

症例報告

成人 T 細胞白血病に対する同種造血幹細胞移植後に発症した
移植片対宿主病による中枢神経病変の 1 例井手 俊宏¹⁾ 飯田紘太郎¹⁾ 勝屋 弘雄²⁾
伊藤 寛³⁾ 相島 慎一⁴⁾ 原 英夫^{1)*}

要旨：症例は 54 歳女性。2015 年 11 月に急性型成人 T 細胞白血病 (adult T cell leukemia, 以下 ATL と略記) を発症し、翌年 3 月に同種造血幹細胞移植を受けた。2019 年 5 月に急激に認知機能障害が出現し、頭部 MRI で大脳白質病変を認めた。髄液検査では蛋白の上昇を認めた。脳生検では CD8 陽性の T 細胞を主体とする炎症細胞が白質へ浸潤していた。肺・腸管の慢性移植片対宿主病 (graft versus host disease, 以下 GVHD と略記) の既往と病理所見から慢性 GVHD の中枢神経病変 (central nervous system involvement of GVHD, 以下 CNS-GVHD と略記) と診断した。ステロイドとミコフェノール酸モフェチルによる免疫療法を行い、認知機能障害と髄液所見の改善を得た。本症例は ATL における CNS-GVHD の初の報告であり、脳生検による診断の重要性と免疫療法の有効性を示した。

(臨床神経 2022;62:33-38)

Key words：成人 T 細胞白血病, 同種造血幹細胞移植, 移植片対宿主病, 認知機能障害

はじめに

慢性移植片対宿主病 (graft versus host disease, 以下 GVHD と略記) は同種造血幹細胞移植後に発症する晩期合併症の一つであり、様々な臓器に影響を及ぼし、多彩な臨床症状を示す¹⁾。慢性 GVHD による中枢神経病変 (central nervous system involvement of GVHD, 以下 CNS-GVHD と略記) はまれではあるものの、重篤な臨床的問題を引き起こすことがある。今回我々が経験した症例は同種造血幹細胞移植後 3 年と長期間を経て発症している点が特徴的であった。またこれまで成人 T 細胞白血病 (adult T cell leukemia, 以下 ATL と略記) に対する同種造血幹細胞移植後に CNS-GVHD を発症した症例は渉猟した限りなく、貴重な症例と考えられたため報告する。

症 例

患者：54 歳、女性、無職

主訴：認知機能障害

既往歴：急性型 ATL に対して同種造血幹細胞移植後。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2015 年 11 月に急性型 ATL を発症した。化学療法後 2016 年 3 月に同種造血幹細胞移植 (骨髄バンク, HLA 血清型一致, DNA 型 A 座一座不一致) を受けた。2016 年 4 月に提出したキメリズムはすべてドナータイプであった。移植後 2 週間で皮膚の急性 GVHD を認めた。同年 7 月より下痢が出現し、腸管の慢性 GVHD と診断された。また 2018 年 11 月には胸部 CT で間質陰影を認め、肺の GVHD と診断された。移植後にサイトメガロウイルス抗原血症、ニューモシスチス肺炎を繰り返しており、免疫抑制剤の投与はプレドニゾン 2.5 mg、タクロリムス 0.2 mg と少量にとどまっていた。2019 年 5 月より急激な認知機能低下があり (MMSE 5 点)、6 月下旬に当院紹介受診となった。

入院時現症：体温 36.2°C、脈拍 112/分、血圧 98/52 mmHg、呼吸数 15/分。一般身体所見では眼瞼結膜に貧血を認める他に特記すべき異常所見はなかった。神経診察では見当識障害を認め、MMSE は 5 点、FAB 3 点と全般的に低下していた。脳神経には異常を認めなかった。四肢運動系では頸部・四肢で筋トーンスの亢進を認めた。感覚系・協調運動に異常なく、深部腱反射は両側の上腕二頭筋反射・腕橈骨筋反射・三頭筋反射・膝蓋腱反射が亢進しており、Hoffmann 反射・Babinski

*Corresponding author: 佐賀大学医学部内科学講座脳神経内科 [〒 849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5 丁目 1-1]

