



複視で発症し、多発小脳出血を合併した Epstein-Barr virus 関連亜急性運動感覚ニューロパチーの 1 例

古谷真由美¹⁾ 王子 聡¹⁾ 杉本 恒平¹⁾
木崎 昌弘²⁾ 山下 高久³⁾ 海田 賢一^{1)*}

要旨：症例は 82 歳男性。複視で発症し、亜急性の四肢運動感覚障害にて歩行不能となり入院した。Epstein-Barr virus (EBV) 血症に加え、頸部リンパ節生検で EBV 陽性細胞の高頻度発現を認め、EBV 再活性化と考えた。神経伝導検査所見は軸索障害と脱髄の混合する運動感覚ニューロパチーであった。脳 MRI にて小脳に多発微小出血を認めたが、脳脊髄液 EBV-PCR は陰性であり、EBV 関連血管炎を考えた。経口ステロイドが奏効し、発症 4 ヶ月後に独歩可能となった。本例のニューロパチーの病態は EBV 再活性化に関連した血管炎および免疫性脱髄性ニューロパチーの混在と考えた。

(臨床神経 2022;62:609-614)

Key words：Epstein-Barr virus, 再活性化, ニューロパチー, 小脳出血

はじめに

Epstein-Barr virus (EBV) の多くは乳幼児期に感染するが無症状で、若年成人に初感染をきたした場合、その一部で発熱、リンパ節腫脹などを認める。初感染後、通常 B 細胞に終生潜伏感染するが、免疫抑制状態などにより再活性化をきたす可能性がある¹⁾。今回我々は、EBV の再活性化により亜急性運動感覚ニューロパチーをきたしたと考えられ、ステロイドにて寛解した 82 歳男性例を経験したので報告する。

症 例

症例：82 歳、男性

主訴：右側でものが二重に見える、四肢の痺れ・脱力

既往歴：高血圧症。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2019 年 9 月初旬より右方視にて複視を認め、両手首より先に痺れが出現し 9 月中旬に当科を受診した。初診時点では右外転障害と四肢腱反射の低下を認め、その後両上肢に脱力が、9 月末には両足首より先の痺れ、両下肢の脱力が出現して歩行困難となった。血液検査で可溶性 IL-2 受容体が 1,821 U/ml と高値であり、¹⁸F-FDG PET-CT 検査にて全身のリ

ンパ節に FDG 高集積が多発していた (Fig. 1)。右頸部リンパ節生検では Hematoxylin Eosin 染色で濾胞間に免疫芽球や好酸球の浸潤を認めた (Fig. 2A)。免疫染色では CD3 陽性リンパ球および CD20 陽性リンパ球の極性は保たれ (Fig. 2B, C)、EBV-encoded small RNA in situ hybridization (EBER-ISH) 染色では EBV 陽性細胞の発現を 1 強視野 (× 400) に 10~20 個と高頻度に認め (Fig. 2D)、病理所見では悪性リンパ腫やリンパ増殖症を示す所見、サルコイドーシスを示唆する肉芽腫病変を認めなかった。10 月中旬にはベッド上で寝たきりとなり、10 月下旬に当科に入院した (第 1 入院日)。

一般身体所見：身長 158 cm、体重 65 kg。頸部リンパ節を複数触知するが圧痛はなく、四肢体幹に皮疹はなかった。

神経学的所見：意識清明で構音障害なし。眼底にうっ血乳頭はなく、右外転障害を認める以外に脳神経に異常はなかった。握力 (右/左) は 2.3/3.0 kg、徒手筋力検査 (manual muscle testing, 以下 MMT と略記) では上肢 2~3、下肢 1 レベルの筋力低下を認めた。四肢腱反射は全て消失し、病的反射は陰性であった。四肢末梢で手袋靴下型に異常感覚を認め、振動覚、位置覚はともに低下していた。脱力のため四肢の失調は評価困難であり、座位保持も不能であった。

入院時検査所見：血液検査では白血球 4,400/ μ l、好酸球 616/ μ l と好酸球増加、異型リンパ球出現 (1.0%)、血小板 6.4

*Corresponding author: 埼玉医科大学総合医療センター脳神経内科 [〒 350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981 番地]

¹⁾ 埼玉医科大学総合医療センター脳神経内科

²⁾ 埼玉医科大学総合医療センター血液内科

³⁾ 埼玉医科大学総合医療センター病理部

(Received November 22, 2021; Accepted March 16, 2022; Published online in J-STAGE on July 22, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001726

