

進行性多巣性白質脳症(PML)と PML治療に伴う 免疫再構築炎症反応症候群(IRIS)における MRI画像

【監修】 大阪市立大学大学院 医学研究科放射線診断学・IVR学教室 教授 三木幸雄 先生



目次

略語表	3
I. 進行性多巣性白質脳症(PML)とは	4
II. 早期のタイサブリ関連PML:有用なMRI撮像シーケンス	6
1. FLAIRを用いたPMLの検出: MRI検査の最適なシーケンス	6
2. 脳内のPML病変部位: 周辺 vs. 脳全体	8
3. DWI: MS病変と新規PML病変を鑑別	12
4. T2強調画像: スリガラス状又は小嚢胞状の病変の形状	14
5. T1強調画像: Gd造影ありとなしで病変を画像化	17
III. タイサブリ関連PMLの進行	20
IV. 免疫再構築炎症反応症候群(IRIS)	22
1. PML後のIRISの概要	22
2. PML及びPML後のIRISの診断におけるMRI	23
3. MRI画像上のIRISの例	24
V. まとめ	28
参考文献	30

略語表

BBB	blood brain barrier	血液脳関門
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
DTI	diffusion tensor imaging	拡散テンソル画像法
DWI	diffusion weighted imaging	拡散強調画像法
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery sequence	FLAIR法
Gd	gadolinium	ガドリニウム
GRE	gradient-echo	グラジエントエコー法
HAART	highly active anti-retroviral therapy	強力な抗レトロウイルス療法
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IRIS	immune reconstitution inflammatory syndrome	免疫再構築炎症反応症候群
JCV	John Cunningham virus	JCウイルス
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MRS	magnetic resonance spectroscopy	MRスペクトロスコピー
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
MTI	magnetization transfer imaging	磁化移動画像法
PDW	proton density weighted	プロトン密度強調法
PET	positron emission tomography	陽電子放射断層撮影法
PLEX	plasma exchange	血漿交換
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症

I. 進行性多巣性白質脳症(PML)とは

進行性多巣性白質脳症(PML)

- 進行性多巣性白質脳症(PML)とは、JCウイルス(JCV)の感染によって中枢神経系にまれに発症する日和見感染症である。1958年にÅströmらが初めて報告し¹⁾、1971年にPadgettらがPMLの原因ウイルスとして、JCVを分離した²⁾。
- PMLは主に免疫不全の状態にある患者に発症し、欧米ではその80～85%をHIV感染患者が占める³⁾。また、近年、タイサブリの投与を受けているMS患者など、モノクローナル抗体による治療を受ける患者もPML発症の可能性があることが報告された⁴⁾。その他には、抗腫瘍療法又は免疫抑制療法中の患者、血液腫瘍患者、移植患者などでの発症が認められている。
- 症状は多様な脱髄パターンを反映しており、多くの場合、視覚、運動機能、認知機能の低下が認められ、皮質盲や、片麻痺といった著しい脱力及び行動障害を伴うことがある。また、感覚障害、回転性めまい、けいれん発作等が認められることもある⁵⁾。

1) Åström KE, et al. Brain 1958; 81(1): 93-111.

2) Padgett BL, et al. Lancet 1971; 1(7712): 1257-1260.

3) Cinque P, et al. Lancet Infect Dis 2009; 9(10): 625-636.

4) Clifford DB, et al. Lancet Neurol 2010; 9(4): 438-446.

5) Berger JR, et al. J Neurovirol 1998; 4(1): 59-68.

PMLの診断

- PMLの診断は、臨床所見、頭部MRI所見、もしくは脳脊髄液(CSF)のJCV DNA遺伝子検査に基づく。
- MRIは簡便、かつ無症候の段階でのPMLを検出できることから早期発見に極めて有用である。しかし、PML病変は進展に伴い画像上においても多様な変化を示すため、慎重な鑑別が必要となる。
- MRI検査では、過去のMRIとの比較が、MS病巣等の神経疾患との鑑別に有用である。とくにFLAIRとT2強調画像は脱髄病巣の検出に優れている。
- MRI画像において、PML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。

PML診断におけるMRI撮像シーケンスの概要

MRI撮像シーケンス	特徴
FLAIR	<ul style="list-style-type: none"> ・PML病巣の検出においては最も高感度 ・白質の単巣性又は多巣性の病変を描出する ・病変は脳血管の周囲に広がる ・皮質灰白質の病変も検出する
T2強調画像	<ul style="list-style-type: none"> ・微小嚢胞病変 (milky way appearance)、空洞化又は空胞化した病変を描出する ・病変は血管周囲に広がる ・深部灰白質の病変も検出する
T1強調画像(非造影)	<ul style="list-style-type: none"> ・皮質層状壊死を線状高信号病変として検出する
T1強調画像(造影)	<ul style="list-style-type: none"> ・炎症性PML病変(斑点状、線状)と、PML-IRIS像(進行性の融合病変が認められ、浮腫や圧排効果=周囲組織の変形を伴う)を示す
DWI	<ul style="list-style-type: none"> ・急性/活動性の脱髄を検出

Wattjes MP, et al. Mult Scler 2013; 19(14): 1826-1840.

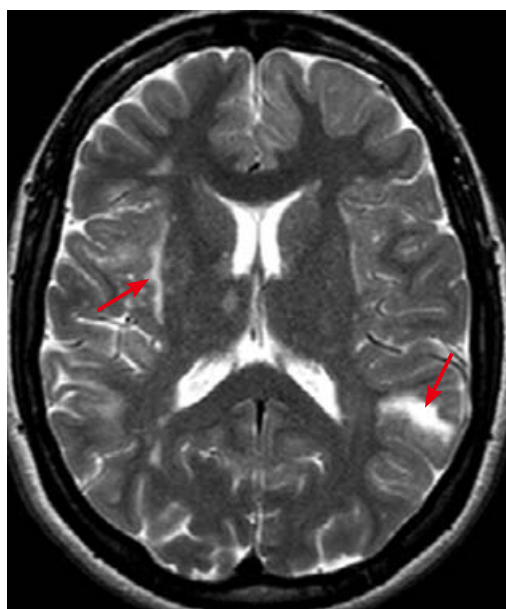
II. 早期のタイサブリ関連PML: 有用なMRI

1 FLAIRを用いたPMLの検出: MRI検査の最適なシーケンス

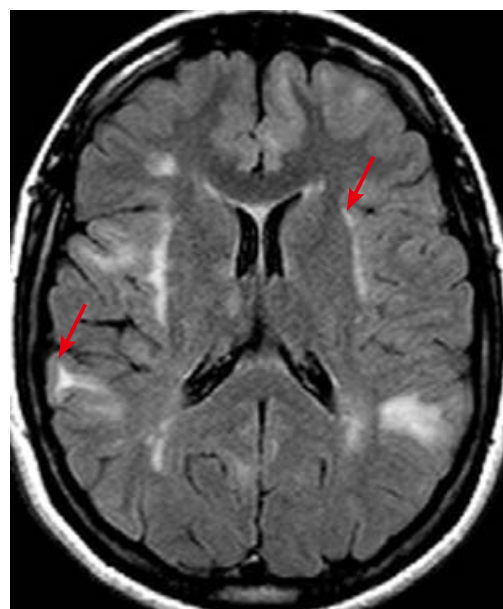
- MRI画像上でPMLを検出するのに、FLAIRは最も適した方法である。
- PMLを確認する際、最初のMRIシーケンスとして、FLAIRを用いた撮像を行う。
- 病変はびまん性で境界不明瞭な場合が多い。

PMLの検出: FLAIR画像はT2強調画像に優る検出能力をもつ

T2強調画像に比べ、FLAIRのPML病変検出感度は高く、T2強調画像ではわかりにくい病変も検出できる。



T2強調画像

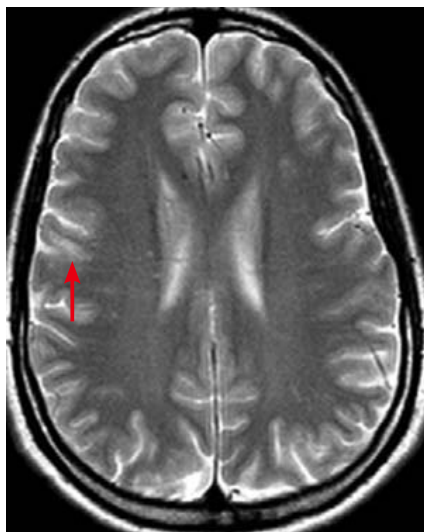


FLAIR

撮像シーケンス

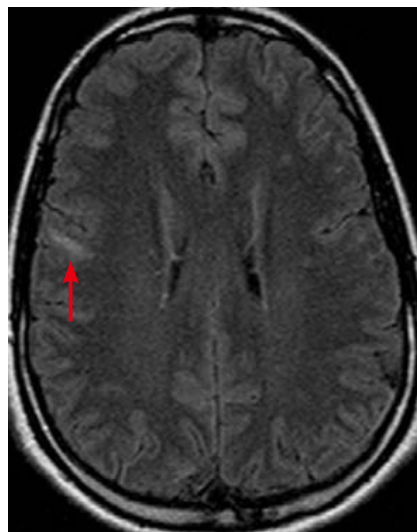
FLAIRはPML病変の検出に最適なMRI撮像シーケンスである

見にくい



T2強調画像

見やすい



FLAIR

後頭蓋窩に存在するPML病変の検出においてもFLAIRはT2強調画像に優る

早期のPMLでは後頭蓋窩に病変が認められる患者は10%未満¹⁾だが、症状の進展に伴い後頭蓋窩の病変が現れることは少なくない。

FLAIRは、後頭蓋窩に存在するPML病変の検出においてもT2強調画像に優るが、後頭蓋窩に存在するMS病変を検出する能力については一般にT2強調画像の方が高い。



T2強調画像



FLAIR

1) Yousry TA, et al. Ann Neurol 2012; 72(5): 779-787.

