

症例報告

臍帯血移植後に脊髄障害で再発した 慢性活動性 Epstein-Barr ウィルス感染症の 1 例

渡邊 将平^{1)*} 岡田 昌也²⁾ 徳川多津子²⁾
 澤田 暁宏²⁾ 小川 啓恭²⁾ 芳川 浩男¹⁾

要旨：症例は 38 歳男性である。34 歳時慢性活動性 Epstein-Barr ウィルス感染症 (chronic active EBV infection; CAEBV) と診断され、37 歳時に臍帯血移植を施行された。移植 6 ヶ月後から頸部痛、左上肢筋力低下、両手感覚障害を自覚し脊髄 MRI にて造影効果をともなう髄内病変をみとめた。血液・髄液 EBV-DNA 陽性と末梢血 CD19 陽性細胞増加から移植後 EBV 関連リンパ増殖症をうたがい、治療するも明らかな効果はなかった。その後髄液細胞キメリズム解析にてレシピエント由来細胞増加が判明し、CAEBV の中枢神経系再発と診断、髄注化学療法により神経症状、画像所見は改善した。CAEBV の中枢神経系での再発診断に髄液細胞キメリズム解析が有用であった。

(臨床神経 2014;54:809-813)

Key words：Epstein-Barr ウィルス (EBV)、慢性活動性 Epstein-Barr ウィルス感染症、臍帯血移植、脊髄障害、髄液キメリズム解析

はじめに

慢性活動性 Epstein-Barr ウィルス感染症 (chronic active EBV infection; CAEBV) は、EB ウィルスが T 細胞や NK 細胞に持続感染するリンパ増殖性疾患であり、その多くは明らかな免疫異常をもたない若年者に発症する。主な症状は持続性あるいは再発性の発熱、肝脾腫、リンパ節腫脹だが、中枢神経病変の頻度も 8.5%¹⁾ と決してまれではない。また、CAEBV は適切に治療しなければ致命的経過をたどり、現状では骨髄移植、末梢血幹細胞移植、臍帯血移植などの同種造血幹細胞移植が唯一の根治的治療法である²⁾。

今回われわれは臍帯血移植後に脊髄障害で再発し、髄液キメリズム解析が診断に有用であった CAEBV の症例を経験したので報告する。

症 例

症例：38 歳、男性

主訴：頸部痛、左上肢筋力低下、両手しびれ

既往歴：37 歳 腰椎圧迫骨折。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2006 年 (33 歳時)、検診にて肝機能異常を指摘され、2008 年 (35 歳時)、間欠的発熱、全身倦怠感、肝機能異

常に当院リウマチ膠原病科を受診し、慢性活動性 EB ウィルス感染症 (CAEBV) と診断された。以後 A 病院にて無治療経過観察されていたが、2011 年 1 月から血小板減少、発熱がみられ、同年 6 月に B 病院紹介入院後、感染細胞は CD4+T 細胞と判明した。同年 6 月から 7 月に化学療法施行後、肝機能上昇など EB ウィルス活性化を示唆する所見がみられ、造血幹細胞移植の方針となった。血縁者をふくめ骨髄ドナー適合者がみつからなかったため、臍帯血移植の方針となった。9 月に臍帯血移植を施行され、移植後 20 日目に生着確認された。以後当院血液内科へ通院していた。2012 年 5 月下旬 (第 1 病日) より頸部痛が出現。第 4 病日から左手のしびれを自覚し、その後右手のしびれ、左上肢の筋力低下を自覚するようになったため、第 8 病日に当院整形外科受診。脊髄 MRI 上髄内病変をみとめたため、第 15 病日に当科入院となった。

入院時現症：身長 177 cm、体重 56 kg、血圧 110/70 mmHg、脈拍 68/分・整、体温 37.0°C。一般身体所見では体表リンパ節腫脹はなく、その他も特記すべき異常なし。神経学的所見では意識清明、脳神経系は異常所見なし、運動系としては左上肢に MMT2~4 レベル、左下肢に MMT4 レベルの筋力低下をみとめた。感覚系は右上下肢の温痛覚低下、両手首以遠の錯覚をみとめたが、位置覚や振動覚には異常みとめなかった。腱反射は両上肢では減弱し、両側膝蓋腱、アキレス腱では充進していたが、病的反射はみとめなかった。運動失調は

