

臨床懇話会

第 484 回東京医科大学臨床懇話会

非特異的な画像所見を呈した進行性多巣性白質脳症

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) with atypical MR imaging patterns

日 時：令和元年 5 月 28 日（火）17:00～
会 場：東京医科大学病院 第一教育研究棟 3 階 第一講堂
当 番 分 野：東京医科大学神経学分野
関連診療科：東京医科大学人体病理学分野
東京医科大学病院脳神経外科
東京医科大学病院リウマチ・膠原病内科
司 会：加藤 陽久（神経学・講師）
発 言 者：渡邊 江莉（神経学）
林 映（リウマチ科）
秋元 治朗（脳神経外科）
穴戸-原 由起子（人体病理学）
深見真二郎（脳神経外科）

加藤（司会）：それではみなさま、定刻になりましたので、第 484 回東京医科大学臨床懇話会を始めさせていただきます。私、本日の司会を務めさせていただきます神経学分野・加藤と申します。どうぞよろしくお願いいたします。本日は、「非特異的な画像所見を呈した進行性多巣性白質脳症」ということで、神経学分野が当番分野となっており、人体病理学分野、脳神経外科、リウマチ・膠原病内科の先生方のご協力のもと、会を進めたいと思います。それでは、神経学分野・渡邊から、まず症例提示をさせていただきます。どうぞよろしくお願いいたします。

渡邊（神経学）：よろしくお願いいたします。「非特異的な画像所見を呈した進行性多巣性白質脳症」に関して、臨床懇話会を始めさせていただきます。

症 例 検 討

1. 皮膚筋炎の治療と、入院時現症など

渡邊（神経学）：症例は 72 歳女性で、発語減少を主訴に来院されました。既往に皮膚筋炎がありプレドニゾロン 10 mg を内服中でした。現病歴ですが、201X 年 2 月上旬、発語減少を周囲に指摘され、中旬には買い物で毎回同じ物を買う、ごみを出す日を間違える、包丁やパソコンが使えないなどの症状が出現しました。下旬に近医を受診し、CT で左前頭葉に低吸収域を認め、同部位は MRI-FLAIR で高信号、T1 強調画像ではガドリニウムにより粟粒状に造影される病変がみられ、精査目的で当院脳神経外科を受診されました。

膠原病内科での経過としては、皮膚筋炎と診断後、201X 年の 4 年前より、プレドニゾロン 50 mg を開始しました。プレドニゾロン開始後も嚥下不良の改

善に乏しく、大量ガンマグロブリン療法 (IVIG) を4日間行いました。IVIG後に筋力低下、嚥下不良は改善傾向を認め、201X年の2年前には、プレドニゾロン 25 mg まで漸減し退院されています。その後、プレドニゾロン 5 mg まで漸減。201X年の1年前に、嚥下時の違和感を訴えたためプレドニゾロン 10 mg に増量。そのまま、脳神経外科入院時までプレドニゾロン 10 mg を継続されていました。

入院時現症ですが、一般理学所見では特記すべき異常は認めませんでした。神経学的所見では、見当識障害があり、認知機能はMMSE 9点と低下、語想起不良も認めました。血液検査では、可溶性IL-2レセプター、IgGが高値でした。髄液検査では、蛋白が73と高値でした。

加藤：以上が、外来及び入院当初の経過です。最初の症状としては、包丁やパソコンがうまく使えないという失行を示唆するような症状があり、加えて発語減少という失語を示唆するような症状がみられました。いずれも左大脳皮質の障害が疑われ、実際に左前頭葉に病変が指摘されました。

本症例は、長い間、リウマチ・膠原病内科の林先生に通院されておられ、そのなかで新たな病変が発見されました。リウマチ・膠原病内科の林先生、何かコメントいただけますでしょうか。

林 (リウマチ・膠原病内科)：リウマチ科の林です。この方に関して言えば、皮膚筋炎の診断から外来まで、ステロイド 10 mg を維持量とし、途中で再

燃して免疫抑制剤を追加することもなく、ステロイドのみで経過が見られた状態でした。筋炎の状態としては安定し、日和見感染症も一度も合併していないので、極端な免疫抑制状態にはなかったと思います。以上です。

加藤：林先生、ありがとうございました。やはり、免疫抑制が強くない状態の患者さんであったということは、本症例の特徴のひとつのようです。

2. 神経画像所見

加藤：続きまして、脳神経外科、秋元先生から、MRI所見・脳生検・治療などについて、お話を進めていただきたいと思います。

秋元 (脳神経外科)：脳外科の秋元です。結局最終的には診断が違っていました。病理の診断結果が出るまで時間があつたので、我々の診断のもとで治療を始めてしまったという患者さんです。画像所見 (図1) ですが、CT (図1A) で見ると、左の前頭葉の皮質下白質というところ、特に半卵円中心を中心に低吸収域があります。石灰化は認めません。MRIのT1 (図1B) とT2 (図1C)、FLAIR (図1D) では、やはり左の前頭葉皮質下にT1でかなり強い低信号、T2で高信号、FLAIRでも高信号が見られます。この所見は脳腫瘍に非特異的に認められる信号パターンですね。僕らは最初にこれを見た時、左の前頭葉の腫瘍と判断したのですが、ちょっと違和感がありました。まず、腫瘍であれば、正常の脳がある程度圧迫を受けるはずですが、それがほとんど

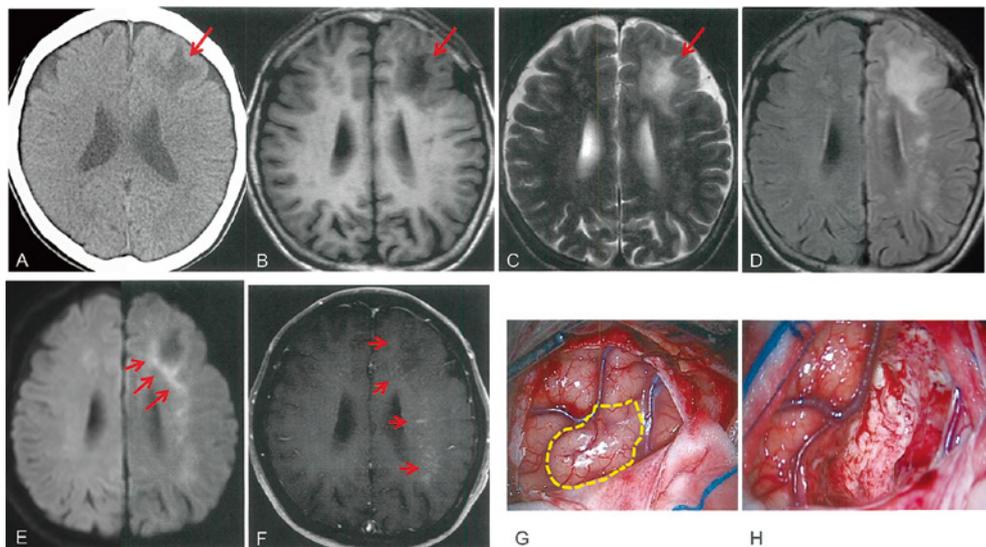


図1 A: 頭部単純CT scan、B: 頭部単純MRI T1強調画像、C: T2強調画像、D: FLAIR画像、E: 拡散強調画像、F: 造影T1強調画像、G: 生検時の脳表所見、H: 脳回切除後

