

脳炎様の画像所見を呈した加齢性 Epstein-Barr Virus 関連

B 細胞リンパ増殖性異常症の 1 例

野田 佳克^{1)*} 大塚 喜久¹⁾ 安井 直子¹⁾ 関口 兼司¹⁾
川上 史²⁾ 中村 栄男³⁾ 菊田 典生¹⁾ 戸田 達史¹⁾

要旨：症例は 65 歳の男性である。全身倦怠感が持続し、初発 2 カ月後より意識障害が緩徐に進行した。頭部 MRI では脳幹、前頭葉、側頭葉、基底核に FLAIR 画像で高信号域をみとめ、Gd で増強されなかった。髄液中の Epstein-Barr virus (EBV)-DNA 量の増加をみとめ、EBV 感染がうたがわれた。アシクロビル投与に加えステロイドパルスを実施したが、効果は乏しく意識レベルはしだいに低下し、第 146 病日に死亡した。剖検所見は脳組織に大型異型細胞の増殖をみとめ、免疫染色では EBER (EBV encoded small RNAs) 陽性であり、加齢性 EBV 関連 B 細胞リンパ増殖性異常症による中枢神経浸潤と診断した。

(臨床神経 2011;51:207-210)

Key words：加齢性 EBV 関連 B 細胞リンパ増殖性異常症, Epstein-Barr Virus (EBV) 脳炎, MRI

はじめに

加齢性 EBV 関連 B 細胞リンパ増殖性異常症 (age-related Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorder : aEBVBLPD) とは 2003 年, Nakamura, Oyama らにより提唱された疾患概念であり、加齢による潜在的な免疫力の低下により Epstein-Barr Virus (EBV) の再活性化をきたし、B 細胞の腫瘍化にいたる疾患である¹⁾。同疾患の中枢神経病変は現在まで報告されていない。今回、われわれは EBV 抗体価の異常と血清中および髄液中の EBV-DNA 量の増加をみとめ、EBV 脳炎をうたがったが、病理学的に aEBVBLPD と診断された症例を経験したので報告する。

症 例

患者：65 歳、男性

主訴：意識レベル低下

既往歴：腹部大動脈瘤（58 歳時手術）、高血圧、糖尿病。

家族歴：特記事項なし。

喫煙、20～30 本/日、機会飲酒。

現病歴：第 1 病日、全身倦怠感を訴えるようになった。第 30 病日に倦怠感の悪化をみとめ、当院心臓外科にて弓部大動脈瘤の切迫破裂をうたがわれ、入院。精査にて待機的手術の方

針となっていた。第 60 病日、歩行時のふらつきが出現、第 72 病日には傾眠傾向となり、第 84 病日に当科に転科した。

現症：一般理学的に特記事項なく、神経学的所見として意識障害 (JCSI-3)、髄膜刺激症状、Snout reflex や Grasp reflex などの前頭葉徴候、右片麻痺、両下肢腱反射低下をみとめた。

検査所見：血液検査では軽度の貧血と CRP 2.61mg/dl、LDH 578IU/l、可溶性 IL-2 受容体 590U/ml [124～466] と高値をみとめ、EBV 抗体価は抗 EBNA 抗体 < 10 倍、抗 VCA IgA 抗体 20 倍、抗 VCA IgG 抗体 640 倍、抗 VCA IgM 抗体 < 10 倍であり、EBV DNA-PCR が 49,000copy/μgDNA と高値を呈した。HIV、HTLV-I、単純ヘルペス・サイトメガロウイルスの IgM、IgG 抗体価はいずれも有意な上昇をみとめなかった。髄液検査では細胞数 14/μl (単核球 100%)、糖 70mg/dl、蛋白 55mg/dl であり、可溶性 IL-2 受容体 196.0U/ml、IgG 10.1mg/dl (index 1.13)、EBV DNA-PCR 2,600copy/ml といずれも高値を呈した。細胞診は classII であった。第 82 病日の頭部 MRI では FLAIR 画像にて脳幹、両側前頭葉、側頭葉、左側基底核優位に高信号を呈する病変をみとめた。同病変は拡散強調画像にてわずかに高信号を呈し、Gd で明らかな造影効果はみとめなかった (Fig. 1)。

