

Case 5-2018 A 63-year-Old Man with Confusion after Stem-Cell Transplantation

Areej R. El-Jawahri, M.D., Pamela W. Schaefer, M.D., Joseph B. El Khoury, M.D.,
and Maria Martinez-Lage, M.D.

・ Presentation of case

Dr. Joshua A. Cohen (医学) : 63歳の男性が、慢性リンパ球性白血病 (CLL) に対して同種幹細胞を受けた5ヵ月後に意識障害と衰弱を認め、この病院に入院した。

この入院前の2年前までは体調良好であったが、別の病院で行われたルーチン検査にて、WBC57,000を認めた。

.17p 染色体欠損の CLL と診断された。今回の入院の約 21ヶ月前に、患者は2つ目の病院で腫瘍専門医に診察され、病院の癌センターに紹介された。その後すぐに、胸痛および呼吸困難が生じた。肺塞栓と診断され、ワルファリン療法が開始された。二週間後、がんセンターの評価では、ワルファリン療法が中止され、イブルチニブおよびエノキサパリン投与が開始された。今回の入院5ヵ月前に、フルダラビンとメルファランによる免疫抑制療法を施行した後に、同種造血幹細胞を施行された。移植後の合併症には、呼吸不全 (機械換気を行った)、ABO 不適合性による溶血、発作性心房細動、急性腎障害、せん妄および発熱などの生着症候群が含まれた。せん妄の評価には頭部MRI および腰椎穿刺が行われた。髄圧は 34cm (正常範囲、10~20)、脳脊髄液検査では、赤血球数が 255/mm²、Glu125mg/mm² (基準値 50~75mg) 総タンパク質 26mg/dl (基準範囲は 5~55) であり、有核細胞数は 28/mm² (うち 90%リンパ球)。CSF の培養は無菌状態で、単純ヘルペスウイルスは陰性であった。せん妄は、薬物療法または生着症候群に関連するものと考えられ、数日後、精神状態改善された。

この入院の38日前、骨髄検査標本の病理学的検査と蛍光 in situ ハイブリダイゼーション試験から、3血球系の造血と CLL が証明された。35日前には、発熱および腹痛を発症し、急性壊疽性胆嚢炎のために胆嚢摘出術を受けた。12日前には、患者は4か月間で34kgの体重減少したため、入院した。胸部X線写真では左胸部基底部の不明瞭を認め、上部内視鏡検査およびS状結腸鏡検査から得られた検体の精査ではGVHD、カンジダ症、または侵襲性サイトメガロウイルス (CMV) などが否定的だった。胃排出遅延を認めていた。患者は非経口投与・経皮経腸栄養を拒否し、ドロナビノール治療が開始された。入院4日目に、患者は軽い混乱を認め、38.6℃の発熱を認めた

Dr. Pamela W. Schaefer : 入院5日目の頭部MRIでは、アキシシャルの (FLAIR) 画像にて後頭部にわずかな高信号像を示した。ガドリニウム増強 T1 画像では、いくつかの後頭部脳溝にわずかな高信号を認めた。これらの所見は、微妙な炎症性、感染性、または新生物の軟膜転移またはアーチファクトなどの可能性を認める。冠状 FLAIR 画像では、海馬は正常で、右放射冠に非特異的な遁信剛域を認めたが、この年齢の患者にはありがちである。海馬は T2・拡散協調でも正常であったが、矢状断 T1 では頭蓋骨髄に低信号を認め、おそらく既知の CLL もしくはは反応性の変化によるものと思われた。急性虚血、頭蓋内出血、腫瘤病変、皮質の異常、または脳腫脹などの所見は認められなかった。

Dr.Cohen : 経験的にセフトジジム、メトロニダゾール、フルコナゾールを投与し、ミルタザピン療法が開始された。血液培養は陰性だった。尿検査では1+タンパク質、1+白血球、1+細菌、Klebsiella pneumoniae を培養した。熱は軽快し、意識障害は改善するも、ある程度の健忘と霧を残した。患者は9日目に退院した。

