

進行性の神経学的機能低下をきたした 66 歳男性

この患者は、長期にわたる免疫抑制薬、脳血管障害のリスクファクター、アルコール性肝硬変など CNS 障害を来たしうる要素を多く抱えている。しかし、経過からして、脳血管障害にしては遅すぎ、腫瘍にしては早すぎ、代謝性疾患・炎症性疾患・感染性疾患などが考えられる。

第 1 回入院時の神経学的所見では、左半側空間無視は見られず、左腕の知覚障害があるので皮質障害よりも、視床皮質路の障害が考えられる。また、意識障害、発熱、脳圧亢進症状が見られていないことから通常は感染症を否定できるが、この患者では免疫抑制剤を服用しており、リンパ球が減少しているため、免疫応答が十分に起こらない可能性もあるので否定しきれない。

MRI 画像からは膜の turn over の亢進などの所見から腫瘍も考えられるが、mass effect(-), enhancement(-), time course などから否定的であり、進行性の脱髄疾患が最も考えられる。Enhancement(-)は BBB が傷害されていないことを示唆しており、炎症性疾患は否定的である。血流分布と病変が一致していない。Diffusion-coefficient image で hyper-intensity であることは、細胞膜への障害があることを示唆する。ちなみに脳梗塞の急性期には病変部の水の diffusion は制限されるため、hypo-intensity となる。

病変が白質に限られており、皮質や基底核を侵しておらず、いずれの病変も同様の画像を呈していることから、この病変は白質脳症と考えられる。Table4 に白質脳症の原因を列挙する。以降これに沿って鑑別していく。

**Vascular causes**

確かに脳血管障害のリスクファクターは多いが、階段状の症状の進展がないことや、血流分布からは病変分布を説明できないことから否定的である。また、CSF の蛋白量が正常であり、細胞成分の増加が見られないことから vasculitis も否定的である。

**Toxic and Metabolic causes**

毒物暴露歴はなく、アルコールも 19 年前にやめているため否定的である。なお、免疫抑制薬の中で cyclosporine や tacrolimus は 1 ~ 6 % に可逆性の急性白質脳症をきたすことが知られているが、この患者はこれらを服用していない。

**Hereditary causes**

Acyl coenzyme A の欠損で長鎖脂肪酸が蓄積し起こる副腎白質脳症や

**Table 4. Causes of Leukoencephalopathy in Adults.**

<b>Vascular</b>	Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease) Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy Isolated central nervous system vasculitis
<b>Toxic and metabolic</b>	Carbon monoxide Cyanide Heavy metals (arsenic, lead, and mercury) Organic solvents Hypoxia Radiation Marchiafava-Bignami syndrome Central pontine myelinolysis Vitamin B <sub>12</sub> deficiency Cyclosporine Tacrolimus
<b>Hereditary</b>	Adrenoleukodystrophy Metachromatic leukodystrophy
<b>Autoimmune and inflammatory</b>	Acute disseminated encephalomyelitis Multiple sclerosis Systemic lupus erythematosus Sjögren's disease Behçet's disease Polyarteritis nodosa Sarcoidosis Wegener's granulomatosis Paraneoplastic encephalomyelopathy
<b>Tumoral</b>	Primary central nervous system lymphoma* Intravascular lymphoma Lymphomatoid granulomatosis Gliomatosis cerebri Gliomas Metastases
<b>Infectious</b>	Lyme neuroborreliosis Neurosyphilis Tuberculosis Toxoplasma encephalitis* Varicella-zoster virus infection with associated small-vessel encephalitis HIV infection with associated encephalopathy Progressive multifocal leukoencephalopathy*

\* This disorder occurs principally in the setting of immunosuppression.

進行性の神経学的機能低下をきたした 66 歳男性

arylsulfatase A の欠損により sulfated sphingolipid が蓄積して起こる異染性白質脳症が知られているが、これらは痴呆や精神的異常が先行するため、否定的である。

### Autoimmune and Inflammatory causes

もちろん MS をはじめとして炎症性疾患も鑑別には挙がるが、免疫抑制状態の患者にはまれであり、また炎症を示唆する所見が見られないことから否定的である。また、SLE などは全身所見が見られないことから否定的である。

### Tumoral causes

#### ・ CNS 原発 lymphoma

免疫抑制患者に起こり、亜急性・多巣性の浸潤をきたすことから十分考えられる。HIV 陽性の CNS 原発リンフォーマ患者では CSF 中の EBV を PCR 法にて検出する検査が感度 83%、特異度 93% であり、この患者においてもなされるべき検査である。また、<sup>201</sup>Tl の single-photon-emission CT も有用なので、可能な施設であれば考慮される検査である。