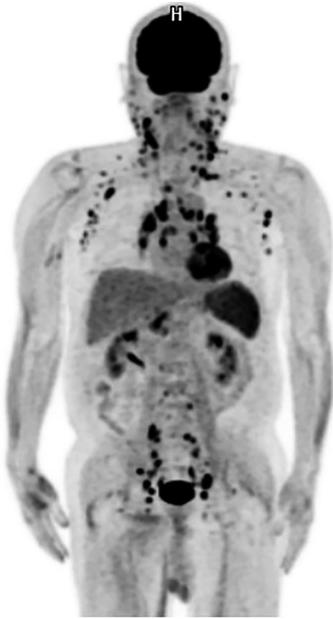


Fig. 1 ^{18}F -FDG PET-CT imaging study.

Increased FDG uptake is observed in lymph nodes throughout the body.

$\times 10^4/\mu\text{l}$ と血小板減少を認め、IgE 834 IU/ml と高値であった。生化学検査では肝・腎機能障害は認めず、ACE は正常、MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗 SSA 抗体, 抗 SSB 抗体は陰性であった。EBV に関する血清抗体は抗 VCA IgM 抗体 陰性, 抗 VCA IgG 抗体 9.4 倍, 抗 EBNA IgG 抗体 2.4 倍, 抗 EADR IgG 抗体 <10 倍と既感染パターンであったが、EBV 定量 WBC 検査では 5.0×10^2 copy/ μg DNA (基準値上限 $10^{2.5}$ copy/ μg DNA) と基準値を上回る EBV が検出された。脳脊髄液検査では初圧 120 mmH₂O, 細胞数 2/ μl , 蛋白 199 mg/dl, 糖 64 mg/dl (同時測定血糖 98 mg/dl) と蛋白細胞解離所見を認め、EBV-PCR は陰性であった。当科で施行した末梢血リンパ球サブセット解析²⁾では Th17 細胞の増加 (14.27%, 施設基準上限 11.16%) を認めた。血清抗糖脂質抗体, 抗糖脂質複合体抗体は陰性であった。神経伝導検査結果は脱髄優位の所見であり、両側腓腹神経の感覚神経活動電位は導出されなかった (Table 1 上段)。体幹部 CT では肝脾腫はなかった。脳 MRI にて 2016 年の撮影時には認められなかった、多発する小脳微小出血を認めた (Fig. 3)。

入院後経過：本例の亜急性進行性運動感覚ニューロパチーは、好酸球増多、IgE 高値より好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を鑑別に挙げたが、比較的対称性のポリニューロパチーであり、疼痛はなく、ANCA も陰性であり否定的と考えた。発症時に全身のリンパ節炎を伴う EBV 血症を認め、他に原因を見出せないことから、EBV 感染に関連した亜急性運動感覚

