症例報告 (推薦論文)

推薦者: 日本臨床免疫学会理事 田中良哉

進行性多巣性白質脳症をきたした全身性エリテマトーデスの一例

金子 英樹^{*1}, 駒野有希子^{*1,*2}, 渡部 香織^{*1}, 栢 森 高^{*3}
高田 和生^{*1}, 南木 敏宏^{*1,*2}, 宮坂 信之^{*1}

A case of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with systemic lupus erythematosus

Hideki KANEKO^{*1}, Yukiko KOMANO^{*1,*2}, Kaori WATANABE^{*1}, Kou KAYAMORI^{*3},
Kazuki TAKADA^{*1}, Toshihiro NANKI^{*1,*2} and Nobuyuki MIYASAKA^{*1}^{*1}Department of Medicine and Rheumatology, Tokyo Medical and Dental University,^{*2}Department of Pharmacovigilance, Tokyo Medical and Dental University,^{*3}Division of Surgical Pathology, Tokyo Medical and Dental University Hospital

(Received September 24, 2008)

summary

We describe a case of systemic lupus erythematosus (SLE) complicated with multifocal leukoencephalopathy (PML). A 57-year old woman, who had a five-year history of SLE, was admitted to our hospital because of fever and multiple subcutaneous nodules. Diagnosis of disseminated cryptococcosis was made based on histological and bacteriological examinations, and she was successfully treated with anti-fungal drugs. Corticosteroids were increased for persistent lupus activities. One month later, however, she gradually developed disorientation and short-term memory loss. A brain magnetic resonance image (MRI) showed a focal lesion in the white matter of the right frontal lobe. Brain biopsy demonstrated demyelinating lesions with the presence of JC viral antigen. Polymerase chain reaction also revealed JC virus DNA in the cerebrospinal fluid. Her condition gradually progressed, and she died a year later due to pneumonia. Although acquired immunodeficiency syndrome is currently the most common disease associated with PML, patients with autoimmune diseases receiving immunosuppressive therapy also have risks for developing PML. In patients with SLE presenting with subacute neurological abnormalities and white matter lesions in the brain, PML should be considered in the differential diagnosis.

Key words—progressive multifocal leukoencephalopathy, systemic lupus erythematosus

抄 録

全身性エリテマトーデス (SLE) の経過中に進行性多巣性白質脳症 (PML) を発症した 1 例を経験したので報告する。症例は 57 歳女性。2000 年 SLE と診断され、2004 年よりメチルプレドニゾロン 16 mg/日を投与されていた。2005 年 9 月、発熱、顔面・四肢の紅斑を生じ、当科紹介入院。播種性クリプトコッカス症と診断し、抗真菌薬の投与により軽快した。その後、多関節炎、四肢紅斑、低補体血症など SLE の再燃を認めたため、11 月下旬よりプレドニゾロン 40 mg/日に増量された。12 月末より、失見当識、記憶力低下を生じ、脳 MRI にて右前頭葉皮質下白質に占拠性病変を認めた。開頭脳生検による脳病理組織所見及び PCR 法にて脳脊髄液中の JC ウイルス DNA 陽性を認めたことから PML と診断した。PML は中枢神経系に脱髄病変をきたす致死性病態であり、AIDS 患者における日和見感染症として知られている。自己免疫疾患患者においても免疫抑制薬や生物学製剤使用に関連して、PML を発症することが注目されている。SLE の経過中、亜急性の中枢神経障害、脳白質病変を認めた場合には PML を鑑別診断としてあげる必要があり、文献的考察を含めて報告する。

I. はじめに

進行性多巣性白質脳症 progressive multifocal leukoencephalopathy (以下、PML) は JC ウイルスによる中枢神経系遅発性ウイルス感染症である。human immunodeficiency virus (HIV) 感染の流行に伴

^{*1}東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学

^{*2}同上、薬害監視学

^{*3}東京医科歯科大学医学部付属病院病理部

い、HIV 感染者の約 5% に認められる日和見感染症として知られるようになった¹⁾。本症は、発症後数ヶ月から 1 年で死亡する致死的感染症である。今回、全身性エリテマトーデス (SLE) の経過中に見当識障害を来し、開頭脳生検で PML と診断した一例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

II. 症 例

症 例：57 歳，女性

主 訴：発熱，皮疹

現病歴：2000 年 5 月，蝶形紅斑，多関節炎，白血球減少，抗 DNA 抗体陽性より近医にて SLE と診断され，プレドニゾロン (PSL) 60 mg/日，シクロホスファミド 50 mg/日にて加療開始された。2002 年 8 月，クリプトコッカス肺炎・髄膜炎を発症し，抗真菌薬にて軽快した。2004 年 10 月，SLE が再燃（多関節炎，低補体血症，抗 dsDNA 抗体上昇）し，以後当科入院までメチルプレドニゾロン (mPSL) 16 mg/日を投与された。2005 年 7 月より，微熱，顔面・四肢の紅斑，皮下硬結が出現し，9 月には胸部単純レントゲン像で両側上肺野に斑状影を認めたため，精査加療目的に 9 月 7 日当科紹介入院となった。

