

症例報告

早期ステロイド・パルス治療により寛解に至り、 後療法なしで1年間再発を認めなかった chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) の37歳男性例

浅原 有揮^{1)*} 余郷麻希子²⁾ 宮川 晋治¹⁾ 鈴木 正彦¹⁾

要旨：早期ステロイド・パルス治療後、後療法なしで1年間再発のなかった chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) の37歳男性例を報告する。左半身表在覚低下、失調性歩行障害で来院し、橋のT₂高信号病変と多発点状造影効果を認めた。第20病日からステロイド・パルス治療を行い寛解後、1年間再発を認めなかった。CLIPPERSは後療法なしでは再発する報告が多く慎重な経過観察を要するが、貴重な症例と考えられ報告した。

(臨床神経 2020;60:682-687)

Key words : CLIPPERS, ステロイド, 再発

はじめに

Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) は橋を中心とした血管周囲にリンパ球浸潤を認め、亜急性に失調や構音障害、眼球運動障害、感覚障害などを呈する疾患で、MRIにおける多発微小造影病変および著明なステロイド反応性を特徴とする¹⁾。病初期は非特異的な症状を呈することが多く、発症から診断まで時間がかかることも多い^{2)~5)}。また、再発により高度障害を生じる症例も存在し、通常、後療法としてのステロイド内服が行われる⁶⁾。われわれは発症初期にCLIPPERSを疑い早期にステロイド・パルス治療を施行し、その後、後療法なしで1年間再発を認めなかったCLIPPERSの37歳男性例を経験したため報告する。

症 例

症例：37歳男性

主訴：左半身の触覚低下

既往歴：11歳時に左大腿骨頭すべり症に対し手術を受けた。33歳時に左下腿を骨折した。

家族歴：特記すべき事項なし。

生活歴：飲酒はビール350 ml/日を毎日摂取している。喫煙は20本/日を20歳から継続している。

内服薬：なし。

現病歴：2018年4月下旬、起床時から左手指、左足、左側腹部で物が触れた時の感覚鈍麻を自覚した。徐々に感覚鈍麻の部位が広がり、数日後には左前腕、左下腿にも認められた。その後、頭頂部から後頭部にかけて両側性の頭痛が出現した。また同時期から、歩行時のバランスのとりにくさを自覚するようになり、5月初旬(第10病日)に当院脳神経外科を紹介受診し、MRIを施行した。T₂強調画像にて橋に高信号病変を認め同科に入院した。入院後、左側顔面の触覚低下が出現し、ふらつきの悪化を認めた。入院7日目(第16病日)に精査加療目的に当科に転科した。

一般身体所見：身長171 cm、体重95 kg、BMI 32.5、血圧118/69 mmHg、脈拍93/分・整、体温36.4°C。その他に特記すべき所見はなかった。

神経学的所見：意識清明。脳神経系では右注視方向性眼振を認めた他、左三叉神経1~3枝の全領域で表在覚低下が見られた。運動系では四肢、体幹共に明らかな筋力低下はなかった。感覚系では表在覚低下を左上下肢遠位、左側腹部に認めた。四肢で腱反射は亢進していたが、病的反射はなかった。指鼻指試験および踵膝試験で、四肢の軽度の失調を認めた。

*Corresponding author: 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター神経内科 [〒125-8506 東京都葛飾区青戸6-41-2]

¹⁾ 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター神経内科

²⁾ 曙ホームクリニック

(Received November 17, 2019; Accepted May 7, 2020; Published online in J-STAGE on September 5, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001396

