

原著

バーキットリンパ腫再発に対するリツキシマブを含む 多剤併用化学療法後に播種性水痘帯状 疱疹ウイルス感染症を発症し、後頭部可逆性白質脳症 (PRES) を合併した一症例

尾 曲 久 美¹⁾ 船 越 康 智¹⁾ 里 龍 晴¹⁾
岡 田 雅 彦¹⁾ 森 内 浩 幸¹⁾

要旨 症例は5歳女児。3歳時に水痘の既往歴あり。4歳時に発症したバーキットリンパ腫の再燃に対して、リツキシマブを含む多剤併用化学療法を施行した。化学療法から11日目に重度の白血球減少とともに発熱し、その後急激に呼吸不全が進行した。発熱と同時期にわずかな皮疹はみられていたが、17日目には全身に水疱を伴う紅斑が出現し、全血と水疱内容液から real-time PCR で水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) が検出された。高用量のアシクロビル投与を開始し、VZV viremia のモニタリングを行った。17日間の人工呼吸器管理を含む集中治療により状態は改善し呼吸器を離脱したが、その翌日より意識レベルの低下と眼球偏位や顔面のびくつきを認め、頭部 MRI 所見および臨床経過より後頭部可逆性白質脳症 (PRES) と診断した。血圧とけいれんの管理により改善し、化学療法を再開後も PRES の再発はみられていない。

リツキシマブを含む化学療法後には、VZV の再活性化とその重症化に注意が必要である。また、その診断と治療には VZV viremia のモニタリングが有用であった。PRES の発症に直接関与したとは考えにくいものの、重症化した VZV 感染による血管内皮障害が PRES 発症の複数の要因のうちの一つとなった可能性も考えられる。

はじめに

水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) 感染症は、健常児においては予後良好な疾患である。しかし免疫不全患者では再感染や再活性化を起し、しばしば重症化し、ときに致死的な経過をたどることがある。また免疫不全患者では、その症状や経過が非典型的であることも多く、その診断と治療に難

渋することも多い¹⁾。今回、リツキシマブを含む多剤併用化学療法に伴う骨髄抑制期に播種性 VZV 感染症を発症し、重症化した後に後頭部可逆性白質脳症 (PRES) を合併した症例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例は5歳女児。3歳のときに水痘の既往歴あ

Key words : 播種性帯状疱疹, リツキシマブ, バーキットリンパ腫, 後頭部可逆性白質脳症

1) 長崎大学病院小児科

[〒852-8501 長崎市坂本1-7-1]

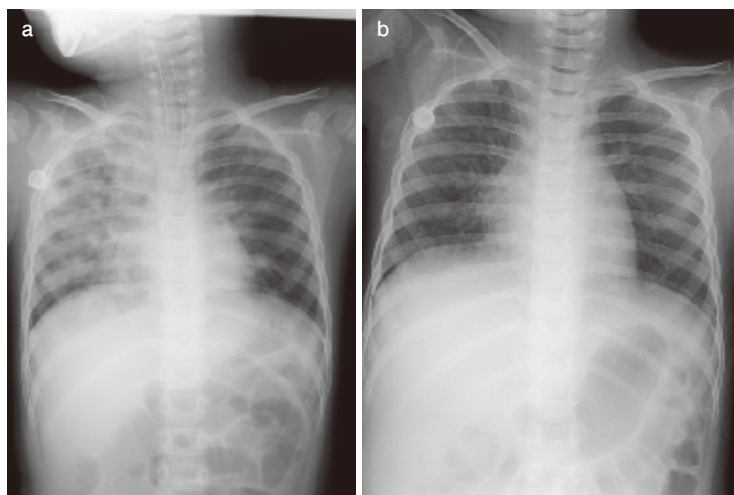


図 1 胸部単純写真

a: 重症水痘発症時 (15 日目) b: 治療後 (32 日目)

