

症例報告

ステロイド治療に抵抗して急速に進行し、脳生検にて診断しえた
中枢神経系血管炎の 28 歳男性の 1 例高橋 啓悟¹⁾ 佐藤 秀樹^{1)*} 服部 英典¹⁾
高尾 昌樹²⁾ 高橋 慎一³⁾ 鈴木 則宏³⁾

要旨：症例は 28 歳男性。痙攣発作を契機に頭部 MRI で脳内多発性病変を指摘された。ステロイドパルス療法 4 回、血漿交換療法 5 回を実施したが症状や画像所見は急速に増悪した。この間、開頭脳生検を行い病理所見から細小動脈を主体とする血管炎を認めた。炎症反応や各種自己抗体を欠き、中枢神経系血管炎 (central nervous system vasculitis; CNSV) と診断し、シクロフォスファミド投与にて改善を得た。CNSV の確定診断に病理所見は有用で積極的な脳生検が重要と思われた。また本例では脳組織 PCR 検査でヒトヘルペスウイルス 7 (human herpesvirus 7; HHV-7) が陽性であった。本疾患発症との関連は不明だが、今後の同様の症例の蓄積・検討が望まれる。

(臨床神経 2017;57:509-514)

Key words：中枢神経系血管炎 (CNSV)，ステロイド治療抵抗性，脳生検，シクロフォスファミド，HHV-7

はじめに

中枢神経系血管炎 (central nervous system vasculitis; CNSV) は 1959 年に Cravioto らによって初めて症例報告された¹⁾。1988 年には Calabrese と Mallek により以下のように疾患の定義が提唱された²⁾。すなわち、①一般的な臨床のおよび検査の評価で説明不可能な神経学的異常所見が存在し、②血管造影および病理検査において中枢神経系の血管病変が認められ、③全身性血管炎やその他 2 次的に中枢神経系に血管病変を来す疾患が除外される必要がある。CNSV は疾患として確立されてきたが、一方でその具体的な画像および病理学的特徴を含めた診断基準にはコンセンサスが得られておらず、施設により診断方法は一定していないのが現状である。今回我々はステロイド治療抵抗性の中枢神経散在性病変に対し、発症早期に脳生検を行って CNSV と診断し、シクロフォスファミドにて寛解を得た症例を経験したので報告する。

症 例

症例：28 歳、男性

主訴：痙攣、頭痛、感覚障害

既往歴：アトピー性皮膚炎、花粉症。

現病歴：2015 年 6 月某日より頭痛と左頬部の攣縮を自覚。翌日に全身性痙攣があり、その後左上肢・右下肢の感覚障害が出現したため発症 4 日目に近医受診、頭部 MRI で異常信号を指摘された。発症 14 日目に当科紹介受診し、精査加療目的に入院した。先行感染歴、最近のワクチン接種、海外渡航歴はなかった。

入院時一般身体所見：心拍数 69/分・整、血圧 121/59 mmHg、体温 36.8°C。その他身体所見異常なし。

入院時神経学的所見：意識清明。瞳孔正円同大で対光反射正常、左三叉神経第 2、3 枝領域における触覚、痛覚低下と運動障害性の構音障害を認めた。咽頭や軟口蓋の異常はなく、舌の偏倚や萎縮もみられなかった。右上下肢の腱反射が軽度亢進していたが、病的反射は認めなかった。また左上肢、右下肢における触覚・痛覚の低下、左下肢の振動覚低下を認めた。その他筋力、協調運動、歩行や起立、高次脳機能に異常はなく、髄膜刺激症状も認めなかった。

検査所見：一般血液検査は、白血球数 7,710/ μ l (好中球 54.2%，リンパ球 28.1%，単球 7.7%，好酸球 9.1%，好塩基球 0.9%)、ヘモグロビン 15.2 g/dl、血小板数 $27.7 \times 10^4/\mu$ l であった。CRP は 0.09 mg/dl と上昇なく、他の一般生化学検査、凝固系検査も正常範囲内で、非特異的 IgE のみ 1,990 IU/ml (0~173) と上昇していた。HBs 抗原 (-)、HCV 抗体 (-)、HIV 抗

