

## 症例報告

## 両側中小脳脚に主病変をもち、 JC virus granule cell neuronopathy の合併が示唆された 進行性多巣性白質脳症の 1 例. 診断確定上再三の髄液検査の重要性

伊藤 大輔<sup>1)2)</sup>\* 安井 敬三<sup>1)</sup> 長谷川康博<sup>1)</sup>  
中道 一生<sup>3)</sup> 勝野 雅央<sup>2)</sup> 高橋 昭<sup>1)</sup>

要旨：症例は 65 歳の女性である。再発性の小リンパ球性リンパ腫に対し、半年間 rituximab 等が投与され、めまいと小脳性運動失調が発症した。頭部 MRI で両側中小脳脚病変を認め、進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy; PML) を疑い、髄液中 JC virus (JCV)-DNA PCR 検査を数回施行し、4 回目に初めて JCV-DNA が検出され、診断が確定した。小脳萎縮を認め、granule cell neuronopathy の合併が示唆された。Mirtazapine と mefloquine の併用治療により長期生存が得られた。PML では両側中小脳脚の病変で発症する例がある。また、病初期には髄液検査で JCV-DNA が陰性のことがあり、繰り返し検査する必要がある。

(臨床神経 2016;56:481-485)

Key words：進行性多巣性白質脳症, 中小脳脚, 小脳萎縮, JC ウイルス, granule cell neuronopathy

## はじめに

## 症 例

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy; PML) は主に免疫不全状態にある患者に発症し、進行性で致死的な JC ウイルス (JC virus; JCV) の中枢神経感染症である。典型的な PML は、脳室周囲白質、皮質下白質などの大脳白質に病変が好発する。診断には脳脊髄液中の JCV のゲノム DNA を標的とした JCV-DNA PCR 検査 (感度約 80%, 特異度約 99%<sup>1)</sup>) が有用である。本邦の「進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン 2013」では、PML の診断において、髄液検査を再検しても JCV-DNA が陰性の場合に脳生検を考慮するとし、髄液検査を重要なものと位置づけている<sup>2)</sup>。われわれは、両側中小脳脚病変で発症し、診断確定までに半年以上、繰り返し 4 回の髄液検査を要した PML の 1 例を経験した。頭部 MRI では進行性の小脳皮質の萎縮を認め、JCV が小脳の内顆粒細胞層に感染して発症する JCV granule cell neuronopathy (GCN) の合併を考えた。本症における両側小脳脚病変の病態、早期診断などについて報告する。

症例：65 歳女性

主訴：めまい、歩行時のふらつき、呂律が回らない、右手の震え

既往歴：小リンパ球性リンパ腫 (51 歳時)、帯状疱疹 (64 歳時)。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2012 年 3 月 (64 歳時) に小リンパ球性リンパ腫が再発し、rituximab と fludarabine を含む化学療法が 8 サイクル施行された。4 サイクル以降は rituximab の単独投与で、最終投与は同年 7 月であった。同年 9 月に PET-CT が施行され、完全寛解が確認されたが、その頃から回転性めまいと歩行時に右側に偏倚するようになった。当院血液内科にて頭部 MRI 上異常所見は指摘されなかった。同年 11 月に呂律がまわらなくなり、物を持った右手が震えるようになった。また歩行時のふらつきが徐々に悪化し、自立歩行が困難となったため、当院神経内科に入院した。

入院時現症：身長 156 cm, 体重 41 kg, 体温 36.2°C, 血圧 95/62 mmHg, 脈拍 65 回/分, 呼吸数 12 回/分。一般身体所見に特記所見を認めなかった。意識は清明で、改訂長谷川式

\*Corresponding author: 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学 [〒 466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65]

<sup>1)</sup> 名古屋第二赤十字病院神経内科

<sup>2)</sup> 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

<sup>3)</sup> 国立感染症研究所ウイルス第一部

(Received January 29, 2016; Accepted June 2, 2016; Published online in J-STAGE on June 30, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000873

