

症例報告

小脳性運動失調と多形紅斑が共に増悪と寛解をくりかえした 慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス感染症の 1 例

荒木 克哉¹⁾ 奥野 龍禎¹⁾ Josephe Archie Honorat¹⁾ 木下 允¹⁾
高橋 正紀¹⁾ 水木満佐央²⁾ 北川 一夫¹⁾ 望月 秀樹^{1)*}

要旨：症例は 67 歳女性である。62 歳時多形紅斑とリンパ節腫脹と共に小脳性運動失調が出現したが、数ヵ月で自然軽快した。5 年後に再増悪したがステロイドパルス療法で部分的に改善した。多形紅斑やリンパ節腫脹をくりかえし、EB ウイルス VCA-IgG 抗体および EB ウイルス EADR-IgG 抗体の上昇と血液および髄液中の EBV-DNA 量の増加をみとめたことから慢性活動性 EBV 感染症にともなう小脳性運動失調と考えた。自己免疫的な発症機序をうたがい、間接蛍光抗体法により患者血清と髄液でラット小脳を染色したところ、プルキンエ細胞と顆粒層が染色された。本症例は成人発症で多形紅斑と共に寛解と増悪をくりかえした点が特異であった。

(臨床神経 2013;53:119-124)

Key words：Epstein-Bar ウイルス (EBV)，慢性活動性 Epstein-Barr ウイルス感染症 (CAEBV)，小脳性運動失調

はじめに

Epstein-Barr virus (EBV) は成人までにほぼ 100% が感染し、多くは無症候性で一部が伝染性単核球症 (infectious mononucleosis: IM) を発症するが自然軽快し、その後は B 細胞に潜伏感染する。ところが、何らかの理由で T 細胞や NK 細胞に持続感染して増殖し続けるばあいがあり、慢性活動性 EB ウイルス感染症 (chronic active EBV infection: CAEBV) と呼ばれる¹⁾。CAEBV の主症状は発熱、リンパ節腫脹、および皮膚病変であり、中枢神経症状をともなうことも知られている^{2)~4)}。

今回、われわれは小脳性運動失調を発症し、その後部分的な寛解と増悪をくりかえした CAEBV の症例を経験した。成人の CAEBV に合併した小脳性運動失調の報告はまれであり、貴重な症例と考え報告する。

症 例

患者：67 歳、女性

主訴：歩行障害

家族歴：特記すべきことなし。

嗜好歴：喫煙なし。機会飲酒。

既往歴：1996 年 (52 歳) に尿路結石。2005 年 (60 歳) に虚血性視神経症にて左眼の右下視野欠損をきたした。

現病歴：1998 年 (54 歳)、大腿全面に掻痒感をともなう紅斑が出現し、1 ヶ月後には全身に拡大したため、近医皮膚科を受診したが原因は不明であり、対症療法にて経過観察となった。2002 年 (58 歳)、紅皮症の症状を呈するようになったため、A 病院皮膚科で入院精査され、皮膚生検にて表皮の肥厚、海綿状態、真皮血管周囲のリンパ球および好酸球の浸潤をみとめたことから、慢性湿疹、アトピー性皮膚炎、慢性多形痒疹などをうたがわれたが確定診断はいたらなかった。対症療法にて一旦改善したが、その後も同様の皮疹の再発をくりかえしていた。2006 年 2 月 (62 歳) 頃より浮遊性のめまい感を自覚し、足がもつれて転倒するようになった。A 病院神経内科で精査されたが原因となる異常をみとめず、症状の悪化はないものの改善にも乏しいため、10 月に精査目的で当科に入院となった。入院時、意識は清明、発熱はなく、心音呼吸音は正常であったが、全身に散在する正円形の紅斑 (Fig. 1) と鼠径部のリンパ節腫大をみとめた。衝動性眼球運動、左右方向注視時の眼振、軽度の小脳性言語障害をみとめるも嚥下障害はなく普通食を摂取可能であった。四肢の筋力低下はなく、固縮、安静時振戦、無動などのパーキンソンズムもみとめなかった。腱反射は四肢でやや亢進していたが病的反射はみとめなかった。表在覚、位置覚、振動覚の低下はなかった。四肢・体幹の失調をみとめ、立位は可能だが開脚位であり、支持や介助なしでの歩行は困難であった。自律神経障害はみとめなかった。頭部 MRI で小脳半球に軽度の萎縮をみとめたが、亜急性の経過で小脳性運動失調が出現しており、