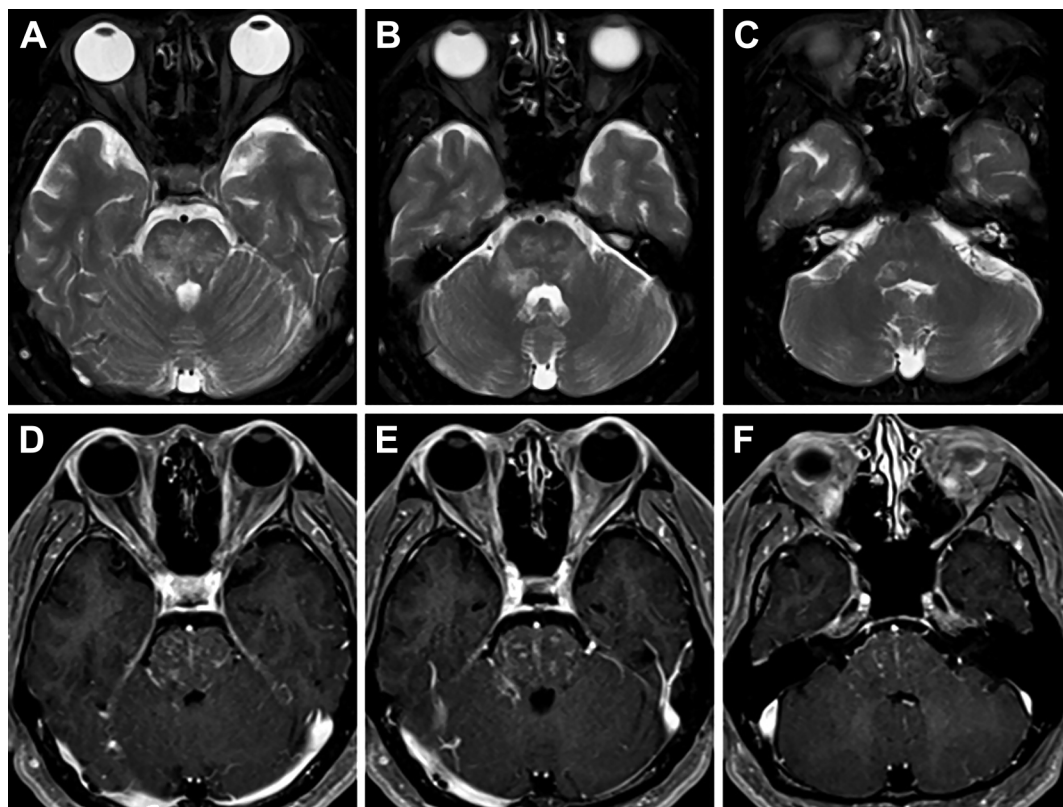


Fig. 1 Brain MRI on admission.

T₂-weighted images (1.5 T) showed diffuse high-intensity lesions in the pons and right middle cerebellar peduncle (A–C). Gadolinium-enhanced T₁-weighted images (1.5 T) revealed multiple punctate and curvilinear enhancements in those legions (D–F).

Romberg 徴候陰性で、つぎ足歩行は不可能であった。

検査所見：血液検査では白血球 9,200/ μ l, CRP 0.04 mg/dl と明らかな炎症反応を認めなかった。自己抗体の評価を行ったが、抗核抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 DNA 抗体、MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗 AQP4 抗体は全て陰性であった。可溶性インターロイキン 2 レセプターは 409 U/ml と明らかな上昇を認めなかった。髄液は無色透明で、細胞数 97/ μ l (P:M 0:1), 蛋白 59.2 mg/dl, 糖 65 mg/dl, IgG index 0.54, MBP 40.0 pg/ml, オリゴクローナルバンド陰性であった。髄液培養は一般細菌、抗酸菌共に陰性であった。髄液細胞診で異常細胞を認めなかった。単純 MRI T₂ 強調画像では橋から右中小脳脚にかけて高信号病変を認めた (Fig. 1A–C)。造影 MRI では多発する点状造影効果を認めた (Fig. 1D–F)。その他、胸腹部単純 CT を施行したが、明らかな腫瘍性病変は認めなかった。

入院後経過：入院 11 日目 (第 20 病日) からステロイド・パルス治療を 1 コース (メチルプレドニゾン 1,000 mg/日の 3 日間連続静注) を行った。1 コース終了後、歩行の安定性が改善し眼振は消失した。また、表在覚の低下が軽減した。入院 14 日目 (第 23 病日) の MRI では T₂ 強調画像の高信号病変は軽減し、点状造影効果はほぼ消失した (Fig. 2)。臨床

