

II. 症例報告

II. 1 臍帯血移植後 HHV-6 脳炎に罹患し多彩な精神症状を呈した白血病の一例

福島春子¹⁾ 鶴谷 茂³⁾ 宮井宏之¹⁾ 大谷恭平¹⁾ 松石邦隆¹⁾
下村良充²⁾ 米谷 昇²⁾ 石川隆之²⁾

神戸市立医療センター中央市民病院 ¹⁾ 精神・神経科 ²⁾ 血液内科 ³⁾ 薬剤部

要 旨

造血幹細胞移植患者では、様々な要因から免疫不全状態になり脳炎などを発症するケースが多く、そのひとつとして Human herpesvirus (HHV) -6 脳炎がある。今回われわれは臍帯血移植後に HHV-6 脳炎と診断され、ウイルス陰転化後も間欠的な疼痛と掻痒、不穏が遷延した症例を経験した。症例は 40 歳代男性、急性リンパ性白血病と診断され寛解導入療法と強化療法を終了後に臍帯血移植を受け、生着と完全寛解維持を確認した。移植後から両下肢の間欠的な疼痛が増悪し、辻褄のあわない言動、不眠、焦燥が出現した。髄液 PCR にて HHV-6 が検出され HHV-6 脳炎と診断した。抗ウイルス薬の投与により検査上脳炎所見は消退したが、間欠的に生じる激しい掻痒、疼痛を伴う精神運動興奮、失見当識や減裂な言動が続いた。本症例は、症状は脳炎やせん妄の経過と異なり週 1 回ひと晩だけ出現することが特徴的であった。

キーワード：Human herpesvirus (HHV) -6、脳炎、臍帯血移植、急性リンパ性白血病

(神戸市立病院紀要 59 : 9 - 12, 2020)

Various psychiatric symptoms in a leukemia patient with human herpesvirus-6 encephalitis after umbilical cord blood transplantation

Haruko Fukushima¹⁾, Shigeru Tsurutani³⁾, Hiroyuki Miyai¹⁾, Kyohei Otani¹⁾, Kunitaka Matsuishi¹⁾, Yoshimitsu Shimomura²⁾, Noboru Yonetani²⁾, Takayuki Ishikawa²⁾

¹⁾ Department of Psychiatry, Kobe City Medical Center General Hospital

²⁾ Department of Hematology, Kobe City Medical Center General Hospital

³⁾ Department of Pharmacy, Kobe City Medical Center General Hospital

Abstract

Human herpesvirus (HHV) -6 is the most frequent cause of encephalitis in patients with hematopoietic stem cell transplant (HSCT) with significant morbidity and mortality. Major neurologic symptoms in patients with HHV-6 encephalitis include memory disturbance, altered consciousness, and convulsions. However, psychiatric symptoms are infrequently associated with these patients. Here, we presented a post-HSCT patient with HHV-6 encephalitis, who manifested various psychiatric symptoms along with intractable pruritis, and intermittent pain in lower legs. The patient was diagnosed as having acute lymphocytic leukemia, who received umbilical cord blood transplant after remission induction therapy and consolidation cure; the engraftment and maintenance of complete remission were then confirmed. However, intermittent pain in both legs was exacerbated after the transplant along with confused behavior, insomnia, and agitation. The diagnosis of HHV-6 encephalitis was made based on the detection of HHV-6 in the spinal fluid by polymerase chain reaction (PCR). Although the encephalitic symptoms, observed on examination, were resolved by the administration of antiviral drugs, the patient continuously suffered psychomotor excitement with intermittent severe pruritis and pain, disorientation, and incoherent behavior. This case highlights that the symptoms characteristically appeared only one night on a weekly basis, unlike the course of encephalitis or delirium.

Keywords : Human herpesvirus-6, encephalitis, cord blood transplantation, acute lymphoblastic leukemia

(Kobe City Hosp Bull 59 : 9 - 12, 2020)

はじめに

造血幹細胞移植患者では、様々な要因から免疫不全状態になり脳炎などを発症するケースが多く、そのひとつとして Human herpesvirus (HHV) -6 脳炎がある。今回われわれは、臍帯血移植後に HHV-6 脳炎を発症し、経過中多彩な精神症状を呈した症例を報告する。なお報告に際して、個人情報保護の観点から主旨に影響しない程度の改変を加えた。

