

症例報告

サラゾスルファピリジン服用中に進行性多巣性白質脳症を 発症した関節リウマチの1例

岡崎 知子^{1)*} 小玉 大地¹⁾ 山寺みさき²⁾ 杉山 靖子¹⁾ 辻 洋美²⁾
西田 福子¹⁾ 大岡 洋子¹⁾ 中道 一生³⁾ 橋川 一雄¹⁾ 柳原 武彦¹⁾⁴⁾

要旨：症例は85歳男性。2017年夏から関節リウマチに対しサラゾスルファピリジン（salazosulfapyridine, 以下SASPと略記）が開始された。2018年12月に左手指の筋力低下を自覚し、2ヶ月後には左上肢重度麻痺に至った。頭部MRIで右中心前回近傍白質に異常信号を認め、進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy, 以下PMLと略記）が疑われた。髄液JCV-DNA陽性と脳生検で抗VP-1抗体免疫染色陽性細胞を確認し診断を確定した。被疑薬としてSASPを中止したところ、左上肢麻痺は速やかに改善傾向に転じ、自然経過で約1年後には正常機能に回復し、白質病巣の縮小も認めた。SASPによるPMLの既報告はないが、経過よりSASPの関与が疑われた。

（臨床神経 2021;61:833-838）

Key words：進行性多巣性白質脳症，関節リウマチ，サラゾスルファピリジン

はじめに

進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy, 以下PMLと略記）は、免疫機能低下が背景にある患者の脳白質にJCウイルス（JC virus, 以下JCVと略記）が感染することによる進行性脱髄疾患である。かつて欧米ではPML発症者の約8割をHIV感染患者が占めていたが¹⁾、多剤併用抗レトロウイルス療法（combination antiretroviral therapy, 以下cARTと略記）の導入によりHIV関連PMLは減少している。一方、近年では分子標的薬導入により自己免疫疾患やがんでのPML発生が増加傾向にある^{2)~4)}。今回、関節リウマチ（rheumatoid arthritis, 以下RAと略記）に対して投与されていたサラゾスルファピリジン（salazosulfapyridine, 以下SASPと略記）の関与が疑われるPML症例を経験したので報告する。

症 例

症例：85歳，男性
主訴：左上肢脱力

既往歴：61歳 心筋梗塞。

77歳 前立腺癌（CAB療法，放射線治療にて治癒）。

83歳時にRAと診断され内服治療継続中。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2017年夏からRAに対し経口ステロイドとSASPが開始され，同年末よりSASP単剤に移行した。2018年12月に左手指の筋力低下を自覚し，2019年1月に筋力低下が左手関節に，2月には左上肢近位筋にまで拡大した。頭部MRIで右中心前回近傍白質に異常信号を認め，当科へ紹介入院となった。

所見：初診時，左上肢に感覚障害を伴わない重度麻痺（MMT左上肢遠位筋0～2，左上肢近位筋4）を認め，脳神経系，右上肢および両下肢の運動感覚系は正常で，高次脳機能にも異常を認めなかった。頭部MRI画像では右中心前回近傍白質の病巣が経時的に右頭頂葉白質にまで拡大しており，FLAIR・T₂強調画像・ADCで高信号，T₁強調画像で等～低信号を呈し，病巣辺縁に不均一な造影効果がみられた（Fig. 1, 2）。血液検査はHIV陰性，白血球数正常で有意な異常を認めなかった。髄液検査は細胞数2/mm³，蛋白46mg/dlで特異な所見を認めず細胞診陰性であった。体幹造影CT，Gaシンチグラ