生活歴：自宅ベランダで鳩との接触歴あり

家族歴：特記すべきことなし

合併症：B 型肝炎キャリア

入院時現症：身長 153.4 cm，体重 46.7 kg，意識清明，体温 37.4°C，血圧 134/78 mmHg，脈拍 90/分・整，顔面と頸部に浸潤性紅斑，両手指に爪囲紅斑，凍瘡様皮疹，指尖梗塞を認めた。また，四肢体幹に赤色，圧痛，排膿を伴う皮下結節が多発していた。胸腹部に異常所見なし。右肘関節，左膝関節に腫脹・圧痛あり。

入院時検査所見 (表 1)：白血球減少，リンパ球減少，正球性正色素性貧血，血小板減少，肝胆道系酵素上昇，CRP 高値，赤沈亢進を認めた。血清学的には高ガンマグロブリン血症，低補体血症，免疫複合体，抗 DNA および抗 Sm 抗体高値を認めた。

入院時画像所見：胸部単純レントゲン像および胸部 CT 像で，両側上肺野，左中肺野に多発結節影を認めた。

入院後経過 (図 1)：入院翌日，肺の結節性病変に対して，経気管支肺生検を行ったところ，病理組織標本でクリプトコッカス菌体が認められた。皮下結節の病理検体からもクリプトコッカスが同定され

表 1 入院時検査所見

[検尿]	異常なし	[血算]	
[血清]		IgG	2368 mg/dl
WBC	3600/ μ l	IgA	166 mg/dl
Neu	93%	IgM	398 mg/dl
Lym	3%	CH50	9 U/l
Mo	4%	C3	42 mg/dl
RBC	338 万/ μ l	C4	3 mg/dl
Hb	9.6 g/dl	ICC1q	22.7 μ /ml
Plt	12.2 万/ μ l	抗核抗体	1280 倍 (均一型)
[血沈]	118 mm/h	抗 ds-DNA 抗体	191 IU/l
[生化学]		抗 ss-DNA 抗体	980 IU/l
TP	5.6 g/dl	抗 Sm 抗体	99.6 U/ml
Alb	2.6 g/dl	抗カルジオリピン IgG 抗体	11 U/ml
BUN	16 mg/dl		
Cre	0.5 mg/dl	ループスアンチコアグラント	陰性
LDH	321 U/l		
AST	100 U/l	ハプトグロビン	334 mg/dl
ALT	82 U/l	直接クームス	(+)
γ -GTP	478 U/l	間接クームス	(-)
Glu	136 mg/dl	[感染症]	
CRP	2.2 mg/dl	β -D グルカン	14.7 pg/ml
		クリプトコッカス抗原	8 倍
		アスペルギルス抗原	陰性

たため，播種性クリプトコッカス感染症と診断し，ホスフルコナゾールの投与を開始した。一方，入院時より，顔面紅斑，指尖梗塞，多関節炎，低補体血症，抗 ds-DNA 抗体の上昇を認め，SLE の疾患活動性は高いと考えられた。このため，クリプトコッカス感染症の軽快を確認後，ホスフルコナゾールを継続投与しながら 11 月 22 日より PSL 40 mg/日に増量した。その後，紅斑，関節炎は軽快したが，12 月末より徐々に情動不安定，失見当識，記憶力低下が出現した。2006 年 1 月 10 日に施行された脳 MRI では右前頭葉皮質下白質に長径約 5 cm の T1 強調像にて低信号，T2 強調画像と FLAIR 像にて高信号を示す病変を認めた (図 2A, B, C)。髄液所見では蛋白 (59 mg/dl)，IgG index (0.85) の軽度高値を認めたが，細胞数正常，グラム染色・墨汁染色・クリプトコッカス抗原は陰性であった。同時期に上肢に皮下膿瘍が出現し，膿および血液培養にて 2 度黄色ブドウ球菌が検出されたため，同菌による脳膿瘍の可能性を考えセフトリアキソンの投与を行った。ただし，脳病変はガドリニウム造影 MRI では，造影効果に乏しく，ノカルジアおよびトキシプラズマ等による脳膿瘍の可能性も否定できなかったため，ST 合剤の投与も行なった。

上記治療にも関わらず，2 月 10 日全身痙攣を生

図1 入院後経過

図2 脳MRI所見

2006年1月10日脳MRI T1強調画像(A), T2強調画像(B), FLAIR像(C), 2006年4月26日T2強調画像(D). 病変部位(矢印).