*Corresponding author: さいたま市立病院神経内科 [〒 336-8522 埼玉県さいたま市緑区三室 2460]

¹⁾ さいたま市立病院神経内科²⁾ 埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科³⁾ 慶應義塾大学医学部神経内科

(Received March 21, 2017; Accepted June 5, 2017; Published online in J-STAGE on August 11, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001034

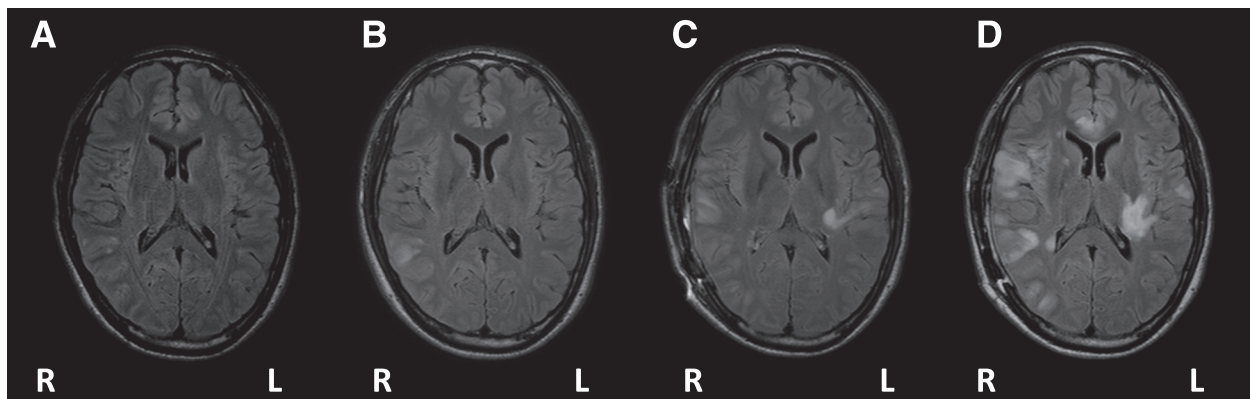


Fig. 1 Rapid progression of the lesions.

FLAIR MRI images obtained on hospital day 13th (A), 25th (B), 48th (C), and 60th (D) show an increasing number and size of bilateral T2-hyperintense cortical and subcortical brain lesions, despite the treatment with methylprednisolone and plasmapheresis.

体 (-), HSV-IgG (+)/IgM (-), HHV6-IgG (+)/IgM (-), EBV-VCA-IgG (+)/IgM (-)/EBNA (+), CMV-IgG (-)/IgM (-), VZV-IgG (+)/IgM (-), ムンプス-IgG (-)/IgM (-), 風疹-IgG (±)/IgM (-), 麻疹-IgG (+)/IgM (-), インフルエンザ CF (-), 日本脳炎 CF (-) の各種ウイルス検査では新規感染は否定的で, β -D-グルカンや抗核抗体, リウマチ因子, 抗好中球抗体, 抗リン脂質抗体の各種自己免疫抗体, 可溶性 IL-2 受容体を含めた腫瘍マーカーはいずれも陰性であった。髄液検査は細胞数が $71/\mu\text{l}$ (単核球 88.8%, 多形核球 11.2%) と上昇していた。蛋白 43 mg/dl, 糖 51 mg/dl と正常で, オリゴクローナルバンド及びミエリン塩基性蛋白は陰性, 細胞診は class I, 一般細菌培養, 抗酸菌培養, 各種ウイルス DNA 検査も陰性であった。胸腹骨盤腔 CT: リンパ節腫脹などを含めた有意な異常所見はみられなかった。頭部 MRI: 両側の大脳皮質及び皮質下に, T_2 強調画像・FLAIR 画像で高信号, T_1 強調画像で低信号, 拡散強調画像で淡い高信号を示す造影効果のない病変を散在性に認めた。頸髄 MRI: 特記所見は認めなかった。

