



多発性骨髄腫に対するダラツムマブ、ボルテゾミブ、デキサメタゾン 投与中に進行性多巣性白質脳症を発症した1例

白井宏二郎¹⁾ 北崎 佑樹¹⁾ 榎本 崇一¹⁾
森田美穂子²⁾ 中道 一生³⁾ 濱野 忠則^{1)*}

要旨： 症例は83歳、男性。再発性・難治性の多発性骨髄腫（multiple myeloma, 以下MMと略記）に対しダラツムマブ、ボルテゾミブ、デキサメタゾンの投与（DBd療法）開始1か月後より視力低下、右上下肢の運動麻痺が出現した。血液検査ではCD4+ Tリンパ球数は132/μlと低下し、頭部MRIでは両側後頭葉、および左中心前回にFLAIR画像で高信号域を認めた。脳脊髄液JCウイルス-DNA PCR検査は85 copies/mlと陽性であり、進行性多巣性白質脳症と診断した。MMの治療薬をすべて中止し、メフロキンとミルタザピンの併用療法を開始したが効果はなかった。

Key words： 進行性多巣性白質脳症, JCウイルス-DNA, 多発性骨髄腫, ダラツムマブ

はじめに

進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy, 以下PMLと略記）は、JCウイルス（JC virus, 以下JCVと略記）の再活性化による致死的な中枢神経系の脱髄性疾患である¹⁾。CD38を標的とするヒト化モノクローナル抗体であるダラツムマブを従来薬であるボルテゾミブおよびデキサメタゾンに併用するDBd療法は、再発・難治性の多発性骨髄腫（multiple myeloma, 以下MMと略記）の治療法である²⁾³⁾。今回我々は再発・難治性MMに対するDBd療法後にPMLを発症した1例を報告する。

症 例

症例：83歳、男性

主訴：視力低下、右上下肢の運動麻痺

既往歴：2型糖尿病。

現病歴：78歳時にIgG-λ型MM（国際病期分類：ISS-II）と診断され、レナリドミド、デキサメタゾンをを用いた化学療法によって寛解を得た。2度目の再発に対してポマリドミド、デキサメタゾンを投与されたが寛解には至らなかった。83歳時には明らかな病状の悪化を認めたため、DBd療法が開始さ

れた。投与1か月後より視力低下を自覚したが、眼科の診察では視力低下の原因は特定できなかった。その後、当科へ紹介受診となった。視力低下に加えて右上下肢の運動麻痺を認めたため検査加療目的に入院となった。

入院時所見：血圧98/62 mmHg, 脈拍98/分・整, 体温37.8°C, 身長156 cm, 体重40 kg。一般身体所見に異常所見は認めなかった。

神経学的所見：意識状態はJCS 1, GCS E4V4M6, 改訂長谷川式簡易知能評価スケールは15/30であった。脳神経では両眼の視力は手動弁であり、両側の眼球運動障害（上下・内転制限）を認めた。運動系では右上下肢に徒手筋力テストで1程度の筋力低下を認めた。腱反射は右上下肢で亢進していたが、Babinski徴候とChaddock徴候は両側陰性で、感覚系では触覚と温痛覚は両上下肢とも正常であった。

血液検査ではWBC 3,600/μl（リンパ球数288/μl, CD4+ Tリンパ球数132/μl）とリンパ球数が低下しており、CD4+/CD8+比は0.7（54/78）であった。凝固系、電解質、肝機能、腎機能、甲状腺機能に異常はなく、CRP 5.46 mg/dl, HbA1c 7.5%, IgG 407 mg/dl, IgA <7.9 mg/dl, IgM <5.3 mg/dlであった。抗核抗体、抗SS-A抗体、MPO-ANCA, PR3-ANCA, HIV-1/2抗原、β-D-グルカン、白血球中CMVpp65抗原はいずれも陰性であった。脳脊髄液検査では初圧150 mmH₂O, 細胞

*Corresponding author: 福井大学医学部附属病院脳神経内科 [〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3]

¹⁾ 福井大学医学部附属病院脳神経内科

²⁾ 福井大学医学部附属病院血液・腫瘍内科

³⁾ 国立感染症研究所ウイルス第一部

(Received February 16, 2023; Accepted May 8, 2023; Published online in J-STAGE on July 29, 2023)

