

## 進行性多巣性白質脳症(PML)の脳血流・酸素代謝

鈴木真紗子、米澤久司、高橋純子、工藤雅子、小原智子、柴田俊秀、

石塚直樹、高橋 智、寺山靖夫

別府高明<sup>1</sup>、櫻村博史<sup>1</sup>、小笠原邦昭<sup>1</sup>

佐々木敏秋<sup>2</sup>、寺崎一典<sup>2</sup>、世良耕一郎<sup>2</sup>

岩手医科大学 神経内科・老年  
020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1

<sup>1</sup>岩手医科大学 脳神経外科  
020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1

<sup>2</sup>岩手医科大学サイクロトロンリサーチセンター  
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森348-58

### 1 はじめに

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy) 以下 PML は、重篤な細胞性免疫不全に伴う疾患で、HIV・HTLV-1 感染・臓器移植・血液疾患・クローン病・多発性硬化症などに併発する予後不良な疾患であるが、基礎疾患の改善により回復する症例も報告されている。PML は大脳白質病変主体で皮質に病変を認めないにも関わらず、その臨床症状は失語症・皮質盲・けいれんなどの皮質症状をも呈する。診断は臨床症状と画像所見、髄液での JC ウイルス陽性所見、他の白質病変を来す神経疾患の除外を組み合わせで行う。また確定診断は生検で特徴的な病理所見あるいは電顕的に JC ウイルス感染を証明することとされている<sup>1)</sup>。

PET を用いた PML の検討は極めて少ないながらも、<sup>18</sup>F-FDG を用いた糖代謝の検査では白質のみならず皮質でも代謝の低下が報告されている<sup>2)</sup>。また、局所脳血流・酸素代謝については越智らが一例報告している。

今回我々は進行性多巣性白質脳症の脳血流・酸素代謝について報告する。PML 症例の脳血流・酸素代謝の経時的変化をとらえた報告は未だなく、本症例は貴重な症例と考えられた。

## 2 症例

症例 76 歳女性

主訴 左側が分かりにくい

既往歴 双宮手術、帝王切開 2 回（輸血歴あり）。65 歳時 C 型肝炎にインターフェロン治療（無効）。

家族歴 特記事項なし。

生活歴 喫煙・飲酒歴なし。ペット飼育：イヌ。

現病歴 2009 年 4 月 20 日車の左サイドミラーを電柱に擦り、左側が見えにくい事に気づいた。

5 月 3 日温泉宿で自分の部屋に戻れなくなり、着替えの際に左側の袖に手を通さずに着替えを終えようとした。また、左に置いてある物を見つけられず「無くした。」と話す事があった。5 月中旬にボタンの掛け間違いや、左足にスリッパを履かない等の左半側空間無視症状も出現した。5 月 20 日精査加療目的で当科へ紹介入院した。

現症

一般身体所見：身長 157 cm、体重 53 kg。血圧 122/67 mmHg、脈拍 75 回/分 整、体温 36.8 °C。

全身リンパ節腫脹を認めず、皮疹なし。

神経学的所見：意識 JCS 1、行動性無視検査（Behavioral inattention test ; BIT)にて左半側空間無視を認めた（図 1）。HDS-R 21 点、MMSE 27 点。髄膜刺激症状なし。

