

症例報告

メフロキン，ミルタザピン，リスペリドンにより 長期的に良好な経過をとった宿主免疫応答の示唆される 進行性多巣性白質脳症の2症例

赤川 優美^{1)*} 上野 晃弘¹⁾ 池田 淳司¹⁾
石井 亘²⁾ 宍戸-原由紀子³⁾ 関島 良樹¹⁾⁴⁾

要旨：症例1は59歳女性。特発性好酸球増多症に対しプレドニゾロンを内服中。脳MRI病変に軽度の造影効果が認められ，炎症の存在が示唆された。症例2は30歳女性。全身性エリテマトーデスに対し免疫治療中。脳生検が実施され，CD4およびCD8陽性細胞の均衡がとれたリンパ球浸潤を認めた。両症例とも神経症状発症早期に進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy; PML）と診断し，メフロキン，ミルタザピン，リスペリドンによる治療を行った。症例1は発症から24ヶ月，症例2は45ヶ月経過しているが，症状改善し生存している。PMLの予後は不良とされているが，JCウイルスに対する制御された免疫応答を有する症例では薬物治療が有効である可能性がある。

（臨床神経 2018;58:324-331）

Key words：進行性多巣性白質脳症，JCウイルス，メフロキン，ミルタザピン，リスペリドン

はじめに

進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy; PML）はJCウイルス（JC virus; JCV）のオリゴデンドロサイトへの感染によって惹起される中枢神経系の脱髄疾患である¹⁾²⁾。健常者の半数以上にJCVに対する抗体が認められることから，潜伏感染しているJCVが細胞性免疫の低下を契機に活性化され，中枢神経系内でJCVの増殖を抑制できなくなり，PMLが発症すると考えられている。細胞性免疫の低下の原因となる基礎疾患としては，後天性免疫不全症候群（acquired immune deficiency syndrome; AIDS），リンパ腫などの血液系悪性腫瘍，膠原病などの自己免疫疾患などが多い。また最近では，多発性硬化症においてナタリズマブなどのモノクローナル抗体の投与に関連したPMLも注目されている。AIDS関連PMLでは，抗レトロウイルス療法（antiretroviral therapy; ART）により生命予後が改善することが示されているが³⁾，一般的には予後不良である。一方，モノクローナル抗体関連PMLでは，薬剤の中止とともに血液浄化療法による薬剤の除去がしばしば行われ，重篤な免疫再構築症候群

（immune reconstitution inflammatory syndrome; IRIS）をおこすこともあるが⁴⁾，早期診断されることが多く適切に対応できれば予後は相対的に良好である。モノクローナル抗体と関連しない非AIDS関連PMLの生命予後の中央値は3ヶ月とも言われていたが⁴⁾，近年では予後良好な症例も報告されており，何が予後因子となるのかは未だ明らかではない。

今回我々は，比較的早期に診断し，ステロイドおよび免疫抑制剤の減量に加え，メフロキン，ミルタザピン，リスペリドンで加療し，長期的に良好な経過をとった非AIDS関連PMLの2例を報告する。

症 例

症例1：59歳，女性

主訴：左口角下垂，左手筋力低下

既往歴：胃癌に対して胃脾胆摘出術・脾切除術（46歳），ネフローゼ症候群に対して1年間ステロイド治療（46歳），サイトメガロウイルス網膜炎（左眼視力障害（手動弁）が後遺症として残存，55歳）。

*Corresponding author: 信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科〔〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1〕

¹⁾ 信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科

²⁾ 長野赤十字病院膠原病リウマチ内科

³⁾ 東京医科大学人体病理学分野

⁴⁾ 信州大学バイオメディカル研究所

（Received March 9, 2018; Accepted April 4, 2018; Published online in J-STAGE on April 28, 2018）

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001166

家族歴：特記すべき事なし。

現病歴：2013年（56歳）に特発性好酸球増多症と診断され、開始時期は不明であるがプレドニゾロン10mg/日が投与されていた。2016年2月（59歳）から上手く話せなくなり、左口角から食物がこぼれるようになったため、A病院脳神経外科を受診。頭部MRI検査で両側の前頭葉と左小脳に拡散強調像で軽度高信号、T₂強調像およびFLAIR像で高信号の病変を認め、亜急性期脳梗塞として入院加療された。退院後、構音障害の増悪と左上肢の脱力が出現し、頭部MRIで病変の拡大を認めたため、同年4月に精査加療目的で当院に入院した。

入院時所見：血圧113/80mmHg。脈拍68/分・整。体温36.6°C。腹部に手術痕を認める以外、一般身体所見に異常なし。神経学的には意識は清明で、高次脳機能障害は認めなかった。脳神経では瞳孔径は右5mm、左3.5mmと左右差を認めた。鼻唇溝が左で浅く左口角は下垂していた。挺舌は左に偏