*Corresponding author: 大阪警察病院脳神経内科〔〒543-0035 大阪市天王寺区北山町10番31号〕

¹⁾ 大阪警察病院脳神経内科

²⁾ 大阪警察病院病理診断科

³⁾ 国立感染症研究所ウイルス第一部

⁴⁾ 大阪神経疾患研究所

（Received March 30, 2021; Accepted July 12, 2021; Published online in J-STAGE on November 18, 2021）

doi: 10.5692/clinicalneurology-001622

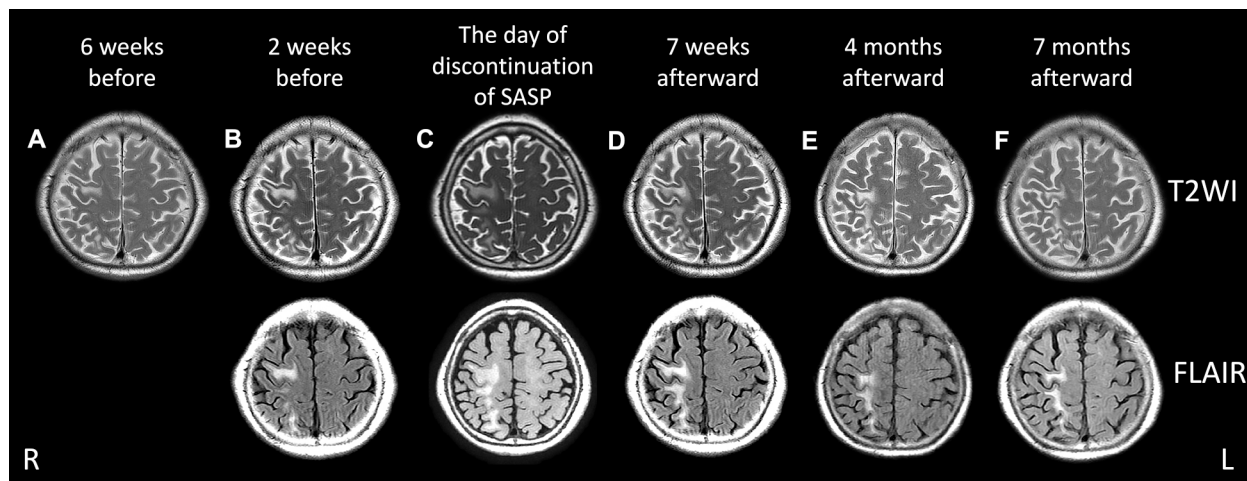


Fig. 1 Brain MRI.

MRI obtained 6 weeks (A) and 2 weeks (B) before discontinuation of salazosulfapyridine (SASP), on the day of discontinuation of SASP (C), as well as 7 weeks (D), 4 months (E) and 7 months (F) after discontinuation of SASP. Axial T₂ WI and FLAIR showed high intensity lesions only in the white matter of the right frontal lobe around the precentral gyrus and the parietal lobe. The lesions became enlarged during treatment with SASP(A–C). After discontinuation of SASP, the lesions gradually became smaller (D–F).

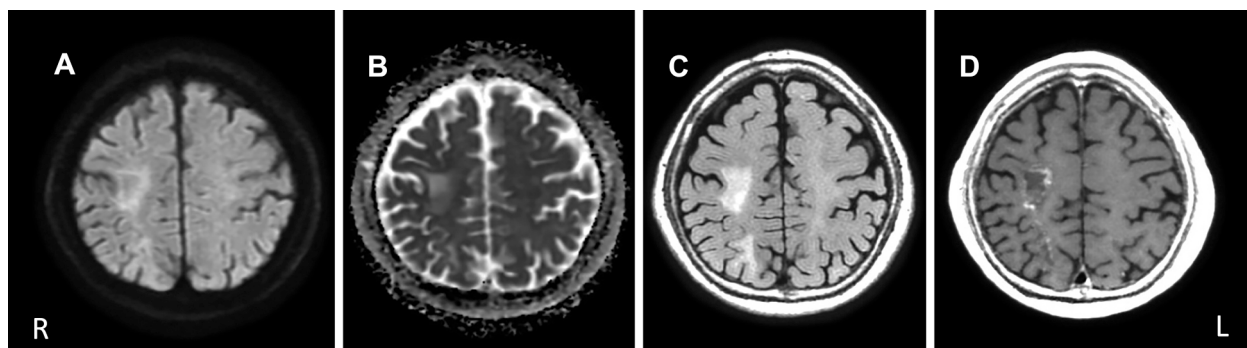


Fig. 2 Brain MRI obtained the day before brain biopsy in March.

