

症例報告

側頭葉に最大病変を認めた chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) の 1 例

松浦 啓¹⁾ 蒔田 直輝¹⁾ 石井亮太郎^{1)*}
 藤田 泰子²⁾ 古野 優一³⁾ 水野 敏樹¹⁾

要旨：Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) の病変は一般的に後脳から離れるに従って縮小することが多いが、側頭葉に最大病変を示す症例を経験した。症例は49歳男性。来院22日前から発熱が、その後左眼視野障害が出現し入院となった。神経学的に左眼視野の中心部に暗点を認め、MRIで右側頭葉に粒状のガドリニウム造影効果を伴うFLAIR高信号病変を認めた。その後、橋及び小脳に病変が拡大し、複視・滑動性眼球運動障害・輻輳麻痺が出現した。右側頭葉病変から開頭脳生検し、CLIPPERSと診断した。ステロイド投与により病変・症状ともに軽快した。病初期に後脳から離れた病変が大きい症例であっても、CLIPPERSの可能性を考慮する必要がある。

(臨床神経 2017;57:378-382)

Key words：CLIPPERS, 側頭葉病変, ステロイド

はじめに

2010年にPittockらは橋を中心とした脳幹・小脳病変が亜急性に進行し、ステロイドに良好な反応を示す炎症性疾患をchronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS)として提唱した。その後後脳領域のみならず大脳基底核・大脳白質にも病変を生じた症例が報告されているが、一般的に後脳から離れるに従って病変は縮小すると報告されている¹⁾。我々は既報告と異なり、側頭葉に最大病変を示し、亜急性の経過で脳幹・小脳へ病変が拡大したCLIPPERSの1例を経験したので報告する。

症 例

症例：49歳、男性

主訴：発熱、左眼の視野異常

既往歴：2型糖尿病、脂質異常症、不眠症。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：来院22日前頃から37°C台の発熱、悪寒、頭痛が出現した。来院6日前の仕事に、突然左眼に黒い部分が見

えるようになったが、自然に改善した。来院1日前に前医を受診し、頭部MRIで右側頭葉に造影効果を伴う病変を認めたため、精査目的に当院へ入院した。

一般身体所見：身長165cm、体重60kg、血圧109/79mmHg、脈拍106/分、体温37.3°C、SpO₂99%。表在リンパ節は触知せず。その他一般身体所見に異常を認めなかった。

神経学的所見：意識清明。左眼視野の中心部に暗点を認めた。瞳孔径4/4mm。対光反射は両側迅速であったが、左Marcus Gunn瞳孔を認めた。眼球運動障害、複視を認めなかった。顔面筋力、顔面知覚に異常を認めなかった。運動系、感覚系、協調運動に異常を認めなかった。

検査所見：一般血液検査ではフェリチンが401ng/mlと軽度高値を示す以外に異常を認めなかった。抗核抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗アクアポリン4抗体、抗GAD抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCAは陰性であった。ACE、可溶性IL-2受容体の上昇を認めなかった。また各種腫瘍マーカー（AFP、CEA、CA19-9、PSA）は正常範囲内であった。単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルスの抗体価は既感染パターンであった。髄液検査は初圧170mmH₂Oと正常であったが、細胞数47/μl（単核球46/μl）、蛋白57mg/dlと上昇を認めた。ミエリン塩基性蛋白の上昇を

*Corresponding author: 京都市立医科大学大学院医学研究科神経内科学 [〒602-8566 京都市上京区河原町広小路ル梶井町465]

¹⁾ 京都市立医科大学大学院医学研究科神経内科学

²⁾ 京都市立医科大学附属病院細胞分子機能病理学

³⁾ 京都市立医科大学大学院医学研究科脳神経機能再生外科学

(Received February 6, 2017; Accepted April 11, 2017; Published online in J-STAGE on June 21, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001007