*Corresponding author: 大阪大学医学部附属病院神経内科・脳卒中科 [〒 565-0871 大阪府吹田市山田丘 2 番 15 号]

¹⁾ 大阪大学医学部附属病院神経内科・脳卒中科

²⁾ 大阪大学医学部附属病院血液腫瘍内科

(受付日：2012 年 3 月 26 日)

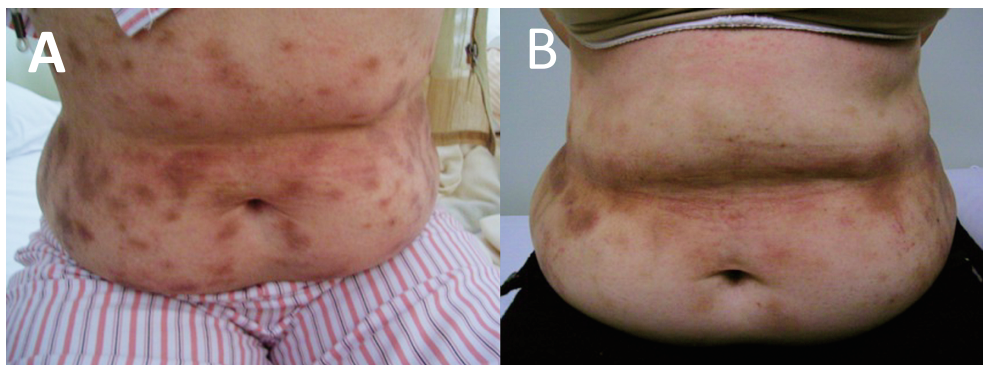


Fig. 1 Eruptions of the patient on the first admission.

(A) Brown circular eruptions were seen in the whole body. (B) The eruptions spontaneously ameliorated within a few months.

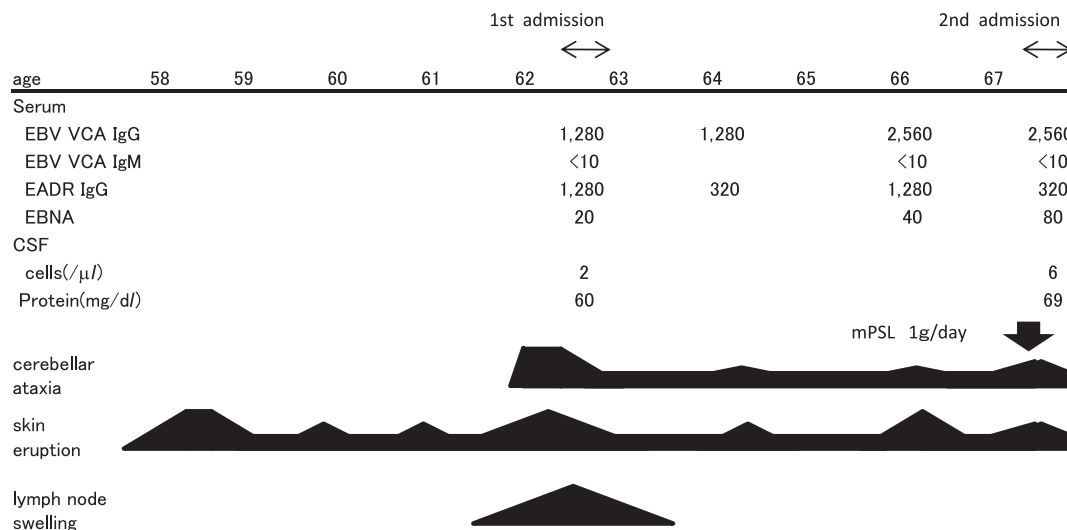


Fig. 2 Clinical course of the patient.

She repeated the deterioration and amelioration of cerebellar ataxia and skin eruption. There seems a correlation between them.

