

症例報告

インフリキシマブ治療中に Epstein-Barr ウイルス再活性化
にともなう急性散在性脳脊髄炎を発症した 1 例

上田 麻紀 立石 貴久 重藤 寛史
山崎 亮 大八木保政 吉良 潤一*

要旨：症例は 31 歳女性である。クローン病に対してインフリキシマブ投与開始 11 カ月後に無菌性髄膜炎を発症し一時軽快したが、その後に体幹失調や球麻痺が出現した。髄液検査では単核球優位の細胞数増多，ミエリン塩基性蛋白と IgG index が上昇しており血清の Epstein-Barr ウイルス (EBV) 抗体は既感染パターンを示し、髄液・血液 PCR にて EBV-DNA を検出した。MRI にて脳幹、大脳皮質下白質、頸髄に散在性に T₂ 高信号病変をみとめ急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) と診断した。各種免疫治療に抵抗性であったが、ステロイドパルス療法を反復し症状は改善した。抗 TNF- α 抗体製剤の副作用による脱髄が報告されているが、本症例は抗 TNF- α 抗体製剤投与中の EBV 再活性化によって惹起された ADEM と考えられた。

(臨床神経 2010;50:461-466)

Key words：インフリキシマブ，急性散在性脳脊髄炎，Epstein-Barr ウイルス，再活性化，脱髄

はじめに

Epstein-Barr ウイルス (EBV) は伝染性単核球症や Burkitt リンパ腫などの腫瘍性疾患などの各種疾患の発症に関連するウイルスとして知られている¹⁾。神経系においても初感染または再活性化にて髄膜炎、脳炎、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) などをきたすことが知られている²⁾。また、クローン病でインフリキシマブ投与中に一過性の EBV 再活性化も報告されている^{3,4)}。一方、インフリキシマブの副作用として中枢神経の脱髄も指摘されている^{5,6)}。今回われわれはインフリキシマブ投与中に発症した ADEM で、その発症に EBV の再活性化が関与したと思われる症例を経験したので報告する。

症 例

患者：31 歳，女性

主訴：嚥下障害，呼吸困難

既往歴：16 歳，痔瘻。26 歳，肛門病変に対して回腸ストーマ造設術。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：飲酒なし。喫煙なし。サラゾスルファピリジンにて薬疹歴あり。

現病歴：24 歳時にクローン病と診断され、当院消化器内科通院中であつた。2004 年から腸管皮膚瘻が形成されたため一

時的にインフリキシマブにて治療をおこなっていたが、疾患コントロールが困難なため中止した。その後は栄養療法とアザチオプリンにて治療をおこなっていた。膀胱腸瘻が形成されたため 2006 年 9 月にインフリキシマブ (5mg/kg) 投与を再開し、2007 年 7 月中旬に最終投与を受けている。2007 年 8 月初旬に頭痛、嘔吐が出現。その 2 日後に頭痛、嘔吐の増悪とともに 39°C 台の発熱がみられたため、1 週間後当院内科に入院した。髄液検査にて細胞数 133/ μ l (すべて単核球) の細胞増多を、頭部 MRI での髄膜造影をみとめたため、無菌性髄膜炎との診断のもとアシクロビル (750mg/日) を点滴にて 6 日間投与された。8 月中旬には髄液細胞数 382/ μ l (多形核球 19%，単核球 81%) と増悪し、発熱や頭痛は改善しなかったが、本人の強い希望にて退院した。その後発熱、頭痛は一旦軽快したが、8 月下旬 (第 1 病日) より歩行時のふらつきや嘔吐が出現したため、その 2 日後 (第 3 病日) に内科へ再入院した。入院後、嚥下困難、ろれつ不良、尿閉が出現した。頭部 MRI では脳幹や大脳皮質下白質に T₂ 高信号域をみとめたため、第 5 病日よりアシクロビル (1,500mg/日) 点滴投与を開始した。第 6 病日に嚥下困難、呼吸困難が増悪してきたため、当科紹介となった。