経過、入院時 MRI 所見およびステロイド反応性から CLIPPERS と診断し、ステロイド・パルス治療を計 3 コース行った。症状は著明に回復し失調は消失した。しかし、左側の口唇周囲でわずかに触覚低下が残存した。後療法を検討したが、本人が経過観察を希望し、開始しなかった。入院 26 日目 (第 35 病日) に自宅退院。再発リスクを考慮し、退院後外来にて神経所見および MRI の経過観察を行う方針とした (Fig. 3)。退院 4 ヶ月後の外来では、口唇周囲の触覚低下も消失し、造影 MRI でも再発を認めなかった。その後も外来経過観察を行ったが、退院 1 年後時点で臨床症状、MRI 共に再発を認めなかった。

考 察

CLIPPERS は 2010 年に Pittock らにより提唱された疾患概念であり、橋を中心とした血管周囲のリンパ球浸潤に伴い、MRI にて多発点状造影効果を呈し、著明なステロイド反応性が認められる疾患である¹⁾。臨床症状は多彩で、失調、構音障害、眼球運動障害、感覚障害、味覚障害、偽性球麻痺、耳鳴、麻痺などが亜急性に出現する。障害部位に浸潤するリンパ球の多くを CD4 陽性細胞が占め、CD8 陽性細胞、CD20 陽

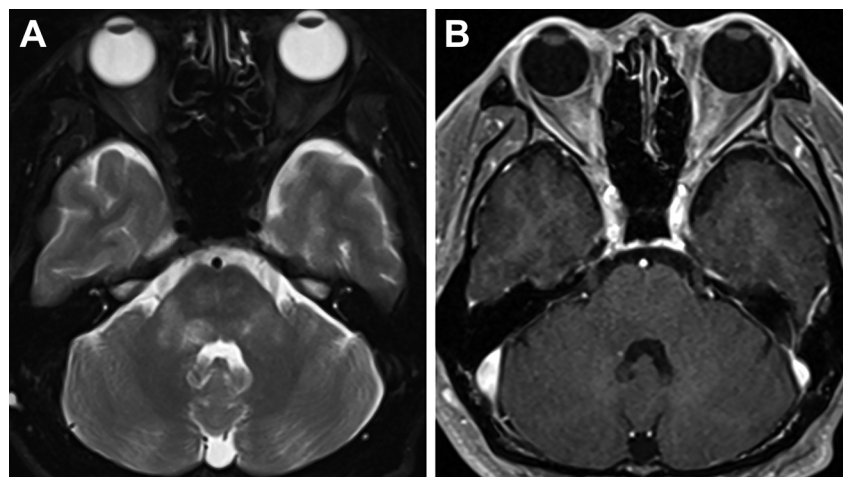


Fig. 2 Brain MRI after the first intravenous methylprednisolone (IVMP) therapy. T₂-weighted images (1.5 T) showed residual high-intensity lesions (A). Gadolinium-enhanced T₁-weighted images (1.5 T) revealed apparent improvement of enhancing lesions (B).

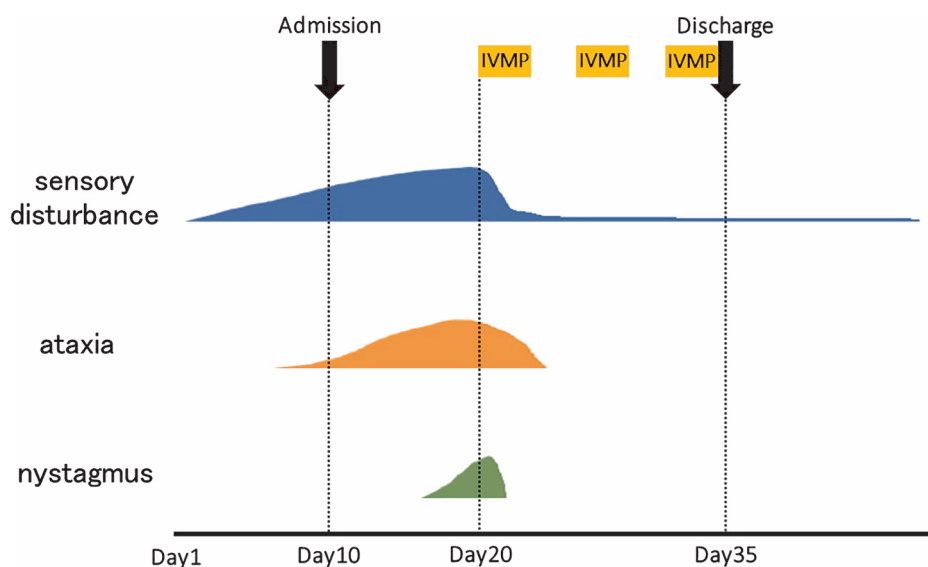


Fig. 3 Clinical course.