ない。次に、T2画像を見ていただくとわかるのですが、皮質の構築が非常によく保たれています。普通、腫瘍（mass）であれば、正常の脳を圧迫したり、皮質の浮腫を伴ったり、腫れたり、そういう二次的な変化が伴うはずなのですが、全く二次的な変化が見えない。

FLAIR像を詳しく見ると、左の前頭葉に高信号があるのですが、側頭葉の後方にも高信号があって、放線冠というところで、FLAIRの高信号領域がつながっているように見えます。

拡散強調画像（図1E）で見ると、病変の周囲に高信号を示す領域があって、先ほど示した放線冠に、側頭葉後部につながるような拡散強調画像の高信号を認めます。腫瘍であれば、拡散強調画像でこのような髄内高信号を呈するものとして、悪性リンパ腫、あるいはグリオーマの一種が考えられます。

造影（図1F）してみますと、興味深い造影像なのですが、左前頭葉の病変の周囲に、ぱらぱらと粟粒状に染まってくる。放線冠にも粟粒状の染まりがあり、側頭葉の後方にも同様に、粟粒状の所見が見られます。矢状断で見るとそれがよくわかると思います。非常に興味深いのは、これらの粟粒状の造影病変が連合線維に沿ってつながっているように見えます。これは悪性リンパ腫でもあまり見ない所見です。さらによく見ると、反対の前頭葉白質にも同様の造影病変を認めているのです。

これだけの広範な左の前頭葉病変ですから私は炎症または腫瘍のいずれかを考えました。造影剤で染まっていますし、拡散強調画像で高信号を呈するものとしたら、どうしても悪性リンパ腫じゃないかと考えました。グリオーマでもこのようなパターンはあるのですが、極めて稀ですね。あと考えるとしたら、転移性脳腫瘍、腺癌の転移だとこの様な粟粒状の転移もあり得ますが。結局、私はリンパ腫の特殊系と考えました。

3. 悪性リンパ腫との鑑別について

秋元（脳神経外科）：今日は、血管内リンパ腫（intravascular lymphoma：IVL）についても検討したので、ちょっとお話しします。リンパ腫の中でも、血管内リンパ腫は非常に珍しい病態です。血管の中に腫瘍細胞が入り込んでしまって、一見脳梗塞のような所見を呈してくる。時間とともに脳梗塞のような所見が広がってきて、調べてみるとリンパ腫だったということを経験します。

診断には、やはり血液学的検査といわゆるB症状の有無が重要なのですが、この症例ではB症状はないですし、髄液でもそれほどの所見がありません。

又、本症例の画像所見は、血管内リンパ腫の特徴と非常に近いと思いますが、びまん性に白質病変が出たり、脳回に沿った造影効果が出たりといった点が、異なります。進行すると、こういうグリオーマのような所見になったりする症例報告もあるのですが極めて稀なことです。

私の経験した症例を紹介します。74歳の男性で認知機能の低下と歩行障害、進行性の症状の悪化があった方です。経時的なFLAIR画像をお示しますが、4カ月ぐらいで急速に病変が悪化しています。側頭葉後方から後頭葉にかけて、粟粒状の染まりが出てくる。それで我々は、リンパ腫の特殊型じゃないかということで生検しましたが、やはり血管の中に異型リンパ球がたまっていて、その周辺にも異型リンパ球があるという、非常におもしろい病理像が見られました——いわゆる血管外と血管内の病変であると。

免疫染色では、血管内にはCD20陽性の異型B細胞が見られますが、血管周囲をCD3陽性のT細胞が取り囲んでいます。つまり、B細胞性の血管内リンパ腫で、血管周囲にT細胞が反応性に浸潤しているという病態でした。

その他にも、興味深い症例があって、「PMLとの鑑別に苦慮した血管内リンパ腫」という症例報告がありました。この画像が今回の症例と非常に似ているんですね。このケースは、結局は血管内リンパ腫だったんです。つまり、血管内リンパ腫とPMLの鑑別は——特にPMLが造影された場合、非常に難しいということです。

4. 脳回切除と、本症例のリンパ球 profile

秋元（脳神経外科）：私が生検する時、例えば本症例のような場合、脳回切除（gyrectomy）をしています。我々脳外科医が生検する時、特に病理を知らない脳外科医は組織を潰す、むしりとるように組織を採取します。そうすると、病理医の診断が非常に難しくなります。私は病理医にしっかり診断してもらうために、必ず脳回切除（gyrectomy）して、皮質を含む脳回を一塊で摘出します（図1G～H）。病理の先生方は病変の主座がどこにあるかを重要視しますので、いい検体を提出しないと、病理の先生

方が正確に診断できません。ですから、こういう生検をするときは必ず脳回切除 (gyrectomy) をしています。本症例の病理所見も、低倍率で見ると、病変の主座は白質にあり、皮質の深層まで病変が染み込んでいる、つまり浸潤しています。それは、こういう標本 (脳回切除検体) だからこそわかるということです。

では、この症例のリンパ球 profile ですが、我々は READ というシステムで1万7,000個の細胞を検索して、フローサイトメーターで調べています。B細胞も一応出てはいるのですが、T細胞がほとんどです。また、T細胞の中でもCD4とCD8を比べると、CD4が優勢で、CD8の4倍ぐらい出ています。この所見から、ヘルパータイプのT細胞性リンパ腫であろうと診断しました。

B細胞型の再構成がないかということで、IgGのプロテイングをしています再構成はなかった。一方、T cell receptor (TCR) の検索をしますと、結局、一部の検体で明らかな再構成があり、私はやはり、T細胞性リンパ腫だろうと診断したわけです。

病理も暫定報告で「悪性リンパ腫の疑い」というのが出たので、我々はT細胞性リンパ腫と信じて、大量メソトレキセート (methotrexate: MTX) 療法という化学療法に入りました。結局1クールやって、2クールやった時点で、ほとんどの造影病変が消えたのです。少し患者さんの症状もよくなって、じゃあ、3クールにいこうかというときに、病理の確定診断が出たという次第です。以上が、脳外科の報告です。

加藤: 秋元先生、ありがとうございました。画像と、脳回切除 (gyrectomy) により皮質も含めて大きく採取した組織から得られた病理、そして組織を用いた READ の結果などから、暫定的にT細胞性リンパ腫と診断されたということでした。みなさま何かご質問はありますか。また秋元先生、何か付随のコメントはございますか。

