

症例報告

髄液 JC ウイルス (JCV)-DNA PCR 陰性で脳生検で診断した、 特発性 CD4 陽性リンパ球減少症が関連した進行性多巣性白質脳症の 1 例

加納 裕也^{1)*} 井上 裕康²⁾ 櫻井 圭太³⁾ 吉田 眞理⁴⁾
三浦 義治⁵⁾ 中道 一生⁶⁾ 西條 政幸⁶⁾ 湯浅 浩之¹⁾

要旨：75 歳男性。構音障害，左口角下垂で受診。頭部 MRI で右中心前回に拡散強調画像で高信号病変を認め，脳塞栓症として入院したが，症状は悪化し画像でも病変の拡大も認めた。髄液 JC ウイルス (JCV)-DNA PCR 検査は 4 回施行し陰性だったが，進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy; PML) に矛盾しない経過と画像であり，初診から 2 ヶ月後に脳生検を行い definite PML と診断した。基礎疾患は特発性 CD4 陽性リンパ球減少症のみで，非 HIV-PML としてメフロキンとミルタザピンの併用療法を行い，初診から約 29 ヶ月という長期生存の転帰であった。髄液 JCV-DNA PCR 検査が繰り返し陰性でも，脳生検が診断に有用なことがある。(臨床神経 2018;58:750-755)

Key words：進行性多巣性白質脳症，特発性 CD4 陽性リンパ球減少症，JC ウイルス-DNA PCR，脳生検

はじめに

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy; PML) は JC ウイルス (JC virus; JCV) による亜急性進行性の中枢性感染症であり，診断には脳生検等の病理学的検査が有用とされる。ただし，本邦のガイドラインでは侵襲性が低く，有用性が高いことから，脳脊髄液中の JCV のゲノム DNA を標的とした JCV-DNA PCR 検査が重要なものと位置づけている (感度 72~92%，特異度 92~100%)¹⁾。また，同ガイドラインでは複数回の JCV-DNA PCR が陰性の場合に脳生検を考慮するとなっている。我々は繰り返し 4 回の髄液検査が陰性であったが，脳生検で PML の診断となり，基礎疾患として特発性 CD4 陽性リンパ球減少症 (Idiopathic CD4+ lymphocytopenia; ICL) の可能性が示唆された 1 例を経験したので，文献的考察とともに報告する。

症 例

症例：75 歳，男性 職業 駄菓子屋店主
主訴：構音障害，左口角下垂

既往歴：発作性心房細動，慢性心不全，糖尿病，脂質異常症。
生活歴：20 年前禁煙，焼酎 1 杯 / 日。

家族歴：特になし 出身：愛知県。

現病歴：2015 年 4 月に 3 週間持続する感冒症状があった。5 月某日，左口角下垂と構音障害を認め当院耳鼻科受診し，左顔面神経，舌咽神経，舌下神経の麻痺があり当科へ紹介となった。

入院時所見：体温 36.8°C，血圧 166/102 mmHg，脈拍 83 回/分不整。一般身体所見に特記所見を認めなかった。

神経学的所見：意識は清明。明らかな失行・失認は認めなかった。脳神経では，眼球運動障害は認めず，顔面は前額のしわ寄せに左右差は認めないが，左口角下垂を認めた。左カーテン徴候が陽性で，挺舌は著明に左に偏位した。その他の脳神経に異常は認めなかった。運動系では四肢に筋力低下は認めず，感覚系では四肢体幹に異常感覚は認めなかった。協調運動は異常を認めず，失調も認めなかった。深部腱反射は四肢で左右差なく正常範囲内，Babinski 反射，Chaddock 反射は認めなかった。自律神経系の異常は認めなかった。

入院時検査所見：一般血液検査では白血球 4,300/mm³，Hb14.1 g/dl，血小板 18.7 × 10⁴/mm³であった。一般生化学検査では明らかな異常値は認めなかった。頭部 MRI では拡散強

*Corresponding author: 公立陶生病院神経内科 (〒 489-8642 愛知県瀬戸市西追分町 160 番地)

¹⁾ 公立陶生病院神経内科

²⁾ 名古屋市立東部医療センター神経内科

³⁾ 帝京大学医学部放射線科学講座

⁴⁾ 愛知医科大学加齢医科学研究所

⁵⁾ 東京都立駒込病院脳神経内科

⁶⁾ 国立感染症研究所ウイルス第一部

(Received September 18, 2018; Accepted October 16, 2018; Published online in J-STAGE on November 29, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001227