初診時現症：身体所見は身長 163.8cm，体重 46.8kg，体温 37.1°C，脈拍 68/分，血圧 102/66mmHg。口腔内に唾液の貯留が著明で、努力性の頻呼吸であった。咽頭部の発赤や腫脹はなく、表にリンパ節腫脹や肝脾腫もみとめなかった。右下腹部に回腸ストーマをみとめた。皮膚粘膜に発疹もみとめなかった。

*Corresponding author: 九州大学大学院医学研究院神経内科学 [〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1]

九州大学大学院医学研究院神経内科学

(受付日：2009 年 9 月 11 日)

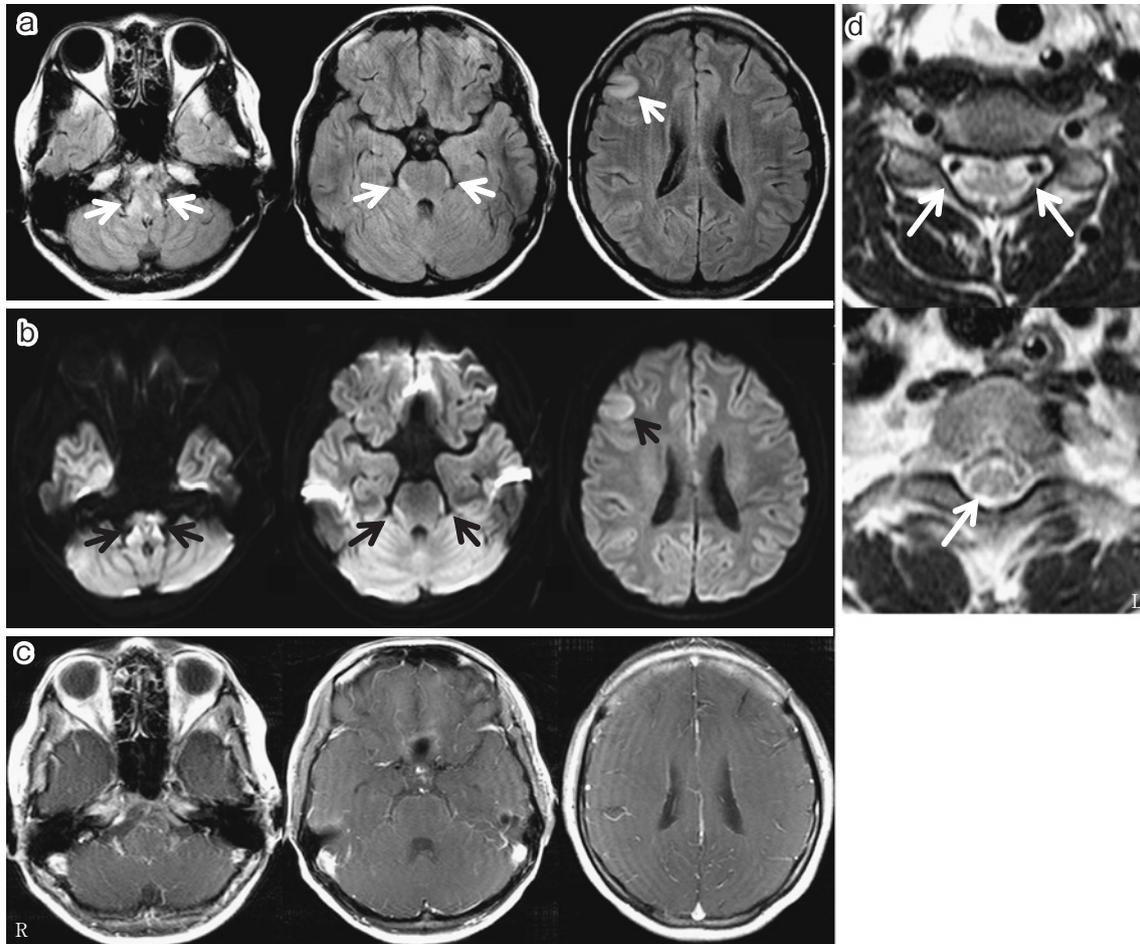


Fig. 1 Brain and cervical spinal cord MRI on admission.