秋元: 生検を依頼していただくときに、うちの脳外科は必ず脳回切除 (gyrectomy) をしています。多くの脳外科の施設ではほとんどCT針生検等をやってしまう。ただ、その様な検体ではその病変の主座がわからなくなってしまうのです。病理の先生方の悩みにもなると思います。我々は必ずこういう脳回切除 (gyrectomy) をしていますので、今後も遠慮しないで生検を依頼してください。お願いしま

す。

加藤: ありがとうございました。では、引き続き、経過を渡邊からお話しさせていただきます。

5. 脳生検後の経過

渡邊: 入院後経過です。重複になりますが、頭部MRIの所見から——先ほど秋元先生もおっしゃったとおり、悪性リンパ腫が疑われ、診断目的に第8病日に脳生検を行いました。

当初、病理暫定報告が、「悪性リンパ腫の疑い」だったため、第28病日からメソトレキセート (MTX) 大量療法を2クール施行しました。その後、病理より進行性多巣性白質脳症 (PML) と確定診断され、メフロキン投与を開始し、MMSEは投与開始8日目に16点へ、第180病日には20点へと改善しました。メフロキン開始後、頭部MRIのFLAIRにおいても、高信号域は徐々に改善しました。

6. 本症例のPML確定診断と、問題点

本症例のまとめです。① プレドニゾロン10mg内服下の皮膚筋炎を背景に発症したPMLであること、② PMLとしては非典型的な画像所見: ガドリニウム造影効果を伴う punctate pattern を示したこと、③ 病理組織学的に悪性リンパ腫が疑われMTX大量療法が施行されたこと、④ その後病理学的にPMLと確定されたこと、⑤ メフロキン治療で良好な経過をたどったことです。

本症例の問題点ですが、① 本例がPMLとしては非典型的な画像所見を示した理由、② 病理暫定報告が「悪性リンパ腫疑い」であった理由、③ MTX大量療法は適切であったか、④ PMLにおける炎症と予後の関係。これらを問題点としてあげています。

加藤: ありがとうございました。ここまでの本症例の経過と問題点をまとめていただきました。何かご質問はありますか。

宍戸-原 (人体病理学): ちょっと補足してもいいですか。

加藤: どうぞ。

宍戸-原: 病理の診断を少し説明させていただきますと、もともと炎症細胞浸潤が高度にみられたものですから、READから「悪性リンパ腫の疑い」と返事が帰ってきた時、「その可能性もあるだろう」と思い、最終報告を待っていました。ただ、皮膚筋炎が背景にあるので、私の専門がたまたまPMLだったため、JCウイルス陰性を確認しておこうと思っ

て脳組織から DNA を取り出し、感染研でウイルスの測定をしてもらったわけです。

病理診断に関しては、私が悪性リンパ腫の病理診断の指導を受けている師匠が READ の診断をしているのですが、師匠の結果を待っていました。しかし、驚いたことに、感染研から JC ウイルス陽性で、しかも随分と高いウイルス量が報告されてきたんです。

それで、慌てて JC ウイルスの免疫染色をしたら、リンパ球だと思っていた大型の類円形をした細胞が、実はグリア細胞でした。オリゴデンドログリアはウイルスが感染すると核が腫大します。腫大核の中でウイルスがいっぱい増えているんですね。この大きくなった核の中を電子顕微鏡で見ると、JC ウイルスの粒子が多数見られます。

HE 染色では、JC ウイルス感染細胞が、リンパ腫細胞のように見えたんです。そこで慌てて、「PML です！」と、臨床に連絡したという次第です。

加藤：原先生、コメントありがとうございます。組織から JC ウイルスが検出されたことを契機とし、JC ウイルスに感染したオリゴデンドログリアが見つかったということで、病的に PML ではないか、というお話でした。

本例は皮膚筋炎を背景として PML を発症していると考えられるわけですが、林先生、このように膠原病を背景とした PML の症例はあるのでしょうか。

林：リウマチ科で、これまで約 20 年膠原病の治療、もっと強い免疫の治療をしています。PML になったというのは、恐らくこの方が初めてだと思います。ループス腎炎（全身性エリテマトーデス）にリツキサンを使用したら、何例かに PML を発症したということが、アメリカで問題になったと聞いています。しかし、実際自分たちで、リツキサン、エンドキサン等いろいろな免疫抑制療法を施行していますが、今のところ PML になられたというのは、多分この人が初めてだったと思います。

加藤：コメントありがとうございます。秋元先生どうぞ。

秋元：原先生にお聞きしたいんですけども、リンパ腫と診断した症例の中で、MTX の感受性があり高くはない症例があります。そういう症例は、もしかしたら病理を見直せば、PML である可能性がありますか？ 私は、さっきの異型リンパ球の再構成を見て、これはリンパ腫だろうと考えました。し

かし、あそこまでプロットイングや、READ でちゃんと調べられていない症例が多いんです。もしかしたら PML が隠れている可能性はありますか。

宍戸-原：可能性はあると思います。必ずしも、今、こういう病態の症例が突然、現れたわけではなくて、同じような症例は恐らく過去にもあって、それに長い間、我々が気づいていなかっただけではないかと思っています。

秋元：それから、渡邊先生に聞きたいのですけれども、メフロキンの投与というのは、いつまで続けるか、基準があるんですか？

渡邊：プロトコールがありまして、後ほど紹介しますが。

秋元：では、後ほどで結構です。

加藤：ありがとうございます。こののちに講義を 2 つご用意いただいています。

講義-1：従来、知られている PML の特徴

1. PML とは？

加藤：まず、「従来、知られている PML の特徴」として、渡邊に話していただきます。

渡邊：まず、従来知られている PML の特徴に関してですが、PML は JC ウイルス感染による脱髄脳症です。JC ウイルスは人口の大半に不顕性感染し、宿主の免疫機能低下に伴い再活性化して、PML を発症します。

1980 年代は AIDS の合併症として症例数が増加しました。宿主の免疫能低下の原因となる基礎疾患は多岐にわたりますが、近年では免疫抑制剤や免疫修飾薬等と関連した PML 発症が問題視されています。特に多発性硬化症の疾患修飾薬関連の PML 発症は深刻な問題です。

1958 年、境界明瞭な多数の脱髄斑が、融合性に分布している様子が進行性の病態だと解釈され（図 2）、進行性多巣性白質脳症の疾患名になりました。病理所見では、髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトの核の中でウイルスが増殖し、両染色性の腫大核、つまり封入体を形成しています。JC ウイルスカプシド蛋白に対する抗体で免疫染色しますと、核全体がびまん性に染まり、こうした封入体を full inclusions と呼んでいます（図 3）。