臨床経過

脳炎をうたがってアシクロビル、抗真菌薬、抗結核薬に加え

*Corresponding author: 神戸大学大学院医学研究科神経内科学分野 [〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-2]

¹⁾神戸大学大学院医学研究科神経内科学分野

²⁾同 病理診断科

³⁾名古屋大学医学部附属病院病理部

(受付日：2010 年 7 月 26 日)

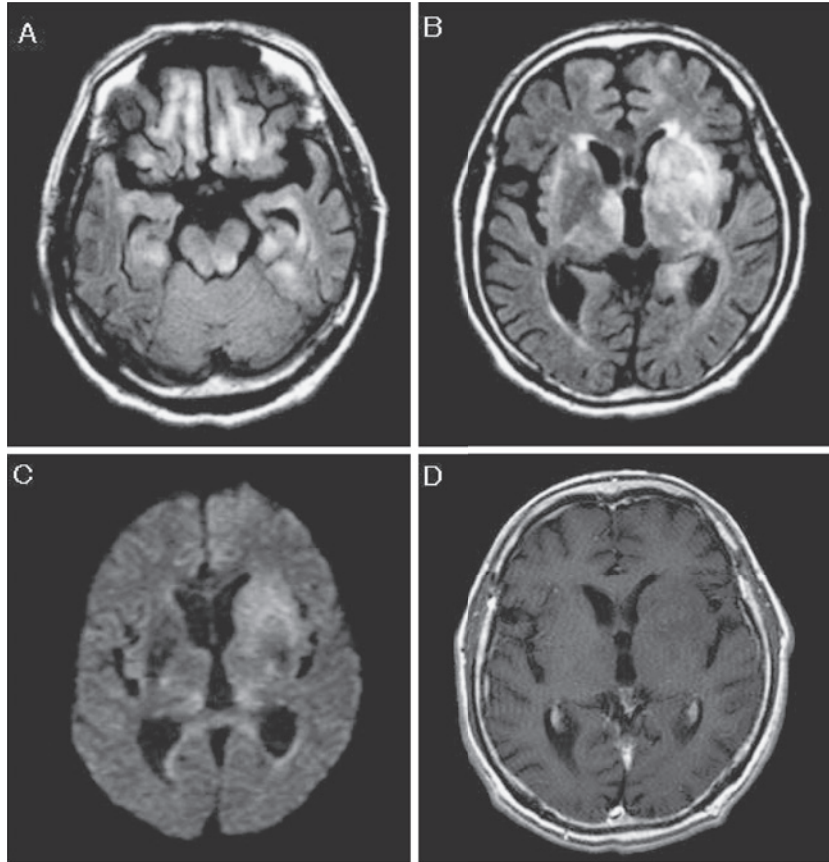


Fig. 1 Brain MRI (Philips Medical System, 1.5Tesla) taken on day 82. FLAIR images (A, B) show high intensity area in the left basal ganglia, bilateral medial sides of front-temporal lobe, and brainstem. Diffusion weighted image (C) shows a high-signal intensity lesions in the left basal ganglia. T1-weighted images with gadolinium enhancement (D) show insignificant. FLAIR (TR 8,800ms, TE 110ms) DWI (TR 8,000ms, TE 110ms) T1WI (TR 500ms, TE 9ms)

