

## B. 医療関係者の皆様へ

### 1. 進行性多巣性白質脳症とは？

進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy: PML）は、JC ウイルス（JC virus: JCV）によって引き起こされる中枢神経感染症である。JCV は健常人にも感染しており、通常の免疫状態で発症することはないが、主に細胞性免疫が低下する基礎疾患を有する場合に、広範な中枢神経の脱髄を引き起こし、亜急性に進行する認知機能障害、片麻痺、失語といった症状を発症する。ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）感染症が基礎疾患として知られているが、原因となる疾患は多岐にわたる<sup>1)</sup>。本邦での PML 発症頻度は、人口 1,000 万人に対して約 0.9 人である<sup>1)</sup>。一方、近年、自己免疫疾患を対象に強力な免疫抑制効果を持つ様々な薬剤が開発され、その一部に PML を発症した報告が相次いでいる。PML は根本的治療がなく、進行することが多いため、致命的疾患とされるが、薬剤により引き起こされる PML の場合、早期に対応することで、病勢の進行を停止させることが出来る場合もある。

### 2. 進行性多巣性白質脳症を引き起こす可能性のある薬剤は？

PML 発症に関連する薬剤として、ステロイド製剤、アルキル化剤などの抗がん剤、免疫抑制薬、生物由来製品などが知られている<sup>2)</sup>（表 1）。Zaheer らは PML 発症への寄与に応じて関連薬剤を 3 つのクラスに分類しており<sup>3)</sup>（表 2）、多発性硬化症（multiple sclerosis: MS）の治療に用いられる疾患修飾薬（disease modifying drug: DMD）の多くがクラス 1~3 に分類されている<sup>2)</sup>。薬剤関連 PML の基礎疾患の割合でも近年では MS の割合が一番高い<sup>4)</sup>。

表 1. PML 発症の報告がある薬剤<sup>1)</sup>

分類	薬剤																		
糖質コルチコイド	すべて(プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムなど)																		
アルキル化薬	シクロフォスファミド、ダカルバジン、カルムスチン																		
プリン代謝拮抗薬	フルダラビン、アザチオプリン、クラドリビン、ネララビン																		
葉酸代謝拮抗薬	メトトレキサート																		
抗体医薬品	<table border="0"> <tr> <td>ナタリズマブ</td> <td>リツキシマブ</td> </tr> <tr> <td>インフリキシマブ</td> <td>エタネルセプト</td> </tr> <tr> <td>アダリムマブ</td> <td>セツキシマブ</td> </tr> <tr> <td>ムロモナブ-CD3</td> <td>ブレンツキシマブ ベドチン</td> </tr> <tr> <td>ベバシズマブ</td> <td>イブリツモマブ</td> </tr> <tr> <td>バシリキシマブ</td> <td>アバタセプト</td> </tr> <tr> <td>エファリズマブ</td> <td>アレムツズマブ</td> </tr> <tr> <td>ベリムマブ</td> <td>オビヌツズマブ</td> </tr> <tr> <td>オクレリズマブ</td> <td>エクリズマブ</td> </tr> </table>	ナタリズマブ	リツキシマブ	インフリキシマブ	エタネルセプト	アダリムマブ	セツキシマブ	ムロモナブ-CD3	ブレンツキシマブ ベドチン	ベバシズマブ	イブリツモマブ	バシリキシマブ	アバタセプト	エファリズマブ	アレムツズマブ	ベリムマブ	オビヌツズマブ	オクレリズマブ	エクリズマブ
ナタリズマブ	リツキシマブ																		
インフリキシマブ	エタネルセプト																		
アダリムマブ	セツキシマブ																		
ムロモナブ-CD3	ブレンツキシマブ ベドチン																		
ベバシズマブ	イブリツモマブ																		
バシリキシマブ	アバタセプト																		
エファリズマブ	アレムツズマブ																		
ベリムマブ	オビヌツズマブ																		
オクレリズマブ	エクリズマブ																		
免疫抑制薬	シロリムス、シクロスポリン、タクロリムス、ミトキサントロン、ミコフェノール酸モフェチル																		
その他	ジアフェニルスルホン、フマル酸エステル、フィンゴリモド、ビンクリスチン、イブルチニブ、ポマリドミド、ルキシリチニブ																		

