

診断に磁化率強調画像が有用で、 メフロキン投与にて改善をみとめなかった 悪性リンパ腫合併進行性多巣性白質脳症の1例

森本 彩¹⁾²⁾ 上野 弘貴^{2)*} 藤井 裕樹²⁾ 中村 毅²⁾
中道 一生³⁾ 西條 政幸³⁾ 雪竹 基弘⁴⁾ 松本 昌泰²⁾

要旨：症例は57歳女性である。特発性器質化肺炎に対して免疫抑制薬を内服中に高次脳機能障害などで亜急性に発症した。造影されない白質病変をみとめ、磁化率強調画像では病巣内に静脈の信号がみられなかった。FDG-PETで脳病変への集積はなく、肺多発病変に高度に集積していた。肺病変は生検にて、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と診断された。脳脊髄液JCウイルスDNAが陽性で、脳病変は進行性多巣性白質脳症(PML)と診断した。メフロキンの反応性に乏しく、その後肺病変増悪による呼吸障害のため化学療法を施行せざるをえなかった。非HIV関連PMLに対するメフロキンの効果については今後更なる症例での検討が必要である。

(臨床神経 2013;53:843-847)

Key words：進行性多巣性白質脳症，悪性リンパ腫，磁化率強調画像，メフロキン，JCウイルス

はじめに

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy; PML) は、細胞性免疫の低下を機に、JCウイルス (JC virus; JCV) が中枢神経でオリゴデンドログリアを傷害し、脱髄をきたす疾患である。診断にはMRIや脳脊髄液中のJCV-DNAの検出が有用であり、本例においては磁化率強調画像で特異的な所見をみとめた。治療としては、HIV非感染者では免疫能の回復が重要であり、まずは免疫抑制療法の中止が推奨されている¹⁾。また近年メフロキンの有効性を示す症例が相次いで報告されており本例においても投与を試みたが、良好な転帰はえられなかった。

症 例

患者：57歳，女性

主訴：左半身の異常感覚，左側がみえにくい，歩きにくい

既往歴：48歳 オウム病，56歳 特発性器質化肺炎，

生活歴：喫煙なし，飲酒なし，海外渡航歴なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2010年6月より咳嗽が出現するようになり，A病院において経気管支肺生検の結果特発性器質化肺炎と診断された。ステロイドの投与で症状はすみやかに改善した。同年11月よりアザチオプリン75mgが併用になり，約半年間安定していた。2011年7月肺病変の再増悪のため，タクロリムス1mgを追加されたが，改善に乏しく，同年10月中旬から歩行時のふらつきが出現するようになった。その後，左半身の異常感覚，左側のみえにくさも訴えるようになったため11月上旬頭部MRI施行された。両側大脳白質を中心に多発する異常信号域をみとめ，B病院神経内科に紹介。タクロリムスとアザチオプリンが中止され，ステロイドパルス，シクロホスファミドパルスが追加投与された。しかし，神経症状の改善無く進行性であるため，11月下旬当科に入院した。

入院時現症：体温36.5℃，血圧133/97mmHg，脈拍86/分・整。その他特記すべき一般身体所見はみとめなかった。意識レベルJCS I-1，色名呼称障害，観念性失行，観念運動性失行，左半側空間無視，左身体失認，左同名半盲があり，断続性言語であった。運動系では，左上下肢に軽度の筋力低下をみとめ，四肢で協調運動障害をみとめたが左右差ははっきりしな