DWI (A) showed low intensity lesions in the core and high intensity lesions in the rim. ADC (B) and FLAIR (C) showed high intensity lesions in the white matter. T₁WI with Gd enhancement (D) showed partially enhancing rims of the white matter lesions.

フィ、ランダム皮膚生検でも異常所見を認めなかった。

経過：感覚障害を伴わない左上肢の重度麻痺が亜急性に進行し、3月初旬には左手指機能が全廃し左上肢挙上困難に至った。全身および頭蓋内に腫瘍を疑う所見は認められず、PMLを疑い髄液 JCV-DNA 検査を提出し、脳腫瘍鑑別および確定診断目的に脳生検を施行した。また、RA 症状は寛解していたため SASP を中断した。後日に髄液 JCV-DNA 陽性 (139 コピー/ml) が確認され、脳生検で抗 VP-1 抗体免疫染色強陽性 (Fig. 3) を認めたことから、PML と診断した。病理では、白質優位にグリオーシスを認め、KB 染色で髄鞘染色性が低下していた他に、CD3 染色陽性細胞 (T 細胞) の白質浸潤が認められた。SASP 中止 1 週間後から左上肢麻痺に改善傾向がみられ始めたが、頭部 MRI 画像に明らかな変化が認められなかったため、SASP 中止約 1 ヶ月後からメフロキン (3 日間 250 mg/日投与後、週 1 回 250 mg)、ミルタザピン (15 mg/日)

併用療法 (院内倫理委員会にて治療材料・医薬品などの適応外患者限定使用承認を取得：承認日 2019 年 3 月 26 日) を開始した。しかし、投与開始から約 1 ヶ月半後に、重症間質性肺炎を併発し、一時は人工呼吸管理が必要となった。気管支肺胞洗浄液の薬剤リンパ球刺激試験でメフロキンが被疑薬として疑われたため、以降はメフロキン・ミルタザピンを中止し、リハビリテーション継続のみで経過をフォローした。間質性肺炎に対してはメチルプレドニゾロンパルス療法 (1 g/日×3 日間、1 クール) 後にプレドニゾロン 60 mg/日から漸減療法が導入され、SASP 中止 4 ヶ月後からは 10 mg/日以下で継続された。左上肢麻痺は経時的に改善し、SASP 中止 1 年後には左手指巧緻動作を含め左上肢機能は正常に回復した。頭部 MRI 画像では病巣の縮小を認め (Fig. 1)、SASP 中止半年後に髄液 JCV-DNA 再検査で陰性を確認した。臨床経過を Fig. 4 に示す。また、経過を通して高次脳機能障害は全

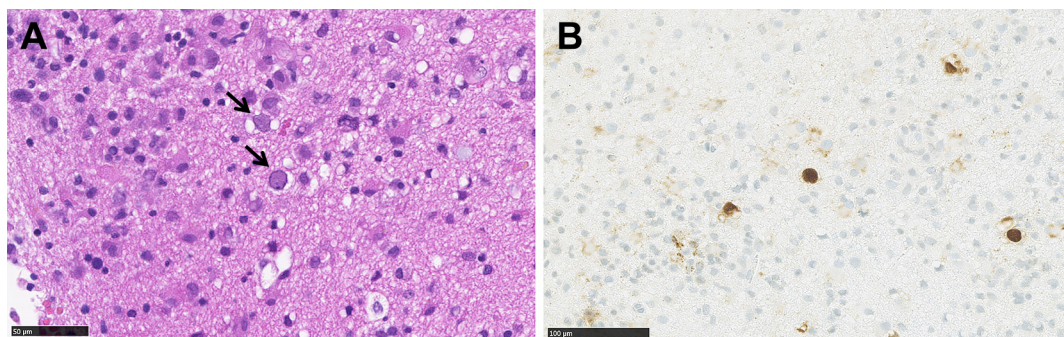


Fig. 3 Pathologic findings of the brain biopsy.