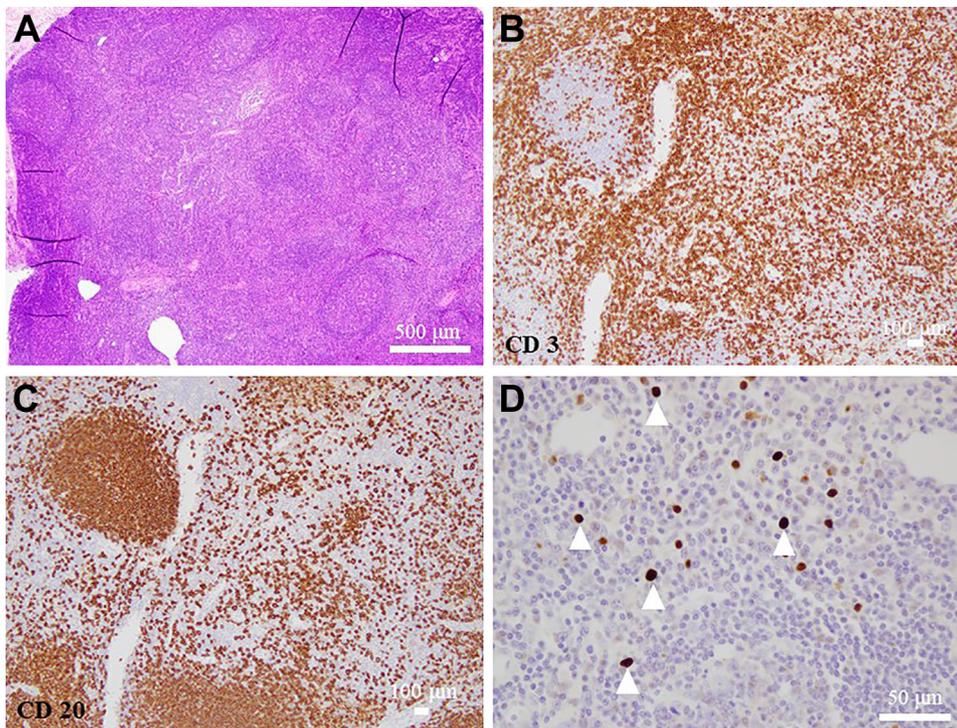


Fig. 2 Pathological findings of a biopsied right cervical lymph node.

(A) Hematoxylin-eosin staining showed no tumor cells. (B) Immunostaining for CD 3. (C) Immunostaining for CD 20. lymphocyte's polarity is maintained. (D) Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNA in situ hybridization (EBER-ISH) shows a high frequency of EBV-positive cells (arrowheads). (magnification A: $\times 4$, B: $\times 100$, C: $\times 100$, D: $\times 400$.)

Table 1 Nerve conduction study (the upper table: 2nd hospital day, the lower table: 316th days after admission).

		DL (msec)	MCV (m/sec)	distal CMAP (mV)	proximal CMAP (mV)	Flat (msec)	FWCV (m/sec)	F wave persistence (%)	DL (msec)	SCV (m/sec)	SNAP (μ V)
Median	L	4	47.6	7.8	7.4	—	—	0	3.5	40	16.6
	R	5.2	46.1	6.6	6.3	38.8	36	44	3.7	37.6	16.3
Normal values		≤ 4	≥ 50	≥ 5	≥ 5	≤ 30	≥ 40	≥ 50	≤ 3	≥ 40	≥ 20
Ulnar	L	2.6	55.1	9.5	7.6	40.2	32.3	63	2.9	49	19
	R	3	52.8	9.3	7.7	39.7	33.1	69	3.1	44.9	16.8
Normal values		≤ 3	≥ 50	≥ 6	≥ 6	≤ 30	≥ 40	≥ 50	≤ 3	≥ 40	≥ 15
Tibial	L	4	38.3	12.9	0.33	—	—	0			
	R	3.8	42.4	16	10.1	—	—	0			
Normal values		≤ 6	≥ 40	≥ 6.5	≥ 6.5	≤ 50	≥ 40	100			
Sural	L								0	—	—
	R								0	—	—
Normal values									≤ 3	≥ 40	≥ 5

		DL (msec)	MCV (m/sec)	distal CMAP (mV)	proximal CMAP (mV)	Flat (msec)	FWCV (m/sec)	F wave persistence (%)	DL (msec)	SCV (m/sec)	SNAP (μ V)
Median	L	4.1	48.3	6.9	6.7	29.7	46.8	69	3.4	41.7	18.1
	R	4.3	54.6	4.5	4.4	31	45.6	50	3.6	38.7	15.2
Normal values		≤ 4	≥ 50	≥ 5	≥ 5	≤ 30	≥ 40	≥ 50	≤ 3	≥ 40	≥ 20
Ulnar	L	2.8	55.9	8	7.6	31.7	40.8	88	2.8	50.7	17.1
	R	3	56.8	9.2	8.4	29.7	44.5	100	2.7	51.9	11.1
Normal values		≤ 3	≥ 50	≥ 6	≥ 6	≤ 30	≥ 40	≥ 50	≤ 3	≥ 40	≥ 15
Tibial	L	3.1	44.4	11.4	10.7	51.8	39.8	100			
	R	3.7	45.5	12.8	8.7	43.5	48.5	100			
Normal values		≤ 6	≥ 40	≥ 6.5	≥ 6.5	≤ 50	≥ 40	100			
Sural	L								2.7	51.1	1.4
	R								0	—	—
Normal values									≤ 3	≥ 40	≥ 5

L: left, R: right, DL: distal latency, MCV: motor conduction velocity, CMAP: compound muscle action potential, F-lat: F-wave latency, FWCV: F-wave conduction velocity, SCV: sensory conduction velocity, SNAP: sensory nerve action potential, —: not evoked.