¹⁾ 佐賀大学医学部内科学講座脳神経内科²⁾ 佐賀大学医学部内科学講座血液・呼吸器・腫瘍内科³⁾ 佐賀大学医学部脳神経外科⁴⁾ 佐賀大学医学部病因病態科学講座診断病理学分野

(Received July 7, 2021; Accepted August 14, 2021; Published online in J-STAGE on December 18, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001665

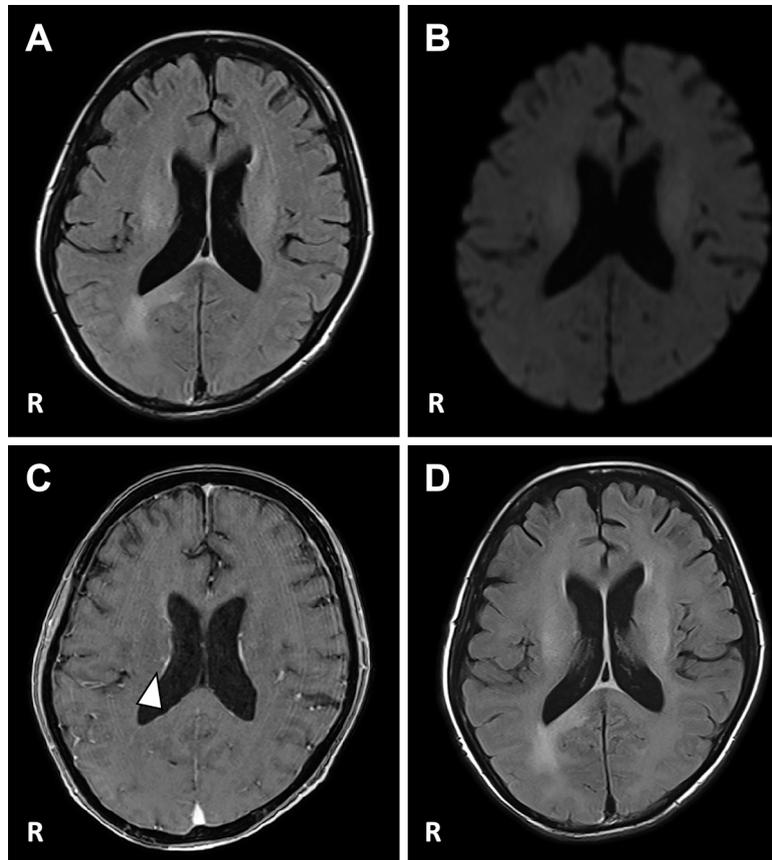


Fig. 1 Brain MRI.

High-signal lesions are seen in the deep white matter on FLAIR imaging (A, 1.5 T; TR 9,000 msec; TE 100.0 msec). The same lesions also show faint high signal on diffusion-weighted imaging (B, 1.5 T; TR 4,710 msec; TE 55.0 msec). T₁-weighted Gd-enhanced imaging shows an area of faint enhancement in the right corona radiata (C, 1.5 T; TR 21 msec; TE 6.5 msec). FLAIR imaging obtained on the Day 10 of hospitalization shows progression of the white matter lesion (D, 3 T; TR 10,000 msec; TE 115.0 msec).

反射・Chaddock 反射が左で陽性であった。項部硬直、Kernig 徴候はなかった。

検査所見：血液検査では Hb 11.5 g/dl と軽度の貧血と、軽度の肝機能障害 (AST 35 U/l, ALT 50 U/l) を認めたが、腎機能、電解質、凝固・線溶系は正常であった。CRP は軽度上昇 (1.32 mg/dl) していたが、血清リウマチ因子、抗核抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA など自己免疫系マーカーは陰性であった。感染症関連検査では HSV 抗体、VZV 抗体、CMV 抗体はいずれも既感染パターン、梅毒 PRP 法、HIV 抗原抗体、アスペルギルス抗原、クリプトコッカス抗原、β グルカン は陰性であり、結核菌特異的 INF-γ 測定も陰性であった。HTLV-1 抗体は PA 法で 256 倍以上であった。ACE、sIL-2R は正常範囲内であった。心電図、胸部 X 線では異常所見を認めなかった。頭部造影 MRI では基底核～放線冠、右後頭葉深部～脳梁膨大部右側、左放線冠、両側側頭極、両側扁桃体～淡蒼球、橋に境界不明瞭な淡い T₂ 延長病変を認めた。同病変は拡散強調画像でも淡い高信号であったが、明らかな ADC 値の低下はなかった。造影後は右側脳室前角周囲～右放線冠病変の辺縁に淡い増強効果を認めた (Fig. 1)。