I. 症例

患者：46 歳男性

家族歴：親族を含め精神疾患の既往はない。

既往歴：特記すべきものなし

生活歴：喫煙歴なし、飲酒は機会飲酒程度。高卒後、公務員として稼働していた。結婚して小学生と中学生の男児がいる。妻と子ども 2 人の 4 人暮らしである。

現病歴：X 年 2 月倦怠感、関節痛、出血傾向が出現し、A 病院血液内科にて急性リンパ性白血病と診断された。B 病院血液内科に X 年 2 月から 6 月まで計 4 回入院し、寛解導入療法と地固め強化療法を受けた。X 年 7 月 B 病院血液内科に再入院し、入院 10 日目（移植病日 0）に臍帯血移植を受けた。以後、生着と完全寛解維持を確認している。

経過：移植直前から肩の違和感、移植直後から疼痛があり、入院 28 日目（移植病日 18）から両下肢の間欠的な疼痛が増悪した。「両下肢に激痛が走る」と叫び声をあげたが翌日下肢痛は消失し、かわりに両脇に力を入れ体幹を前屈しながら間欠的に疼痛を訴えた。「ピッチングに行かないと。お金はちゃんと払います」「これから映画に行く」と辻褄のあわない言動、不眠、焦燥も出現した。HHV-6 脳炎を疑い入院 28 日目から foscarnet (FCN) を開始した。入院 30 日目（移植病日 20）の髄液 PCR にて HHV-6 が検出され、HHV-6 脳炎と診断し FCN を継続した。当日の血液および髄液検査所見を表 1 に示す。入院 32 日目に実施した Mini-Mental State Examination は 24/30 点で、日付の見当識、計算、口頭指示で失点し年齢不相応の高次脳機能障害を認めた。頭部 MRI では髄膜、脳実質とも異常なく、主幹動脈も異常を認めなかった (図 1)。

8 月下旬から発汗前後で増悪する全身の掻痒を自覚し、掻破痕も強く見られた。掻痒は日によって変動が大きく、皮膚科で生検を行ったが特記すべき異常は認められなかった。その後腎機能障害が出現したため、入院 50 日目から FCN を ganciclovir (GCV) に変更した。髄液中のウイルス量は順調に低下したが、見当識障害

や突発的に生じる移動性の疼痛、発汗前後で増悪する全身の掻痒は続き、入院 59 日目（移植病日 49）から精神運動興奮状態となった。会話は成立せず、処置をする看護師に対し「出ていけ、どけー、このウーロン茶。待ってくれー、そんな赤いのどないなんねん」と叫び暴力を振るおうとした。脳炎に伴う器質性緊張病にせん妄が重畳している状態と思われた。一般病棟では対応が困難になり、入院 60 日目精神科身体合併症病棟に転棟し医療保護入院となった。翌日「昨日のことは覚えていません。今朝からはっきりしています。自分がおかしかったと思います」と反応性は急速に回復した。Tacrolimus を内服しているため、向精神薬は CYP3A4 で代謝されない olanzapine 10mg、asenapine 5 mg で加療した。興奮は数日続くが、健忘を残して収まることを繰り返した。疼痛に関して CIPS (Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome) の有無について評価を行ったが、脊髄 MRI に骨髄浮腫はなく (図 2)、骨シンチでも積極的に CIPS を疑う所見は認めなかった (図 3)。入院 87 日目（移植病日 77）に髄液中 HHV-6 が陰転化したため GCV は終了し、外泊を経て入院 106 日目（移植病日 96）に退院した。

退院後、掻痒感と疼痛で臥床できず、長時間ソファに座って過ごしたため褥瘡が増悪した。退院 2 週間後（移植病日 110）に急性膀胱炎、肺炎をきたし緊急入院した。依然として週 1 回ペースで全身の激しい掻痒を訴え、一晚中血が出るほど頭や全身を掻きむしり「うー」と大声で叫んだ。掻痒は diphenhydramine、hydroxyzine などを使用したが効果なく、olanzapine や asenapine、clonazepam を試したが改善は得られなかった。混乱した状況は健忘を残していた。再入院 21 日目に退院したが、9 日後（移植病日 139）自宅で死亡が確認された。死因は不明であった。死亡前日に外来を受診したときの血液検査所見は表 2 のとおりであった。経過中に使用した主な免疫抑制剤、抗ウイルス薬、向精神薬を図 5 に示す。