*Corresponding author: 兵庫医科大学内科学神経・脳卒中科 [〒 663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1]

¹⁾ 兵庫医科大学内科学神経・脳卒中科

²⁾ 兵庫医科大学内科学血液内科

(受付日：2013 年 12 月 27 日)

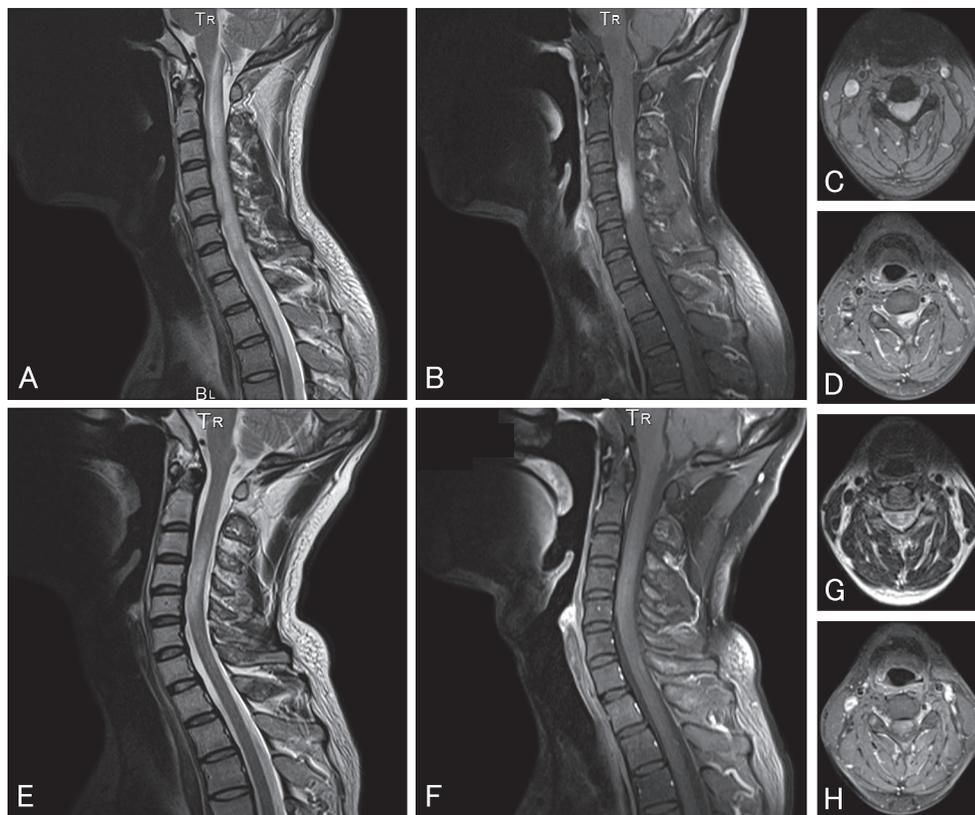


Fig. 1 Sequential changes in the spine MRI findings.

A: T₂ weighted (sagittal, 1.5 T; TR 3,500 ms, TE 98 ms, FA 170°) on Day 11. B: T₁ weighted with gadolinium enhancement (sagittal, 1.5 T; TR 760 ms, TE 12 ms, FA 170°) on Day 11. C: T₂ weighted (axial at C4 spinal level, 1.5 T; TR 500 ms, TE 24 ms, FA 30°) on Day 11. D: T₁ weighted with gadolinium enhancement (axial at C4 spinal level, 1.5 T; TR 649 ms, TE 11 ms, FA 170°) on Day 11. E: T₂ weighted (sagittal, 1.5 T; TR 3,500 ms, TE 97 ms, FA 170°) on Day 88. F: T₁ weighted with gadolinium enhancement (sagittal, 1.5 T; TR 750 ms, TE 11 ms, FA 170°) on Day 88. G: T₂ weighted (axial at C4 spinal level, 1.5 T; TR 4,000 ms, TE 94 ms, FA 170°) on Day 88. H: T₁ weighted with gadolinium enhancement (axial at C4 spinal level, 1.5 T; TR 649 ms, TE 11 ms, FA 170°) on Day 88. On day 11 after the onset of neurological symptoms (before admission), T₂ weighted images showed an intramedullary hyperintense lesion with swelling from obex to Th3 spinal level (A, C). The intramedullary lesion was enhanced by left-sided predominance at C3 to C5 spinal level (B, D). Following 4 courses of intrathecal chemotherapy, the intramedullary high intensity lesion on T₂ weighted images significantly shrunk (E, G), and the gadolinium-enhanced lesion was also decreased (F, H) on day 88.

