

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 -疾患修飾療法関連 PML を中心に-

研究分担者：雪竹基弘 国際医療福祉大学福岡保健医療学部

**研究要旨** 2017年11月から2018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 診療ガイドラインの2020年改定を見据え、クリニカルクエスチョンタイプでの改訂を決めたが、現在は改訂稿にパブリックコメントを求めている段階である。（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<sup>1)</sup>。2016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4例の発生があり、本邦での発生率は有意に高い。フマル酸関連 PML は本邦での発生はないが、2018年に海外で新たに1例の発生を認めた。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中である。

### B. 研究方法

2017年11月から2018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

ナタリズマブ関連 ML に関しては2018年9月5日現在、全世界で約261,000名に投与されており、795名の PML の発生 (MS: 792, クローン病: 3) が認められる。有病率は4.17/1000患者であり、死亡率は24%である<sup>2)</sup>。フィンゴリモドは2018年8月31日現在、全世界で約181,300名に投与されており、23名の PML の発生が認められる。有病率は0.09/1000患者であり、死亡率は13%である。フィンゴリモド関連 PML に関しては国内で4名の発生があることが重要であり、一例の論文報告が出た<sup>3)</sup>。また、15名の PML 発生時のデータを用いたレビューも報告された<sup>4)</sup>。フマル酸は2018年7月31日現在、全世界で約340,000名に投与されている。PML は海外において本年、多発性硬化症患者に1名新たに発生し、計20名の PML 発生 (MS: 6名、乾癬: 14名) となった。

ナタリズマブ関連 PML の MRI で特徴と示される punctate lesion は、フマル酸関連 PML の他、本年は SLE を基礎疾患とした PML 画像でも認められることが報告された<sup>5)</sup>。

治療に関しては、塩酸メフロキシンやミルタザピンのほか、maraviroc (CCR5 阻害剤) 使用例が複数報告された。結果は PML-IRIS および PML に有効、無効ともに報告されている<sup>6-9)</sup>。

「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、現在、改訂版を作成し、パブリックコメントを求

めている段階である。

#### D. 考察

ナタリズマブ、フィンゴリモド、フマル酸といった病態修飾療法関連 PML は世界的に増加の傾向であり、本邦においても、多発性硬化症をはじめ、それらの薬剤を使用する医師は十分な注意が必要である。

フマル酸関連 PML は本邦では発生していないが、2018 年は海外において 1 例の追加報告があった。本邦でもフィンゴリモドからの切り替えが多く留意が必要である。

Punctate lesion はナタリズマブやフマル酸といった病態修飾療法関連 PML のみでなく、他の非 HIV-PML でも認められる可能性がある。

Maraviroc (CCR5 阻害剤) の効果はまだ評価が定まっていないと考える。

PML の治療は病態修飾療法関連 PML や maraviroc などにおいて新しい知見が出てきており、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。

#### E. 結論

1. 病態修飾療法関連 PML (ナタリズマブ、フィンゴリモドおよびフマル酸) の最新情報を概説した。
2. PML 診療ガイドライン 2020 は臨床的クエスチョン形式で改定案を作成し、現在はパブリックコメントを求めている。

#### [参考文献]

- 1) Yukitake M. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A comprehensive review. *Clin Exp Neuroimmunol* 9:37-47, 2018.
- 2) Biogen MedInfo. Available at <https://medinfo.biogen.com>
- 3) Nishiyama S, Misu T, Shishido-Hara Y, et al. Fingolimod-associated PML with mild IRIS in MS: A clinicopathologic study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 5:e415, 2017.
- 4) Berger JR, Cree BA, Greenberg B, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology* 90:e1815-e1821, 2018.

5) Ishii J, Shishido-Hara Y, Kawamoto M, et al. A Punctate magnetic resonance imaging pattern in a patient with systemic lupus erythematosus is an early sign of progressive multifocal leukoencephalopathy: A clinicopathological study. *Intern Med* 57:2727-2734, 2018.