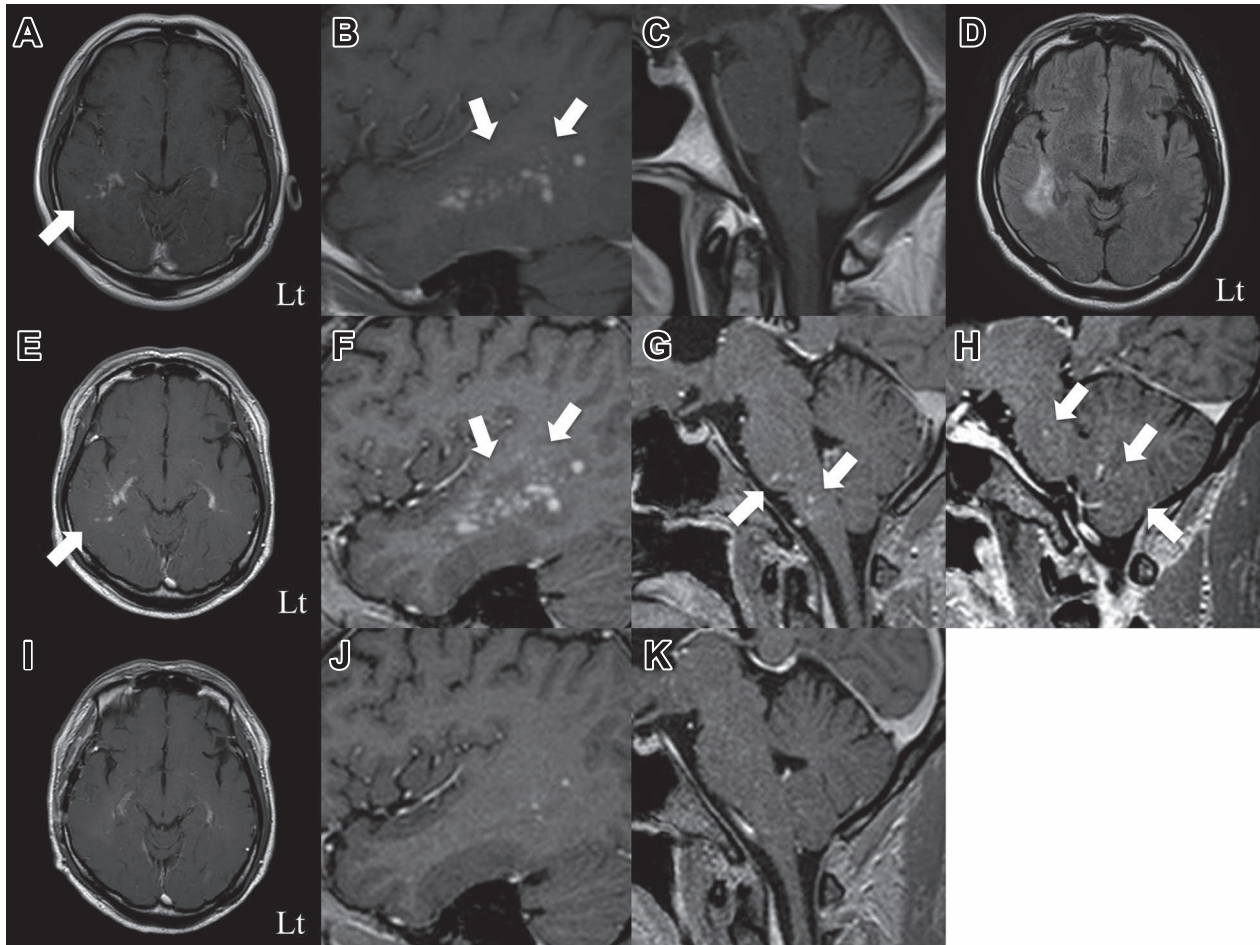


Fig. 1 Brain MRI findings.

(A–C) On the day before admission, gadolinium enhanced T₁-weighted images showed an enhanced punctate area in the lesion in the right temporal lobe (A: Axial, B, C: Sagittal, 1.5 T, TR: 500 msec, TE: 15 msec). (D) On the day before admission, fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image showed a hyperintense lesion in the right temporal lobe (Axial, 1.5 T, TR: 7,000 msec, TE: 120 msec). (E–H) At 4 days after admission, MRI showed enlargement of the lesion in the temporal lobe and new lesions in the pons, medulla oblongata, and cerebellar hemispheres (E: Axial, F–H: Sagittal, 1.5 T, TR: 10 msec, TE: 5 msec). (I–K) At 12 days after steroid pulse therapy (38 days after admission), MRI showed resolution of the enhancement (I: Axial, J, K: Sagittal, 1.5 T, TR: 9 msec, TE: 5 msec).