脊髄小脳変性症は否定的と考えられた。甲状腺機能低下にもなう小脳失調症、橋本脳症、抗 glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体関連小脳失調症、膠原病、血管炎などがうたがわれたが、白血球、CRP の上昇、肝機能や腎機能の異常はなく、甲状腺機能は正常で抗 thyroid peroxidase (TPO) 抗体や抗 thyroglobulin (Tg) 抗体も陰性、抗 GAD 抗体、膠原病や血管炎のマーカーはしらべた範囲では陰性であり、これらの疾患は否定的であった。鼠径部や左骨盤壁・総腸骨動脈周囲のリンパ節が腫大しており、転移性悪性腫瘍や悪性リンパ腫の可能性をうたがったが、腫瘍マーカーはしらべた範囲では陰性であり、上部消化管内視鏡検査、Ga シンチグラフィー、婦人科組織診、PET-CT を施行したが悪性腫瘍はみとめなかった。鼠径部よりリンパ節生検をおこなったが、病理組織では反応性のリンパ節腫大であり、悪性細胞をみとめること

はなく、皮膚生検はリンパ球と好酸球の浸潤をとまなう spongiotic dermatitis (海綿状態を呈する炎症性皮膚疾患) との診断であった。抗 Hu, Ri, Yo 抗体も陰性であり傍腫瘍性小脳失調症は否定的であった。血清抗 VCA-IgG 抗体、抗 EADR-IgG 抗体がそれぞれ 1,280 倍、1,280 倍と高値かつ抗 VCA-IgM 抗体が 10 倍未満と上昇なく、血液中および脳脊髄液中の EBV-DNA 量が有意に上昇していたことから、CAEBV と考えられた。脳脊髄液の細胞数は 2/μl (すべて単核球)、糖は 54 mg/dl と正常であったが、蛋白は 60 mg/dl と軽度上昇をみとめ、CAEBV に関連した小脳炎の可能性を考えた。入院後 1 ヶ月程度で、小脳性運動失調による歩行障害は多形紅斑やリンパ節腫大とともに自然軽快し、眼振や軽度の構音障害は残存するものの、介助なしでの歩行も可能となったため、退院して経過観察することとなった (Fig. 2)。

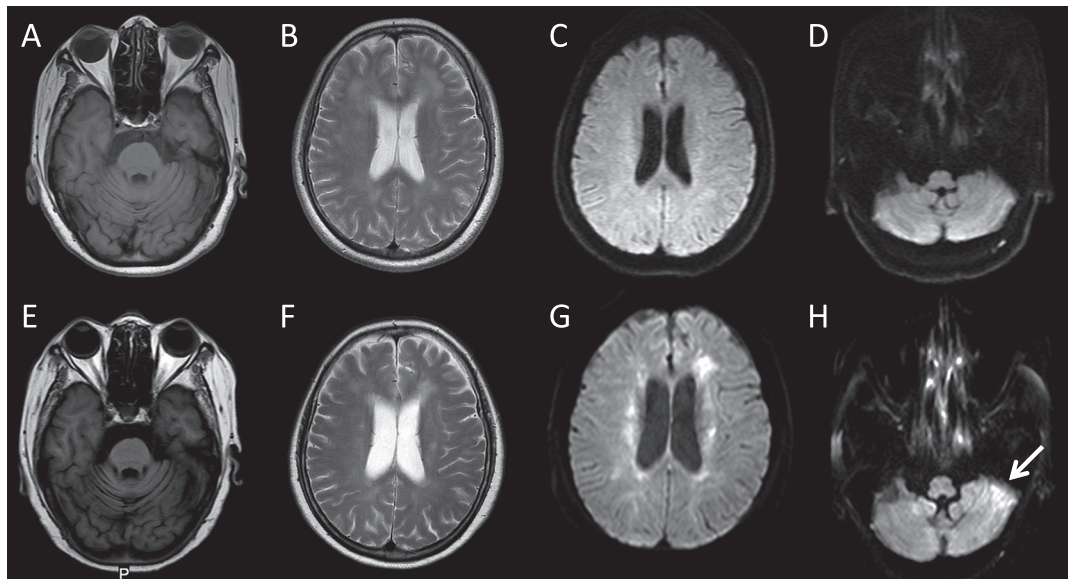


Fig. 3 Comparison of brain MRI images at the first admission (top) and the second admission 5 years later (bottom). (A) T₁-weighted image (T₁WI) (Axial, 3T, TR 2,470 ms, TE 9 ms), (B) T₂-weighted image (T₂WI) (Axial, 3T, TR 4,500 ms, TE 80 ms), (C, D) Diffusion-weighted images (DWI) (Axial, 3T, TR 6,000 ms, TE 63 ms), (E) T₁WI (Axial, 3T, TR 2,398 ms, TE 10 ms), (F) T₂WI (Axial, 3T, TR 3,000 ms, TE 80 ms), (G, H) DWI (Axial, 3T, TR 4,500 ms, TE 83 ms).