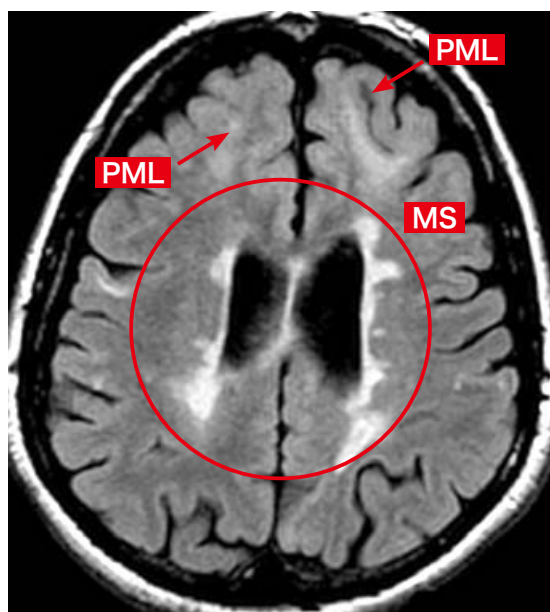
II. 早期のタイサブリ関連PML:有用なMRI撮像シーケンス

2 脳内のPML病変部位:周辺 vs. 脳全体

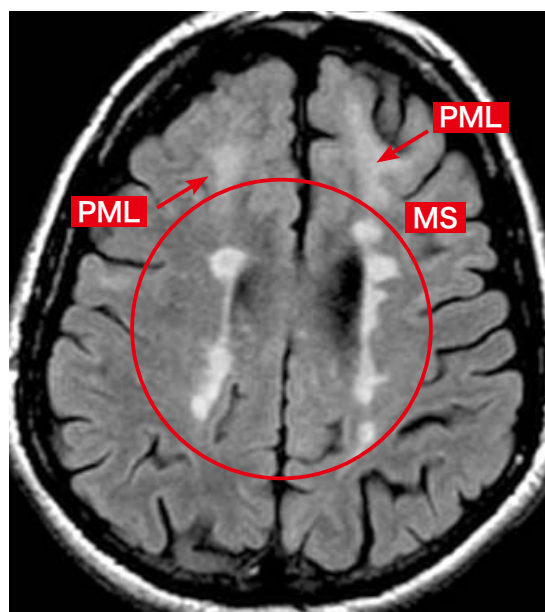
- 病変の局在は、早期PMLの診断に有用な情報である。
- PML病変は脳の周辺部や皮質下にみられることが多いが、MS病変は脳室周囲に存在する傾向がある。
- MS病変は一般に円形で個別の明瞭な境界を持つのに対し、PML病変はよりびまん性で境界が不明瞭である。

PML病変は脳の周辺部及び皮質下に多くみられる

PML病変の大部分が深部白質に存在するが、タイサブリ関連PMLの重要な特徴として、皮質下あるいは皮質に接している白質に病変がみられることが挙げられる。

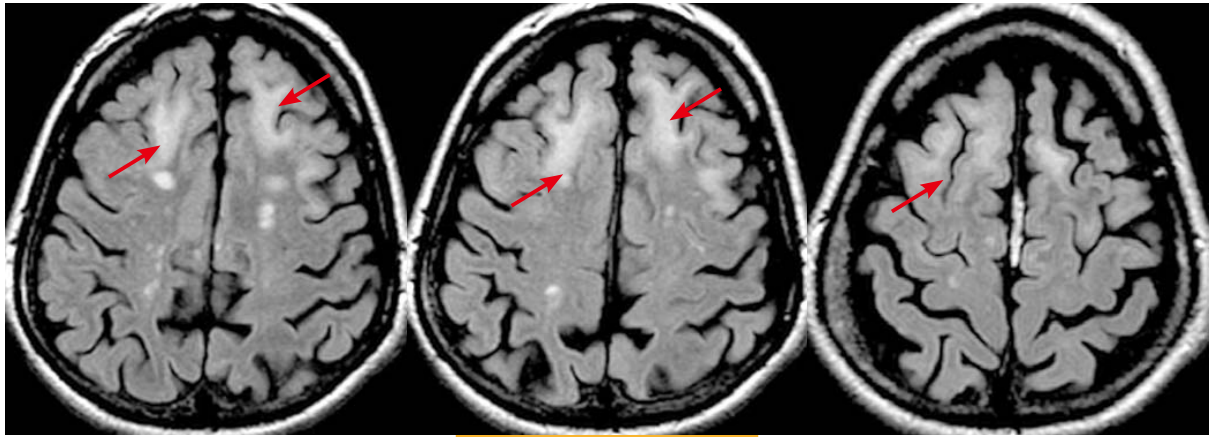


FLAIR



FLAIR

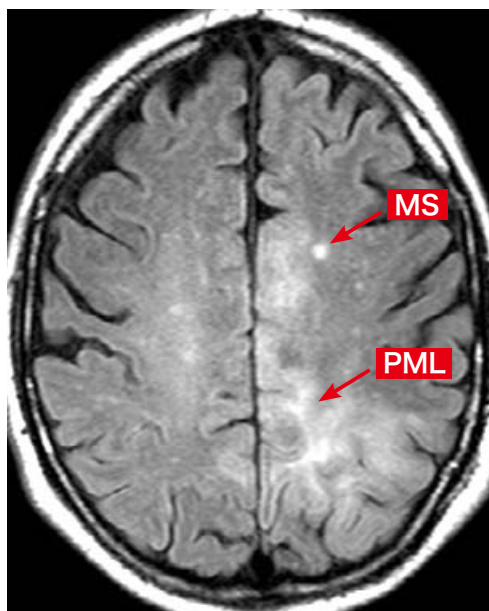
PML病変は広範囲に検出できる



FLAIR

病変の境界部の違い:MS病変は明瞭、PML病変は不明瞭

MS病変の境界部が明瞭であるのに対して、PML病変の境界部では不明瞭である。ただし、PML病変でも白質側の境界は不明瞭であるが、灰白質側では比較的明瞭である。

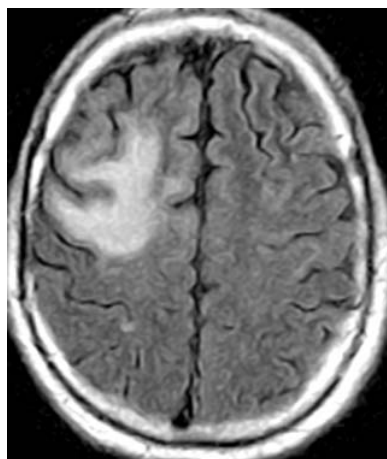


FLAIR

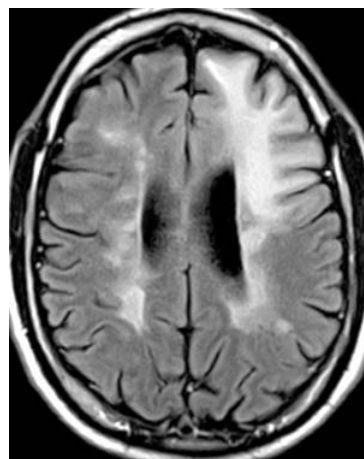
II. 早期のタイサブリ関連PML:有用なMRI撮像シーケンス

単葉性(unilobar)PML:前頭葉が好発部位

189例のタイサブリ関連PML患者に診断から7日以内に行われたMRI検査の結果、42%の患者で病変は単一の脳葉に限定的に存在し(単葉性)、PML病変の多く(48%)が前頭葉に生じていた。後頭葉(20%)と頭頂葉(12%)には病変は比較的少なかった^{1,2)}。



FLAIR



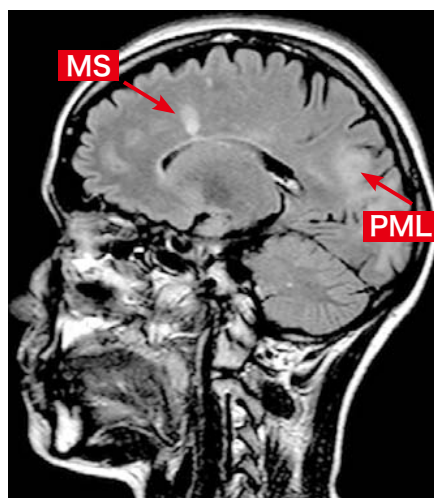
FLAIR

1) Biogen Idec medical information, <https://medinfo.biogenidec.com> September 2012. Accessed 2013.

