

## 慢性腎不全を基礎に進行性多巣性白質脳症を発症しメフロキン、ミルタザピン併用療法を行い髄液 JC ウイルス陰性化を認めた 1 例

大貫 英一<sup>1)</sup> 朝山 真哉<sup>1)</sup> 朝山 知子<sup>1)</sup>  
 中道 一生<sup>2)</sup> 西條 政幸<sup>2)</sup> 小坂 理<sup>1)\*</sup>

要旨：症例は 83 歳男性，慢性腎不全のため血液透析中であった。亜急性に進行する右片麻痺のため紹介入院した。頭部 MRI では T<sub>2</sub>強調画像で両側中小脳脚と左前頭葉深部白質に高信号病変を認めた。病変は経時的に拡大し，<sup>1</sup>H-MRS では Cho の上昇と NAA の低下を認め，脳生検では glioblastoma が疑われた。しかし髄液 JC ウイルス (JCV) 検査が陽性と判明し，脳生検組織を再検したところ，免疫染色で JCV に感染した異型アストロサイトを認め，進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy; PML) と診断した。メフロキン，ミルタザピンによる治療を開始したところ，髄液 JCV の陰性化を認め，また MRI での病変の拡大も停止した。基礎疾患，臨床経過において稀少と考え報告した。

(臨床神経 2016;56:705-708)

Key words：進行性多巣性白質脳症，慢性腎不全，MRS，メフロキン - ミルタザピン併用療法，髄液 JCV 陰性化

### はじめに

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy; PML) は，脳のオリゴデンドロサイトで JC ウイルス (JCV) が感染・増殖することにより，多巣性の脱髄病変を呈する感染性中枢神経脱髄疾患である。主に免疫不全を背景に発症し，大多数が進行性経過，致死的転機をとる。PML には特異的な治療法は確立されていないが，近年，抗マラリア薬のメフロキンや，5HT<sub>2A</sub> セロトニン受容体阻害薬のミルタザピンによる治療が試みられている<sup>1)</sup>。今回，私たちは慢性腎不全を基礎に PML を発症し，メフロキン，ミルタザピン併用療法を行い髄液 JCV 陰性化を認めた 1 例を経験したので報告する。

### 症 例

症例：83 歳，男性

主訴：右片麻痺

既往歴：慢性腎不全 (2004 年から血液透析)。

家族歴：類縁疾患なし。

生活歴：飲酒なし，喫煙なし。

現病歴：2015 年 5 月中旬から右片麻痺が出現し，その後徐々に進行したため，同月下旬に前医を受診した。心原性脳

塞栓症が疑われ入院加療を開始したがその後も症状が進行性であるため 6 月中旬当院へ転院した。

入院時現症：身長 162 cm，体重 64 kg，一般身体所見には特記すべきことなし。神経学的には自発開眼はあるが発語を認めず，口頭での従命運動は可能であった。眼球運動障害と顔面麻痺は認めず。右上下肢の自発運動は不能であったが左上下肢は挙上保持可能であった。

検査所見：Hb 10.2 g/dl と貧血を認めた。ワルファリン内服中であり PT-INR 1.73 と延長していた。肝機能には異常を認めず。BUN 39.5 mg/dl，Cr 6.53 mg/dl と慢性腎不全の所見を認めた。HIV 抗体，抗核抗体，MPO-ANCA，PR3-ANCA はいずれも陰性，各種腫瘍マーカーでは著明な上昇を認めなかった。髄液検査では，細胞数：4/mm<sup>3</sup> (多核球 50%，単核球 50%)，蛋白 95 mg/dl，糖 66 mg/dl と蛋白の上昇を認めた。髄液可溶性 IL-2 受容体は検出感度未満であった。頭部 MRI では両側中小脳脚と左前頭葉深部白質に拡散強調画像，T<sub>2</sub>強調画像で高信号域を認めた (Fig. 1A)。同部に造影効果を認めなかった。<sup>1</sup>H-MRS では病変部において Cho の上昇と NAA の低下を認めた (Fig. 2A, B)。胸腹部単純 CT では両腎の高度萎縮と嚢胞形成を認めたが，腫瘍性病変を認めなかった。

