

JC ウイルスの再活性化による脳症

JC ウイルス（以下 JCV）は通常、聞くことのないウイルスですがほとんどの成人が保有しているウイルスです。JC は発端患者のイニシャルから命名されました。JCV は幼小児期に親から密接な接触で感染し、5 才ではおよそ 10%が、10 才では 40～60%が、成人では 80～90%が抗体陽性です。JCV は気道を通じて感染しますが、無症状で感染します。その後、骨髄やリンパ球そして脳と腎臓に潜伏感染します。大半のひとが JCV を保有しながら一生を終え、実害をうけることがなく生涯をともにします。人口の 5～10%が尿中に JCV を排出しており、ことに妊婦、老人、臓器移植患者で多いといわれています¹⁾。

この潜伏した JCV は宿主が免疫不全状態になるとウイルスが活性化され、末梢血中に入り込み、感染したリンパ球は血液脳関門を通過することができ、脳血管周囲の細胞に感染します。この脳への感染がすすんで症状が出現した状態が**進行性多巣性白質脳症**（progressive multifocal leukoencephalopathy; **PML**）です。

PML は予後不良の疾患で、JCV が脳のオリゴデンドロサイトにおいて増殖し、細胞溶解を経て脱髄を引き起こす病気です。細胞性免疫の抑制のある患者さんに発症するので炎症が認められず脳症となると考えられています。症状は特異的なものはなく、大脳が侵されることで起こる一般的な症状です。実に多彩で複数の症状が同時に現れることもあります。初期症状として、半盲（片方の視野を認識しない。失明とは異なる）などの視覚障害、片麻痺や精緻運動障害（字が書けない、紐を結べない、細かな動作が出来ない）といった運動麻痺、失語、失認、けいれん発作、見当識能力の低下などが多いとされています。進行すると認知症となり寝たきりとなり、脳の機能が廃絶し、死に至ります。進行が極めて早く、発症後数ヶ月で無動性無言症を経て植物状態となり、多くの場合 1 年以内に死亡します。そのため発症後速やかに免疫機能の回復が実現されないと生命予後（生存確率）、生存予後（生存後の QOL）ともに非常に悪く、仮に一命を取り留めたとしても白質層の破壊が、早期の段階で深刻になりやすく重篤な後遺障害が残るといわれています。特別な治療法はありません¹⁾。

PML はかつては極めて稀な疾患という認識でしたが、HIV 感染の増加とともに頻度が上昇してきました。HIV 感染者では 1,000 人に 1～3 人が PML を発症するとされ、全人口の発生頻度は人口 100 万対 3 程度の発症率です。我が国での原因疾患は、HIV 感染（30～40%）、血液系悪性腫瘍（30～40%）、膠原病（約 10%）などですが、米国では 80%以上を HIV 感染者が占めています。近年本邦で問題になっているのは自己免疫疾患などの難病に使用される免疫抑制剤による PML の発症です。そのなかでも特に頻度が高いのが Natalizumab による PML です。Natalizumab はリンパ球が血管内に進入するときに必須の α -integrin に対する抗体で、多発性硬化症の治療薬として欧米で使用されていますが治験段階から PML を発症しやすいことが指摘されており、最近の研究では、JCV に対して抗体を持っており、以前に免疫抑制剤を使用されたことがあるひとに Natalizumab を長期間使用すると、100 人に 1 人、PML が発症することがわかりました

2)。1%といえども PML の病気の性質を考えるととても少ない頻度とはいえません。その発症機序は脳に潜伏感染していた JCV が宿主の免疫低下のすきに再活性化して脳症をおこすものと考えられています。

Natalizumab 以外では悪性リンパ腫の治療薬の Rituximab や関節リウマチ治療薬の Infliximab などの免疫を低下させる薬で JCV の再活性化による PML の報告があります。

これまで潜伏感染しているウイルスの免疫抑制剤による再活性化はヘルペスウイルス群や B 型肝炎などで多く報告されていますが、予想外の突然の状態悪化や症状の出現があり、診断が遅れることがあり、また、一旦低下した免疫機能は急には回復せず、不幸な転帰となった例も多く報告されています。また、早期発見の努力がされている HIV 感染ですが、相変わらず AIDS になってしまってから受診する例があとをたたく、このような場合、突然、PML で受診する可能性もあり、プライマリケア医もこのような疾患を知っている必要があると思われま

す。JCV は強い免疫抑制剤を使わなくとも軽い免疫低下状態でも人の体内で増加していることが示唆されています。慢性透析患者では原因不明の脳症が多く、JCV の関与が疑われており、また、免疫不全患者におこる腎不全にも JCV の関与が疑われています³⁾。また、特別な基礎疾患を有していない高齢者の血清抗体価の検討では、70 歳以上では有意に JCV 抗体価が上昇しており、基礎疾患がなくとも 70 歳以上では JCV の再活性化が生じていることが疑われています⁴⁾。この事実が高齢者の健康にどのような不利益をきたしているのかは不明ですが、70 歳以上の方への免疫抑制剤の投与は PML を起こしやすいと考えてよいのではないのでしょうか？

高齢者の増加と、新たな分子標的治療薬の使用により今後、PML の増加が危惧され、これまで稀とされてきた本症にも十分な注意が必要と思われま

平成 25 年 10 月 16 日

参考文献

- 1) 水澤英洋: 進行性多巣性白質脳症. 臨床神経 2011 ; 51 ; 1051 - 1056 .
- 2) Bloomgren G et al : Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy . N Eng J M 2012 ; 366 ; 1870 - 1880 .
- 3) 武田 彩乃 : 血液透析患者に発症した小脳・脳幹型進行性多巣性白質脳症の一例 . 透析会誌 2010 ; 43 : 807 - 813 .
- 4) 田島 マサ子ら : 高齢者におけるヒトポリオマウイルス (JCV, BKV) に対する抗体調査. 感染症誌 1900 ; 64 ; 1507 - 1513 .