認めず、オリゴクローナルバンドは検出されなかった。眼科的検査では、左眼底に乳頭浮腫を認め、Goldmann 視野検査で Mariotte 盲点の拡大を認めた。フリッカー値、光干渉断層計では異常を認めなかった。来院 1 日前の頭部 MRI で、右側頭葉深部白質に FLAIR 高信号病変があり (Fig. 1D)、同病変はガドリニウム造影で粒状の造影効果を認めた (Fig. 1A–C)。全脊椎 MRI、下肢 MRI、ガリウムシンチグラフィ、FDG-PET では異常を認めなかった。

入院後経過:入院 4 日目の頭部 MRI で、右側頭葉の病変が拡大し、新規に粒状の造影病変が脳幹中心に橋、延髄、小脳に出現した (Fig. 1E–H)。入院 16 日目より右外転障害による右注視時の複視が出現し、また滑動性眼球運動障害、輻輳麻痺を認めた。経過と検査結果から脱髄疾患、腫瘍性疾患を鑑別するため、入院 23 日目に右側頭葉病変より開頭脳生検を実施した。生検組織からは血管周囲腔への炎症細胞浸潤

を認め、炎症細胞は主に CD3、CD4 陽性リンパ球であった (Fig. 2A–H)。脱髄斑²⁾、悪性リンパ腫、腫瘍細胞像などを認めなかったため、CLIPPERS と診断した。入院 26 日目よりステロイド大量療法 (メチルプレドニゾン 1,000 mg/日) を 3 日間行った。治療開始後より症状は速やかに改善し、その後プレドニゾン 60 mg/日による後療法を行った。入院 38 日目の頭部 MRI では、右側頭葉、脳幹、小脳病変の縮小を認めた (Fig. 1I–K)。神経症状の増悪を認めないことを確認しながら、プレドニゾン 35 mg/日まで漸減し、入院 40 日目に退院した。退院時の神経学的所見としては軽度の輻輳麻痺のみであった。退院後は 2 か月プレドニゾン 35 mg/日を継続し漸減した。内服プレドニゾン 20 mg/日となった入院 3 か月目に画像上、左側脳室三角部近傍に新規病変を認め、無症候性再発と判断しステロイド大量療法 (メチルプレドニゾン 500 mg/日) を 3 日間行った。内服プレドニゾンを

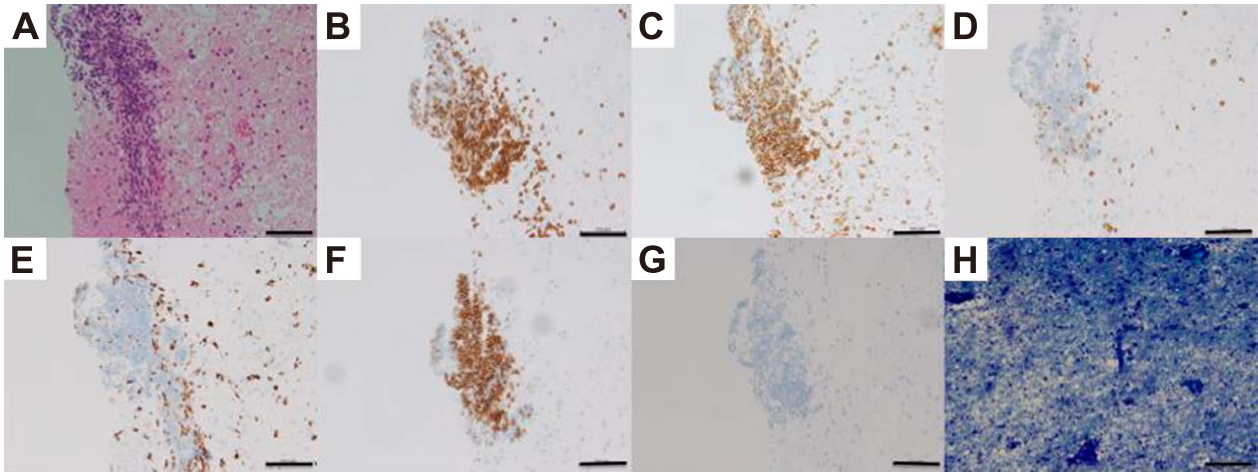


Fig. 2 Neuropathological findings.