(a) FLAIR images of the brain (TR 10,000/TE 120) showing multiple high signal intensity lesions disseminated in the bilateral medulla oblongata, bilateral dorsolateral pons, and subcortical white matter of the right frontal lobe. The lesions also show high signal intensity on diffusion-weighted images (TR3,634/TE 67.94) (b). (c) Gadolinium-enhanced T₁-weighted images (TR 400/TE 16.7) reveal no enhancement. (d) T₂-weighted images of the cervical spinal cord (TR 3,000/TE 100) disclose high signal intensity lesions in the bilateral anterolateral columns at the C5 level (upper panel), and in the right posterior column at the C7 level (lower panel).

神経学的所見では意識はJCS I-2、脳神経では左眼に軽度の外転障害と上方視、右方視での注視方向性眼振、軽度の右中枢性顔面神経麻痺、軟口蓋挙上は不可能、咽頭反射は陰性、挺舌不良であった。項部硬直はみとめなかった。右上肢はバレー徴候陽性、下肢筋力は正常であった。協調運動は上肢の反復拮抗運動や指鼻試験で左優位に失調をみとめた。感覚は温痛覚と関節位置覚は正常であったが、振動覚は下肢で右優位に軽度低下していた。筋トヌスは正常であったが、腱反射は下顎反射陽性で、手掌頤反射は陰性であった。四肢の腱反射は著明に亢進していた。Wartenberg反射、Hoffmann反射、Trömner反射、Babinski徴候、Chaddock徴候のいずれも両側で陽性であった。体幹失調のために歩行は不可能であった。

検査所見：当科転科時の血液検査では、白血球22,510/ μ l(好中球91.6%)と左方移動をとまう白血球増多をみとめ、貧血、血小板減少や異型リンパ球はみとめなかった。一般生化学

学では肝腎機能、電解質いずれも正常であった。CRP 0.15mg/dlと軽度上昇していた。自己抗体については抗核抗体、抗ds-DNA抗体、抗Sm抗体、抗AQP4抗体はいずれも陰性であった。ウイルス抗体価はEBV-VCA IgG 160倍、EBV-VCA IgM陰性、EB-EADR IgG 10倍、EBV-EBNA 10倍と既感染パターンであり、EBV-DNA PCR 6,400copy/WBC 100万と上昇していた。抗ガングリオシド抗体はGM1、GM2、GM3、GD1a、GD1b、GD3、GT1b、GQ1b、GA1、Gal-Cのいずれに対する抗体も陰性であった。動脈血液ガスは経鼻カニューレにて1L/分、酸素投与下でpH 7.276、pO₂ 73.5mmHg、pCO₂ 76.9mmHg、HCO₃ 35.0mmol/l、BE 5.6mmol/lと呼吸性アシドーシスをみとめた。髄液検査では外観は無色透明、細胞数33/ μ l(単核球100%)と増加、蛋白27mg/dl、糖65mg/dl(同時血糖112mg/dl)と正常であった。ミエリン塩基性蛋白1,480pg/ml、IgG index 1.33と増加し、オリゴクローナルバンドは陽性で