ニューロパチーと考えた。脳脊髄液 EBV-PCR が陰性であることから免疫介在性神経障害を考え、第 4 入院日よりステロイドパルス療法 (intravenous methylprednisolone, 以下 IVMP と略記, 1 g/日, 5 日間) を施行した。IVMP 治療 4 日目より複視、四肢の脱力・痺れは改善傾向となり、第 16 入院日時点で血中 EBV 量は基準値内まで低下した。第 25 入院日には MMT は上肢 4, 下肢 2 レベルと改善を示し、第 30 入院日より 2 クール目の IVMP (1 g/日, 5 日間) を追加した。第 35 入院日より prednisolone (PSL) 30 mg/日の内服を開始し、2 週間後より毎週 5 mg/日ずつ減量した。PSL 内服治療を約 1 ヶ月継続した時点で、MMT は上肢 4~5, 下肢 3 レベルまで改善した。当初認められた全身性リンパ節腫脹は、EBV 再活性化に伴う所見と考えて経過を観察したところ、ステロイド治療後に消退した。PSL 10 mg/日を維持し、第 78 入院日に回復

期リハビリテーション病院へ転院した (Fig. 4)。

血小板減少症の精査において、骨髓生検で骨髓巨核球数は正常であり、血小板関連 IgG が $161.0 \text{ ng}/10^7 \text{ cells}$ (基準値上限 $46 \text{ ng}/10^7 \text{ cells}$) と上昇していた。特発性血小板減少性紫斑病³⁾と考え、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 抗体が $32 \text{ U}/\text{ml}$ (基準値上限 $9 \text{ U}/\text{ml}$) と陽性であったことから除菌を行なった。除菌が完了した時点で血小板は $10 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上に回復した。

転院後 33 日目に病棟内歩行が自立し、171 日目に自宅に退院した。退院時点で握力は $21.5/20.7 \text{ kg}$ に回復し、四肢の痺れは消失した。当院入院日から 316 日目に施行した末梢神経伝導検査では、正中神経、尺骨神経、脛骨神経の F 波が導出され、左腓腹神経の感覚神経活動電位が導出可能となった (Table 1 下段)。

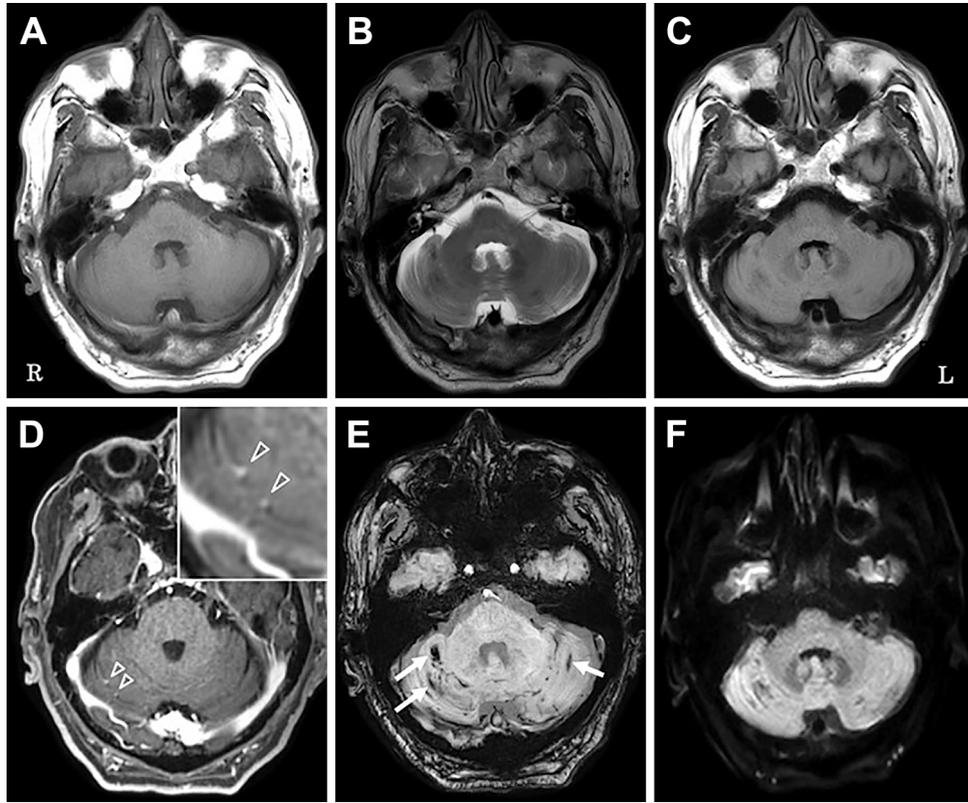


Fig. 3 Brain MRI findings on 35th hospital day.

