

## 症例報告

初発時にヘルペスウイルス属の再活性化と頭蓋内多発腫瘤を伴う中枢神経浸潤を認めた成人 T 細胞白血病リンパ腫

堀太貴<sup>1)</sup>, 安井沙耶<sup>1)</sup>, 細木美苗<sup>1)</sup>, 山上紘規<sup>1)</sup>, 乙田敏城<sup>2)</sup>, 湯浅智之<sup>2)</sup>, 栗飯原賢一<sup>2)</sup>, 滝下誠<sup>1)</sup>, 安倍正博<sup>3)</sup>, 中村信元<sup>2)</sup>

1)JA 徳島厚生連阿南医療センター内科

2)徳島大学大学院医歯薬学研究部実践地域診療・医科学分野

3)徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学分野

Adult T-cell leukemia/lymphoma along with multiple intracranial masses complicated with reactivation of herpesvirus genus at the first onset

Taiki Hori<sup>1)</sup>, Saya Yasui<sup>1)</sup>, Minae Hosoki<sup>1)</sup>, Hiroki Yamagami<sup>1)</sup>, Toshiki Otoda<sup>2)</sup>, Tomoyuki Yuasa<sup>2)</sup>, Ken-ichi Aihara<sup>2)</sup>, Makoto Takishita<sup>1)</sup>, Masahiro Abe<sup>3)</sup>, Shingen Nakamura<sup>2)</sup>

1)Department of Internal Medicine, Anan Medical Center, Tokushima, Japan

2)Department of Community Medicine and Medical Science, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

3)Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

本文： 3160 字 和文抄録： 355 字

英文抄録： 199 語 図： 4 点 表： 1 点

Corresponding author：中村信元

住所：〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町 3-18-15

電話/FAX：088-633-7120/088-633-7121

[和文抄録]

症例は 55 歳，男性。1 ヶ月前からの咽頭痛の精査目的で紹介された。意識障害と項部硬直，口腔内の多発性有痛性潰瘍，全身に米粒大の紅斑を認めた。白血球数  $7,910/\mu\text{L}$  (異常リンパ球 2%)，LDH 203U/L，補正カルシウム 11.2mg/dL，可溶性 IL-2 受容体 11,800U/mL，サイトメガロウイルス抗原(C10, C11)43/49。末梢血や骨髄，皮膚に CD4，25 陽性の異常リンパ球あり，末梢血で HTLV-1 プロウイルス DNA のモノクローナルな組み込みを確認し，成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATLL)と診断した。CT で，脳実質内にリング状造影効果を有する腫瘤が多発し，髄液検査で細胞数  $1,320/\text{mm}^3$  (フローサイトメトリー法で ATLL 細胞が 79%)，蛋白 244mg/dL，HHV-6 DNA 陽性を認めた。ヘルペスウイルス属感染症に対する治療や髄注を併用して modified LSG15 療法を行うも，意識障害が急速に進行し，入院 21 日目で死亡した。ATLL では，中枢神経浸潤のさらなる病態の解明と標準治療の確立が求められる。

Keywords: Adult T-cell leukemia/lymphoma, Cytomegalovirus, Human herpesvirus 6, Central nervous system involvement

A 55-year-old man, suffering from a sore throat for a month was referred to our hospital. Physical examination revealed disturbance of consciousness, nuchal rigidity, painful multiple ulcers in the oral cavity and rice grain sized erythema on the whole body. Hematological examination showed the following: white blood cell  $7,910/\mu\text{L}$  (abnormal lymphocytes 2%), LDH 203U/L, corrected calcium 11.2mg/dL, soluble IL-2 receptor

11,800U/mL, and cytomegalovirus antigenemia (C10,C11) 43/49. Abnormal lymphocytes (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>) were found in the peripheral blood, bone marrow and skin samples. Southern blotting of peripheral blood confirmed monoclonal integration of HTLV-1 provirus DNA, consequently, he was diagnosed with adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL). Contrast-enhanced computed tomography revealed multiple tumors with ringed contrast effect in the brain parenchyma. Examination of the cerebrospinal fluid showed that the cell number was 1,320/mm<sup>3</sup> (ATLL cells were 79% in flow cytometry), and the protein level was 244mg/dL; further, the examination revealed a positive result for human herpesvirus 6 DNA. Although treatment for herpesvirus genus and modified LSG15 therapy combined with intrathecal chemotherapy were performed, the patient became comatose, and he died on day 21 of hospitalization. A deeper understanding of the pathogenesis of and the establishment of standard treatment for ATLL with CNS involvement are required.