なく、起立・歩行は正常、膀胱直腸障害はなく、髄膜刺激徴候もみとめなかった。

検査所見：血液検査ではWBC 8,090/ μ l (異型リンパ球 1.5%)、Hb 12.0 g/dl、Plt 17.2×10^4 / μ l、血沈 28 mm/h、肝および腎機能正常範囲、CRP 0.2 mg/dl、LDH 122 U/l、sIL-2R 407 U/ml、抗核抗体 40 倍未満、抗 SS-A および抗 SS-B 抗体陰性、ACE 正常範囲内であった。感染症検査では梅毒血清反応、ATLA、HIV 抗体はすべて陰性、単純ヘルペスウイルス、帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス IgG、IgM は異常なかった。EBV 抗体価は抗 VCAIgG 抗体 320 倍、抗 VCAIgM 抗体 10 倍、抗 EBNA 抗体 10 倍未満であり、EBV DNA-PCR は白血球 10^6 あたり 2,500 copy (正常 20 copy 未満) と高値を呈した。髄液検査は細胞数 50/ μ l (単核球 100%)、糖 45 mg/dl、蛋白 353 mg/dl、IgG 80.4 mg/dl、EBV DNA-PCR 定性は陽性、細胞診は class II

であった。また、血液および髄液の HHV-6 DNA-PCR 定性は陰性だった。上肢体性感覚誘発電位検査では Erb での潜時は両側正常範囲内であり、N13 は軽度延長 (右手刺激 14.3 ms/左手刺激 14.1 ms: 施設正常値 12.3 ± 0.8 ms) をみとめたが、中枢伝導時間は正常範囲内であり、波形再現性も良好であった。入院前に施行された脊髄 MRI では延髄門部から Th3 レベルにかけて脊髄腫大をみとめ、T₂ 強調画像で脊髄内に高信号をみとめた (Fig. 1A, C)。また、同病変のうち C3 から C5 レベルにかけての脊髄内に左側優位にガドリニウム造影効果のみとめた (Fig. 1B, D)。

臨床経過 (Fig. 2)：入院後も左上肢筋力低下が進行したため、第 17 病日からステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1,000 mg/day) を 3 日間施行した。ステロイドパルス施行直後から左上肢筋力低下や両上肢感覚障害に改善をみとめ

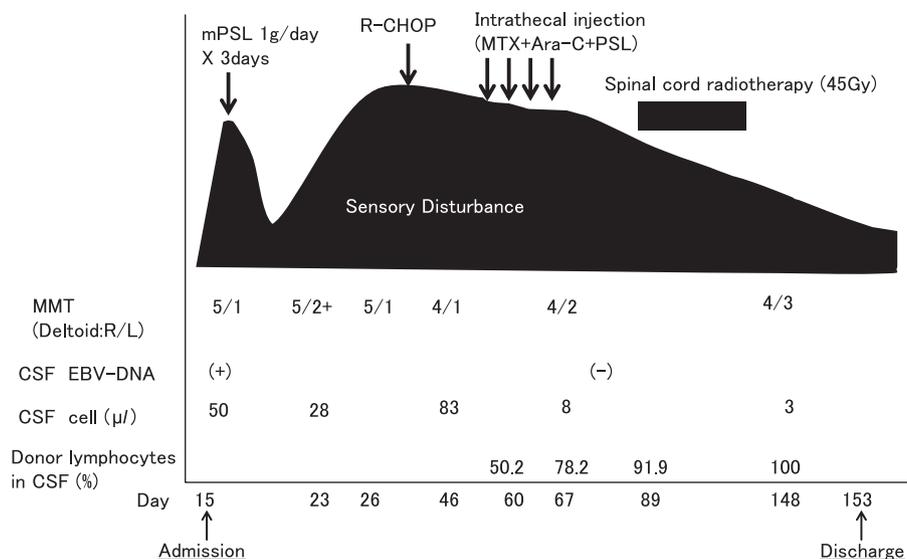


Fig. 2 Clinical course.