(A) The white matter with severe gliosis showed glial cells (arrows) with enlarged nuclei, filled with homogeneous material (Hematoxylin-eosin staining, Bar = 50 μ m).

(B) These glial cells (brown) were immunopositive for antibody recognizing JC virus capsid protein (VP-1) (Immunohistochemistry, Bar = 100 μ m).

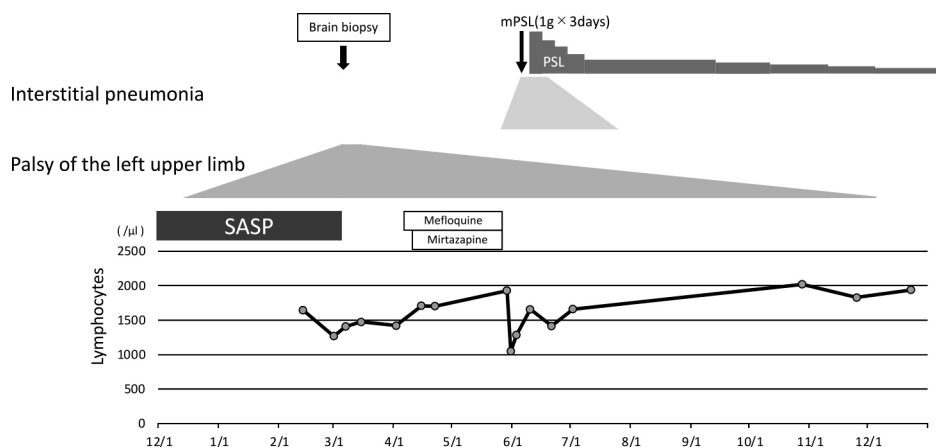


Fig. 4 Clinical course and blood lymphocyte counts over time.

The upper part of the figure presents medication and clinical manifestations, whereas the lower part presents blood lymphocyte counts (per ul) over time.

く認められず、SASP 中止後に RA 症状の再燃は認められなかったため、間質性肺炎に対する PSL 以外に追加治療は行われなかった。診断から 2 年経過した時点で、臨床症状再発はなく、発症前と同様の日常生活を送っている。本症例は、SASP 単剤療法中に PML を発症し、SASP 中止のみで臨床症状および画像所見に改善がみられたことから、RA 患者の PML に SASP が関与した可能性が考えられた。

考 察

PML の基礎疾患は、cART 療法が導入される以前は大多数を HIV/AIDS が占めていた。しかし、近年では生物学的製剤や分子標的薬の導入により、海外だけでなく国内でも、がんや自己免疫疾患が占める割合が年々増加している。フィンランドでの 2014 年まで 16 年間の調査では、HIV は 2012 年以降報告されておらず、自己免疫疾患は 2009 年まで報告され

ていなかったが、以降は増加傾向にある⁴⁾。PML 基礎疾患に関する調査結果を Table 1 に示す¹⁾³⁾⁵⁾⁶⁾。PML を発症した自己免疫疾患の内訳は、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, 以下 SLE と略記) が最も多く、次いで RA の報告が多い。Molloy らは自己免疫疾患関連 PML 92 例中、SLE が 47%、RA が 26% を占めており、発症頻度は、SLE が一般人口の約 10 倍、RA が 2 倍だったと報告している¹⁾。

PML 発症要因は明らかではないが、CD4 リンパ球減少症など宿主固有の因子⁷⁾⁸⁾、ウイルス自体の構造変化などのウイルス因子、分子標的薬や疾患修飾薬などの使用による免疫抑制因子が挙げられている⁹⁾。自己免疫疾患関連 PML 34 例の調査では、15 例で 1 剤以上の分子標的薬・生物学的製剤が投与されており、他の 19 例では非生物学的疾患修飾抗リウマチ薬のみが投与されていた²⁾。Calabrese らは 2015 年に薬剤を PML 発症リスク別に 3 群にグループ化し、Class 1 (high risk) は natalizumab と efalizumab の 2 剤、Class 2 (low risk)

Table 1 Changes in the ratio of the underlying diseases which induced progressive multifocal leukoencephalopathy (PML).