Despite no apparent abnormal MRI findings on the first admission, T₁WI on the second admission showed cerebellar atrophy (A and E). In addition, hyperintense lesions in deep white matter (G) and left cerebellar hemisphere (arrow) (H) were newly appeared on the second admission.

その後、歩行障害と多形紅斑は軽度の増悪と寛解をくりかえしていたが、2011年6月（67歳）、失調性の歩行障害が明らかな悪化傾向を示してきたため、MRIを撮影したところ、小脳半球の萎縮がやや進行しており、脳室周囲の深部白質と小脳半球に拡散強調画像（DWI）で淡い高信号域を散見したことから、再精査目的で9月に当科に入院となった。

入院時現症：血圧 133/83 mmHg、脈拍 82/min・整、体温 36.7°C。両手背、大腿に掻痒感をともなわない小指頭大の紅斑をみとめた以外に一般身体所見には異常をみとめなかった。衝動性眼球運動や左右方向注視時の眼振は前回退院時と大差なかったが、やや爆発的で不明瞭な発語をみとめ、小脳性言語障害は明らかに悪化していた。四肢の筋力や腱反射は異常なく、病的反射もみとめなかったが、両手に企図振戦をみとめ、指鼻指試験、膝踵試験、手回内回外試験は両側とも拙劣であり、座位で軽度の動揺をみとめ、酩酊歩行で支持や介助なしには歩行不可能であった。Romberg 徴候は陰性であり、表在覚や深部覚の低下はなかった。

検査所見：血液一般検査は前回入院時と変化なく、明らかな異常をみとめなかった。血清抗 VCA-IgG 抗体と抗 EADR-IgG 抗体がそれぞれ 2,560 倍、320 倍と上昇しており、抗 VCA-IgM 抗体は 10 倍未満、抗 EBNA 抗体は 80 倍と CAEBV に一致した所見であった。脳脊髄液は水様透明、圧は正常、細胞数 6/μl（すべて単核球）、蛋白 69 mg/dl と軽度の増加をみとめ、IgG Index は 0.927 と上昇していた。オリゴクロー

ナルバンドは陰性であり、ミエリン塩基性蛋白の上昇はなかった。脳脊髄液の細菌培養および細胞診には異常をみとめなかった。EBV-DNA 量は血液中で 4.0×10^3 copy/白血球 10^7 個（基準値は 2.0×10^1 copy 未満）と有意な上昇をみとめた。頭部 MRI では小脳萎縮の進行をみとめ、拡散強調画像（DWI）にて両側大脳皮質下に高信号域を散見し、小脳にも高信号域がうたがわれた（Fig. 3）。胸腹部造影 CT では悪性腫瘍やリンパ節腫大をみとめなかった。悪性リンパ腫の可能性について、末梢血表面マーカー、骨髓検査、骨髓液のクロナリティー解析などをおこなったがリンパ球の腫瘍性増殖は証明されなかった。一方、間接蛍光抗体法により患者血清と髄液でラット脳を染色したところ、大脳には明らかな染色部位はなく、小脳のプルキンエ細胞と顆粒層が染色され、自己免疫機序が小脳性運動失調に関与している可能性が示唆された（Fig. 4）。また、皮膚生検では、表皮肥厚とその一部の錯角化、表皮角化細胞のごくわずかな好酸球壊死、基底層の部分的液状変性、真皮浅層の血管周囲への T 細胞優位（CD4>CD8）のリンパ球浸潤をみとめ、pityriasis lichenoides chronic（慢性苔癬状枇糠疹）がうたがわれた。

入院後経過：免疫染色の結果より免疫機序を介した小脳性運動失調をうたがいが、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1g/日×3日間）を施行した。EBV 感染細胞の直接浸潤によって小脳が損傷を受けている可能性や感染細胞のリンパ腫化の可能性に配慮して、ステロイドパルス療法に先行