り、化学療法開始前 (4 歳時) の水痘 IgG 抗体価は 690 mIU/ml であった。4 歳時にバーキットリンパ腫 (右大腿骨、腹腔内多発病変、骨髓浸潤あり・中枢神経浸潤あり (髄液細胞数増多、髄液細胞診 class V) を発症した。日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) の小児成熟 B 細胞性腫瘍に対する臨床試験 (B-NHL03) のグループ 4 の治療に準じた多剤併用化学療法を受け²⁾、腫瘍は速やかに縮小したが、治療終了後早期に再発した。再発病変は右大腿骨病変であり、この時点での精査では中枢神経を含め他の部位には病変を認めなかった。右大腿骨病変の生検により再発と確定し、リツキシマブを含む多剤併用化学療法 [R-ICE 療法: リツキシマブ 375 mg/m² (day 1, 3), イホスファミド 3 g/m² (day 3, 4, 5), カルボプラチン 635 mg/m² (day 3), エトポシド 100 mg/m² (day 3, 4, 5)] を開始した。Day 3 にメソトレキセート 12 mg とシタラビン 24 mg の髄注も行った。化学療法後は高度の骨髓抑制が予測され、day 6 からレノグラスタムの予防的投与を開始している³⁾。

リツキシマブ投与後 11 日目に発熱し、このときの白血球数が 100/μl であったため、発熱性好中球減少症としてセフェピムを開始した。発熱翌日には右手背部と背部に発赤を伴う皮疹の出現がわ

ずかにみられていたが、治療前から多数の伝染性軟属腫を上肢や体幹に認めていたため、積極的に水痘を疑ってはいなかった。しかしその後も高熱が持続しメロペネムへ変更、バンコマイシンの追加、ミカファンギン併用、免疫グロブリン製剤 (IVIG) 投与を行ったが、胸部単純写真で右肺野の肺炎像が明らかとなり (図 1a)、全身状態も悪化した。全身状態の悪化とあわせて、14 日目から水疱性の紅斑が急速に全身に拡大した (図 2)。呼吸不全は進行し、15 日目から人工呼吸器管理を開始した。この時点で白血球数は 0/μl であった。Real-time PCR で VZV DNA (全血 7.4×10⁴ copies/ml, 水疱内容液 2.3×10⁹ copies/ml。同検体における CMV, EBV, HHV-6, HSV は検出感度未満) が検出され、16 日目に播種性水痘帯状疱疹感染症と確定診断した。重症水痘と診断後、アシクロビル (ACV) 10 mg/kg 静注 8 時間ごとの投与を開始し、VZV viremia のモニタリングを行った。その後も白血球数 0/μl の高度の骨髓抑制状態が持続していた。19 日目の水痘 IgG 抗体価は 280 mIU/ml であった。高熱と呼吸不全は持続し、全身の水疱性の皮疹も痂皮化せず感染のコントロールがつかなかったため、22 日目から ACV 投与量を 20 mg/kg 8 時間ごとへ増量した。27 日目から白血球数に回復傾向がみられ、それに伴い全