顔面を含む左不全片麻痺(MMT 5-程度)を認めた。知覚系・協調運動に異常なし。パーキンソニズムを認めず。左上下肢腱反射亢進、左バビンスキー反射陽性であった。

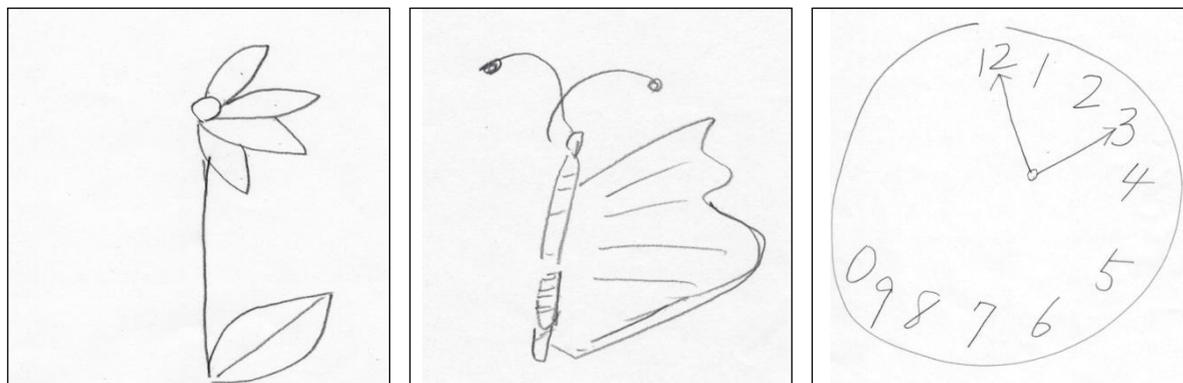


図 1 行動性無視検査 (Behavioral inattention test ; BIT)

検査所見

血液検査では肝機能障害を認め、慢性 C 型肝炎の状態であった。細胞性免疫検査は異常を認めず。検索しえた範囲で悪性腫瘍を疑う所見はなかった。頭部 MRI（拡散強調画像、FALIR 画像）では、入院時に右前頭葉・頭頂葉の皮質下白質と脳梁の一部に病巣を認めた（図 2）。JC ウイルス検査を国立感染症研究所に依頼したところ、髄液中のリアルタイム PCR 法 JC ウイルス定量で 1740 コピー/μl と上昇。

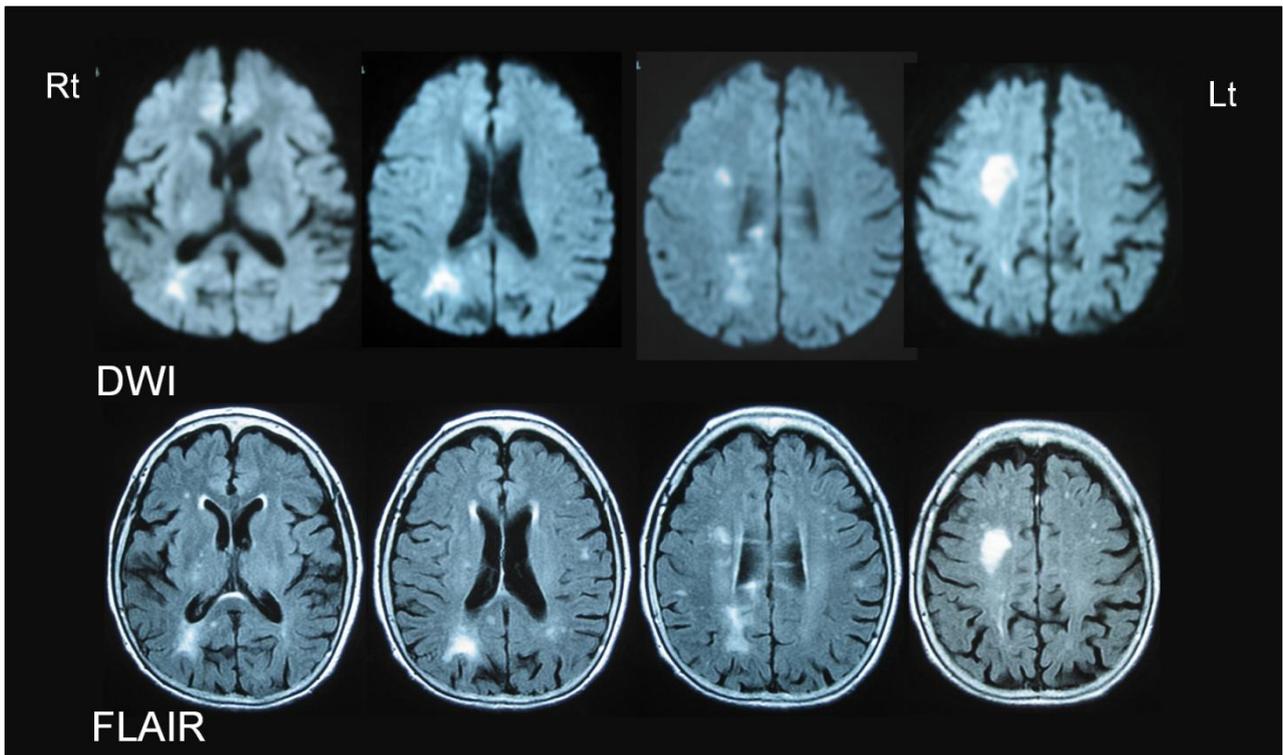


図2 入院時頭部MRI

### 3 方法

PET検査は島津製作所製のSET 3000 GTC/Mを用いて $C^{15}O_2$ 、 $^{15}O_2$ の持続吸入によるsteady-state法で行い、局所脳血流(rCBF)、局所脳酸素消費量(rCMRO<sub>2</sub>)、および局所法酸素摂取率(rOEF)を測定した。前頭葉に二か所、頭頂葉に1か所関心領域 (region of interest;ROI) を設定し、大脳半球の病巣側と健側を比較した(図3)。