## 緒言

成人 T 細胞白血病リンパ腫(Adult T-cell leukemia/lymphoma, ATLL)は、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型(Human T-cell leukemia virus type- I , HTLV-1)の感染により発生する末梢性 T 細胞腫瘍である。初発時にヘルペスウイルス属の再活性化と頭蓋内多発腫瘤を伴う中枢神経浸潤を認め急速に悪化した ATLL の症例を経験したので報告する。

## 症例

患者：55 歳，男性。

主訴：咽頭痛。

既往歴：高血圧症，脂質異常症，精神発達遅滞。

服薬歴：olmesartan medoxomil, azelnidipine, rosuvastatin calcium。

家族歴：姉が HTLV-1 キャリア。

現病歴：2021 年 8 月上旬から咽頭痛が出現した。近医で投薬をうけるも改善せず、精査目的で 9 月上旬に当院に紹介された。

現症：JCS I -1, GCS E4V4M6, ECOG PS 1, 体温 36.5 度, 血圧 138/86 mmHg, 脈拍 81 /min 整, SpO2 96% (室内気)。盗汗なし。眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄疸なし。表在リンパ節腫脹なし。口腔内に有痛性の多発潰瘍あり。項部硬直あり。米粒大の紅斑が四肢体幹に散在。肝脾腫なし。

検査所見：血液検査は、白血球数  $7,910/\mu\text{L}$  (好中球 69%, リンパ球 24.5%, 単球 4.5%, 異常リンパ球 2%), ヘモグロビン 11.9g/dL, 血小板数  $221 \times 10^3/\mu\text{L}$ , LDH 203U/L, 可溶性 IL-2 受容体 11,800U/mL, 抗 HTLV-1 抗体 (PA 法) 4,096 倍, 補正カルシウム濃度 11.2mg/dL, PTHrP 1.9 pmol/L, サイトメガロウイルス (CMV) 抗原 (C10, C11) 43/49 (Table 1)。末梢血のサザンブロット法で HTLV-1 プロウイルス DNA のモノクローナルな組み込みを認めた。末梢血のフローサイトメトリー法 (FCM) で腫瘍細胞の CCR4 タンパクは陽性。髄液検査は初圧 30cmH<sub>2</sub>O, 細胞数  $1,320/\text{mm}^3$  (多核球  $32/\text{mm}^3$ , 単核球  $1,288/\text{mm}^3$ ), 蛋白 244mg/dL, 糖 <10mg/dL, 培養は陰性, 細胞診は class V, 抗 HTLV-1 抗体 (PA 法) 32 倍, Human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA バリエント B  $7 \times 10^3$  コピー/mL, CMV DNA 陰性, 単純ヘルペスウイルス (HSV) DNA 陰性。末梢血の FCM 検査では, リンパ球領域の細胞の 66% を CD2, 3, 4, 5, 25, 38 陽性の細胞集団が占めていた (Figure 1A)。髄液 FCM 検査では, 髄液中の細胞の大半 (79%) が末梢血と同様の細胞で占められていた (Figure 1B)。

画像所見：造影 CT 検査でリンパ節腫脹や脾腫なし，脳実質内に淡くリング状の造影効果を有する腫瘤が多発し(Figure 2A)，膠芽腫や脳膿瘍，転移性脳腫瘍が疑われた。MRI 検査では，これらの腫瘤は T1 強調画像で高信号 (Figure 2B)，腫瘍内部の造影効果を有し (Figure 2C)， T2 強調画像で高信号 (Figure 2D)であり，腫瘍辺縁の造影効果を有する膠芽腫は積極的には疑われなかった。腫瘤周囲は T1 強調画像で低信号 (Figure 2B)， T2 強調画像や FLAIR で高信号 (Figure 2D, 2E)で周囲の浮腫を伴っていると考えられた。拡散強調画像は有意な高信号域を認めず(Figure 2F)，脳膿瘍は積極的には疑われず，全体として ATLL の中枢神経浸潤に矛盾しない所見と考えられた。