位していた。構音障害を認め、特に口唇音、歯舌音が障害されていた。四肢では、左上肢の徒手筋力検査4レベルの筋力低下と左上下肢の軽度の失調を認めた。腱反射は左上下肢で亢進しており、Babinski反射が左で陽性であった。起立は正常で、左下肢の跛行を認めた。

入院時検査所見：血算ではWBC13,940/ μ l(好酸球数5,994/ μ l)と好酸球の増加を認めた。リンパ球数は2,230/ μ lと正常であったが、CD4陽性細胞数は455/ μ lと低下していた。生化学では明らかな異常はなく、抗核抗体、抗ds-DNA抗体、抗SS-A抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA、抗HIV抗体、EBウイルスDNA定量はいずれも陰性。腫瘍マーカーも正常値であったが、サイトメガロウイルス抗原が陽性であった。脳脊髄液検査は、初圧60mmH₂O、細胞数<1/ μ l、蛋白31mg/dl、糖52mg/dl(随時血糖86mg/dl)、IgG3.1mg/dl(IgG index 0.5)であった。入院時の頭部MRIでは、両側の前頭葉、頭頂葉、および左小脳

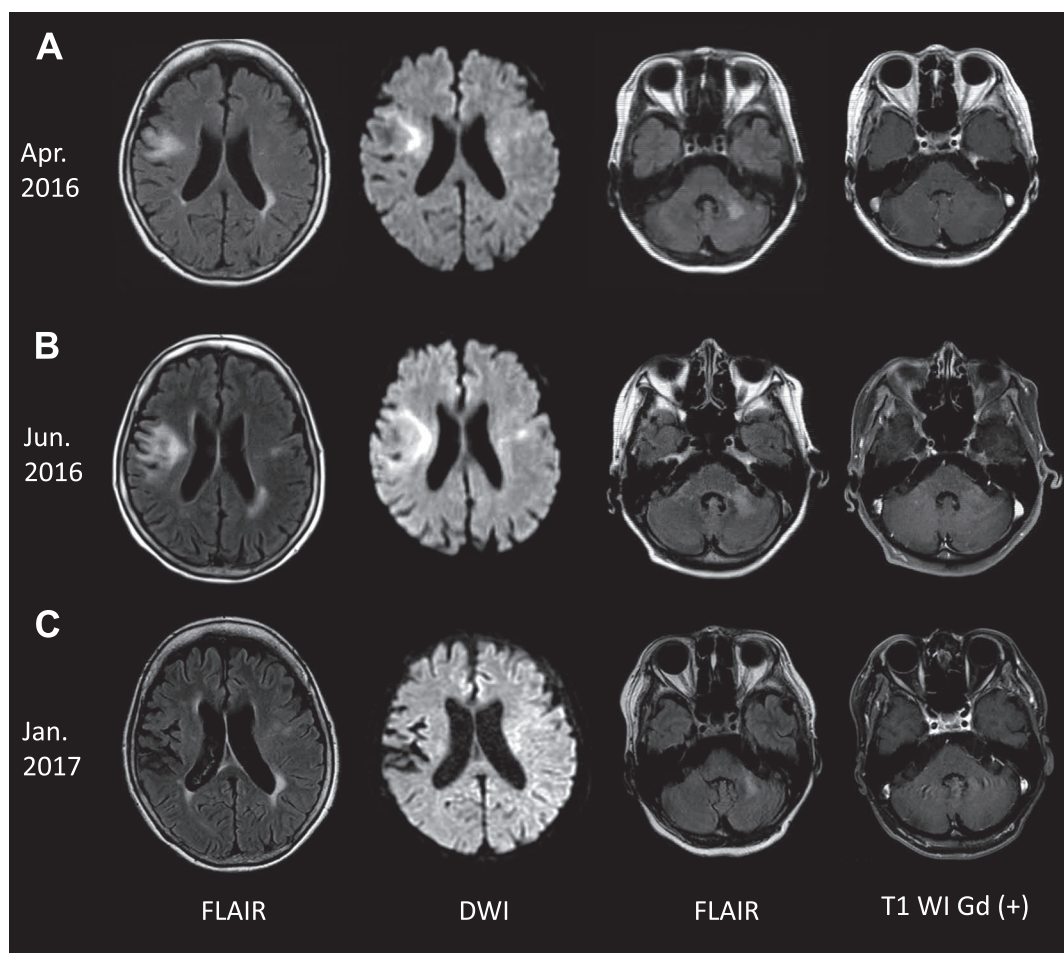


Fig. 1 Brain MRI findings of patient 1.