脳脊髄液検査では初圧・細胞数の上昇はなかったが (0/μl)、蛋白は 86 mg/dl と上昇を認めた。β2 MG 7.19 μg/ml、IgG 10.9 mg/dl と増加していたが、MBP、NSE は正常範囲内でありゴクロナルバンドは陰性であった。髄液細胞診にて異常リンパ球の出現はなかった。髄液中の HTLV-1 DNA は 2 × 10² 未満、JCV 抗体は 2 × 10² 未満であった。

入院後経過：骨髄移植より 3 年と長期間経過しているものの、皮膚の急性 GVHD や肺・腸管の慢性 GVHD の既往から CNS-GVHD の可能性を考え、入院第 16 日目に右後頭葉より脳生検を行った。脳生検では大脳白質の小血管周囲に小型リンパ球が浸潤しており、脳実質に空胞状の変性を認めた。免疫染色にて小型リンパ球は CD3 陽性、CD8(+) > CD4(+) であり、CD20、EBER、CMV 陽性細胞はいずれも認めなかった。CD68 陽性のマクロファージも少量認めた。クリューバー・バレラ染色で脱髄は認めなかった。CCR4 陽性細胞がわずかに見られたが、小型かつ異型に乏しいこと、脳組織の破壊性浸潤を伴わないことから ATL 細胞の浸潤ではないと判断した。病理組織所見として明らかな腫瘍細胞による脳実質の破壊性浸潤がないこと、CD8 陽性を主体とする T 細胞浸潤