図 2 リツキシマブ投与後 14 日目から全身に拡大した皮疹
a: 頭部 b: 左手 c: 右下腿

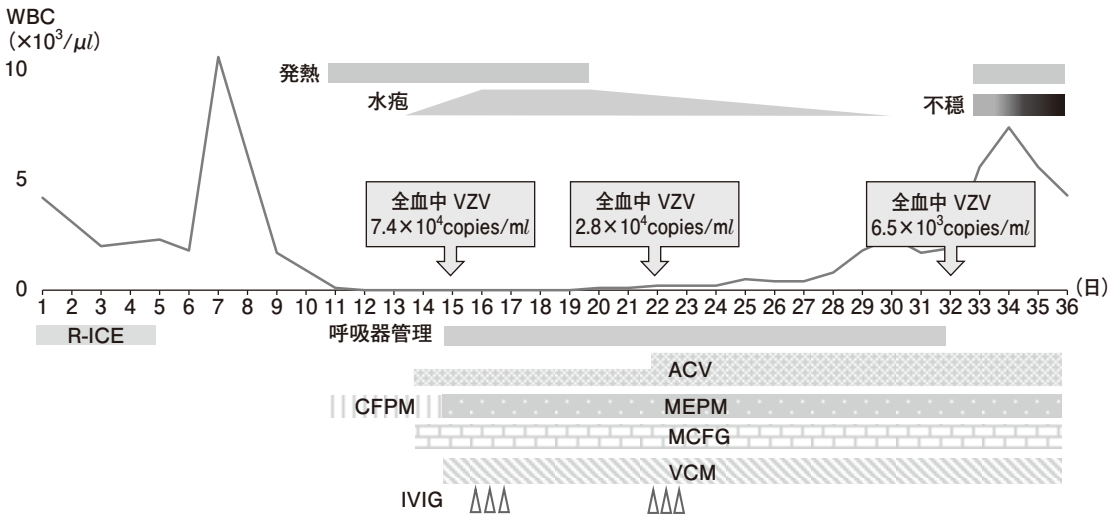


図 3 リツキシマブ投与日 (R-ICE 開始日) からの経過

11 日目に発熱し、14 日目から皮疹が拡大した。約 2 週間の呼吸器管理を要した。呼吸器離脱翌日より不穏、意識障害がみられ、35 日目で PRES と診断。

R-ICE: リツキシマブ-イホスファミド-カルボプラチン-エトポシド併用療法, CFPM: セフェピム 150 mg/kg/day, MEPM: メロペネム 120 mg/kg/day, VCM: バンコマイシン 60 mg/kg/day, ACV: アシクロビル 10 mg/kg/day で開始し、22 日目より 20 mg/kg/day へ増量, MCFG: ミカファンギン 1.5 mg/kg/day, IVIG: 免疫グロブリン製剤 2.5 g/day

身状態も改善傾向を認め、皮疹も痂皮化し、胸部単純写真の所見も改善し (図 1 b), 32 日目に人工呼吸器から離脱した。右大腿部の腫瘍は化学療法

後にいったん縮小傾向となったが、再増大を認めた。治療経過を図 3 に示す。

人工呼吸器管理中はミダゾラムとフェンタニル

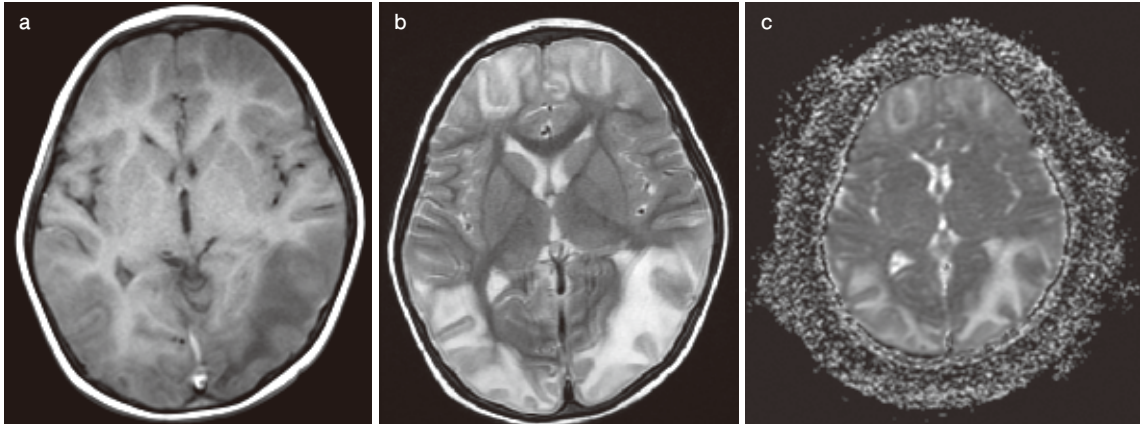


図 4 PRES 発症時 (35 日目) の頭部 MRI

a: T1WI b: T2WI c: ADC

後頭葉の病変は T2WI および ADC で高信号であり, 血管原性浮腫が疑われる。

器不全に陥る例もみられる⁶⁾。血清学的診断も困難であるうえ、迅速性に欠けるため、重症例やハイリスク例では末梢血や水疱病変から PCR 法による診断の意義は高い。

重症 VZV 感染症の治療では、十分量の ACV による早期治療が極めて重要である。免疫不全宿主においては臨床症状からの早期診断が困難であることも多く、多少でも疑いがあれば PCR 法を用いて積極的に診断を行い、経過によっては検査結果を待たず ACV を開始することも検討する。ACV 投与期間は、重症度や症状の経過をみながら決定する。その際に、末梢血ウイルス量を real-time PCR でモニタリングしながら治療の有効性を確認することは有用である。免疫グロブリン製剤もしばしば併用されるが、わが国では VZV 高力価免疫グロブリン製剤が使用できないため、効果は不明である。重症 VZV 感染症は多臓器不全を伴うことも多く、全身管理が必要である⁷⁾。