細胞/病理組織所見：骨髓塗抹標本のメイギムザ染色では，核型不整な異常リンパ球を認めた(Figure 3A 矢印)。骨髓生検では，CD3， CD4， CD25， CCR4 陽性細胞の小集簇あり (figure 3B, C)。髄液塗抹標本のメイギムザ染色では，核形不整で核小体が明瞭な異常リンパ球を認め(Figure 3D)， セルブロックの免疫染色では， CD25(Figure 3E)， CD3， CCR4 陽性， CD20 陰性(Figure 3F)， CD7， CD8 陰性。皮膚では，真皮上層の血管周囲性にリンパ球浸潤を認め，免疫染色では骨髓や髄液と同様の細胞浸潤と考えられた。口腔内潰瘍の生検では，非特異的な炎症像で異常リンパ球の浸潤は認めなかった。

臨床経過(Figure 4)：血清 Ca を補正しても意識障害が進行し，多発する頭蓋内腫瘤を指摘された。画像上は非典型的であったが，意識障害や髄液の単核球優位の細胞数増加から，単純ヘルペス脳炎を考慮し，髄液中の HSV DNA 陰性を確認するまで acyclovir の投与を継続した。経過中に CMV 抗原血症が判明し，CMV によるウイルス性口内炎の合併も考えて ganciclovir の投与を開始した。

開頭腫瘍生検を予定したがさらに意識障害が進行し、頭蓋内腫瘍の増大および髄液細胞数の増加を認めた。画像所見と髄液中のクローナルな CD4, 25 陽性の異常リンパ球の増加から ATLL の中枢神経浸潤と判断した。Modified LSG15 療法を methotrexate (MTX), cytarabine (AraC), prednisolone (PSL) の髄腔内投与と併用して開始した。髄液中の CMV DNA は陰性であったが、HHV-6B DNA 陽性が判明し、意識障害も認めていたことから HHV-6 脳炎の合併と判断し ganciclovir を foscarnet に変更した。一時的に意識レベルの改善が得られ、状況によっては放射線照射の追加も考慮したが、脳ヘルニアが急速に進行し、入院 21 日目に死亡した。

## 考察

ATLL では、全経過中に 10-25% で中枢神経浸潤を認め<sup>1-3)</sup>、頭痛や嘔気、四肢麻痺、意識障害などの症状を呈するとされる。しかし、初発時に中枢神経浸潤を指摘される患者は 99 名中 1 名と少数であり<sup>3)</sup>、本邦で 2000 年代に診断された ATLL 患者を対象とした後ろ向き研究でも、1,594 名中 1 名と稀であった<sup>4)</sup>。北島らによる中枢神経浸潤を有する ATLL 患者の頭部 MRI の検討では、T2 強調画像での限局した高信号域や髄膜造影効果を呈する例が多く、実質内に多発する腫瘍が見られたのは中枢神経浸潤を有する ATLL 患者 18 名中 2 名と少数であった<sup>5)</sup>。本症例のように、初発時に中枢神経病変としての頭蓋内腫瘍を認める症例も過去に報告はされているが、比較的稀である<sup>2,6)</sup>。

豊嶋らの研究では、Aggressive ATLL 患者 72 名で、経過中の中枢神経浸潤の有無で予後調査が行われている<sup>3)</sup>。そのうち中枢神経浸潤を有した 10 名は、中

中枢神経浸潤の診断後 11 ヶ月以内(中央値 5.5 ヶ月)に全例が死亡した。うち 9 名は原疾患の増悪による死亡であり，中枢神経浸潤の有無によって全生存期間に有意差はなかった。その理由として，中枢神経浸潤が全身病変の増悪に伴って出現したために，中枢神経浸潤の有無に関わらず予後が不良であったためと考えられた。中枢神経浸潤が指摘された ATLL に対しての標準治療は未確立であり，大量 MTX, AraC 併用療法や大量 MTX 療法と CHOP 療法(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, PSL)の併用，抗癌剤髄腔内投与の併用，同種造血幹細胞移植などが試みられており期待されている<sup>7,8)</sup>。

