

特発性 CD4+ リンパ球減少症の関連が示唆された 小脳・脳幹型進行性多巣性白質脳症の 1 例

伊崎 祥子¹⁾ 田中 覚¹⁾ 田島 孝士¹⁾
 中道 一生²⁾ 西條 政幸²⁾ 野村 恭一^{1)*}

要旨：症例は 77 歳，女性。6 ヶ月にわたって緩徐に進行する小脳性運動失調を主訴に受診した。頭部 MRI で左橋上部背側と両側の中小脳脚から小脳白質にかけて鋸型に異常信号をみとめた。本例は，非 HIV であり，膠原病や免疫抑制剤を使用するような基礎疾患をみとめなかった。髄液中に JC ウイルス (JCV) の DNA を検出したことから，小脳症状で発症したまれな小脳・脳幹型の進行性多巣性白質脳症と診断した。また入院後の検査で CD4+ リンパ球減少症をみとめた。メフロキン単独による治療で髄液 JCV は陰転化し，神経症候の改善をみとめた症例を経験した。

(臨床神経 2015;55:345-348)

Key words：進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy; PML)，小脳・脳幹型，特発性 CD4+ リンパ球減少症，メフロキン

はじめに

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy; PML) は JCV による中枢神経感染症の一つで，多巣性脱髄性病変を生じるまれな疾患である。今回われわれは，非 HIV の小脳・脳幹型 PML を早期に診断し，基礎疾患として特発性 CD4+ リンパ球減少症 (idiopathic CD4+ lymphocytopenia; ICL) の可能性が示唆され，メフロキンが一定の効果を示した症例を経験したので，文献的考察をふくめ報告する。

症 例

症例：77 歳，女性

主訴：ろれつが回らない，ふらふらする

既往歴：70 歳時，肝原発の胆管嚢胞腺癌のため肝左葉・胆嚢切除術を施行，追加治療なしで治癒。72 歳時，狭心症。甲状腺機能低下症。

現病歴：(夫より聴取) 2012 年 8 月頃よりろれつが回りにくく，発語時の語尾に違和感を感じるようになった。同年 10 月頃には物をうまく掴むことができなくなり，歩行時のふらつきが出現した。2013 年 1 月上旬はよろよろしながらも自分で買い物に行くことができていたが，下旬より伝い歩きになり，2 月さらにろれつ障害が増悪し，ふらつきのため介助なしでは歩行が不能になった。2 月某日 (入院 1 病日) に当院

に入院した。

入院時所見：血圧 143/76 mmHg，脈拍 74/分・整，体温 36.7°C，身長 149 cm，体重 45 kg，BMI 20。腹部に手術痕をみとめる以外，胸部，四肢に異常所見をみとめなかった。

神経学的所見：意識は清明，言語は断続性発語，明らかな失行・失認はなかった。脳神経では左眼に外転障害をみとめ，眼振をみとめず，水平性眼球運動において衝動性眼球運動障害をみとめた。協調運動は下肢優位，左優位に四肢の測定異常をみとめた。また体幹運動失調のため起立保持不能，歩行不能であった。反射系は四肢で左右差なく亢進し，Babinski 徴候，Chaddock 徴候，snout reflex，sucking reflex は陰性であった。

検査所見：WBC 4,500/ μ l (リンパ球は 21% (945/ μ l)，CD4+ 387/ mm^3 と低値)。生化学で明らかな異常はなく，甲状腺ホルモンは正常，抗サイログロブリン抗体，抗 TPO 抗体，SS-A 抗体，抗 ds-DNA 抗体，抗 Cl-IgG 抗体，ANCA は陰性。CEA，CA19-9，NSE は正常，血清 IgM は 1,092 mg/dl と高値。脳脊髄液検査は，初圧 65 mmH₂O，水様透明，細胞 3/ mm^3 単核球，蛋白 37 mg/dl，糖 56 mg/dl (髄液 / 血糖比 60%)，IgG index 0.59 であった。入院時頭部 MRI は，両側の中小脳脚から小脳白質にかけて鋸型に，また左橋上部背側に DWI で淡い高信号，ADC 高信号，T₁WI 低信号，T₂WI 高信号を呈していた (Fig. 1A)。これらの病巣は造影効果をみとめず，またテント上に明らかな病巣をみとめなかった。

入院後経過：慢性進行性に経過する小脳運動失調として，

*Corresponding author: 埼玉医科大学総合医療センター神経内科 [〒 350-8550 埼玉県川越市大字鴨田 1981]

¹⁾ 埼玉医科大学総合医療センター神経内科

²⁾ 国立感染症研究所ウイルス第一部第三室

(受付日：2014 年 1 月 20 日)