2) Richert N, et al. Mult Scler 2012; 18 (Suppl 4): 27, P99.

PML病変は、前頭葉のほか、頭頂葉-後頭領域にもみられることがある

189例のタイサブリ関連PML患者に診断から7日以内に行われたMRI検査の結果、PML病変は前頭葉(48%)、後頭葉(20%)、頭頂葉(12%)に認められた^{1,2)}。

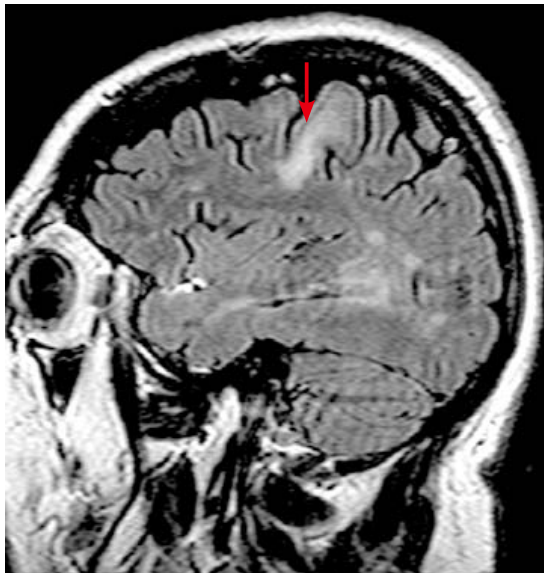


FLAIR

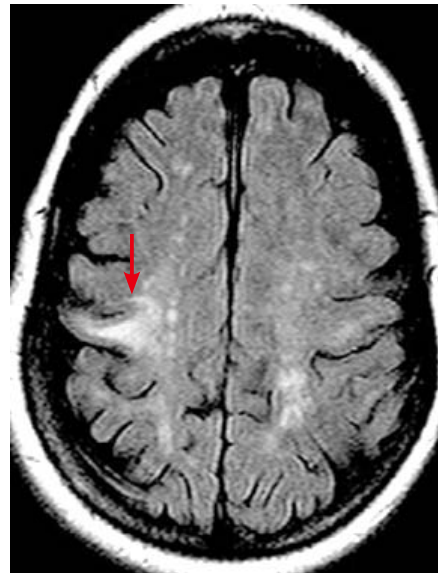
1) Biogen Idec medical information, <https://medinfo.biogenidec.com> September 2012. Accessed 2013.

2) Richert N, et al. Mult Scler 2012; 18(Suppl 4): 27, P99.

PML病変:運動野にも生じる



FLAIR



FLAIR

PML病変が小脳に認められる場合があるが、症状発現時点ではまれである

HIV関連PML同様、タイサブリ関連PMLの患者の後頭蓋窩における病変も主に(中)小脳脚に局在するが、脳幹、脳橋、小脳半球、さらには歯状核などの深部小脳核に及ぶこともある^{1,2)}。

高信号



FLAIR

低信号



T1強調画像 Gd造影後

1)Yousry TA, et al. Ann Neurol 2012; 72(5): 779-787.
2)Richert N, et al. Mult Scler 2012; 18(Suppl 4): 27, P99.

II. 早期のタイサブリ関連PML:有用なMRI撮像シーケンス

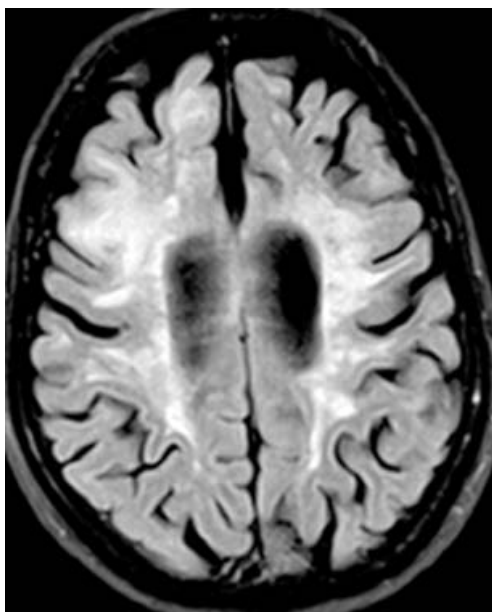
3 DWI:MS病変と新規PML病変を鑑別

- DWI撮像は急性/活動性の脱髄を検出できるため、既存のMS病変と新規PML病変の鑑別がしやすくなる。
- MSの治療を開始する前のMRI画像が判断を容易にする。

DWIの使用:慢性病変 vs. 新規病変

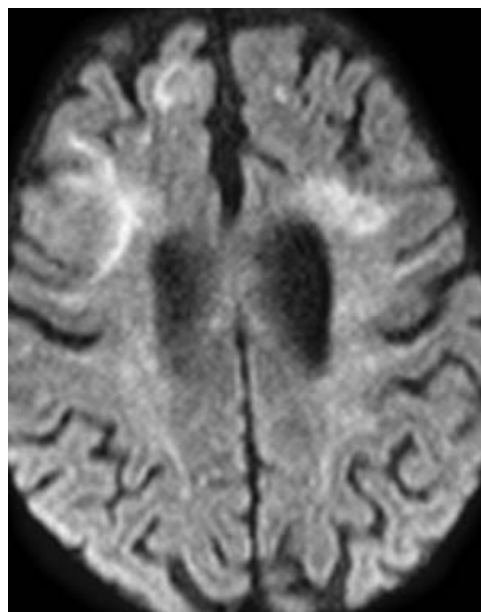
DWIで明瞭に認められる病変は一般により新しいものであるため、以前から存在するMS病変との鑑別に役立つ。