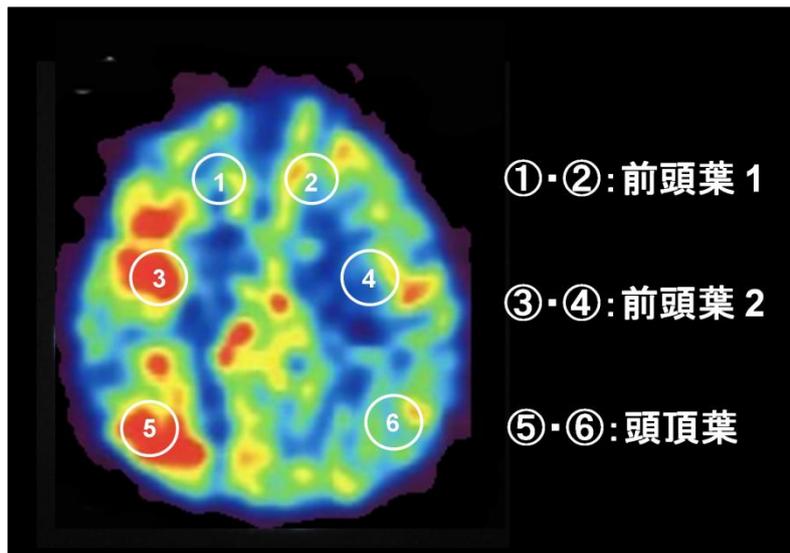


図3 関心領域 ROI の設定

#### 4 経過・結果

亜急性に左半側空間無視・片麻痺が進行するとともに頭部 MRI 画像所見も悪化した。約 3 週間後の頭部 MRI では病巣が拡大し、皮質直下の白質まで及び、拡散強調画像で病巣の辺縁が高信号、中心部が等信号であった事が PML に特徴的な所見と思われた (図 4)。経時的に頭部 MRI を撮影したところ約 3 ヶ月後には右半球の病巣は脳梁を伝い左半球へ伸展した (図 5)。髄液中の JC ウイルス定量は、入院時に 1740 コピー/ $\mu$ l であったものが、約 3 週間後には 71100 コピー/ $\mu$ l に増加。悪性リンパ腫などの他疾患の除外を目的に、脳針生検を施行し右後頭葉白質から検体を採取した。

病理所見ではヘマトキシリン・エオジン 染色ではヘマトキシリンの染色性低下、マクロファージおよびリンパ球の浸潤がみられ、反応性アストロサイトが出現。髄鞘を染色する Klüver-Barrera 染色では染色性の低下が認められたが、Bodian 染色では神経軸索が保たれており、脱髄が示唆された。

易感染性を来す基礎疾患は存在せず、本例は慢性 C 型肝炎に PML を併発したと考えられた。肝機能障害に対しグリチルリチン製剤投与を開始したところ、肝機能障害が改善するとともに意識障害が改善し、臨床症状・画像所見ともに進行が抑制された。肝機能改善と共に PML の進行が抑制されたことから、肝臓に関連した免疫状態が PML の発症に関与している可能性があると考えられた。

PML 初期の PET 検査 (図 6a、7a、8a) では、rCBF・rCMRO<sub>2</sub> が前頭葉・頭頂葉で増加、rOEF は同部位で低下しており、luxury perfusion の状態と考えられた。

グリチルリチン製剤での治療で感染の拡大が停止した後の PET 検査 (図 6b、7b、8b) では、右半球の皮質・白質の血流は低下し matched perfusion となっていた。健側と考えられていた左側でも rCBF は低下していた。