The patient presented with sensory disturbance, ataxia, and nystagmus. These symptoms were rapidly improved after the intravenous methylprednisolone (IVMP) therapy.

性細胞は少数に留まる⁶⁾。

CLIPPERS は明確な診断マーカーがなく、他疾患との鑑別が重要である。特に、中枢神経原発リンパ腫^{7)~10)}やリンパ腫様肉芽腫症¹¹⁾では類似の画像所見を呈する場合があり、病初期にステロイド反応性を認めることも多い。生検が診断に用いられる場合があるが、初期に CLIPPERS と病理学的に診断された後に B 細胞性リンパ腫を呈した報告も存在する⁷⁾。更には、T 細胞性リンパ腫¹²⁾およびホジキンリンパ腫⁵⁾の寛解後に CLIPPERS を呈した症例も報告されているため、リンパ関連疾患と CLIPPERS の鑑別には総合的な判断が必要であ

る。2017 年に Tobin らは臨床経過、画像、病理所見を用いた診断基準を提唱しているが⁸⁾、特異的な基準が多く CLIPPERS 症例でも基準を満たさない場合が多い¹³⁾。Simon らは 2012 年に CLIPPERS の主要症状として、亜急性の失調および構音障害、脳幹を主座とした多発点状造影病変、著明なステロイド反応性を挙げており⁶⁾、本例の臨床経過、画像所見に合致する。本例では病理学的検査を施行していないが、特異的抗体や腫瘍性病変、臓器障害を認めず、発症後 1 年間経過しても他疾患を示唆する所見を認めないことから CLIPPERS と診断した。

Table 1 Case reports of CLIPPERS in Japan.

Author	Age	Sex	Period from onset to admission or treatment	Steroid treatment	Relapse
Tohge (2012)	54	F	2 months (onset to admission)	mPSL 1,000 mg/day for 3 days followed by PSL 1 mg/kg/day	no relapse after treatment (The follow-up period was not described.)
Tani (2014)	66	F	1 month (onset to treatment)	betamethasone 16 mg/day	relapse at a dose of PSL 10 mg/day during hospitalization
Togawa (2014)	86	F	2 months (onset to admission)	mPSL 1,000 mg/day for 5 days followed by PSL 20 mg/day	N/A
Ueno (2014)	58	M	6 months (onset to admission)	mPSL 1,000 mg/day for 3 days followed by PSL 30 mg/day	no relapse 6 months after treatment
Kawabe (2015)	19	M	1 and a half months (onset to treatment)	mPSL 1,000 mg/day for 3 days (5 cycles) without oral steroid	relapse 2 weeks after discharge
Mashima (2015)	31	M	3 months (onset to admission)	mPSL 1,000 mg/day for 5 days followed by PSL 1 mg/kg/day	relapse at a dose of PSL 10 mg/day 1 year and 10 months after treatment
Nakamura (2016)	42	F	N/A	mPSL 1,000 mg/day for 3 days (2 cycles) followed by PSL 25 mg/day	N/A
Ohta (2017)	37	F	9 days (onset to admission)	mPSL 1,000 mg/day for 3 days (2 cycles) without oral steroid	relapse 1 month after treatment
Matsuura (2017)	49	M	48 days (onset to treatment)	mPSL 1,000 mg/day for 3 days followed by PSL 60 mg/day	relapse at a dose of PSL 20 mg/day 2 months after treatment
Okune (2018)	29	M	N/A	mPSL 1,000 mg/day for 3 days followed by PSL 55 mg/day	no relapse 6 months after treatment
Our case	37	M	20 days (onset to treatment)	mPSL 1,000 mg/day for 3 days (3 cycles) without oral steroid	no relapse 1 year after treatment

N/A: not available, mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone.