ATLL 患者 1,594 名を対象とした後ろ向き研究では，腫瘍死に次いで，感染症による死亡が約 13%を占めた<sup>4)</sup>。治療中の多剤併用化学療法や同種造血幹細胞移植による免疫抑制が原因となりうるが，原疾患そのものによる細胞性免疫低下も問題となる。2006 年から 2016 年に診断された HTLV-1 キャリア 127 名と ATLL 患者 153 名を対象とした河野らの研究では，それぞれ 2 名(1.6%)，10 名(6.5%)に日和見感染症が見られ，うち，2 名，7 名は初診時から日和見感染症を起こしていた<sup>9)</sup>。同研究では，初診時に CMV 抗原血症を指摘された 2 名は感染症のコントロールが困難で約 2 週間で死亡している。

HHV-6 は，乳幼児期の突発性発疹の原因ウイルスであるが，免疫不全宿主ではウイルス再活性化による脳炎が問題となる。ATLL と HHV-6 の関連については，十分には知られていないが，in vitro で HHV-6B に感染した ATLL 細胞株が，非感染細胞や ATLL 細胞の増殖を促したとの報告があり<sup>10)</sup>，HHV-6 が ATLL の急速な進行に関与している可能性が示唆されている。

CMV と HHV-6 の同時再活性化については、固形臓器移植後患者や造血器腫瘍患者でしばしば報告があり、急性白血病非移植患者 95 名の研究で 16.8%<sup>11)</sup>、同種造血幹細胞移植後患者 68 名の研究で 16.2%<sup>12)</sup>に認めた。両者の同時再活性化において、HHV-6 の感染が免疫抑制状態を惹起することによるものか<sup>13)</sup>、原疾患や薬剤による免疫不全状態による結果であるのかは議論がある。ATLL 患者 34 名の研究では、治療開始から 100 日後の時点で CMV、HHV-6 の再活性化を認めた患者はそれぞれ 50.6%、52.3%と報告されている<sup>14)</sup>。ATLL 患者の同時再活性化の頻度については報告がないが、それぞれのウイルスの再活性化の頻度は高く、初診時から治療中に至るまで注意が必要である。

本症例は、免疫不全状態やウイルス感染を背景として、抗腫瘍、抗ウイルス免疫の破綻がさらなる腫瘍増大とウイルスの再活性化に関係した可能性も示唆された。初発時より中枢神経浸潤を認め、感染症治療を並行して行う必要があった極めて困難な症例であった。

## 結語

初発時に CMV、HHV-6 の同時再活性化と頭蓋内多発腫瘤を伴う中枢神経浸潤を認め急激な転帰をたどった ATLL の症例を経験した。ATLL では、初診時から日和見感染症の積極的な検索が予後改善のために重要である。また、中枢神経浸潤に対するさらなる病態の解明と標準治療の確立が望まれる。

## 文献

1. Dumas JL, Visy JM, Lhote F, et al. MRI and neurological complications of adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Comput Assist Tomogr*. 1992;16(5):820-823.

2. Kawasaki C, Ikeda H, Fukumoto T. Cerebral mass lesions associated with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Hematol*. 1995;61(2):97-102.
3. Teshima T, Akashi K, Shibuya T, et al. Central nervous system involvement in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer*. 1990;65(2):327-332.
4. Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, et al. Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood*. 2015;126(24):2570-2577.
5. Kitajima M, Korogi Y, Shigematsu Y, et al. Central nervous system lesions in adult T-cell leukaemia: MRI and pathology. *Neuroradiology*. 2002;44(7):559-567.
6. Komuro T, Okamoto S. Pure intracerebral mass lesion of adult T-cell leukemia/lymphoma--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50(6):492-494.
7. Cook LB, Fuji S, Hermine O, et al. Revised Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting Report. *J Clin Oncol*. 2019;37(8):677-687.
8. Fukushima T, Taguchi J, Moriuchi Y, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for ATL with central nervous system involvement: the Nagasaki transplant group experience. *Int J Hematol*. 2011;94(4):390-394.
9. Kawano N, Nagahiro Y, Yoshida S, et al. Clinical features and treatment outcomes of opportunistic infections among human T-lymphotrophic virus type 1 (HTLV-1) carriers and patients with adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) at a single institution from 2006 to 2016. *J Clin Exp Hematop*. 2019;59(4):156-167.
10. Ojima T, Abe K, Ohyashiki JH, Shirakata M, Yamamoto K. IL-2-regulated persistent human herpesvirus-6B infection facilitates growth of adult T cell leukemia cells. *J Med Dent Sci*. 2005;52(2):135-141.
11. Handous I, Achour B, Marzouk M, et al. Co-infections of human herpesviruses (CMV, HHV-6, HHV-7 and EBV) in non-transplant acute leukemia patients undergoing chemotherapy. *Virol J*. 2020;17(1):37.
12. Tormo N, Solano C, de la Cámara R, et al. An assessment of the effect of human herpesvirus-6 replication on active cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(5):653-661.
13. Flamand L, Gosselin J, Stefanescu I, Ablashi D, Menezes J. Immunosuppressive effect of human herpesvirus 6 on T-cell functions: suppression of interleukin-2 synthesis and cell proliferation. *Blood*. 1995;85(5):1263-1271.
14. Ogata M, Satou T, Kawano R, et al. High incidence of cytomegalovirus, human herpesvirus-6, and Epstein-Barr virus reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy for adult T cell leukemia. *J Med Virol*. 2011;83(4):702-709.

