

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 総合研究報告書

進行性多巣性白質脳症（PML）診療，1年間の進歩 （平成 29-令和元年度総合研究報告）

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 平成 29-令和年度の 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、多発性硬化症（MS）の新規の疾患修飾療法に伴う PML は、ナタリズマブ、フィンゴリモドおよびフマル酸の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。前 2 者においては国内の発生も認めており、PML の最新情報を今後も収集することは重要である。治療においては引き続き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。その他の薬剤ではマラビロクのほか、ペムブロリズマブの報告があった。

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 2020」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。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、平成 29-令和年度に発表された PML の診療に関する論文を毎年度レビューした。

また、2020 年の PML 診療ガイドラインの改訂をめざし、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。

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 29-令和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 29 年度

1. NAT-PML に関しては従来 of 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（図 1）。
2. これら疾患修飾薬に関しての 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 1）。
3. 「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 の治療はどうするか？
- CQ4-3 薬剤関連 PML の治療はどうするか？
- CQ4-4 薬剤関連 PML 以外の非 HIV 関連 PML の治療はどうするか？
- CQ4-5 免疫再構築症候群 (IRIS) の治療はどうするか？

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？

平成 30 年度

1. 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²⁾ (図 2)。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³⁾。

2. 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、平成 30 年度は 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⁴⁾ (図 3)。
3. 治療に関しては、maraviroc (CCR5 阻害剤) 使用例が複数報告された。PML-IRIS および PML に有効、無効ともに報告された⁵⁻⁸⁾。
4. 「PML 診療ガイドライン 2020」はクリニカルクエスト方式での作成を開始し、平成 31 年度は、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った。

令和元年度

1. 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 4)、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^{9,10)}。
2. 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 4)、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。
3. 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 4)。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。
4. 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¹¹⁾。対象は PML 8 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) 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 5)。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¹²⁾および治療¹³⁾の可能性を論じる報告があった。

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、ミルタザピンのほか、マラビロクや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「PML 診療ガイドラインの改訂」に反映される。

E. 結論

- 平成 29-令和年度に発表された PML の診療に関する論文を毎年度レビューした。
- 2020 年の PML 診療ガイドラインの改訂を進め、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。

[参考文献]

- Yukitake M. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A comprehensive review. *Clin Exp Neuroimmunol* 9:37-47, 2018.
- 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.
- Berger JR, Cree BA, Greenberg B, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. *Neurology* 90:e1815-e1821, 2018.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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* 24:1594-1596, 2018.

- 13) 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) Yukitake M. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A comprehensive review. *Clin Exp Neuroimm* 9:37-47, 2018.
- 2) 雪竹基弘. SLE と PML. *BRAIN and NERVE* 71:495-505, 2019.

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～. 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 5th MS Summer College, Tokyo, August 4, 2018.
- 4) 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.

- 5) 三浦義治, 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 濱口毅, 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, 船田信頭, 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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

表 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.