調画像で右中心前回皮質下に辺縁優位の高信号領域を認め、同病変は T₁ 強調画像では中心部低信号、T₂ 強調画像では全体的な高信号を呈していた (Fig. 1)。

入院後経過：脳塞栓症と診断し、元々内服していたダビガトランを継続し、嚥下機能低下に対してのリハビリテーションを行った。初診から 3 週間後に左手の巧緻運動障害が出現し、1 ヶ月後に再検した頭部 MRI では、右中心前回の病変は

拡大していた (Fig. 2)。髄液検査ではオリゴクローナルバンドが陽性であったが、細胞数、蛋白は正常であった。ガドリニウム造影 MRI では同部位は造影効果を示さず、タリウムシンチグラフィーでは集積を認めなかった。末梢血 CD4 陽性リンパ球は 245/mm³ と低下していたが HIV は陰性であった。免疫グロブリンは正常範囲で、各種腫瘍マーカー (CEA, CA19-9, AFP, PSA, s-IL2R) は陰性、T-SPOT は陰性で、Epstein-Barr

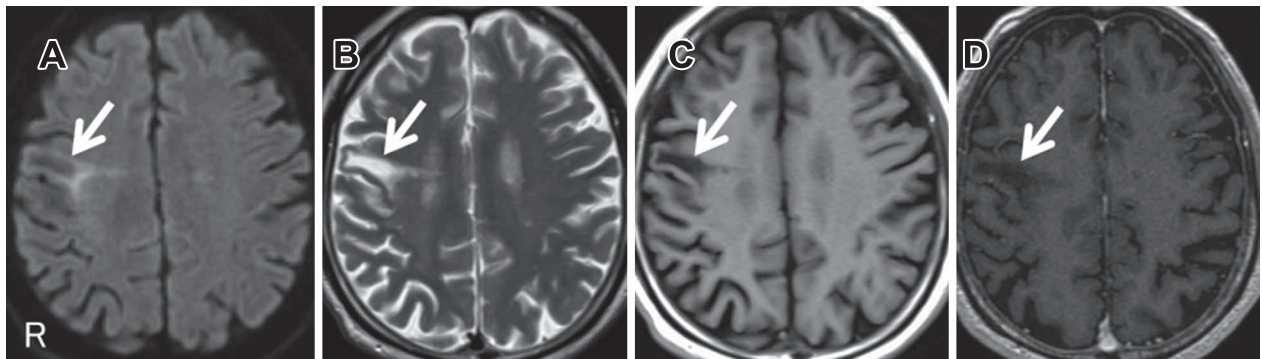


Fig. 1 Head MRI findings at hospitalization.

(A) The diffusion-weighted image shows a subcortical peripheral dominant diffusion restriction in the right precentral gyrus. The lesion appears hyperintense on the T₂-weighted image (B) and hypointense on the T₁-weighted image (C) without gadolinium enhancement (D) (arrows).