入院後経過: 感染性脳炎や intravascular large B-cell lymphoma (IVL) の可能性は否定できなかったものの急性散在性脳脊髄炎や劇症型多発性硬化症などの免疫介在性疾患を念頭にステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日, 3 日間点滴静注) を第 19 病日, 第 26 病日に計 2 回実施した。しかし第 35 病日に髄液細胞数が $157/\mu\text{l}$ (単核球 96.9%, 多形核球 3.1%) と上昇し, 第 38 病日頃より頭痛が増悪, 発熱も出現した。ステロイド治療抵抗性の病態と考え, 診断目的に第 27 病日に脳生検を施行した。患者及びその家族から書面にて同意取得後, 開頭にてナビゲーションガイド下に右側頭葉の病変部を採取した。第 41 病日に 3 回目のステロイドパルス療法を実施し, 第 44 病日よりプレドニゾロン 60 mg/日の内服を開始するとともに, 血漿交換療法を第 42 病日から 52 病日にかけて計 5 回施行した。その後頭痛と発熱は改善したものの, 失語や認知機能低下といった高次脳機能障害が加わり, 四肢の運動感覚障害も増悪した。その間頭部 MRI では散在性病変の経時的な拡大を認め (Fig. 1), 新たに右側頭葉付近の

硬膜肥厚や散在性病変の造影効果も出現した (Fig. 2)。脳病理所見 (Fig. 3) では, 脳実質及びくも膜周辺の血管壁特異的にリンパ球浸潤を認め, 一部の血管は破壊されていた。T 細胞優位 (CD3, 4, 5 陽性, CD20 陰性) で, モノクローナリティーや異型細胞は認めなかった。なお, 脳組織でヒトヘルペスウイルス 7 (human herpesvirus 7; HHV-7) が PCR 陽性であった。このように, 病理学的には中枢神経における血管炎を認める一方で脳以外での血管炎を示唆する所見がなかったこと, その他の疾患と関連する自己抗体等の検査所見が全て陰性であったことから本症例を CNSV と診断した。本例はステロイド治療抵抗性と考えられ, その後第 66, 95, 123 病日に計 3 回シクロフォスファミドパルス療法 (1,000 mg/日, 1 日点滴静注) を追加した。高次脳機能障害は徐々に改善し, 画像所見及び髄液細胞数も改善を認めた。一部四肢の麻痺症状が残存したが第 134 病日に自宅退院した (以上経過: Fig. 4)。

考 察

CNSV における CT, MRI 所見は多彩で非特異的であるため, 画像診断には脳血管造影が必須と考えられてきた。すなわち, 脳血管造影での複数の血管領域に非連続性に多発する求心性の狭窄が特徴的な所見であるとされてきた³⁾。しかし血管炎の病変が小血管に限局している症例も多く, このような場合には脳血管造影は正常所見を示すため感度は低い。実際に五つの報告をまとめても組織学的に診断された CNSV のうち脳血管造影で異常が指摘されたのは 42% に留まっていた^{4)~8)}。本症例においても, 脳血管造影は未実施であるが MRA では異常を認めなかった。また近年 CNSV と脳血管造影所見が類似する疾患として突然発症の頭痛を特徴とする可逆性脳血管攣縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome; RCVS) が認識されるようになった。これらと CNSV を鑑別することは MRI や脳血管造影のみでは困難である。このように CNSV の診断は画像中心では難渋することが多いことに加え, 本症例のようにステロイド治療抵抗性の場合にはシ