(A) MRI findings on admission. FLAIR showed multiple high signal intensity regions in the cerebral and cerebellar white matter. Diffusion restriction was observed at the edge of the right frontoparietal lesion on diffusion-weighted imaging (DWI). On T₁-weighted imaging (T₁ WI), the white matter lesions displayed slight low signal intensity without gadolinium enhancement. (B) MRI findings 2 months after admission. The white matter lesions were enlarged in size with slight gadolinium (Gd) enhancement in the left middle cerebellar peduncle lesion. (C) MRI findings 9 months after admission. The size of the white matter lesions was markedly reduced and contrast enhancement had disappeared.

の白質に FLAIR 像および T₂ 強調像で高信号の多発性病変を認め、比較的大きい病変の辺縁部が拡散強調像で高信号を呈していた (Fig. 1A)。臨床経過および MRI 所見から PML を疑い、髄液 JCV-DNA PCR 検査を依頼した。

入院後経過：非 AIDS 関連 PML を念頭にプレドニゾロンを漸減したが、左不全麻痺と構音障害は次第に進行した。入院第 29 病日よりミルタザピンを内服開始。第 35 病日に髄液 JCV-DNA PCR 検査陽性 (2,180 copy/ml) と判明し、臨床、画像および脳脊髄液所見による PML 診断基準⁴⁾⁵⁾により definite PML と診断した。信州大学病院倫理委員会の承認 (2016 年 5 月 16 日、承認番号 B0271) を経て、入院第 37 病日から、PML に対するメフロキン治療を開始した。メフロキンの投与方法は、進行性多巣生白質脳症診療ガイドライン 2013⁶⁾に記載されたプロトコルに従った (メフロキン 275 mg/日を 3 日間、その後、275 mg/週)。特発性好酸球増多症による臓器障害に留意しつつプレドニゾロンは可能な限り減量した。しかし、症状はその後進行し、発症から入院第 43 日 (2016 年 5 月) には、顔面筋、舌、咽頭筋の失行による閉眼困難、発語困難、嚥下困難が出現し、経鼻胃管栄養となった。また、大脳および小脳の白質病変は著明に拡大した。メフロキンとミルタザピンによる治療を継続したところ、2016 年 6 月に実施した MRI では、両側の中大脳脚の病変に造影効果を認めた (Fig. 1B)。同年 7 月から症状は改善傾向となり、発語によるコミュニケーションや経口摂取が可能となった。左半身の不全麻痺も改善し、入院第 142 病日 (2016 年 8 月) に自宅近くの病院に転院した後に自宅に退院した。2017 年 1 月に実施した脳 MRI

で病変は著明に縮小していた (Fig. 1C)。髄液 JCV-DNA も経過とともに減少した。2018 年 2 月現在、発症から 24 ヶ月を超えているが、構音障害と軽度の左不全麻痺は残存しているものの嚥下障害はほぼ消失し、自宅療養中である (Fig. 2)。

症例 2 : 32 歳、女性

本症例の急性期の経過については Ikeda ら⁷⁾が報告しており、本論文では長期的な経過およびリンパ球浸潤に注目した脳生検の詳細な解析結果を中心に記載する。

主訴：右上下肢の脱力、喋りにくい

既往歴：右大腿骨骨折。

現病歴：2009 年 (27 歳) に他院で全身性エリテマトーデスと診断され、プレドニゾロンによる内服を開始。2014 年 1 月 (32 歳) にループス腎炎を合併し、同年 2 月から 4 月までシクロフォスファミドパルス療法 (シクロフォスファミド 500 mg を 2 週間毎に点滴静注) を 6 クール実施された。また、プレドニゾロン 27.5 mg/日加え、タクロリムス 3 mg/日追加された。同年 5 月から右上下肢の脱力と喋りにくさが出現。5 月下旬に精査加療目的で当院に入院した。

入院時所見：一般身体所見に特記すべき異常はなく、神経学的所見として高度の運動性失語、徒手筋力検査 2 レベルの右上下肢不全麻痺を認め、起立・歩行は不能であった。

入院時検査所見：血算では、WBC 11,910/μl、リンパ球数 1,900/μl で、CD4 陽性細胞数は 362/μl と低下していた。一般生化学的検査では明らかな異常を認めず、抗 HIV 抗体は陰性であった。免疫学的検査では、抗 ds-DNA 抗体が 29.1 IU/dl