簡易認知機能スケールは 26/30 点であった。不明瞭発語を認めしたが、その他の脳神経に異常はみられなかった。四肢の筋緊張の異常、筋萎縮、筋力低下を認めなかった。開脚立位で動揺を認め、独歩は不能であった。鼻指鼻試験で右優位の測定過大と企図振戦を両側で認め、踵膝試験においても右優位の測定過大を両側で認めた。反射、感覚、自律神経系には異常所見がなかった。

入院時検査所見：一般血液検査は、白血球数  $2,600/\mu\text{l}$ 、Hb  $12.5 \text{ g/dl}$ 、血小板数  $11.8 \times 10^4/\mu\text{l}$  であった。フローサイトメトリーでは、CD4 陽性リンパ球数が  $180/\mu\text{l}$  と低値で、CD20 陽性リンパ球は  $0/\mu\text{l}$  であった。一般生化学的検査には異常はなく、可溶性 IL-2 レセプター  $453 \text{ U/ml}$  であった。IgG  $684 \text{ mg/dl}$ 、IgA  $37 \text{ mg/dl}$ 、IgM  $21 \text{ mg/dl}$  と低値を示した。HBV 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体、HTLV1 抗体、トキソプラズマ抗体、サイトメガロウイルス抗原、 $\beta$ -D グルカンは陰性であった。髄液検査では、初圧は  $100 \text{ mmH}_2\text{O}$  で無色透明、細胞数  $1/\mu\text{l}$  未満、蛋白  $31 \text{ mg/dl}$ 、糖  $62 \text{ mg/dl}$  で、ミエリン塩基性蛋白は陰性であった。細胞診、細菌培養、真菌培養、抗酸菌培養は陰性で、JCV-DNA PCR 検査、VZV-DNA PCR 検査で各ウイルス DNA は陰性であった。

頭部 MRI では、両側の中小脳脚に  $T_2$  強調画像、FLAIR 画像および拡散強調画像にて異常高信号がみられ、 $T_1$  強調画像では異常低信号かつ造影効果のない病変が認められた。小脳

には軽度の全般性の半球から虫部にわたる萎縮がみられた (Fig. 1)。

入院後経過 (Fig. 2)：小リンパ球性リンパ腫の中枢神経再発と免疫抑制状態における日和見感染症を考えた。MRI 病変が脳ではなく、また初回の髄液検査で JCV-DNA は検出されなかったが、特に、rituximab 投与後に発症する PML が少なくないこと<sup>3)</sup>、稀ではあるが中小脳脚に病変をもつ PML 例<sup>4)</sup> が知られることから、本症を疑った。脳腫瘍との鑑別のため、入院第 4 病日に右中小脳脚病変を目標に脳生検を施行したが、生検部位からの出血が多く、診断に十分な検体が得られなかった。

生物学的製剤投与後の PML には血漿交換が推奨される<sup>2)</sup> が、rituximab の血中半減期は平均 393.6 時間であり、本症例では、入院時に rituximab が体内に残留しているとは考えられず、血漿交換療法は行わなかった。一方、抗うつ薬である mirtazapine の投与が、髄液中 JCV 量を減少させ、PML の治療に有効であった既報告<sup>5)</sup> をもとに、第 18 病日から mirtazapine  $15 \text{ mg/日}$  の投与を開始した。また、帯状疱疹の既往があることから、髄液中の VZV-DNA は陰性であったが、第 31 病日から aciclovir  $10 \text{ mg/kg}$  を 1 日 3 回 14 日間静注し、免疫グロブリンを補助的に併用した。その他に、ステロイドパルス療法 (methylprednisolone  $1,000 \text{ mg/日}$  を 3 日間点滴静注) を第 58 病日、第 95 病日、第 102 病日に合計 3 コール施行した。第 73