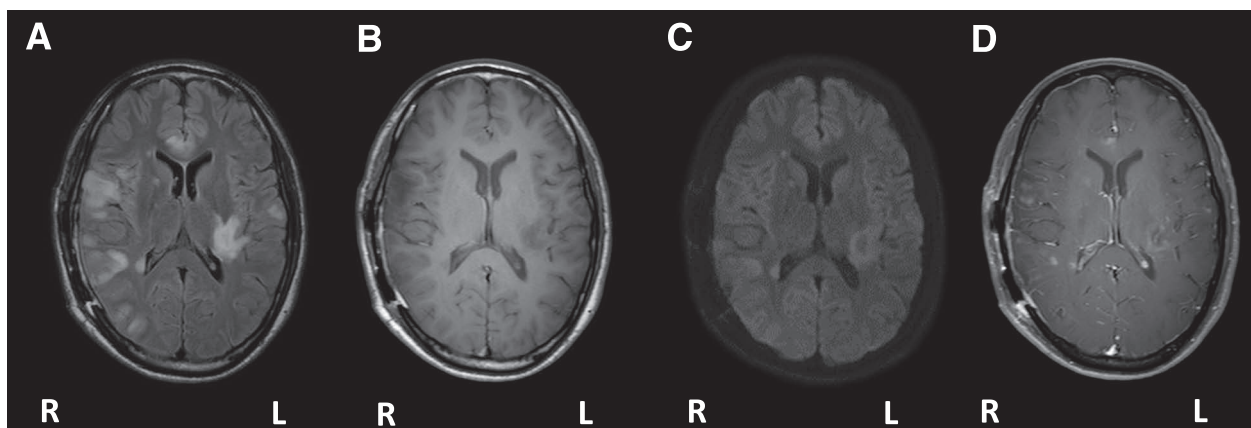


Fig. 2 MRI lesions on the 60th day of hospitalization.

MRI findings obtained on hospital day 60th show multiple lesions of high intensity on a T₂-weighted image and a FLAIR image (A), low intensity on a T₁-weighted image (B), and slightly high intensity on a diffusion-weighted image (C). A gadolinium-enhanced T₁-weighted image shows a slight enhancement of these cerebral lesions, as well as the enhancement of leptomeningeal thickening in the right frontal-temporal region (D).

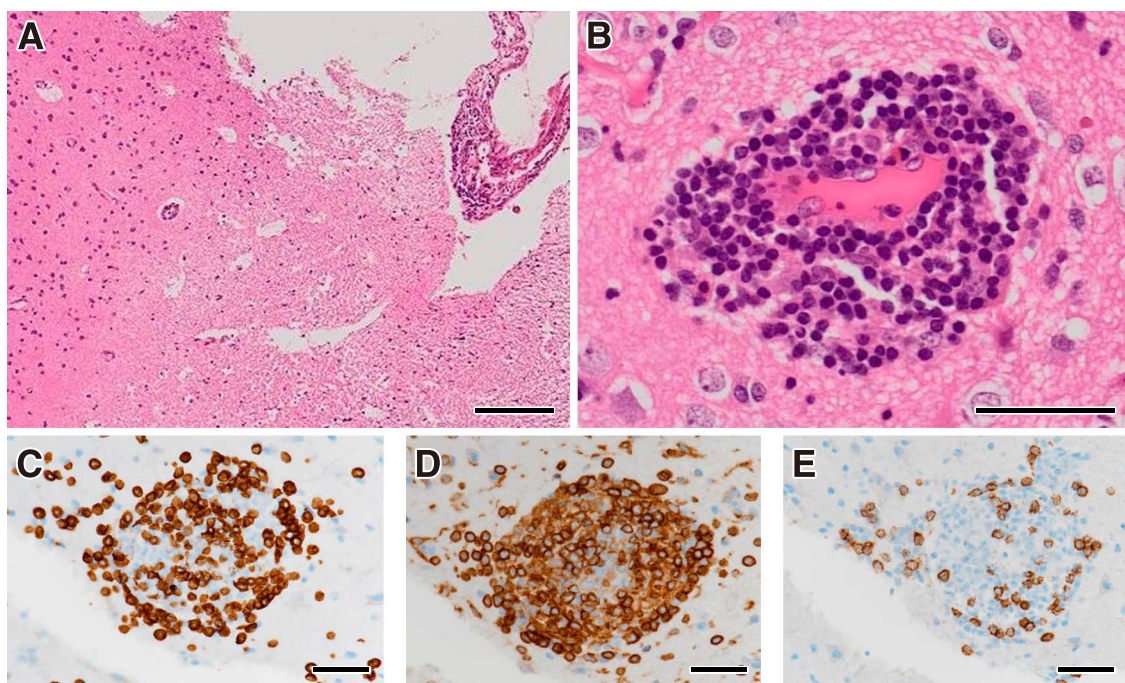


Fig. 3 Histological findings of brain biopsy specimens.