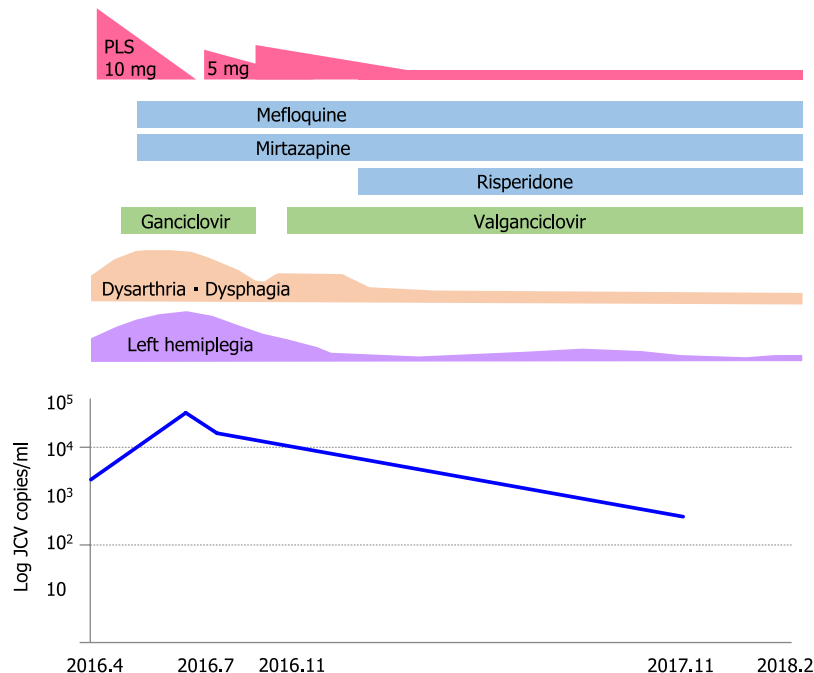


Fig. 2 Clinical course of patient 1.

The patient's clinical symptoms were improved by pharmacotherapy with mefloquine, mirtazapine, and risperidone. PLS, prednisolone; JCV, JC virus

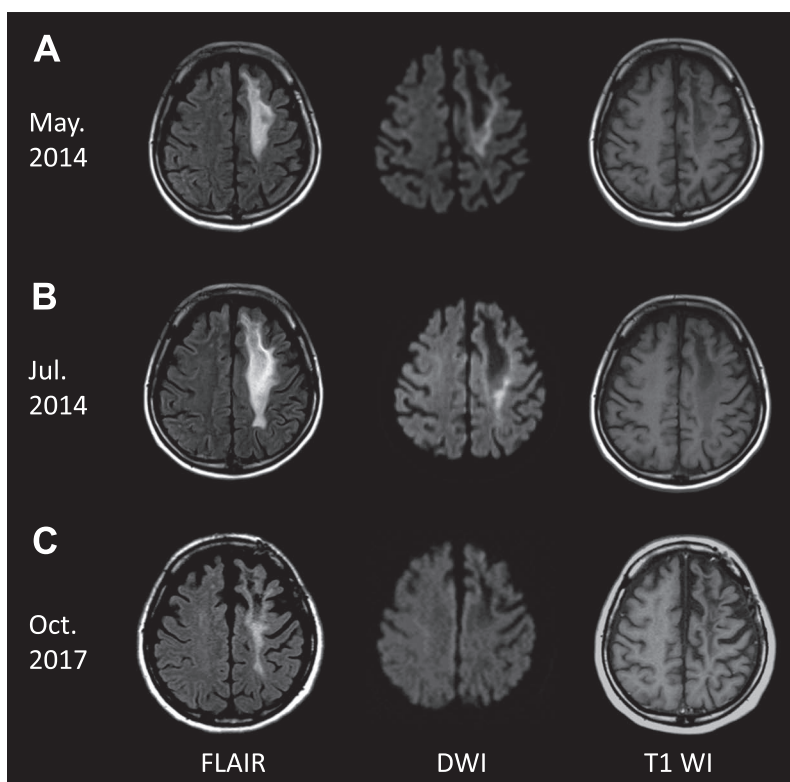


Fig. 3 Brain MRI findings of patient 2.

(A) MRI findings on admission. FLAIR revealed high signal intensity in the white matter of the left frontal lobe. On diffusion-weighted imaging (DWI), the lesion had a low signal central core surrounded by a rim of high signal intensity. T₁-weighted imaging (T₁ WI) disclosed low signal intensity in the white matter lesion. (B) MRI findings 2 months after admission. The left frontal lobe lesion was enlarged. (C) MRI findings 41 months after admission. The size of the left frontal lobe lesion was markedly reduced and the diffusion restriction at the edge had disappeared.