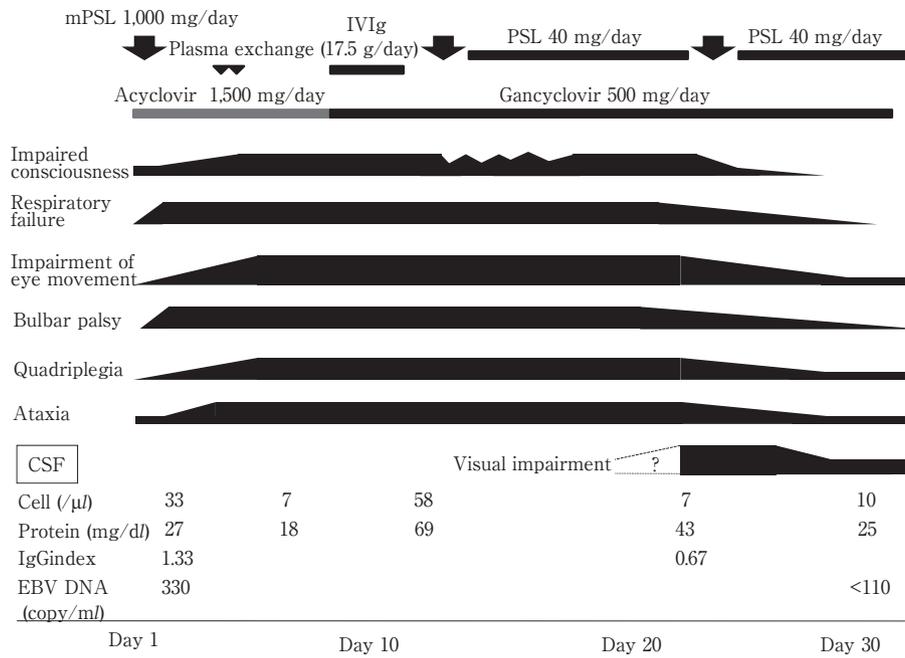


Fig. 2 Clinical course.

CSF=cerebrospinal fluid; EBV=Epstein-Barr virus; mPSL=methylprednisolone; IVIg=intravenous immunoglobulins; PSL=prednisolone

Large arrow = methylprednisolone pulse therapy, Arrow head = plasma exchange

あった。髄液中のウイルス DNA 定量検査では EBV DNA が 330copy/ml と上昇していた以外は VZV, CMV, HSV, HHV-6, HHV-7 のいずれも陰性であった。画像検査では、腹部 CT ではクローン病による回腸と膀胱や腹直筋への瘻孔痕をみとめるのみで、新たな活動性病変を示唆する所見はみとめず、その他、肝臓・胆嚢・膵臓・腎臓・脾臓・副腎に特記すべき所見はみとめなかった。頭部造影 MRI にて両側延髄・橋外側、右前頭葉皮質下白質に T₂ 高信号域をみとめ、ガドリニウム (Gd) 造影効果はなかった。髄膜炎発症時の MRI でみとめた両側大脳半球の髄膜造影効果は不明瞭化していた。頸髄造影 MRI では C4, C5 レベルの両側前側索と C7 レベルの右後索に T₂ 高信号域をみとめ、造影効果はなかった (Fig. 1)。脳波では後頭部優位に中等度振幅の 7~8Hz の θ~α 波を優位律動とし、汎発性に中等振幅の徐波が不規則に時々出現していた。

臨床経過 (Fig. 2)：神経学的所見と画像所見から急性散在性脳脊髄炎をうたがいが、当科転科当日 (第 6 病日) よりメチルプレドニゾロン (1,000mg/日, 3 日間) によるステロイドパルス療法を開始した。第 7 病日には呼吸症状が増悪したため、挿管の上、人工呼吸器による呼吸管理を開始した。その後眼球運動障害、四肢麻痺、意識障害もさらに増悪したため、Bickerstaff 型脳幹脳炎に類似した病態を考え、第 8 病日と 12 病日目に単純血漿交換を施行したが、MRI では延髄の病変は拡大し、右前頭葉皮質下白質や脳梁に新たな T₂ 高信号域をみとめた (Fig. 3)。同時期に入院時の髄液から EBV-DNA が検出されたことが明らかとなったため、第 13 病日に抗ウイルス剤をガンシクロビルへ変更し (250mg/日)、免疫グロブリン大量