Biopsy of the right temporal lobe was performed. Hematoxylin and eosin stainings (A) demonstrate intense perivascular lymphocytic infiltrates. Immunostaining CD3 staining (B), CD4 staining (C), CD8 staining (D), CD68 staining (E), CD20 staining (F), and CD1a staining (G), demonstrates that inflammatory cells are predominantly composed of CD3-positive and CD4-positive T cells. (H) Klüver-Barrera staining demonstrates no demyelinated plaque. Bar = 100 μ m.

45 mg/日まで増量した。徐々に内服プレドニゾロンの減量を行い入院9か月目に20 mg/日となった。入院10か月目の頭部造影MRIにて右半卵円中心及び右被殻外側に造影効果を伴う新規病変を認めた。ステロイド大量療法（メチルプレドニゾロン1,000 mg/日）を3日間行った後に内服プレドニゾロンを25 mg/日まで増量した。入院12か月後の頭部造影MRIにて左被殻外側に再発を認め、入院14か月目には右尾状核頭部に再発を認めた。内服プレドニゾロンを20 mg/日で継続し、6週間おきにステロイド大量療法（メチルプレドニゾロン1,000 mg/日）3日間を行っている。退院後神経学的には増悪を認めず、また入院14か月目以降は画像上も再発を認めていない。

考 察

2010年にPittockらは炎症性中枢神経疾患の中から亜急性に増悪する歩行失調、複視、構音障害などを認め、橋およびその隣接部を主座としステロイドに良好な反応を示す一群をまとめ、CLIPPERSという疾患概念を提唱した³⁾。現在もCLIPPERSの診断基準は定まっていないが、2012年にSimonらが提唱したCLIPPERSの主要症状（Table 1）を踏まえて診断されている。画像所見として、橋・小脳・小脳脚を中心に、pepperingと表現される粒状の造影効果がみられる¹⁾³⁾。CLIPPERSは一般的に大脳基底核および大脳白質まで病変が拡大することはあるものの、後脳から離れるに従って病変は縮小すると報告されている¹⁾。病理学的には免疫染色でCD3またはCD4陽性リンパ球の浸潤を血管周囲腔に認めることが多いが、CLIPPERSに特異的な所見はなく、組織診断はその他の鑑別診断を除外するために有効である¹⁾。鑑別診断は多岐にわたり、自己免疫性脳炎、血管炎、多発性硬化症、急

性散在性脳脊髄炎、視神経脊髄炎、神経ベーチェット病、神経サルコイドーシス、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデスなどの炎症性疾患や、ランゲルハンス細胞組織球症、Erdheim-Chester病、悪性リンパ腫、神経膠腫、リンパ腫様肉芽腫症といった腫瘍性疾患、中枢神経感染症、傍腫瘍症候群などが挙げられる¹⁾³⁾⁴⁾。高用量ステロイド投与により著明に臨床所見、画像所見が改善することも重要な特徴である。

CLIPPERSは2010年にPittockらの提唱以降、2011年にGabilondoらが脳白質内にpeppering様の造影効果を伴う病変が散在した症例を報告した⁵⁾。その後、2012年にSimonらは仮性球麻痺、認知機能障害、大脳萎縮をきたし、かつPittockらの報告した特徴を満たす5症例を報告した。その中では病理学的に軸索障害を認め、大脳皮質の萎縮と関連している可能性が高いと結論し、CLIPPERSの病変部位は橋、小脳だけでなく大脳へも浸潤しうる疾患であるとその定義を拡大した⁴⁾。CLIPPERSの臨床症状についても、その中核となる構音障害⁶⁾⁷⁾、小脳失調^{4)8)~11)}以外に眼球運動障害^{4)8)12)~14)}、回転性めまい⁶⁾¹²⁾、錐体路徴候³⁾⁴⁾¹⁵⁾、顔面の感覚異常⁹⁾¹²⁾¹⁴⁾¹⁶⁾、頭痛⁴⁾、全身倦怠感³⁾⁴⁾¹⁷⁾を示すことが報告された。すなわち2010年以降CLIPPERSとして報告された症例の病変部位や臨床症状は徐々に拡大されており、その多様性が認識されるようになってきている。