The rate of donor lymphocytes in CSF was examined by quantitative chimerism analysis, using the short tandem repeat-polymerase chain reaction (STR-PCR) method. The rate of donor lymphocytes in CSF increased to 100% (donor complete chimerism) from 50.2% after performing intrathecal chemotherapy and spinal cord radiotherapy. Ara-C: cytarabine, mPSL: methylprednisolone, MTX: methotrexate, PSL: prednisolone, R-CHOP: rituximab + cyclophosphamide + doxorubicine + vincristine + prednisolone.

たが、第 20 病日より筋力低下や感覚障害は再増悪した。入院後の血液検査（ステロイドパルス施行後）にて末梢血中の CD19 陽性細胞の増加が判明し、入院時の血液および髄液 EBV DNA-PCR の結果とあわせて、移植後 EB ウイルス関連リンパ増殖症（post-transplant EB virus associated lymphoproliferative disorder; PT EBV-LPD）が当初考えられた。第 26 病日から PT EBV-LPD に対する治療として、R-CHOP [rituximab: 375 mg/m², cyclophosphamide (CPA): 750 mg/m², doxorubicin (DOX): 50 mg/m², vincristine (VCR): 1.4 mg/m², prednisolone (PSL): 400 mg/body] 療法 1 クールを施行したが、神経症状に有意な改善はみられず、右上肢にも MMT4 レベルの筋力低下が出現した。その後、髄液のリンパ球表面マーカーを検査したところ、CD3 陽性細胞が 92.1%、CD19 陽性細胞は 0% と髄液中は T 細胞優位であることが判明した。さらに、short tandem repeat-polymerase chain reaction (STR-PCR) 法をもちいたキメリズム解析では末梢血はドナー由来細胞：100% と完全キメリズムであったのに対して、髄液はドナー由来細胞：50.2%、レシピエント由来細胞：49.8% と混合キメリズムの状態であった。以上の結果から、本症例は CAEBV の中枢神経系での再発であるとの結論にいたった。第 46 病日から髄注化学療法 [methotrexate (MTX) 15 mg/day, cytarabine (Ara-C) 10 mg/day, PSL 20 mg/day] を週 1 回、計 4 回施行した。髄注化学療法施行後から上下肢筋力低下や感覚障害は徐々に改善し、脊髄 MRI 上も髄内病変の縮小をみとめた (Fig. 1E~H)。第 99 病日からは頸部放射線治療 (45 Gy) も追加したところ、第 148 病日の髄液キメリズム解析ではドナー由来細胞：100%

の完全キメリズムとなった。

考 察

本症例は CAEBV に対する臍帯血移植後、約 8 ヶ月で脊髄障害をきたした。入院時に血中 EBV-DNA 定量が高値、髄液 EBV-DNA 定性も陽性であり、また末梢血中の CD19 陽性細胞 (B リンパ球) が高比率であった点から、当初は PT EBV-LPD がうたがわれたが R-CHOP 療法は有効ではなく、その後に判明した髄液中の CD3 陽性細胞 (T リンパ球) が高比率であった点や髄液キメリズム解析にて混合キメリズム状態であった点から、最終的には CAEBV の中枢神経系での再発と診断した。

本症例において入院時みられた神経学的異常所見は、左上肢筋力低下、右上下肢温痛覚低下、両手首以遠の錯感覚、上肢腱反射減弱、下肢腱反射亢進である。これらの症状のうち、左上下肢筋力低下、右上下肢温痛覚低下、腱反射異常については、MRI 上頸髄内 (C3~C5) 左側優位に造影効果をもつ、頸胸髄にわたる脊髄病変による外側脊髄視床路や皮質脊髄路の障害と考えられる。両手首以遠の錯感覚については末梢神経障害合併の可能性も考えられたが、髄注化学療法や頸部放射線治療後に他の神経症状とともに改善傾向を示している点から脊髄由来の症状と考えた。Voskuhl らは、頸椎症の脊髄圧排によって両上肢遠位部感覚障害 (手袋状) をきたした 11 例を報告している³⁾。このうち 9 例は頸椎症手術による脊髄への圧排解除によって感覚障害は改善しており、その機序として脊髄中心動脈系と周辺動脈系との分水嶺域に位置す