(正常 0~12) と軽度高値であったが、補体の低下は認めなかった。脳脊髄液中の細胞数、総蛋白、糖は正常で、JCV-DNA PCR 検査も陰性であった。頭部 MRI では、左前頭葉から側頭葉にかけての白質、左内包、右後頭葉白質に T₂ 強調像および FLAIR 像で高信号の多巣性病変を認め、これらの病変は T₁ 強調像で低信号を呈し造影効果は認められなかった。拡散強調像では左前頭側頭葉の病変の辺縁部が高信号を呈していた (Fig. 3A)。

入院後経過：臨床経過と MRI 所見から PML を疑ったが、髄液 JCV-DNA PCR が陰性であった。臨床症状 (Fig. 4) および MRI 所見の増悪を認めたため (Fig. 3B)、左前頭葉の脳生検を施行した。病理学的には hematoxylin eosin 染色で、核腫大を示すグリア細胞が多数出現し (Fig. 5A)、多くの腫大核に dot-shaped inclusion が認められた。Full inclusion を示す細胞は少数であった。また、反応性 astroglia も多数出現していたが、なかには JCV 感染を疑う奇怪核を示すものもあった (Fig. 5B)。腫大核を示す oligodendroglia 様細胞は、抗 JCV 抗体で陽性 (Fig. 5C, D)、GFAP およびリンパ球マーカー陰性であったことから、病理学的検査による PML 診断基準⁴⁾⁵⁾より definite

PML と診断した。病変部は Kluver-Barrera 染色で染色性の低下を示し、また脳組織からの PCR でも JCV が検出された。病変には CD20 陽性 B リンパ球の浸潤に乏しく (Fig. 5E)、比較的高度の CD3 陽性 T リンパ球浸潤を認め (Fig. 5F)、CD4 陽性細胞と CD8 陽性細胞は対物 × 20 での観察で 3 領域において各々 165/163, 77/80, 114/119 で存在し、CD4/CD8 ratio の平均は 0.98 であった (Fig. 5G, H)。確定診断時、高度 (徒手筋力テスト 0~1 レベル) の右片麻痺、運動性失語により臥床状態であったが、プレドニゾロンの減量に加え、メフロキン (信州大学病院倫理委員会の承認を経て実施。2014 年 7 月 1 日、承認番号 B0121)、ミルタザピン、リスペリドンによる治療を開始したところ、治療開始から 2 ヶ月後には独歩可能となり運動性失語も改善した。2014 年 10 月にリハビリテーション目的に他院への転院、2015 年 5 月に自宅に退院した。発症から 41 ヶ月後の頭部 MRI 画像では、大脳病変は著明に縮小し、拡散強調像における病変辺縁部の高信号は消失していた (Fig. 3C)。白質発症から 45 ヶ月経過した 2018 年 2 月現在も日常生活動作が自立した状態で家庭生活を送っている (Fig. 4)。

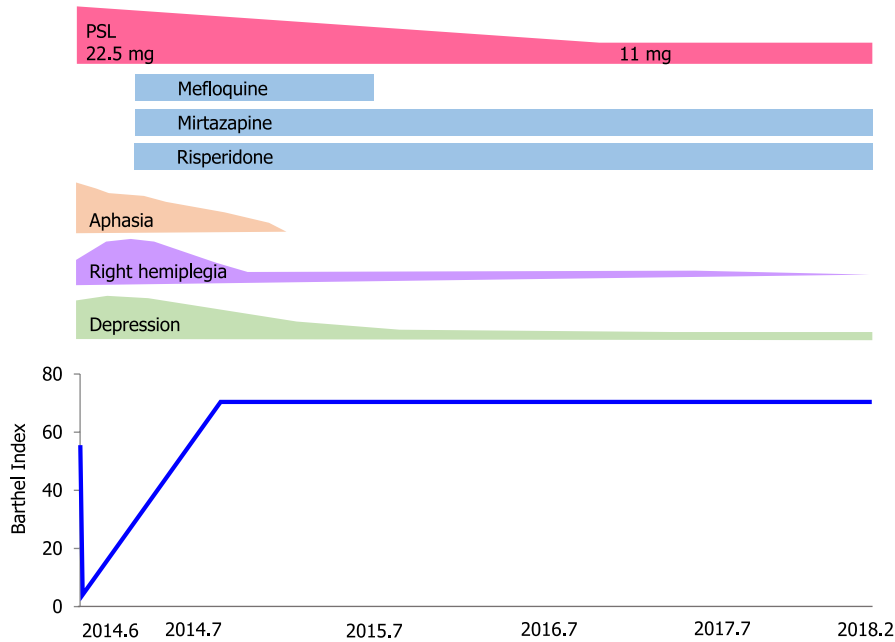


Fig. 4 Clinical course of patient 2.