表 2. 疾患修飾薬における PML のリスク分類<sup>1, 3)</sup>

薬剤	使用疾患	薬剤投与から発症までの期間	PML 頻度
<b>Class 1</b>			
ナタリズマブ	多発性硬化症、クローン病（海外）	85%以上の症例は>24 ヶ月	1/100~1/1,000
エファリズマブ	乾癬#	>3 年	
<b>Class 2</b>			
フマル酸ジメチル	多発性硬化症、乾癬#	18~54 ヶ月	~1/50,000
フィンゴリモド	多発性硬化症	18~54 ヶ月	~1/18,000
ミコフェノール酸 モフェチル	移植後拒絶反応の抑制、ループ ス腎炎		
ブレンツキシマブ	ホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫		
<b>Class 3</b>			
リツキシマブ	B 細胞悪性リンパ腫、B 細胞性 リンパ増殖性疾患、ヴェジエナ 肉芽腫症、顕微鏡的多発血管 炎、難治性ネフローゼ症候群など		1/30,000
アレムツズマブ	再発又は難治性の慢性リンパ 性白血病、同種造血幹細胞移植 の前治療、多発性硬化症（海外）		
ミトキサントロン	急性白血病、悪性リンパ腫、乳 がん、肝細胞癌、多発性硬化症 #		
テリフルノミド ダクリズマブ	多発性硬化症# 多発性硬化症#		

※ Class 1 は使用により確実に PML 発症リスクが上昇する薬剤、Class 2 は使用により PML 発症リスクが高くなることは明らかだが Class 1 に比較して頻度が極めて低い薬剤、Class 3 は発症症例が報告されているが、関連はまだ明らかではない薬剤

# 本邦では未承認であるが、海外において PML 発症の報告がある

### 3. 早期発見と早期対応のポイント

近年では、症状に先行して脳 MRI 病変が指摘される無症候の症例もあり、MS 患者の場合は定期的 MRI 検査にて PML が疑われる病変が発見される場合がある。このような場合は MRI 上の病変拡大や新規病巣の出現は数週間の単位で増悪する場合が多い<sup>5)</sup>。一方、4. 副作用概要の(1) 早期に認められる症状が出現している場合は原則として週の単位で増悪することがポイントである。無症候性で発見された PML の機能予後は症候性よりも優れており<sup>6)</sup>、いずれの場合も PML が疑われた場合は、他疾患の鑑別とともに、髄液 JCV ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction: PCR) 検査や、場合によっては脳生検による診断を急ぎ、早期に関連薬剤の中止ないし減量について判断することが重要である。

### 4. 副作用の概要

#### (1) 早期に認められる症状

前述のように無症状で発見される場合もあるが、通常の場合は認知機能障害・片麻痺・構音障害が頻度の高い早期症状である。失語・小脳症状・嚥下障害と続く。

#### (2) 各薬剤における発症リスク

ナタリズマブは 2021 年 7 月現在、MS における投与例 1,000 人に 3.74 人の頻度で PML の発症が報告されている。PML 発症リスクとして、「抗 JCV 抗体陽性」、「2 年以上のナタリズマブ投与歴」、「過去の免疫抑制薬使用歴」が知られており<sup>7)</sup>、さらに抗 JCV 抗体価と発症リスクの相関も知られている (図 1)<sup>1), 8)</sup>。この 3 つのリスクがある時には、最大で 100 人に 1 人の頻度で PML を発症するとされる。一方、通常 4 週ごとに投与するナタリズマブを 5~7 週ごとに投与間隔を延長 (Extended interval dosing : EID) することで、PML のリスクが低減することが報告されている<sup>9)</sup>。

フィンゴリモドは 2021 年 8 月現在、世界的には MS 例 1,000 人に 0.16 人の頻度で PML の発症が報告されている。しかし、日本人では他人種に比べて PML の発症頻度が高く (1000 人に 1.20 人の頻度)、2022 年 2 月現在、MS の DMD における薬剤関連 PML の報告例としては、日本ではフィンゴリモドが最