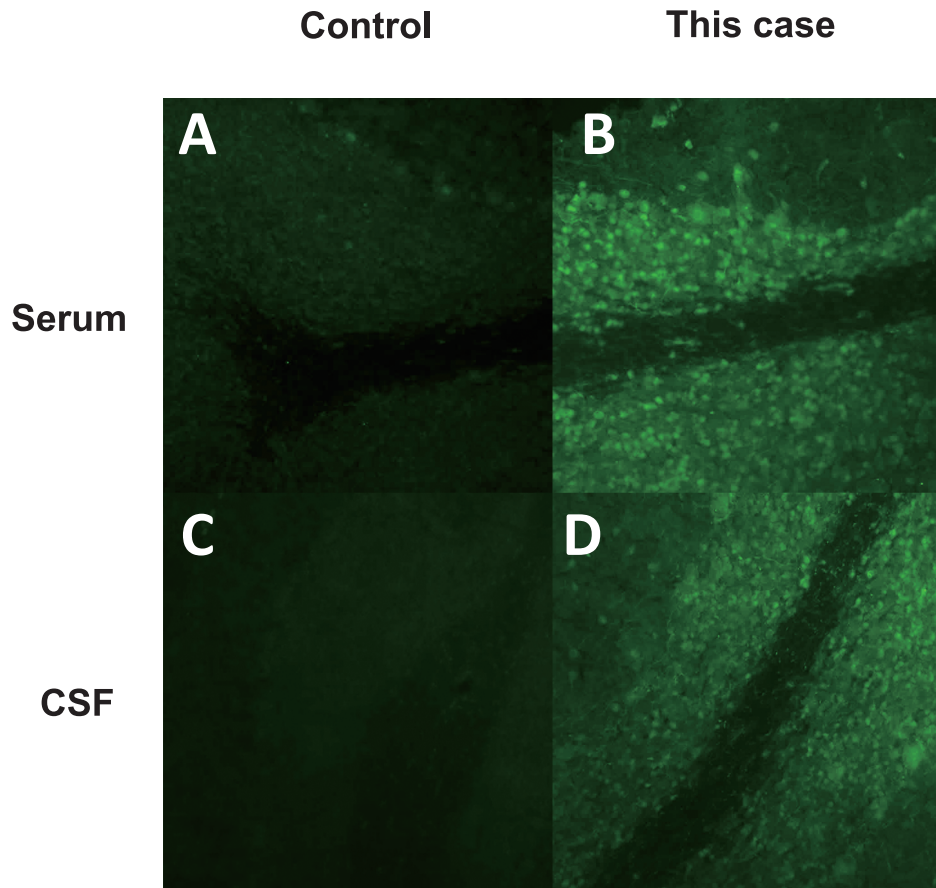


Fig. 4 Immunostaining of the rat cerebellum using serum or cerebrospinal fluid (CSF) (magnification $\times 100$). Female Lewis rats (8 weeks old) were sacrificed and their cerebellums were harvested. Fixed frozen sections (10 μ m) were incubated overnight at 4°C with CSF or serum (1/500 dilution) and FITC-conjugated rabbit anti-human IgG was used as a second antibody. Although serum and CSF from a control with schizophrenia exhibited no apparent immunoreactivity, those from the patient bound to cerebellum. (A, C) control (a patient with schizophrenia).

してガンマグロブリン 5 g/日を 3 日間投与した。これら薬剤の投与直後には明らかな症状の改善をみとめなかったものの、1 ヶ月ほどかけて徐々に歩行障害は改善し、支えなしでの歩行が可能となった。また、両手背、大腿の小指頭大の紅斑については、小脳性運動失調の改善とともに軽快した。

考 察

本症例は、発熱や肝脾腫といった伝染性単核球症の典型的な症状を欠いていたものの、多彩な皮疹やリンパ節腫大などの症状をくりかえす臨床経過と検査所見より CAEBV がうたがわれた。EBV 感染細胞の同定にはいたらなかったが、Okano⁵⁾ が提唱した CAEBV の診断指針から考えても、CAEBV の疾患概念に矛盾しないものと考えられ、脳脊髄液 PCR にて EBV が陽性で、リンパ節腫大や多形紅斑と出現時期を同じくして小脳性運動失調を呈し、共に改善したことから CAEBV の小脳性運動失調に対する関与がうたがわれた。