本症例は、免疫抑制に伴う VZV 再活性化による播種性 VZV 感染症と考えているが、皮疹の拡がり方から臨床的には VZV 再感染も疑う所見であった。VZV の再感染と再活性化とを完全に鑑別することは困難である。VZV の再感染は極めてまれであるが、免疫不全患者では水痘の既往や予防接種歴があっても、水痘を発症することがある。小児の白血病患者では、化学療法開始後の水

痘抗体価の低下が報告されている⁸⁾。リツキシマブは抗ヒト CD20 モノクローナル抗体であり、液性免疫を強く抑制する。リツキシマブと VZV 感染の関連についての報告は少ないが、Okamoto らは、悪性リンパ腫に対するリツキシマブを含む化学療法後の水痘再感染の 4 例 (うち重症 1 例) を報告している。このなかで、水痘再感染例はすべて治療前に抗 VZV IgG 抗体が証明されており、抗体があってもリツキシマブを含む化学療法を行う際には水痘再感染が起こり得ることを示している⁹⁾。本症例でも、抗 VZV IgG 抗体が治療前に証明されているにもかかわらず重症 VZV 感染症を起こしており、リツキシマブの併用が水痘の再活性化と重症化のリスクを高めた可能性が考えられる。その一方で、水痘の重症化に関して B 細胞系の免疫の関与は低いとする報告もある¹⁰⁾。本症例でも他の化学療法も併用されており、その結果として高度の骨髄抑制が持続し、また細胞性免疫の低下も予想されていたことから、リツキシマブ投与が VZV 感染症の重症化にどの程度関与したかは明らかではない。しかし、リツキシマブ投与後の VZV の再感染や再活性化とその重症化のリスクについては注意が必要であろう。

PRES は MRI での後頭葉白質を中心とした可逆的な病変を呈することを特徴とし、主な臨床症状として頭痛、けいれん、精神状態の変化、視力障

害などの神経症状を呈する疾患である。これらの画像変化と臨床症状は一過性であり、通常その予後は良好である¹¹⁾。PRESの病態には、血管透過性の亢進や血管性浮腫が関与するとされている。PRESの原因として最も多いのは高血圧に伴うものであり、本症例でも高血圧がみられており、またこの時点での炎症や凝固異常、血管内皮障害が大きな原因となっていたものと考えられる。その他の原因として、薬剤性としてはリツキシマブの投与、メソトレキサートの髄注、ICE療法での発症も報告されており、R-ICE療法や髄注が原因の一つとなった可能性は考えられる^{11~14)}。ただし、その後のリツキシマブの投与や髄注での再発は認めていないため、これのみを原因として発症したものとは考えにくく、複数の要因が関与したものと考えている。

VZVのPRESへの関与を示す報告は、検索した限りでは1例のみである¹⁵⁾。また本症例のPRES発症時には皮疹はすでに痂皮化しており、PRES発症時の髄液のVZV real-time PCRでは検出感度未満であり、VZVはすでにコントロールされている状態であったと考える。そのため、VZVの活動性感染そのものがPRES発症の主要な原因であった可能性は低い。しかしVZVは、特に免疫不全状態においては血管炎を合併することがあるため、本症例のような重症VZV感染では脳血管炎や血液脳関門の傷害が起こっていた可能性はあり、これがPRESの複数の発症要因のうちの一つになった可能性はある¹⁶⁾。

結 語

リツキシマブを併用した化学療法後に重症の播種性帯状疱疹を発症し、回復期にPRESを発症した症例を経験した。リツキシマブを含む化学療法を行う際には、水痘の再活性化およびその重症化に注意が必要である。重症水痘の診断と治療において、VZV viremiaのモニタリングが本症例においても有用であった。PRESの発症にはリツキシマブ併用化学療法が直接関与したとは考えにくいものの、重症化したVZV感染による血管内皮障害がPRES発症の複数の要因のうちの一つとなった可能性も考えられる。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

謝辞：VZV real-time PCRを実施した森内昌子（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・感染免疫学）に深謝します。