以前から存在するMS病変



FLAIR

MS病変に重なって存在する新規PML病変



DWI

DWI:新規PML病変と慢性的なMS病変の鑑別に役立つ

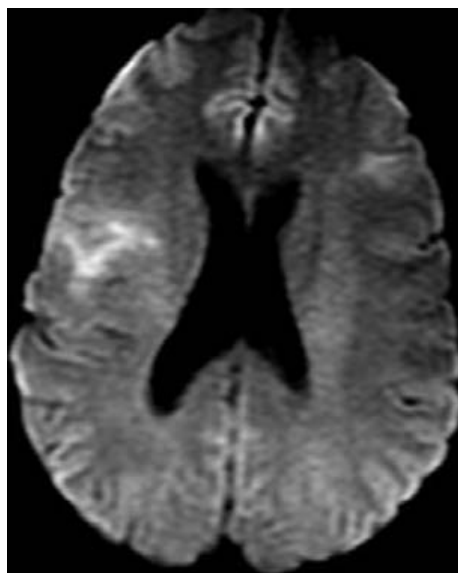
DWIでは、ほぼ全ての急性のPML病変が、特に辺縁高信号を呈する。

慢性的なMS病変



FLAIR

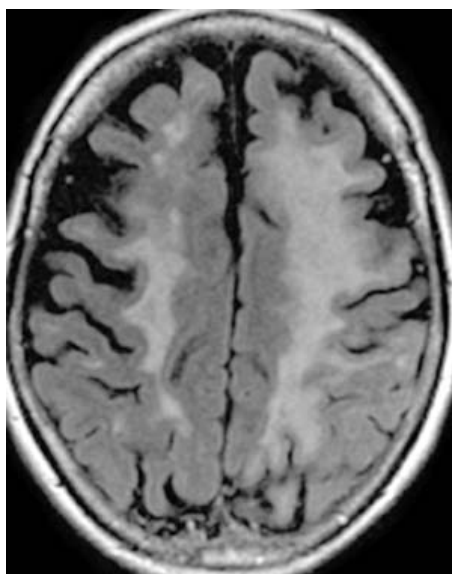
新規PML病変が明瞭となる



DWI

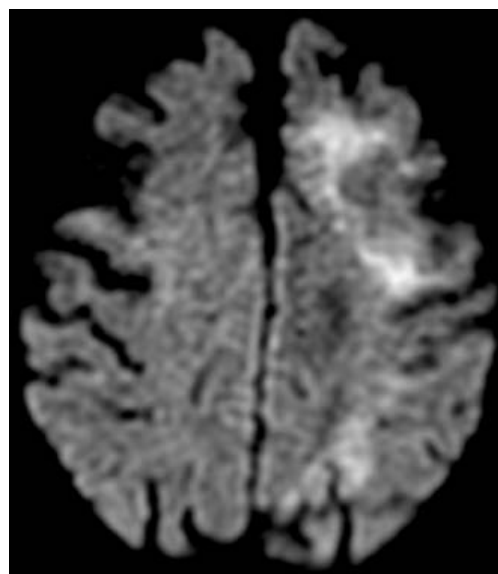
DWIは既存のびまん性MS病変と新規PML病変の鑑別にも有用

以前から存在するびまん性のMS病変



FLAIR

新規PML病変が容易に見分けられる



DWI

II. 早期のタイサブリ関連PML: 有用なMRI撮像シーケンス

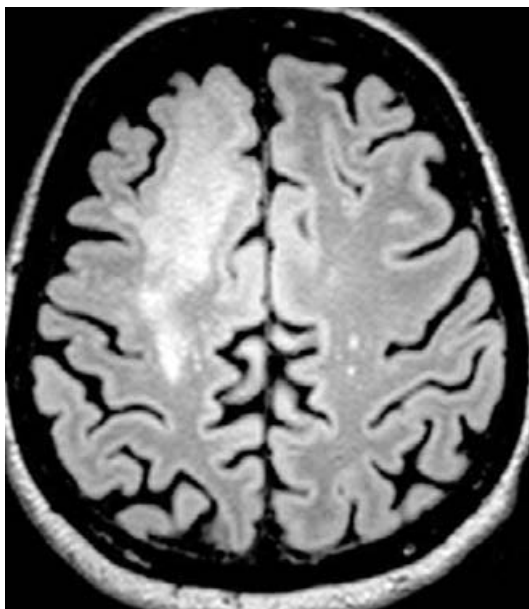
4 T2強調画像: スリガラス状又は小嚢胞状の病変の形状

- 病変の形態はPMLの鑑別診断を容易にする。
- PML病変はさまざまな形態を示すが、時としてスリガラス状や小嚢胞状の形状を示すことがある。
- 一般に、PML病変ではmass effect(周囲組織の変形)*は認められない。

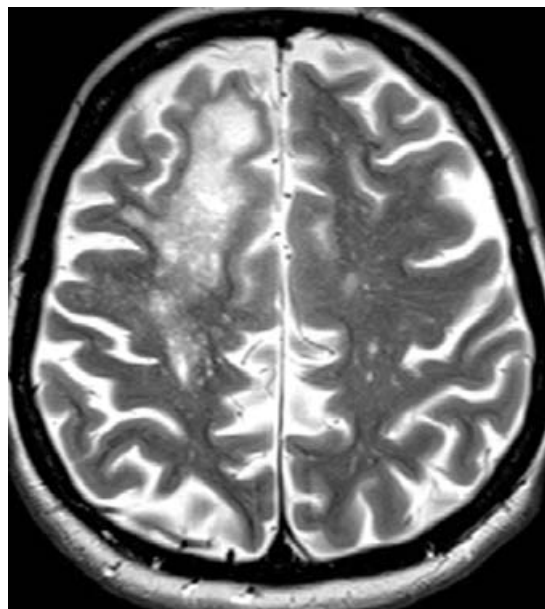
*mass effect(周囲組織の変形)とは、病変部周囲の浮腫(主に炎症による)によって周辺の組織・構造物が圧排されている所見

PML病変の形態: 病変は大きく、融合性であることが多い

T2強調画像では小嚢胞性の形状を示すことがある。



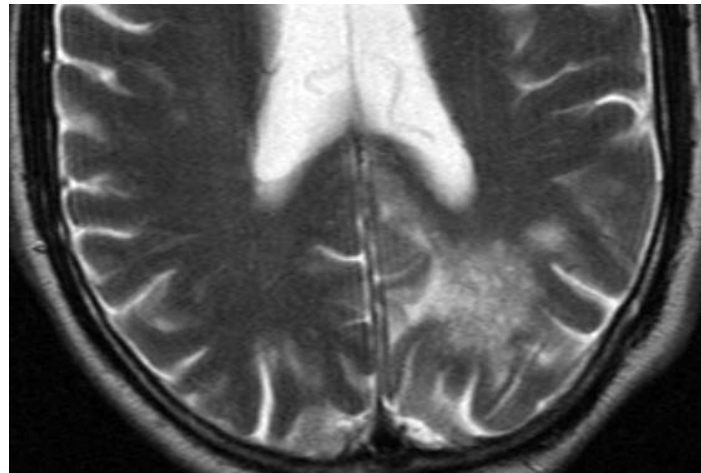
FLAIR



T2強調画像

小嚢胞状病変の例

主要なPML病変の内部、又は隣接して、微小嚢胞を有する小さなT2病変が観察されることがある。病変は星のような分布のパターンを示すことから「milky way appearance」とも呼ばれる。タイサブリ関連PML患者22例を分析したところ、72%で病変周囲がT2高信号を示した¹⁾。

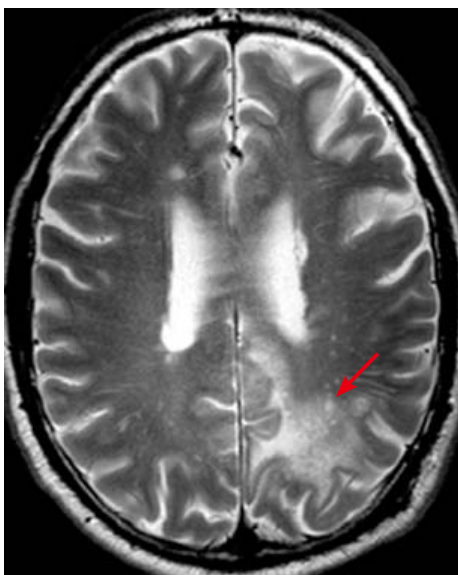


T2強調画像

1) Yousry TA, et al. Ann Neurol 2012; 72(5): 779-787.

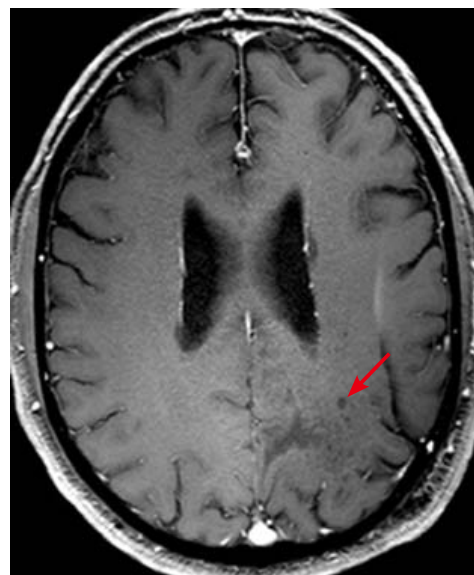
T1強調画像により認められる虫食い状のPML病変

小嚢胞状



T2強調画像

虫食い状

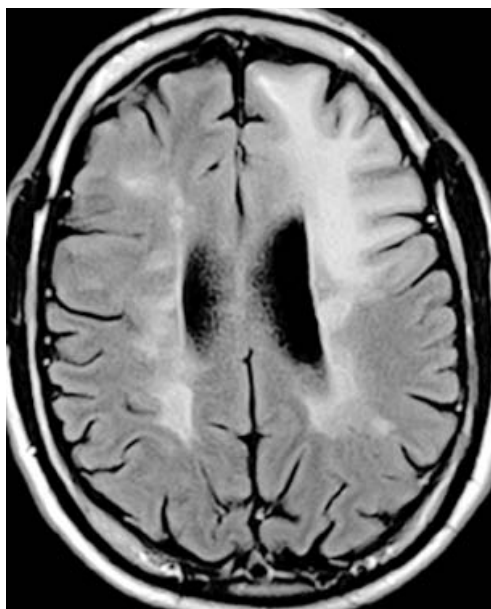


T1強調画像 Gd造影後

II. 早期のタイサブリ関連PML:有用なMRI撮像シーケンス

PML病変の特徴:一般にmass effect(周囲組織の変形)は認められない

mass effect(周囲組織の変形)とは、病変部に押されることによって周辺の組織・構造物が圧排されている所見である。



FLAIR

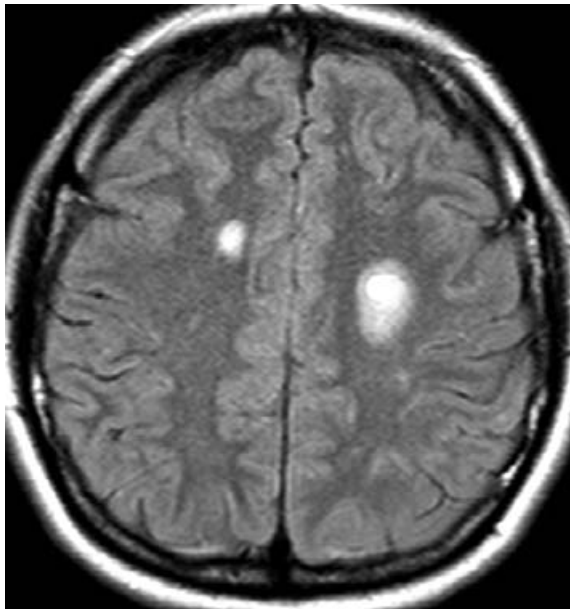
5 T1強調画像: Gd造影ありとなしで病変を画像化

- PML病変は一般にGd造影剤で増強されないが、されたとしても増強パターンはMS病変に認められるものとは異なる。
- 造影なしのT1強調画像では辺縁高信号が認められる場合もある。