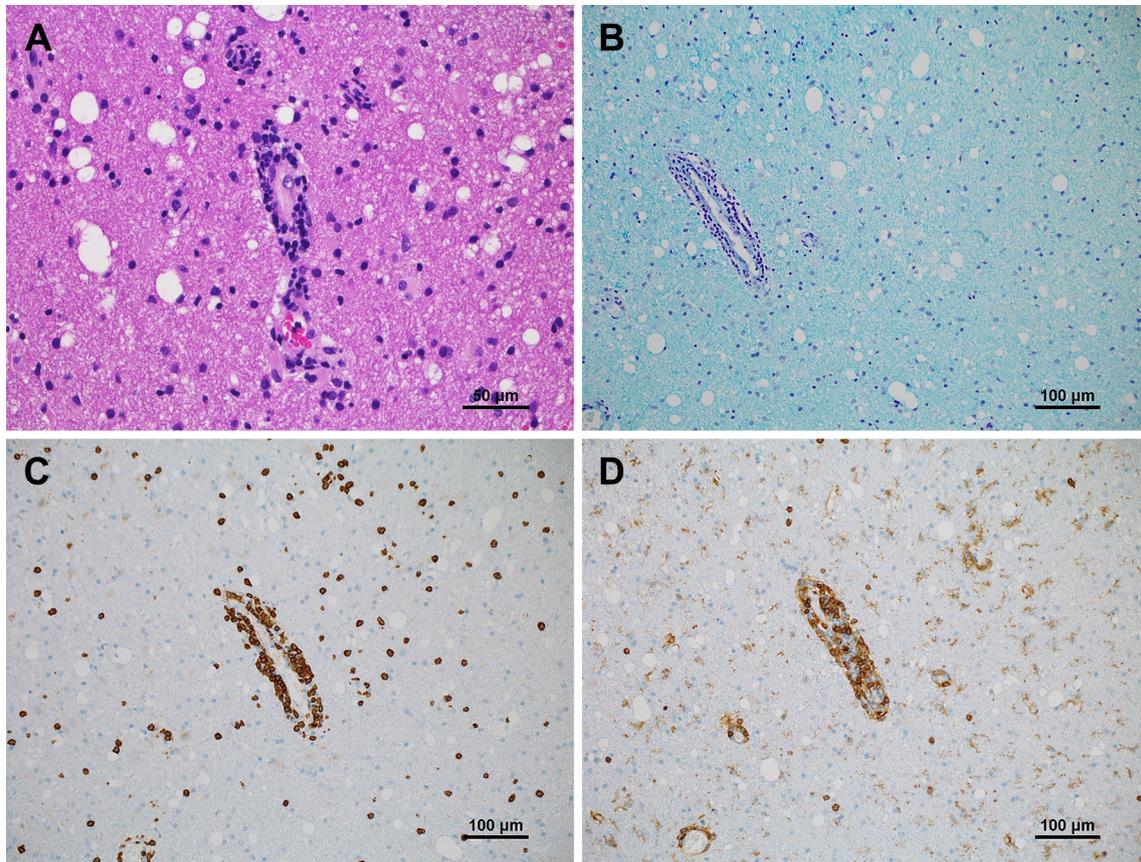


Fig. 2 Brain biopsy specimens obtained from the right occipital lobe.

There is infiltration of small lymphocytes around small blood vessels in the cerebral white matter, and the brain parenchyma shows vacuolated degeneration (A). Klüver-Barrera staining reveals no speckled staining or no clear demyelination (B). The infiltrating lymphocytes were CD8 (+) > CD4 (+) (C and D). The histological image was suspicious for encephalitis and consistent with autoimmune encephalitis-type graft versus host disease. (A, hematoxylin and eosin staining, scale bar = 50 μ m; B, Klüver-Barrera staining, scale bar = 100 μ m; C, CD8 immunostaining, scale bar = 100 μ m; D, CD4 immunostaining, scale bar = 100 μ m).

が見られることから、CNS-GVHD として矛盾ないものであった (Fig. 2)。また末梢血単核球を用いたフローサイトメトリー解析では、CD4 陽性細胞中の TSLC1 陽性かつ CD7 陰性の ATL 細胞の増加は認めなかった (Fig. 3)。以上より入院第 28 日からステロイドパルスによる免疫抑制療法を開始した。メチルプレドニゾン 1 g/日 \times 3 日間によるステロイドパルス療法を 2 回行い、後療法としてプレドニゾン 30 mg/日の内服を開始した。元々内服していたタクロリムスは薬剤性脳症を引き起こす可能性を鑑み、ステロイドパルスに際し中止した。治療開始後約 1 か月で MMSE が 5 点から 15 点へと認知機能障害の改善を認めた。また髄液検査も治療開始後約 1 か月で蛋白 86 mg/dl から 44 mg/dl、 β 2MG 7.19 μ g/ml から 3.74 μ g/ml、IgG 10.9 mg/dl から 3.3 mg/dl へといずれも改善した。肺・腸管に慢性 GVHD を発症していること、脳病理にて腫瘍細胞浸潤や脱髄、血管炎などの所見を認めず、CD3 \cdot CD8 陽性の細胞障害性 T 細胞の浸潤を認めていること、髄液検査で治療開始前髄液蛋白高値であったこと、画像所見およびステロイドへの治療反応性から Openshaw の診断基準²⁾ に照ら

し合わせて CNS-GVHD と最終診断した。治療開始後も MRI 所見の改善が乏しかったことから T 細胞 \cdot B 細胞の活性化を阻害する目的で入院第 70 日目よりミコフェノール酸モフェチル 1,000 mg を追加した。第 95 日目にプレドニゾンを 30 mg から段階的に 20 mg まで漸減した後も MMSE は改善した状態を維持できており、当院入院時には従命不能な状況であったが、言語理解や歩行状態の改善を認めた。最終的に MMSE は 22 点まで改善し、第 106 日目に紹介元の病院に転院した (Fig. 4)。

考 察

造血幹細胞移植後の中枢神経合併症は 9~14% に生じ³⁾、感染症、脳血管障害、薬物中毒、Epstein-Barr ウイルス関連リンパ増殖性疾患 (Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disease, 以下 EBV-LPD と略記)、代謝障害などが主な原因である。慢性 GVHD はほとんどの臓器に障害を引き起こす可能性があるが、中枢神経病変は末梢病変よりも少な

