後天性免疫不全症の患者に発症し、進行性多巣性白質脳症との鑑別に苦慮した中枢神経原発悪性リンパ腫の1例

山川 知宏¹⁾ 藤本 勝也¹⁾ 江端 浩¹⁾ 岩崎 純子¹⁾
高橋正二郎¹⁾ 白鳥 聡一¹⁾ 杉田 純一¹⁾ 近藤 健¹⁾
西尾 充史²⁾ 豊嶋 崇徳¹⁾

要 旨

後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome : AIDS) の患者では、CD4 陽性リンパ球数の減少により、種々の感染症や悪性腫瘍を合併するが、中枢神経が標的になることも少なくない。我々は、PCNSL (primary central nervous system lymphoma) を合併したAIDS症例で、非典型的な検査所見のため、進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML) との鑑別に苦慮した例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

[日内会誌 103 : 2578~2580, 2014]

Key words 後天性免疫不全症 (AIDS), 進行性多巣性白質脳症 (PML), 中枢神経原発悪性リンパ腫 (PCNSL)

症 例

患者 : 52 歳, 男性. 主訴 : 左上下肢麻痺. 現病歴 : 2012 年 9 月に汎発性帯状疱疹, サイトメガロウイルス胃炎, 2013 年 2 月にサイトメガロウイルス網膜炎を発症し, この際の精査にて AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) と診断した. 抗 HIV 療法 (antiretroviral therapy : ART) を検討していたところ, 同年 3 月上旬から左上下肢麻痺が出現し, 脳 MRI にて異常陰影を認めたため, 精査のため当科に入院となった. 現症 :

vital sign に異常所見なし. mini mental state examination test は 30/30, 神経学的陽性所見として, 両視力低下, 両視野欠損, 左不全痙性麻痺, 左上下肢腱反射亢進, Babinski 反射, Chaddock 反射, Mann 肢位, 左足引きずり歩行を認める. 検査所見 : 血液検査では, 血小板数 7.9 万/ μ l 以外は血算・生化学・凝固に関して異常所見なし. CD4 21/ μ l, HIV RNA 390,000 コピー/ml, トキソプラズマ抗体陰性, クリプトコッカスネオフォルマン抗原陰性, 赤痢アメーバ抗体陰性, CMV-C7HRP 0/50,000, β -D グルカン 6.0 pg/ml 未満, アスペルギルス抗原陰性, 可溶性インター

[第 268 回北海道地方会 (2013/09/07) 推薦] [受稿 2014/05/08, 採用 2014/05/09]

¹⁾ 北海道大学大学院医学研究科血液内科, ²⁾ NTT 東日本札幌病院血液・腫瘍内科

Case Report ; Primary central nervous system lymphoma mimicking progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with acquired immune deficiency syndrome.

Tomohiro Yamakawa¹⁾, Katsuya Fujimoto¹⁾, Ko Ebata¹⁾, Junko Iwasaki¹⁾, Shojiro Takahashi¹⁾, Souichi Shiratori¹⁾, Junichi Sugita¹⁾, Takeshi Kondo¹⁾, Mitsufumi Nishio²⁾ and Takanori Teshima¹⁾ : ¹⁾Department of Hematology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Japan and ²⁾Department of Hematology and Oncology, NTT Sapporo Medical Center, Japan.

図 1. 初診時脳MRI

A : T1 強調画像 B : T2 強調画像 C : FLAIR画像

図 2. 初診時脳PET

A : 18F-fluorodeoxyglucose PET B : 11C-methionine PET

ロイキン 2 レセプター (sIL-2R) 550 U/ml. 髄液検査では, HIV-RNA 40,700 copy/ml, Epstein-Barr virus (EBV)-DNA陽性, JC virus (JCV)-DNA結果未着. その他ウイルス抗体, 細菌培養, 細胞診, sIL-2R等いずれも異常所見なし. 脳MRIでは, 右前頭葉白質にT1 強調画像で低信号, T2 強調画像で高信号, FLAIR画像で高信号を呈する腫瘍影あり (図 1). 18F-fluorodeoxyglucose PET (FDG) では同部位への集積低下 (図 2A), 11C-methionine PET (MET) では集積亢進 (図

2B) を認めた.