The patient's clinical symptoms became markedly improved after the initiation of pharmacotherapy with mefloquine, mirtazapine, and risperidone. PLS, prednisolone

考 察

非AIDS関連PMLの治療としては誘因薬剤の減量または中止が推奨されているが、原疾患の活動性との兼ね合いで容易に薬剤を減量できない場合も多い⁴⁾。非AIDS関連PMLに対する確立した薬物療法は存在しないが、*in vitro*で著明な抗JCV活性を有するメフロキン⁸⁾、JCVのオリゴデンドログリアへの侵入を抑制するミルタザピンやリスペリドンなどの5-HT_{2A}セロトニン受容体阻害薬⁹⁾の治療効果が期待されている。メフロキンに関しては37例(うちAIDS-PMLが29例)のランダム化比較臨床試験で脳脊髄液中のJCV DNA量の減少効果が認められなかったとの報告もあるが¹⁰⁾、メフロキンによる治療で良好な経過をとった症例報告^{11)~23)}も散見され、本剤の有効性を規定する何らかの因子が存在する可能性がある。

従来、PML病変の病理所見は炎症細胞浸潤に乏しく、MRIで浮腫や造影効果を認めないことが特徴であると考えられていた。しかし、AIDSにおけるART療法導入後、致死的なIRISを伴う症例(PML-IRIS)が報告されるようになった²³⁾。PML-IRISでは、細胞傷害性(CD8陽性)T細胞による過剰な免疫反応により高度の炎症細胞浸潤を認め²⁴⁾、MRIで浮腫や造影効果が観察されることが報告されている²⁵⁾。PML-IRISは致死的であるが、一方、制御された免疫反応が惹起されれば患者の予後改善要因となると予想される²⁴⁾。実際、形質細胞やリンパ球などの炎症細胞浸潤を伴う非典型的なPMLでは、炎症を伴わない通常のPMLよりも予後が良いとの報告もある²⁶⁾²⁷⁾。また、Sanjoら²¹⁾はメフロキン、リスペリドン、シタラビンによる治療が奏効し社会復帰した非AIDS関連PML

の53歳男性を報告しているが、この症例では確定診断時の脳生検組織においてCD4陽性細胞とCD8陽性細胞の均衡がとれたリンパ球浸潤を認めており、JCウイルスに対する制御された免疫応答が良好な治療経過の要因となった可能性が考えられている。

我々の症例2においても、CD4陽性細胞とCD8陽性細胞の均衡がとれたリンパ球浸潤(Fig. 5G, H)が脳生検で確認され、Sanjoらの症例と同様に良好な治療反応性に影響した可能性が考えられた。症例1では、髄液JCV-DNA PCR検査で確定診断に至ったため脳生検は実施しなかったが、経過中のMRIで病変に軽度の造影効果を認めており、炎症細胞浸潤が存在した可能性が示唆された。PML予後因子についてはまだ不明な点も多く、メフロキンの有効性についても議論があるが、少なくとも、宿主の細胞性免疫が幾分保たれ、初期病変を正確に評価できれば、良好な予後が期待できる可能性がある。

本報告の要旨は、第222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。

謝辞：脳生検を実施して頂きました信州大学脳神経外科の荻原利浩先生、病理所見の解析をして頂きました信州大学臨床検査部の佐野健司先生、神宮邦彦先生および信州大学神経難病学講座の小柳清光先生、山田光則先生、髄液JCV DNA PCR検査を実施して頂いた国立感染症研究所ウイルス第一部第三室の中道一生先生に感謝致します。