この入院の1日前に、患者は倒れ、頭を打った。彼は2番目の病院の救急部に搬送された。彼は覚醒状態だったが、激しく動揺し混乱していた。ハロペリドール投与された。患者はこの病院の腫瘍管理部門に移された。患者はC型肝炎治療歴があり、高血圧や片頭痛も認めた。イブルチニブ、ファムシクロビル、シロリムス、タクロリムス、トリメトプリ

ム - スルファメトキサゾール、ドロナビノール、ミルタザピン、オランザピン、ウルソジオール、ナイスタチン懸濁液、オメプラゾール、コレカルシフェロール、酢酸亜鉛、ロラゼパムなどの内服歴があった。薬剤アレルギーはなし。長年のパートナーと一緒に生活し、娯楽産業に従事していた。1日1パック45年の喫煙歴があるも5か月前から禁煙していた。不特定期間の多量飲酒歴、その後禁酒。コカインの使用歴あり。家族歴の、母親の乳がん・彼の兄弟の肝がんは注目に値する。健康な成人の子供が一人いる。所見では、体温は37.4℃であり、脈拍102回/分、血圧142 / 79mmHg、呼吸数20回、酸素飽和度98% (RA)。患者には悪液質があり、疲労していた。アメリカ大統領の名前・時間が言えず、従命困難で、不適切な発言や、幻視が生じていた。粘膜が乾燥していた。左目から左耳にかけて少量の乾いた血の跡を認めた。前胸部に駆出性雑音。両腕に企図振戦。羽ばたき振戦は陰性。MMTは両腕で4+/5、両脚で4/5。脳神経IIからXIIの神経学的所見は正常であった。TSH、AST・ALT T.bil、ALP、CKおよびビタミンB12は正常であり、血漿浸透圧も正常。他の試験結果を表1に示す。尿検査では、亜硝酸塩または白血球エステラーゼ陰性、0~2個の白血球、と1+細菌。尿および培養のための血液試料を得た。さらなるイメージング研究が行われた。

Schaefer 博士：胸部 X 線写真では、肺野所見なく、脳 CT では異常な吸収変化はなく、浮腫、虚血、出血、または他の急性頭蓋内異常を認めなかった。

コーエン博士：脳波検査では、主に前頭部に見られるが、シータ波形周波数の遅延を認めるが、てんかん様変化はなし。入院2日目には、腰椎穿刺を試みたが失敗した。従命不可。3日目には、腰椎穿刺成功し、17cmの開放圧、CSF分析の結果を表1に示す。鑑別診断を施行した。

Differential Diagnosis

Dr. Areej R. El-Jawhri：この63歳の男性は、同種異系幹細胞移植を受けてから約5ヶ月後に精神状態が変化し、この病院に入院した。徐々に症状が出現し、画像診断上臨床的に重要な所見がないこと、免疫不全状態、および幹細胞移植に対する彼の症状の出現のタイミングなどは、鑑別診断において考慮すべき重要な要素である。全身感染、薬物および毒素への曝露、代謝障害、癌、および中枢神経系 (CNS) の一次感染など、この患者の精神状態の変化について多くのバックグラウンドが存在する。この場合の最も可能性の高い原因は、原発性 CNS 感染または CNS 関与を伴う基礎疾患の再発のいずれかである。

systemic infection

この患者は全身感染しているだろうか？ ウイルス性、細菌感染および真菌感染が一般的である。ウイルス性、細菌性および真菌性の感染症は、同種異系幹細胞移植後に一般的であり、感染症の患者は、変容する精神状態および発熱を認めることが多い。幹細胞移植後に起こるほとんどの感染症は、完全な免疫再構成が行われる前の最初の年に発生し、さまざまな種類の感染がさまざまな時期で起こる2感染の重要な危険因子には、免疫抑制 GVHD の予防薬、移植後の GVHD の発生、その後の治療の施行などがある。細菌感染は、幹細胞移植の早期に、しばしば骨髄移植の前に見られることが多い。これらは、典型的にはより急速な症状の発症であることが多い⁹。侵襲性真菌感染は、同種異系幹細胞移植後の最初の数ヶ月間にしばしば生じる。主に肺と洞に起こる、T細胞の枯渇とGVHDに対するグルココルチコイドの使用が最も重要な危険因子である^{2,9}。この患者は、侵襲性真菌疾患の画像検索による、臨床的徴候（発熱を含む）や証拠もなかった。CMV または EB ウイルスなどの全身性ウイルス感染は、精神状態の変化をもたらし、時には発熱も伴うことがある。この患者において、内視鏡検査およびS状結腸鏡検査を用いて得られた生検標本の検査は、胃腸管CMV感染