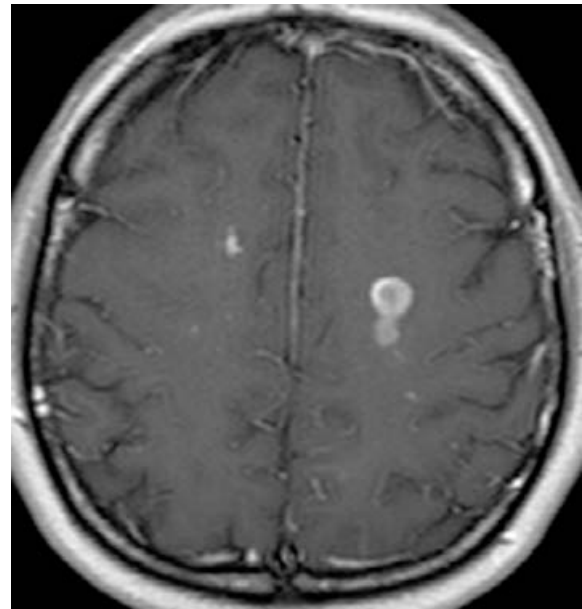
MS病変: Gd増強T1強調画像は明瞭な境界を示す (PML病変は示さない)

造影効果を示す巣状のMS病変はしばしば、均一性/結節性、又はリング様の外観を示す。

Gd造影で明瞭な境界を示すMS病変



FLAIR



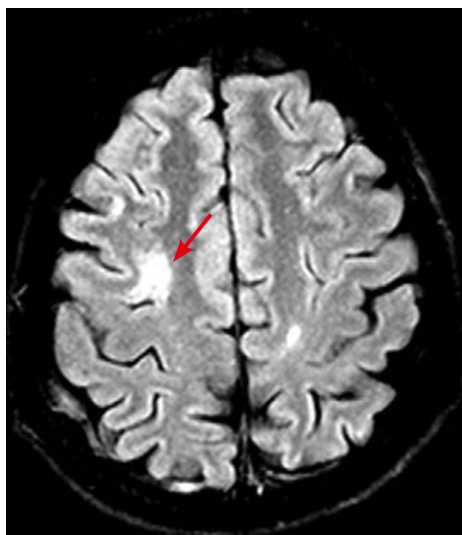
T1強調画像 Gd造影後

II. 早期のタイサブリ関連PML:有用なMRI撮像シーケンス

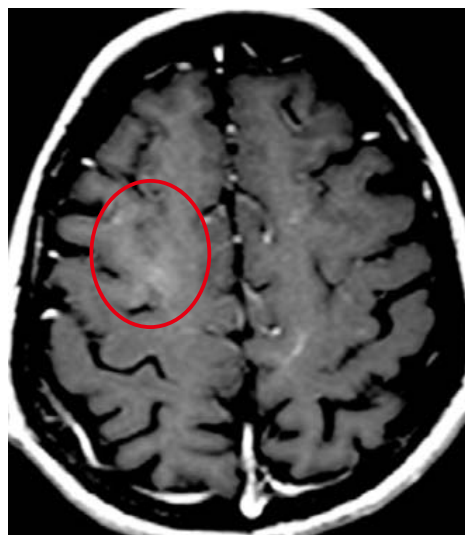
PML病変:Gd増強T1強調画像にみられる特徴

早期PMLの増強パターンはさまざまである。増強は病変全体ではなく一部に認められることが多い。増強はごくわずか、又は斑点状、もしくは線状にみられる場合がある。

HIV関連PMLと異なりタイサブリ関連PMLでは、早期PML患者の30~40%にPMLの特徴を示すGd増強T1強調画像が認められる可能性がある¹⁾。



FLAIR

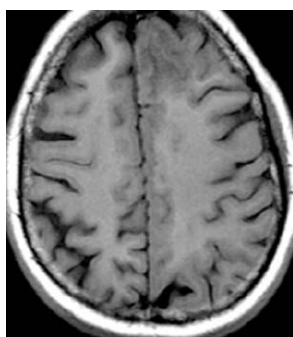


T1強調画像 Gd造影後

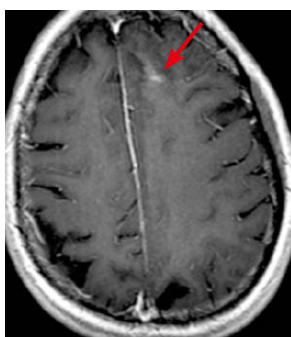
1)Yousry TA, et al. Ann Neurol 2012; 72(5): 779-787.

PML病変:Gd造影T1強調画像にみられる特徴

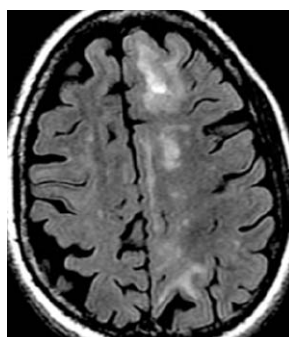
増強病変は限局性で、FLAIR又はT2強調画像にみられる病変全体の一部のみに認められることが多い。



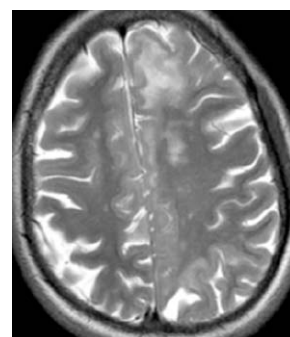
T1強調画像 Gd造影前



T1強調画像 Gd造影後



FLAIR



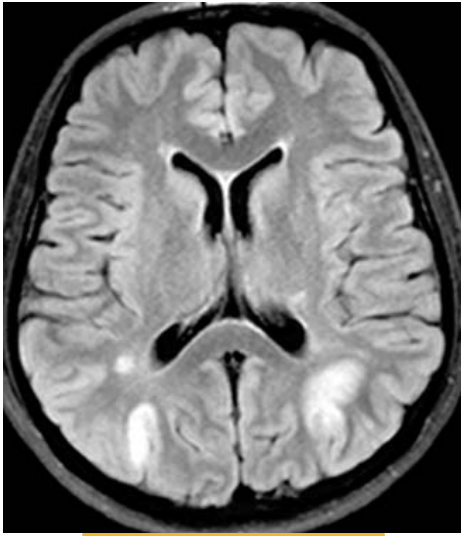
T2強調画像

PML病変:Gd増強T1強調画像にみられる線状の造影パターン

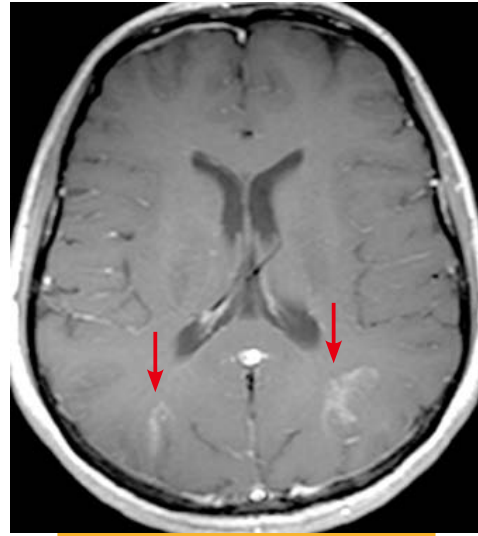
増強は線状、点状、リング状に認められる可能性がある。

一般に造影剤によって増強される早期の炎症の徴候は、急性期あるいはそれ以前の無症候の段階に認められるものと考えられており、PML後のIRISと区別されねばならない。