臨床神経 2023;63:513-517

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001847

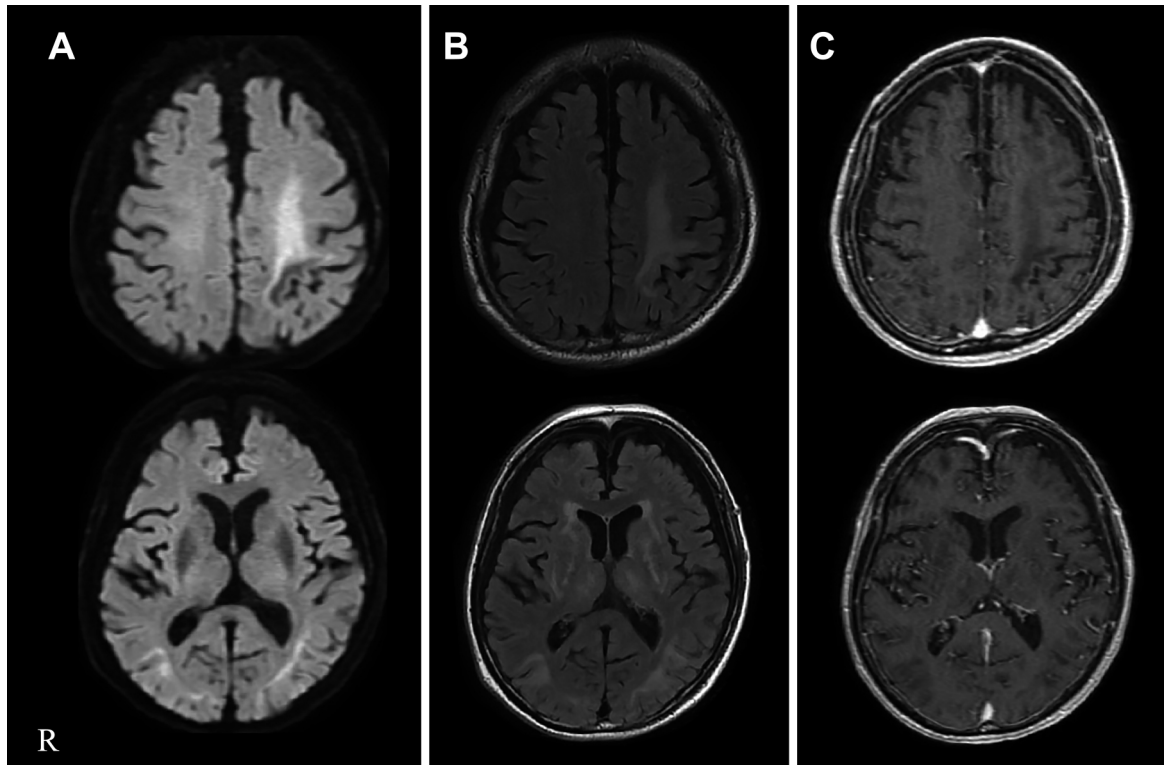


Fig. 1 Magnetic resonance imaging findings on day 1.

(A) Diffusion-weighted imaging and (B) fluid-attenuated inversion recovery imaging (3.0 Tesla scanner) revealing a high-intensity white matter lesion in the left frontal, and parietal lobe and bilateral temporal and occipital lobes. (C) Gadolinium-enhanced T_1 -weighted imaging indicating no changes in the brain lesion with a low-intensity white matter lesion in the left frontal and parietal lobes, and bilateral temporal and occipital lobes.

数 $<5/\mu\text{l}$, 蛋白 137 mg/dl , 糖 91 mg/dl , IgG index 0.64 であった。胸腹部造影 CT で右肺野に肺炎像を認めたが、体幹部に明らかな腫瘍性病変は認めなかった。頭部 MRI 拡散強調画像、および FLAIR 画像では両側の後頭葉、左頭頂葉に高信号を呈する白質病変を認めたが、これらの病変の造影効果は認めなかった (Fig. 1)。頭部 MRI 所見と臨床経過から PML を疑い、第 2 病日に採取した脳脊髄液の JCV-DNA PCR 検査を国立感染症研究所ウイルス第一部へ依頼したところ、 85 copies/ml と陽性であった (Fig. 2)。検出された JCV は、ウイルスゲノムの非コード転写調節領域に変異を有するプロトタイプウイルスであった。そのため、本例は原疾患および治療薬により誘発された PML と考えられた。ダラツムマブが関与した可能性が推察されたため同療法を中止した。DBd 療法の中止 1 ヶ月後 (第 30 病日)、リンパ球数 $420/\mu\text{l}$, $\text{CD4}+\text{T}$ リンパ球数 $172/\mu\text{l}$ と依然として低値であり、頭部 MRI では病変の拡大を認め意識障害が急速に増悪し、半昏睡状態となった。PML の病態が増悪したと判断し、PML 情報センターから非 HIV-PML の治療としてメフロキンとミルタザピンの併用療法を推奨されたため、院内薬事委員会の承認 (受付番号 2022-029) を経て第 31 病日よりメフロキン 275 mg/週 とミルタザピン 15 mg/日 の投与を開始した (Fig. 2)。第 60 病日にも意識障害の回復は認めず、脳病変の改善も認めなかった。第 61