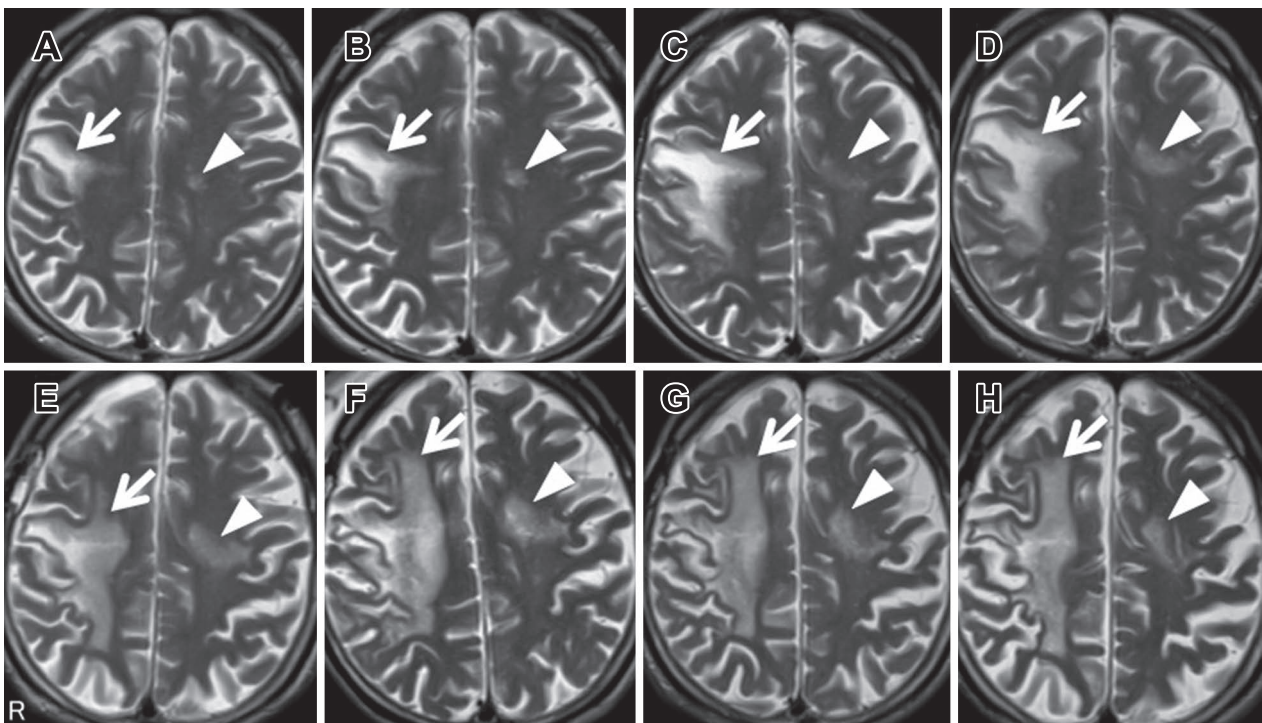


Fig. 2 Chronological changes of the head magnetic resonance imaging findings.

The above-mentioned abnormal signal intensity in the right precentral gyrus increased in size over time (A-F; arrows). Similarly, the hyperintense of the left centrum semiovale gradually deteriorated, and a larger confluent lesion was eventually observed (A-F; arrowheads). After the brain biopsy and treatment with mefloquine and mirtazapine, the deterioration of these signal changes became slower (G and H; arrows and arrowhead). (A) Days 0, (B) 18, (C) 25, (D) 45, (E) 89, (F) 313, (G) 481, and (H) 705.

ウイルスは既感染パターン、サイトメガロウイルスは陰性だった。抗核抗体は320倍であったが、特異的抗体は陰性で、補体の低下はなく全身性エリテマトーデスの診断には至らなかった。骨髓生検では正形成骨髓で明らかな異常は認めず、フローサイトメトリーや遺伝子検査でも異常はみられなかった。PMLを鑑別するために国立感染症研究所に髄液JCV-DNA PCRの測定を依頼したが陰性だった。副腎皮質ステロイド大量投与を実施したが麻痺は徐々に進行し、左上下肢の挙上保持ができなくなった。頭部MRIも初診から1.5ヶ月かけて病変の拡大がみられた (Fig. 2)。

頭部MRIの皮質下病変の進行様式と辺縁優位の拡散強調画像での信号上昇、中心部のT₁強調画像での信号低下、造影効果がないという所見からPMLを強く疑い、初診から2ヶ月後に右側頭葉から脳生検を実施した。皮質は著変なく白質は軽度に粗鬆化を示すが炎症細胞浸潤やグリオーマを疑う所見は乏しく、白質のオリゴデンドログリアと思われる細胞の核の濃染腫大を認めた。診断確定のためPMLのJCVの殻蛋白であるmajor capsid protein viral protein 1 (VP1)の免疫染色を施行すると、ごく少数の腫大した核が陽性に染色され、一部の細胞ではdot-shaped inclusionを認めた (Fig. 3)。上記から、本症例は病理学的にdefinite PMLと診断された。PMLの原因となるような薬剤の使用歴のない非HIV-PMLとして、初診から3ヶ月後に当院倫理審査委員会の承認と、患者・家族に説明・同意を得て、メフロキンとミルタザピンの併用療法を開始し、その後は8週ごとに髄液と頭部MRI、末梢血CD4陽性リンパ球数の経過をみたが、髄液JCV-DNA PCRは計4回測定され一度も陽性となることはなく、CD4陽性リンパ球数

は常に300/mm³以下だった。この結果から、基礎疾患としてはICLが関連している可能性が示唆された。併用療法開始後、症状の増悪はみられなくなり、頭部MRIでの病変の拡大も緩徐となった (Fig. 2, 4)。初診から13ヶ月後に全身痙攣を発症したが、レベチラセタム内服で発作は抑制されADLの低下なく経過した。その後は左の上下肢の不全麻痺は認めるものの、食事は自己摂取できる状態で日中は車椅子で過ごすADLを維持したまま経過した。初診から29ヶ月後に痙攣重積発作を発症し、それ以降の意識レベルはJCS III-300となった。生前からの希望で胃瘻作成などは行わずに末梢点滴のみで全身管理を継続し、最終的に初診から29ヶ月後(872日後)に死亡された (Fig. 4)。これまでの非HIV-PMLの報告例と比べて長期生存の転帰となった。