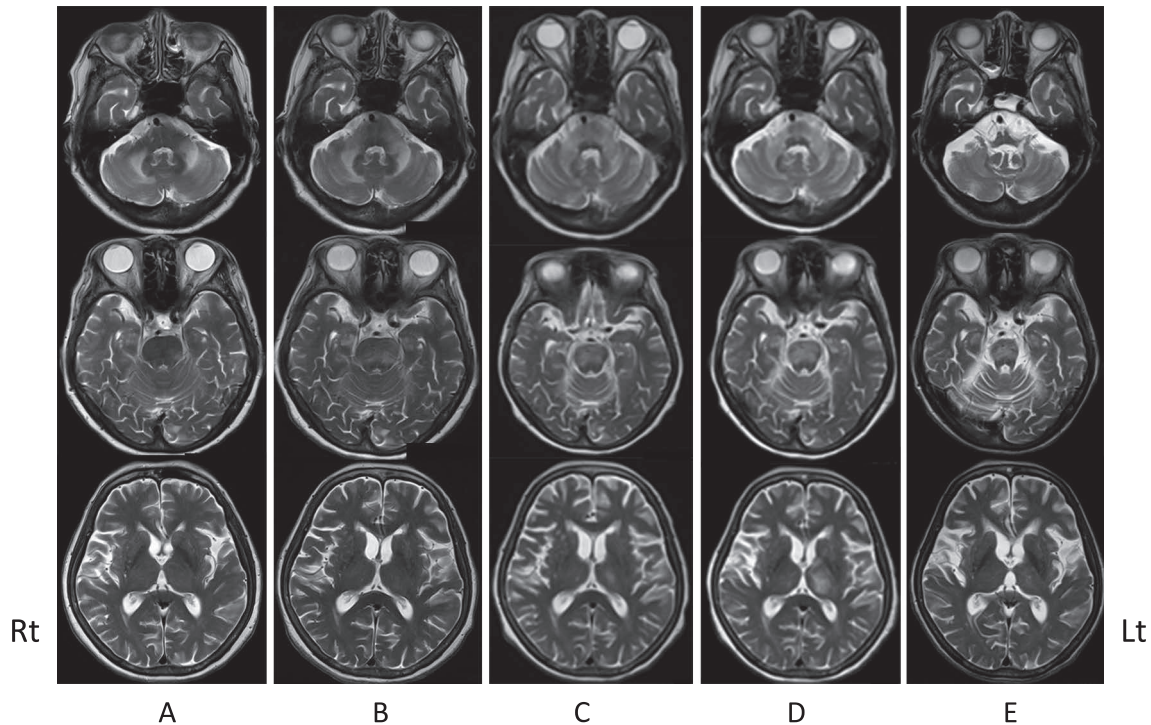


Fig. 1 Chronological changes on brain MRI findings.

The initial T₂-weighted brain MRIs reveal high signal intensity in the bilateral cerebellar peduncles and in the left upper dorsal pons but no signal abnormality in the cerebral hemisphere (A). However, the follow-up MRIs reveal continuous spread of high intense lesions into the pons (B, C) and new lesion in the left thalamus (C, D). After the treatment with mefloquine, the follow-up MRIs reveal partial resolution of high signal intensity with marked brainstem atrophy (E). MRIs were obtained on admission (A), day 31 (B), day 102 (C), day 140 (D), and day 380 (E), respectively.

腫瘍, 感染症, 炎症性, 脱髄性, 代謝性疾患をうたがひ, とくに傍腫瘍性小脳変性症を考へ, 各種検査と病歴の再聴取をおこなった. 抗 Hu 抗体, 抗 Amphiphysin 抗体, 抗 CV2 抗体, 抗 Ma2/Ta 抗体, 抗 Ri 抗体, 抗 Yo 抗体は陰性. HIV-1, 2 抗体はいずれも陰性. 血清 IgM 高値のため骨髓生検をおこなったが骨髓の異常所見や M 蛋白血症をみとめず, また HLA 検査で有意なもののみとめなかつた.

入院 8 病日頃から嘔吐, 上方視時, 下方視時に注視眼振が出現した. 15 病日の頭部 MRI は臨床所見を示唆するように延髄への病巣拡大をみとめた (Fig. 1B). 18 病日には嗄声, 右軟口蓋の挙上不良をみとめた. ステロイド反応性の有無を確認するため, ステロイドパルス療法 (methylprednisolone 500 mg/日, 連日 6 日間)をおこなったが効果はなかつた. そこで入院時に施行した脳脊髄液をもちいて JCV DNA 検査¹⁾をおこなった. 29 病日に JCV の T 遺伝子および VP1 遺伝子を検出, 髄液で 27,548 コピー/ml の JCV DNA をみとめ, probable PML と診断した²⁾. 当院倫理委員会に, PML に対するメフロキン治療を申請した. 治療アルゴリズム²⁾にしたがい, 非 HIV-PML で生物学的製剤未使用例としてメフロキン単独の治療をおこなった. 36 病日に測定した CD4+ リンパ球は 247/mm³であった. 51 病日よりメフロキンの投与 (day 1~3 メフロキン 275 mg/日を 3 日間, day 8 より 275 mg/日を週 1 回内服)