について陰性であった。追加の全身免疫抑制またはT細胞枯渇していない状態で、潜伏した Epstein-Barr ウイルスの再活性化が移植の直後に起こることは珍しい。したがって、この患者では、症状の緩徐な発症、発熱の欠如、および感染性の原因に対する広範な後遺症の陰性の結果からは、全身感染の診断は否定的である

Drugs and Toxins

薬物や毒素への暴露は、精神状態が衰えている患者では常に考慮されなければならない、アルコールと薬物の使用歴を考慮すると、特にこの患者で考慮する必要がある。薬物使用と薬物離脱の両方が、精神状態の変化をもたらす可能性がある。しかし、この患者の毒物学検査は、カンナビノイドの検出を除いて陰性であり、ドロナビノールの使用と一致する所見であった。この患者は、食欲不振の治療のために細菌ドロナビノールの処方を受けた。ドロナビノールは混乱や記憶障害を引き起こすことがあり、これらの症状は患者が薬物を使用してから経過時間に応じて萎縮して衰える可能性がある。しかし、この患者はドロナビノールを内服する前に混乱の兆候を示した。また、精神状態の変容を引き起こす可能性のあるロラゼパムの処方箋を受けており、この患者の医薬品リストにはロラゼパムが含まれているが、スクリーニングではベンゾジアゼピン陰性であった。

フルダラビンは神経毒性を引き起こし、精神状態の変化、発作、皮質失明を引き起こす可能性がある¹⁰この神経毒性は、高用量のフルダラビンに曝された腎機能不全の患者に発生する。しかし、普通フルダラビン曝露後数週間以内に起こり、時間経過からこの患者の経過とは一致しない。同種異系幹細胞移植を受けた患者の中で、カルシニューリン阻害剤（シクロスポリンおよびタクロリムス）およびシロリムスの使用は、内皮損傷および血小板の活性化および消費をもたらす移植関連血栓性微血管症を引き起こす可能性があり、^{11,12}移植に関連する血栓性細小血管新生は、通常、幹細胞移植後最初の100日以内に起こるが、後に起こる可能性もある。この症例では、血栓症、血小板減少症、腎機能障害のマーカを含む移植関連血栓性細小血管障害のいくつかの診断特徴が存在しないため、このために患者の精神状態が変化する可能性は低い。カルシニューリン阻害剤の使用に伴う主要な神経毒性は、これらの薬物を使用する患者の約10%に発生する後可逆性脳症症候群¹³⁻¹⁵である。この症候群の臨床的特徴には、頭痛、錯乱、視力異常および発作が含まれる。後方可逆性脳症症候群の根底にある原因は不明のままであるが、脳の自己調節障害による内皮傷害および血管原性浮腫が潜在的なメカニズムとして知られる¹⁶。カルシニューリン阻害剤を使用すると後部可逆性脳症に寄与する高血圧が生じる。頭部のMRIにおいては、後方可逆性脳症症候群の徴候として、主に後部領域の皮質および皮質下の関与、血管形成性浮腫、T2強調画像での信号の増強などが認められる。この場合、これらの特徴には欠けていた。