文 献

- 1) Wiegering V, et al : Varicella-zoster virus infections in immunocompromised patients—a single centre 6-years analysis. *BMC Pediatr* 11 : 31, 2011
- 2) Tsurusawa M, et al : Randomized study of granulocyte colony stimulating factor for childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma : a report from the Japanese pediatric leukemia/lymphoma study group B-NHL-03 study. *Leuk Lymphoma* 23 : 1-8, 2015
- 3) Griffin TC, et al : A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia : a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 52 : 177-181, 2009
- 4) Gunawan S, et al : Varicella outbreak in a pediatric oncology ward : the Manado experience. *Asian Pac J Cancer Prev* 11 : 289-292, 2010
- 5) Adler AL, et al : An outbreak of varicella with likely breakthrough disease in a population of pediatric cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 29 : 866-870, 2008
- 6) Rowland P, et al : Progressive varicella presenting with pain and minimal skin involvement in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 13 : 1697-1703, 1995
- 7) Gershon AA, et al : Pathogenesis and current approaches to control of varicella-zoster virus infections. *Clin Microbiol Rev* 26 : 728-743, 2013
- 8) Patel SR, et al : Varicella zoster immune status in children treated for acute leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 61 : 2077-2079, 2014
- 9) Okamoto A, et al : A varicella outbreak in B-cell lymphoma patients receiving rituximab-containing chemotherapy. *J Infect Chemother* 20 : 774-

- 777, 2014
- 10) Arvin AM : Humoral and cellular immunity to varicella-zoster virus : an overview. *J Infect Dis* 197 : S58-60, 2008
 - 11) Arzanian MT, et al : Posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric hematologic-oncologic disease : literature review and case presentation. *Iran J Child Neurol* 8 : 1-10, 2014
 - 12) Siddiqi AI : Rituximab as a possible cause of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Australas Med J* 4 : 513-515, 2011
 - 13) Aradillas E, et al : Methotrexate-induced posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Clin Pharm Ther* 36 : 529-536, 2011
 - 14) Roy S, et al : Recurrent posterior reversible encephalopathy syndrome after chemotherapy in hematologic malignancy-posterior reversible encephalopathy syndrome can strike twice!! *J Cancer Res Ther* 10 : 393-396, 2014
 - 15) Sasson SC, et al : Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in an HIV-1 infected patient with disseminated varicella zoster virus : a case report. *BMC Infec Dis* 13 : 396, 2013
 - 16) Nagel MA : Varicella zoster virus vasculopathy : clinical features and pathogenesis. *J Neuroviro* 20 : 157-163, 2014

Disseminated varicella zoster virus infection complicated with posterior reversible encephalopathy syndrome after the treatment with rituximab-containing chemotherapy for relapsed Burkitt lymphoma : a case report

Kumi OMAGARI¹⁾, Yasutomo FUNAKOSHI¹⁾, Tatsuharu SATO¹⁾,
Masahiko OKADA¹⁾, Hiroyuki MORIUCHI¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Nagasaki University Hospital*

A 5-year-old girl with a history of varicella at three years of age is reported herein to have fatal disseminated varicella-zoster virus (VZV) infection after rituximab-containing chemotherapy treatment for relapsed Burkitt lymphoma. On the 11th day after the chemotherapy, she had fever with severe bone marrow suppression, and subsequently developed respiratory failure. Some skin lesions that appeared with the fever soon spread throughout the body, and became vesicular by the 17th day after the chemotherapy. Real-time PCR of the whole blood and skin vesicle specimens detected high levels of VZV DNA. Intravenous administration of acyclovir and viremia monitoring were started. Although she recovered after 17 days of intensive care with mechanical ventilation, she became unconscious one day later and was withdrawn from the respirator. She was diagnosed as posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) based on MRI findings and clinical course. She regained consciousness completely by managing her blood pressure and convulsion, with no relapse of PRES after chemotherapy was resumed.

Rituximab-containing chemotherapy may predispose patients to fatal reinfection or reactivation with VZV, and real-time PCR was useful for the diagnosis and therapeutic monitoring. VZV infection might play an additive role in the development to PRES through a vasculitic process in the blood-brain barrier.

(受付 : 2016 年 1 月 13 日, 受理 : 2016 年 5 月 23 日)

* * *