6) Harel A, Horng S, Gustafson T, et al. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with recombinant interleukin-7 and maraviroc in a patient with idiopathic CD4 lymphocytopenia. *J Neurovirol* 24:652-655, 2018.

7) Hodecker SC, Stürner KH, Becker V, et al. Maraviroc as possible treatment for PML-IRIS in natalizumab-treated patients with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 4:e325, 2017.

8) Scarpazza C, Prosperini L, Mancinelli CR, et al. Is maraviroc useful in multiple sclerosis patients with natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy? *Neurol Sci* 378:233-237, 2017.

9) Scabini S, Trunfio M, Pirriatore V, et al. Antiviral activity of maraviroc plus mirtazapine in a low-risk HIV-negative patient with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Infez Med* 26:160-163, 2018.

#### 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 Neuroimmunol* 9(S1):37-47, 2018.

##### 2. 学会発表

- 1) 雪竹基弘. 進行性多巣性白質脳症 (Progressive multifocal leukoencephalopathy: PML). 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
- 2) 日高敬介, 末次南月, 森法 道, 雪竹基弘. クロイツフェルト・ヤコブ病様の発症をしたゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病の 1 例～佐賀・福岡に本疾患が多いことについて

て～. 第 14 回九州地区研究発表会, 大川, 12.2, 2018.

3) Yukitake M. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis 2018. The 5<sup>th</sup> MS Summer College, Tokyo, August 4, 2018.

#### 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** Fingolimod-associated PML with mild IRIS in MS

Nishiyama S, et al. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 5:e415, 2018.

**Objective:** To clarify the clinical, neuropathologic, and virologic characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and its immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in a patient with fingolimod-treated MS.

**Methods:** A case study.

**Results:** A 34-year-old patient with MS using fingolimod for 4 years had a gradual progression of right hemiparesis and aphasia with a new subcortical white matter lesion in the precentral gyrus by initial MRI. Blood tests were normal, except for lymphopenia (160 cells/ $\mu$ L). One month after the cessation of fingolimod, brain MRI depicted a diffusely exacerbated hyperintensity on fluid-attenuated inversion recovery and diffusion-weighted imaging in the white matter with punctate gadolinium enhancement, suggesting PML-IRIS. A very low level of JC virus (JCV)-DNA (15 copies/mL) was detected in the CSF as judged by quantitative PCR. Brain tissues were biopsied from the left frontal lesion, which showed some small demyelinated foci with predominant loss of myelin-associated glycoprotein with infiltrations of lymphocytes and macrophages, but clear viral inclusion was not observed with hematoxylin-eosin staining. JCV-DNA was uniquely detectable in an active inflammatory demyelinating lesion by in situ hybridization, possibly suggesting an early phase of PML. DNA extracted from the brain sample was positive for JCV-DNA (151 copies/cell). It took 3 months to normalize the blood lymphocyte count. The patient was treated with 1 g of IV methylprednisolone for 3 days and a weekly oral dose (375 mg) of mefloquine, and her symptoms gradually improved.

**Conclusion:** Low CSF JCV-DNA and unfound viral inclusions initially made her diagnosis difficult. The clinical course of fingolimod-associated PML may be associated with mild immune reconstitution.