多である（8人/6642人）。フィンゴリモドのPML発症リスクは現在までのところ不明であるが、投与期間が2年以上のケースが多いとされる。

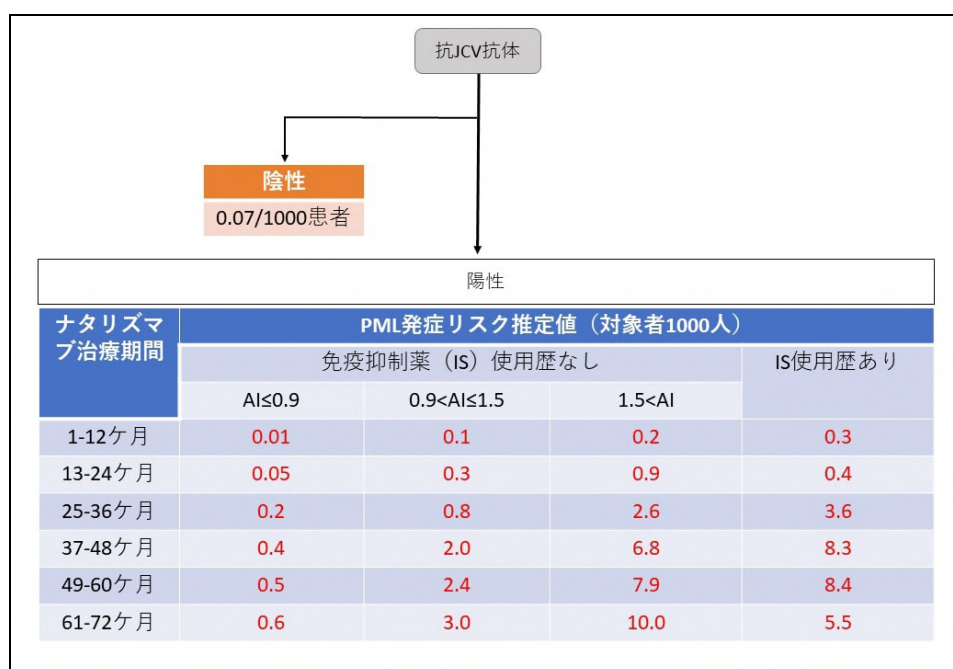
フマル酸ジメチルでは、2021年9月現在、MS例1,000人に0.02人の頻度でPMLの発症が報告されている。重度かつ長期のリンパ球減少（6ヶ月以上継続してリンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 未満）にてPMLの発症リスクが高まる可能性が指摘されている<sup>10)</sup>。

シポニモドでは、本剤を使用されたMS患者でのPML発症の報告は現時点ではないが、同様な機序をもつフィンゴシン1リン酸受容体1型(S1PR1)及び5型(S1PR5)の選択的モデュレーターであるオザニモドでは治験で1例のPMLが報告されている<sup>11)</sup>。

オフアツムマブでは、本剤を使用されたMS患者でのPMLの報告は2022年1月時点ではないが、MSでの用量に比べて100倍の用量で点滴静注投与する慢性リンパ性白血病（承認整理済み）に対しての使用でPML発症の報告がある。また、類似の作用機序をもつ抗CD20モノクローナル抗体製剤であるリツキシマブ、オクレリズマブではPMLの発症が報告されている。抗CD20抗体同様、B細胞をターゲットとする抗CD19抗体であるイネビリズマブ（視神経脊髄炎スペクトラム障害治療薬）でも、現在までのところPML発症の報告はないが、注意は必要であると考えられる。

重症筋無力症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群で使用されているエクリズマブでもPMLの症例報告があるほか、視神経脊髄炎スペクトラム障害で使用されているサトラリズマブにおいては、類似の作用機序を有するIL-6受容体に対するモノクローナル抗体、トシリズマブにおいて関節リウマチ患者への投与でPMLの症例報告がある。

図1：ナタリズマブ関連 PML の多重代入法を用いたリスク層別化解析<sup>1)</sup>



AI : anti-JCV antibody index (抗 JCV 抗体価)

### (3) 早期発見に必要な検査と実施時期

薬剤関連 PML では症状出現前に MRI で異常所見を認めることが多いとされ、無症候性 PML を見いだすためには、こまめな脳 MRI 確認（リスクに合わせて 3～6 ヶ月ごと、撮像条件としては後述するように、特に FLAIR と拡散強調像（diffusion weighted image: DWI）が推奨される）が必要である。無症候期の代表的な MRI 画像を図 2 に示す。画像上疑わしい病変がなくても、臨床で疑わしい場合には、脳 MRI 変化に先行して髄液中の JC ウイルスが陽性になる PML 症例<sup>12)</sup>も報告されているので、髄液検査を行うべきである。PML 発症リスクのある DMD を使用中の MS 患者では、年齢が 50 歳を超える場合、DMD 投与期間が 2 年を超える場合、血中抗 JCV 抗体価が高い場合などには、PML 発症のリスクが高いことが想定され、できれば脳 MRI は 3～4 ヶ月ごとに行い、PML を示唆する病変の出現がないか、より注意深く観察を行う。そのほか、フィンゴリモドでの一般的中止基準（2 週続けてリンパ球数が 200/mm<sup>3</sup> 未満）や、フマル酸ジメチルにおける重度かつ長期のリンパ球減少（6 ヶ月以上継続してリンパ球数 500/mm<sup>3</sup> 未満）の場合の投与中止は考慮されるべき