病日に脳脊髄液 JCV-DNA PCR を再検したが、 111 copies/ml と改善しておらず、MM の治療を再開できなかった。第 69 病日にメフロキンとミルタザピンの投与を終了とした上で緩和的対応のため転院となり、第 159 病日に転院先の病院で誤嚥性肺炎を発症し同日永眠された。

考 察

本例は DBd の投与開始後より視力低下と右上下肢の運動麻痺が急速に進行し PML と診断した 1 例である。本症例には二つの特徴がある。一つ目はダラツムマブの投与開始後早期に PML による神経症状を呈したこと、二つ目はメフロキンとミルタザピンの投与を開始しても脳脊髄液 JCV-DNA が陰転化しなかったことである。

ダラツムマブに関連し PML を発症した例は過去に 3 例報告されている (Table 1)^{4)~6)}。いずれもダラツムマブの投与開始から神経症状が出現するまで 10 か月 (7 cycles) 以上を要していた。本例はダラツムマブ投与後から 1 か月後 (2 cycles) に神経症状が出現しており、既報告より短時間で PML を発症したのと考えられた。要因としては、ダラツムマブ投与後の顕著なリンパ球数の減少があげられる (Fig. 2)。特に本例の PML 発症時の $\text{CD4}+\text{T}$ リンパ球数は $132/\mu\text{l}$ と低値

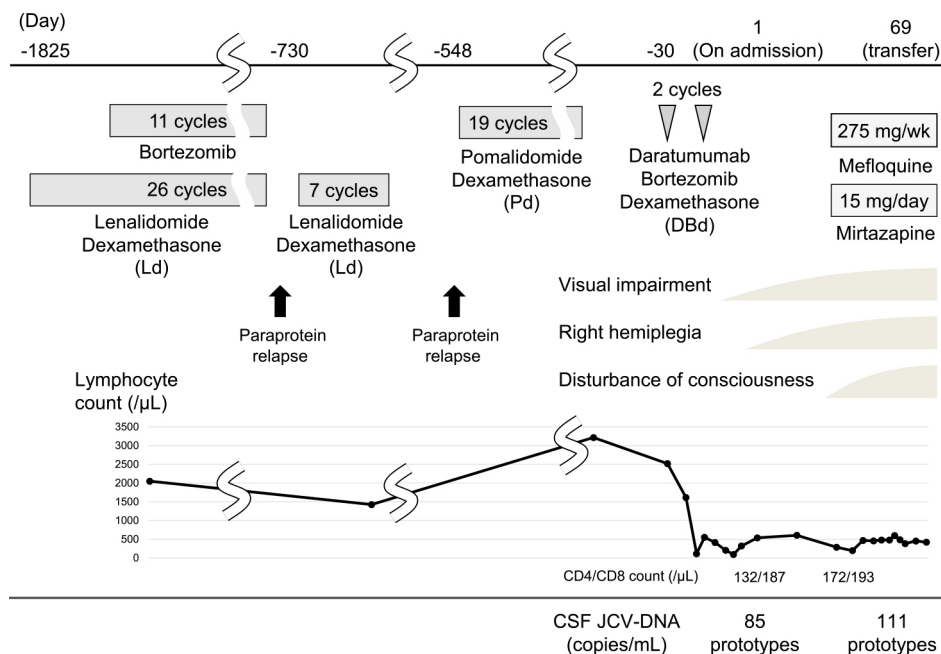


Fig. 2 Clinical course and blood lymphocyte counts over time.

The upper part of the figure presents medication and clinical manifestations, whereas the lower part presents blood lymphocyte counts (per μL) over time.

