



Title	Follow-up magnetic resonance imaging findings in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy : evaluation of long-term survivors under highly active antiretroviral therapy
Author(s)	酒井, 美緒
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54124
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について こちら をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【135】

氏 名 さか い み お 緒

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 23269 号

学 位 授 与 年 月 日 平成21年4月16日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第2項該当

学 位 論 文 名 Follow-up magnetic resonance imaging findings in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy : evaluation of long-term survivors under highly active antiretroviral therapy
(highly active antiretroviral therapyにより長期生存が得られたprogressive multifocal leukoencephalopathy患者における脳MRI所見の経過)

論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 中村 仁信

(副査)
教 授 畑澤 順 教 授 吉峰 俊樹

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) の早期脳病変の MRI 所見を明らかにし、highly active antiretroviral therapy(HAART)を施行された PML 患者の臨床経過と MRI 所見の関係を検討すること。

〔 方法ならびに成績 〕

1998 年 1 月から 2005 年 5 月の間に当該施設で PML と診断され、HAART を施行された 5 人の患者について臨床経過、初回および経過観察 MRI を retrospective に検討した。対象の年齢は 29 歳-49 歳 (平均 36.4 歳)、男性 4 例、女性 1 例であった。全例が HIV 感染しており、PML が AIDS defining disease となっていた。全例において臨床症状、MRI 所見、および脳脊髄液から polymerase chain reaction (PCR) により PML 原因ウイルスである JC virus の DNA を同定することにより PML の診断が行われた。臨床症状、血清中の CD4-positive T-lymphocyte counts count (CD4) (cells/mm³)、viral load level (VL) (copies/mL) および MRI について初診時および経過中の所見を検討した。

観察期間は 9-36.5 ヶ月であった。CD4、VL の値から全例で HAART は有効であったと判断され、経過観察中に死亡した例はなかったが、全例で初回 MRI 時より経過観察終了 MRI 時の症状は増悪しており、一時的な症状改善もなかった。

経過観察中合計 38 回の MRI 検査が施行されていた。初回 MRI は PML 発症後 1-4 ヶ月で施行されており、HAART 開始の 4-0 日前に施行されていた。経過観察中最終の MRI 検査は PML 発症後 13 ヶ月から 37.5 ヶ月に施行されていた。

MRI は全例で 1.5-Tesla units (Signa, GE Healthcare, Milwaukee, WI; and Gyroscan Intera Power, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) で撮像されていた。MRI 所見の検討は T1 強調軸位断像、T2 強調軸位断像について行った。脳を frontal white matter, parietal white matter, temporal white matter, occipital white matter, basal ganglia, thalamus, lateral lenticular nuclei (including external capsule and extreme capsule), internal capsule, corpus callosum, cerebellar hemisphere, vermis, brain stem に分けた。脳梁以外のテント上病変および小脳半球については右と左にわけた。各領域について T2 強調像で高信号を示す部位、T1 強調像で低信号を示す部位が占める面積を視覚的に評価しそれぞれ T2 extent score、T1 extent score として 0-3 の四段階で評価した。異常信号の強さについて、各領域の異常信号域に占める CSF に近い異常信号域の比を評価し、T2 intensity score、T1 intensity score として 1-3 の三段階で評価した。さらに extent score と intensity score の積を severity score とした。また、各領域の腫大、萎縮の程度について萎縮をマイナス、腫大をプラスとして -2 から 2 の 5 段階で評価し、volume score とした。Extent score, severity score, volume score の合計をそれぞれ summed extent score, summed severity score, summed volume score とした。

初回 MRI 時の CD4 は全例で 100 cells/mm³ (6-72 cells/mm³, mean 35 cells/mm³)、VL は 6.8×10^2 から 4.6×10^5 copies/mL であった。VL は 1-4 ヶ月で感度未満となり CD4 は 1 年未満で 100 cells/mm³ を超えていたことから HAART は有効であったと

判断された。経過観察中一時的にでも症状の改善がみられた例はなかった。Pt. 2 では HAART 開始後症状進行はみられなかった。それ以外の患者では急速な症状の進行が HAART 開始後 1 カ月続いた。

定義したいずれの脳領域においても初回と経過観察最終回の間に extent, severity score 減少は見られなかった。T1 extent score は常に T2 extent score より小さく、PML 病変の広がり評価には T1 強調像より T2 強調像が適していることが示された。各領域の T2 extent score の合計である summed T2 extent score は HAART 開始後 1-3 ヶ月間急速に増大した。その後 Patients 1, 3 では増大が停止し、Patients 2, 4, 5 では緩徐な増大がみられた。Summed T2 extent score 増大は summed T2 severity score 増大より短期間であり、病変拡大が停止した後も、すでに障害された部位の脱髄が進行することを示していると考えられた。

Summed volume score は HAART 開始後 0-2.5 ヶ月で最大に達し、その後減少した。T1 強調像で高信号を示す領域が 5 例中 3 例で、基底核や視床、皮質に見られた。これらの領域は広範な白質病変に接しており、経過とともに萎縮した。T2 強調像では対側と等信号または低信号を示していた。

新たに病変が広がった部分は T2 強調像で淡い高信号を示しており、この中に点状の強い高信号域が多数認められ、“Milky Way” appearance を呈していた。経過とともに全体が高信号を示し、萎縮していた。

〔 総 括 〕

T2 強調像での“Milky Way” appearance は早期 PML 病変を示唆し、PML の早期診断に有用な所見である。HAART が serologically 有効であっても PML 病変拡大は 3 ヶ月程度、症状進行は 1 ヶ月程度進行するため、これらの期間については嚴重な経過観察が必要である。

論文審査の結果の要旨

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy; PML) は JC ウイルスの日和見感染による亜急性脱髄性疾患で、急速に進行する精神・神経障害をきたす疾患で後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome; AIDS) に伴う事が多い。ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus; HIV) に対する多剤併用療法 (highly active antiretroviral therapy; HAART) は AIDS に伴う PML の進行を停止させうるが、早期診断の決め手となる MRI 所見の報告はなく、治療効果と MRI 所見の経過の関係は明らかにされていない。

本論文は AIDS に関連した PML 患者 5 例について MRI 所見の経過を詳細に観察し、早期 PML 病変の特徴的 MRI 所見として「Milky way appearance」を提唱している。また経過中に広範な白質病変に接する基底核や視床に T1 強調像で高信号域がみられうることも示した。さらに、本論文では MRI 所見を点数化することにより病変拡大や信号変化、腫大や萎縮を経時的に表し、臨床経過との関係を検討している。この結果から加療開始 1 か月後までに臨床症状進行が停止し、その後も MRI 上の病変拡大や信号増強がみられること、加療開始後 2.5 か月までには一時的に腫大病変がみられるがその後萎縮することを示している。

臨床データの詳細な検討から診断・治療に有用な知識を導き出そうとした本検討から得られたこれら

の知見は、PML の早期診断・加療開始に寄与し、経過観察 MRI の施行やその所見評価に役立つと評価されるため、学位の授与に値する。