静注療法を施行した。髄液細胞数は若干減少したが、四肢麻痺、眼球運動制限、呼吸障害は改善しなかった。第 22 病日の第 2 回目のステロイドパルス療法を施行した。その後第 28 病日頃より意識状態が改善するとともに自発呼吸もみとめるようになり、球麻痺症状、眼球運動も改善した。意識状態の改善とともに視力低下 (右は指数弁, 左は光覚弁) が明らかとなった。視神経炎をうたがいが、第 30 病日に第 3 回目のステロイドパルス療法を施行した。その後、意識状態、呼吸状態、視力のいずれも劇的に改善した。なお、同時期の髄液中の EBV-DNA は陰性化していた。第 48 病日には人工呼吸器から離脱し、同日より第 4 回目のステロイドパルスをおこない、視力は更に改善し、四肢麻痺や眼球運動などの症状も改善した。第 49 病日におこなった視覚誘発電位では 15', 30' 反復刺激にてともに両側とも P100 が誘発されなかった。また、静量的視野検査にて中心暗点をみとめ、中心フリッカー値も低下していたため、視力低下は視神経炎によるものと考えられた。第 45, 73 病日の MRI では病巣は縮小し、浮腫も軽減した (Fig. 3)。第 64 病日目に若干の視力低下と下肢の痙性、手足の異常感覚が残存していたが、独歩にて退院した。

考 察

本症例で使用していたインフリキシマブは抗ヒト TNF-α モノクローナル抗体製剤であり、関節リウマチやクローン病、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療にもちいられている。インフリキシマブは可溶性 TNF-α に対する中和作用、受容体に結合した TNF-α の解離作用、TNF-α 産生細