2. JC ウイルスとは？

JC ウイルスは、1971 年にパジェットらが PML 剖検脳から分離しました。成人の 80% 以上で JC ウ



図2 進行性多巣性白質脳症では、境界明瞭な脱髄巣が、多数、融合性に分布している。KB染色。参考文献3[open access]より引用。

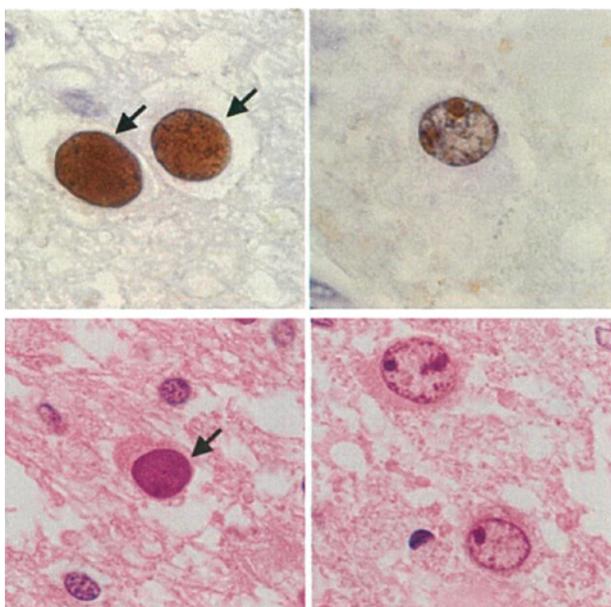


図3 JCウイルス感染細胞の病理所見。核全体に陽性シグナルが見られる細胞 (full inclusion) の他、ドット状の封入体を有する細胞 (dot-shaped inclusion) もあることが、近年明らかになってきた。参考文献3 [open access]より引用。

ウイルス血清抗体が陽性となりますが、潜伏・持続感染からPML発症の機序は、完全には明らかになっていません。JCウイルスは、環状二本鎖のDNAゲノムを有し、JCウイルスTokyo-1株のゲノムは全5,128 bp長です。そのゲノムは調節領域と、前期及び後期の蛋白コード領域に分かれます。DNA腫瘍ウイルスとして知られるSV40とは、約70%のホモロジーを有します。JCウイルスは実験動物に脳腫瘍発症を誘導しましたが、ヒト脳腫瘍発生との関

連は結論に至っていません。

3. JCウイルスの潜伏・持続感染と、PML発症のメカニズム

かつて、多くの研究者が、「JCウイルスがどのように潜伏・持続感染し、脱髄脳症を発症させるのか？」そのメカニズム解明に興味を持ちました。そして1990年、余郷先生らがarchetype仮説を発表したわけです。

JCウイルスは人口の約8割に感染しています。この仮説では、健常者の尿から分離されるウイルスをarchetypeと呼びます。PMLの患者脳から分離されたウイルスをneurotropic type、またはPML typeと呼び、両者の調節領域のシーケンスは大きく異なることがわかりました。そしてin vitroの実験で、archetypeのプロモータ活性は、PML typeのプロモータ活性と比較して効率が低いことが証明されました。

つまり、余郷先生らはarchetypeのJCウイルスが体内で何らかの変異を起こしてPML typeとなり、脳へ移行して脱髄脳症が発症すると唱えました。しかしその後、健常人の脳組織からもPML typeが頻繁に検出され、archetype仮説は疑問視されるようになりました(図4)。

4. JCウイルスと、脳腫瘍・悪性リンパ腫

次に、JCウイルスと、脳腫瘍、悪性リンパ腫との関係についてお話します。

既に、脳腫瘍やリンパ腫の組織からJCウイルスが検出されたという報告が多数ありますが、JCウイルスがヒト脳腫瘍の発症に関与しているかは結論に至っていません。しかし我が国では、長嶋先生らがゴールデンハムスターにJCウイルスTokyo-1株を接種し、小脳に髄芽腫が発生したと報告しています。

5. PMLの臨床診断と治療

PMLの臨床診断と治療ですが、臨床症候は亜急性に進行する認知機能障害、構音障害、片麻痺や失語など多彩です。発症すると大多数が進行性の経過・致死性の転機をたどります。PMLが疑われた場合、脳脊髄液のJCウイルスDNA遺伝子検査や、脳生検組織の病理学的検査で診断を確定します。一方で、薬剤関連PMLは、臨床像やMRI所見が、従来知られているPMLとは異なることが最近わかってきました。

PMLの基礎疾患は、現在では非常に多岐に渡り

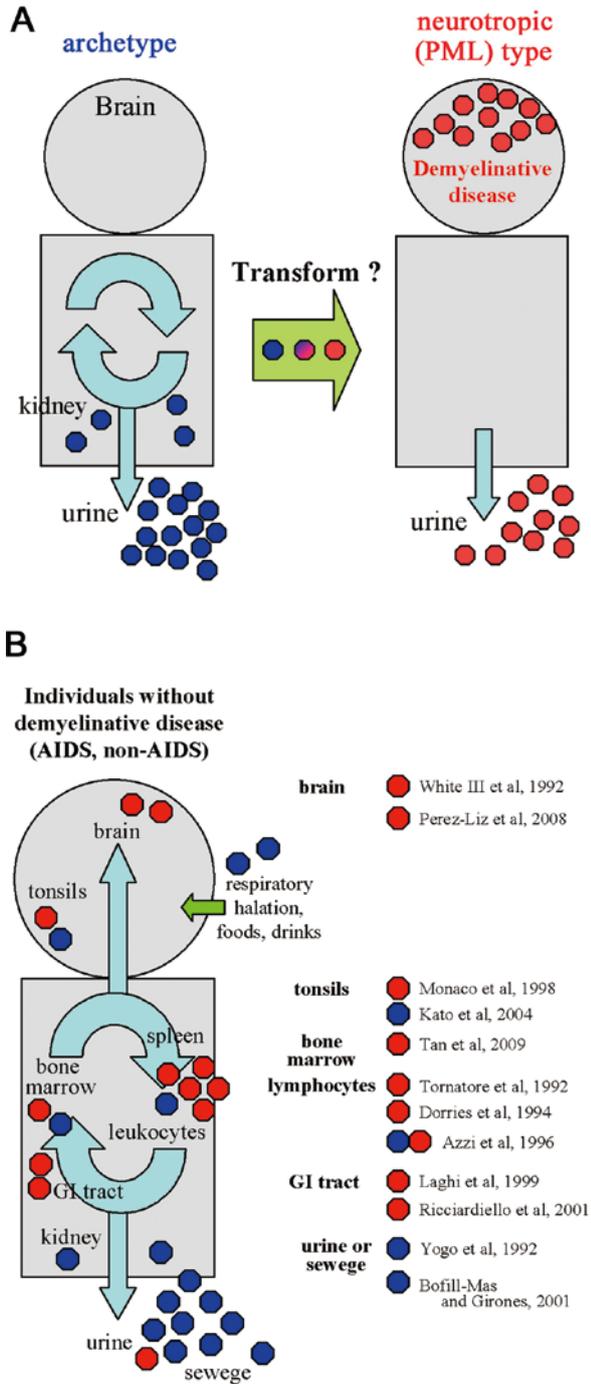


図4 Archetype 仮説。当初、promoter-enhancer 活性の低い archetype と呼ばれるウイルスが感染し、ヒト体内で PML type (または neurotropic type) に遺伝子変異して脳に移行し、脱髄脳症をきたすと考えられていた。しかし、健常人の脳組織からも PML type のウイルスが検出され、本仮説は疑問視されるようになった。参考文献 3 [open access] より引用。