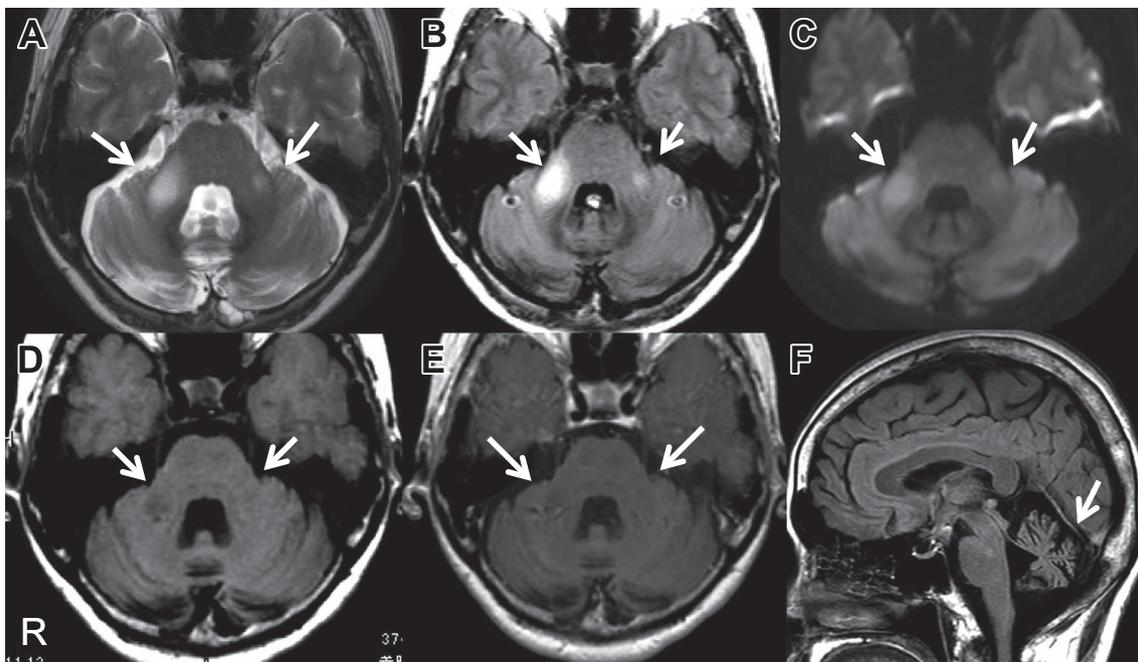


Fig. 1 Head MRI at hospitalization.

$T_2$ WI (A), FLAIR (B), and DWI (C) showed abnormal signal lesions in the middle cerebellar peduncles bilaterally.  $T_1$ WI (D) showed low signal lesions without gadolinium enhancement (E). The cerebellum was atrophic in sagittal view of FLAIR image (F) (arrowheads). A)  $T_2$ WI axial view, 3 T; TR, 4,173.2 ms; TE, 90.0 ms. B) FLAIR axial view, 3 T; TR, 11,000.0 ms; TE, 125.0 ms. C) DWI axial view, 3 T; TR, 5,750.0 ms; TE, 65.0 ms. D)  $T_1$ WI axial view, 1.5 T; TR, 683.3 ms; TE, 13.0 ms. E) Gd enhanced  $T_1$ WI, 1.5 T; TR 683.3 ms; TE, 13.0 ms. F) FLAIR sagittal view, 3 T; TR, 11,000.0 ms; TE, 125.0 ms.

病日には座位保持が困難になるなど一時症状が悪化した。第121病日には座位保持が可能になるまで改善した。その後、頭部MRIでは両側小脳脚病変が拡大し、橋の萎縮、hot cross bun sign様の所見を認め、小脳の萎縮が進行した。

入院時、第18病日、第79病日の髄液中JCV-DNA PCR検査でJCV-DNAは陰性であったが、その後もPMLの可能性が除外できないと考え、髄液検査を繰り返したところ、第135病日(4回目)の髄液検査において3,158 copy/mlであり、PMLと臨床診断を確定した。