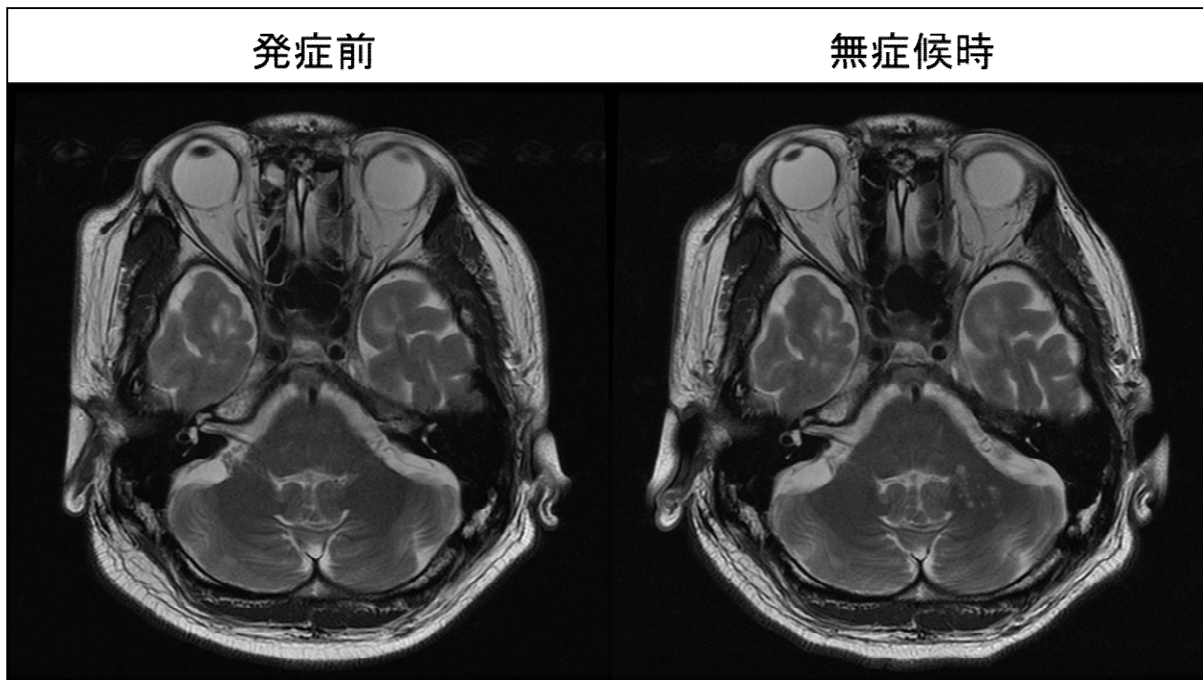
である。

PML の画像診断には MRI が用いられ、中でも FLAIR と SE 法 T2 強調像が有用とされている。典型的症例では大脳を主体とした皮質下白質を含む白質の大小不同・癒合した不整形 T2 高信号病変があり、多くの場合は浮腫や mass effect を示さず、白質方向の病変辺縁は不鮮明で、増強されないことが多い（「7. 症例の概要」の図 3 および進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン 2020 参照）。時に淡く増強効果を伴う微小嚢胞病変（milky way appearance）や空洞化を伴う病変もある。大脳以外では小脳・小脳脚や脳幹のテント下病変や灰白質病変を認めることもあるが、必ず白質病変を伴う。また、DWI での病巣辺縁部の高信号は急性や活動性の脱髄を反映する。MS 患者では既存の脱髄病巣との鑑別が必要となるが、MS の慢性期病巣上にあらたに DWI 高信号が見られる場合は PML の発生が示唆され、鑑別に有用である。分子標的薬投与による PML の MRI 所見としては、1) 皮質下白質病変、2) T1 強調像低信号、3) DWI 高信号、4) T2 強調像の点状高信号（punctate pattern）が特徴的とされている。一方、免疫再構築症候群（immune reconstruction inflammatory syndrome: IRIS、後述）を伴う PML の場合には、散在性の造影効果を有する punctate pattern が特徴であり、分子標的薬投与による PML においても診断能が高い<sup>13)</sup>。PML が疑わしい画像病変がある場合は 3 週間から 1 ヶ月後のフォローアップ画像検査が重要である。