Targeted biopsy specimens from the right temporal lesion obtained on the 27th day of hospitalization shows lymphocytic infiltration within the parenchymal and subdural vessel walls. The infiltrate was T cell predominant, without evidence of atypia or monoclonality (A, hematoxylin and eosin staining, bar = 100 μ m; B, hematoxylin and eosin staining, bar = 50 μ m; C, CD3 immunostaining, bar = 50 μ m; D, CD4 immunostaining; bar = 50 μ m, E, CD20 immunostaining, bar = 50 μ m).

クロフォスファミド等の免疫抑制剤による治療を要するため、早期に確定診断をつけるために脳生検は有用であると考えられる。脳生検自体は侵襲性を伴う検査であり、de Boyssonら⁶⁾は脳生検を実施された患者の18%に発熱、神経脱落症状、脳膿瘍の合併症が生じたと報告している。しかし同時に免疫抑制による治療を受けた患者の54%に敗血症や肺炎と

いった感染症、糖尿病、骨粗鬆症といった有害事象が生じたと報告している。このような合併症の可能性が高い免疫療法をCNSVと病理学的に確定診断せずに行うことのリスクは脳生検そのもののリスクを上回ると言えるだろう。

なお、本例の脳生検の実施にあたっては先行してのステロイド投与の影響が懸念された。すなわち、悪性リンパ腫の場合

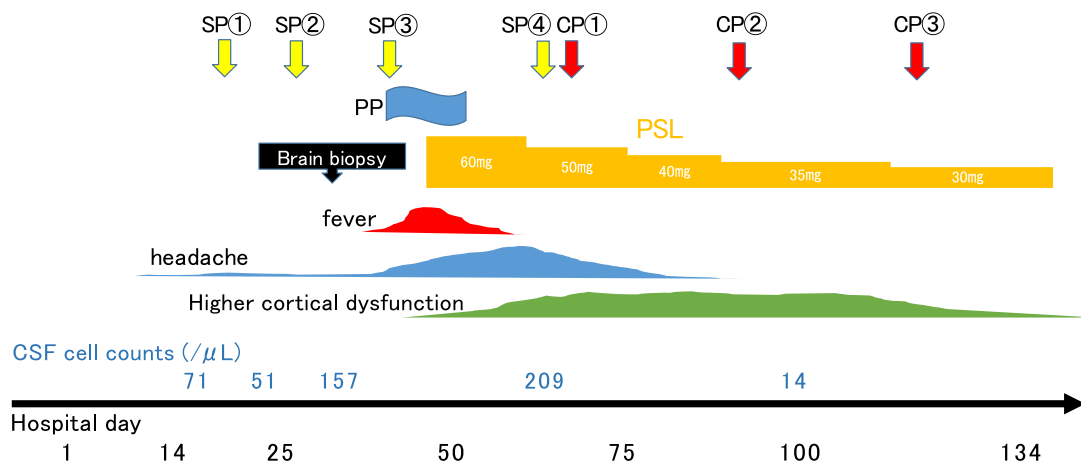


Fig. 4 Clinical course of the case.

While the patient was receiving four courses of high-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy (1,000 mg daily for three consecutive days each, on hospital day 19th, 26th, 41st, and 63rd) and five plasmapheresis treatments (from hospital day 42nd to 52nd), the CSF cell count continued to increase. The patient was diagnosed with CNSV after the results of a targeted brain biopsy performed on hospital day 27th. The medical condition of the patient continued deteriorating despite forementioned treatments; presenting with fever, aphasia, changes in mental status, and the development of new brain lesions in MRI. Given the progression of his symptoms, intravenous Cyclophosphamide pulse therapy was provided (doses of 1,000 mg each, on hospital day 66th, 95th, and 123rd). After Cyclophosphamide infusions, his symptoms and MRI lesions regressed. The patient was discharged to home on hospital day 134th. SP = high dose methylprednisolone pulse therapy; CP = cyclophosphamide pulse therapy; PP = Plasmapheresis.