Period	Country	HIV/AIDS (%)	Hematologic malignancy (%)	Solid tumor (%)	Autoimmune diseases (%)	Multiple sclerosis (%)	Reference
1998–2005	USA	82.00	8.40	2.83	0.95	—	1)
1988–1992	Sweden	43	36	21*	0 [†]	—	3)
1993–1997	Sweden	64	27	0	5 [†]	—	3)
1998–2002	Sweden	38	31	15*	15 [†]	—	3)
2003–2007	Sweden	20	27	20*	20 [†]	—	3)
2008–2013	Sweden	11	34	7*	39 [†]	—	3)
2007.4.–2011.3.	Japan	33.3	39.5 [‡]	0	6.2	0	5)
2016.12.–2019.11.	Japan	11.6	35 [‡]	35	23	5	6)

The table shows changes in the ratio of underlying diseases which induced PML in different countries during the stated time period. * includes organ transplants, [†] includes multiple sclerosis, whereas [‡] includes hematologic disorders.

は rituximab, belimumab の生物学的製剤と cyclophosphamide などの非生物学的製剤, Class 3 (very low risk) は抗 TNF α 薬, tocilizumab などが挙げられている¹⁰⁾.

一方, SLE 合併 PML の文献的検討では, 35 例中 3 例は PML 診断時に免疫抑制薬が投与されておらず, 5 例で 15 mg/日以下の低容量プレドニゾロンか抗マラリア薬しか投与されていなかった¹¹⁾. 別の報告でも, SLE 合併 PML 20 例中 1 例で PML 診断時に免疫抑制薬が投与されておらず, 8 例で 15 mg/日以下の低容量プレドニゾロンか抗マラリア薬しか投与されていなかった¹²⁾. このことより, PML 発症に関わる宿主固有の因子として SLE 自体がリスクファクターとなっているとの見解もある⁹⁾¹¹⁾. RA は, PML 発症率が一般人口と比較し約 2~3 倍高いとする報告があり¹⁾¹³⁾, SLE に次いで PML 発症が多い自己免疫疾患であることから, RA も SLE と同様に疾患自体がリスクとなっている可能性が示唆されている¹⁴⁾. RA 合併 PML で詳細が判明している投与薬剤は rituximab (RTX), infliximab, methotrexate (MTX), leflunomide (LEF), chlorambucil (CHL), glucocorticoids (GCs), cyclophosphamide (CYC), azathioprine (AZA), hydroxychloroquine (HCQ) で, これまで RA で被疑薬の投与がないか, あるいは投与歴が SASP のみである PML 症例の既報は見つからなかった.

SASP は免疫調整薬で, 潰瘍性大腸炎に対しても使用されている. 明確な作用機序は不明であるが, 腸に到達した SASP のうち 3 分の 1 は小腸から吸収された後に免疫細胞に作用し, IL-1, IL-2, IL-6 などの作用を抑制することで炎症抑制効果を発揮し, RA による異常抗体産生過程も抑制していると考えられている. SASP による PML 発症の既報はないが, 本例ではステロイド投与が直近でされておらず, SASP 中止後に神経症状が改善したことから, SASP が RA 患者の PML 発症に関与した可能性が考えられた. 一方, メフロキン・ミルタザピンは, 重症間質性肺炎を合併したため約 2 ヶ月間しか投与出来ておらず, 症状および画像所見の改善は SASP 中止による自然経過とも考えられる. SASP は潰瘍性大腸炎に

対して広く投与されている薬剤であるが, これまで SASP を投与された潰瘍性大腸炎での PML 発症の既報はない. 本例では RA が発症に影響を及ぼした可能性もあるが, RA と SASP の両者が共同で PML 発症に関与した可能性もある.