第151病日からmirtazapineに加えて抗マラリア薬のmefloquine 275 mg/日を3日間連続投与し、その後、週1回275 mg/日の投与を継続した<sup>6)</sup>。髄液中JCV-DNA PCR検査にてDNAコピー数は増加したが、第185病日に介助歩行が可能になるなど改善したため、本人の希望で第237病日に退院した。第234病日の髄液中JCV-DNAコピー数が47,753 copy/mlまで増加していたため、第291病日にmirtazapineを30 mg/日に増量した。その後、髄液中JCV-DNAコピー数は第309病日には減少したが、第428病日に再び上昇し、両側中小脳脚病変と小脳萎縮が進行し、第612病日に死亡した。経過中に高次脳機能障害などのテント上病変を示唆する神経学的所見は認められず、頭部MRIにおいてテント上病変は出現しなかった。また、免疫再構築症候群を疑わせる急激な神経症候の悪化や頭部MRI所見を認めなかった。

## 考 察

PMLは、1958年にÅströmら<sup>7)</sup>により慢性リンパ性白血病とホジキンリンパ腫の患者での発症が世界で初めて報告され、1962年には高橋ら<sup>8)</sup>が本邦第1例を発表した。近年の本邦のPML患者の基礎疾患はHIV陽性患者が33.3%、幹細胞移植や化学療法、rituximabなどの免疫抑制療法を受けた血液腫瘍患者が39.6%で、その他に自己免疫疾患や臓器移植患者など、免疫不全の背景は多岐にわたる<sup>9)</sup>。両側中小脳脚病変の鑑別疾患には、多系統萎縮症、脊髄小脳変性症、副腎白質ジストロフィー、Wilson病、肝性脳症、低血糖脳症、橋外髄鞘崩壊症、前下小脳動脈領域梗塞、posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)、脳血管障害などによるWaller変性、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、Behçet病、HIV脳症、悪性腫瘍、fragile X-associated tremor ataxia syndrome (FXTAS)などが挙げられる<sup>10)~12)</sup>。PMLの病変で最も多いのはテント上で、典型例では、非対称性の多巣性、両側性で頭頂葉や前頭葉に好発し、いわゆる'scalloped appearance'を呈する<sup>13)</sup>。一方、テント下病変を呈するPMLの報告例<sup>4)14)15)</sup>は少ない。これらでは、中小脳脚や橋、小脳白質に病変が認められている。