合にリンパ腫細胞がステロイドの影響で一時的に消失してしまい、その診断が困難になるのではないかとという点である。影響は限られるとの報告もみられること⁹⁾、脱髄性疾患などの除外も目的であった点を踏まえ、最終的には急速な病態の進行を待てないことから脳生検の実施を進めた。

CNSV では主に軟膜から実質にかけて中小血管が障害を受けるとされ、組織学的には血管炎は肉芽腫性、リンパ球浸潤性、壊死性の三つに分類される¹⁰⁾。この分類に従えば本例はリンパ球浸潤性と考えられる。いくつかのグループが組織学的診断基準を提唱しており、その多くは血管壁の炎症細胞浸潤による血管損傷を必須要件とし、一方で肉芽腫性炎症の存在は必須項目に含まない等の一定の共通点はみられるものの、依然統一見解は得られていない¹¹⁾¹²⁾。血管壁における細胞浸潤の所見のみでは感染や IVL 等の鑑別が困難であり、本症例においてはモノクローナリティーや細胞異型がないことを根拠に悪性リンパ腫は否定的であると判断した。このように脳生検は CNSV の診断に有用ではあるが、他疾患の除外やその他の臓器病変の有無などを総合的に診断する必要がある。また本症例においては MRI で硬膜肥厚と造影効果を認め、病理所見でも膜周囲の血管壁に炎症細胞浸潤を認めた。いずれも CNSV の炎症が波及していると考えられた。組織学的に CNSV の病変がくも膜にみられるケースは多く報告があり、Miller ら⁷⁾の研究では脳生検で CNSV と診断された 37 人中 26 人にくも膜における血管炎所見がみられ、そのうち硬膜も採取された 14 人中 1 人に硬膜における血管炎所見が認められている。脳生検を実施する際に脳実質及び髄膜のどの部分まで検体として含めるべきか等、病理検査における CNSV

の評価法の整備が望まれる。

ステロイド治療による効果が乏しい CNSV に対しては、全身性血管炎等で有効とされているシクロフォスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル等の免疫抑制薬の使用が報告されている^{13)~15)}。ステロイド、シクロフォスファミド併用療法で治療されたとの報告が当初から併用なのか、ステロイド治療抵抗のため併用されたのか不明なものも多く、ステロイド治療抵抗性の病態がどの程度あるのか正確な割合は不明である。一方でこれら免疫抑制剤の有効性についての論拠は乏しく、さらに具体的な使用方法や用量についての言及もほとんどない。本例でシクロフォスファミドパルス療法を選択したのも、その用量も類縁他疾患の治療を参照して決めた。

本症例で得られた脳生検組織検体で HHV-7 の PCR が陽性であり、病態に関与しているか判断に苦慮した。なお、髄液や血清での抗原抗体反応は陰性であった。HHV-7 は T 細胞や唾液腺細胞に潜伏感染し、特定の疾患との関連性は確立されていない。正常なヒト脳の剖検例のうち 36.7% が HHV-7 抗原陽性との報告がある¹⁶⁾。また肺、乳腺、皮膚、肝臓、腎臓の細胞からも抗原陽性となる例がある。元来 HHV-7 はリンパ組織において潜伏感染していると考えられてきたが、実際はより多くの組織で慢性感染している可能性も指摘されている¹⁷⁾。しかし CNSV やその他神経疾患との関連については報告がなされておらず、本症例においても HHV-7 感染の病的意義は不明である。HHV-7 感染と CNSV の関連について今後の症例の蓄積が期待される。

謝辞：各種ウイルス PCR 検査の実施を頂きましたさいたま市健康科学研究センター、生検の実施を頂きましたさいたま市立病院脳神経外科嵯峨伊佐子、小嶋篤浩両医師、検体解析を頂きましたさいたま市立病院中央検査科赤塚誠哉医師に深謝申し上げます。

本報告の要旨は、第 216 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、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、団体はいずれも有りません。