考 察

PMLの診断には高感度髄液JCV-DNA PCRが脳生検に匹敵する有用性があると報告されている。HIV感染者や多発性硬化症例でのナタリズマブ関連のPMLでは偽陰性となることがあるとされ²⁾、他にもくも膜下腔へのウイルスの散布量が少ない場合に偽陰性になる可能性があり³⁾、実際に4回目の髄液検査で初めて検出された例⁴⁾もあることから、繰り返しの測定が推奨されている。本症例のように、髄液JCV-DNA PCRが陰性で脳生検で診断がついた治療関連を除く非HIV-PMLの症例報告は散見される (Table 1)^{5)~8)}。基礎疾患や髄液検査回数は様々だが、このうち治療経過の記載のある症例1~3ではメフロキンなどの治療を導入したことにより長期

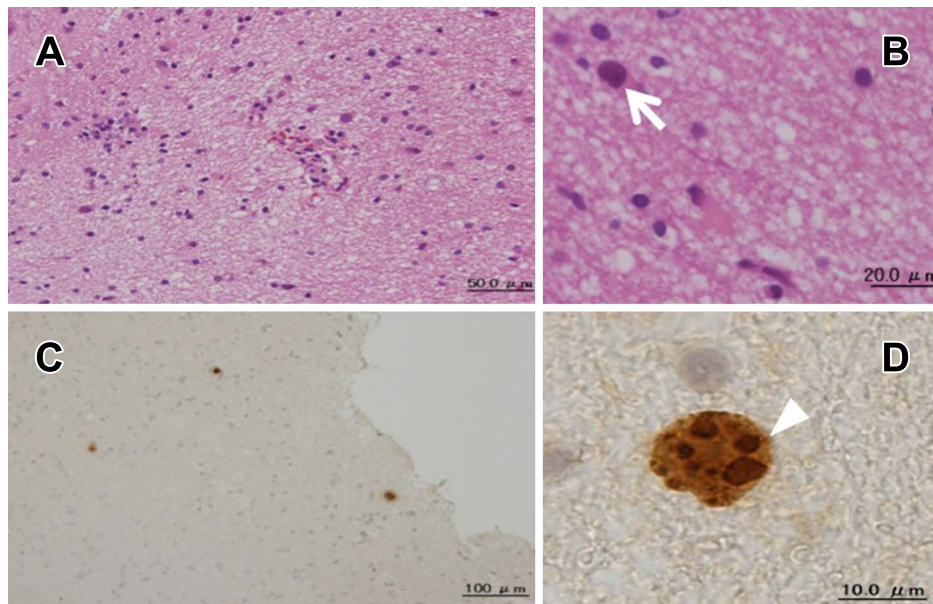


Fig. 3 Pathological findings of the brain biopsy.

The biopsied brain tissues from white matter show rarefaction of organization and hyperplasia of astrocytes (A; Hematoxylin and Eosin staining). Very few enlarged oligodendroglial nuclei (B; arrow) and viral capsid viral protein 1 (VP1) protein immunopositive cells were found using immunohistochemistry (C). VP1 shows dot-shaped inclusion (D; arrowhead).