る, 上肢からの神経線維への血流障害や静脈系の鬱滞が考察されている³⁾が, 詳細は明らかではない. 本症例においても当初著明な脊髄腫大がみられ, 頸椎症における脊髄圧排と同様の機序が働いた可能性もある.

PT EBV-LPD は CAEBV と同様に EBV 関連リンパ増殖性疾患の範疇に入る疾患である. 臨床症状 (発熱, 肝脾腫, リンパ節腫大など) や末梢血 EBV-DNA の増加など, PT EBV-LPD と CAEBV には共通点もある一方, CAEBV の増殖細胞が主に T 細胞や NK 細胞であるのに対して, PT EBV-LPD では主に B 細胞であることや CAEBV に対しては造血幹細胞移植や化学療法が治療法として選択されるのに対して, PT EBV-LPD に対しては免疫抑制剤の減量やリツキシマブ投与が選択される点はことなる. 本症例において当初 PT EBV-LPD をうたがった根拠として末梢血中の CD19 陽性細胞が高比率であった点が挙げられるが, 入院当初のステロイドパルス施行直後の測定結果であった影響が考えられる. メチルプレドニゾロン治療は CD19 発現を増加させる作用があり⁴⁾, 検査結果の解釈に注意を要すべきであったことは反省点である.

CAEBV の中枢神経病変としては, 脳炎⁵⁾, 再発性髄膜炎⁵⁾, 急性散在性脳脊髄炎⁶⁾, 小脳性運動失調^{7,8)}, 脊髄症^{9,10)}などが知られている. CAEBV における脊髄病変については, EBV に感染した小型リンパ球の広範な浸潤が剖検で確認された報告がある¹⁰⁾. 本症例も髄液内に高比率にレシピエント由来細胞がみられたことに加え, 髄注化学療法後に臨床症状の改善や MRI 上病変の縮小をみとめており, EBV 感染 T 細胞が直接脊髄に浸潤していた機序が考えられる.

本症例における確定診断および治療効果の判定には STR-PCR 法による髄液キメリズム解析が有用であった. STR-PCR 法は DNA 上のある場所の塩基配列にみとめられる 2~5 塩基程度の長さの同じ塩基配列 (short tandem repeat; STR) がくりかえし現れる現象を利用した解析法である. この STR は遺伝子として機能していないイントロン部分に多く現れるが, そのくりかえし数が個人によってことなることを利用して, ドナーとレシピエント由来の血液細胞の識別をおこなうことができる¹¹⁾. 本症例においては末梢血ではドナー由来細胞が 100%であったにもかかわらず, 髄液では混合キメリズム状態であった. この原因として, 中枢神経系は免疫学的聖域とされ, 造血幹細胞移植後もドナー由来のリンパ球が移行しにくく, 同種免疫反応による殺腫瘍細胞効果が低い¹²⁾ことが考えられる. それゆえ, 本症例の脊髄病変に対する治療法も造血幹細胞再移植ではなく, 髄注化学療法と放射線照射を選択することとなった.

CAEBV に対する現在唯一の根治的治療法は造血幹細胞移植であり²⁾, 近年臍帯血移植の成功例も報告されている^{13)~15)}. CAEBV における造血幹細胞移植では生着が確認できたとしても, 中枢神経病変による再発には注意する必要がある, 中枢神経病変をみとめたばあいには髄液キメリズム解析が必須であると考えられた.

本報告の要旨は, 第 98 回日本神経学会近畿地方会で発表し, 会長推薦演題に選ばれた.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれもありません.