*Corresponding author: 広島大学病院脳神経内科〔〒734-8551 広島市南区霞1-2-3〕

¹⁾ 広島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾ 広島大学病院脳神経内科

³⁾ 国立感染症研究所ウイルス第一部

⁴⁾ 佐賀大学医学部内科学（神経内科）

（受付日：2013年3月18日）

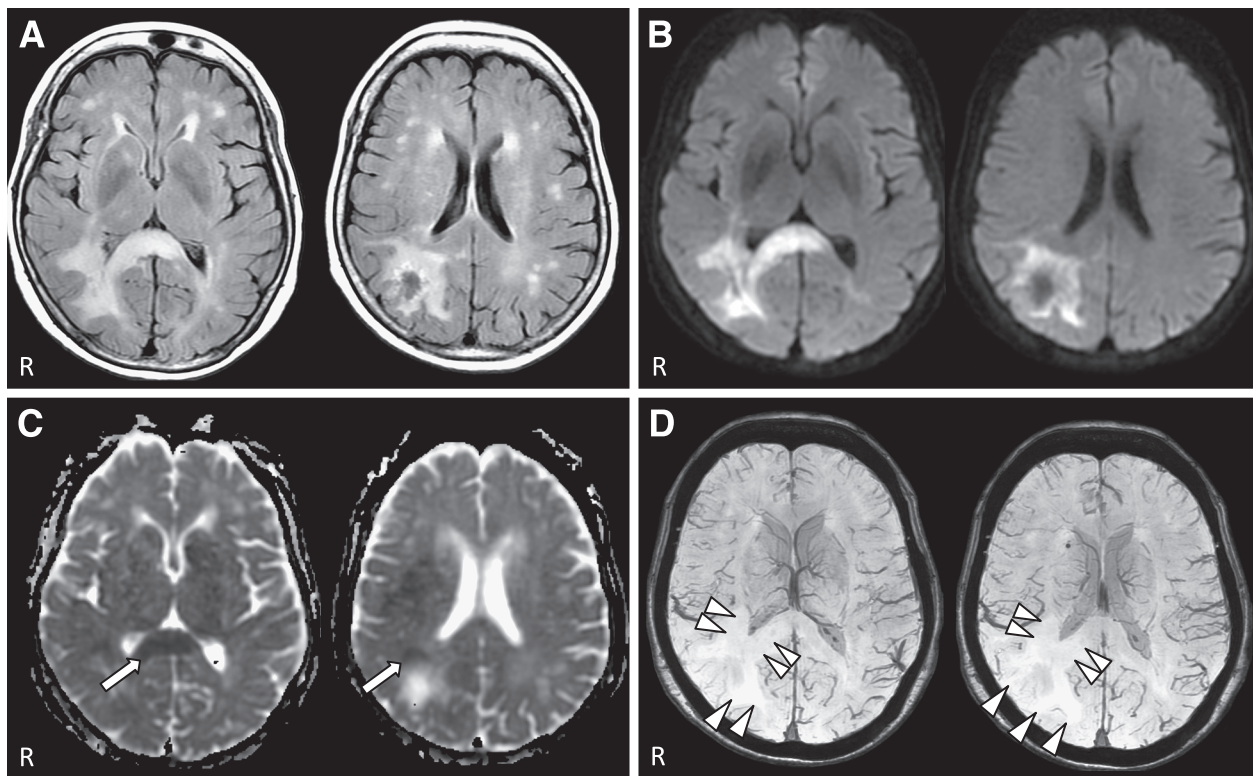


Fig. 1 A, B, C and D show the initial MR study at admission.

A, Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images (Axial, TR 10,002 ms, TE 140 ms) show hyperintense signals in the splenium of corpus callosum and the right parietal white matter, and show low signal intensity in the center of parietal lesion. B, Diffusion weighted images (DWI) (3 T; TR 5,000 ms, TE 73.6 ms, b value = 1,000 s/mm²) show high signals in the part of hyperintense lesion on FLAIR. C, Apparent diffusion coefficient map (ADC map) shows low signals in the part of splenium lesion and parietal lesion (arrows). D, Susceptibility weighted images (SWI) (3 T; TR 40.9 msec, TE 24.8 ms) show hypointense medullary veins in the left cerebral intact side, however attenuated contrast of cerebral medullary vein in the right parietal lesions (arrow heads).

かった。感覚の詳細な評価は困難で、四肢の腱反射は亢進、左右差はみとめなかった。立位動作や歩行は動揺があり介助を要した。

検査所見：血液計算では、白血球 5,530/μl、リンパ球 276/μl、CD4 6/μl、CD8 10/μl と著明に低下していた。血液生化学では LDH 454 IU/l、β₂-microglobulin 2.46 mg/l、KL-6 1,675 U/ml と上昇していた。自己抗体関連では RF 302.3 IU/ml、抗 SS-A 抗体 90.3 I.D.、抗 SS-B 抗体 64.8 I.D.、PR3-ANCA 9.4 U/ml。腫瘍関連では NSE 17.2 ng/ml、CYFRA 5.0 ng/ml と軽度上昇していたが、sIL-2R は上昇をみとめなかった。感染症関連では HIV-1/2 抗体は陰性、CMV 抗原陽性、β-D-glucan 12.70 pg/ml と上昇していた。脳脊髄液検査では、細胞数上昇なく、蛋白 80 mg/dl、β₂-microglobulin 5.27 μg/ml と上昇していたが、培養検査や細胞診は陰性であった。