T₁-weighted (A), T₂-weighted (B), fluid attenuated IR (FLAIR) (C), gadolinium (Gd)-enhanced T₁-weighted (D), susceptibility-weighted (E) and diffusion-weighted (F) images are shown. Micro bleedings are diffusely observed in cerebellum cortices (arrows; E), partially accompanied by punctate contrast effect (arrowheads, D), which show slightly low intensity in T₂-weighted and FLAIR images (B, C). The punctate contrast lesions are shown at a higher magnification in the inset image on the upper right (D). R: right, L: left.

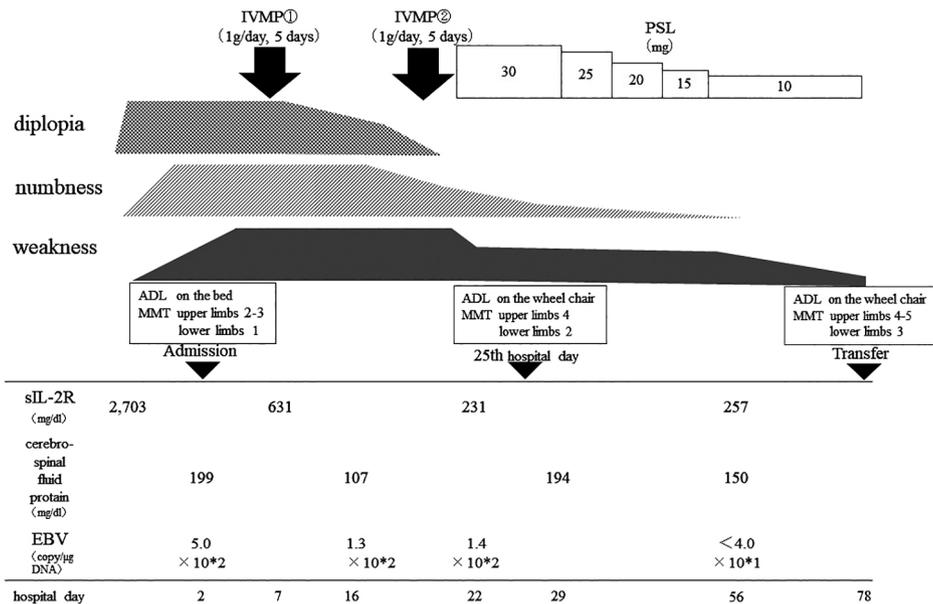


Fig. 4 Clinical course of the disease.

Two cycles of IVMP and subsequent administration of oral prednisolone improved such neurological symptoms as diplopia, numbness, and limb weakness. IVMP: intravenous methylprednisolone, PSL: prednisolone, ADL: activities of daily living, MMT: manual muscle testing, sIL-2R: soluble interleukin-2 receptor, EBV: Epstein-Barr virus.

考 察

EBV 感染では初感染時、再活性化時、慢性期に神経症状を呈する可能性があり、様々な中枢・末梢神経障害を惹起することが知られている^{11,14)}。Han らは EBV 感染に関連し多発小脳出血を認めた症例⁵⁾を報告し、脳脊髄液 EBV-PCR が陽性で EBV の中枢神経浸潤を主要機序として考察している。一方、PCR 陰性であった我々の症例では、微小出血が小脳皮質に線状に分布し、円形または楕円形に描出される高血圧性細動脈硬化症関連の微小脳出血⁶⁾とは異なる特徴を示していること、小脳症状に乏しいことから、小脳実質を標的とする免疫反応よりも EBV 感染関連の血管炎に伴う出血の可能性を考えた。