本例で初期からPMLを疑った主な理由は、小リンパ球性リンパ腫と帯状疱疹の既往歴とrituximabを含む化学療法後

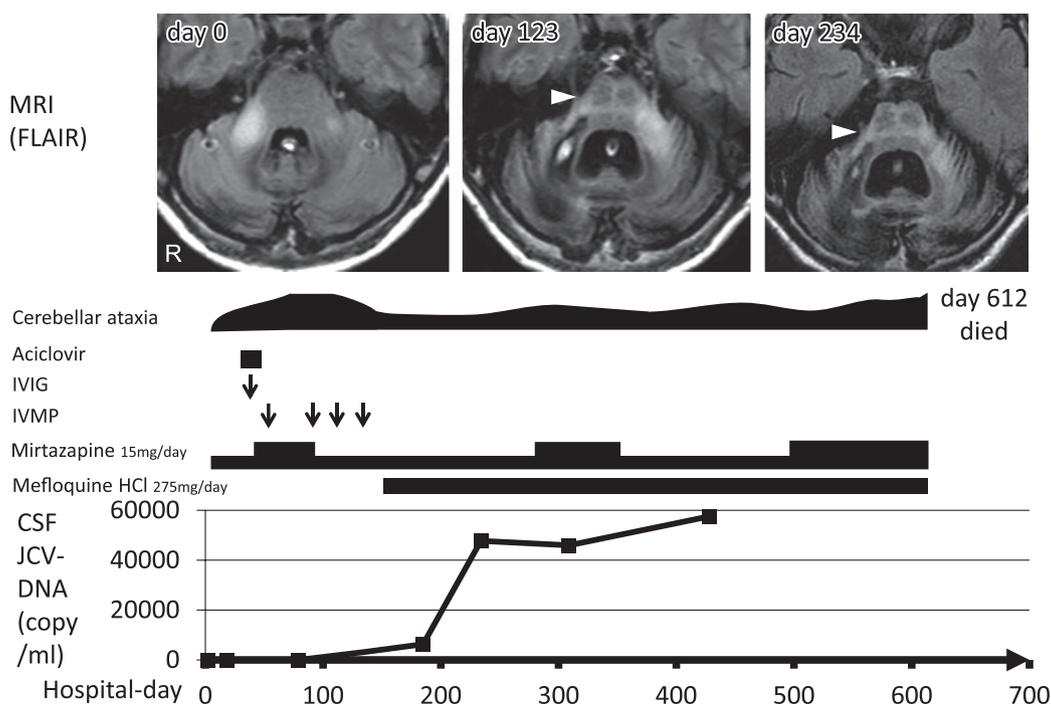


Fig. 2 Clinical course of the patient.

The MRI lesions were expanded from the middle cerebellar peduncles to the pons, and cerebellar atrophy progressed. Hot cross bun sign was observed in the pons at the hospital-days 123 and 234 (arrowheads) (FLAIR axial view; 3 T; TR, 11,000.0 ms; TE, 125.0 ms). Bleeding lesion with biopsy was also shown in the right middle cerebellar peduncle at the hospital-days 123 and 234. Mirtazapine and mefloquine were given. JCV-DNA in CSF was negative in three times, but positive at the hospital-day 135. IVIG = intravenous immunoglobulin, IVMP = intravenous methylprednisolone.

の免疫抑制状態にあったためである。脳生検では確定診断にいたらず、発症から約4ヶ月後までに施行した計3回の髄液中 JCV-DNA PCR 検査で JCV-DNA は陰性であったが、発症から約6ヶ月後に施行した4回目の検査で初めて JCV-DNA 陽性の結果が得られた。HIV 関連 PML では髄液中 JCV-DNA PCR 検査を行った84例中49例(58.3%)で JCV-DNA が陽性であり<sup>16)</sup>、初回髄液検査の偽陰性が多いことが指摘されている。また、診断までに2回以上の髄液検査の施行が明記された PML の報告は5例<sup>17)~21)</sup>あるが、1例<sup>17)</sup>では髄液検査の施行時期の記載はなく、3回の髄液検査はすべて陰性であり、脳生検で診断されている。3例<sup>18)~20)</sup>では発症から3ヶ月までに初回検査が行われ、発症から約4ヶ月以内に行った2回目の髄液検査で JCV-DNA が陽性になっている。本例では、発症から約6ヶ月後に初めて髄液中 JCV-DNA が陽性になっており、上記3例より長い期間を要したことは、PML が発症してから半年程度は髄液検査で JCV-DNA が陰性を示す可能性があることを示唆する。一方、上記5例中1例<sup>21)</sup>の多発性硬化症例では、natalizumab の使用中に PML が発症し、発症から約6ヶ月の間に3回の髄液検査が施行されたにもかかわらず、JCV-DNA が検出されず、脳生検で診断された。この1例は、PML が疑われた時点で natalizumab を中止し、血漿交換療法が行われ、JCV-DNA が検出されなかった。Rituximab 投与後に発症した非 HIV-PML の生存中央値が診断から2ヶ月、死亡率が90%で<sup>22)</sup>あることから、自験例は比較的長期の生存例であったといえる。自験例において臨床症候の一時的な改善があり、髄液検査で JCV-DNA の陰性が続いたことは、早期からの mirtazapine の使用により、JCV の増殖が抑制されたこと、また診断確定後に mefloquine を併用し、mirtazapine を増量したことによる可能性がある。PML は予後不良の緩徐進行性疾患であり、発症早期の髄液検査で JCV-DNA が陰性であっても PML の可能性は否定できず、早期に治療介入を行う利点を十分考慮すべきである。