Table 1. Laboratory findings

#### Figure legends

Figure 1 Flow cytometry (FCM) analysis of peripheral blood and cerebrospinal fluid (CSF)

A) FCM analysis of peripheral blood. Abnormal lymphocytes that were positive for CD2,3,4,5,25,38 were found.

B) FCM analysis of CSF. Abnormal lymphocytes that were positive for CD2,3,4,5,25,38 were found.

#### Figure 2 Brain CT and MRI findings

A) Contrast enhanced CT. Multiple masses with light ring shaped contrast enhancement in the parenchyma of the brain

B) T1 weighted image. High intensity in the mass, low intensity around the mass.

C) Contrast enhanced T1 weighted image. Contrast enhancement inside the mass.

D) T2 weighted image. High intensity in and around the mass.

E) fluid attenuated inversion recovery (FLAIR). High intensity around the mass.

F) Diffusion weighted image (DWI). No significant hyperintensity lesion.

#### Figure 3 Cell/Pathological findings of bone marrow and cerebrospinal fluid (CSF)

A) May-Giemsa stain of the bone marrow smear. Abnormal lymphocytes were found.

B) CD4 Immunohistochemical staining of bone marrow smear. Infiltrated lymphocytes in bone marrow are positive for CD4

C) CD25 Immunohistochemical staining of bone marrow smear. Infiltrated lymphocytes in bone marrow are positive for CD25

D) May-Giemsa staining of CSF smear. Abnormal lymphocytes were found.

E) CD25 Immunohistochemical staining of CSF smear. Infiltrated lymphocytes in CSF are positive for CD25.

F) CD20 Immunohistochemical staining of CSF smear. Infiltrated lymphocytes in CSF are negative for CD20.

#### Figure 4 Clinical course

Disturbance of consciousness progressed despite serum calcium correction, and contrast-enhanced computed tomography revealed multiple tumors with ringed contrast effect in the brain. Although the images were atypical, we suspected herpes simplex encephalitis due to oral ulcers and an increase in mononuclear cells in CSF, and administration of ACV was started. GCV was started for viral stomatitis and viremia caused by CMV. Imaging findings and clonal CD4, 25 positive abnormal lymphocytes in CSF eventually led to the

diagnosis of ATLL with CNS involvement. Modified LSG15 therapy combined with intrathecal chemotherapy were performed. The examination revealed a positive result for human herpesvirus 6 DNA HHV-6B DNA in CSF, GCV was changed to FOS in consideration of HHV-6 encephalitis. Although his level of consciousness improved temporarily, the patient became comatose, and died on the 21st day of hospitalization.

ITCZ:Itraconazole, SBT/ABPC: Sulbactam/Ampicillin, CFPM:Cefepime,  
ACV:Acyclovir, SMX/TMP:Sulfamethoxazole/Trimethoprim, GCV:Ganciclovir,  
FOS:Foscarnet, PSL:Prednisolone, VCR:Vincristine, CPA:Cyclophosphamide,  
DXR:Doxorubicin, MTX:Methotrexate, AraC:Cytarabine, IT:Intrathecal injection,  
JCS:Japan coma scale, CMV:Cytomegalovirus, CSF:Cerebrospinal fluid