ます。平成28年1月から平成29年12月までの間に、PML サーベイランス委員会による新規症例登録システムに208症例が登録され、疑い症例も含む集計

では血液疾患が37例、自己免疫疾患が20例、HIV感染症が19例、多発性硬化症が18例、腎疾患が12例、悪性腫瘍が4例でした¹⁾。

PMLの診断基準、AIDS時代のもですが、亜急性進行性の脳症、典型的な頭部MRI/CT所見、脳脊髄液でのJCウイルスDNA検出、病理所見及び白質脳症を来す他疾患の除外の4つをもって診断します。また、典型的なMRI画像所見ですが、T2で高信号、FLAIRで高信号、拡散強調像でリング状の高信号、造影T1強調像では造影効果を認めないとしています。脱髄病変は多発し、病変は大脳白質が主体ですが、テント下にも病変が出現することがわかっています。

PMLの治療アルゴリズム2017です。PMLと診断したら、まず、HIV感染のあり、なしで分けて治療を決定していきます。HIV感染が背景にある場合は、HIV-PMLとしてARTの強化を行います。なかった場合、生物由来製品の使用の有無により治療法が変わってきます。最近のMSで見られるようなnatalizumabが投与されている場合、即ちモノクローナル抗体関連PMLでは、原因薬剤の中止、もしくは血液浄化も考慮されます。そういった製品の使用のない非HIV-PMLである場合は、誘因薬剤の減量、もしくは中止を行います。全ての経緯において、メフロキンの投与も考慮します。

先ほど、秋元先生にご質問いただいた、メフロキンの治療アルゴリズムですが、2013年のPML治療ガイドラインでは、次のように紹介されています。メフロキン投与開始時に、まず275mgを3日間投与し、翌週から275mgを週に1回投与し、半年間継続するというものです。本症例でも、同じプロトコルで治療を行って行きました。しかし、今回のように、宿主の炎症反応が出現した場合はどうすればいいのか？、まだガイドラインには記載がありません。

講義-1のまとめです。PMLは宿主の免疫機能低下に伴い、JCウイルスが再活性化して発症する脱髄脳症です。1980年代、欧米ではAIDS合併症例が増加しました。近年では、多発性硬化症の疾患修飾薬に関連したPML発症が問題となっています。我が国では、膠原病患者でのPML発症が多いのが特徴です。AIDS時代、PMLは亜急性に進行する予後不良な疾患として知られていました。しかし近年、薬剤関連PMLは、臨床像や画像所見が、従来の

PMLとは異なることが明らかになりつつあります。

本症例がPMLとして、非典型的な点は、MTX大量療法とメフロキン投与で良好な経過をたどった点、ガドリニウム造影効果を伴う粟粒病変（punctate pattern）を示した点、病理所見で悪性リンパ腫類似の高度な炎症反応を示した点、これらがPMLとしては非典型的だと考えています。

加藤：ありがとうございます。脳神経内科領域では、多発性硬化症の治療中にPMLを発症する例が、まれですが存在し、問題となっています。それに対して定期的に頭部MRIを撮影し、無症候性のうちにPMLの発症（asymptomatic PML）を指摘できないか？という議論も出てきております。

講義-2：薬剤関連PMLの特徴

加藤：それでは続きまして、講義2です。「薬剤関連PMLの特徴」として、原先生からお話をいただきます。

1. 薬剤関連PMLの時代背景と、問題点

宍戸-原（人体病理学分野）：今、薬剤関連PMLが非常に問題になっています。特にこの数年、多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）を専門とする脳神経内科の先生の間では、随分大騒ぎになっている状況です。

有害事象としてのPMLが最も問題になっているのは、natalizumabというMSの疾患修飾薬（disease modifying drug：DMD）です。しかし、論文を調べると、その他にも、実にたくさんの薬剤が、PML発症と関連するのではないかと報告されています。

では何故、このnatalizumabが最も問題になったかということ、やはりMSは脳の病気なので、頻りにMRIを撮るんですね。ですから、比較的初期のPML病変が発見されるようになりました。すると、ハイリスクグループでは、PMLの発症率が90人に1人、これは非常に高いです。そして欧米諸国では500例を超えるnatalizumab関連PMLが、既に報告されています。

日本は慎重で、欧米諸国より10年遅れて、natalizumab販売が許可されました。それとほぼ前後した状態で、fingolimodという、これもMSの疾患修飾薬ですが、これも販売開始となりました。日本ではむしろfingolimodに関連したPMLの発症の方が、現在、問題視されている状況です。

AIDS関連のPMLでは、宿主の免疫機能がしっかりと低下していて、またCD4値で免疫抑制の程度も推測できました。脳脊髄液をPCRすると、充分量のJCウイルスも検出されました。MRI画像も典型的な進行病変だったわけです。

一方、膠原病も含めてですが、薬剤関連PMLでは免疫抑制の原因が何かよくわからない、またあっても免疫抑制のレベルが軽度の場合が多いのです。そして、脳脊髄液をPCRしたらJCウイルス陰性、これはfalse negativeではなくて、検出感度以下です。またJCウイルス陽性であったとしても、極めて微量なウイルスしか検出されない。さらに、初期病変ですので、画像はPMLとして非典型的で、造影T1で、先ほど示しましたpunctate patternと言われる粟粒状の造影効果が出てくる。しばしば、悪性リンパ腫や、膠原病が背景にあるとループス血管炎なども鑑別に挙げられています。確定診断が困難なので、脳生検が施行されるわけですが、この脳生検の病理がとても難しいです。画像も非典型的で、JCウイルス量も少ないと、脳生検を行っても完成された病変ではなく、いわゆる病理診断の指標となる典型的なウイルス感染細胞が見られません。グリオーシスとリンパ球浸潤を背景に、リンパ球よりやや大きい、比較的小さな、ちょっとだけ核が膨れた感染細胞があったりします。しかし、薬剤関連のPML、実はAIDSと違って予後良好で、比較的治る人が多いということがわかってきました。薬剤関連PMLのポイントは2つです。第一に初期病変をMRI画像でしっかりと検出すること、第二に、炎症をうまくコントロールするという事です。次に詳しく説明いたします。

2. 初期病変画像診断：PML脱髄病変の発生・伸展様式

宍戸-原：まず、初期病変の画像診断についてですが、PML病変がどう伸展していくのか、先日、論文受理された墨東病院のコンサルテーション症例を例に紹介します²⁾。

この方は50代の男性で、膠原病でもありません。生活習慣があまりよくなかったようで、慢性的な心不全や腎不全、あと糖尿病、痛風などもあったようです。神経症状が出現したので画像を撮ると、当初、橋被蓋部と右被殻にT2/FLAIRの高信号がみられて、後には視床病変も出現してきます。主治医の先生は、診断にずっと悩ん