病態の詳細は不明な点が多いが、当初 Pittock らはリンパ球浸潤およびステロイド反応性から炎症性機序を考え、血管周囲に存在する自己抗原に対する免疫反応の可能性を指摘している¹⁾。しかし、CD4 陽性細胞への抗原提示は、MHC クラス II 分子を介し、主に外部からの抗原に対して行われており、内因性の病態と矛盾する¹⁴⁾。更に、インフルエンザワクチン投与後や帯状疱疹後に CLIPPERS を発症した症例が報告されていることから¹⁵⁾¹⁶⁾、体外の抗原が誘因となっている可能性もある。また、IgE の上昇を呈する CLIPPERS の報告もあり、アレルギーの後期反応でマクロファージが CD4 陽性細胞を刺激する可能性が指摘されている²⁾¹⁷⁾。現時点では CLIPPERS を引き起こす引き金となる明確な因子は特定されていないが、外因に対する免疫反応が関わっている可能性がある。

CLIPPERS は再発例が多く高度障害に至る場合もあるため、ステロイド内服を始めとした後療法が推奨されている⁶⁾。国内の報告では、後療法を行わなかった2症例に関して治療後約1か月で再発に至っており、ステロイド内服導入を行わずに再発を防ぎえた報告は検索した限りなかった (Table 1)^{2)~5)12)18)~22)}。そのため、本例が後療法なしで1年間再発が認められなかったことは特徴的な点として挙げられる。本例ではステロイド・パルス治療を3コース施行しているが、5コース施行後に再発した症例報告もあり²²⁾、ステロイド・パルス治療の回数を

増やすのみでは再発予防に繋がるとは考えにくい。本例の治療開始時期は第20病日目であり、既報告より比較的早い。早期からステロイド・パルス治療を繰り返したことが CD4 陽性細胞を始めとした炎症細胞に作用して再発予防につながった可能性は考えられる。ただし、早期治療後に再発した報告も存在し¹⁹⁾²¹⁾、正確な病態は不明である。今後、症例の蓄積に伴い、再発予防につながる因子が判明する可能性は考えられる。

現状では、無症状で20年以上経過したのちに再発した報告も存在するため²³⁾、長期の経過観察が望ましいと考えられる。また、CLIPPERS 寛解後に腫瘍性疾患が出現する場合もあり⁷⁾、少なくとも1年に1回程度は造影 MRI での評価を行うことが必要と思われる。

CLIPPERS は CD4 陽性細胞が関連した中枢神経系の炎症性疾患で、再発リスクが高いことが特徴である。通常は長期のステロイド内服が行われるが、本例のように後療法をせずに1年間再発しなかった症例も存在する。現時点では病態の詳細は不明な点が多いが、症例の蓄積により長期の寛解に関連する因子が明らかになる可能性がある。