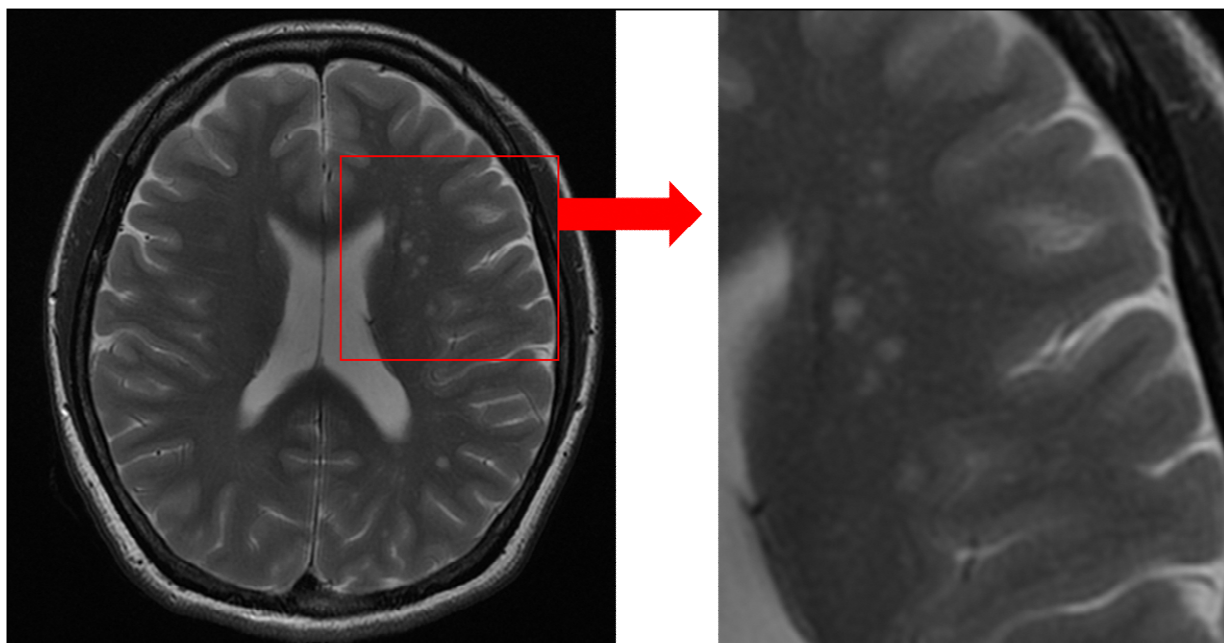
PML の髄液診断では、JCV のゲノム DNA を検出する PCR 検査が有用である<sup>14)</sup>。CSF 中 JCV の PCR 検査は、脳生検と比較した場合に侵襲性が低く、感度は 72-92%、特異度は 92-100%であることが報告されている<sup>15)</sup>。また、PCR 検査では一般的にリアルタイム PCR が用いられており、JCV DNA の検出下限値は検体 1mL あたり 200 コピーもしくはそれ以上であることが多い。PML における脳 MRI 病変サイズと JCV DNA コピー数には相関があり、病変が小さい場合は JCV DNA が検出されにくくなる<sup>16)</sup>。PML が疑わしい患者で、初回髄液 JCV PCR 検査が陰性であった場合は、1 か月後に髄液再検査もしくは脳生検による病理検査を検討する。髄液 JCV DNA が陰性でもフォローアップ画像でさらに PML が疑われる場合は関連薬剤の変更・中止を検討する。

図 2 : PML 無症候期の代表的な画像

・ Punctate lesion (MRI-T2 水平断像) : 左小脳脚に点状の高信号病変が多数見られる。(10年以上の罹患歴のある男性で, Expanded Disability Status Scale (EDSS) は6.5であった, 中原仁先生よりご提供)