本症例は、左のうっ血乳頭によるものと思われる左眼の視野異常を主訴に来院した。うっ血乳頭とは脳脊髄圧の上昇による視神経乳頭の腫大と定義されている¹⁸⁾。しかし、脳脊髄液圧が正常の場合にも、うっ血乳頭と同様の視神経乳頭の腫大が観察されることが報告されており^{19)~22)}、くも膜や線維柱帯の炎症などが視神経周囲くも膜下腔の局所内圧を上昇させる機序が想定されている²³⁾。本症例においても画像で描出されていない軽微な炎症によって左視神経周囲くも膜下腔

Table 1 Core features of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS)⁴⁾.

Core features of CLIPPERS*

Clinical

Subacute progressive ataxia and dysarthria. †

Radiological

- (a) Numerous punctate or nodular enhancing lesions bilaterally in at least two of the three following anatomical locations: pons, brachium pontis, cerebellum.
- (b) Individual radiological lesions are small but may coalesce to form larger lesions (mass effect has not been seen and to date suggests an alternative diagnosis).
- (c) Lesions may occur in the spinal cord, basal ganglia of cerebral white matter but should be of decreasing density with increasing distance from the hindbrain.
- (d) Absence of the following radiological features
 - (i) Restricted diffusion on diffusion weighted imaging
 - (ii) Marked hyperintensity on T₂ weighted images
 - (iii) Abnormal cerebral angiography

Corticosteroid responsiveness

Prompt and significant clinical and radiological response to corticosteroids.

Histopathological

- (a) White matter perivascular lymphohistiocytic infiltrate with or without parenchymal extension.
- (b) Infiltrate contains predominantly CD3+ and CD4+ lymphocytes.
- (c) Absence of the following histopathological characteristics:
 - (i) Monoclonal of atypical lymphocyte population
 - (ii) Necrotising granulomas of giant cells
 - (iii) Histological features of vasculitis (destruction of the vessel wall, fibrinoid necrosis, leukocytoclasia, fibrin thrombi).

*Differential diagnoses, including neurosarcoidosis, Sjögren's syndrome, neuro-Behcet's disease, vasculitis and lymphoma should be excluded.

† A range of other clinical features referable to brainstem pathology plus cognitive and spinal features occur in some patients.

の内圧上昇が起こった可能性が考えられた。次に本症例の髄液細胞数は 47/μl であった。CLIPPERS における髄液細胞増多は軽度であることが多く一般的に 5~50/μl と言われており¹⁾、本症例はそれに合致する。因みに CLIPPERS における髄液細胞数は 67/μl²⁴⁾や 108/μl²⁵⁾と比較的高値を示す報告も存在する。

本症例では小脳症状・脳神経障害が出現し、粒状造影病変があり、ステロイドに対して良好な治療反応性を示し、ステロイドの減量に伴って再発を繰り返した点は CLIPPERS の特徴と合致していた。一方で粒状造影効果を伴うものの、発症早期は病変が右側頭葉にのみ認められ、亜急性の経過で脳幹、小脳病変が出現した点や、後脳から離れるに従って病変が縮小するという既報告と異なり、右側頭葉に最大病変を認めた点が特徴的であった。本症例のように病変の分布や大きさが側頭葉を主体とする場合であっても CLIPPERS を鑑別に挙げ精査する必要があると考えられた。

※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) 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.

2) Popescu BF, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? Continuum (Minneapolis) 2013;19:901-921.

3) Pittcock SJ, Debruyne J, Krecke KN, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). Brain 2010;133:2626-2634.

4) 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.

5) Gabilondo I, Saiz A, Graus F, et al. Response to immunotherapy in CLIPPERS syndrome. J Neurol 2011;258:2090-2092.

6) Ha AD, Parratt JD, Babu S, et al. Movement disorders associated with CLIPPERS. Mov Disord 2014;29:148-150.

7) Marinho PB, Montanaro VV, Barroso Freitas MC, et al. CLIPPERS syndrome: Case report in a Brazilian patient with a long term disease evolution. Mult Scler Relat Disord 2015; 4:311-314.

8) Biotti D, Deschamps R, Shotar E, et al. CLIPPERS: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. Pract Neurol 2011;11:349-351.