文 献

- 1) Kimura H, Morishima T, Kanegane H, et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 2003;187:527-533.
- 2) 今留謙一. 【知っておきたい最新の免疫不全症分類—診断から治療まで】病態 EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患. *小児診療* 2013;76:459-466.
- 3) Voskuhl RR, Hinton RC. Sensory impairment in the hands secondary to spondylotic compression of the cervical spinal cord. *Arch Neurol* 1990;47:309-311.
- 4) Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:425-432.
- 5) Fujimoto H, Asaoka K, Imaizumi T, et al. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. *Inter Med* 2003;42:33-40.
- 6) Shoji H, Kusuhara T, Honda Y, et al. Relapsing acute disseminated encephalomyelitis associated with chronic Epstein-Barr virus infection: MRI findings. *Neuroradiology* 1992;34:340-342.
- 7) 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.
- 8) 荒木克哉, 奥野龍禎, Josephe Archie Honorat ら. 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. *臨床神経* 2013;53:119-124.
- 9) Kobayashi Z, Tsuchiya K, Takahashi M, et al. An autopsy case of chronic active Epstein-Barr virus infection (CAEBV): distribution of central nervous system (CNS) lesions. *J Neurol Sci* 2008;275:170-177.
- 10) Tokuhira M, Iizuka A, Watanabe R, et al. Severe degenerative change organs mediated by chronic active Epstein-Barr virus infection with infected T-cell expansion. *Int J Hematol* 2008;87:520-526.
- 11) 中内祐介, 高橋 聡. 【造血幹細胞移植と臨床検査】造血幹細胞移植に必要な検査 移植後の検査 生着確認 キメリズム解析. *Med Technol* 2012;40:854-859.
- 12) Goldberg SL, Mangan KF, Klumpp TR, et al. Lack of a graft-versus-leukemia effect in an immunologically privileged sanctuary site. *Bone Marrow Transplant* 1994;14:180-181.
- 13) Ishimura M, Ohga S, Nomura A, et al. Successful umbilical cord blood transplantation for severe chronic active Epstein-Barr virus infection after the double failure of hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2005;80:207-212.
- 14) Iguchi A, Kobayashi R, Sato TZ, et al. Successful report of reduced-intensity stem cell transplantation from unrelated umbilical cord blood in a girl with chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:254-256.
- 15) Nakagawa M, Hashino S, Takahata M, et al. Successful reduced-intensity stem cell transplantation with cord blood for a poor-prognosis adult with refractory chronic active Epstein-Barr virus infection. *Int J Hematol* 2007;85:443-445.

Abstract**Recurrence of chronic active Epstein-Barr virus infection presenting with myelopathy after umbilical cord blood transplantation**

Shohei Watanabe, M.D.¹⁾, Masaya Okada, M.D.²⁾, Tazuko Tokugawa, M.D.²⁾,
Akihiro Sawada, M.D.²⁾, Hiroyasu Ogawa, M.D.²⁾ and Hiroo Yoshikawa, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Division of Neurology, Hyogo College of Medicine

²⁾Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Hyogo College of Medicine

A 38-year-old man was admitted to our hospital with neck pain, dysesthesia of both hands, and weakness of the left upper limb. He had been diagnosed with a chronic active Epstein-Barr virus infection (CAEBV) at the age of 34 and had undergone umbilical cord blood transplantation at the age of 37. MRI of the spinal cord revealed an intramedullary hyperintense lesion on T₂-weighted images with gadolinium enhancement. Because his laboratory tests revealed proliferation of CD19⁺ lymphocytes in the peripheral blood, and EBV DNA was detected in both peripheral blood and CSF, he was diagnosed as having post-transplant EBV associated lymphoproliferative disease. However, chemotherapy did not alleviate his symptoms. At a later time, quantitative chimerism analysis of his CSF showed a higher proportion of lymphocytes that had originated from the recipient. Finally, he was diagnosed as having a recurrence of CAEBV in the central nervous system, and his symptoms were restored by intrathecal chemotherapy (methotrexate, cytosine arabinoside, and prednisolone). Quantitative chimerism analysis of CSF was useful for diagnosing the recurrence of CAEBV in the central nervous system.

(Clin Neurol 2014;54:809-813)

Key words: Epstein-Barr virus (EBV), chronic active EBV infection (CAEBV), umbilical cord blood transplantation, myelopathy, quantitative chimerism analysis of CSF
