

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 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【135】

氏名	酒井美緒
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関数、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強調像で強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厳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。