PML は、白質に主病変を呈する疾患である。自験例では、両側の中小脳脚病変に加え、小脳皮質の萎縮を伴っている点の特異であった。2003年に Du Pasquier ら<sup>23)</sup>は、小脳萎縮をきたし、小脳の内顆粒細胞層のニューロンに JCV が感染し脱落が生じる GCN という稀な病態を報告した。18例の GCN の MRI 所見をまとめた報告<sup>24)</sup>では、小脳萎縮で発症し、進行期に中小脳脚、橋、小脳白質の異常信号や橋の hot cross bun sign を認める例があることを指摘している。自験例の MRI 所見はこの特徴に類似するが、中小脳脚から発症し、進行とともに小脳萎縮が顕著になった点が異なる。GCN における中小脳脚を含めた白質病変が小脳病変に伴う二次的な変性か、PML の合併によるものかは明らかにされていないが、病理学的に GCN と確定された例の中には小脳白質のグリア細胞にも JCV の感染を認める例や、前頭葉に PML 病変を合併する例<sup>23)</sup>があり、GCN と PML が合併し得ることが示されている。小脳脚病変を呈する PML の剖検例<sup>4)</sup>の存在を考慮すると、自験例では中小脳脚が初発病変であることから、PML の発症後に、GCN を合併したことが疑われる。

本症例は両側中小脳脚を初発病変とする PML で、髄液中 JCV-DNA PCR 検査で JCV-DNA が陽性となり臨床診断が確定されるまでに計4回の髄液検査を要し、発症から半年以上の期間を必要とした。免疫不全状態にある患者で、両側小脳脚病変を認めた場合は、PML を念頭において繰り返し髄液検査を行い、PML の早期診断に努め、早期に治療介入すべきと考える。

本報告の要旨は、第136回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：ご指導を賜った認知症介護研究・研修大府センターセンター長 柳 務先生、検査などにご協力下さった国立感染症研究所ウイルス第一部長西條政幸先生(JC ウイルス測定)、名古屋第二赤十字病院第二脳神経外科副部長渡邊 督先生(脳生検)、および同院血液内科(厚生労働省健康局がん対策・健康増進課 課長補佐)鈴木達也先生(リンパ腫の診療)に感謝する。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) Nakamichi K, Kurane I, Saijo M. 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* 2011;64:211-216.
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業) プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班(編). 進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML) 診療ガイドライン 2013.
- 3) Keene DL, Legare C, Taylor E, et al. Monoclonal antibodies and progressive multifocal leukoencephalopathy. *Can J Neurol Sci* 2011;38:565-571.
- 4) Irie T, Kasai M, Abe N, et al. Cerebellar form of progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with chronic renal failure. *Intern Med* 1992;31:218-223.
- 5) Verma S, Cikurel K, Korolnik IJ, et al. Mirtazapine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with polycythemia vera. *J Infect Dis* 2007;196:709-711.
- 6) Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, et al. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1840-1849.
- 7) Åström KE, Mancall EL, Richardson EP. Progressive multifocal leuko-encephalopathy. A hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958;81:93-111.
- 8) 高橋 昭, 飯田光男, 飯島宗一ら. Progressive multifocal leuko-encephalopathy の本邦第1例(会). *臨床神経* 1962;2:215-216.
- 9) Nakamichi K, Mizusawa H, Yamada M, et al. Characteristics of progressive multifocal leukoencephalopathy clarified through internet-assisted laboratory surveillance in Japan. *BMC Neurol* 2012;12:121.
- 10) Okamoto K, Tokiguchi S, Furusawa T, et al. MR features of diseases involving bilateral middle cerebellar peduncles. *AJNR*