を開始した. 投与開始時は入院時と比較して意識障害も進行し, 自発開眼なく, 四肢麻痺であった (Karnofsky score (KS) 20). 治療開始 3 日後 (入院 54 病日)に自発開眼をみとめ, 5 日後には呼びかけに対する反応が素早くなる, などの意識の改善をみとめた. 70 病日に施行した頭部 MRI で小脳, 脳幹の病巣に拡大なく, 新たに左視床に病巣をみとめたが, 意識や四肢麻痺の臨床所見は明らかに改善 (KS 30) し, yes/no の意思表示が頷きで可能になった. 109 病日 (治療 8 週後)の髄液 JCV DNA は陰性化していたが, 同日測定した CD4+ リンパ球は 264/mm³であった. 165 病日 (治療 16 週後)も JCV DNA は陰性を維持, 左上下肢の MMT が 2 に改善し, KS 40 になった. 292 病日の CD4+ リンパ球は 169/mm³で依然低値であった. 現在, 治療を開始して 400 日を超えているが『ありがとう』『おつかれさま』などの会話が可能になっている.

考 察

PML の初発症状は片麻痺や認知機能障害が多く, その後初発症状の増悪とともに四肢麻痺, 嚥下障害, 不随意運動などが加わり, 最終的には失外套状態にいたる. Parr らの報告³⁾では小脳型の発症頻度は 24%, 脳幹型は 20%, 本邦での非 HIV 例で小脳症状を初発症状とした割合は 17%と少ない¹⁾.

Table 1 Case reports of cerebellar and brainstem forms of PML in non-HIV patients.

Authors	Age/Sex	Year	Underlying disease	CD4+ cell (/mm ³)	CD4+/CD8+	Treatment/Outcome
1. Irie et al.	64/F	1992	CRF	n.a.	3.4	n.a./died of sepsis 4 months after onset
2. Iwase et al. ⁴⁾	57/M	1998	tuberculosis cervical lymphadenopathy	139	n.a.	isonicotinic acid hydrazide, rifampicin, streptomycin, IVMP/deterioration to akinetic mutism, but alive for more than 3 years
3. Kosugi et al.	74/F	2002	CRF	n.a.	n.a.	n.a./died 5 months after onset
4. Arai et al.	74/F	2002	CRF	n.a.	n.a.	n.a./died 7 months after onset
5. Kokubun et al. ⁵⁾	61/M	2004	no special comment	n.a.	0.38	none/rapid worsening in 2 months
6. Hayashi et al. ⁶⁾	71/M	2008	Sjögren syndrome (SjS), interstitial pneumonia	272	n.a.	IVMP, cytarabine (2 mg/kg/day, 5 days)/deterioration to akinetic mutism 3 months after onset, but alive for more than 18 months
7. Watanabe et al.	27/F	2009	SLE	n.a.	n.a.	discontinued cyclosporin and tapered PSL/died 7 months after onset
8. Takeda et al.	55/F	2010	myeloproliferative disease, Hypothyroidism, CRF on HD	n.a.	n.a.	n.a./died 10 months after onset
9. Izaki (Present case)	77/F	2013	biliary cystadenocarcinoma of the liver, hypothyroiditis	247	0.91	mefloquine/stabilization and further improvement persisting 22 months after onset

ANA: antinuclear antibody, CRF: chronic renal failure, HD: hemodialysis, n.a.: not available, IVMP: intravenous methylprednisolone, SLE: systemic lupus erythematosus, PML: progressive multifocal leukoencephalopathy.

今回われわれが検索した範囲で小脳型・脳幹型 PML の明確な定義はなく、多くは初発症状として小脳・脳幹症状を呈したものを報告しており、テント上病巣の出現有無については言及がない。過去にも小脳・脳幹型 PML の報告はあるが、大脳型に比して少ない明確な理由については、今回しらべた範囲では報告がない。

非 HIV 例には、何らかの疾患を有するばあいと、Natalizumab などの生物学的製剤治療後に発症するばあいがある。本邦での小脳・脳幹型、非 HIV 例の報告は、本例をふくめしらべた範囲で 20 例にみとめたが、会議録報告で詳細不明なものは割愛し、本例をふくめ 9 例であった (Table 1)。また報告の中に CD4+ リンパ球が低値を示した症例を 3 例みとめた。

