関連 PML のみではなく、フィンゴリモド関連およびフマル酸関連 PML の発生が問題となってきた。

昨年、本研究科班では「PML 診療ガイドライン 2017」を作成したが、2020年改定を見据え、クリニカルクエスチョンタイプのガイドラインを提案した。
 （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

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。特に昨年度は本邦においてもナタリズマブ関連 PML (NAT-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。フマル酸関連 PML は本邦での発生はないが、2017年より本邦でも使用されており、注意が必要である。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。

また、2020年に PML 診療ガイドラインの改訂をめざしており、クリニカルクエスチョンタイプのガイドラインの作成に入った。

B. 研究方法

2016年11月から2017年10月に報告された PML に関する論文を主に PubMed を利用し検索した。

（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

NAT-PML に関しては従来の投与期間、免疫抑制剤使用の有無に加えて抗 JCV 抗体陽性のみでなく抗 JCV 抗体指数を組み込んだリスク層別化解析が発表されている（昨年の報告書に図示）。2017年5月31日現在、約170,900人の患者に使用され、6月6日現在、731名の NAT-PML が発生しており、本邦では1名の発生を認めている¹⁾。

フィンゴリモドは2017年9月30日現在、国内で約5,800名に投与され、4名の PML 発症を認めている（図1. 全世界では15名発症）²⁾。

フマル酸は全世界で約25万人に投与され MS で5例、乾癬で16名の PML 発症を認める（図2, 表1）³⁾。フマル酸関連 PML の国内での発生はないが、2017年に国内承認がされたばかりであり、注意が必要である。

これら疾患修飾薬に関する PML リスク階層化が2017年に公表されている。ここでは、ナタリズマブは class I、フィンゴリモドとフマル酸は class II と PML を発生させるリスクの高い薬剤として位置づけられている（表2）。

「PML 診療ガイドライン 2020」はクリニカルクエスチョン方式での作成を予定しており、平成29年度の班会議で以下のようなその案を提示し、意見を求めた。

進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal

Leukoencephalopathy: PML) 診療ガイドライン 2020 (案)

進行性多巣性白質脳症 (PML) 概説

- CQ1-1 PML とはどのような疾患か？
 CQ1-2 PML の疫学、基礎疾患や誘発因子はなにか？
 CQ1-3 PML はどのようにして発症するか？

PML の診断

- CQ2-1 PML ではどのような症状や経過がみられるか？
 CQ2-2 PML の脳脊髄液検査で重要な項目は何か？
 CQ2-3 PML の画像所見の特徴はなにか？
 CQ2-4 PML の病理所見の特徴はなにか？
 CQ2-5 薬剤関連 PML の特徴はなにか？
 CQ2-6 PML はどのように診断するか？

PML の重症度分類

- CQ3-1 PML の重症度はどのように評価するか？

PML の治療

- CQ4-1 PML はどう治療するか？
 CQ4-2 HIV 関連 PML の治療はどうするのか？
 CQ4-3 薬剤関連 PML の治療はどうするのか？
 CQ4-4 薬剤関連 PML 以外の非 HIV 関連 PML の治療はどうするのか？
 CQ4-5 免疫再構築症候群 (IRIS) の治療はどうするのか？

PML における社会資源や介護・心理社会的支援

- CQ5-1 PML 患者・家族のための社会資源や介護・心理社会的支援にはどのようなものがあるか？

PML 診療支援

- CQ6-1 PML の診療支援にはどのようなものがあるか？

D. 考察

薬剤関連 PML は日本でも重要な問題となっ

てきている。特に NAT-PML での知見がフィンゴリモド及びフマル酸関連 PML に応用が出来るかなど課題は多い。

また、2020 年までの最新の知見を元に新しいガイドライン作成を目指す。

これらの知見は「診療ガイドラインの策定・改訂」に有用である。

E. 結論

1. 薬剤関連 PML (ナタリズマブ、フィンゴリモド、フマル酸) の最新情報を概説した。
2. PML 診療ガイドライン 2020 作成のため、クリニカルクエスチョンの案を提示しし意見を求めている。

[参考文献]

- 1) Biogen MedInfo. Available at <https://medinfo.biogen.com>
- 2) Cumulative worldwide exposure in clinical trials and from marketing experience. Data cut-off 31-05-2017, Novartis Pharmaceuticals Q2 2017 Financial Report (May 2017).
- 3) Gieselbach RJ, Muller-Hansma AH, Wijburg MT, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with fumaric acid esters: a review of 19 cases. *J Neurol* 264:1155-1164, 2017.