Metabolic Derangements

代謝障害は、変化した精神状態の重要な原因である。しかし所見からは、明らかな電解質または内分泌異常、腎臓または肝臓の機能不全、または低酸素血症などを認めない。患者は移植後に大幅な体重減少があったため、栄養欠乏（チアミンやビタミンB12の欠乏を含む）も考慮する必要がある。チアミン欠乏症の患者は、典型的には、歩行運動失調症、脳症および眼球運動機能障害の典型的な三つ組を呈すが、この患者では認めていない。¹⁷また、ビタミンB12欠乏症患者は、典型的に感覚運動失調症および感覚異常を呈すが、こうした症状もない¹⁸。

Cancer

この患者は、最後の骨髄生検で再発 CLL を認めていた。中枢神経系の CLL の関与はまれではあるものの、精神状態が

変容することがある。19p 染色体の欠損を伴う CLL は、再発の危険性が高く予後が不良であるが、そうした要素が CNS 関与に高いリスクがあるかどうかについては不明である。剖検報告では、脳実質に CLL 細胞の存在を認めたが、これらの症例のほとんどは死亡前には無症候性であった。したがって、CLL は一般に、臨床的に特定可能な CNS 疾患を引き起こすとは考えられていない。実際、CNS に関与する CLL の 80 例のみが文献に報告されている。これらの患者の 60% が病理診断の証拠と関連していた 19。この患者の臨床的提示は CNS の関与を伴う CLL の診断と一致しているが、稀な事象であることや、ネガティブイメージング研究、CNS の機能に関連するイブルチニブの使用は、診断を困難にする。

CNS infection

CNS 感染は、変化した精神状態を示す免疫無防備状態の患者の鑑別診断に含める重要な考慮事項である。細菌性および真菌性の CNS 感染症は、典型的には、この患者に記載されている発症よりも急速に発症する。この場合の CSF 分析の所見は、ウイルス感染と最も一致し、細菌の原因と一致しない。しかしながら、ライム病、マイコバクテリア感染および梅毒は、神経症状を呈し得、CSF においてリンパ球増加およびタンパク質レベルの上昇を引き起こし得る。この患者は、変化した精神状態が、リスク要因の完全な履歴を得るための審査官の能力を制限しているかもしれないが、これらの主体と一致する曝露の既知の履歴はない。同種幹細胞移植を受けた患者の中で、最も一般的な寄生虫および真菌中枢神経系感染症はそれぞれトキソプラズマ症およびアスペルギルス症であるが、これらの感染の典型的な所見には、画像化で容易に同定できる病変の存在が含まれる。

免疫不全の宿主で脳炎を引き起こす可能性のあるウイルスは複数存在します。水痘帯状疱疹ウイルス感染症の患者は、脳炎を発症する前に、しばしば皮膚腫瘍状の痛みを伴う発疹を呈する。EB ウイルス感染を有する患者および CMV 感染を有する患者は、脳炎に加えて全身性エンドガン病および発熱を呈することが多い。進行性多巣性白質脳症の原因である JC ウイルス感染患者は、運動障害、四肢・歩行運動失調、および視力徴候を伴うことが多い亜急性性混乱を有することがある。MRI は、通常、脱髄の対称性または非対称性の多焦点領域を明らかにするが、この患者では見られなかった。西ナイルウイルス感染患者は、発疹、発疹、ミオクローヌス、硬直および弛緩性麻痺を呈し、しばしば蚊に曝されたこの場合、水痘帯状疱疹ウイルス、CMV、エンテロウイルス、JC ウイルス、および西ナイルウイルスを含む多くのウイルスは、CSF の核酸検査によって診断除外される。

単純ヘルペスウイルスは、同種異系幹細胞移植を受けた患者のうち、ウイルス性脳炎の最も一般的な原因の 1 つである。単純ヘルペスウイルス感染症の患者は、典型的には、この患者に見られるものよりもはるかに迅速な症状および低下の発症を示す。これらの患者では、これらの特徴は存在せず、単純ヘルペスウイルスに対する CSF の核酸検査は陰性であった。したがって、単純ヘルペスウイルス関連脳炎は起こりそうもない。

ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) は、同種異系幹細胞移植を受けた患者の中で最も一般的な脳炎の原因の 1 つである。24,25 HHV-6 は殆どの成人において慢性潜伏感染を引き起こす遍在性ウイルスであり、移植後に再活性化することができる。実際に、同種異系幹細胞移植を受けた患者の HHV-6 再活性化 (血液中に検出された) の発生率は 30~70% であるが、これらの患者のわずかなサブセット (1.4%) HLA ミスマッチ、T 細胞枯渇療法、グルココルチコイドによる治療、および臍帯血の幹細胞源としての利用など、いくつかの要因が、HHV-6 再活性化および HHV-6 関連脳炎のリスクを増加させる。臍帯血移植を受けた患者では、HHV-6 再活性化および関連疾患 (例えば、脳炎) の 90% が生じる。HHV-6 関連脳炎患者は亜急性性混乱を呈することが多いが、より急速な経過もある。患者には前向き健忘、性格変化、過敏性および発作が生じることもある。発熱は稀であり、CSF 分析の所見には、主に軽度の白血球増加があり、主なリンパ球増

加症およびタンパク質レベルのわずかな上昇を伴う。この患者の臨床症状、漸進的疾患経過、免疫不全状態、同種異系幹細胞移植の最近の病歴、および CSF 分析の所見を考慮すると、最も可能性の高い診断は HHV-6 関連脳炎である。CSF 中の HHV-6 の検出は、同種異系幹細胞移植を受けた無症候性患者の間ではまれであるため、この診断を確立する上で重要である。HHV-6 を有する患者は、MRI に特異的な所見なしに存在し得るが、扁桃体および海馬の病変が見られ得る。診断を確立するために、HHV-6 の CSF の核酸検査を行う必要がある。

Dr. David M. Dudzinski (医学) : Dr. El Khoury、この患者を最初に評価したときの感想はいかがでしたか？ Joseph B. El Khoury : 結核髄膜炎 (前駆症状期) は、この場合に見られる CSF 分析の兆候や所見につながる可能性があり、*Cryptococcus neoformans* 感染による髄膜炎の可能性も考慮する必要がある。細菌性の原因は CSF のリンパ球増加症および陰性のグラム染色のため可能性は低い、*Listeria monocytogenes* は免疫不全宿主に特異的な嗜好性を有する潜在的な髄膜炎の原因である。

臨床的には、HHV6 関連脳炎 (これは通常 HHV-6B に起因する) の可能性が最も高いと考えた。HHV-6 感染の症状は、移植後 2~6 週間に現れ始めるが、移植後 20 週間まで現れることがある。変容した精神状態は共通の特徴であり、発作および SIADH が頻繁に起こる。CSF 分析の結果はわずかに異常であるが、通常は主なりンパ球増加症を含む。急性脳症について他に同定された原因がない場合、CSF 中の HHV-6 の検出は、HHV-6 関連脳炎と診断される。HHV-6 関連脳炎の診断を受けたほとんどの患者は、HHV-6 に対する CSF のポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 試験が陽性である。HHV-6 関連脳炎の診断は、他に同定された急性脳症の原因が見つからない場合に考慮されるため、他の原因が排除されるまで、経験的な広域抗菌薬治療を維持することが重要である。今回の症例では、マイコバクテリアの染色と培養、クリプトコッカス抗原検査、およびリステリアの培養および抗体検査は陰性であった。HHV-6 の定性的 CSF PCR 検査は、腰椎穿刺の 5 日後に陽性となり、HHV-6 関連脳炎の診断が確認された

臨床診断(Dr. Areej R. El-Jawahri's Diagnosis)