じ, MRI上では脳病変は左前頭葉まで拡大しており, 抗菌剤による治療は無効と考えられた. このため, 2月15日開頭脳生検施行したところ, 前頭葉皮質下白質の病理組織にて皮質・白質境界部に泡沫状のマクロファージの集簇巣を認め, その中に **bizarre** な核と好酸性の豊かな胞体を有するグリア細胞が散見された. また, マクロファージの集簇巣周囲には腫大した **hyperchromatic** な核を有するグリア細胞を認めた(図3A). さらに, JCウィルス

図3 脳病理組織所見

前頭葉皮質下白質の病理組織 HE 染色所見 (A). **bizarre** な核と好酸性の豊かな胞体を有するグリア細胞(実線矢印), および腫大した **hyperchromatic** な核を持つグリア細胞を認めた(点矢印). JCウィルスのカプシド蛋白である VP2/VP3 に対する抗体を用いた免疫組織染色 (B). グリア細胞の核に陽性所見を認める(矢印).

のカプシド蛋白である VP2/VP3 に対する抗体を用いた免疫組織染色では、グリア細胞の核に陽性所見を認め (図 3B), 術前に採取した髄液を用いた PCR 法において JC ウイルス核酸が陽性と判明したため, PML と診断した. 抗ウイルス薬は, 重篤な副作用が生じること, 既に広範な脳病変を認めていること, 生命予後の改善については確立していないため使用しなかった. PSL は徐々に減量し 15 mg/日とした. 1 ヶ月後, 半昏睡となり, 4 月 26 日の MRI では右側頭から後頭葉にまで病変の拡大を認めた (図 2D). 発症約 14 ヶ月後, 他院にて肺炎を合併し死亡した.

III. 考 察

PML は, 亜急性進行性の中中枢神経障害をきたし, 記憶障害などの高次機能障害, 構語障害, 脳神経障害, 片麻痺, 運動失調など多彩な神経症状を呈し, 数ヶ月で無動性無言症の状態におちいる極めて予後不良な疾患である.

PML の病原体である JC ウイルスは, 8 割以上のヒトに無症候性感染しており, リンパ組織, 脾臓, 骨髄, 腎臓に潜伏感染している²⁾. 細胞性免疫の低下により再活性化されると, JC ウイルスに感染したリンパ球を介して脳へ伝播し, グリア系細胞に感染する³⁾. さらに, 髄鞘を形成するオリゴデンドログリアへ JC ウイルスが感染することにより, 脱髄病変が生じると推測されている.

PML の基礎疾患として, かつては血液疾患が大半を占めていたが, 現在では PML 患者の 8 割以上が HIV 感染者である⁴⁾. 一方で, 担癌患者, 臓器移植のレシピエントにおける報告や, 生物学的製剤であるナタリズマブ (抗 $\alpha 4$ インテグリン抗体) 投与中の多発性硬化症およびクローン病患者における発症も報告されている^{5,6)}. 最近では, リツキシマブ (抗 CD20 抗体) 投与を受けた SLE 患者 2 名が PML を合併したことから, 米国食品医薬品局 (FDA) から注意勧告が行われた^{7,8)}.

PML を合併した SLE の症例は, 我々が検索した限り本症例を含めて 27 例報告されている (表 2)⁷⁻¹⁰⁾. 治療薬について記載のあった 24 例中 12 例に免疫抑制薬が投与されていた. ステロイド薬は, 24 例中 15 例に使用されていたが, 投与量は PSL 0~40 mg/日と様々であった. PML 発症時の神経症状は, 構語障害, 脳神経障害, 片麻痺, 運動失調, けいれんなどが認められた. 病巣は脳・小

表 2 PML を合併した SLE 患者の臨床的特徴 (本症例を含む)

報告数	27 例
平均年齢	44 歳 (21~66)
性別	男性 3 例 女性 24 例
SLE の罹病期間	10 年 (1~27)
PML 発症時の免疫抑制薬 [§]	24 例中* アザチオプリン 3 シクロホスファミド 3 リツキシマブ 2 アザチオプリン +シクロスポリン 1 レフルノミド 1 クロラムブシル 1 メトトレキサート 1
PML 発症時の神経症状	22 例中* 高次機能障害 6 構語障害 10 脳神経障害 3 片麻痺 10 運動失調 9 けいれん 2
病変部位 (PML 診断時の MRI 所見)	20 例中* 大脳 11 小脳 9 脳幹 6
中枢神経ループスと混同された例	15 例
抗ウイルス薬投与	有り 14 例 シドフォビル 6 シタラビン 3 インターフェロン 5
転帰	死亡 22 例 不明 3 例 21 ヶ月後まで経過観察 1 例 4 年後まで経過観察 1 例