さらに初回入院から 5 年後に多形紅斑と共に小脳性運動失調が再増悪し、ステロイドパルス療法後にいずれの症状も改善したことから、多形紅斑と CAEBV との関連もうたがわれた。CAEBV でしばしばみられる蚊刺過敏症⁶⁾ や種痘様水疱症⁷⁾ を本症例ではみとめなかったが、皮膚生検では T 細胞優位のリンパ球浸潤をみとめており、何らかの免疫学的異常が示唆された。現時点で本症例における EBV と多形紅斑の関係は不明であるが、小脳性運動失調と一元的に説明しうる可能性があるため、今後は当院皮膚科でも慎重に経過観察していく方針である。

EBV 感染にともない中枢神経炎症疾患を発症することは以前から知られており、これまでに、脳炎²⁾、脳幹脳炎、脳症、髄膜炎²⁾、脊髄炎²⁾、多発性硬化症 (MS)^{8)~10)} や急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)¹¹⁾¹²⁾ のような脱髄性疾患、急性小脳炎^{13)~16)}、リンパ増殖性疾患³⁾¹⁷⁾¹⁸⁾ などの報告がある。これらの病態としては、MS や ADEM などの自己免疫機序によるものとリンパ増殖性疾患に代表される直接浸潤によるも

のとに大別される。

EBV 初感染後に免疫学的な機序を介した急性小脳炎を発症することが知られており、急性小脳炎患者においては血清がラットの小脳に結合することが免疫染色法とウエスタンブロット法をもちいて示され¹³⁾、さらに triose phosphate isomerase が抗原として同定されている¹⁴⁾。本症例においても髄液 IgG Index の上昇をみとめたことから、小脳への免疫学的な機序が関与している可能性を考え、血清および髄液をもちいてラット小脳を間接蛍光抗体法で染色したところ、プルキンエ細胞と顆粒層が染色された。初感染ではなく CAEBV で、成人例であり、さらに小脳性運動失調が多形紅斑と共に再発と寛解をくりかえしている点がこととなるが、急性小脳炎と共通の病態が存在する可能性が推察される。実際、本例ではステロイドパルス療法後に多形紅斑と小脳性運動失調は改善傾向を示しており、免疫学的な機序が本例のくりかえす小脳性運動失調と多形紅斑に重要な役割を果たしていたと推定され、何らかの要因で変動する EBV 感染細胞の活動性が症状の程度と相関したものと考えられたが、本症例では抗原の同定はできておらず、小脳を障害する機序の詳細は不明である。

一方、本症例は脳脊髄液中の EBV DNA が陽性であったことから、EBV の直接浸潤により小脳性運動失調をきたした可能性も考えられた。実際 CAEBV において EBV の直接浸潤により中枢神経障害をきたした症例報告が散見される³⁾¹⁷⁾。これらの報告では大脳、脳幹、小脳などの中枢神経系に MRI の T₂ 強調画像にて多発する高信号域をみとめており、剖検にて病変部位に EBV 感染細胞浸潤が確認されている。ただこれらは血球貪食症候群をともなっており、最終的に死亡の転帰をとっており、本例のように長期にわたって小脳症状のみで経過する軽症例とはことなる。したがって、直接浸潤が本症例の小脳性運動失調の原因となった可能性は低いと考えられた。

EBV に関連する神経障害は多彩であるが、本例のように年余にわたって多形紅斑と共に小脳性運動失調の増悪と寛解をくりかえす症例の報告はなく、貴重な症例と考えられた。今後、同様の症例を蓄積していくことが重要である。