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yukitake M. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A comprehensive review. *Clin Exp Neuroimm* 9(Suppl.1):37-47, 2018.

2. 学会発表

なし

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 フィンゴリモド関連PML

- 2017年5月31日現在, 全世界で約217,000人の患者に投与.
Overall PML incidence: 1:10,000 patients

MS patient exposure to fingolimod	Number of PML cases in treated MS patients	Estimated risk (95% CI)	Incidence Rate (95% CI)
>213,000 patients >453,000 patient-years	13 cases in ~204,000 treated patients	0.061 (0.032, 0.104)/ 1,000 patients	2.87 (1.53, 4.90)/ 100,000 patients-years

その後の最新データ.
これまでに15名のフィンゴリモド関連PMLが発生している.
1例は無症候性, 3名が死亡(どちらも日本以外). 日本人症例は4名.

図2 フマル酸関連PML

Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with fumaric acid esters: a review of 19 cases

Gieselbach RJ, et al. J Neurol. 264:1155-1164, 2017.

19 cases of fumaric acid-associated PML (MS: 5 cases).
The median age at PML diagnosis was 59 years.
All cases showed lymphocytopenia.
Three patients died (16% mortality).
Loss of T cells is the most important risk factor.

5例の乾癬患者のPMLにおいて, 頭部MRIでpunctate lesions (punctate pattern) の記載あり.

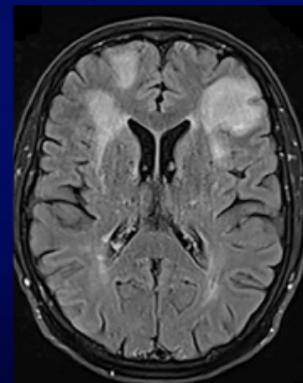


表1 多発性硬化症患者におけるフマル酸関連PML

	Other immunosuppressive drugs in previous 5 years.	Duration of FAE use until diagnosis of PML, in months.	Duration of FAE use until onset of symptoms, in months.	Duration of lymphopenia until PML symptom onset, in months.	Range of lymphocyte count (/mm ³)	PML-IRIS	Outcome
54 yo (f)	Glatiramer acetate	54	53	42	At PML diagnosis: 481. CD4, 106; CD8, 38.	No	Death
61 yo (f)	Natalizumab	22	NA	6	600	NA	Survived
58 yo (m)	NA	24	16	9.5	476-486	No	Survived
59 yo (m)	NA	17	12	8	414-728 At PML diagnosis: 414	Yes	Survived
64 yo (m)	Interferon-β	26	23	14	NA At PML diagnosis: CD4, 96; CD8, 14.	No	Survived

Gieselbach RJ, et al. J Neurol. 264:1155-1164, 2017.

表2 PML risk stratification table for disease modifying therapies.

Therapeutic Agent	Treated condition predisposes patients to PML?	Latency from time of drug initiation to PML.	Frequency/ Incidence of PML.	Patients/patient-year (PY) exposure
Class I -high potential risk of PML	No	Yes	High	
Natalizumab	MS and Crohn disease	None <8 months; > 85% of cases >24 months	1/100-1/1000	161,300 patients-527,159 PY (September 30, 2016)
Class II -low potential risk of PML	No	Yes	Low/infrequent	
Dimethyl fumarate	MS and psoriasis	18-54 months	~1/50,000	224,542 patients 308,732 PY
Fingolimod	MS	18-54 months	~1/18,000	160,000 patients 368,000 PY
Class III -no or very low potential risk of PML	Yes	No		
Alemtuzumab	Hematological malignancies, transplantation		Unknown; no cases with MS	~11,000 patients ~6000 PY
Rituximab	Lymphoproliferative disorders, rheumatoid arthritis, ANCA-associated vasculitis, SLE		1/30,000	No data
Mitoxantrone	Non-Hodgkin lymphoma and leukemia			No data
Teriflunomide	No PML observed with teriflunomide, but with related leflunomide			68,952 patients 96,909 PY
Daclizumab	No PML observed with MS or as prophylaxis for renal transplant			1516 patients 3744 PY

ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody; MS, multiple sclerosis; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy; SLE, systemic lupus erythematosus. Berger JR. *Mult Scler Relat Disord.* 2017; 12: 59-63.