[§] PML 発症半年以内に使用されていた免疫抑制薬

* 記載のあった症例数

脳・脳幹のいずれか, または大脳と小脳, 小脳と脳幹にわたって認められた. 特記すべき点として, PML の診断に至るまでに, 中枢神経ループスと診断された症例が 15 例あり, そのうち 8 例はステロイド薬および免疫抑制薬の投与が行なわれ, 神経症状の増悪が認められた. PML に対し抗ウイルス薬の投与を受けた 14 例中 5 例は神経後遺症を残して改善したものの, 5 例中 3 例に関する転帰は不明である. 残り 2 例は, 4 年および 21 ヶ月後まで経過観察された. 27 例中 22 例は死亡が確認され, PML 診断後の生存期間は平均 7.6 ヶ月であった.

PML の診断は, 病理組織学的に脳脱髄病変において JC ウイルス抗原を検出することで確定される. また, 臨床経過と画像所見から PML が疑われ

る症例において、髄液中の JC ウイルス DNA が検出されれば PML と診断される¹¹⁾。画像診断として最も有用なのは、MRI である。病変部位は T1 強調画像にて低信号、T2 強調画像にて高信号を示し、FLAIR 像では脱髄病変が明瞭に高信号で描出される。また、造影効果に乏しく、mass effect を欠くことが特徴的である¹²⁾。

本症例は、進行性の中樞神経障害、画像所見で PML に特徴的な脳白質病変、脳生検にて JC ウイルス抗原陽性の脱髄病巣を認めたこと、髄液中の JC ウイルス DNA が陽性であったことから PML と診断した。本症例は、SLE 発症時に PSL60 mg/日およびシクロホスファミド 50 mg/日で治療が開始され、約 2 年後にクリプトコッカス肺炎および髄膜炎を発症していることから、当時より免疫抑制状態が遷延していたと推測される。さらに、PML 発症の約半年前には、播種性クリプトコッカス感染症を認めていたことから、顕著な免疫抑制状態を背景に PML を発症したものと推測される。

HIV 感染者に生じた PML に対しては、highly active antiretroviral therapy (HAART) 療法により免疫能を賦活化することにより、有意な延命が期待できる。また、HAART 療法に、シタラビン、シドフォビル、インターフェロン α 、ビダラビン、アシクロビル、などの抗ウイルス薬を併用した臨床研究が行われている¹³⁾。本症例のように非 HIV 感染患者に発症した PML に対しては、PML 発症の誘因となった免疫抑制療法の中止が原則であり、抗ウイルス薬の有効性は確立していない¹⁴⁾。

IV. 結 論

SLE の経過中に PML を合併した一症例を経験した。PML は稀な中樞神経感染症であるが、極めて予後不良な病態である。したがって、SLE の経過中に亜急性の中樞神経障害、脳白質病変を認めた場合には PML を鑑別すべき疾患として考慮し早期診断に努める必要がある。

謝 辞：JC ウィルスの免疫染色を施行頂いた杏林大学医学部病理学教室の先生方に、感謝申し上げます。

文 献

- 1) Berger JR, et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human im-

munodeficiency virus infection. A review of the literature with a report of sixteen cases. *Ann Intern Med* **107**: 78–87, 1987.

- 2) Seth P, et al.: Advances in the biology of JC virus and induction of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* **9**: 236–246, 2003.
- 3) Sabath BF, et al.: Traffic of JC virus from sites of initial infection to the brain: the path to progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* **186** (Suppl 2): S180–186, 2002.
- 4) Eng PM, et al.: Characteristics and antecedents of progressive multifocal leukoencephalopathy in an insured population. *Neurology* **67**: 884–886, 2006.
- 5) Hou J, et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy: JC virus induced demyelination in the immune compromised host. *J Neurovirol* **6** (Suppl 2): S98–S100, 2000.
- 6) Langer-Gould A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* **353**: 375–381, 2005.
- 7) Harris HE. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* **47**: 224–225, 2008.
- 8) <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/feb07.htm>.
- 9) Calabrese LH, et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatic diseases: evolving clinical and pathologic patterns of disease. *Arthritis Rheum* **56**: 2116–2128, 2007.
- 10) Ohta K, et al.: Lesion extension detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol* **248**: 809–811, 2001.
- 11) Koralnik IJ, et al.: JC virus DNA load in patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* **52**: 253–260, 1999.
- 12) Whiteman ML, et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. *Radiology* **187**: 233–240, 1993.
- 13) De Luca A, et al.: Cidofovir added to HAART improves virological and clinical outcome in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* **14**: F117–121, 2000.
- 14) Aksamit AJ.: Treatment of non-AIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. *J Neurovirol* **7**: 386–390, 2001.