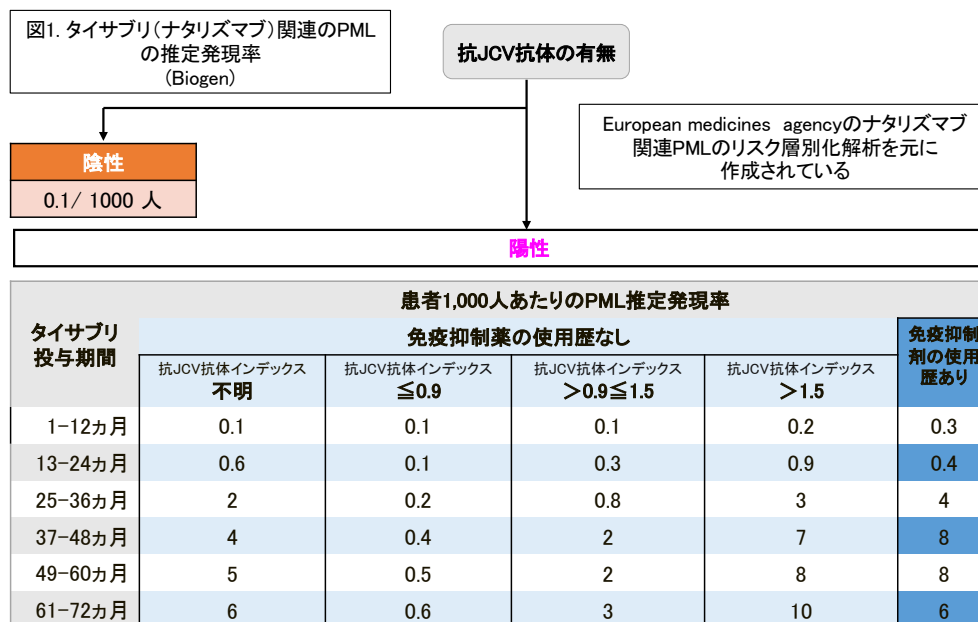


図2 Fingolimod-associated PML with mild IRIS in MS

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/ μ 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 (1.5 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 (1.51 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

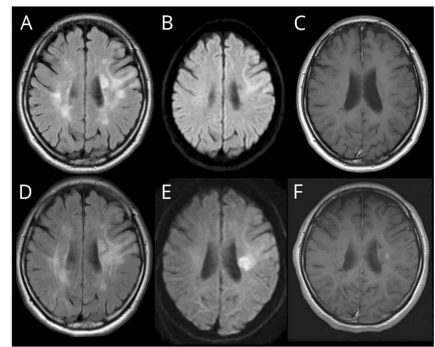
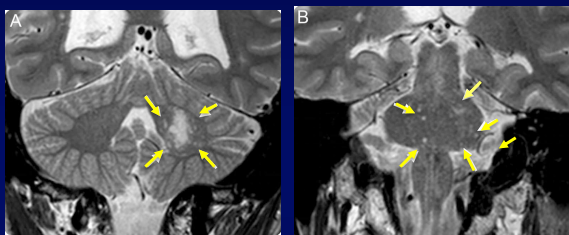
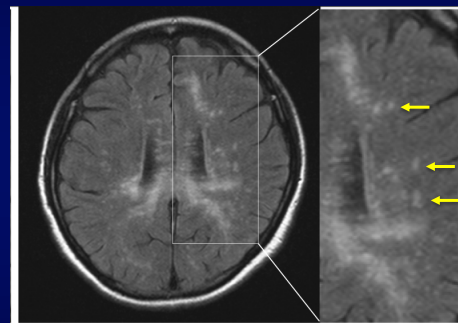


図3 Punctate patternはナタリズマブ関連PMLに特異的な所見ではない

無症候性ナタリズマブ関連PML



非HIV PML (SLE)



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.)

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

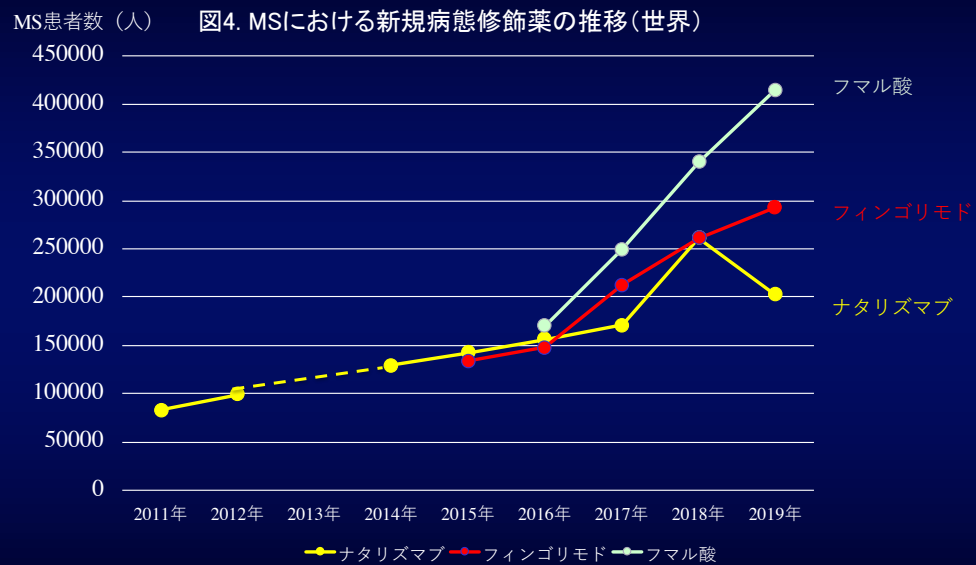


図5. ペムブロリズマブによるPML治療の可能性



Cortese I, et al. N Engl J Med. 380:1597-1605,2019.

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。