本例の頭部造影 MRI では, 病巣に造影効果がみられ, 病理で白質に T 細胞浸潤が認められた. 一般的に, HIV 関連 PML では造影効果は見られず, 病理学的に炎症細胞浸潤も認めないとされている. しかし, HIV 以前の 1970 年代には病理で炎症細胞浸潤を認め長期生存した非典型な症例が報告されており¹⁵⁾, 1990 年代には造影効果がみられた部位の生検病理でしばしば炎症細胞浸潤が見られ, HIV 合併や抗ウイルス薬投与の有無に関わらず, 炎症細胞浸潤を伴った PML 患者のほかが, 伴っていない PML 患者よりも生存期間が長かったと報告されている¹⁶⁾. 2005 年以降報告されるようになったナタリズマブ関連 PML では初回診断時の画像で約 40% に造影効果が認められており¹⁷⁾¹⁸⁾, 免疫再構築症候群 (immune reconstruction inflammatory syndrome, 以下 IRIS と略記) との鑑別が問題となっている. 本例の造影効果については, 元々 IRIS は HIV 患者で cART 導入直後に日和見感染が生じた場合など, 宿主の免疫能が再構築される過程で発生する日和見感染および病態悪化と臨床的に定義された概念であることや, 造影効果が SASP 中止前かつメフロキン・ミルタザピン療法開始前に認められたことから, 臨床的に IRIS に関連した造影効果ではないと判断した.

PML 病理組織で見られる炎症反応について, 宍戸-原らは, CD4/CD8 比の均衡が保たれた制御された炎症反応と, 過剰な CD8 陽性 T 細胞浸潤など CD4/CD8 比の不均衡を伴う秩序を失った過剰な炎症反応に大別し, 制御された炎症反応は宿主の細胞性免疫により JCV の増殖が抑制された状態と解釈でき, 比較的良好な予後が期待できると論じており¹⁹⁾, 予後良好であった PML 症例を報告している²⁰⁾. 本例も, 診断時の画像で造影効果が認められ, 病理で CD4/CD8 比の検索は行っていないが, T 細胞浸潤が確認され, 予後良好であった.

PMLの治療で重要な点は宿主の正常免疫応答を回復させることと考えられており、本例ではSASP中止が細胞性免疫機能回復の契機となり予後改善に繋がった可能性もある。

今回我々はSASP服用中にPMLを発症したRA症例を報告したが、自己免疫疾患患者、特にSLEとRAでは投与薬剤に関わらずPML発症リスクがあると考え、常に留意すべきである。

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金 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 高尾昌樹）」の助成によって行われた。

本論文の要旨は第115回日本神経学会近畿地方会（大阪）にて発表した。

謝辞：脳生検を実施して頂いた大阪警察病院脳神経外科の高由美先生、米澤泰司先生、ならびに抗VP-1抗体免疫染色を実施して頂いた東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンクの村山繁雄先生に深謝いたします。