でいたわけでした。鑑別診断の1番は悪性リンパ腫でしたので、ステロイド投与がなされました。すると、入院後55日目あたりに、中心前回周囲の脳に高信号が出現して、これが広がってきた。そこでPMLを疑って、髄液からPCRをしたら、充分量のJCウイルスが陽性であったという症例です。この患者は入院後170日目に不整脈で亡くなっていますが、この間に、主治医の先生は10回MRIを撮られました。経時的変化を示す画像データがあり、非常に貴重な症例になっています。最終的には病理解剖を行い、生前の画像所見と、剖検脳の病理所見を比較することができました。

病理解剖の結果ですが、病変の進展様式として、主に4つのパターンがあるということがわかってきました。これがA、B、C、Dの4パターンで、(A) 前頭頭頂葉病変、(B) 中心病変、(C) テント下病変、(D) 粟粒状の病変です。図で示すと、病変の広がり方はこんなイメージです。

最初の(A) 前頭頭頂葉病変は、最もよく知られている画像所見です。大体、中心前回あたりの皮髄境界周辺に初期病変が出現し、これらが深部白質へと広がっていく。ここに、興味深いのですが、神経線維の走行に沿って、病変が広がっているのがわかります。本症例の場合は、脳梁に向かって病変が伸展しているといった状況です。

経時的な画像所見を見ると、皮質直下に高信号が出現して、深部へと信号が広がっています。スキームを見て頂くとわかりますが、皮質直下は比較的、病変がマイルドです。なぜかという、こちらの脳回と隣の脳回からやってきたウイルスが深いところで合流する。だから病理でも、線維が交差する深部白質において、脳組織の損傷が非常に強いし、JCウイルス量もたくさんあると考えています。

(B) 中心病変、central lesion とよんでいます。橋被蓋部の病変が左視床へと伸展していました。論文を調べると、こうしたPML病変の伸展パターンの報告はあるのですが、あまり知られていません。また、(C) テント下の小脳・脳幹病変は、次のスライドで説明しますが、別病変と考えています。つまり、橋被蓋の病変と、中小脳脚病変は、連続していないんですね。ですから、橋被害部の病変は左視床に向かって縦方向に伸びていく。中小脳脚からは両側に水平方向に、小脳白質へと伸展していく。即ち、JCウイルスは神経路依存性 (tract-dependent)

に増殖巣を広げているので、PML病変も同様の分布を示すのだらうということが明らかになってきました。

そして圧倒的に脳生検されるのが、深部白質の(D) 粟粒状病変 (punctate pattern) です。今回は放線冠に沿った粟粒状病変の伸展でしたが、過去のコンサリテーション症例では、脳梁に沿った伸展をみたときもありました。深部白質の神経線維に沿って、点、点、点…と粟粒状の病変が広がっているのです。

(D) 粟粒状病変 (punctate pattern) は、最近の放射線科領域での論文報告によると、7テスラMRIで高感度に検出されるようです。あいにく墨東病院は1.5テスラなので、MRIではよくわかりません。しかし剖検脳の神経病理を大切片でみると、背景には少し浮腫をかぶって髄鞘の淡明化がある。少し青い色が落ちているのがわかります。その中に星を散りばめたように、小さな脱髄斑が多数、散在しています。これは、銀河に似ているということで、MRI画像では、milky way lesion とか、star-like appearance と表現されている病変です。病理では、血管周囲の浮腫の場合もありますが、小さな、小さな脱髄斑が脳全体に広がっているということがわかりました。

従って、主な4つの病変伸展パターンのうち、A、B、CではJCウイルスの神経路に沿った伸展が明瞭ですが、milky way とか punctate の pattern を示した場合は、局所的にJCウイルスが増殖している様子が明瞭に見えているのだと考えています。また、画像が punctate pattern を示した時は、脳の損傷もマイルドだろうと推測しています。

3. 薬剤関連PMLにみられる宿主免疫応答

宍戸-原：次に、薬剤関連PMLでみられる宿主免疫応答についてお話します。AIDS関連PMLの場合は、宿主の免疫がしっかりと落ちていたので、「PMLは通常炎症所見に乏しい」と、教科書にも記載されていました。しかし、薬剤関連PMLの場合は、微妙に宿主の免疫力が残っています。このためウイルスに対する免疫応答が起きるといった状況です。

免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) という病態があります。この病態の理解は非常に難しいのですが、AIDSのHAART療法が導入されて、新たな問題として浮上した臨床概念です。AIDSの患者さんには、HAART療法で免疫システムが回復してきた時に、一時的に

臨床症状の悪化を示す場合があります。これを臨床的に IRIS と呼んでいます。臨床概念なので、免疫学や病理学的データに基づいて、どういう病態なのか明らかになっているわけではありません。脳生検されても、病理学的には IRIS の診断は困難というのが現状です。

当初、PML-IRIS は予後良好といわれていました。ここで、PML-IRIS というのは、宿主免疫が回復した時に、JC ウイルス抗原を認識して免疫応答が起きた場合のことをいいます。この PML-IRIS が、当初は良好な予後を示唆するのでは？と言われましたが、その後 PML-IRIS は致命的だと理解されるようになりました。即ち、実際、PML-IRIS の予後がいいのか悪いのか、よくわからない。

結果はこうです。IRIS という概念は臨床概念なので、免疫学や病理学的なデータに基づいたものではありません。では、こう解釈すればいかがでしょうか？多くの PML-IRIS は予後良好なのですが、一部に致命的な臨床経過を示す PML-IRIS が存在する。そう考えると、いろいろなことが非常によく納得ができるようになります（図5）。

便宜上、予後不良で死に至る PML-IRIS を fatal PML-IRIS と呼ぶことにします。そして、予後良好な場合は、最近、臨床の先生たちが inflammatory PML と呼ばれているので、この用語を使わせていただきます。

病理解剖になった fatal PML-IRI の病理所見を見えます。これは、既に論文発表された natalizumab 治療中の MS 患者さんに発症した PML-IRIS ですが、脳がボロボロなんです。組織学的に、浸潤

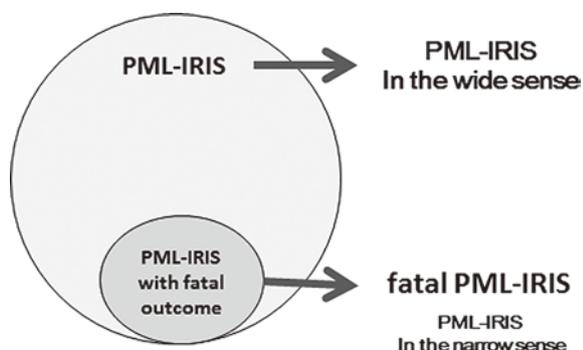


図5 PML-IRIS とは？ PML-IRIS は臨床概念で、免疫学的・病理学的な背景は明らかではない。多くの PML-IRIS は予後良好であるが、その一部に予後不良な PML-IRIS があると考えると、説明が付きやすい。宍戸・原由紀子ら。参考文献4より引用。