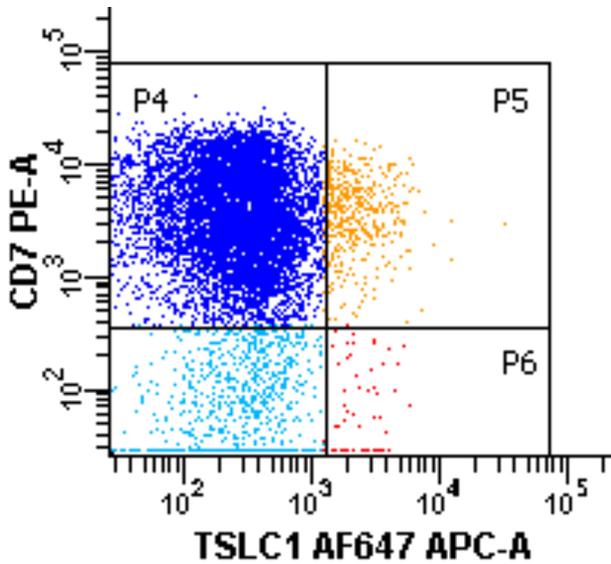


Fig. 3 Flow-cytometric analysis of cell populations in peripheral blood.

Plots of the expression patterns of CD7 and TSLC1 in CD4 (+) cells show that most of the cells in the peripheral blood were positive for CD7 but negative for TSLC1. The CD4 (+) cells do not conform to an apparently advanced adult T cell leukemia profile.

く、報告されている症例はわずかである²⁾。CNS-GVHD は鑑別すべき病態も多く、脳生検まで検討するなど慎重に診断する必要がある。実際当初 GVHD と考えられたものの EBV-LPD と最終診断された症例や⁴⁾、進行性多巣性白質脳症と CNS-GVHD との画像的類似性について指摘した報告がある⁵⁾。本症例では入院第 16 日目に脳生検を行い、臨床所見と病理所見より診断に至った。CNS-GVHD の病理学的特徴は、2010 年のコンセンサス会議にて脳血管障害型、脱髄型、自己免疫性脳炎型の三つに分類されている⁶⁾。自己免疫性脳炎型では剖検を中心とする研究によって、リンパ球の血管周囲および実質浸潤、HLA-DR 発現を伴うミクログリアの広範な活性化、びまん性の白質変性などが報告されている⁷⁻⁹⁾。また浸潤するリンパ球については単発性の白質病変にドナー由来の CD4 陽性 T 細胞が浸潤したもの⁵⁾ や、小血管周囲に細胞障害性 CD8 陽性 T 細胞が浸潤したものが報告されている⁵⁾⁹⁾。本症例では小血管周囲に CD8 陽性の T 細胞を主体とする小リンパ球の浸潤があり、自己免疫性脳炎型に合致するものであった。

既報によると造血幹細胞移植から CNS-GVHD の発症までの期間について中央値は 385 日であった。そのうち中枢神経外に慢性 GVHD の既往歴のない群では移植から CNS-GVHD の発症まで 81.5 日であったのに対し、他臓器に慢性 GVHD を有する群では 549 日と中枢神経外に慢性 GVHD の既往がある患者の方が神経症状の出現が遅かった¹⁰⁾。また中枢神経外に慢性 GVHD のない症例では自己免疫脳炎型が多かったのに