画像所見：入院時の頭部 MRI では右中小脳脚、右頭頂葉皮質下白質、脳梁膨大部などを中心に T₂WI/FLAIR 高信号域が多発していた。右頭頂葉の病変は、中心部は DWI 低信号を示し ADC は上昇していた。磁化率強調画像(susceptibility-weighted imaging; SWI) では同病変内には静脈がほとんどみ

とめられなかった。脳梁膨大部の病変は DWI 高信号で ADC も低下していた (Fig. 1A~D)。これらの病変部位に造影効果はみとめられなかった。胸部 CT では両肺に浸潤影が多発していた。FDG-PET では脳病変への集積はなく、むしろ相対的に集積は低下していた。肺野の多発浸潤病変に FDG の集積をみとめ、最大で SUVmax 15.4 と上昇しており、左咽頭扁桃、左上内深頸リンパ節、脾臓にも集積をみとめた。左下葉の経気管支鏡肺生検では、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の所見をみとめた。

経過：肺病変に関しては既往の特発性器質性肺炎以外に、検査結果から Sjögren 症候群、Wegener 肉芽腫症、サイトメガロウイルスや真菌感染症などが鑑別にあがったが、病理結果より悪性リンパ腫と診断した。免疫抑制薬による免疫不全状態から発症した二次性悪性腫瘍と考えられた。また脳病変に関しても真菌感染症や悪性リンパ腫などが鑑別にあげられたが、脳脊髄液検査所見、画像所見から PML の可能性を考え、家族に説明・同意をえたうえで 12 月上旬からメフロキンの投与を開始した (初回：275 mg/日 × 3 日間、翌週より 275 mg/週 経鼻胃管)²⁾。その後 11 月に国立感染症研究所に