9) 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.

- 10) Fujisawa N, Oya S, Mori H, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids with a significant elevation of beta-2 microglobulin levels. *J Korean Neurosurg Soc* 2015;58:487-490.
- 11) 谷 裕基, 中嶋秀人, 山根一志ら. 高度の脳幹浮腫を呈した慢性リンパ性炎症性腫瘍 (CLIPPERS) の 1 例. *臨床神経* 2014;54:581-584.
- 12) Jones JL, Dean AF, Antoun N, et al. 'Radiologically compatible CLIPPERS' may conceal a number of pathologies. *Brain* 2011; 134:e187.
- 13) Suer D, Yusifova L, Arsava EM, et al. A Case Report of CLIPPERS (Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontocerebellar Perivascular Enhancement Responsive to Steroids) Syndrome. *Clin Neuroradiol* 2015;25:61-63.
- 14) Wijntjes J, Wouda EJ, Siegert CE, et al. Need for prolonged immunosuppressive therapy in CLIPPERS—a case report. *BMC Neurol* 2013;13:49.
- 15) 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.
- 16) Tan BL, Agzarian M, Schultz DW. CLIPPERS: Induction and maintenance of remission using hydroxychloroquine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e56.
- 17) Blaabjerg M, Ruprecht K, Sinnecker T, et al. Widespread inflammation in CLIPPERS syndrome indicated by autopsy and ultra-high-field 7T MRI. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:e226.
- 18) Hayreh SS. Pathogenesis of oedema of the optic disc. *Doc Ophthalmol* 1968;24:289-411.
- 19) Gass A, Barker GJ, Riordan-Eva P, et al. MRI of the optic nerve in benign intracranial hypertension. *Neuroradiology* 1996;38: 769-773.
- 20) Killer HE, Flammer J. Unilateral papilledema caused by a fronto-temporo-parietal arachnoid cyst. *Am J Ophthalmol* 2001; 132:589-591.
- 21) Killer HE, Mironov A, Flammer J. Optic neuritis with marked distension of the optic nerve sheath due to local fluid congestion. *Br J Ophthalmol* 2003;87:249.
- 22) Hickman SJ, Miszkiel KA, Plant GT, et al. The optic nerve sheath on MRI in acute optic neuritis. *Neuroradiology* 2005;47: 51-55.
- 23) Killer HE, Jaggi GP, Flammer J, et al. Cerebrospinal fluid dynamics between the intracranial and the subarachnoid space of the optic nerve. Is it always bidirectional? *Brain* 2007;130: 514-520.
- 24) 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.
- 25) Ma Y, Sun X, Li W, et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) with intracranial Epstein-Barr virus infection: A Case Report. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5377.

Abstract

A case of chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) with the largest lesion in the temporal lobe

Hiraku Matsuura, M.D.¹⁾, Naoki Makita, M.D.¹⁾, Ryotaro Ishii, M.D., Ph.D.¹⁾,
Yasuko Fujita, M.D.²⁾, Yuichi Furuno, M.D., Ph.D.³⁾ and Toshiki Mizuno, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine

²⁾Department of Pathology and Cell Regulation, Kyoto Prefectural University of Medicine

³⁾Department of Neurosurgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) is an inflammatory disease of the central nervous system with a predilection for the hindbrain. Generally, lesions decrease in size with increasing distance from the hindbrain. We herein describe a case of CLIPPERS in a patient showing the largest lesions in the temporal lobe. A 49-year-old man consulted to our hospital with a 22-day history of a high fever and an abnormal visual field involving the left eye. Brain MRI showed a FLAIR hyperintense lesion in the right temporal lobe with punctate gadolinium enhancement. Several days later, lesions showing similar enhancement extended to the pons, medulla oblongata, and cerebellar hemispheres. Biopsy of the right temporal lobe lesion revealed perivascular lymphocytic infiltrates without any findings of demyelination, lymphoma, or glioma. He was diagnosed with CLIPPERS based on clinical, radiological, and histopathological findings. Clinical and radiological findings improved quickly after steroid therapy. CLIPPERS could represent larger lesions distant from the hindbrain showing punctate enhancement.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2017;57:378-382)

Key words: CLIPPERS, temporal lobe lesion, steroid