本報告の要旨は、第227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。

※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、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Pittock SJ, Debruyne J, Krecke KN, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain* 2010;133:2626-2634.
- 2) Tohge R, Nagao M, Yagishita A, et al. A case of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) in East Asia. *Intern Med* 2012;51:1115-1119.
- 3) Togawa J, Nakaoku Y, Hagiwara M, et al. Improvement of pontine perfusion with steroid therapy in a patient with chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids: a case report. *Clin Exp Neuroimmunol* 2014;5:367-370.
- 4) Ueno H, Tomimura H, Yoshimoto T, et al. Paroxysmal dysarthria and ataxia in chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. *Neurol Clin Neurosci* 2014;2:13-15.
- 5) Mashima K, Suzuki S, Mori T, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) after treatment for Hodgkin's lymphoma. *Int J Hematol* 2015;102:709-712.
- 6) Simon NG, Parratt JD, Barnett MH, et al. Expanding the clinical, radiological and neuropathological phenotype of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:15-22.
- 7) De Graaff HJ, Wattjes MP, Rozemuller-Kwakkel AJ, et al. Fatal B-cell lymphoma following chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. *JAMA Neurol* 2013;70:915-918.
- 8) Lin AW, Das S, Fraser JA, et al. Emergence of primary CNS lymphoma in a patient with findings of CLIPPERS. *Can J Neurol Sci* 2014;41:528-529.
- 9) Limousin N, Praline J, Motica O, et al. Brain biopsy is required in steroid-resistant patients with chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *J Neurooncol* 2012;107:223-224.
- 10) Taieb G, Uro-Coste E, Clanet M, et al. A central nervous system B-cell lymphoma arising two years after initial diagnosis of CLIPPERS. *J Neurol Sci* 2014;344:224-226.
- 11) Wang X, Huang D, Huang X, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS): a lymphocytic reactive response of the central nervous system? A case report. *J Neuroimmunol* 2017;305:68-71.
- 12) Nakamura R, Ueno Y, Ando J, et al. Clinical and radiological CLIPPERS features after complete remission of peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *J Neurol Sci* 2016;364:6-8.
- 13) Tobin WO, Guo Y, Krecke KN, et al. Diagnostic criteria for chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). *Brain* 2017;140:2415-2425.
- 14) Dudesek A, Rimmele F, Tesar S, et al. CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Review of an increasingly recognized entity within the spectrum of inflammatory central nervous system disorders. *Clin Exp Immunol* 2014;175:385-396.
- 15) Hillesheim PB, Parker JR, Parker JC, Jr., et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids following influenza vaccination. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:681-685.
- 16) Wang L, Holthaus EA, Jimenez XF, et al. MRI evolution of CLIPPERS syndrome following herpes zoster infection. *J Neurol Sci* 2015;348:277-278.
- 17) Kastrup O, van de Nes J, Gasser T, et al. Three cases of CLIPPERS: a serial clinical, laboratory and MRI follow-up study. *J Neurol* 2011;258:2140-2146.
- 18) Okune S, Ishii K, Ouchi S, et al. A cerebral phenotype of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids: a case report and review of the literature. *Mult Scler Relat Disord* 2018;20:159-163.
- 19) Ohta Y, Nomura E, Tsunoda K, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) with limbic encephalitis. *Intern Med* 2017;56:2513-2518.
- 20) Matsuura H, Makita N, Ishii R, et al. A case of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) with the largest lesion in the temporal lobe. *Rinsho Shinkeigaku* 2017;57:378-382.
- 21) Tani H, Nakajima H, Yamane K, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) associated with swelling in the brainstem: a case report. *Rinsho Shinkeigaku* 2014;54:581-584.
- 22) 川辺美穂, 前川理沙, 土屋一洋ら. 大脳深部白質病変を伴った CLIPPERS 症候群が疑われた 1 例. *日本内科学会雑誌* 2015;104:2193-2200.
- 23) Taieb G, Duflos C, Renard D, et al. Long-term outcomes of CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) in a consecutive series of 12 patients. *Arch Neurol* 2012;69:847-855.

Abstract

A case of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) without relapse after early steroid treatmentYuki Asahara, M.D.¹⁾, Makiko Yogo, M.D., Ph.D.²⁾, Shinji Miyagawa, M.D.¹⁾ and Masahiko Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾ Department of Neurology, the Jikei University Katsushika Medical Center²⁾ Akebono Home Clinic

Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) is a brainstem predominant lymphocytic inflammatory disease, which often relapses without oral immunosuppressants. This report describes a 37-year-old male case of CLIPPERS without relapse for 1 year after early steroid treatment. He was admitted to our hospital because of sensory disturbance in the left side of his body and ataxic gait. Gadolinium-enhanced T₁-weighted MRI revealed multiple punctate and curvilinear enhancements in the pons and right middle cerebellar peduncle. We started treatment with high-dose intravenous methylprednisolone (IVMP) therapy on the 20th day of the illness. His neurological symptoms dramatically improved. Follow-up MRI showed that the enhancing lesions disappeared. We diagnosed him with CLIPPERS based on the clinical course, radiological findings, and steroid response. He did not take any oral immunosuppressant after discharge. However, there was no clinical and radiological relapse for 1 year after the IVMP therapy. Although this case requires careful follow-up because of recurrence risk, early steroid treatment was possibly related to 1-year remission.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:682-687)

Key words: CLIPPERS, steroid, relapse