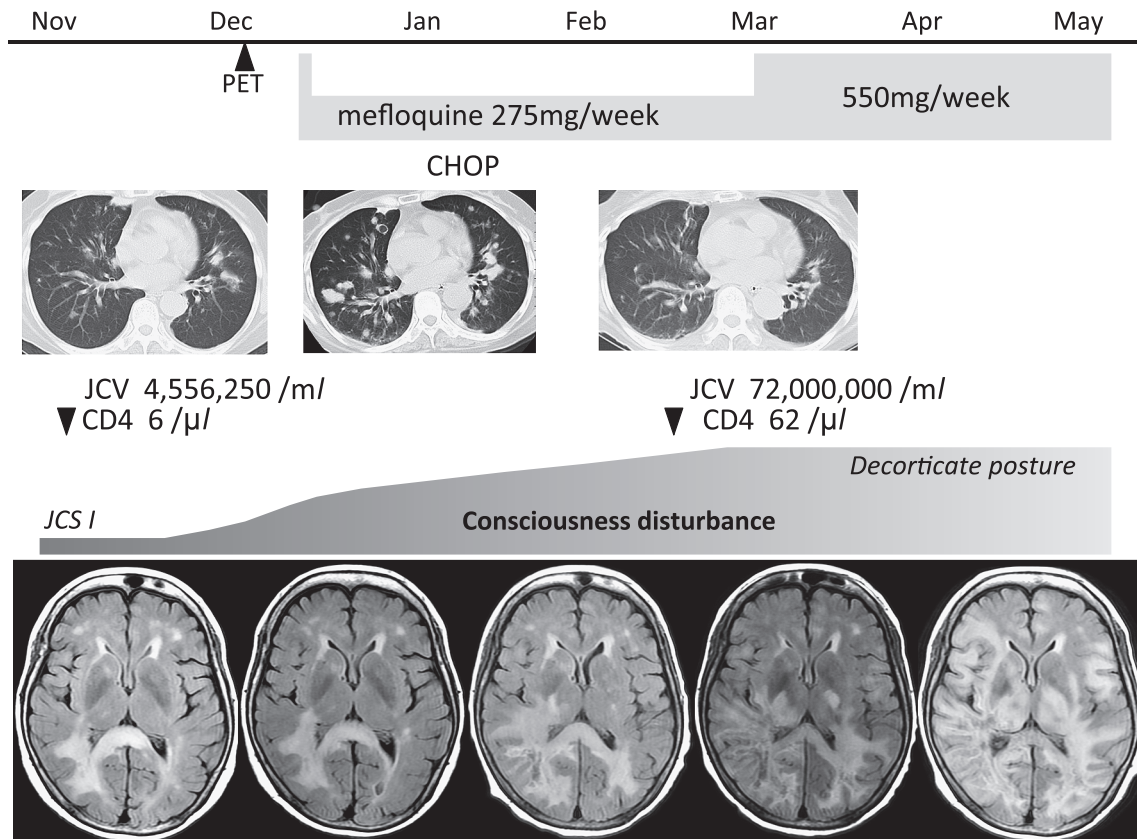


Fig. 2 Clinical course.

PML continued to progress despite treatment with mefloquine, and the patient developed decorticate posture.

提出した脳脊髄液 JCV-DNA 検査において JCV Large T 遺伝子陽性, JCV VP1 遺伝子陽性, JCV-DNA 定量 (Large T): 4,556,250 copies/ml と著明なウイルス量の増加が明らかとなり probable PML と診断した。しかし、肺病変の増悪にともない呼吸状態の悪化がみとめられたため、12 月下旬に CHOP 療法をおこなった。肺病変と呼吸状態は改善をみとめたが、一方で神経症状は進行性であり JCV は 72,000,000 copies/ml まで増加する結果となった。2 月からはメフロキンを倍量 (550 mg/週) にしたが、除皮質姿勢のままであり、頭部 MRI の異常信号も拡大し続けた (Fig. 2)。3 月中旬に A 病院に転院したが悪性リンパ腫の増悪のため 6 月に死亡された。剖検の了承はえられなかった。

考 察

PML の診断において MRI は非常に有用性の高い検査である。しかし PML における SWI 所見の報告はこれまでにほとんどない。同じ脱髄性疾患である多発性硬化症はプラークが髄質静脈周囲に広がることから、SWI で病変内部を貫通する髄質静脈を描出する³⁾。本例では病変内に静脈をみとめず多発性硬化症のような病態は否定的と考えられた。PML の脱髄は JCV に感染したオリゴデンドログリアの脱落であり、

病理学的には炎症所見はほとんどみとめられず、多発性硬化症における脱髄性変化とは機序がまったくことなる。そのため炎症性脱髄性疾患との鑑別には SWI は有効である可能性がある。

PML の治療はまずは低下した免疫の回復であり、HIV 感染者では HAART 療法をおこない、HIV 非感染者では原因と考えられる免疫抑制療法をすみやかに中止することがガイドラインでも推奨されている¹⁾。また最近、抗マラリア薬であるメフロキンが *in vitro* で抗 JCV 作用を有することが報告され⁴⁾、その後メフロキンの有効性を示唆する症例報告が相次いでいる^{2)5)~7)}。メフロキン奏功例はいずれも誘因薬剤が中止されていることから細胞性免疫の回復が重要な因子と考えられる。本例においては呼吸状態の増悪があり CHOP 療法を選択せざるをえず、更に免疫抑制をかけることとなり、CD4 の上昇がえられなかったことが進行を抑制できなかった最大の原因と考えられた。またメフロキン奏功例は日本からの報告が多いことは興味深い点である。Nevin はこの点に着目し、MDR1/P 糖タンパクの遺伝子多型によってもたらされた発現や機能の差異が、血液脳関門におけるメフロキン輸送に影響し、PML に対する薬物効果の違いに関与している可能性について推論しており、MDR1/P 糖タンパクの阻害薬がメフロキンの効果を高める可能性についても言及している⁸⁾⁹⁾。また

一方で非 HIV 関連 PML におけるメフロキン non-responder の 2 症例が日本から報告されており¹⁰⁾、メフロキンに対する responder, non-responder の存在についても十分に検討していく必要がある。本例においては脳脊髄液中のメフロキンの濃度測定が経過中施行されておらず、さらに遺伝子検査もできなかった。症例の更なる蓄積および、遺伝子検査や中枢神経系へのメフロキンの移行などもふくめた詳細な検討を要するとともに、非 HIV 関連 PML を対象とし、また人種間差も考慮に入れたメフロキンの臨床試験が実施されることが今後期待される。