経過：病歴や画像所見より脳血管障害は否定的と考えられ，腫瘍，脱髄性疾患，代謝性脳症の可能性を疑った。入院

\*Corresponding author: 三栄会ツカザキ病院神経内科 [〒 671-1227 兵庫県姫路市網干区和久 68-1]

<sup>1)</sup> 三栄会ツカザキ病院神経内科

<sup>2)</sup> 国立感染症研究所ウイルス第一部

(Received July 8, 2016; Accepted July 31, 2016; Published online in J-STAGE on September 16, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000928

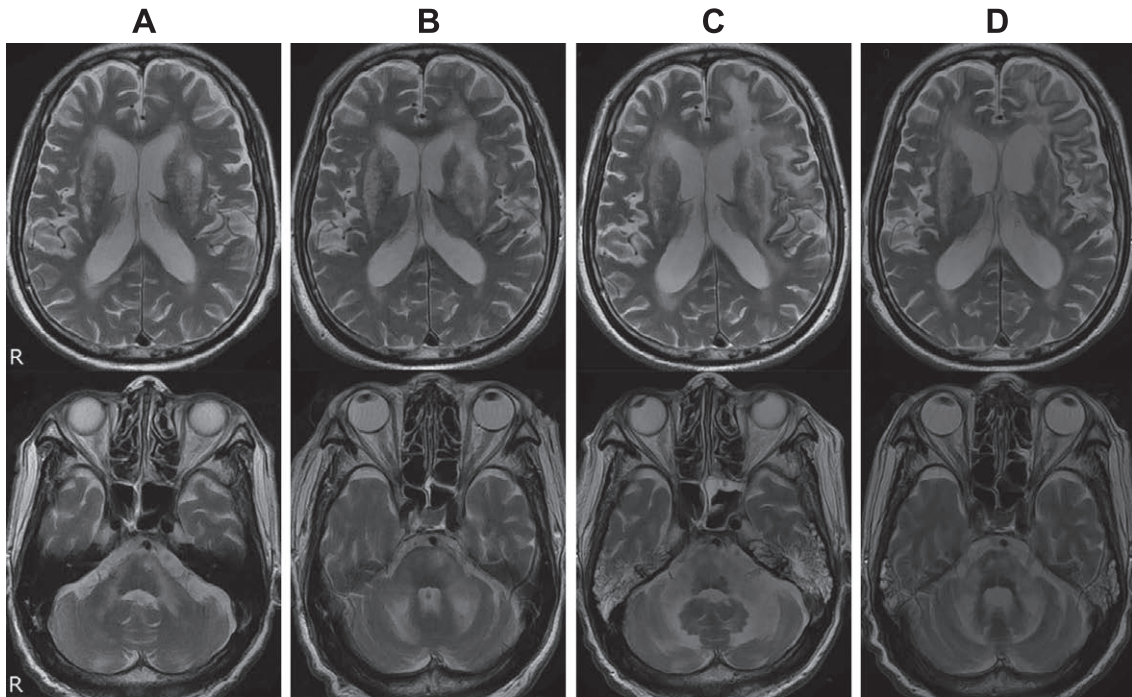


Fig. 1 Sequential brain MRI.

A MRI showed hyperintense signals on T<sub>2</sub>-weighted images (axial, 1.5 T; TR 3,650 ms, TE 113 ms) of bilateral middle cerebellar peduncles and white matter of the left frontal lobe on admission (A). The lesions increased in July (B) and in August (C) by degrees. The lesions did not increase in December (D).