ヒトヘルペスウイルス 6 型関連脳炎

Discussion of management

Dr. El Khoury : HHV-6 に関連する脳炎の診断を行う場合、可能であれば薬物誘発免疫抑制のレベルを下げるべきである。HHV-6 関連脳炎の治療のための抗ウイルス剤は、食品医薬品局によって承認されていない。インビトロでの感受性試験の公表された結果に基づいて、フォスカネットが選択的治療となる。フォスカネットの使用で患者の状態を改善しない場合、併用療法の使用を支持するための比較研究または対照研究は行われていないが、ガンシクロビルを追加することもできる (in vitro 感受性試験の公表された結果にも基づく)。フォスカネットおよびガンシクロビルには、電解質異常 (発作管理に影響する可能性がある) および腎毒性を含む、実質的な毒性作用があり。ガンシクロビルは骨髄抑制を引き起こすが、今回の症例では問題となる。したがって、腎機能、電解質レベル、および血球数は、通常、毎日再検を行う。シドフォビルは代替療法として役立つかもしれないが、腎属性があり、通常回避される。治療期間についての有益なデータはない。治療は、典型的には、臨床的応答に依存して、3~6 週間投与される。血液中の HHV-6 のレベルをチェックすることができるが、治療期間を推定するために使用すべきではない。高リスク集団における HHV-6 関連脳炎を予防するための予防的治療を支持するデータはない。Dr. Cohen : 最初にこの患者にフォスカネットを投与し彼の精神状態が低下し続けたので、ガンシクロビルがレジメンに追加された。患者は引き続き血行動態が悪化し、昇圧剤および液体蘇生を行ったが、入院 12 日目に心停止があり、死亡した。死後検査が行われた。

Pathological Discussion

Maria Martinez-Lage 博士：死後検査では、骨髄中に少数の残留 CD5 + CD20 + B リンパ球が認められ、これは以前の CLL の診断と一致していた。肝臓は拡大していた（体重 2550g; 正常範囲 1500~1800）。顕微鏡検査では、既知の C 型肝炎感染と一致する所見である、橋線維化を伴う慢性肝炎の所見を認めた。脳の重量は 1310g (正常範囲は 1250~1400) であり、正面の凸部の軟口蓋は軽度の混濁を伴っていた（図 1A）。切片では、側脳室の側頭角が対称性に軽度拡張し、血管鬱血を認めるも、病巣病変を認めなかった。脊髄は正常であった。顕微鏡検査では、脳幹核、小脳、基底核および皮質の広範な範囲にかけて、血管周囲の高密度のリンパ球浸潤を認めた。（図 1B~1E）。海馬のピラミッド層および線条体やレンズ核においては、関連するニューロンの喪失および顕著な神経膠症を認めた。肉芽腫またはウイルス細胞変性封入体は存在しなかった。いくつかのミクログリア結節および神経細胞浸食が認められた（図 1E）。炎症性浸潤は髄膜に及び、主に CD3 + および CD8 + T 細胞・CD20 + B 細胞を含むリンパ球から成り立っていた（図 1F および 1G）。骨髄にはリンパ球凝集塊が存在し、以前の CLL の診断と一致する所見であった（図 2A および 2B）。主に CD3 + T 細胞からなる局所炎症性浸潤物が、CD20 + 細胞による関与なしに、心筋および腎皮質において同定された（図 2C および 2D）。これらの器官では、肉芽腫またはウイルス性細胞変性封入体の存在は認められなかった。

まとめると、微視的な神経病理学的検査の所見は、ウイルス性髄膜脳炎の診断と一致していた。HHV-6 の CSF PCR 検査は陽性であり、広範な診断検査がそうでなければ陰性であったため、脳炎は HHV-6 に起因する可能性が最も高い。さらに、心臓および腎臓における T 細胞優勢な炎症性浸潤物の存在は、異なる 2 つの臓器がウイルス再感染の影響を受けた可能性を示唆している。

脳脊髄炎は、幹細胞移植を受けた患者のうち、HHV-6 に関連して最も一般的に報告されている合併症である。28 HHV-6 は 2 つの種（6A および 6B）を有する高度に神経栄養性のウイルスである。免疫無防備状態の患者における慢性的潜伏性ウイルス感染の再活性化は、脳炎およびそれほど頻繁に起こることはないが、他の器官（肺炎、肝炎、骨髄抑制および心筋炎など）に障害をきたす。幹細胞移植を受けた人では、HHV-6B が脳炎の症例の 98% を占めている。

Anatomical Diagnosis

Human herpesvirus 6-related meningoencephalitis. Human herpesvirus 6-related myocarditis and interstitial nephritis.