PML病変とIRISの病変は同時に存在する可能性もある。



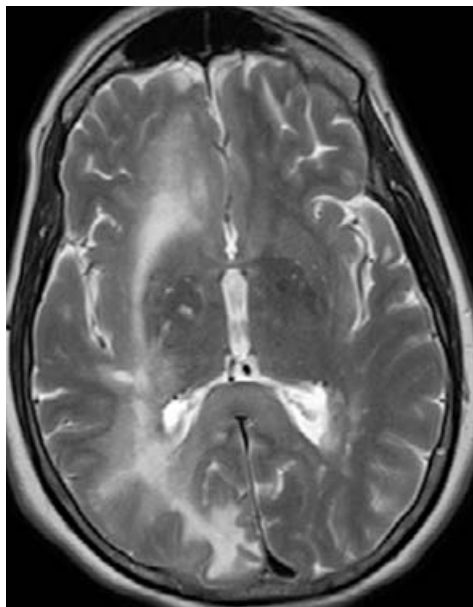
FLAIR



T1強調画像 Gd造影後

III. タイサブリ関連PMLの進行

PMLの進行:一般に白質路をたどる

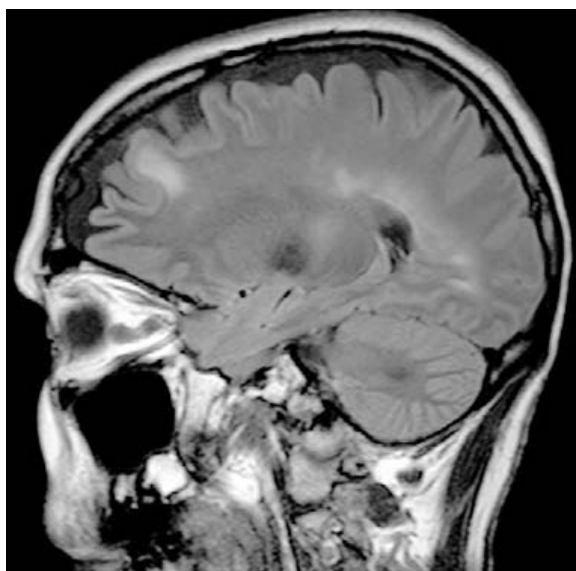


T2強調画像

タイサブリ関連PMLでは、診断時には、白質および/又は灰白質に巣状病変がみられることが多い。追跡期間中に病変のサイズは拡大し、しばしば融合し、新たな病変も出現して、多巣性のパターンを形成する。一部の患者は、病変の拡大に続いて、上縦束、脳梁、錐体路などの白質神経路に進展する特徴的な進行パターンを示す。特に錯体路においては、PML病変はテント上から後頭蓋窩へと拡大する可能性がある。

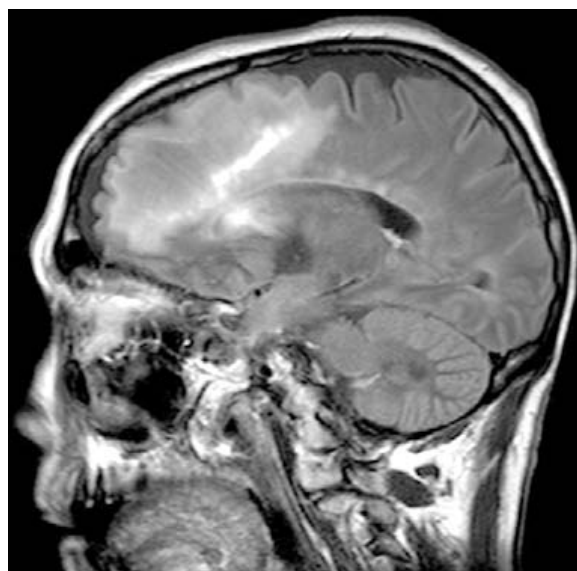
PMLの進行:病変容積が急激に増加することがある

7月 容積2.1cc



FLAIR

9月 容積125cc



FLAIR

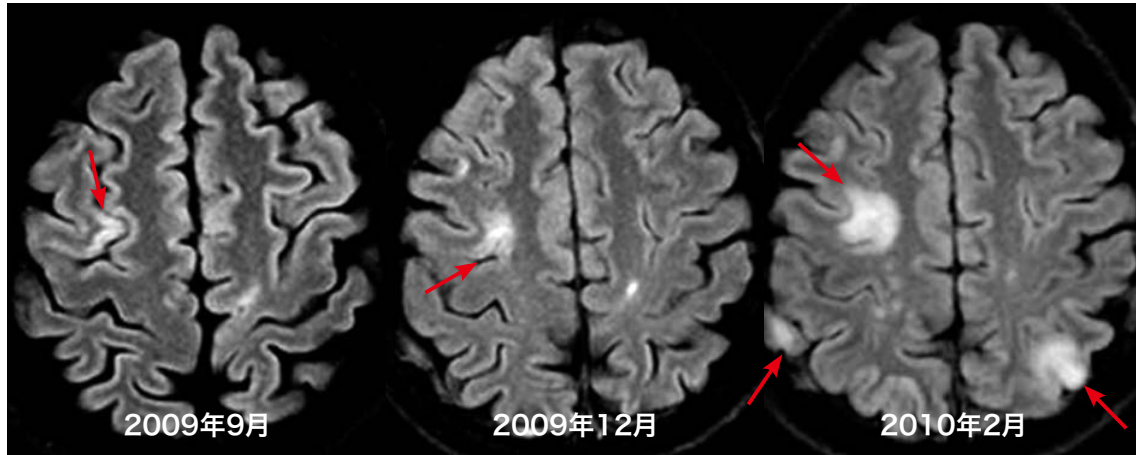
PMLの進行:病態の進行

病態の進行に伴い、頭皮の感覚異常、疲労、原因不明の頭痛などの臨床症状が現れる。

単葉性
unilobar



広汎性
widespread



2009年9月

2009年12月

2010年2月

FLAIR

IV. 免疫再構築炎症反応症候群 (IRIS)

1 PML後のIRISの概要

- IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome; 免疫再構築炎症反応症候群) という言葉が初めて用いられるようになったのは1990年代である。HIV患者を治療した際に合併症が認められ、それを説明するためにIRISという言葉が使われた^{1~4)}。
- HIV患者に対してHAART療法により免疫機能を回復 (いわゆる免疫再構築) させると、脳MRI画像で病巣が拡大し、BBBの破綻を示唆するGd造影病巣が認められるとともに、臨床的には神経学的症状の増悪が認められた。
- IRISは免疫再構築の過程で病原体特異的な免疫反応の回復として起こるが、薬物の毒性や新規の日和見感染症としては説明できない現象である⁵⁾。
- タイサブリ関連のPMLの場合には、血漿交換法 (PLEX) などでタイサブリを除去し免疫再構築を行うと、細胞性免疫が増強され、JCV感染細胞に対して攻撃、破壊することで急激な炎症が惹起されIRISが発症する⁶⁾。
- PMLの臨床症状が悪化し、脳MRIでPML病巣にGd造影効果が認められる場合、mass effectの有無にかかわらず、そのほとんどでIRISが疑われる。
- 臨床症状の悪化は浮腫などの局所の炎症反応の結果であり、不全片麻痺、運動失調、言語異常、視覚障害、認知及び行動変化、発作 (部位により異なる) などの悪化として発現する。
- IRISは、HIV患者では通常HAART療法開始後2~3ヵ月以内に発症するが、タイサブリ治療患者ではPLEX又は免疫吸着によるタイサブリ除去後、数日から数週間以内に発症する。
- 免疫再構築後の免疫反応はJCV感染細胞を除去するために必要な生体反応だが、IRISが発症するとこれを抑制する治療が必要と考えられる^{7,8)}。
- IRISの発症はHIV感染者では17~27%であるのに対し、タイサブリ投与下でPMLが発症した患者の90%以上で認められている。死亡又は重度の障害に至るおそれもあるため集中治療室での管理が必要な場合もある。
- IRISの早期発見のためには、PLEX又は免疫吸着後は患者を定期的に観察すること (MRIモニタリングを含む) が有用である。

1) Jacobson MA, et al. Lancet 1997; 349(9063): 1443-1445.

2) Race EM, et al. Lancet 1998; 351(9098): 252-255.

3) DeSimone JA, et al. Ann Intern Med, 2000; 133(6): 447-454.

4) French MA, et al. AIDS 1992; 6(11): 1293-1297.

5) Shelburne SA, et al. J Antimicrob Chemother 2006; 57(2): 167-170.

6) Kappos L, et al. Lancet Neurol 2011;10(8): 745-758.

7) Talan J. Neuro Today 2009; 9(4): 8-9.

8) Elston JW, Thaker H. Int J STD AIDS 2009; 20(4): 221-224.

2 PML及びPML後のIRISの診断におけるMRI¹⁾

無症候性PML	1. 臨床症状発現前に、MRIによりPML病変の検出が可能な場合もある
早期PML	<ol style="list-style-type: none"> 1. FLAIRは、T2強調画像より高感度でPML病変の検出に最適(後頭蓋窩の病変の検出においても同様) 2. 病変の局在が診断において重要:くまなくチェックする 3. 既存のMS病変と新規PML病変を鑑別する:FLAIRとDWIを比較 4. T2強調画像ではスリガラス状、T1強調画像では虫食い状の病変が認められる 5. 一般にmass effect(周囲組織の変形)は認められない 6. 一般にGd造影剤は増強されないが、増強された場合、増強パターンはさまざまで、増強がごくわずかな病変のほか、斑点状、線状の病変がみられる。病変全体ではなく一部に増強が認められる場合が多い
進行性PML	<ol style="list-style-type: none"> 1. PMLは白質路をたどって進行 2. 病変容積が急速に増加する場合がある 3. 数ヵ月で単葉性(unilobar)から広汎性(widespread)に進行しうる
PML-IRIS	<ol style="list-style-type: none"> 1. 病変の大きさが進行的に拡大 2. 両側性に病変が出現 3. 深部灰白質の病変が増加 4. 脳幹部の病変が増加 5. Gd造影効果が高まる 6. 造影前のT1強調画像で病変の辺縁部が高信号を呈することがある