ステロイドパルス療法を施行した。一時的に意識の改善をみとめたものの、その後悪化し、第96病日には昏睡状態となった。確定診断のため第105病日に脳生検を施行した。病理診断では悪性リンパ腫がうたがわれたが、その後急速に状態が悪化し、第146病日に永眠した。家族の同意をえて死後3時間後、病理解剖をおこなった。脳重量 1,315g、髄膜の白濁はなく、ミクロでは脳実質内に明瞭な核小体と不整な核を有する大型異型細胞の増殖がみとめられた。形質細胞や組織球の浸潤はみとめなかった。異型細胞は血管周囲、髄液腔に広がり、下端は頸髄におよんでおり、両側の副腎にも同様の細胞浸潤をみとめた。免疫染色ではT細胞系のCD3が陽性であったが、B細胞系のマーカーであるCD20, CD79aが陽性でCD4, CD8は陰性であったため、B細胞増殖性の悪性リンパ腫が考えられた。加えて、腫瘍細胞に導入されたEBV由来のRNA断片を検出するEBER (EBV encoded small RNAs) が陽性であり、加齢性EBV関連B細胞増殖異常症のLarge-cell lymphoma subtypeと診断した (Fig. 2)。

考 察

本症例では髄液中EBV DNAが陽性であったこと、頭部MRIにて基底核や両側前頭側頭葉、脳幹部にFLAIR画像にて高信号を呈し、造影効果をもとめない病変をみとめたことよりEBV脳炎が鑑別にあがったが²⁾³⁾、病理学的にはB細胞系のEBER陽性大型異型細胞の増殖をみとめた。また、通常EBV関連中枢神経悪性リンパ腫は移植後や免疫不全患者にみとめられることが多いが、本例にはHIV感染はなく明らかな免疫不全をきたす基礎疾患がないことから、加齢性EBV関連B細胞増殖異常症と診断した。Nakamura, Oyamaらは「明らかな免疫抑制がなく、加齢にともなう免疫力低下を背景要因として、EBV陽性B細胞の増殖性(腫瘍性)病変により特徴付けられる疾患群」をaEBVBLPDとして提唱した。組織学的には様々な分化段階にある多様な細胞が主体をなすPolymorphic typeと、今回のような異型の強いmonotonousな細胞が主体をなすLarge cell lymphoma subtypeに分類される。後者はdiffuse large B-cell lymphomaの亜型と考えられ、予後不良であるといわれている⁴⁾⁵⁾。

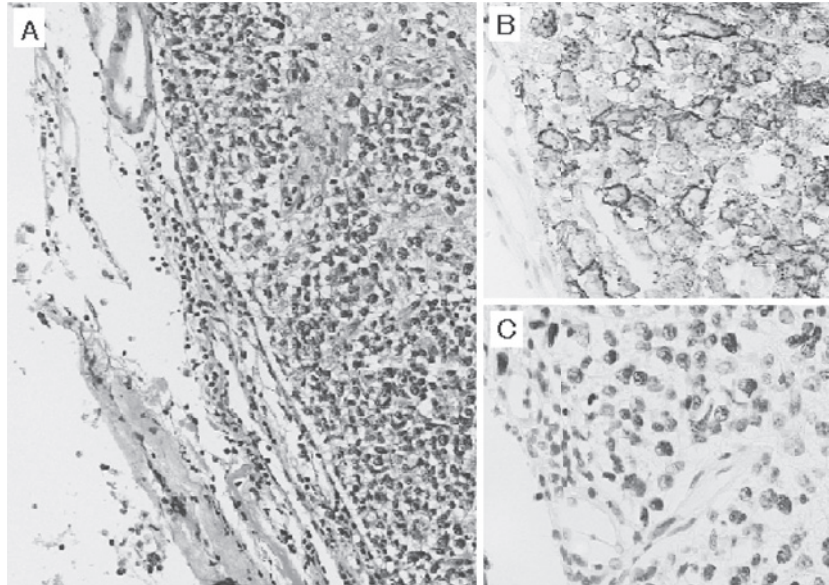


Fig. 2 Histological findings of the cerebral cortical surface and meninges in the left temporal lobe. A: HE staining shows a dense proliferation of large atypical cells with irregular nuclei in the brain tissue (right side) with reactive meningeal lymphocytic infiltration (left side). B: Immunohistochemistry shows cytoplasmic expression of CD20 in lymphoma cells. C: In situ hybridization shows positive EBER (EBV encoded small RNAs) in the nuclei of lymphoma cells. (magnification A: $\times 100$, B, C: $\times 200$)