次に本例のニューロパチーに関して考察する。本例の右外転神経の単独麻痺、脱髄と軸索障害の混在を示唆する神経伝導検査結果、下肢における非対称性の神経伝導検査異常は、EBV 感染症に関連した中枢および末梢神経の血管炎の報告もあることから^{7,8)}、脱髄性ニューロパチーと血管炎性ニューロパチーの混在を示唆している。Kanai らは腓腹神経生検で EBV 陽性リンパ球の血管内皮細胞への浸潤を認めた、白血球破砕性血管炎による慢性進行性対称性多発ニューロパチー例⁹⁾を報告している。また、有痛性で脱髄優位の運動感覚ニューロパチーを呈した EBV 関連亜急性多発根神経炎が報告されており、その腓腹神経病理では微小血管炎と節性脱髄が確認されている⁹⁾。一方、慢性活動性 EB ウイルス感染症と関連する、可逆性伝導ブロックを伴う急性運動感覚ニューロパチーも報告され、EBV 抗原の持続的発現に誘発された免疫介在性軸索型ニューロパチーと診断されている¹⁰⁾。我々の症例では病理学的検討はないものの、運動優位の障害で疼痛を伴わなかった点、発症後速やかに四肢近位筋も対称性に障害され、四肢腱反射も全般的に消失したことは血管炎性ニューロパチーのみでは説明しがたく、末梢神経髄鞘を標的とした脱髄性ニューロパチーが主な病態と考えた。EBV 関連ニューロパチーにおいては多様な病態が共存する可能性があり、今回施行できなかったが神経生検は重要な検査と考える。

EBV 再活性化においては末梢でのウイルス抗原の発現量が増加し、末梢性の免疫寛容が破綻することが想定されている¹¹⁾。また、本来は抗原として提示されない抗原が表出されて細胞障害性 T 細胞の標的となること、IL-10 が病態に関与している可能性が示唆されている¹¹⁾。本例でも、末梢血における Th17 細胞増多や、ニューロパチーに対するステロイド治療の有効性から、中枢・末梢神経障害の原因として細胞性免疫機序を考え、末梢神経の髄鞘抗原を標的とする T 細胞反応が脱髄を生じた可能性を考えた。EBV 感染細胞の検索については、T 細胞レセプター β 鎖 Cβ-1 再構成検査で再構成は認めず、T 細胞への感染は考えにくい¹²⁾が、二重染色は施行しておらず感染細胞は同定できなかった。

近年、他の病原体による中枢感染症に伴い EBV が再活性化する可能性が指摘されている¹²⁾。多くは免疫抑制状態にあり、脳脊髄液中に EBV が検出されたケースである。我々の症

例は免疫抑制状態を伴わず脳脊髄液 EBV-PCR が陰性であった。EBV 再活性化では通常 VCA IgG 抗体や EADR IgG 抗体が著明に高値となるが、上田らは既感染パターンの血清 EBV 抗体を示した EBV 再活性化による神経障害例を報告した¹³⁾。そこでは神経障害はステロイド治療後に血清 EBV 量の低下に伴い改善しており、我々の症例の神経障害も EBV 再活性化に起因したと考えた。

本例では EBV 再活性化の誘導に繋がる免疫抑制状態をきたす原因を伴わなかったが、免疫動態に影響しうる因子として *H. pylori* 感染があった。*H. pylori* 感染は一部の中枢および末梢神経疾患の病態形成に関わる可能性が知られており、brain-gut axis の障害、*H. pylori* のコロニー形成によって促進される腸内細菌叢の変化が発症に関与することが推測されている¹⁴⁾。本例の血小板減少症が *H. pylori* の除菌治療によって改善したことは、*H. pylori* 感染が本例の免疫動態に影響を及ぼしていたことを示唆している。*H. pylori* が産生する細胞空胞化毒素 (vacuolating cytotoxin A, 以下 VacA と略記) に対する IgG 抗体が脳脊髄液中に検出されたギラン・バレー症候群の報告に加え¹⁵⁾、ヒト ATP との分子相同性を有する VacA がシュワン細胞に結合して脱髄を引き起こす可能性の指摘もある¹⁵⁾。本例の脳脊髄液で抗 VacA 抗体は検索されなかったが、EBV 感染に加えて *H. pylori* 感染の存在が神経障害の発症に関わった可能性は否定できない。また、*H. pylori* 感染によって産生される oxidant monochloramine が EBV の再活性化を生じることから¹⁶⁾、本例の EBV 再活性化の背景として *H. pylori* 感染を考慮する必要もあると考えた。