1) バイオジェン・ジャパン社内資料

IV. 免疫再構築炎症反応症候群 (IRIS)

3 MRI画像上のIRISの例

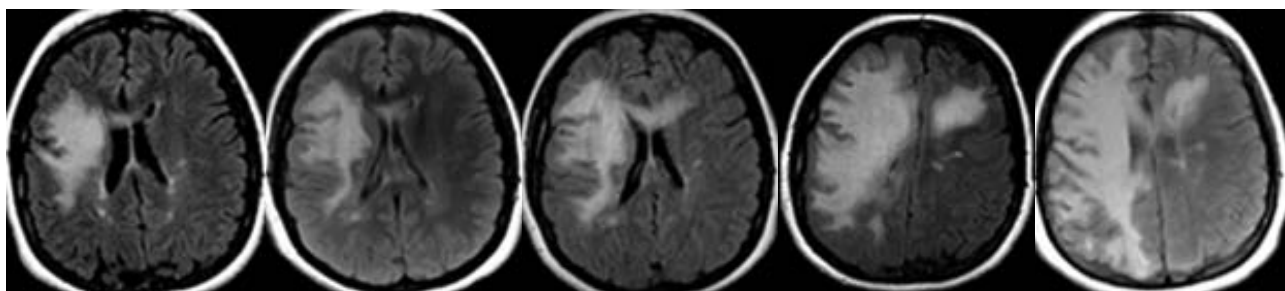
急性期PML
の発症

進行性PML
1週

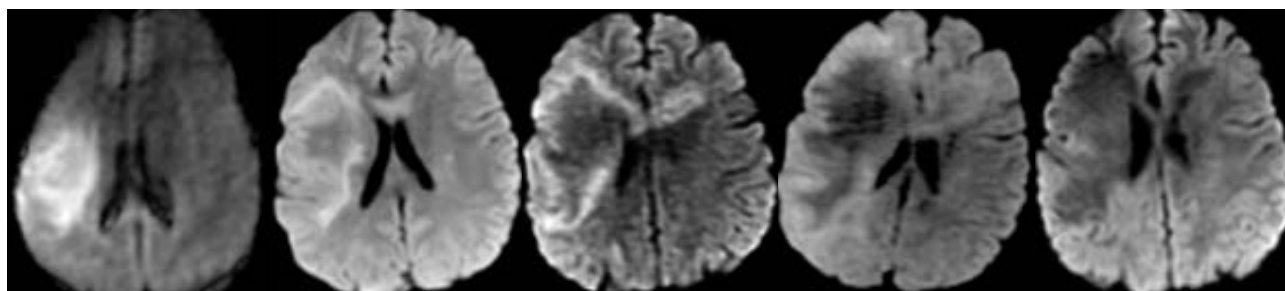
PML-IRIS
1ヵ月

その後(1ヵ月)
2ヵ月

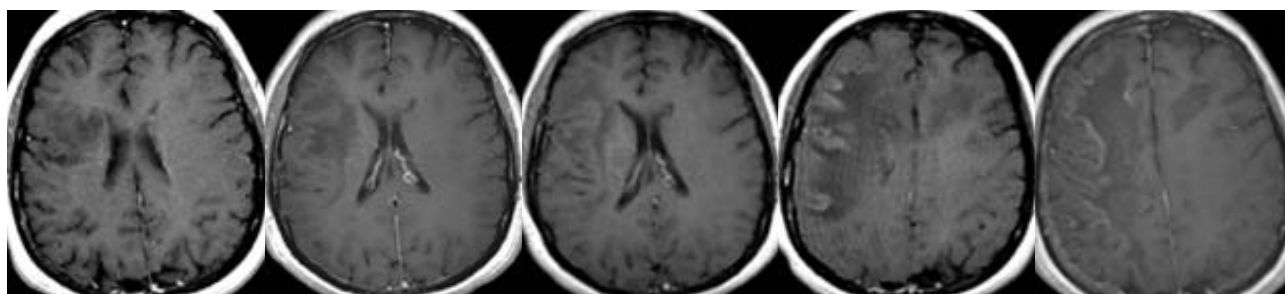
その後(5ヵ月)
6ヵ月



FLAIR



DWI

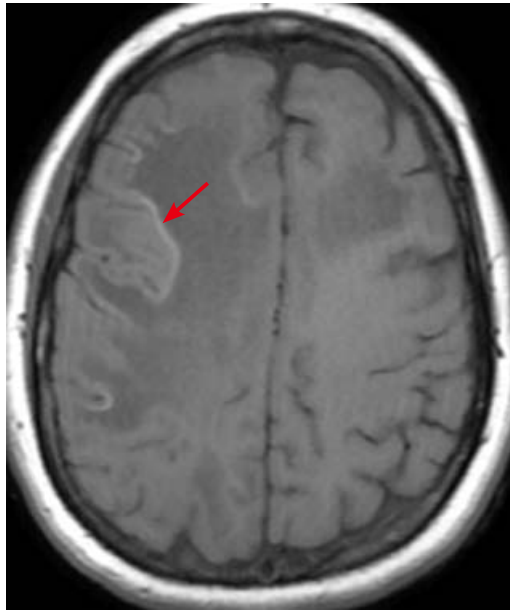


T1強調画像 Gd撮影後

PML-IRIS: 6ヵ月時点の造影あり/なしT1強調画像 (p24のスライドと同じ患者)

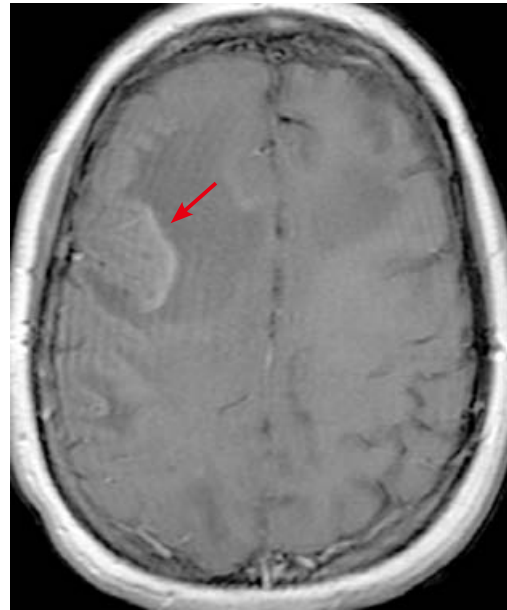
PML-IRISでは、PML病変のサイズが増し、造影剤増強効果を示す浮腫と圧排効果を呈する新たな領域が現れる。

造影剤投与前のT1強調画像にて、病変辺縁に高信号域が認められる



T1強調画像 Gd造影前

造影剤では、病変の内部と辺縁の信号強度の差が大きくなっている

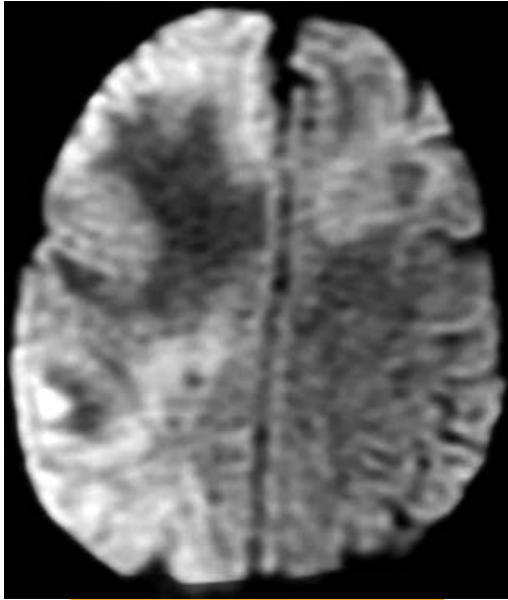


T1強調画像 Gd造影後

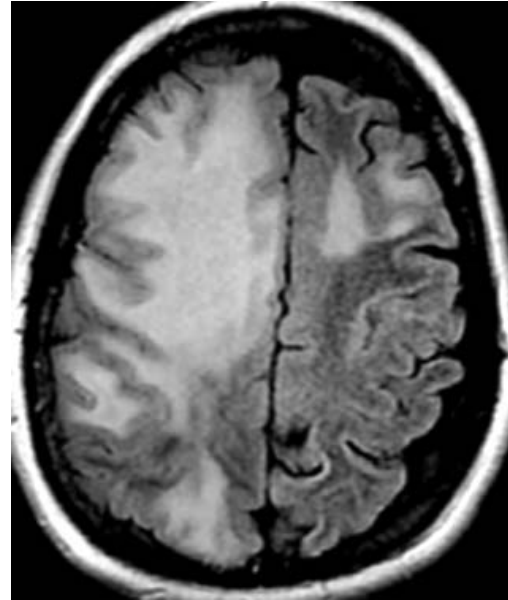
IV. 免疫再構築炎症反応症候群 (IRIS)

