

進行性多巣性白質脳症 (Progressive multifocal leukoencephalopathy:PML)

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy ; PML) は JC ウイルスによる中枢神経の日和見感染症であり、slow virus infection の一つである。JC ウイルスは常在ウイルスであり、ヒトに不顕性感染しており、特に腎臓に持続感染している JC ウイルスが宿主の免疫能低下によりゲノム調節領域に変異を生じた結果、中枢神経親和性を獲得する。この変異した JC ウイルスが oligodendrocyte に感染することにより、その蛋白合成を阻害し、二次的に脱髄病巣を多発するものと考えられている。

1 疫 学

HIV-1 陽性者における PML の合併頻度は 0.5 ～ 4.0 % 程度。HIV-1 陽性者に合併した PML 28 例の分析によれば、発症年齢は 22 ～ 58 歳 (平均 39 歳) で男性 25 例、女性 3 例と報告されている。また、HIV-1 陽性者以外の基礎疾患に合併した PML 多数例の分析では、性差はなく、40 歳以上で好発し 20 歳以下の発症はまれと報告されている。

2 臨床症状

HIV-1 陽性者が進行性の神経症状を呈した場合に本症を疑う。AIDS 関連 PML では非 AIDS 関連 PML に比較して前頭葉・頭頂葉病変が多く、初発症状は運動障害が多い。

(1) 主な初発症状

片麻痺、認知機能障害の頻度が比較的高く、さらに言語障害、歩行障害、意識障害、精神症状、頭痛などがあげられる。

(2) 経過中の主要症状

PML は大脳、脳幹、小脳いずれの場所にも白質病変をきたすため、臨床症状は多彩であり、片麻痺～四肢麻痺、認知機能障害を含む精神症状、構音障害、失語、視覚障害 (半盲～全盲)、運動失調性歩行、感覚障害、痙攣などを認める。

3 診 断

(1) 一般臨床検査

特徴的な所見はない。

(2) 脳脊髄液一般検査

ほとんど異常はみられず、細胞数の増加も認められない (蛋白量は軽度増加を示すことがある)。

(3) 脳波

特徴的な所見はなく、非特異的な徐波をみる。

(4) 血清 JC ウイルス抗体価

成人の 70 % 以上は JC ウイルス不顕性感染を起こしており、血清抗体価の測定に診断的価値

はない。また、髄液 JC ウイルス抗体価は上昇しないと報告されている。

(5) 画像診断

PML では主として大脳の皮質下白質に大小不同の、融合して不整な形状の病巣が多数認められる。この所見は脳 MRI T2 強調画像や FLAIR 画像にて確認される。この MRI 病巣は通常ガドリニウムでは造影されないが、炎症反応の強い場合にまれに病巣辺縁が造影されることもある。

(6) 確定診断

診断的価値が最も高い検査は脳生検であり、得られた脳組織において、PML に特徴的な病理組織像と組織内に JCV 抗原またはゲノムの存在を確認することにより確定診断される。北海道大学医学研究院腫瘍病理学教室にて病理検体の免疫染色が可能である。また、髄液における JCV ゲノム解析が PML の確定診断に有効である。これは、JC ウイルスゲノムの調節領域を含む部位を PCR にて増幅し、得られた PCR 産物より調節領域をシーケンスすることにより、PML 型 JC ウイルスであることを確認するものである。PCR 検査は脳生検と比較し侵襲性が低く、感度は 72-92%、特異度は 92-100% であると報告されている。本方法は国立感染症研究所 ウイルス第一部にて施行可能である。ただし、髄液中の JC ウイルス DNA 量が検出限界未満の場合、PML であっても偽陰性となるため注意が必要である。鑑別疾患として、HIV-1 脳症、悪性リンパ腫、脳腫瘍などがあげられる。

4 経過と予後

神経症状はいったん発症すると亜急性に進行し、多くは発症後 1 年以内に死亡する。

5 治療

HIV 関連 PML 治療の第一選択は、抗 HIV 療法 (anti-retroviral therapy: ART) である。ART により免疫力が回復した場合は、PML の進行が抑制され改善を認める例も多数報告されている。このため ART 未導入の HIV 関連 PML 患者ではできる限り早期に ART を開始することが推奨される。ART 開始後、免疫の回復に伴い PML の病勢が悪化することがあるので注意が必要である (免疫再構築症候群 immune reconstruction syndrome : IRIS)。IRIS の治療としてステロイドの併用も検討する。他に、5HT2A セロトニン受容体拮抗薬であるミルタザピンや、抗マラリア薬である塩酸メフロキンの使用で改善を認めた症例の報告があり、投与を考慮してもよい。JC ウイルスに対する抗ウイルス薬として、cytarabine と cidofovir が試みられてきたが、治療成績の報告は一定しておらず無効例の報告も多いことから、推奨されない。

■参考文献■

- 1) 川杉和夫ら．進行性多発性白質脳症 (PML) 松田重三編, HIV 治療マニュアル, HIV 感染者発症予防・治療に関する研究班 (班長 山田兼雄) p69-70.
- 2) 越智博文ら．神経系の感染症：診断と治療の進歩 IV．重要な神経系の感染症 8. 進行性多発性白質脳症 (PML)．日本内科学会雑誌 855 : 79-83, 1996.
- 3) 矢野雄三ら．AIDS の神経症状．神経内科 39 : 12-21, 1993.
- 4) 平野朝雄ら．AIDS の神経病理．(伊藤正夫・楢林博太郎編), 神経科学レビュー 7 : 13-26,

- 1993.
- 5) Sugimoto C et al. Amplification of JC virus regulatory DNA sequences from spinal fluid. diagnostic value for progressive multifocal leukoencephalopathy. Arch Virol 143: 249-262, 1998.
 - 6) 松井尚子ら. 進行性多巣性白質脳症と考えられた症例の拡散テンソル画像による経時的検討. 臨床神経 46: 555-560, 2006.
 - 7) Epker JL et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy, a review and an extended report of five patients with different immune comprom. Eur J Intern Med 20: 261-267, 2009.
 - 8) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 プリオン病および遅発性ウイルス感染に関する調査研究班：進行性多巣性白質脳症（PML）診療ガイドライン 2020
http://prion.umin.jp/guideline/guideline_PML.html

（神経内科 長井 梓、矢部 一郎 2020.07）