※著者全員に本論文に関連し、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。

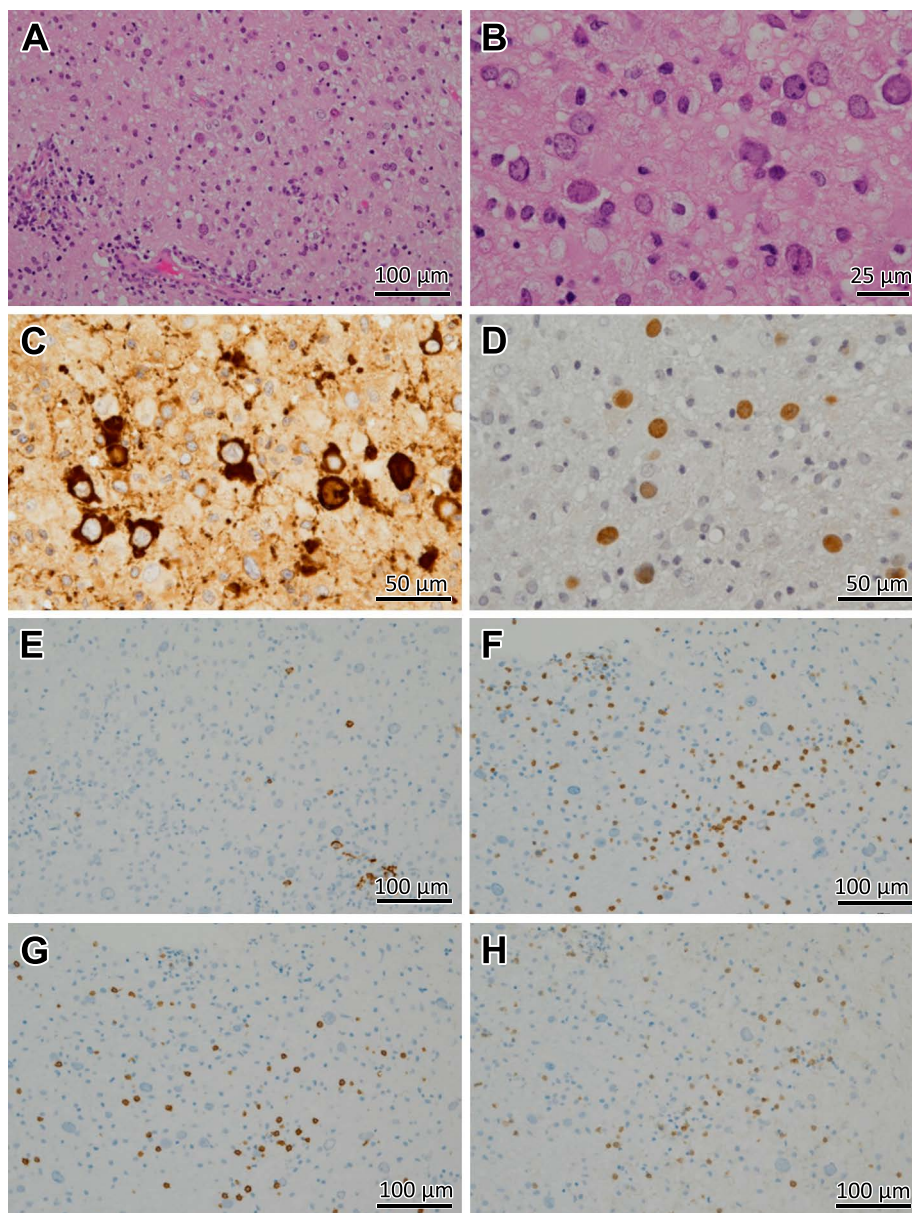


Fig. 5 The pathological findings of the biopsied brain tissue of patient 2.

(A, B) Hematoxylin and Eosin staining. Oligodendroglia-like cells with enlarged nuclei were observed. Many of these cells showed intranuclear inclusion of dot shaped structures. Many reactive astroglia were appeared. (C) Immunohistochemistry with an anti-agnoprotein antibody showed a positive reaction in the cytoplasm of glial cells. (D) JC virus capsid proteins were detected in the nucleus of glial cells by immunohistochemical staining with VP1 antibody. (E–H) Immunohistochemical staining with anti-CD20 (E), CD3 (F), CD4 (G), and CD8 (H) antibodies. Considerable infiltration of CD3-positive T cells was observed (E), while the number of CD20-positive B cells was small (F). CD4-positive (G) and CD8-positive (H) T cells were present at a well-balanced ratio (CD4/CD8 = 0.98). Scale bar: A, E, F, G and H = 100 μ m, B = 50 μ m, C and D = 50 μ m.

文 献

- 1) Tan CS, Koranik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010;9:425-437.
- 2) Weissert R. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuroimmunol* 2011;231:73-77.
- 3) Khanna N, Elzi L, Mueller NJ, et al. Incidence and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy over 20 years of the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2009;48:1459-1466.
- 4) 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. 進行性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) 診療ガイドライン 2017.
- 5) Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic

- criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 2013;80:1430-1438.
- 6) 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. 進行性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) 診療ガイドライン 2013.
 - 7) Ikeda J, Matsushima A, Ishii W, et al. Brain biopsy is more reliable than the DNA test for JC virus in cerebrospinal fluid for the diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Intern Med* 2017;56:1231-1234.
 - 8) 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.
 - 9) Aksamit AJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Treat Options Neurol* 2008;10:178-185.
 - 10) Clifford DB, Nath A, Cinque P, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol* 2013;19:351-358.
 - 11) Kishida S, Tanaka K. Mefloquine treatment in a patient suffering from progressive multifocal leukoencephalopathy after umbilical cord blood transplant. *Intern Med* 2010;49:2509-2513.
 - 12) Beppu M, Kawamoto M, Nukuzuma S, et al. Mefloquine improved progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 2012;51:1245-1247.
 - 13) Christakis PG, Okin D, Huttner AJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in an immunocompetent patient. *J Neurol Sci* 2013;326:107-110.
 - 14) Epperla N, Medina-Flores R, Mazza JJ, et al. Mirtazapine and mefloquine therapy for non-AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *WMJ* 2014;113:242-245.
 - 15) Meister S, Benecke R, König FB, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with pre-clinical primary biliary cirrhosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;123:45-49.
 - 16) Shin JW, Jung KH, Lee ST, et al. Mefloquine improved progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with immunoglobulin A nephropathy. *J Clin Neurosci* 2014;21:1661-1664.
 - 17) Yoshida H, Ohshima K, Toda J, et al. Significant improvement following combination treatment with mefloquine and mirtazapine in a patient with progressive multifocal leukoencephalopathy after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2014;99:95-99.
 - 18) Garrote H, de la Fuente A, Ona R, et al. Long-term survival in a patient with progressive multifocal leukoencephalopathy after therapy with rituximab, fludarabine and cyclophosphamide for chronic lymphocytic leukemia. *Exp Hematol Oncol* 2015;4:8.
 - 19) Silverio KA, Patel SA. Progressive multifocal leukoencephalopathy with negative JC Virus PCR following treatment of follicular lymphoma: implications for biologics in the era of targeted cancer therapy. *Case Rep Oncol Med* 2015;2015:534529.
 - 20) 伊崎祥子, 田中 寛, 田島孝士ら. 特発性 CD4+ リンパ球減少症の関連が示唆された小脳・脳幹型進行性多巣性白質脳症の 1 例. *臨床神経* 2015;55:345-348.
 - 21) Sanjo N, Kina S, Shishido-Hara Y, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy with balanced CD4/CD8 T-Cell infiltration and good response to mefloquine treatment. *Intern Med* 2016;55:1631-1635.
 - 22) 伊藤大輔, 安井敬三, 長谷川康博ら. 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. *臨床神経* 2016;56:481-485.
 - 23) 大貫英一, 朝山真哉, 朝山知子ら. 慢性腎不全を基礎に進行性多巣性白質脳症を発症しメフロキン, ミルタザピン併用療法を行い髄液 JC ウイルス陰性化を認めた 1 例. *臨床神経* 2016;56:1245-1247.
 - 24) 宍戸 - 原由紀子, 内原俊記, 三條伸夫. 炎症反応を伴った進行性白質脳症. *Brain Nerve* 2016;68:479-488.
 - 25) Tan K, Roda R, Ostrow L, et al. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009;72:1458-1464.
 - 26) Richardson EP Jr, Johnson PC. Atypical progressive multifocal leukoencephalopathy with plasma-cell infiltrates. *Acta Neuropathol Suppl* 1975;Suppl 6:247-250.
 - 27) Du Pasquier RA, Koralknik IJ. Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial? *J Neurovirol* 2003;9 Suppl 1:25-31.

Abstract**Two patients with progressive multifocal leukoencephalopathy with immune response against JC virus showing good long-term outcome by combination therapy of mefloquine, mirtazapine, and risperidone**

Yumi Akagawa, M.D.¹⁾, Akihiro Ueno, M.D.¹⁾, Junji Ikeda, M.D.¹⁾,
Wataru Ishii, M.D., Ph.D.²⁾, Yukiko Shishido-Hara, M.D., Ph.D.³⁾ and Yoshiki Sekijima, M.D., Ph.D.^{1,4)}

¹⁾Department of Medicine (Neurology & Rheumatology), Shinshu University School of Medicine

²⁾Department of Collagen Diseases and Rheumatology, Nagano Red-cross Hospital

³⁾Department of Human Pathology, Tokyo Medical University

⁴⁾Institute for Biomedical Sciences, Shinshu University

Patient 1 was a 59-year-old woman receiving prednisolone for idiopathic hypereosinophilia. Brain MRI of patient 1 disclosed slight gadolinium enhancement at lesions, indicating inflammation. Patient 2 was a 32-year-old woman with systemic lupus erythematosus under immunosuppressive therapy. Brain biopsy of patient 2 showed balanced infiltration of CD8+ and CD4+ T lymphocytes at the sites of lesions. Both subjects were diagnosed as having progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) shortly after the onset of neurological symptoms and were treated with a combination of mefloquine, mirtazapine, and risperidone. Both patients remain alive with improved neurological symptoms even after long-term follow-up (24 months in patient 1 and 45 months in patient 2). Although the prognosis of PML is very poor, our findings suggest that pharmacotherapy may be effective for patients with well-controlled immune reactions against the JC virus.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:324-331)

Key words: progressive multifocal leukoencephalopathy, JC virus, mefloquine, mirtazapine, risperidone