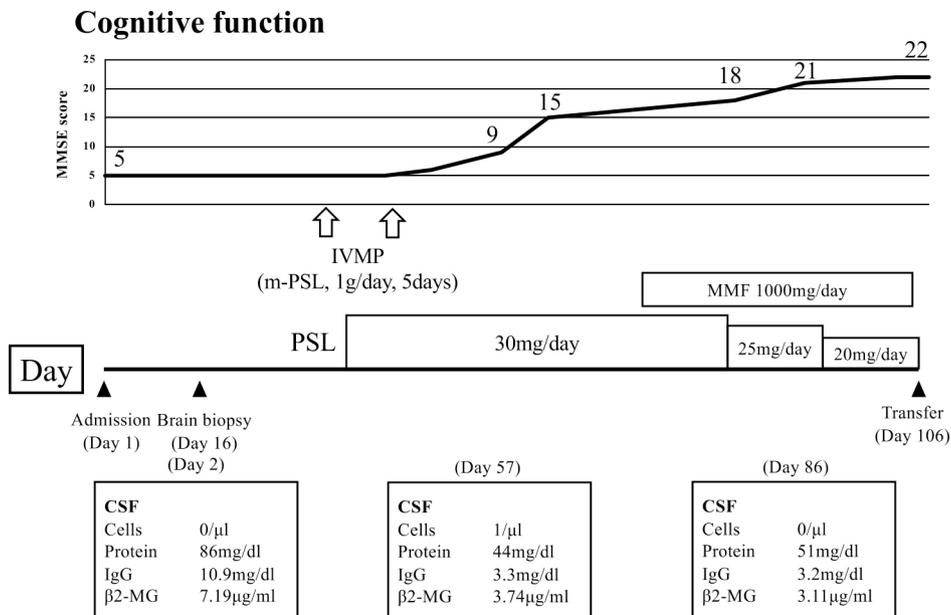


Fig. 4 Clinical course.

Abbreviations: MMSE, Mini-Mental State Examination; IVMP, intravenous methylprednisolone; m-PSL, methyl-prednisolone; PSL, prednisolone; MMF, mycophenolate mofetil.

The patient presented with rapid cognitive impairment. Brain MRI showed diffuse cerebral white matter lesions. Brain biopsy performed on Day 16 showed infiltration of cytotoxic T cells around small blood vessels in the cerebral white matter, and chronic central nervous system involvement of graft versus host disease was diagnosed. Steroid pulse therapy with methylprednisolone was performed twice. The cognitive dysfunction and CSF inflammatory findings gradually improved after initiation of prednisolone and mycophenolate mofetil.

対し、他臓器にある症例では脳血管障害型が多かった。本症例では腸管の慢性 GVHD の既往があるものの移植後 3 年ととりわけ長期間経過して神経症状が出現している点、自己免疫脳炎型で発症している点の特徴的であった。

CNS-GVHD の基礎疾患としてこれまで骨髄増殖性疾患、骨髄不全、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、リンパ腫、再生不良性貧血が報告されているが¹⁰⁾、ATL の報告は渉猟した限り他になく、初の報告である。ATL では病期の進行とともに中枢神経に腫瘍細胞が浸潤することがあり、その頻度は 10~25% である^{11)~13)}。そのため ATL 症例において CNS-GVHD を検討する際には腫瘍細胞の中枢神経直接浸潤との鑑別が重要である。ATL の中枢神経浸潤に関する MRI 所見の特徴として脳脊髄液に接する脳実質内の多発性腫瘍性病変、髄軟膜病変がある¹⁴⁾。本症例では頭部造影 MRI にて腫瘍形成や髄軟膜病変など中枢神経浸潤に特徴的な画像所見は認めなかったが、びまん性白質脳症自体非特異的なこと、中枢神経浸潤の場合の髄液細胞診の陽性率は必ずしも高くない¹⁴⁾¹⁵⁾ ことから診断のため脳生検まで必要と判断した。

CNS-GVHD の治療についてまとめた報告¹⁰⁾ では、35 例のうち 34 例が免疫抑制療法を受けており、ステロイドが最も多く 31 例に投与されていた。ステロイド以外の免疫抑制療法として免疫グロブリン静注、血漿交換、シクロホスファミド、カルシニューリン阻害剤、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサートが用いられていた。我々はメチルプレドニゾロンによるステロイドパルスを 2 クール行った上で、プレドニゾロンとミコフェノール酸モフェチルの併用を行い、約 2 か月の経過で認知機能障害の改善を得た。CNS-GVHD は本症例の通り免疫療法による治療反応性も認められることから脳生検を含めて他疾患を鑑別した上で治療を行うことが重要である。

結 語

ATL に対する骨髄移植後に CNS-GVHD を発症した症例を経験した。これまで ATL 移植後に発症した CNS-GVHD の報告はなく、初の報告である。また移植後長期間経過した症例でも中枢神経に GVHD を発症する可能性がある。疑われる場合には脳生検を検討し、免疫療法を追加する必要がある。