PML-IRISのMRI像の特徴①

病変の大部分はDWIで低信号である。



DWI



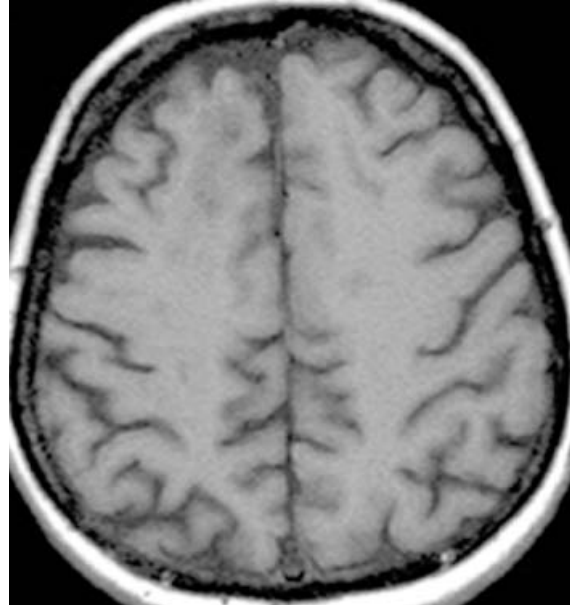
FLAIR

PML-IRISのMRI像の特徴②

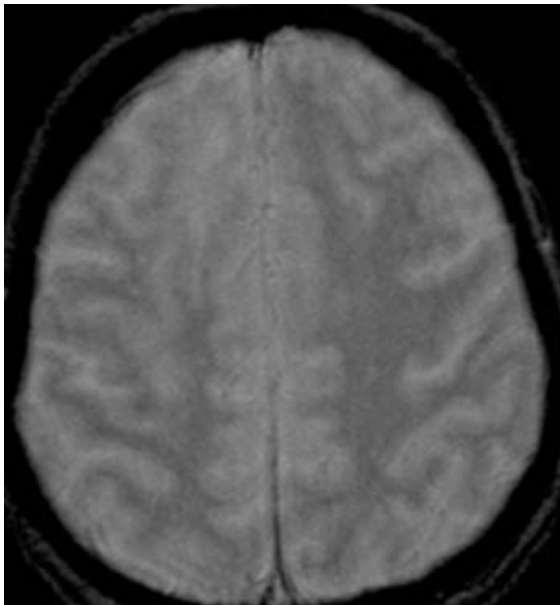
グラジエントエコー法(GRE)及びプロトン密度強調法(PDW)はPML後のIRISの検出に有用ではない。



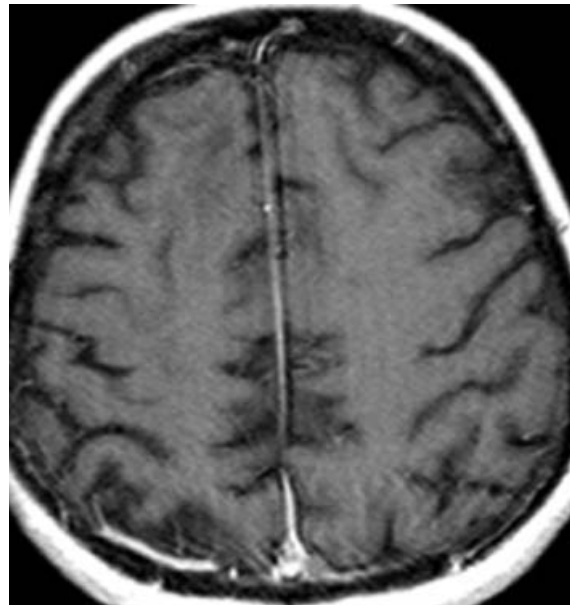
FLAIR



T1強調画像 Gd造影前



PDW

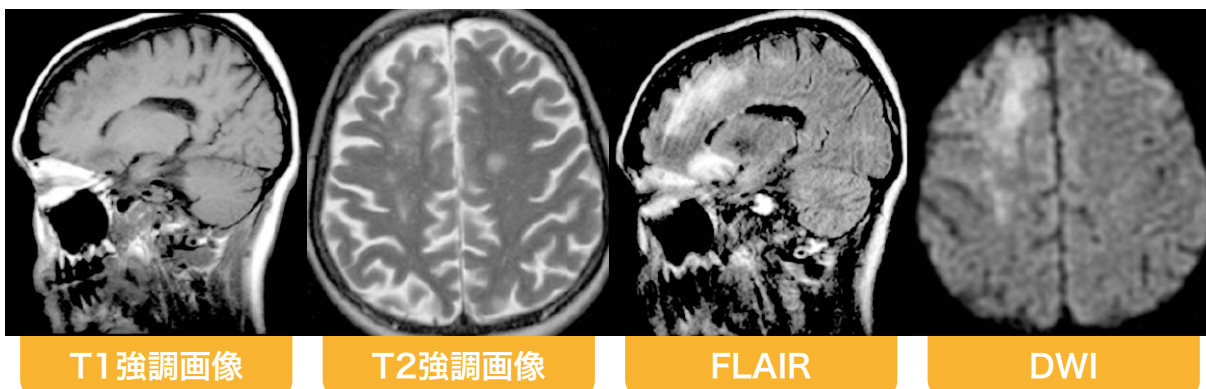


T1強調画像 Gd造影後

V. まとめ

まとめ

- FLAIRはPMLを発見するのに有用なMRI撮像シーケンスである。
- 古いMS病変と新たな活動性PML病変を鑑別する上で、DWIが有用である。



MRIによるMS病変及びPML病変の鑑別

特徴	MS病変	PML病変
局在	脳室周囲で脳室壁に垂直 (Dawson's fingers*) 深部白質、皮質下U fiberに沿った病変 小脳及び脊髄	頭頂葉、後頭葉、前頭葉の皮質下白質 中心前回又は中心後回 (運動/感覚皮質) 又は島葉領域に生じる場合がある 白質路をたどって進行する。脳梁を超えて対側半球に進展したり (蝶形パターン)、内包に沿って進展する場合がある 脳幹や小脳に病変が生じるのはまれ 脊髄病変は認められない
形状	境界明瞭	白質病変は境界不明瞭で、浸潤性、融合性を示し、多巣性病変もみられる
mass effect (周囲組織の変形)	大きな病変で生じる場合がある	大きな病変でもまれ
FLAIR	FLAIRとT2強調画像は同等	皮質下部位のPML病変検出にはFLAIRのほうが高感度
T1強調画像造影なし	灰白質と比べ等信号又はやや低信号	等信号から進行性に低信号となり得る
T1強調画像造影あり	均一又はリング状の増強が1~2ヵ月で消失	斑点状、点状、又は線状

*Dawson's fingersとは、静脈周囲の炎症性病変で、側脳室壁から垂直方向にのびるものをいう

MRI技術の適切な利用がPML診断を容易にする

有用なMRI撮像シーケンス

- 3～5mmスライス
- FLAIR: 横断面及び矢状断面
- T2強調画像
- T1強調画像 Gd造影あり/なし
- DWI

PMLの診断に有用ではない、又は必ずしも必要でない検査

- 脊髄イメージング
- グラジエント・エコー法 (GRE) / プロトン密度強調法 (PDW)
- 高磁場MRI
- MRスペクトロスコピー (MRS)
- 磁化移動画像法 (MTI)
- 拡散テンソル・トラクトグラフィー (DTI-tractography)
- PETスキャン


参考文献

- Åström KE, et al. Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958; 81(1): 93-111.
- Berger JR, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol* 1998; 4(1): 59-68.
- Cinque P, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis* 2009; 9(10): 625-636.
- Clifford DB, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; 9(4): 438-446.
- DeSimone JA, et al. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 133(6): 447-454.
- Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS* 2009; 20(4): 221-224.
- French MA, et al. Zidovudine-induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunodeficient HIV-infected patients. *AIDS* 1992; 6(11): 1293-1297.
- Jacobson MA, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1997; 349(9063): 1443-1445.
- Kappos L, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2011; 10(8): 745-758.
- Padgett BL, et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1971; 1(7712): 1257-1260.
- Race EM, et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351(9098): 252-255.
- Richert N, et al. Imaging findings for PML in natalizumab-treated MS patients. *Mult Scler* 2012; 18 (Suppl 4): 27, P99.
- Shelburne SA, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(2): 167-170.
- Talan J. HAART therapy for HIV-AIDS prompts PML and immune reconstitution inflammatory syndrome. *Neurol Today* 2009; 9(4): 8-9.
- Wattjes MP, et al. The chameleon of neuroinflammation: magnetic resonance imaging characteristics of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler* 2013; 19(14): 1826-1840.
- Yousry TA, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2012; 72(5): 779-787.
- Biogen Idec medical information, <https://medinfo.biogenidec.com> September 2012. Accessed 2013.
- バイオジェン・ジャパン社内資料



バイオジェン・パートナーコール

くすり相談室
(フリーダイヤル)

 **0120-560-086**

午前9:00～午後5:00
(祝祭日、会社休日を除く月曜から金曜日まで)

ホームページ：www.biogen.co.jp

提供

バイオジェン・ジャパン株式会社

〒103-0027 東京都中央区日本橋一丁目4番1号