・ Milky way appearance (MRI-T2 強調画像) : 左大脳白質に大小様々な高信号病変が見られる。



38歳女性で自己免疫性溶血性貧血に対するステロイド治療中に認知機能障害でPMLを発症した。



#### (4) 臨床所見と臨床経過

PML は大脳、脳幹、小脳いずれの場所にも白質の脱髄変化が起り、それを反映した多様な神経症状を呈する一方で、視神経、脊髄は侵されにくい<sup>17)</sup>。Maas ら<sup>18)</sup>の報告では、運動麻痺 135 例 (48.6%)、認知機能障害 120 例 (43.2%)、構音障害 73 例 (26.3%)、失調 67 例 (24.1%) であった。2016 年以降の本邦発症 PML の臨床症状のデータ (115 例) では、認知機能障害 37 例 (32.2%)、片麻痺 26 例 (22.6%)、構音障害 20 例 (17.4%)、失語 18 例 (15.7%) であった<sup>1)</sup>。典型的な自然経過では、初発症状の週単位での増悪に併せて、膀胱直腸障害や痙攣などの症状が加わり数ヶ月の内に無言・無動となる<sup>19)</sup>。

#### (5) 病理検査所見

組織学的には、オリゴデンドログリアの核は両染色のすりガラス状封入体によって腫大し、時にドット状の核内封入体もみられ、髓鞘は脱落する。アストロサイトは反応性に増生し、腫大した奇怪な核をもつアストロサイトが出現することもある。髓鞘破壊の程度に比べて軸索は保たれるが、病変が高度の例では軸索も脱落する。破壊された髓鞘を処理するためにマクロファージが浸潤するが、リンパ球反応は乏しい場合が多い。JCV の感染を証明する方法として、免疫組織化学染色による JCV タンパク (VP1、VP2、VP3、Agno) の検出、電子顕微鏡によるウイルス粒子の同定、in situ hybridization や PCR による JCV DNA の検出がある。

#### (6) 発生機序

PML の発症機構は、不顕性感染していた JCV が宿主の免疫能低下に伴い再活性化し、中枢神経系の髓鞘形成細胞であるオリゴデンドログリアに溶解感染することで、オリゴデンドログリアが傷害され脱髄巣が形成される<sup>20)</sup>。脳内に潜伏している JCV が再活性化して PML が起こるとする説と、骨髓や末梢リンパ球に潜伏する PML 型 JCV が脳内に移行して増殖することにより PML が起こるとする説があるが、最近は後者のメカニズムがより支持されるようになってきている<sup>21)</sup>。いずれの説においても、中枢神経系における免疫機能不全によって細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic

T lymphocytes: CTLs) による細胞性免疫が低下し、宿主において JCV の増殖を抑制出来なくなることが PML 発症の大きな要因である<sup>22)</sup>。PML の発症には、宿主免疫能低下という宿主側の要因の他に遺伝子再構成等の遺伝子変異によるウイルス側の要因も関与していると考えられているが、宿主免疫能低下が最も重要な発症リスク因子である。

## 5. 判別（鑑別）が必要な疾患・病態

MS の DMD を使用している症例では、MS の再発と PML の発症を鑑別することが必要である。鑑別において重要な点は、使用している DMD の種類、使用期間、免疫抑制薬使用歴、抗 JCV 抗体価、リンパ球数等によりリスクが異なることを踏まえて、「3. 早期発見と早期対応のポイント」の項にある PML の初期症状や画像上の特徴を十分に理解し、定期的な外来診療において臨床症状の変化（特に認知機能の変化や小脳失調の出現）に注意する。疑わしい場合にはすぐに MRI（単純と造影）を撮影し、髄液検査を行う。鑑別が難しい場合には、PML サーベイランス委員会に連絡をすると委員会のサポート（画像所見や検査結果の判定）が活用できる。

鑑別が困難な場合に、脳生検による病理学的診断が必要となることも稀ではなく、脳生検による診断により有効な治療が行われ、回復した症例もいるので、必要な場合には躊躇せずに脳生検を行った方が良い。

悪性腫瘍に対する化学療法中の症例では、薬剤性白質脳症や転移性脳腫瘍との鑑別、さらには悪性腫瘍に伴う Trousseau 症候群による虚血性脳血管障害の鑑別が重要である。これらの疾患に関しては、臨床経過、診察所見、頭部の CT・MRI（単純と造影）、髄液検査、薬物血中濃度測定などにより鑑別することができる。