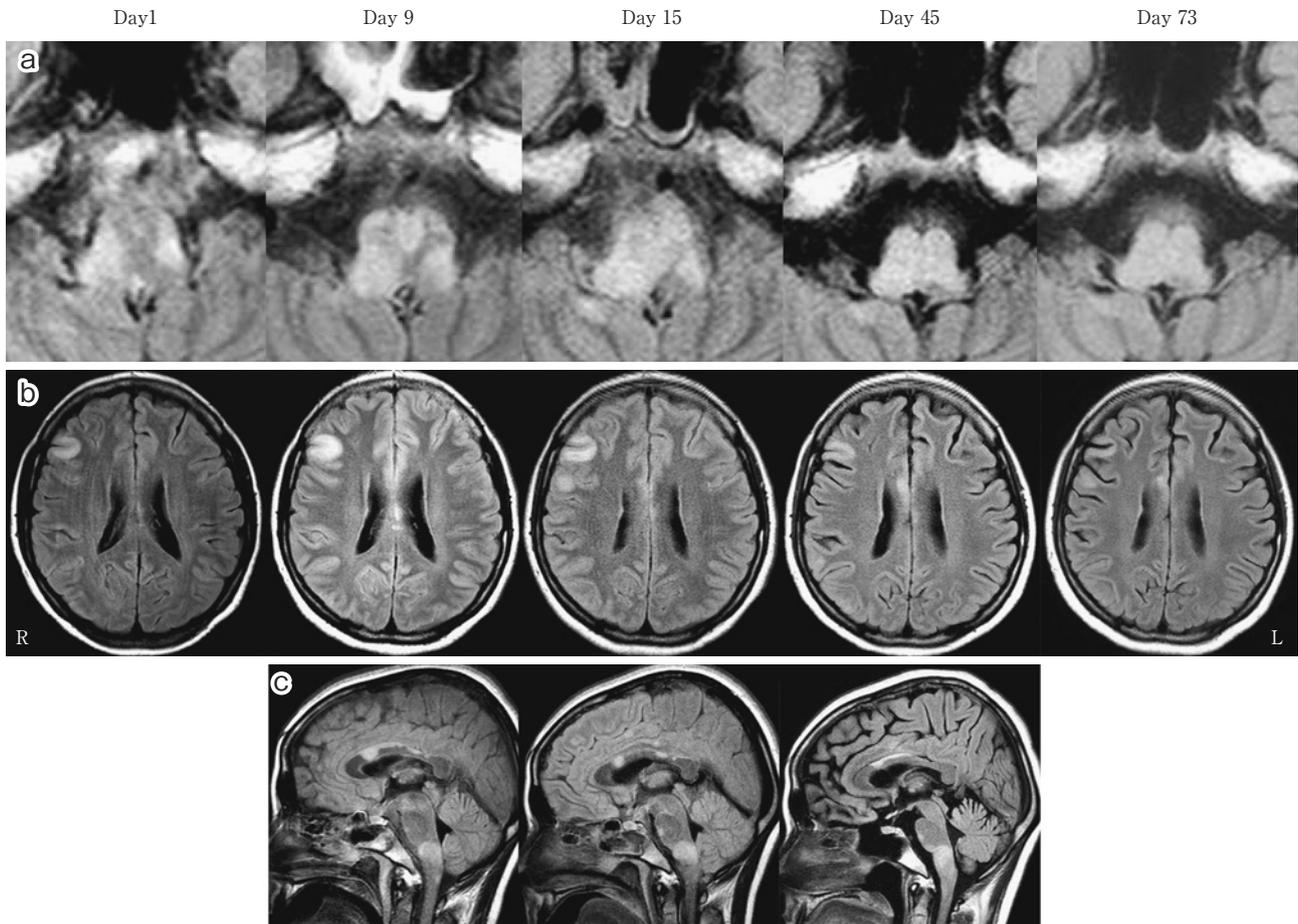


Fig. 3 Changes in brain MRI findings after admission.

After admission, the high signal intensity lesions gradually increased in the bilateral medulla oblongata, pons, corpus callosum, and subcortical white matter of the right frontal lobe until day 15. There was no lesion in basal ganglia. After several immunotherapy, these lesions and accompanying edema in the brain decreased (days 45 and 73). (days 1 and 9 TR 10,000/TE 120, day 15, 45, and 73, TR 9,000/TE 90)

胞に対する細胞傷害作用の3つの作用機序により効果を示すとされている⁷⁾.

本例の血清EBV抗体の結果はEBV-VCA IgG 160倍, EBV-VCA IgM 10倍未満, EB-EADR IgG 10倍, EBV-EBNA 10倍であった. 抗VCA抗体はEBVの外殻蛋白であるviral capsid antigenに対する抗体であり, VCA-IgMは初感染時に出現し, 急性期を過ぎると陰性化し, VCA-IgG抗体はEBV感染後に出現した後に終生存続する. 抗EBNA抗体はEBV潜伏感染細胞の核内に発現するEBV nuclear antigenに対する抗体であり, 初感染後1~数カ月を経て出現し, 終生持続する. 抗EA抗体はearly antigenに対する抗体であり, 初感染の急性期や再活性化時に陽性となるが, 既感染患者でも10~15%陽性になることが報告されている⁸⁾⁹⁾. 以上のことから, 本症例のEBV関連抗体は再活性化もしくは既感染パターンを呈していたことになるが, EBV再活性化のばあいは通常VCA-IgGやEA-IgGはいちじるしく高値になるため, 血清EBV抗体パターンとしては既感染を示している. しかし, 発症時の血液および髄液中にてEBV-DNAをみとめ, 治療に