ICL は、米国疾病予防管理センターによって、① CD4+ 細胞が 300/mm³ 以下、あるいは全 T リンパ球中 CD4+ 細胞数が 20% 未満 (6 週間以上の間隔でおこなわれた 2 回以上の検査において)、② HIV 陽性者ではない、③ 免疫抑制療法の既往がない、と定義されている。本例の CD4+ リンパ球は、入院時は 387/mm³ であったが、36 病日は 247/mm³、109 病日 264/mm³、292 病日 169/mm³ であった。36 病日の値はステロイドパルス療法による影響も考えるが、その後も < 300 mm³ を確認した。ICL の病因は不明であるが、HIV 感染と同様に日和見感染症が問題であり、クリプトコッカスがかつとも頻度が高く、中には JCV もふくまれる。本邦では、PML に ICL を合併した症例を 3 例みとめた^{4)~6)}。既報告例では ICL が PML をひきおこす機序は明確にされていない。国分ら⁵⁾ は、CD4 リンパ球減少の抑制により PML の病勢をおさえられる可能性を指摘し、Delgado-Alvarado ら⁷⁾ は、CD4+ リンパ球数を正常化することで、PML の臨床的改善につながることを示

している。近年、CD4+ リンパ球を増加させる治療として、インターロイキン 2 (IL-2) の有効性を示した症例が報告され⁸⁾、抗マラリア薬であるメフロキンは IL-2 を増加させる⁹⁾。本例は 98 病日に 459/mm³ と一時的に上昇したが、その後ふたたび低下しており、臨床症状は改善しているものの、CD4+ の上昇はみとめなかった。しかし、髄液 JCV DNA は陰性化し、意識や四肢麻痺などの臨床症状も改善していることから、一定の治療効果はあったと考える。ICL に PML を合併した症例は本例をふくめて国内外 14 例の報告⁷⁾ があるが、メフロキン単剤で効果があった報告はない。今後、病態や治療反応性、メカニズムなど更なる検討が待たれる。

本報告の要旨は、第 205 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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) Nakamichi K, Mizusawa H, Yamada M, et al. Characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy clarified through internet-assisted laboratory surveillance in Japan. *BMC Neurol* 2012;12:121.
- 2) 山田正仁. 進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML) 診療ガイドライン 2013. 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
- 3) Parr J, Horoupian DS, Winkelman AC. Cerebellar form of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). *Can J Neurol Sci* 1979;6:123-128.
- 4) Iwase T, Ojika K, Katada E, et al. An unusual course of

- progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:788-791.
- 5) 国分則人, 石原哲也, 西林百佳ら. ¹H-MRS 上脳腫瘍との鑑別が困難であった特発性 CD4+ リンパ球減少症にともなう進行性多巣性白質脳症の 1 例. *臨床神経* 2005;45:663-668.
- 6) Hayashi Y, Kimura A, Kato S, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and CD4+ T-lymphocytopenia in a patient with Sjögren syndrome. *J Neurol Sci* 2008;268:195-198.
- 7) Delgado-Alvarado M, Sedano MJ, González-Quintanilla V. Progressive multifocal leukoencephalopathy and idiopathic CD4 lymphocytopenia. *J Neurol Sci* 2013;327:75-79.
- 8) Luo L, Li T. Idiopathic CD4 lymphocytopenia and opportunistic infection-an update. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008;54:283-289.
- 9) Bygbjerg IC, Svenson M, Theander TG, et al. Effect of anti-malarial drugs on stimulation and interleukin 2 production of human lymphocytes. *Int J Immunopharmacol* 1987;9:513-519.

Abstract

A case of cerebellar brainstem form of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with idiopathic CD4+ lymphocytopenia

Shoko Izaki, M.D.¹⁾, Satoru Tanaka, M.D.¹⁾, Takashi Tajima, M.D.¹⁾, Kazuo Nakamichi, Ph.D.²⁾, Masayuki Saijo, M.D.²⁾ and Kyoichi Nomura, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

²⁾Department of Virology 1, National Institute of Infectious Diseases

A 77-year-old woman presented with a 6-month history of slowly progressive cerebellar ataxia. T₂-weighted MRI showed high signal intensity in the left upper dorsal pons and bilateral middle cerebellar peduncles. JC virus (JCV) DNA was detected in cerebrospinal fluid (CSF). The patient had no HIV infection, collagen disease, or a history of immunosuppressive treatment, but she was found to have CD4+ lymphocytopenia. We made a diagnosis of cerebellar brainstem form of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) presenting as cerebellar ataxia, which was presumably associated with idiopathic CD4+ lymphocytopenia. Following the treatment with mefloquine, the patient slightly improved clinically and JCV-DNA became negative in CSF.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2015;55:345-348)

Key words: progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), cerebellar brainstem form, idiopathic CD4+ lymphocytopenia (ICL), mefloquine