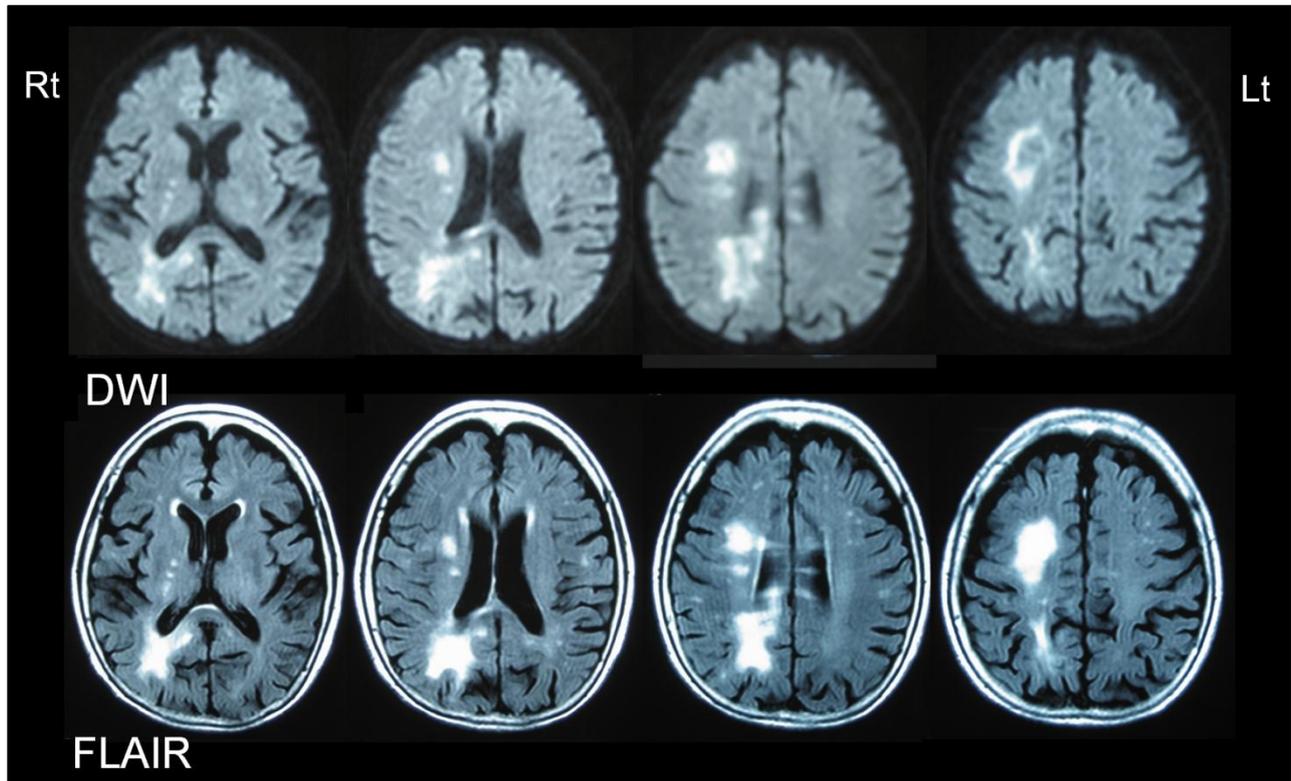


図 4 2009. 6. 12 頭部 MRI (拡散強調画像 DWI、FLAIR 画像)