であった。ダラツムマブ投与に関連した PML の既報告では PML 発症時の CD4^+ T リンパ球数は $190/\mu\text{L}$ と低く、本例と合致した (Table 1)⁶⁾。実際、既報告例では特発性 CD4^+ T リンパ球減少症が PML 発症と関連しており、また CD4^+ T リンパ球数を正常化することにより PML の臨床的改善につながったと記載されている⁷⁾。このように、 CD4^+ T リンパ球を含めたリンパ球の機能障害は PML 発症の原因と推察される⁸⁾。ダラツムマブは CD38 を標的とするヒト化モノクローナル抗体であるが、 CD38 は骨髄腫細胞以外にも正常な形質細胞・骨髄系細胞^{9)~12)}、さらには NK 細胞、単球、B 細胞、T 細胞にも発現している¹³⁾。そのため、本例ではダラツムマブ投与により T 細胞系のリンパ球全体が機能不全となった可能性が否定できない。実際に MM に対する DBd 療法におけるリンパ球減少症の発生率は 13.2% であり³⁾、またダラツムマブの投与開始後よりリンパ球数が高度に低下し、 CD8^+ T リンパ球数が減少した報告がある¹⁴⁾。加えて、本例で併用されたプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブは T 細胞の CD38 発現を上昇させることによりダラツムマブの効能を強化し、その結果としてリンパ球数が高度に減少した可能性がある³⁾。DBd 療法を実施中の MM 例では CD4^+ T リンパ球数を評価し、 CD4^+ T リンパ球数が低下した際には PML の発症に注意する必要がある。そのほか本例は既報告例と比較して高齢であること、およびデキサメタゾン併用も影響した可能性が考えられる。

本例ではダラツムマブの投与を中止し、メフロキンとミルタザピンの併用療法を行った後も神経症状や白質病変は改善せず、脳脊髄液 JCV-DNA は陰性化しなかった。ダラツムマ

ブに関連して PML を発症した既報告例では、いずれも本例とは異なりダラツムマブ投与の中止により神経症状が改善している (Table 1)^{4)~6)}。本例の病態が進行した原因として、ダラツムマブを含めた DBd 療法の中止による免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome, 以下 IRIS と略記) が出現したか、あるいは PML の病態が増悪したか、のいずれかの可能性が考えられた。文献的には過去のダラツムマブ関連 PML において IRIS を発症したという報告はなく、加えて本例ではダラツムマブ投与終了後もリンパ球数が $420/\mu\text{L}$ と低下したままであった。さらに頭部 MRI では浮腫や造影効果を伴う変化など積極的に IRIS を疑う所見は認めなかった。そのため、本例で DBd 療法の中止後も病状が急速に増悪した原因としては PML 自体が進行したものと判断した。実際にメフロキンとミルタザピンの投与後も脳脊髄液 JCV-DNA PCR 値は 111 copies/ml と改善していなかった。ダラツムマブなど血液腫瘍疾患の薬剤に関連して発症した非 HIV の薬剤性 PML に対するメフロキンとミルタザピンの有効性には議論があり¹⁾、今後の症例の蓄積が必要である。ダラツムマブ関連を含む PML 症例に対し、JCV を標的とした特異的 T 細胞を移植する治療法が有効であったという報告が複数あり⁵⁾¹⁵⁾、今後本例のような PML 症例に対しても臨床応用が可能となることが期待される。

MM に対する DBd 療法中に CD4^+ T リンパ球数の低下を認めた症例では PML の発症に注意すべきである。また原因となる薬剤を中止し、メフロキンとミルタザピンの併用療法を行っても救命しえない可能性がある。

Table 1 Clinical findings of cases with daratumumab-associated PML⁽⁴⁻⁶⁾ compared to our presented case.

Case	Monge et al ⁴⁾	Steinhardt et al ⁵⁾	Seko et al ⁶⁾	Present case
Age	63	59	69	83
Type of MM	IgA lambda	Unknown	IgG kappa	IgG kappa
Duration of Daratumumab	10 months	1.5 year (20 cycles)	10 months (7 cycles)	1 month (2 cycles)
CD4+ T lymphocytes (/ml)	N/A	N/A	190	132
Previous treatment for MM	PBSCT Melphalan Thalidomide Lenalidomide Bortezomib Doxorubicin	Allo-HSCT Pomalidomide Bortezomib Cyclophosphamide	Carfilzomib	Melphalan Lenalidomide Bortezomib Pomalidomide
Time of PML from MM diagnosis	7 years	11 years	10 months	5 years
CSF JCV-DNA Pre/Post treatment for PML (copies/ml)	98/95	560/Negative	1137/Negative	85/111
JCV DNA mutation	N/A	N/A	Prototype	Prototype
Treatment for PML	Discontinuation of treatment for MM	Discontinuation of treatment for MM Transfer of JC Virus-Specific T Lymphocytes	Discontinuation of treatment for MM	Discontinuation of treatment for MM Mirtazapine Mefloquine
Treatment outcome	Alive (8 weeks)	Alive (12 months)	Alive (13 months)	Dead (5 months)

CSF, cerebrospinal fluid; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; JCV, JC virus; MM, multiple myeloma; N/A, not available; PBSCT, peripheral blood stem cell transplantation; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy.