※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、団体はいずれもありません。

文 献

- Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2009;60:3761-3765.
- Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2012;64:3043-3051.
- Iacobaeus E, Burkill S, Bahmanyar S, et al. The national incidence of PML in Sweden, 1988-2013. *Neurology* 2018;90:e498-e506.
- Sipilä JOT, Soilu-Hänninen M, Rautava P, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in finland: a crosssectional registry study. *J Neurol* 2019;266:515-521.
- Nakamichi K, Mizusawa H, Yamada M, et al. Characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy clarified through internet-assisted laboratory surveillance in Japan. *BMC Neurology* 2012;12:121.
- 山田正仁, 水澤英洋, 西田教行ら. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 平成29～令和元年度 総合研究報告書 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.
- Brew BJ, Davies NWS, Cinque P, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:667-679.
- Gheuens S, Pierone G, Peeters P, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in individuals with minimal or occult immunosuppression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:247-254.
- Molloy ES, Calabrese CM, Calabrese LH. The risk of progressive multifocal leukoencephalopathy in the biologic era: prevention and management. *Rheum Dis Clin N Am* 2017;43:95-109.
- Calabrese LH, Molloy E, Berger J. Sorting out the risks in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:119-123.
- Hengar CE, Eudy AM, Kharat V, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with systematic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Lupus* 2016;25:617-626.
- Calabrese LH, Molloy ES, Huang D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic disease: evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthritis Rheum* 2007;56:2116-2128.
- Arkema EV, van Vollenhoven RF, Askling J, et al. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatoid arthritis: a national population-based study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1865-1867.
- Clavel G, Moulignier A, Semerano L. Progressive multifocal leukoencephalopathy and rheumatoid arthritis treatments. *Joint Bone Spine* 2017;84:671-675.
- Kepes JJ, Chou SM, Price LW. Progressive multifocal leukoencephalopathy with 10-year survival in a patient with nontropical sprue. *Neurology* 1975;25:1006-1012.
- Hair LS, Nuovo G, Powers JM, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with human immunodeficiency virus. *Hum Pathol* 1992;23:663-667.
- Clifford DB, Deluca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010;9:438-446.
- Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2012;72:779-787.
- 穴戸－原由紀子, 内原俊記, 三條伸夫. 炎症反応を伴った進行性多巣性白質脳症—免疫不全の原因の多様性と病理所見—. *Brain Nerve* 2016;68:479-488.
- Sanjo N, Kina S, Shishido-Hara Y, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy with balanced CD4/CD8 T-cell infiltration and good response to mefloquine treatment. *Intern Med* 2016;55:1631-1635.

Abstract

**Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient
with rheumatoid arthritis under salazosulfapyridine treatment**

Tomoko Okazaki, M.D.¹⁾, Daichi Kodama, M.D.¹⁾, Misaki Yamadera, M.D., Ph.D.²⁾,
Yasuko Sugiyama, M.D.¹⁾, Hiromi Tsuji, M.D.²⁾, Fukuko Nishida, M.D.¹⁾, Yoko Ooka, M.D.¹⁾,
Kazuo Nakamichi, Ph.D.³⁾, Kazuo Hashikawa, M.D., Ph.D.¹⁾ and Takehiko Yanagihara, M.D.¹⁾⁴⁾

¹⁾ Department of Neurology, Osaka Police Hospital

²⁾ Department of Pathology, Osaka Police Hospital

³⁾ Department of Virology 1, National Institute of Infectious Diseases

⁴⁾ Osaka Neurological Research Institute

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a rare opportunistic infection caused by JC virus (JCV) activation. We report an 85-years old man who had been diagnosed to have rheumatoid arthritis (RA) 1.5 years prior to diagnosis of PML, and had been treated with salazosulfapyridine (SASP). He developed weakness of the left upper limb, which progressed gradually for two months. A neurological examination on admission revealed severe palsy of the left upper limb without sensory disturbance, cognitive decline or gait disturbance. Brain MRI revealed white matter lesions in the right frontal lobe around the precentral gyrus. Cerebrospinal fluid (CSF) examination and peripheral lymphocyte counts were normal. HIV was ruled out serologically. There were no findings suggestive of malignancy. We suspected PML and stopped SASP. JCV-DNA was detected in CSF. There were enlarged nuclei positive with VP-1 immunostaining in the brain biopsy materials. Thus, the diagnosis of PML was definitive. Paralysis of the left upper limb began to improve one week after discontinuing SASP. Treatment with mefloquine and mirtazapine was initiated, but he developed severe interstitial pneumonia, which might be caused by mefloquine. Therefore, he underwent rehabilitation without medication. JCV-DNA became undetectable and white matter lesions decreased 6 months later. Paralysis improved and he had no problem with activities of daily living a year later. The risk factor for PML has changed over the last decade, and drugs such as biologics became significant risk factors for patients with autoimmune diseases. There are reports suggesting that systemic lupus erythematosus (SLE) and RA themselves might be independent risk factors for PML. Although there is no previous report of SASP inducing PML, SASP might be the culprit in our case. However, there is another possibility that SAPS and RA worked synergistically for the onset of PML.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:833-838)

Key words: progressive multifocal leukoencephalopathy, rheumatoid arthritis, salazosulfapyridine