本報告の要旨は、第 227 回日本神経学会九州地方会で発表した。

※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。

文 献

- 1) Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:945-956.
- 2) Openshaw H. Neurological manifestations of chronic graft versus host disease. In: Vogelsang GB, Pavletic SZ, eds. *Chronic graft versus host disease*. New York: Cambridge University Press; 2009. p. 243-251.
- 3) Syed FI, Couriel DR, Frame D, et al. Central nervous system complications of hematopoietic stem cell transplant. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30:887-898.
- 4) Armstrong D, Hawkins E, Rouah E, et al. Graft-vs-host disease in the central nervous system. *Am J Clin Pathol* 1997;107:379.
- 5) Kamble RT, Chang CC, Sanchez S, et al. Central nervous system graft-versus-host disease: report of two cases and literature review. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:49-52.
- 6) Grauer O, Wolff D, Bertz H, et al. Neurological manifestations of chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Brain* 2010;133:2852-2865.
- 7) Marosi C, Budka H, Grimm G, et al. Fatal encephalitis in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1990;6:53-57.
- 8) Iwasaki Y, Sako K, Ohara Y, et al. Subacute panencephalitis associated with chronic graft-versus-host disease. *Acta Neuropathol* 1993;85:566-572.
- 9) Saad AG, Alyea EP 3rd, Wen PY, et al. Graft-versus-host disease of the CNS after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2009;27:e147-e149.
- 10) Ruggiu M, Cuccini W, Mokhtari K, et al. Case report: central nervous system involvement of human graft versus host disease: report of 7 cases and a review of literature. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8303.
- 11) Teshima T, Akashi K, Shibuya T, et al. Central nervous system involvement in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer* 1990;65:327-332.
- 12) Kawasaki C, Ikeda H, Fukumoto T. Cerebral mass lesions associated with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Hematol* 1995;61:97-102.
- 13) Dumas JL, Visy JM, Lhote F, et al. MRI and neurological complications of adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16:820-823.
- 14) Kitajima M, Korogi Y, Shigematsu Y, et al. Central nervous system lesions in adult T-cell leukaemia: MRI and pathology. *Neuroradiology* 2002;44:559-567.
- 15) Scott BJ, Douglas VC, Tihan T, et al. A systematic approach to the diagnosis of suspected central nervous system lymphoma. *JAMA Neurol* 2013;70:311-319.

Abstract

Central nervous system involvement of graft versus host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T cell leukemia

Toshihiro Ide, M.D.¹⁾, Kotaro Iida, M.D.¹⁾, Hiroo Katsuya, M.D., Ph.D.²⁾,
Hiroshi Ito, M.D., Ph.D.³⁾, Shinichi Aishima, M.D., Ph.D.⁴⁾ and Hideo Hara, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Saga University, Faculty of Medicine

²⁾ Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Saga University, Faculty of Medicine

³⁾ Department of Neurosurgery, Saga University, Faculty of Medicine

⁴⁾ Department of Pathology and Microbiology, Saga University Faculty of Medicine

A 54-year-old woman was diagnosed with acute adult T-cell leukemia (ATL) in November 2015 and underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in March 2016. Cognitive impairment appeared suddenly around May 2019, and MRI of the brain showed cerebral white matter lesions. Cerebrospinal fluid examination showed no significant findings other than elevated protein. Brain biopsy showed inflammatory cells, (mainly CD8-positive T lymphocytes), infiltrating the white matter. Based on the pathological findings and the history of chronic graft versus host disease (GVHD) in the lungs and intestines, we diagnosed central nervous system involvement of GVHD (CNS-GVHD). Immunotherapy with steroids and mycophenolate mofetil resulted in improvement of the cognitive dysfunction and inflammatory findings in the spinal fluid. This case is the first report of CNS-GVHD in ATL, suggesting the importance of diagnosis by brain biopsy and the efficacy of immunotherapy.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neuro) 2022;62:33-38)

Key words: adult T cell leukemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft versus host disease, cognitive impairment