よって症状が改善した時点で消失しており, インフリキシマブの投与による免疫機構の変化により中枢神経系においてEBVは再活性化しているものと考えられた. これまでにもインフリキシマブ治療経過中のクローン病患者において一過性にEBVが再活性化した症例が報告されている³⁾⁴⁾. EBVはその初感染や再活性化の際に髄膜炎, 脳炎, 脊髄炎, ADEM, 急性小脳失調症をきたすことが知られている. 本症例では一過性に再活性化したEBVの直接感染による髄膜脳炎とEBVが介在した免疫反応としてのADEMの鑑別が必要である. 本症例では発症早期のMRIにてみとめられた脳幹辺縁部のT₂高信号域からはEBVの直接感染による髄膜脳炎の可能性も考えられた. しかし, 病変の首座は脳・脊髄の白質を主体とした多発病変であり, 神経症状が出現した時には無菌性髄膜炎による髄膜の造影効果はすでに消失していたことや, 無菌性髄膜炎症状が一時寛解した後に神経症状が急性発症している点, 髄液中のIgG indexやミエリン塩基性蛋白が著増している点などからインフリキシマブ投与によるEBVの再活性化がADEMの発症に関与していたと考えられた¹⁾.

しかし、一方でインフリキシマブをはじめとする抗 TNF- α 抗体製剤自体によって中枢神経系の脱髄⁵⁾⁶⁾、無菌性髄膜炎⁸⁾¹⁰⁾、球後視神経炎⁹⁾¹¹⁾、Guillain-Barré 症候群などの末梢神経障害¹²⁾¹³⁾を合併することが報告されており、インフリキシマブの添付文書においても多発性硬化症などの脱髄疾患およびその既往がある症例での投与は禁忌とされている。その機序として抗 TNF- α 抗体製剤は、ミエリン特異的自已反応性 T 細胞が中枢神経系に移入して脱髄をおこすのをうながすという機序が推察されている¹⁴⁾。抗 TNF- α 抗体製剤による中枢神経系脱髄のばあい、治療導入から脱髄の発症までの期間は Mohan ら¹⁵⁾の 20 例の報告では平均 5 カ月、Sicotte ら¹⁶⁾の報告では 9 カ月後、Thomas ら⁵⁾の報告では 4 週間後というように、症例間に差がみられるものの全体として短く、画像検査では MRI の T₂強調画像での高信号域に一致した Gd による造影効果をもとめている⁵⁾⁶⁾¹⁶⁾。治療については抗 TNF- α 抗体製剤の中止のみですみやかに軽快した症例もあれば⁶⁾、ステロイドや免疫抑制剤の投与にて数カ月の経過で軽快した症例も報告されている¹⁵⁾。本例では既知の抗 TNF- α 抗体製剤による中枢神経系の脱髄と比較して、発症時期が治療導入から約 11 カ月後と遅く、経過中頭部 MRI 画像にて Gd 造影効果が一度もみられていない点がことなっている。以上より、本例ではインフリキシマブの副作用による脱髄機序の関与も否定できないが、インフリキシマブ使用にともなう EBV 再活性化によって ADEM を発症したため、インフリキシマブによる中枢神経の脱髄の既報例とことなる特徴、経過を示しているものと考えた。ただし、多発性硬化症の初回発作である可能性は完全には除外できないので、今後慎重に経過を追う必要があると考えている。

インフリキシマブの使用中に発症した中枢神経の脱髄については抗 TNF- α 抗体製剤自体による副作用のみならず、EBV の再活性化にともなう ADEM の可能性についても考慮する必要があると考えられた。