- Am J Neuroradiol 2003;24:1946-1954.
- 11) Uchino A, Sawada A, Takase Y, et al. Symmetrical lesions of the middle cerebellar peduncle: MR imaging and differential diagnosis. *Magn Reson Med Sci* 2004;3:133-140.
  - 12) Apartis E, Blancher A, Meissner WG, et al. FXTAS: new insights and the need for revised diagnostic criteria. *Neurology* 2012;79:1898-1907.
  - 13) Bag AK, Curé JK, Chapman PR, et al. JC virus infection of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:1564-1576.
  - 14) Völker HU, Kraft K, Arnold E, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy developing in advanced pulmonary sarcoidosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:624-630.
  - 15) Svensson PA, Larsson EM. Infratentorial progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in a patient with SLE (2009:4b). *Eur Radiol* 2008;18:1526-1528.
  - 16) Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, et al. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: Data from the Italian Registry Investigative Neuro AIDS (IRINA). *J Neurovirol* 2003;9:47-53.
  - 17) Hirayama M, Nosaki Y, Matsui K, et al. Efficacy of mefloquine to progressive multifocal leukoencephalopathy initially presented with parkinsonism. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:728-731.
  - 18) Paues J, Vrethem M. Fatal progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab. *J Clin Virol* 2010;48:291-293.
  - 19) Vakilav C, Sotelo-Rafiq EP, Lovy J, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient without apparent immunosuppression. *Virol J* 2010;7:256.
  - 20) Di Pauli F, Berger T, Walder A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating untreated chronic lymphatic leukemia: case report and review of the literature. *J Clin Virol* 2014;60:424-427.
  - 21) Kuhle J, Gosert R, Bühler R, et al. Management and outcome of CSF-JC virus PCR-negative PML in a natalizumab-treated patient with MS. *Neurology* 2011;77:2010-2016.
  - 22) Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the research on adverse drug events and reports project. *Blood* 2009;113:4834-4840.
  - 23) Du Pasquier RA, Corey S, Margolin DH, et al. Productive infection of cerebellar granule cell neurons by JC virus in an HIV+ individual. *Neurology* 2003;61:775-782.
  - 24) Wijburg MT, van Oosten BW, Murk JL, et al. Heterogeneous imaging characteristics of JC virus granule cell neuronopathy (GCN): a case series and review of the literature. *J Neurol* 2015;262:65-73.

### Abstract

## Progressive multifocal leukoencephalopathy with bilateral middle cerebellar peduncle lesions confirmed by repeated CSF-JC virus tests and coexistence of JC virus granule cell neuronopathy. Report of a case

Daisuke Ito, M.D.<sup>1,2)</sup>, Keizo Yasui, M.D.<sup>1)</sup>, Yasuhiro Hasegawa, M.D.<sup>1)</sup>, Kazuo Nakamichi, Ph.D.<sup>3)</sup>, Masahisa Katsuno, M.D.<sup>2)</sup> and Akira Takahashi, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Japan Red Cross Nagoya Daini Hospital

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

<sup>3)</sup>National Institute of Infectious Diseases, Japan

A 65 year-old woman with small lymphocytic leukemia presented with subacute cerebellar ataxia. Six months after rituximab chemotherapy, a cranial MRI revealed lesions in the bilateral middle cerebellar peduncles. Both cerebrospinal fluid (CSF) JC virus (JCV)-DNA PCR test on three occasions and brain biopsy were negative. CSF tests were repeated. The fourth test performed 6 months after the onset showed positive JCV-DNA, and a definite diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) was made. Neuroimaging of cerebellar atrophy was considered to be coexistence of granule cell neuronopathy. Medication with mirtazapine and mefloquine was temporarily effective for several months. Little are known solitary bilateral MRI lesions of the middle cerebellar peduncle in PML. JCV-PCR test of CSF may be negative at an earlier stage of PML. Repeated CSF tests should be essential to confirming the diagnosis in such cases.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:481-485)

**Key words:** progressive multifocal leukoencephalopathy, middle cerebellar peduncle, cerebellar atrophy, JC virus, granule cell neuronopathy