している炎症細胞は、CD8⁺の cytotoxic T 細胞ばかり。これ、ほとんど悪性リンパ腫に類似した病態です。

では、本症例にみられる炎症細胞の profile はどうかといいますと、この患者さん、先ほど flow cytometry のデータを紹介しましたが、CD20⁺は調べていかなかったんですね。しかし、病理学的に脳組織を免疫染色してみると、比較的多く形質細胞に分化した B 細胞系細胞が出現しています。

T 細胞も CD8⁺だけじゃなくて、CD4⁺と CD8⁺の両方の T 細胞が出現している。また本症例の場合は、CD4⁺の方が、CD8⁺より4倍多く出てきた。つまり予後不良な fatal PML-IRIS は、CD8⁺T 細胞の過剰反応、即ち、CD8⁺T 細胞の暴走なのですが、本例の場合は、T 細胞系は CD4⁺も CD8⁺も出現していて、さらに CD79a⁺とか、CD138⁺という形質細胞に分化した B 細胞も含めて、多彩な炎症細胞が出現しています。ですから、秩序の保たれた JC ウイルスに対する宿主免疫応答じゃないかと解釈しています。しかしながら、どういうメカニズムで、CD8⁺T 細胞が単独で暴走して fatal PML-IRIS を起こし、患者さんを死に至らしめるか？メカニズムはわかっていません。秩序のとれた炎症 (inflammatory PML) から fatal PML-IRIS へ移行しないか？十分に注意しなければいけないと考えます。

まとめますと、正常な脳組織では、特に細胞性免疫、宿主の免疫システムがきちんと働いていますので、JC ウイルスの増殖が抑制されている。だから PML は発症しません。また、AIDS 関連 PML では、宿主の細胞性免疫がしっかりと落ちていきますので、JC ウイルスが自由に増殖して、急性進行性の病変を示します。脳脊髄液から PCR したときも、非常に十分量のウイルスが出てきました。だから治療戦略としては、JC ウイルス増殖を抑えればよかったわけです。一方、近年問題となっている薬剤関連 PML では、CD4⁺、CD8⁺T 細胞が出現して、JC ウイルスに対する免疫応答がある。これが、予後良好な inflammatory PML という病態だと思います。

詳細なメカニズムは不明ですが、免疫の秩序が乱れて、CD8⁺T 細胞が単独で暴走する場合があります。これが fatal PML-IRIS という病態だと考えていますが、まだまだ症例の数が少なく、今後の詳細な検討が必要です。何れにしろ今後、こうした病態にお

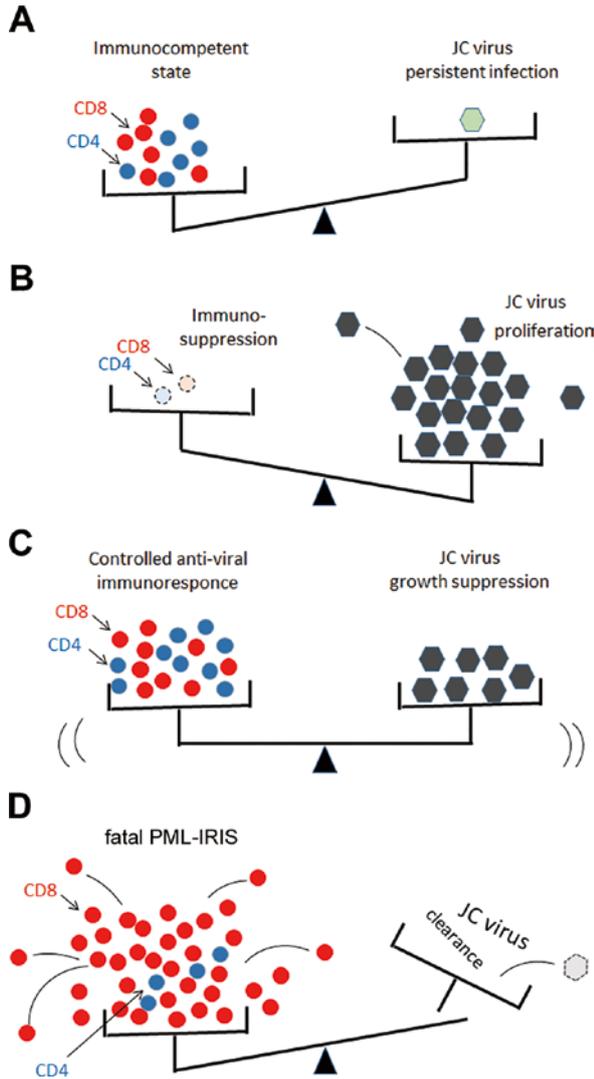


図6 炎症を伴った進行性多巣性白質脳症。ウイルス増殖と炎症反応のバランスが、病勢に関与する。宍戸-原由紀子ら。参考文献4より引用。

いては、ウイルス増殖抑制だけでなく、宿主の免疫をコントロールすることも治療戦略として必要だろうと考えられます (図6)。

講義2をまとめますと、薬剤関連PMLは、AIDS-PMLとは異なった臨床像や画像所見を示します。良好な臨床経過には、MRIで初期病変を検出することが重要です。Asymptomatic PMLという言葉がありますが、臨床症状が出るまでにPML診断をつけなさいと言われていたんです。また、高頻度に炎症を伴いますが、炎症のレベルは症例によって、実はすごく違います。今回、東京医大の症例は、極めて炎症が高度だった例です。そして、致死的なfatal PML-IRISと、予後良好なinflammatory PMLの免疫学・病理学的な違いは、完全には明らかになっ

ておりませんので、まだまだ試行錯誤の状態です。以上です。

質疑応答—今後の課題—

加藤：原先生、ありがとうございました。ご質問やコメントなどありますでしょうか。

秋元：非常にわかりやすくありがとうございました。2点お聞きします。1つは、この症例は、CD4⁺T細胞がドミナントの比較的宿主の免疫機能としては保たれていたわけですね。それなのに、これだけのJCウイルス量(titer)が高いというのは、どういう理解をしたらよろしいでしょうか。

宍戸-原：むしろウイルス量が低くなってしまったときのほうが危ないと思っているんですけども…。

秋元：免疫がこれだけまともに働いていて、JCウイルスをコントロールできていないのですが…。

宍戸-原：ウイルス量が高かったから、免疫も炎症細胞数も多かったのかもしれませんが。推測の域を越えませんが…。ただ、予後不良なfatal PML-IRISというのは、ウイルス抗原がもうないんです。ウイルスが排除(clearance)されているのに、炎症細胞だけが爆走しているというのが秩序の乱れた免疫応答なのです。だからむしろ、高度な炎症があった時に、ウイルス量も高いと、少し安心するという感じもあります。