本報告の要旨は、第 92 回日本神経学会中国・四国地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：貴重な症例をご紹介いただいた柳井医療センター 松元朋子先生、本例の診断、画像所見において助言をいただいた広島市民病院 山脇健盛先生に深謝いたします。

本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業（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）、ならびにエイズ対策研究事業（H24-エイズ-若手-002）による助成を受けて実施された。

文 献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）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（編）. 進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML）診療ガイドライン 2013. 2013. p. 9-11.
- 2) Kishida S, Tanaka K. Mefloquine treatment in a patient suffering from progressive multifocal leukoencephalopathy after umbilical cord blood transplant. *Intern Med* 2010;49:2509-2513.
- 3) Lummel N, Boeckh-Behrens T, Schoepf V, et al. Presence of a central vein within white matter lesions on susceptibility weighted imaging: a specific finding for multiple sclerosis? *Neuroradiology* 2011;53:311-317.
- 4) Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, et al. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1840-1849.
- 5) Naito K, Ueno H, Sekine M, et al. Akinetic mutism caused by HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy was successfully treated with mefloquine: a serial multimodal MRI Study. *Intern Med* 2012;51:205-209.
- 6) Beppu M, Kawamoto M, Nukuzuma S, et al. Mefloquine improved progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 2012; 51:1245-1247.
- 7) Hirayama M, Nosaki Y, Matsui K, et al. Efficacy of mefloquine to progressive multifocal leukoencephalopathy initially presented with parkinsonism. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:728-731.
- 8) Nevin RL. Pharmacokinetic considerations in the repositioning of mefloquine for treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:1204-1205.
- 9) Nevin RL. Neuropharmacokinetic heterogeneity of mefloquine in the treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Intern Med* 2012;51:2257.
- 10) Kobayashi Z, Akaza M, Numasawa Y, et al. Failure of mefloquine therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy: report of two Japanese patients without human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Sci* 2013;324:190-194.

Abstract

Ineffective mefloquine therapy in progressive multifocal leukoencephalopathy complicated with malignant lymphoma: finding and usefulness of susceptibility-weighted imaging

Aya Morimoto, M.D.^{1,2)}, Hiroki Ueno, M.D., Ph.D.²⁾, Hiroki Fujii, M.D.²⁾,
Takeshi Nakamura, M.D., Ph.D.²⁾, Kazuo Nakamichi, M.D., Ph.D.³⁾, Masayuki Saijo, M.D., Ph.D.³⁾,
Motohiro Yukitake, M.D., Ph.D.⁴⁾ and Masayasu Matsumoto, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾The Post-graduate Clinical Training Center, Hiroshima University Hospital

²⁾Department of Neurology, Hiroshima University Hospital

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

⁴⁾Division of Neurology, Department of Internal medicine, Faculty of Medicine, Saga University

A 57-year-old woman presented with motor and cognitive impairments under treatment for cryptogenic organizing pneumonia with immunosuppressive agents. Magnetic resonance imaging showed widespread signal abnormalities in the cerebral white matter. Susceptibility-weighted imaging showed attenuated contrast of the cerebral medullary vein in the lesions, and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (¹⁸F-FDG-PET) revealed decreased uptake at the same site and increased uptake in multifocal lung involvements. Lung biopsy findings were consistent with diffuse large B-cell lymphoma. Polymerase chain reaction for JC Virus DNA in cerebrospinal fluid yielded positive results. Based on these findings, the present case was given a diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). The patient was treated with oral mefloquine, but her respiratory condition deteriorated and chemotherapy was required to prevent further deterioration. As a result, chemotherapy to treat lymphoma could not result in beneficial immune reconstitution, PML continued to progress despite mefloquine treatment, and the patient developed decorticate posture. The efficacy of mefloquine in patients with non-HIV-associated PML warrants further investigation.

(Clin Neurol 2013;53:843-847)

Key words: progressive multifocal leukoencephalopathy, malignant lymphoma, susceptibility weighted image, mefloquine, JC virus