表 1 検体検査所見 (day20, HHV-6 が検出されたとき)

| | | | | | |
|------------|------|---------------------------|----------------------|--------|---------|
| WBC | 0.5 | $\times 10^3/\mu\text{L}$ | Na | 151 | mEq/L |
| RBC | 269 | $\times 10^4/\mu\text{L}$ | K | 4.2 | mEq/L |
| Hb | 7.9 | g/dL | | | |
| Ht | 24.1 | % | 髄 - 蛋白 | 40 | |
| PLT | 2.0 | $\times 10^4/\mu\text{L}$ | 髄 - GLU | 86 | |
| AST | 24 | U/L | 髄 - Cl | 139 | |
| ALT | 34 | U/L | 外観 | 水透 | |
| CRP | 3.49 | mg/dL | 細胞数 / μL | 1 | |
| BUN | 11.4 | mg/dL | 単核球 / μL | 1 | |
| Cre | 0.56 | mg/dL | 多形核球 / μL | 0 | |
| | | | | | |
| Tacrolimus | 15.5 | ng/mL | HHV-6 (PCR) | 10^6 | Copy/mL |

図1 頭部MRI (移植病日 26)
髄膜、脳実質とも異常なし。主幹動脈も異常なし

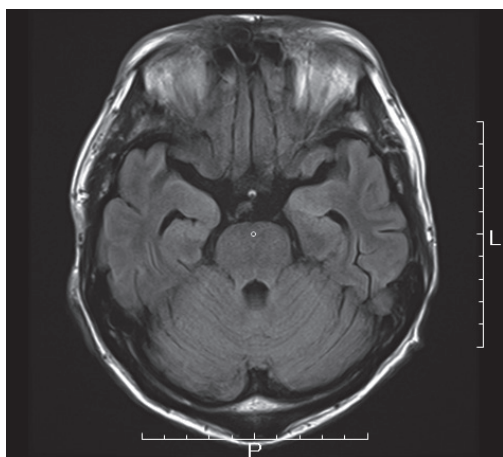


表2 検体検査所見 (移植病日 138, 死亡前日)

| | | | | | |
|-------------|------|---------------------------|-----|------|-------|
| WBC | 6.9 | $\times 10^3/\mu\text{L}$ | Na | 140 | mEq/L |
| RBC | 369 | $\times 10^4/\mu\text{L}$ | K | 4.4 | mEq/L |
| Hb | 11.0 | g/dL | Glu | 204 | mg/dL |
| Alb | 3.5 | g/dL | P | 6.5 | mg/dL |
| CK | 118 | U/L | Ca | 9.4 | mg/dL |
| γ GT | 39 | U/L | AMY | 128 | U/L |
| AST | 19 | U/L | LP | 152 | U/L |
| ALT | 22 | U/L | BUN | 18.7 | mg/dL |
| CRP | 0.98 | mg/dL | Cre | 0.88 | mg/dL |

図2 脊髄MRI (移植病日 63)
CIPS で認められるような骨髄浮腫の所見なし

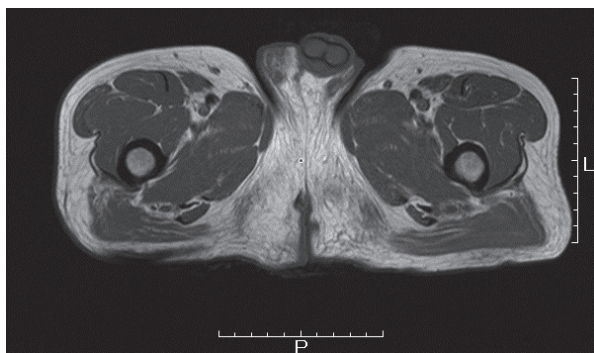


図3 骨シンチ (移植病日 67) 積極的にCIPSを疑う所見なし。



図4 脳波 (移植病日 48)
8-9Hz poorly organized 軽度のびまん性脳症の所見。
間欠的に出現する痛みにより臥位を保てず座位で
進行。しかし10分も記録できなかった。

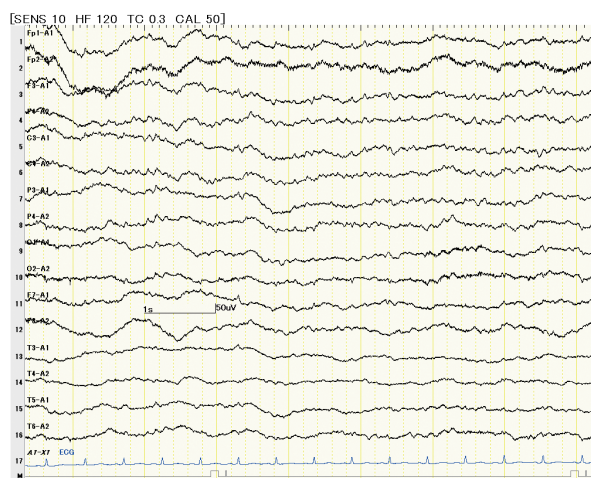
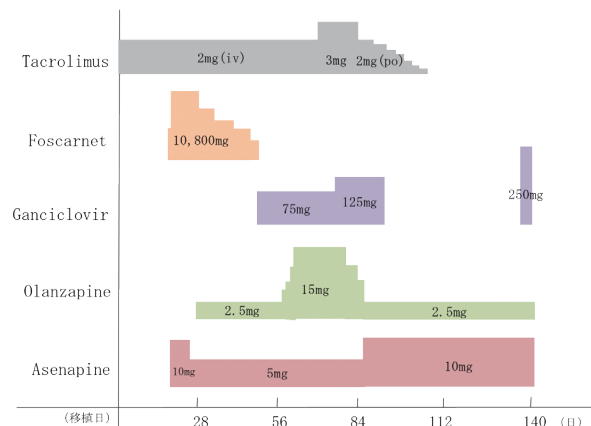