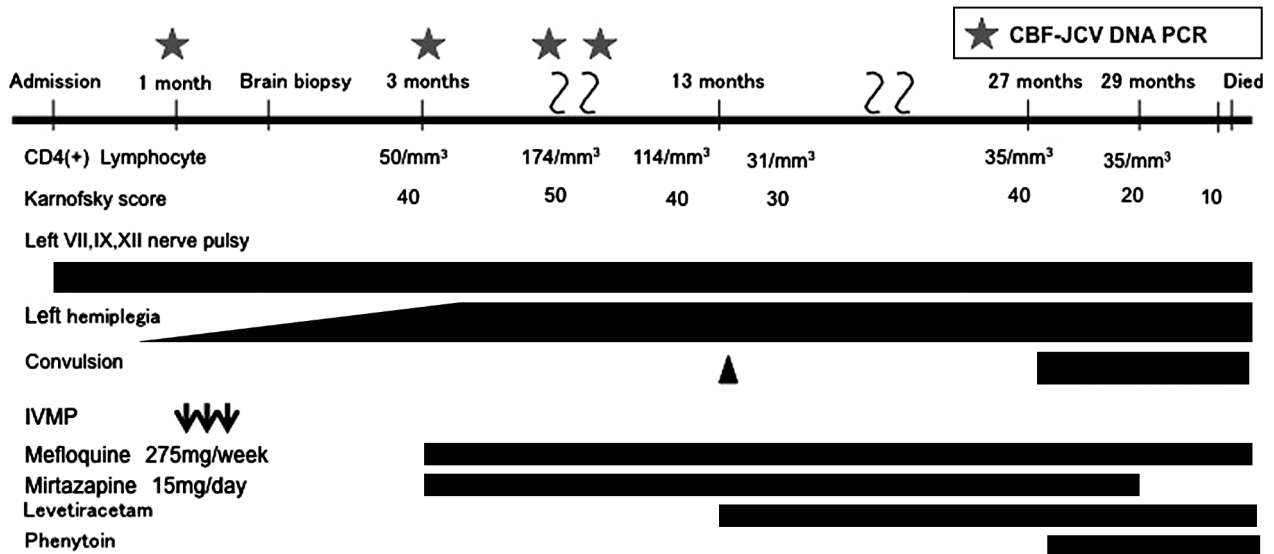


Fig. 4 Clinical course of the patient.

The immunosuppressive therapy with IVMP was not effective. After treatment with mefloquine and mirtazapine, the neurological conditions were stable. IVMP: intravenous methylprednisolone. Karnofsky score (10: Moribund, fatal process progressing rapidly – 100: Normal, no complaints, no evidence of disease).

Table 1 The reports of cases with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) confirmed by brain biopsy with negative CSF-JC virus (JCV) DNA PCR.

Authors	Age/Sex	Year	Underlying disease	Number of CSF-JCV DNA PCR exams	Treatment
1. Ikeda et al. ⁵⁾	32/F	2017	Systemic lupus erythematosus	unknown	mefloquine and mirtazapine
2. Sanjo et al. ⁶⁾	53/M	2016	Follicular lymphoma	unknown	risperidone, cytarabine and mefloquine
3. Hirayama et al. ⁷⁾	60/M	2012	Sarcoidosis	3 times	mefloquine
4. Gheuens et al. ⁸⁾	50/M	2010	Liver cirrhosis	2 times	mirtazapine
5. Gheuens et al. ⁸⁾	61/M	2010	CD4+ lymphocytopenia	1 time	interferon alpha

生存が得られている。本邦のガイドラインでは、複数回の JCV-DNA PCR が陰性の場合に脳生検を考慮するとなっているが、診断がつくことで予後を改善する可能性がある治療を行うことができるため、疑わしい場合は早期に脳生検まで踏み切ることが重要である。

ICL は 1992 年に米国疾病管理予防センターによって提唱された疾患概念で、2 回以上の検査で CD4 陽性リンパ球数が 300/mm³ 以下、もしくは T リンパ球全体の 20% 未満であり、HIV-1/2、HTLV-1/2 の感染患者ではなく、免疫抑制療法の既往のないものと定義されている⁹⁾。ICL の発生機序は不明であるが、Fas 遺伝子による apoptosis の加速や、CD4 陽性リンパ球の活性化および turn over 亢進などの仮説がある¹⁰⁾¹¹⁾。HIV 感染と同様に日和見感染が問題で、クリプトコッカスが最も頻度が高く、中には JCV も含まれる。この ICL という病態が PML と関連するという報告が散見され、ICL に PML が合併したという報告は国内外で 14 例の報告があり¹²⁾。他に原因の

ない非 HIV-PML の 22.7% に関与しているという報告もある⁸⁾。ICL に合併した PML の予後は比較的良好という報告もあるが、メフロキンが効かなかった症例も報告されており一定した見解はまだない¹³⁾。本症例も ICL と診断されており、予後良好であったことに影響している可能性が示唆される。現在、ICL の治療法は特にないが、生ワクチンは避けるべきであるとされ、CD4 陽性リンパ球数を増加させるインターロイキン 2 や γ インターフェロンや造血細胞移植が有効性を示したという報告があり、最近ではインターロイキン 7 の研究が行われている¹⁴⁾。今後、ICL の病態や ICL に合併した非 HIV-PML の治療反応性などについての研究が待たれる。