謝辞: 治療方針を御教示下さった, 都立駒込病院内 PML 情報センター, 三浦義治先生に深謝する. 本研究の一部は, 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」(研究代表者 高尾昌樹) ならびに JSPS 科研費 (21K07450, 22K07392) の助成によって行われた.

本報告の要旨は, 第 164 回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し, 会長推薦演題に選ばれた.

※著者全員に本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれもありません.

文 献

- 1) 進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy) 診療ガイドライン 2020 [Internet]. 東京: 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; 2020 Mar [cited 2023 Jul 6]. Available from: https://minds.jqhc.or.jp/docs/gl_pdf/G0001200/4/progressive_multifocal_leukoencephalopathy.pdf.
- 2) Sanchez L, Wang Y, Siegel DS, et al. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *J Hematol Oncol* 2016;9:51.
- 3) Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754-766.
- 4) Monge J, Contreras J, Elsoukary S, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with multiple myeloma receiving daratumumab and pomalidomide. *Blood* 2019;134:4876.
- 5) Steinhardt MJ, Wiercinska E, Pham M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient post allo-HCT successfully treated with JC virus specific donor lymphocytes. *J Transl Med* 2020;18:177.
- 6) Seko K, Uchida Y, Kanamori T, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple myeloma associated with

- daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone. *Neurol Clin Neurosci* 2022;10:163-166.
- 7) Delgado-Alvarado M, Sedano MJ, González-Quintanilla V, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and idiopathic CD4 lymphocytopenia. *J Neurol Sci* 2013;327:75-79.
 - 8) Pavlovic D, Patel MA, Patera AC, et al. T cell deficiencies as a common risk factor for drug associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Immunobiology* 2018;223:508-517.
 - 9) de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors. *J Immunol* 2011;186:1840-1848.
 - 10) Lin P, Owens R, Tricot G, et al. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma. *Am J Clin Pathol* 2004;121:482-488.
 - 11) Santonocito AM, Consoli U, Bagnato S, et al. Flow cytometric detection of aneuploid CD38(++) plasmacells and CD19(+) B-lymphocytes in bone marrow, peripheral blood and PBSC harvest in multiple myeloma patients. *Leuk Res* 2004;28:469-477.
 - 12) Deaglio S, Vaisitti T, Billington R, et al. CD38/CD19: a lipid raft-dependent signaling complex in human B cells. *Blood* 2007;109:5390-5398.
 - 13) Glaría E, Valledor AF. Roles of CD38 in the Immune response to infection. *Cells* 2020;9:228.
 - 14) Sato S, Kambe E, Tamai Y. Disseminated Cryptococcosis in a patient with multiple myeloma treated with Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone. *Intern Med* 2019;58:843-847.
 - 15) Berzero G, Basso S, Stoppini L, et al. Adoptive Transfer of JC virus-specific T Lymphocytes for the treatment of progressive multifocal Leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2021;89:769-779.

Abstract

A case of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma

Kojiro Usui, M.D.¹⁾, Yuki Kitazaki, M.D.¹⁾, Soichi Enomoto, M.D.¹⁾, Mihoko Morita, M.D., Ph.D.²⁾, Kazuo Nakamichi, Ph.D.³⁾ and Tadanori Hamano, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, University of Fukui Hospital

²⁾ Department of Hematology and Oncology, University of Fukui Hospital

³⁾ Department of Virology 1, National Institute of Infectious Diseases

An 83-year-old man presented with visual disturbance and right hemiparalysis, one month after daratumumab, bortezomib, and dexamethasone administration for multiple myeloma (MM). Blood screens revealed a CD4+ T-lymphocyte count of 132/ μ l. Diffusion weighted and fluid-attenuated inversion-recovery MR imaging showed high intensity signals in the both occipital lobes and left precentral area. The patient had no history of human immunodeficiency virus infection. Cerebrospinal fluid (CSF) JC virus (JCV) was positive (83 copies/ml), as indicated by PCR. The patient was diagnosed with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). MM treatment was discontinued, and mefloquine and mirtazapine therapy was started. However, the CSF JCV-DNA PCR count did not improve (111 copies/ml) after 30 days from starting mefloquine and mirtazapine therapy. The patient died six months after symptom onset. Conclusively, patients with decreased CD4+ T lymphocyte counts following DBd therapy for MM, the possibility of PML should be considered.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2023;63:513-517)

Key words: progressive multifocal leukoencephalopathy, JC virus-DNA PCR, multiple myeloma, daratumumab