文 献

- 1) 前田明彦, 佐藤哲也, 脇口 宏. ヘルペスウイルス学 基礎・臨床研究の進歩. γ ヘルペスウイルス—EB ウイルス (EBV) とカポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV). γ ヘルペスウイルス感染症の疫学. EBV 感染症の疫学. 日本臨床 2006;64:609-612.
- 2) Fujimoto H, Asaoka K, Imaizumi T, et al. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. Intern Med 2003;42:33-40.
- 3) Lavagna A, Bergallo M, Daperno M, et al. Infliximab and the risk of latent viruses reactivation in active Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2007;13:896-902.
- 4) Reijasse D, Le Pendeven C, Cosnes J, et al. Epstein-Barr virus viral load in Crohn's disease. Effect of immunosuppressive therapy. Inflamm Bowel Dis 2004;10:85-90.
- 5) Thomas CW Jr, Weinschenker BG, Sandborn WJ. Demyelination during anti-tumor necrosis factor α therapy with infliximab for Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2004; 10:28-31.
- 6) Tanno M, Nakamura I, Kobayashi S, et al. New-onset demyelination induced by infliximab therapy in two rheumatoid arthritis patients. Clin Rheumatol 2006;25:929-933.
- 7) Siegel SA, Shealy DJ, Nakada MT, et al. The mouse/human chimeric monoclonal antibody cA2 neutralizes TNF in vitro and protects transgenic mice from cachexia and TNF lethality in vivo. Cytokine 1995;7:15-25.
- 8) 柴田友紀子, 木村 宏. ウイルス抗体価の診断基準と問題点. EB ウイルス. Medical Technology 2005;33:573-575.
- 9) 水野文雄. 広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査 その数値をどう読むか, 免疫学的検査. ウイルス感染症関連検査. EB ウイルス. 日本臨床 2005;63:300-303.
- 10) Marotte H, Charrin JE, Miossec P. Infliximab-induced aseptic meningitis. Lancet 2001;358:1784.
- 11) Mumoli N, Niccoli G, Scazzari F, et al. Infliximab-induced retrobulbar optic neuritis. QJ Med 2007;100:531.
- 12) Shin I-S, Baer AN, Kwon HJ, et al. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor α antagonist therapy. Arthritis Rheum 2006;54: 1429-1434.
- 13) Stübgen J-P. Tumor necrosis factor- α antagonists and neuropathy. Muscle Nerve 2008;37:281-292.
- 14) Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor α antagonism. By what mechanisms could tumor necrosis factor α antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? Arthritis Rheum 2001;44:1977-1983.
- 15) Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor α therapy for inflammatory arthritides. Arthritis Rheum 2001;44:2862-2869.
- 16) Sicotte NL, Voskuhl RR. Onset of multiple sclerosis associated with anti-TNF therapy. Neurology 2001;57:1885-1888.

Abstract**A case of acute disseminated encephalomyelitis associated with Epstein-Barr virus reactivation during infliximab therapy**

Maki Ueda, M.D., Takahisa Tateishi, M.D., Hiroshi Shigeto, M.D., Ph.D., Ryo Yamasaki, M.D., Ph.D.,
Yasumasa Ohyagi, M.D., Ph.D. and Jun-ichi Kira, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

A 31-year-old woman with Crohn's disease that had been refractory to drug therapies for 7 years had been treated with infliximab for a year. She was admitted to our hospital because of truncal ataxia and bulbar palsy, which presented following aseptic meningitis. Neurological examination revealed abducens paresis on the left, gaze-evoked nystagmus on upward and rightward gaze, right facial muscle weakness, bulbar palsy, weakness in the right upper extremity, limb ataxia predominantly on the left side, diminished sense in the lower extremities predominantly on the right, diffuse hyperreflexia in all extremities. Antibodies to Epstein-Barr virus (EBV) in serum demonstrated a previous infection pattern, and EBV-DNA was detected in peripheral blood and cerebrospinal fluid (CSF) by PCR. CSF analysis indicated pleocytosis, an elevation of IgG index and a marked increase in the level of myelin basic protein. FLAIR MRI images revealed multiple hyperintense lesions in the brainstem, subcortical white matter, and cervical spinal cord. Accordingly, we diagnosed her as having acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), associated with reactivated EBV infection. Although gancyclovir, plasma exchange and intravenous high dose immunoglobulins were not effective, repetitive use of methylprednisolone pulse therapy alleviated her symptoms and the abnormal MRI lesions. It is suggested that the reactivated EBV infection caused by infliximab may have contributed to the development of ADEM in this case. Besides the demyelinating event directly induced by anti-TNF- α therapy, we should pay attention to the occurrence of reactivated EBV-triggered ADEM during anti-TNF- α therapy.

(Clin Neurol 2010;50:461-466)

Key words: infliximab, acute disseminated encephalomyelitis, Epstein-Barr virus, reactivation, demyelination
