

厚生労働科学研究費補助金 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

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医学検査学科

研究要旨 2018年11月から2019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。多発性硬化症（MS）の新規の疾患修飾療法に伴うPMLは、どの薬剤においても発生しており、その動向は注目していく必要がある。

現在、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進めており、本研究の最終年度である本年度末までには完成する予定である。（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、生物由来製品などの新規疾患修飾療法に伴うPML発生など注目すべき疾患となっている¹⁾。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、2019年に海外で新たに1例の発生を認めた。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。

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が完成する予定である。

B. 研究方法

主に2018年11月から2019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PMLに関しては2019年8月30日現在、全世界で約202,300名に投与されており（図1）、825名のPMLの発生（MS:822、クローン病:3）が認められる。本邦でも2例の発症を認める。有病率は4.08/1000患者であり、死亡率は24.0%である。また、ナタリズマブ関連PMLに関しては血漿交換による治療の効果に疑問を呈する報告も出てきている^{2,3)}。

フィンゴリモドは2019年8月31日現在、全世界で約293,400名に投与されており（図1）、30名のPMLの発生が認められる。有病率は0.102/1000患者であり、死亡率は10.0%（3/30）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る。

フマル酸は2019年6月26日現在、全世界で約415,000名に投与されている（図1）。PMLは海外において本年もMS患者に1名新たに発生し、計21名のPML発生（MS:7名、乾癬:14名）となった。また本年、上記とは別に連続してリンパ球数が800を下回ることがなかったフマル酸関連PMLのMS患者の報告があった。

治療に関しては、免疫チェックポイント阻害薬（PD-1阻害薬）であるペムブロリズマブ（適応は悪性黒色腫、進行・再発の非小細胞肺癌など）によるPML治療の報告がでた⁴⁾。対象はPML8例（CLL2名、HIV2名、ホジキンリンパ腫1名、非ホジキンリンパ腫1名、特発性リンパ球減少症2名）で、5例において臨床症状の改善や停止、および脳脊髄液内JCVウイルス量

の減少を認めた (図 2)。

同じ免疫チェックポイント阻害薬(PD-1 阻害薬) のニボルバムに関しては、PML 発症⁵⁾および治療⁶⁾の可能性を論じる報告があった(図 3)。

D. 考察

MS における PML は本邦で上梓されている新規病態修飾薬のどれもが引き起こす可能性があり、その使用頻度の増加から今後も注目していく必要がある。

治療薬に関しては塩酸メフロキン、ミルタザピンやマラビロクのほか、本年度はペムブロリズマブの報告があった。

これらの知見は 2020 年度末までの「診療ガイドラインの改訂」に反映される。

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 は本年度末までに完成予定である。

[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) Landi D, De Rossi N, Zagaglia S, Scarpazza C, Prosperini L, Albanese M, Buttari F, Mori F, Marfia GA, Sormani MP, Capra R, Centonze D; Italian PML study group. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. *Neurology* 88:1144-1152, 2017.
- 3) Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, Moiola L, Sormani MP, Gerevini S, Capra R; Italian PML group. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 82:697-705, 2017.
- 4) Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, Ha SK, Smith B, Monaco M, Ryschkewitsch C, Major EO, Ohayon J, Schindler MK, Beck E, Reoma LB, Jacobson S, Reich DS, Nath A.

Pembrolizumab treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 380:1597-1605, 2019.

- 5) Martinot M, Ahle G, Petrosyan I, Martinez C, Gorun DM, Mohseni-Zadeh M, Fafi-Kremer S, Tebacher-Alt M. Progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with nivolumab. *Emerg Infect Dis* 2:1594-1596, 2018.
- 6) Hoang E, Bartlett NL, Goyal MS, Schmidt RE, Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy treated with nivolumab. *J Neurovirol* 25:284-287, 2019.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 雪竹基弘. SLE と PML. *BRAIN and NERVE* 71:495-505, 2019.

2. 学会発表

- 1) 末次南月, 雪竹基弘, 森法道, 上床希久, 吉川正章, 原 英夫. GSS では DAT scan の線条体への集積は臨床病期の中盤まで保たれる. DAT scan indicates preserved dopamine transporter until the middle stage of clinical course in GSS. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
- 2) 三浦義治, 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 瀧口 毅, 中道一生, 高橋健太, 鈴木忠樹, 高橋和也, 雪竹基弘, 野村恭一, 原田雅史, 三條伸夫, 船田信顕, 岸田修二, 西條政幸, 水澤英洋, 山田正仁. 日本国内発症進行性多巣性白質脳症患者の疫学調査と解析. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
- 3) 雪竹基弘. 多発性硬化症 PML 神経感染症専門医の立場から. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 4) 雪竹基弘. 進行性多巣性白質脳症(概説と最近の話題). 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会, 東京, 10.11-12, 2019.
- 5) 日高敬介, 末次南月, 美奈川 拓, 雪竹基弘. クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) 様の臨

床病型を呈したゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）（症例提示と疫学的考察）. 第 327 回日本内科学会九州地方会, 佐賀, 11.17, 2019.