aEBVBLPD の中枢神経病変について今日まで報告がなく画像所見の特徴も明らかでないが、本例の頭部 MRI 所見は Gd にて造影効果がなく、一般的な primary CNS lymphoma の画像所見とは明らかにことなっていた。低悪性度の中枢神経リンパ腫では MRI 上病変が造影効果をともなわないこともあるとされているが、aEBVBLPD の Large cell lymphoma subtype の悪性度は高く予後も悪い。画像所見からは血液脳関門を破壊せずに腫瘍が増殖浸潤していく機序が推察されるが、初期には脳炎との鑑別が困難かと思われる⁶⁾⁷⁾。aEBVBLPD は近年提唱された疾患概念であり、今後、症例の蓄積により詳細な病態の解明や治療法の開発が待たれる。

文 献

- 1) Oyama T, Ichimura K, Suzuki R, et al. Senile EBV + B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol* 2003;27:16-26.
- 2) Shian WJ, Chi CS. Epstein-Barr virus encephalitis and encephalomyelitis. MR findings. *Pediatr Radiol* 1996;26:690-693.
- 3) Johkura K, Momoo T, Kuroiwa Y. Thalamic involvement of Epstein-Barr virus encephalitis demonstrated by MRI. *J Neurol* 2003;250:357-358.
- 4) Shimoyama Y, Oyama T, Asano N, et al. Senile Epstein-Barr Virus-Associated B-cell Lymphoproliferative disorders: a mini review. *J Clin Exp Hematop* 2006;46:1-4.
- 5) Shimoyama Y, Yamamoto K, Asano N, et al. Age-related Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders: special references to lymphomas surrounding this newly recognized clinicopathologic disease. *Cancer Sci* 2008;99:1085-1091.
- 6) Jahnke K, Schilling A, Heidenreich J, et al. Radiologic morphology of low-grade primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:2446-2454.
- 7) Terae S, Ogata A. Nonenhancing primary central nervous system lymphoma. *Neuroradiology* 1996;38:34-37.

Abstract**A case of age-related Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorder which presented with encephalitis-like images**

Yoshikatsu Noda, M.D.¹⁾, Yoshihisa Ohtsuka, M.D.¹⁾, Naoko Yasui, M.D.¹⁾, Kenji Sekiguchi, M.D.¹⁾,
Aya Kawakami, M.D.²⁾, Shigeo Nakamura, M.D.³⁾, Fumio Kanda, M.D.¹⁾ and Tatsushi Toda, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kobe University Hospital

²⁾Division of Diagnostic Pathology, Kobe University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Pathology, Nagoya University Hospital

A 65-year-old man presented with complaints of general malaise and severe disturbance of consciousness since 2 months prior to admission. MRI of the head showed high intensity area in FLAIR image in the left basal ganglia, the medial side of the left temporal lobe and both sides of the frontal lobe and brainstem. The contrasting effect was insignificant. Laboratory investigations showed positive results of EBV antibody titer and elevated EBV-DNA in the spinal fluid. We suspected encephalitis due to Epstein-Barr virus and the patient was treated with acyclovir and high dosage of steroids. However, the patient's consciousness gradually deteriorated and he died on day 146 of admission. Autopsy revealed proliferation of large atypical cells with clear and irregular nuclei in the brain tissue. Immunohistochemistry expressed positive EBER-ISH. This case was finally diagnosed as the central nervous system involvement by age-related Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorder.

(Clin Neurol 2011;51:207-210)

Key words: age-related Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorder, Epstein-Barr virus encephalitis, MRI