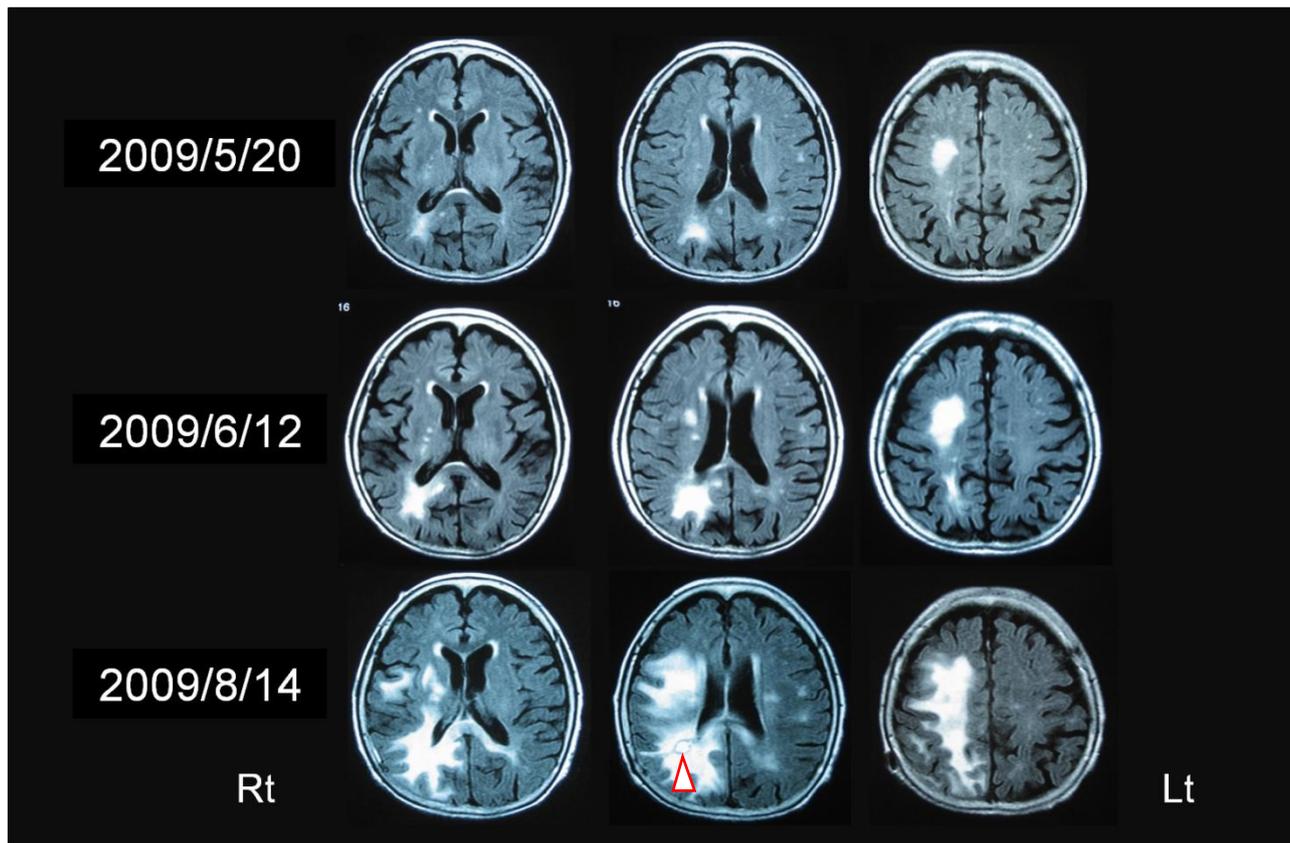


図5 頭部MRI (FLAIR画像)の経時的変化。矢頭は脳生検部位。

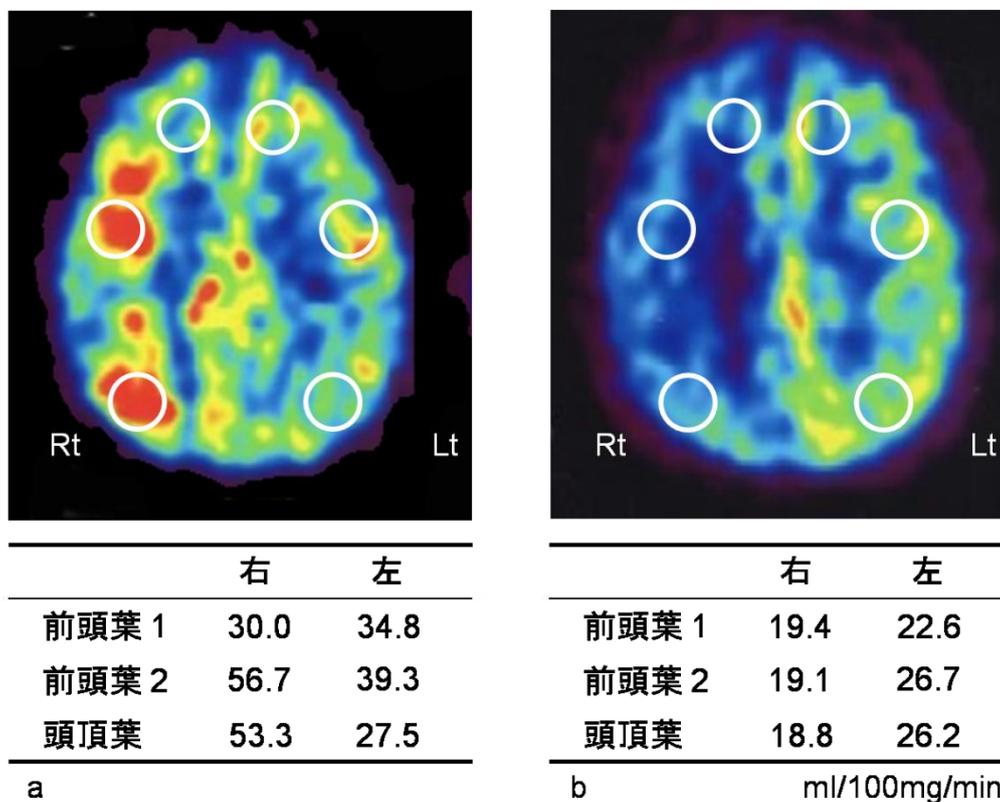