図5 経過中に使用した主な免疫抑制剤、抗ウイルス剤、向精神薬



II. 考察

造血幹細胞移植後のウイルス関連脳炎は重篤な合併症である。造血幹細胞移植後のHHV-6脳炎発症率は0.96~11.6%と様々であるが¹⁾、決してまれな疾患ではない。特に臍帯血移植 (cord blood transplantation (CBT)) は危険因子である²⁾。診断は髄液のPCRが有用で、頭部MRI画像 (大脳辺縁系に異常信号) も有用とされる³⁻⁶⁾。

発症時期は移植後2~6週間の比較的早期であることが多い^{3) 7-9)}。最も頻度が高いのは移植後3週目 (移植病日21付近) である^{3-4) 8-9)}。見当識障害や短期記憶障害に続いてけいれんや意識障害を生じ、GCVやFCNによる適切な治療を行ったとしても、半数以上は死亡あるいは記憶障害などの重篤な後遺症を残すことが知られている¹⁰⁾。CBTなど高リスク症例を対象として移植後早期に無条件にGCVやFCNを予防投与する試みも

行われているが、適切な対応策は今なお不明である¹¹⁾。

本症例では中枢神経症状を認め、髄液から HHV-6 が 10^6 copy/ml 以上認められたが、MRI 拡散強調画像では異常信号を認めなかった。FCN や GCV を投与し髄液検査で HHV-6 ゲノムが検出感度以下になったが、間欠的に生じる激しい搔痒、疼痛を伴う精神運動興奮、失見当識や減裂な言動が続き、診断と治療に苦慮した一例であった。検査上脳炎所見は消退したあとも、せん妄の経過と異なり週 1 回ひと晩だけ症状が出現した。同様の報告はこれまでなく、本症例に特徴的であった。

文 献

- 1) 安川正貴：造血幹細胞移植後 HHV-6 脳炎. 日本医事新報 4788 : 57, 2016
- 2) 石綿一哉, 加登大介, 内田直之 他：臍帯血移植後における HHV6 脳炎の検討. 臨床血液 50 : 901, 2009
- 3) Ogata M, Kikuchi H, Satou T et al. Human herpesvirus 6 DNA in plasma after allogeneic stem cell transplantation: incidence and clinical significance. J Infect Dis 193: 68-79, 2006
- 4) Muta T, Fukuda T, Harada M. Human herpesvirus-6 encephalitis in hematopoietic SCT recipients in Japan: a retrospective multicenter study. Bone Marrow Transplant 43: 583-585, 2009
- 5) Seeley WW, Marty FM, Holmes TM, et al. Post-transplant acute limbic encephalitis: clinical features and relationship to HHV6. Neurology 69: 156-165, 2007
- 6) Bhanushali MJ, Kranick SM, Freeman AF, et al. Human herpes 6 virus encephalitis complicating allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Neurology 80: 1494-1500, 2013
- 7) Ogata M, Satou T, Inoue Y, et al. Foscarnet against human herpesvirus (HHV) -6 reactivation after allo-SCT: breakthrough HHV-6 encephalitis following antiviral prophylaxis. Bone Marrow Transplant 48: 257-264, 2013
- 8) Zerr DM. Human herpesvirus 6 and central nervous system disease in hematopoietic cell transplantation. J Clin Virol 37: S52-S56, 2006
- 9) Ogata M, Oshima K, Ikebe T, et al. Clinical characteristics and outcome of human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 52: 1563-1570, 2017
- 10) 緒方正男, 内田直之, 福田隆浩：造血細胞移植ガイドライン, ウイルス感染症の予防と治療, HHV-6. 日本造血細胞移植学会 monograph 50 : 10, 2018
- 11) 神田善伸：造血幹細胞移植診療実践マニュアル—データと経験を凝集した医療スタッフのための道標, 南江堂, 東京, 163, 2015