文 献

- Cravioto H, Feigin I. Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system. *Neurology* 1959;9: 599-609.
- Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)* 1988;67: 20-39.
- Alhalabi M, Moore PM. Serial angiography in isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1994;44:1221-1226.
- Hankey GJ. Isolated angiitis/angiopathy of the central nervous system. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:2-15.
- Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, et al. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1999;53: 858-860.
- de Boysson H, Zuber M, Naggara O, et al. Primary angiitis of the central nervous system: description of the first fifty-two adults enrolled in the French cohort of patients with primary vasculitis of the central nervous system. *Arthritis Rheum* 2014; 66:1315-1326.
- Miller DV, Salvarani C, Hunder GG, et al. Biopsy findings in primary angiitis of the central nervous system. *Am J Surg Pathol* 2009;33:35-43.
- Kadkhodayan Y, Alreshaid A, Moran CJ, et al. Primary angiitis of the central nervous system at conventional angiography. *Radiology* 2004;233:878-882.
- Porter A, Giannini C, Kaufmann T, et al. Primary central nervous system lymphoma can be histologically diagnosed after previous corticosteroid use: A pilot study to determine whether corticosteroids prevent the diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 2008;63:662-667.
- Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007;62:442-451.
- Alreshaid AA, Powers WJ. Prognosis of patients with suspected primary CNS angiitis and negative brain biopsy. *Neurology* 2003;61:831-833.
- Elbers J, Halliday W, Hawkins C, et al. Brain biopsy in children with primary small vessel central nervous system vasculitis. *Ann Neurol* 2010;68:602-610.
- de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:670-680.
- Hutchinson C, Elbers J, Halliday W, et al. Treatment of small vessel primary CNS vasculitis in children: an open label cohort study. *Lancet Neurol* 2010;9:1078-1084.
- Sen ES, Leone V, Abinun M, et al. Treatment of primary angiitis of the central nervous system in childhood with mycophenolate mofetil. *Rheumatology* 2010;49:806-811.
- Chan PK, Ng HK, Cheung JL, et al. Prevalence and distribution of human herpesvirus 7 in normal brain. *J Med Virol* 2000;62: 345-348.
- Kempf W, Adams V, Mirandola P, et al. Persistence of human herpesvirus 7 in normal tissues detected by expression of a structural antigen. *J Infect Dis* 1998;178:841-845.

Abstract

Case report of a 28-year-old male with the rapid progression of steroid-resistant central nervous system vasculitis diagnosed by a brain biopsy

Keigo Takahashi, M.D.¹⁾, Hideki Sato, M.D.¹⁾, Hidenori Hattori, M.D., Ph.D.¹⁾,
Masaki Takao, M.D., Ph.D.²⁾, Shinichi Takahashi, M.D., Ph.D.³⁾ and Norihiro Suzuki, M.D., Ph.D.³⁾

¹⁾Department of Neurology, Saitama Municipal Hospital

²⁾Department of Neurology, Saitama Medical University International Medical Center

³⁾Department of Neurology, Keio University School of Medicine

A 28-year-old Japanese male without a significant past medical history presented with new-onset generalized clonic seizure and headache. A brain MRI revealed multiple enhanced lesions on both cerebral hemispheres. Laboratory exams showed no evidence of systemic inflammation or auto-immune antibodies such as ANCA. Despite four courses of high-dose methylprednisolone pulse therapy and five treatments with plasmapheresis, his symptoms worsened and the MRI lesions progressed rapidly. During these treatments, we performed a targeted brain biopsy, that revealed histological findings consistent with a predominant angiitis of parenchymal and subdural small vessels. He was provided with diagnosis of central nervous system vasculitis (CNSV). Subsequent cyclophosphamide pulse therapy enabled a progressive successful improvement of his symptoms. While diagnostic methods for CNSV remain controversial, histological findings are thought to be more useful in obtaining a more definitive diagnosis than findings in image studies, such as MRI and angiography. We suggest that a brain biopsy should be considered during the early period of cases with suspected CNSV and rapid clinical deterioration. We also detected human herpesvirus 7 (HHV-7) using PCR technology in brain biopsy specimens, however the relationship between CNSV and HHV-7 infection is unknown.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:509-514)

Key words: central nervous system vasculitis (CNSV), steroid-resistance, brain biopsy, cyclophosphamide, HHV-7