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

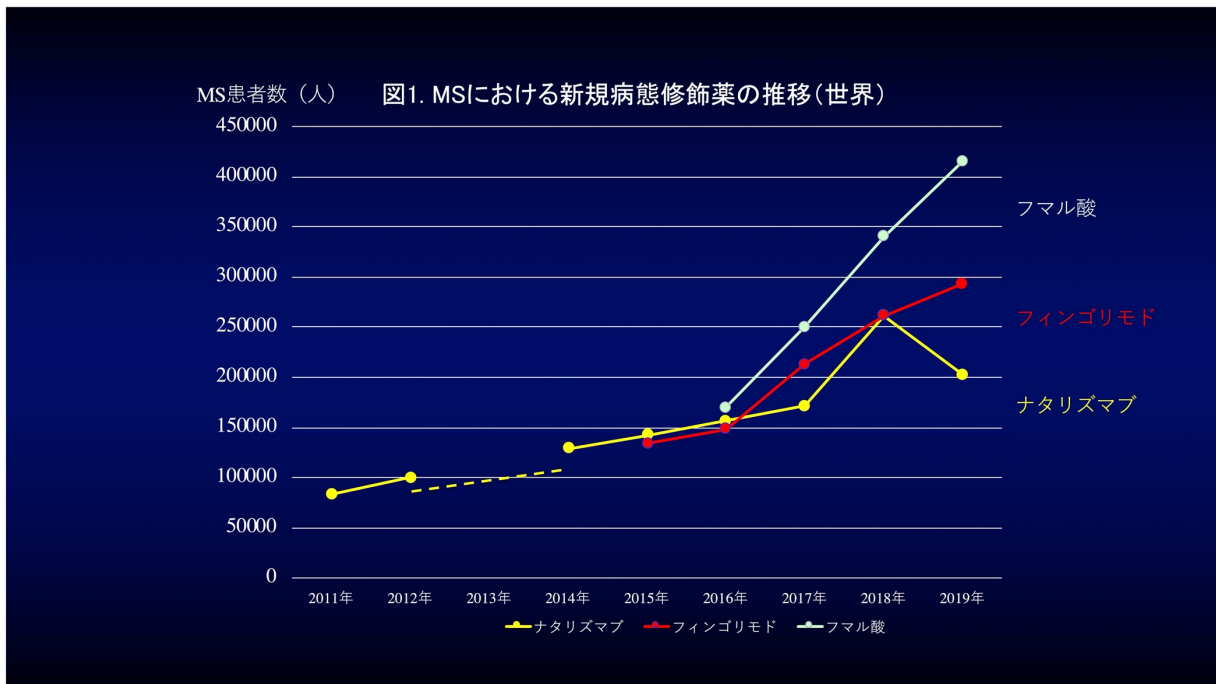
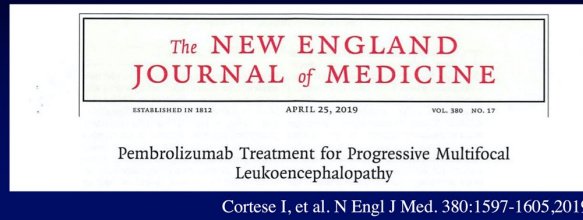


図2. ペムブロリズマブによるPML治療の可能性



ペムブロリズマブ(キイトルーダ®)は免疫チェックポイント阻害薬(PD-1阻害薬)であり, 悪性黒色腫, 進行・再発の非小細胞肺癌などに使用される。2016年9月に日本でも承認された,

対象はPML8例(CLL 2名, HIV 2名, ホジキンリンパ腫 1名, 非ホジキンリンパ腫 1名, 特発性リンパ球減少症 2名)

5例において臨床症状の改善や停止, および脳脊髄液内JCVウイルス量の減少を認めた。

効果を認めた症例ではin vitroでCD4+およびCD8+細胞の抗JCV活性の上昇を認めた。

図3. ニボルマブ(オプチャーボ®)とPML

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Treatment with Nivolumab

Martinot M, et al. Emerging Infectious Diseases. 24:1594-1596,2018.

54歳 男性. ホジキンリンパ腫stage IV
Nivolumab投与前に各種抗がん剤あり.
再発時にNivolumab投与(ステロイド投与もあり)
MRI画像異常とCSF JCV DNA陽性で診断.
Nivolumab中止とステロイド減量で対応.
神経所見は改善しないものの生存.
医薬品安全性監視データベースから他に4例の
Nivolumab投与でのPMLがあったとのこと.

Progressive multifocal leukoencephalopathy treated with nivolumab.

Hoang E, et al. Journal of Neurovirology. 25:284-287,2019.

65歳 ホジキンリンパ腫女性. ホジキンリンパ腫
stage IV
B細胞性リンパ腫の病歴もあり.
Nivolumab投与前に各種抗がん剤あり.
運動機能障害とMRI異常出現.
運動機能障害後からNivolumab投与.
CSF JCV DNA陰性, 生検で診断.
PML-IRISとしてNivolumabとステロイドパルス.
PML発症後3年, ホジキンリンパ腫で死亡.