※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

- Kimura H, Morishima T, Kanegane H, et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 2003;187:527-533.
- Fujimoto H, Asaoka K, Imaizumi T, et al. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. *Inter Med* 2003;42:33-40.
- Kobayashi Z, Tsuchiya K, Takahashi M, et al. An autopsy of chronic active Epstein-Barr virus infection (CAEBV): Distribution of central nervous system (CNS) lesions. *J Neurol* 2008;275:170-177.
- Cohen JL, Jaffe ES, Dale JK, et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. *Blood* 2011;117:5835-5849.
- Okano M, Kawa K, Kimura H, et al. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol* 2005;80:64-69.
- Wada T, Yokoyama T, Nakagawa H, et al. Flow cytometric analysis of skin blister fluid induced by mosquito bites in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Int J Hematol* 2009;90:611-615.
- Katagiri Y, Mitsuhashi Y, Kondo S, et al. Hydroa vacciniforme-like eruptions in a patient with chronic active EB virus infection. *J Dermatol* 2003;30:400-404.
- Ascherio A, Munger KL. Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis: a review. *J Neuroimmune Pharmacol* 2010;5:271-277.
- Pender MP, Greer JM. Immunology of multiple sclerosis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007;7:285-292.
- Lassmann H, Niedobitek G, Aloisi F, et al. Epstein-Barr virus in the multiple sclerosis brain: a controversial issue—report on a focused workshop held in the Centre for Brain Research of the Medical University of Vienna, Austria. *Brain* 2011;134:2772-2786.
- Nicholas AP, Gupta KB, McInnis C, et al. Evidence for Epstein-Barr virus autoantibodies against human brain in demyelinating encephalitis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2002;28:498-501.
- 上田麻紀, 立石貴久, 重藤寛史ら. 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って急性散在性脳脊髄炎を発症した 1 例. *臨床神経* 2010;50:461-466.
- Ito H, Sayama S, Irie S, et al. Antineuronal antibodies in acute cerebellar ataxia following Epstein-Barr virus infection. *Neurology* 1994;44:1506-1507.
- Uchibori A, Sakuta M, Kusunoki S, et al. Autoantibodies in postinfectious acute cerebellar ataxia. *Neurology* 2005;65:1114-1116.
- Hirai T, Kanegane H, Ito Y, et al. Case of acute cerebellar ataxia associated with primary Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Int* 2010;52:e178-180.
- Adam C, Diadori P, Schoenroth L, et al. Autoantibodies in childhood post-varicella acute cerebellar ataxia. *Can J Neurol Sci* 2000;27:316-320.
- Yamashita S, Murakami C, Izumi Y, et al. Severe chronic active Epstein-Barr virus infection accompanied by virus-associated hemophagocytic syndrome, cerebellar ataxia and encephalitis. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998;52:449-452.
- 野田佳克, 大塚喜久, 安井直子ら. 脳炎様の画像所見を呈した加齢性 Epstein-Barr Virus 関連 B 細胞リンパ増殖性異常症の 1 例. *臨床神経* 2011;51:207-210.

Abstract

A case of chronic active Epstein-Barr virus infection associated with recurrent cerebellar ataxia and skin eruptions

Katsuya Araki, M.D.¹⁾, Tatsusada Okuno, M.D., Ph.D.¹⁾, Josephe Archie Honorat, M.D.¹⁾,
Makoto Kinoshita, M.D., Ph.D.¹⁾, Masanori P. Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾, Masao Mizuki, M.D., Ph.D.²⁾,
Kazuo Kitagawa, M.D., Ph.D.¹⁾ and Hideki Mochizuki, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Osaka University Hospital

²⁾Department of Hematology and Oncology, Osaka University Hospital

A 62-year-old woman presented with subacute cerebellar ataxia, lymph node swelling and skin eruption. Laboratory tests revealed elevated titers of anti-VCA-IgG antibody and anti-EADR-IgG antibody, with Epstein-Barr virus (EBV) DNA detected from the blood and CSF by PCR. Since these data were highlighted with the diagnosis of chronic active EBV infection (CAEBV) and her ataxia improved concomitantly with the remission of other infectious mononucleosis-like symptoms, we supposed her ataxia is associated with CAEBV. Five years later, at the age of 67, her ataxia relapsed concurrently with skin eruptions, whereas MRI demonstrated progression of cerebellar atrophy. After high-dose intravenous methylprednisolone treatment, the clinical symptoms resolved. Initial infection of EBV in childhood often causes autoimmune acute cerebellitis but cerebellar ataxia has rarely been described in CAEBV. Furthermore, immunohistochemical analysis revealed a reactivity of the patient's serum and CSF on rat cerebellum, suggesting an autoimmune pathomechanism for the ataxia.

(Clin Neurol 2013;53:119-124)

Key words: Epstein-Barr virus (EBV), chronic active EBV infection (CAEBV), cerebellar ataxia