謝辞: 血清抗糖脂質抗体、抗糖脂質複合体抗体を測定頂いた、防衛医科大学校内科学講座 神経・抗加齢血管内科 本郷 悠先生に深謝致します。

※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。

文 献

- 1) Tselis AC. Epstein-Barr virus infections of the nervous system. *Handb of Clin Neurol* 2014;123:285-305.
- 2) Kubota A, Izaki S, Fukaura H, et al. Circulating memory B cells are reduced in patients with late-onset myasthenia gravis. *Clin Exp Neuroimmunol* 2015;6:322-329.
- 3) 柏木浩和, 桑名正隆, 羽藤高明ら. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイドライン 2019年改訂版. *臨血* 2019; 60:877-896.
- 4) Fujimoto H, Asaoka K, Imaizumi T, et al. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. *Intern Med* 2003;42: 33-40.
- 5) Han J, Kang Z, Xie Y, et al. Acute diffuse edematous-hemorrhagic Epstein-Barr virus meningoencephalitis. A case report. *Medicine* 2019;98:51.
- 6) 今泉俊雄. Cerebral microbleeds の成因と臨床. *脳卒中* 2013; 35:397-405.
- 7) Kano K, Katayama T, Takeguchi S, et al. Biopsy-proven case of Epstein-Barr virus (EBV)-associated vasculitis of the central nervous system. *Neuropathology* 2017;37:259-264.

- 8) Kanai K, Kuwabara S, Mori M, et al. Leukocytoclastic-vasculitic neuropathy associated with chronic Epstein-Barr virus infection. *Muscle Nerve* 2003;27:113-116.
- 9) Kazamel M, Klein CJ, Benarroch EE, et al. Subacute demyelinating polyradiculoneuropathy complicating Epstein-Barr virus infection in GATA2 haploinsufficiency. *Muscle Nerve* 2018;57:150-156.
- 10) Hattori T, Arai A, Yokota T, et al. Immune-mediated neuropathy with Epstein-Barr virus-positive T-cell lymphoproliferative disease. *Intern Med* 2015;54:69-73.
- 11) 高田腎藏. EB ウイルス. 柳井秀雄, 清水則夫, 吉山裕規編. 改訂第 3 版. 東京 : 診断と治療社 : 2015. p. 151-157.
- 12) Martelius T, Lappalainen M, Palomäki M, et al. Clinical characteristics of patients with Epstein Barre virus in cerebrospinal fluid. *BMC Infect Dis* 2011;11:281.
- 13) 上田麻紀, 立石貴久, 重藤寛史ら. インフリキシマブ治療中に Epstein-Barr ウイルス再活性化にともなって急性散在性脳脊髄炎を発症した 1 例. *臨床神経* 2010;50:461-466.
- 14) Baj J, Forma A, Flieger W, et al. Helicobacter pylori infection and extragastric diseases-A focus on the central nervous system. *Cells* 2021;10:2191.
- 15) Chiba S, Sugiyama T, Yonekura K, et al. An antibody to VacA of Helicobacter pylori in cerebrospinal fluid from patients with Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:76-78.
- 16) Minoura-Etoh J, Gotoh K, Sato R, et al. Helicobacter pylori-associated oxidant monochloramine induces reactivation of Epstein-Barr virus (EBV) in gastric epithelial cells latently infected with EBV. *J Med Microbiol* 2006;55:905-911.

Abstract

Epstein-Barr virus-associated subacute sensorimotor neuropathy with multiple cerebellar microbleeding: a case report

Mayumi Furuya, M.D.¹⁾, Satoru Oji, M.D., Ph.D.¹⁾, Kohei Sugimoto, M.D.¹⁾, Masahiro Kizaki, M.D., Ph.D.²⁾, Takahisa Yamashita, M.D., Ph.D.³⁾ and Kenichi Kaida, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

²⁾ Department of Hematology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

³⁾ Department of Pathology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

We report the case of an 82-year-old male with subacute sensorimotor neuropathy associated with Epstein-Barr virus (EBV) infection, who presented with diplopia followed by gait disturbance due to limb weakness. Pathological findings of a biopsied cervical lymph node showed a high frequency of EBV-positive cells. EBV-DNA was detected in blood. A nerve conduction study suggested a mixture of axonal damage and demyelination. Brain MRI showed multiple microbleeds in cerebellar cortices, but cerebrospinal fluid EBV-PCR was negative, suggesting bleeding due to EBV-related vasculitis. Corticosteroid therapy improved the neurological symptoms and the patient was able to walk independently four months later. The main pathogenesis of the neuropathy in this case is likely to be a mixture of vasculitic neuropathy and immune-mediated demyelinating neuropathy, which are considered to be due to EBV reactivation.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2022;62:609-614)

Key words: Epstein-Barr virus, reactivation, neuropathy, cerebral hemorrhage