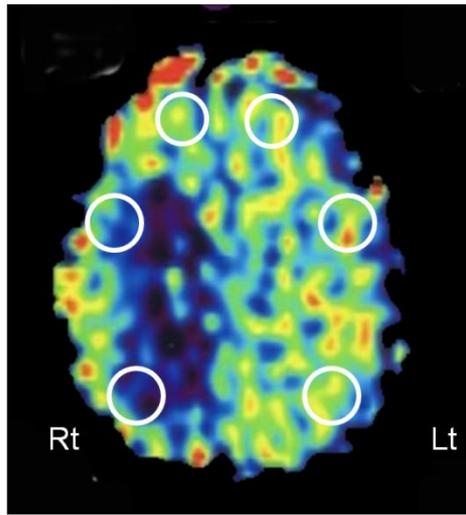
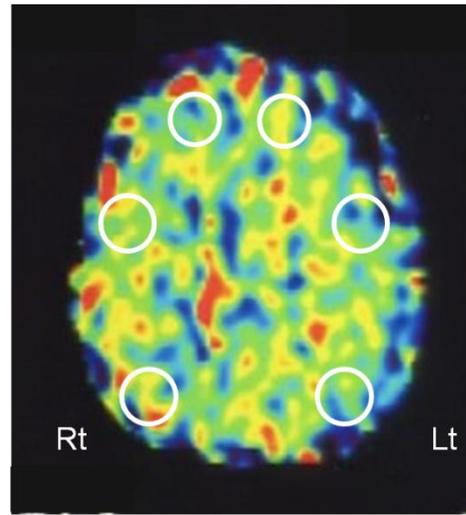