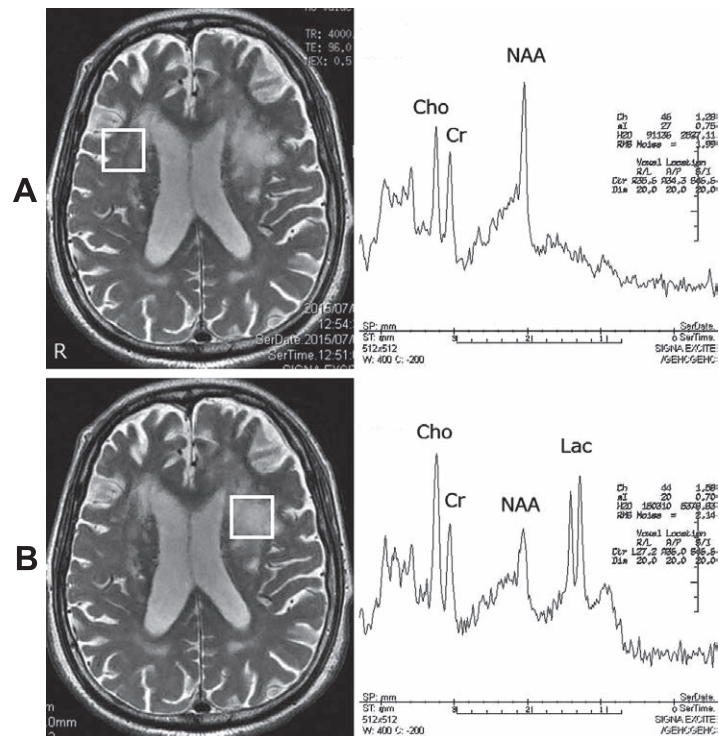


Fig. 2 <sup>1</sup>H-MRS.

<sup>1</sup>H-MRS spectra acquired from normal region (A) and the affected lesion (B). Elevated Cho and decreased NAA was found in this lesion.

後よりステロイドパルス（メチルプレドニゾロン 1g/日3日間連続静脈投与）を行ったが明らかな効果は認めず症状は進行し、刺激でときおり開眼がみられるものの自発運動は認めなくなった。MRIでは経時的に病変の拡大を認めた（Fig. 1B）。7月中旬に左前頭葉病変より穿頭脳生検を行ったところ、gliosisのほか大型、濃染性の多型性に富む異型細胞や多核巨細胞を認め、glioblastomaが疑われた。腫瘍に対する積極的な治療は行わず経過を見る方針としたが、髄液JCV検査（国立感染症研究所ウイルス第一部）が陽性（1,592,250 copy/ml）であることが8月上旬に判明した。脳生検標本を北海道大学にて再検したところ、JC-VP1抗体とSV40-T抗原抗体を用いた免疫染色において核が染色される異型アストロサイトを認め、PMLと診断した。PML情報センターから非HIV-PMLの治療として、メフロキン、ミルタザピン併用療法（メフロキンは275 mgを3日間連日投与し、その後は275 mgを週1回投与、ミルタザピンは15 mgを連日投与）を推奨され、院内倫理委員会の承認（承認番号151020、承認日2015年8月26日）を経て8月下旬より投与を開始した。治療開始時のMRIでは病変の拡大傾向が持続していた（Fig. 1C）が、髄液JCVは997 copy/mlと減少を認めた。10月中旬のMRIでは病変の拡大は停止し、髄液JCVは陰性化を認めた。12月のMRIでも病変の拡大を認めず（Fig. 1D）、髄液JCVは陰性であった。臨床的には自発開眼の時間において若干の改善を認めたものの、その他神経学的改善を認めなかった。急性胆嚢炎を併発し2016年2月中旬に死亡した。

## 考 察

本例は慢性腎不全を基礎にPMLを発症し、当初は脳梗塞や脳腫瘍が疑われたが髄液JCV検査によりPMLと診断し、メフロキン、ミルタザピン併用療法を行い髄液JCV陰性化を認めた症例である。PMLは、HIVや悪性腫瘍、自己免疫疾患などを背景に発症し、近年は生物学的製剤による治療中に発症することが知られている<sup>1)</sup>。本症例のように慢性腎不全のみを基礎にPMLを発症した症例はAraiらの報告など<sup>2)~4)</sup>散見されるものの稀である。また今回、メフロキン、ミルタザピン併用療法を行い、髄液JCVの陰性化を認め、またMRIの病変の拡大も停止した。メフロキンは*in vitro*での抗JCV作用が認められ<sup>5)</sup>、ミルタザピンは、JCVがオリゴエンドグリアへ侵入することを抑制するとされている<sup>6)</sup>。これらの投薬により髄液中JCV陰性化や画像所見の改善、神経症状の改善を認めた報告<sup>7)~9)</sup>もあり、これらの薬剤による治療は進行性致死性の疾患であるPMLに対しては試みられるべきものと考えられる。本症例も投薬後に髄液JCV陰性化とMRIでの病変の拡大の停止を認め、病勢の沈静化が示唆されたが、投与開始の時点で髄液JCV量は明らかに減少していたため、病勢の沈静化が自然経過によるものか投薬効果によるものかの判定困難であった。また本症例においては髄液JCV検査を実施したことによりPMLの診断に至った。PMLの<sup>1</sup>H-MRS所見は脳腫瘍と類似することが報告されており<sup>10)</sup>、画像で脳腫