本症例は基礎疾患に ICL の関与が示唆された PML で、髄液 JCV-DNA PCR 検査が繰り返し 4 回陰性であったが、脳生検で definite PML と診断された。髄液 JCV-DNA PCR 検査が繰り返し陰性でも、脳生検が診断に有用なことがある。

本論文の要旨は第 150 回日本神経学会東海北陸地方会 (愛知) において発表した。

謝辞: 本研究の一部は、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 (H29-難治等 (難)-一般-036) ならびに JSPS 科研費 (17K09768) の補助を受けて実施されました。

※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、団体はいずれもありません。

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 2017.
- 2) 水澤英洋, 岸田修二, 西條政幸ら. <シンポジウム 20-4> 難治性神経感染症 update 進行性多巣性白質脳症. 臨床神経 2011;51:1051-1057.
- 3) Vaklavas C, Sotelo-Rafiq EP, Lovy J, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient without apparent immunosuppression. *Virology* 2010;7:256.
- 4) 伊藤大輔, 安井敬三, 長谷川康博ら. 両側中小脳脚に主病変をもち, JC virus granule cell neuropathy の合併が示唆された進行性多巣性白質脳症の 1 例. 診断確定上再三の髄液検査の重要性. 臨床神経 2016;56:481-485.
- 5) Ikeda J, Matsushima A, Ishii W, et al. Brain biopsy is more reliable than the DNA test for JC virus in cerebrospinal fluid for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Intern Med* 2017;56:1231-1234.
- 6) 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.
- 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) 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.
- 9) Smith DK, Neal JJ, Holmberg SD, et al. Unexplained opportunistic infections and CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection. An investigation of cases in the United States. The Centers for Disease Control Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia Task Force. *N Engl J Med* 1993;328:373-379.
- 10) Roger PM, Bernard-Pomier G, Counillon E, et al. Overexpression of Fas/CD95 and Fas-induced apoptosis in a patient with idiopathic CD4+ T lymphocytopenia. *J Clin Invest* 1999;28:1012-1016.
- 11) Laurence J, Mitra D, Lynch DH, et al. Apoptotic depletion of CD4+ T cells in idiopathic CD4+ Lymphocytopenia. *J Clin Invest* 1996;97:672-680.
- 12) 伊崎祥子, 田中 寛, 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.
- 13) Aotsuka Y, Uzawa A, Nishimura K, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy localized in the cerebellum and brainstem associated with idiopathic CD4(+) T lymphocytopenia. *Intern Med*. 2016;55:1645-1647.
- 14) Muhammad TA, Munnam SJ, Muhammad K, et al. Suppressed without a cause: a case of idiopathic immune deficiency. *Cureus* 2018;10:e2009.

Abstract

Idiopathic CD4-positive lymphocytopenia-associated progressive multifocal leukoencephalopathy confirmed by brain biopsy following negative results of repeated CSF-JC-virus tests: a case report

Yuya Kano, M.D.¹, Hiroyasu Inoue, M.D.², Keita Sakurai, M.D., Ph.D.³,
Mari Yoshida, M.D., Ph.D.⁴, Yoshiharu Miura, M.D., Ph.D.⁵, Kazuo Nakamichi, Ph.D.⁶,
Masayuki Saijo, M.D., Ph.D.⁶ and Hiroyuki Yuasa, M.D., Ph.D.¹

¹Department of Neurology, Tosei General Hospital

²Department of Neurology, Nagoya City East Medical Center

³Department of Radiology, Teikyo University School of Medicine

⁴Medical Science of Aging, Aichi Medical University

⁵Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital

⁶Department of Virology 1, National Institute of Infectious Diseases

A 75-year-old man presented with dysarthria and left facial paralysis. Brain diffusion-weighted MRI revealed a high-signal intensity in the right precentral gyrus, and he was hospitalized under the diagnosis of cerebral infarction. His symptoms worsened and brain MRI findings were consistent with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). Cerebrospinal fluid (CSF) JC virus (JCV) was undetectable in the DNA polymerase chain reaction (PCR) test four times, but brain biopsy revealed typical PML histopathology. He had no human immunodeficiency virus infection and history of immunosuppressive treatment, but he was found to have CD4+ lymphocytopenia. He was treated with mefloquine and mirtazapine, and died 29 months after symptoms onset. In cases whose repeated DNA PCR results are negative for CSF JCV, brain biopsy may be useful for the diagnosis of PML.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:750-755)

Key words: progressive multifocal leukoencephalopathy, idiopathic CD4+ lymphocytopenia, CSF-JCV DNA PCR, brain biopsy