図6 PET検査 rCBF a:2009.7.30, b:2009.11.26に撮影



	右	左
前頭葉 1	0.40	0.46
前頭葉 2	0.21	0.47
頭頂葉	0.14	0.50

a

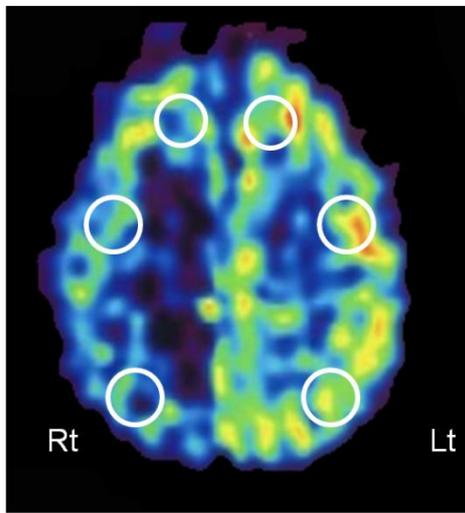


	右	左
前頭葉 1	0.51	0.64
前頭葉 2	0.52	0.48
頭頂葉	0.49	0.60

b

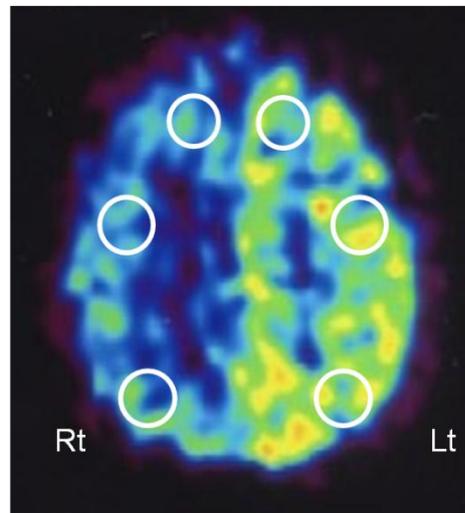
ml/100mg/min

図7 PET 検査 rCMRO<sub>2</sub> a:2009.7.30, b:2009.11.26 に撮影



	右	左
前頭葉 1	2.20	3.01
前頭葉 2	1.84	2.57
頭頂葉	1.37	2.60

a



	右	左
前頭葉 1	1.87	2.68
前頭葉 2	1.84	2.45
頭頂葉	1.74	2.96

b

ml/100mg/min

図8 PET 検査 rOEF a:2009.7.30, b:2009.11.26

## 5 考察

本症例は臨床症状・画像所見より PML を疑い、脳生検で確定診断した。臨床症状の増悪に伴い、髄液中 JC ウイルス量の増加を確認した。また PML 初期に PET で luxury perfusion が認められた。

PML の PET を用いた脳血流・酸素代謝の報告はほとんどなく、越智らにより相対的に luxury perfusion が認められた 1 例報告のみであった。本症例では、病勢がある時点での rCBF が正常に比して増加し、luxury perfusion を呈した。PML は白質病変主体でありながら、なぜ皮質の rCBF が増加するかは不明である。髄鞘あるいはグリアが障害されることで反応性に rCBF の増加が生じたのか、あるいは何らかのサイトカインによる vasoparalysis により増加したのか、今後の検討が必要と考えられた。病勢が停止した後、MRI 画像上は右大脳半球白質を主体に病巣を認めたが、健側と思われた左側の大脳半球でも rCBF が低下していた。これは、JC ウイルスの感染が MRI 画像以上に広範に生じていたためかもしれない。

PML は臨床診断をしにくい疾患のひとつだが、PET で脳血流・酸素代謝を測定することは診断の一助となる可能性がある。今後も症例の蓄積が必要である。

### 参考文献

- 1) 高橋昭：進行性多巣性白質脳症．総合臨床 38：282-285
- 2) 越智博文，山田猛，原英夫 他：PET にて methionine 集積を認めた進行性多巣性白質脳症の 1 例 輪状神経学 36(7):858-863,1996

## **Positron emission tomography findings in a case of progressive multifocal leukoencephalopathy**

Masako Suzuki, Hisashi Yonezawa, Jyunko Takahashi, Masako kudo, Satoko Obara, Toshihide Shibata, Naoki Ishizuka, Satoshi Takahashi, Takaaki Beppu<sup>1</sup>, Hiroshi Kashimura<sup>1</sup>, Kuniaki Ogasawara<sup>1</sup>, Toshiaki Sasaki<sup>2</sup>, Kazunori Terasaki<sup>2</sup>, Kohichiroh Sera<sup>2</sup> and Yasuo Terayama

Department of Neurology, Iwate Medical University  
19-1 Uchimaru, Morioka 020-8505 Japan

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Iwate Medical University  
19-1 Uchimaru, Morioka 020-8505 Japan

<sup>2</sup>Cyclotron Research Center, Iwate Medical University  
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

### **Abstract**

A-76-year-old woman with history of liver dysfunction due to chronic hepatitis C presented with left hemispatial neglect and progressive left hemiparesis in one month. She showed progressive white matter lesions and was diagnosed as progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) caused by JC virus from PCR of her cerebrospinal fluid. MRI showed multiple white matter lesions with low intensity on T1 weighted image, and high intensity on T2 weighted and FLAIR image in the right hemisphere. Needle biopsy of the right temporal white matter showed demyelination of the corresponding lesion. The compromise factors, such as infection of HIV, hepatocirrhosis or malignancy were not found. As the improvement of her liver dysfunction after the intravenous injection of 80 mg/day of Glycyrrhizin the progression of neurological deficits and white matter lesions were ceased.

The steady-state positron emission tomography (PET) utilizing <sup>15</sup>O showed increase in regional cerebral blood flow (rCBF), decrease in regional oxygen metabolism (rCMRO<sub>2</sub>) and oxygen extraction (rOEF) before the treatment showing the luxury perfusion in the lesion. After the treatment, rCBF, rCMRO<sub>2</sub> and rOEF were decreased to reach the matched perfusion. These findings indicate that the detection of luxury perfusion utilizing PET is useful for differentiating PML from other demyelinating diseases.