臨床経過

上記検査では確定診断に至らず, FDGでは集積が低下していたため, PCNSL(primary central nervous system lymphoma) よりもPML (progressive multifocal leukoencephalopathy) を疑った. 髄液JCV-DNA結果が到着するまでは, PMLとして診断的治療を行う方針として, 2013

年3月よりARTを開始し、免疫再構築症候群予防のためprednisolone 0.5 mg/kgを併用した。神経学的異常所見は徐々に改善したものの、その後判明した髄液JCV-DNAは陰性であり、また、脳MRIでは明らかな改善所見が見られなかった。この時点で診断・治療を再検討するために、当院脳神経外科にて5月に開頭脳生検を行った。病理組織診断の結果は非Hodgkinリンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma）であり、PCNSLに診断を変更した。その後、ARTを継続しながら大量メトトレキサート療法を5コース行った結果、神経学的所見は改善した。MRIでは治療後変化や浮腫と考えられる異常陰影が残存しているものの、METでの集積が消失しており、完全寛解を達成して現在まで再発なく経過している。

考 察

AIDSの約20%がPMLなどの中枢神経感染症を合併し、2～6%がPCNSLを合併する¹⁾。PMLは、潜伏感染しているJCVが、細胞性免疫力低下により再活性化し、中枢神経に侵入して発症する疾患である。髄液JCV-DNA陽性が特徴的で、その感度は約80%、特異度は約99%とされる²⁾。本症例は、当初PMLを疑って診断的治療を行い、神経学的症状は改善したが、髄液JCV-DNAが陰性である時点で診断を再検討し、その後の脳生検にてPCNSLの診断となった。このように、PCNSLとPMLなどの感染症は、FDGにて十分鑑別が可能であるとの報告がある³⁾一方で、症状や画像所見が類似して鑑別困難なことがしばしばある。さらに、PMLやPCNSLでは、FDGおよびMETにおいて集積亢進を認めるが⁴⁾、稀に本症例のようにFDGの集積が低下する場合もある。非HIV患者のPCNSLにおけるFDGの感度は、脳

87%、脊髄・神経80%とされるが⁵⁾、HIV患者では十分なデータがない。このような例では、METを追加することで検出感度は100%になり⁴⁾、また、治療効果判定にも利用できる。その他にも、PCNSLではthallium 201-SPECTや髄液EBV-DNAの診断的有用性が報告されている⁶⁾。鑑別困難な中枢神経病変を有するAIDS症例では、髄液検査や核医学検査を組み合わせる総合的に判断し、PCNSLが否定し得ない場合には生検による組織学的診断を積極的に考慮すべきである。一方で、PCNSL以外の感染症などが強く疑われる場合は、まずは診断的治療を行うことも妥当と考えられる。

謝辞 髄液JCV-DNA測定に関して、ご協力いただいた国立感染研究所ウイルス第一部第三室に深謝申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Coté TR, et al: Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS: incidence, presentation and public health burden. *Int J Cancer* 73: 645, 1997.
- 2) Nakamichi K, et al: Evaluation of a quantitative real-time PCR assay for the detection of JC polyomavirus DNA in cerebrospinal fluid without nucleic acid extraction. *Jpn J Infect Dis* 64: 211-216, 2011.
- 3) Westwood TD, et al: Utility of FDG-PET/CT and magnetic resonance spectroscopy in differentiating between cerebral lymphoma and non-malignant CNS lesions in HIV-infected patients. *Eur J Radiol* 82: e374-379, 2013.
- 4) Kawase Y, et al: Comparison of 11C-methionine PET and 18F-FDG PET in patients with primary central nervous system lymphoma. *Mol Imaging Biol* 13: 1284-1289, 2011.
- 5) Karantanis D, et al: 18F-FDG PET/CT in primary central nervous system lymphoma in HIV-negative patients. *Nucl Med Commun* 28: 834-841, 2007.
- 6) Antinori A, et al: Value of combined approach with thallium-201 single-photon emission computed tomography and Epstein-Barr virus DNA polymerase chain reaction in CSF for the diagnosis of AIDS-related primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 17: 554-560, 1999.