瘍が疑われる症例の鑑別疾患にPMLを挙げることを忘れず、免疫不全のない症例においても積極的に髄液JCV検査を行うことが望ましい。

本報告の要旨は、第103回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：脳生検標本の病理診断を行って下さった、北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野、田中伸哉教授、ならびに治療方針を教示下さった、都立駒込病院内PML情報センター、三浦義治先生に感謝する。

この症例研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等政策研究事業（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 山田正仁）、JSPS科研究費26461286の補助金および国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班」（研究開発代表者 山田正仁）の委託金によっておこなわれた。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) 進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML）診療ガイドライン2013 [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；2013 Jan 30. [cited 2015 Jun 15]. Available from: <http://prion.umin.jp/file/PML2013.pdf>.
- 2) Arai Y, Tsusui Y, Nagashima K, et al. Autopsy case of the cerebellar form of progressive multifocal leukoencephalopathy without immunodeficiency. *Neuropathology* 2002;22:48-56.
- 3) 小杉規規, 檀原 敦, 杉山和夫ら. 慢性腎不全患者に発症した小脳初発の進行性多巣性白質脳症の1剖検例. *日内会誌* 2002;91:459-461.
- 4) Irie T, Kasai M, Abe N, et al. Cerebellar form of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with chronic renal failure. *Intern Med* 1992;31:218-223.
- 5) 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.
- 6) Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science* 2004;306:1380-1383.
- 7) 伊崎祥子, 田中 覚, 田島孝士ら. 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. *臨床神経* 2015;55:345-348.
- 8) 十河正弥, 川本未知, 関谷博頭ら. メフロキン内服が奏功したnon HIV-PMLの2症例. *神経内科* 2015;82:228-231.
- 9) 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.
- 10) 国分則人, 石原哲也, 西林百佳ら. <sup>1</sup>H-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.

**Abstract****A case of progressive multifocal leukoencephalopathy with chronic renal failure, whose JC virus in cerebrospinal fluid disappeared after mefloquine-mirtazapine dual therapy**

Eiichi Ohnuki, M.D.<sup>1)</sup>, Shinya Asayama, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Tomoko Asayama, M.D.<sup>1)</sup>, Kazuo Nakamichi, Ph.D.<sup>2)</sup>, Masayuki Saijo, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup> and Satoru Kosaka, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Saneikai Tsukazaki Hospital

<sup>2)</sup>Department of Virology 1, National Institute of Infectious Diseases

An 83-year-old man with chronic renal failure was referred to our hospital because of subacute progressive right hemiparesis. A brain MRI showed high-intensity lesions in bilateral middle cerebellar peduncles and white matter of the left frontal lobe on T<sub>2</sub>-weighted images. The lesions increased gradually, so we suspected a brain tumor because <sup>1</sup>H-MRS images showed elevated Cho and decreased NAA, and also pathologic findings of the brain biopsy suggested glioblastoma. However, JC virus (JCV) in cerebrospinal fluid was revealed highly positive by PCR. So we reconsidered pathologically and finally found bizarre astrocytes which were infected with JCV in immunohistochemical studies and we diagnosed progressive multifocal leukoencephalopathy at last. Then we medicated with mefloquine and mirtazapine, and the JCV in cerebrospinal fluid disappeared, without new MRI lesions. This is a rare case in respect of the background of the patient and the clinical course.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:705-708)

**Key words:** progressive multifocal leukoencephalopathy, chronic renal failure, MRS, mefloquine-mirtazapine dual therapy, negative conversion of JCV

---