造影効果などの炎症を伴った PML に関しては、近年増加しつつある薬剤誘発性 PML も含めて、常に予後不良となるわけではなく、免疫システムの秩序を失った過剰な炎症反応なのか、JCV に対する制御された炎症反応であるかを鑑別することが治療方針を決める上で重要となる<sup>23)</sup>。薬剤関連 PML が疑われた場合は、CD4 および CD8 陽性 T 細胞の状態を把握することが望ましい。

※PML サーベイランス委員会・・・厚生労働省から委託され、国内発症の PML の疫学調査を行い、PML の可能性のある症例に関して相談を受け付け、必要に応じて画像診断や髄液検査をサポートしている組織

PML サーベイランス委員会連絡先  
〒113-8677  
東京都文京区本駒込 3-18-22  
東京都立駒込病院 脳神経内科  
PML 情報センター  
PML サーベイランス委員会事務局

PML サーベイランス委員会委員長 三浦義治  
km\_pml-info@tmhp.jp  
電話 03-3823-2101 (代表)  
<https://www.tmhp.jp/komagome/about/index.html>

## 6. 治療方法と治療における注意点

現在のところ PML に対して確立した治療法はなく、薬剤関連 PML の治療の基本は、PML 診療ガイドライン 2020 でも述べられているように、誘因薬剤（特にステロイドや DMD）の減量または中止によって、宿主の免疫学的回復をうながすことである（PML 診療ガイドライン 2020, CQ4）<sup>1)</sup>。ナタリズマブ関連 PML では、以前は薬剤中止と血漿浄化療法が推奨されていたが、血漿浄化療法は生命予後および転帰改善に無関係であることより<sup>24)</sup>、現在では推奨されていない。加えて、in vitro で JCV の増殖抑制が報告<sup>25)</sup>されているメフロキン塩酸塩の投与（PML 患者を対象とした概念実証試験では髄液中 JCV DNA 量や臨床的予後への効果は否定<sup>26)</sup>）、かつセロトニン受容体拮抗薬で JCV の細胞への侵入を抑制することが期待されているミルタザピン、リスペリドン、アセナピンを適宜使用することが推奨されている（PML 診療ガイドライン 2020, CQ4）<sup>1)</sup>。ただし、いずれの薬剤も PML に対しては適応外使用となる。

薬剤関連 PML では、無症候性の段階で徴候を見いだして治療を開始することが望ましいが、その際、後述する IRIS の出現には十分な注意を払う必要がある。

一般的な PML では、宿主の免疫力が低下しているため、炎症反応を伴

わずに、神経系の細胞に JCV が感染し、細胞の核内で増殖した JCV が細胞死と共に放出され、周囲の神経系細胞に拡散していく、いわゆる非炎症性感染性脱髄性脳症の状態となっている。そのため、ウイルス感染に対する免疫力を回復しなければ治療は成り立たないため、宿主免疫の再構築は不可欠である。しかし、免疫力が低下した患者において PML を発症した後に、combination antiretroviral therapy (cART) 療法や、免疫調節薬の強制的な除去により急速に宿主の免疫力が回復すると、免疫反応の抑制的なコントロールが十分に機能せず、過度な炎症が誘発され、IRIS と呼ばれる一種の自己免疫性脳炎が惹起され、非炎症性脳症の状態から脳炎の状態へ移行、あるいは両者が混在する状態になる。IRIS は死亡率が 30~50%と、予後が極めて悪い自己免疫性脳炎であり<sup>27)</sup>、仮に救命できたとしても重篤な後遺症を残す場合が多い。IRIS の発症には主に CD8 陽性 T 細胞、一部の症例で CD4 陽性 T 細胞が深く関与していることが報告されている<sup>27)</sup>が、詳細な機序は不明である。MS 症例における IRIS の診断は、MRI の造影効果のみでは判断が困難な場合があり、Yousry らは、ナタリズマブ関連 PML 症例の解析で、MRI 上の造影効果は 20 例中 17 例で認められたが、解析対象となった 40 例中 7 例のみで IRIS を発症したと報告している<sup>28)</sup>。MS 患者におけるナタリズマブ関連 PML 患者が治療により PML-IRIS を発症する病態に対し、ステロイド投与が治療後の EDSS スコア (MS の身体障害度評価のスケール) を改善する可能性が示されていることより<sup>29)</sup>、重篤な炎症を伴う IRIS を合併した場合はステロイドパルス療法を考慮し (保険適用外)、必要に応じてグリセオールやマンニトールなどの対症療法を併用する。これまでの薬剤関連 PML の解析より、治療を要する IRIS の発症時には臨床症状の悪化が見られることが多いので、PML 治療経過中の臨床症状の変化には特に注意を払う必要がある。