秋元：あと、IRISに至る前のnatalizumabの誘発したPMLでは、T細胞のレスポンスはどうなっているのでしょうか。

宍戸-原：T細胞のレスポンスは、脳ではよくわかっていません。末血では追われていますけれども、どのぐらい関連があるのか、ちょっと論文をフォローできていません。

秋元：結局natalizumabは、インテグリンをブロックしますので、T細胞が血液脳関門(blood-brain barrier: BBB)を越えられなくなるのですよね。そうすると、あの状況ではT細胞は脳に入ってこれないのじゃないかと。

宍戸-原：ところが、natalizumabのfatal PML-IRISでは、CD8⁺T細胞が脳で高度に浸潤しているのです。

秋元：それがわからないのですよね。ありがとうございます。

加藤：ありがとうございました。ほかにご質問は

よろしいでしょうか。原先生、ありがとうございます。では、総括に移ります。

総 括

渡邊：本日のまとめです。まずは問題に対する回答です。

① 本例がPMLとしては非典型的な画像所見を示した理由：典型的なPMLは亜急性・進行性の病変で、浮腫を伴わない多発・融合性の病変を示します。また、宿主の免疫能低下により炎症反応に乏しく、造影効果を伴わないことが多いです。一方、本症例は初期病変で、宿主の免疫応答も伴っていたため、造影効果を伴う粟粒状の画像所見を示したと考えます。

② 病理暫定報告が「悪性リンパ腫疑い」であった理由：本症例はHIV-PMLなどとは異なり、プレドニゾロン10mg投与下で宿主の免疫能が残存し、JCウイルスに対する免疫応答が強く現れました。病理組織学的にも、血管壁を破壊する高度なリンパ球浸潤があり、T細胞にもB細胞にもclonalityの制限が認められていました。そのため、「悪性リンパ腫疑い」の病理暫定報告となりました。

③ MTX大量療法が適切であったかどうかについて：炎症を伴ったPMLには、予後不良なfatal PML-IRISと、予後良好なinflammatory PMLが存在します。両者の病態の免疫学的・病理学的な相違は完全には明らかになっておらず、画像での鑑別も困難です。炎症を伴ったPMLがリンパ腫類似の病変を示した場合には、fatal PML-IRISへの移行を防ぐために、薬剤による炎症のコントロールが必要と考えられますが、今後症例を蓄積した診療ガイドライン作成が望まれます。

④ PMLにおける炎症と予後との関係：AIDSに対しART療法が行われるようになってから、造影病変を伴うPMLは予後不良なfatal PML-IRISだと考えられていました。しかし、実際は、炎症細胞のprofileとレベル（炎症の質と量）は、症例によって多様性があります。薬剤関連PMLでは、ウイルスの増殖抑制のみならず、宿主の炎症反応をコントロールすることが、良好な予後のために重要と考えられます。

最後に、“Take Home Message”です。薬剤関連PMLでは、AIDS-PMLと異なった画像所見や臨床経過を示します。薬剤関連PMLでは、早期診断と、

宿主の免疫応答である炎症反応をうまく制御することが、良好な予後のために重要と考えます。

加藤：ありがとうございました。以上でプレゼンテーションが終了しました。全体を通して、ご質問、コメントなどいただけますでしょうか。

深見（脳神経外科）：初期治療を担当した脳外科の深見ですけれども、正直我々はT細胞性リンパ腫としてMTXを使って、しかも効いていて、「良かったね」というところだったのです。原先生がいたから、PMLの診断になったと思いますが、病理で一番疑うところは何でしょうか？特に原先生のご意見が聞きたいのと、脳神経内科の先生に、MRIでのpunctate patternとPMLの関連につきご意見を頂きたいです。

宍戸-原：他施設であれば、このまま「悪性リンパ腫疑い」になっていた可能性は高いと思います。実際にPML脳生検のコンサルテーション症例が、全国から集まってきていますが、病理診断はかなり難しいです。脳腫瘍ですら得意な病理医は少ないですが、非腫瘍性病変となると、どこの臓器でも診断が難しい。ですから、本例が診断できたのは、すごくよかったと思います。

深見：画像上のpunctate patternのみでPMLを診断するのは困難なので、生検を行い病理診断をしっかりとするのが重要と思います。

加藤：渡邊先生、追加コメントはありますか。

渡邊：今回の症例では、宍戸-原先生がおっしゃるように、CD4：CD8が4：1で、炎症反応が高度だったのでMTX大量療法を行いました。MTX大量療法により炎症が抑えられ、病勢がコントロールできたと思います。MTX大量療法をやった後だから、メフロキンも効いて、良好な経過に持っていったわけです。メフロキンだけの力というわけでは決してないと思うので、先生方にMTXをやっていたのは、この症例の患者さんにとっても、すごくよかったことだと思います。私達、脳神経内科ではMTX大量療法は普段行わないので、MRIで類似の病変を示した場合は、脳生検を行い、先生方の力を借りながら治療していきたいです。

加藤：ありがとうございます。

秋元：悪性リンパ腫は、FDG-PETの検出率が非常に良いのですよ。もしこのケース、PMLの炎症を伴ったものがFDGでどう映るかわかりませんが、

もし FDG-PET をやっていたら、リンパ腫の可能性はかなり低かった可能性があります。そうしたら、PML を疑った可能性もあります。今後は是非、脳神経内科の先生方に、PET も考えていただけたらうれしいです。

渡邊：わかりました。ありがとうございます。

加藤：非侵襲的な検査を用いた情報をいかに集めるかということも大切なことだと思いますので、今後、このような症例がありましたら、検討させていただきたいと思います

それでは、ちょうど時間になりましたので、第484回東京医科大学臨床懇話会を終了したいと思います。みなさま、ご協力ありがとうございました。

文 献

- 1) 三浦義治：PML サーベイランス委員会症例登録システムによる疫学集計研究。厚生労働科学研

究費補助金 難治性疾患等政策研究事業、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、平成29年度研究成果。2017

- 2) Ono D, Shishido-Hara Y, Mizutani S, Mori Y, Ichinose K, Watanabe M, Tanizawa T, Yokota T, Uchihara T, Fujigasaki H : Development of demyelinating lesions in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) : Comparison of magnetic resonance images and neuropathology of post-mortem brain. *Neuropathology*, 2019 [Epub ahead of print]
- 3) Shishido-Hara Y : Progressive multifocal leukoencephalopathy and promyelocytic leukemia nuclear bodies : a review of clinical, neuropathological, and virological aspects of JC virus-induced demyelinating disease. *Acta Neuropathol* **120** : 403-417, 2010
- 4) 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多巣性白質脳症～免疫不全の原因の多様性と、病理所見～。*Brain Nerve* **68** : 479-488, 2016

(内野博之編集委員査読)