**フィンゴリモド関連PML : 日本人症例**

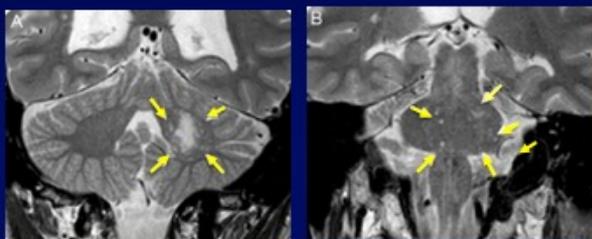
図2 多発性硬化症におけるフマル酸関連PML

	5年以内の他の免疫抑制剤の使用	フマル酸投与から検査でのPML診断までの期間(月)	フマル酸投与から初発症状までの期間(月)	リンパ球減少からPML発症までの期間(月)	リンパ球数 (/mm <sup>3</sup> )	PML-IRIS	転帰
54yo (f)	Glatiramer acetate	54	53	42	290-580	No	死亡
61yo (f)	Natalizumab	22	NA	6	600	NA	生存
58yo (m)	NA	24	16	9.5	476-486	No	生存
59yo (m)	NA	17	12	8	414-728 At PML diagnosis: 414	Yes	生存
64yo (m)	Interferon-β	26	23	14	NA At PML diagnosis; CD4: 96, CD8: 14	No	生存
2018年 症例 60yo (f)	未使用		約36		中等度～高度 (17ヶ月以上)	NA	生存

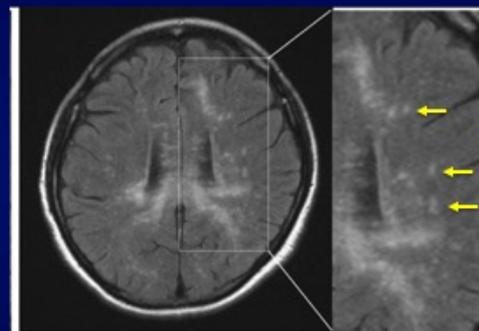
Gieselbach RJ, et al. J Neurol. 264:1155-1164, 2017. 等

図3 Punctate patternはナタリズマブ関連PMLに特異的な所見ではない

無症候性ナタリズマブ関連PML



非HIV PML (SLE)



Ishii J, et al. Intern Med 57: 2727-2734, 2018.

フマル酸関連PML  
(乾癬症例)

“At least **five cases** displayed **small punctate lesions**, an imaging sign which has recently been shown to be very specific for PML “.

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

## 図4 Maraviroc有効例

### Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with recombinant interleukin-7 and maraviroc in a patient with idiopathic CD4 lymphocytopenia.

Harel A, et al. J Neurovirol. 24:652-655,2018.

非HIV-PML(原疾患は特発性CD4+リンパ球減少症)  
PML発症→メフロキン, ミルタザピン→症状増悪→IL-7追加→症状進行停止, 血清のJCV DNA量低下→画像での病巣拡大→maraviroc追加→2年たっても生存, 血清・脳脊髄液のJCV-DNA検出出来ず。

### MARAVIROC AS POSSIBLE TREATMENT FOR PML-IRIS IN NATALIZUMAB-TREATED PATIENTS WITH MS

Hodecker SC, et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 4:e325,2017.

多発性硬化症患者のナタリズマブ関連PML2例(血漿交換は行わず)  
Case 1:ナタリズマブ中止(JCV AI高値のため)→無症候性MRI病変, 脳脊髄液JCV DNA 検出出来ず→画像でPML-IRISの所見, 無症候→画像増悪, 症候性→ステロイドパルス→ maraviroc追加→画像, 臨床改善。  
Case 2:無症候性MRI病変, 脳脊髄液JCV DNA 検出, PMLの診断→ナタリズマブ中止→ maraviroc投与, いったん中止→症候性PML-IRIS→ステロイドパルス→ maraviroc再投与→画像, 臨床改善。

## 図5 Maraviroc無効例

### Is maraviroc useful in multiple sclerosis patients with natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy?

Scarpazza C, et al. J Neurol Sci. 378:233-237,2017.

多発性硬化症患者のナタリズマブ関連PML3例  
MaravirocはPMLからPML-IRISへの進行を予防する効果はなかった。  
MaravirocはPML-IRISを安定化させる効果もなく, 効果が期待できるのは糖質コルチコイドのみである。

### Antiviral activity of maraviroc plus mirtazapine in a low-risk HIV-negative patient with progressive multifocal leukoencephalopathy

Scabini S, et al. Infez Med. 26:160-163,2018.

非HIV-PML(原疾患は混合性結合組織病)  
症候性PML, 脳脊髄液JCV DNA 検出→ maraviroc , ミルタザピン  
→2ヶ月後死亡, ただし脳脊髄液JCV DNAは減少していた。