## 7. 症例の概要

(症例) 40 歳代 女性

主訴：認知機能障害

現病歴：10 年前に MS の診断を受け DMD の投与を受けている。5 年前から DMD としてフィンゴリモドの投与が継続されており、リンパ球数は 400/ $\mu$ L

前後、CD4 陽性 T 細胞数は 60/ $\mu$ L 程度に低下していた。有効性に関しては、フィンゴリモド投与前は 1 年に 1~2 回程度再発していたが、フィンゴリモド使用開始後の再発はなく、EDSS は 2.0 であった。X-1 月より、スマートフォンの使い方がわからない、郵便番号の書き方がわからない、テレビのリモコンが使えない、自動車運転時に左に寄っていくなどの症状が急速に進行したため、同年 X 月に当院当科を紹介受診となった。

当科初診時所見：一般所見；体温 36.5 $^{\circ}$ C、血圧 116/72 mmHg、脈拍 96/分、全身理学的所見に異常なし。

神経学的所見：意識状態は清明で、GCS で E4V5M6 であったが、見当識に関しては回答までに時間がかかった。ミニメンタルステート検査 (MMSE) は 18 点と低下が見られ、構成障害や肢節運動失行などの失行症状がみられた。脳神経系では左同名半盲があった。明らかな四肢麻痺はみられないが、四肢の腱反射は左右差があり、左上下肢で亢進し、両側 Babinski 反射が陽性であった。歩行はやや開脚歩行気味で踵膝試験でごく軽度の運動解離があり、排尿時開始遅延を伴っていた。

検査所見：尿一般：正常、血算：白血球 4,800/ $\mu$ L (リンパ球 420/ $\mu$ L、CD4 陽性 T 細胞 65/ $\mu$ L)、赤沈 20 mm (1 時間)、CRP (-)。血液生化学検査は AST、ALT の軽度高値がみられた。心電図：正常。

脳 MRI：フォロー時の MRI で確認されていた脳室周囲の MS 病変のほか、右前頭葉から頭頂葉にかけて皮質直下に強く、深部白質まで広がる T2 強調画像や FLAIR 画像での高信号病変がみられており、拡散強調画像で同部位の周辺部分が淡く高信号となり、T1 強調画像では同部位が低信号を呈していた。T2 高信号病変を取り囲むように淡い造影効果があった。

髄液検査：初圧 100mmH<sub>2</sub>O、水様透明、細胞数：1 個/ $\mu$ L (単核球 100%)、蛋白：52mg/dl、IgG index：0.98、オリゴクローナルバンド陽性、ミエリン塩基性蛋白高値、髄液 JCV PCR 12,000 copies/ $\mu$ L と増加していた。脳波：3~4 Hz の  $\delta$  波が右前頭葉から頭頂葉にかけて左右非対称性の徐波化がみられた。

入院経過 (図 3)：PML と診断したのち、フィンゴリモドを中止し、MS に

関してはリバウンドによる悪化に気をつけながら、毎週脳 MRI を撮影し経過をフォローした。PML 病変の拡大に伴い急速に左上下肢の麻痺が進行し、移動には車椅子を用いるようになり、言語機能の障害も悪化した (EDSS 7.0、MMSE 10 点)。さらに倫理委員会承認後に、ミルタザピンとメフロキン塩酸塩の投与を開始した。経過中に MS の再発や IRIS の発症は無く、ステロイドパルス療法は行わなかった。MRI 画像における高信号病変は徐々に縮小し、治療薬開始後の認知機能は横ばいで、MMSE は 12 点であった。中止から 3 か月後には、認知機能も徐々に改善し、会話が可能となり、スマートフォンを使えるようになり、屋内歩行は杖無しで 200m 程可能となった (EDSS 5.0、MMSE 19 点)。退院時は PML 発症前より運動機能が悪化し、EDSS は.0、MMSE 18 点で屋外歩行や通勤の際には杖を使用するようになった。

図 3 : 症例の臨床経過

EDSS : Expanded Disability Status Scale、MMSE : ミニメンタルステート検査