#### ・ Intravascular lymphoma, lymphoid granulomatosis

CNS に限局性に白質脳症の像を呈することはまれながらありえる。しかし、enhancement(-)であるので否定的。

#### ・ Gliomatosis cerebri

70%の症例で造影されるので、enhancement(-)からは否定できないが、通常 mass effect を有するので否定的。

### Infectious causes

#### ・ 神経梅毒、結核、ライム病

CSF が正常であり、全身所見も見られていないことから否定的。

#### ・ トキソプラズマ脳症

ring enhancement がほぼ必ず見られるはずであるので、否定的。

#### ・ VZV-associated small vessel encephalitis

高齢の免疫抑制患者に起こるため、鑑別には挙がるが、CSF に炎症所見がないことから否定的。

#### ・ HIV 脳症

この患者は 10 年前に HIV 陰性ではあるものの、HIV 検査をするべきであろう。ただ、確かに白質に T<sub>2</sub> high の病変を形成するが、通常、見当識障害を有し、左右対称性であり、巣症状を呈さないもので否定的である。

#### ・ 進行性多巣性白質脳症 (PML)

この病気は 1930 年に認識され、1958 年に MGH の Astrom らにより命名された。1965 年に oligodendrocytes 内に poliovirus particle が電顕で見つかり、1971 年に患者の脳からウイルスが分離され、患者のイニシャルから JC virus と命名された。JC virus は子供時代で不顕性感染し、健常成人の 80~90% で抗体陽性である。ただ、ウイルスは腎尿細管上皮やリンパ様組織に潜伏感染しており、細胞性免疫が極度に低下したときに再活性化されると考えられている。

PML は AIDS 患者や血液腫瘍患者、臓器移植後患者に起こり、臓器移植後早期にも 10 年以上経ても起こることが知られている。

CSF 中の JC virus DNA を PCR にて検出する方法は、感度が 72~93%、特異度が 92~100% であり、PML の診断に有用である。

この患者のように免疫抑制状態にある患者では、複数の原因を考慮に入れる必要がある。しかし、今回の患者では画像上病変が均質であることから、ディスカッションの結果、原因は 1 つであろうとの結論に至った。PML を強く疑い、診断的手技として 脳生検と CSF 中の JC virus DNA 検出 を行った。

<臨床診断> PML (進行性多巣性白質脳症)

<診断的手技> 脳生検・CSF 中の JC virus DNA 検出

<病理学的所見> (Fig.4, 5)

定位生検により標本が得られた。Oligodendrocytes の核は最大 4 倍に腫大し、くすんでいた (glassy and smudged)。免疫染色をすると、ミエリンは消失していたが、アクソンは維持されていた。これは oligodendrocytes がミエリン鞘を作り出しているためであろう。この脱髄像内に炎症細胞や astrocytes の腫大・異形成は認められなかった。

JC virus の large T 抗原に対する免疫染色にて、oligodendrocytes 内に JC virus が認められた。感染細胞数は生検部位により異なっていた。また電子顕微鏡にて virus particles が認められた。

<病理学的診断> PML (進行性多巣性白質脳症)

<その後>

生検結果の後に PCR 結果にて JC virus DNA(+)の結果が得られた。

今回のような HIV(-)の PML 患者に対しては、可能であれば免疫抑制薬を中止あるいは減量する。Cytosine arabinoside による治療は 19 人中 7 人(39%)に有効であるという報告がある。しかし、生き残った患者でも神経学的障害の回復は認められず、大半は発症後 1 年以内に死亡している。予後良好の因子としては、病変内への形質細胞浸潤といった炎症反応・かすかな造影効果・血中に JC virus 特異的な cytotoxic T cells が認められることなどがあげられる。

今回の患者は、生検後まもなく亡くなった。解剖はなされていない。

左下 : Fig 4 : Four high-power microscopical fields from the intraoperative smear preparation (A; hematoxylin and eosin, x750) show round, enlarged nuclei with indistinct chromatin (arrows) in the oligodendrocytes. In each field, there is also an oligodendrocyte that appears normal in size and that has more distinct chromatin (arrowheads). A paraffin-embedded section (B; hematoxylin and eosin, x250) shows multiple enlarged oligodendrocyte nuclei with abnormal chromatin (arrows). Sections stained for myelin (C, x125) and immunostained with antibodies for neurofilament proteins (D; immunoperoxidase, x125) show loss of myelin (clear areas with loss of blue in center, C) and preservation of axons (brown areas, D).

右下 : Fig 5 : Immunostaining with antibodies against the large T antigen of JC virus shows numerous infected cells (A; immunoperoxidase, x250). An electron micrograph of an oligodendrocyte (B, x8800) shows abundant viral particles concentrated in the center of the nucleus; these are seen at higher magnification in the inset (x38,100). The scale bar represents 0.44  $\mu$ m.

