

## Case 18-2011

### A 35-Year-Old HIV-Positive Woman with Headache and Altered Mental Status (N Engl J Med 2011;364:2343-52.)

#### 【追加の検査】

Variable	Reference Range, Adults†	12 Mo before Admission, in Neurology Clinic	2 Mo before Admission	On Admission
CD4 T-lymphocyte count (per mm <sup>3</sup> )	348–1456	581	665	397
CD8 T-lymphocyte count (per mm <sup>3</sup> )	148–1173	533	582	546
Aspartate aminotransferase (U/liter)	9–32	23	24	35
Alanine aminotransferase (U/liter)	7–30	27	33	38
Antinuclear antibody	Negative at 1:40 and 1:160 dilutions	Positive at 1:640 dilution, speckled pattern		
IgG antibodies to EBV viral capsid antigen	<1:10, negative	>1:10,240		
EBV DNA (copies/ml)	<200, negative	2100		<200
Human immunodeficiency virus RNA (PCR) (copies/ml)	<50	<50	<50	228

Variable	Reference Range, Adults†	First Admission (16 Mo Earlier)	12 Mo before Admission, in Neurology Clinic	5 Mo before Admission	On Admission
Human immunodeficiency virus RNA (copies/ml)	<400	1220	471	<400	<400
HSV-1 and HSV-2 DNA	Negative	Negative			Negative
EBV DNA (copies/ml)	<200		200		<200
IgG antibodies to EBV viral capsid antigen (IFA)	1:64				1:256
IgM antibodies to EBV viral capsid antigen (IFA)	<1:1				<1:1
JC virus (reverse transcriptase-PCR) (copies/ml)	<500				<500

脳脊髄液検査では、全体的に  $\theta$  波の範囲の徐波を認め、後方で間欠的に  $\Delta$  波の範囲の徐波の突出を認めた。

入院して数日経過しても神経学的所見は変化しなかった。入院して 6 日目、ある診断的検査が施行された。

#### 【本症例の一文サマリー】

4 年前に HIV 感染症と診断され、ART により良好なコントロールが得られていた 30 代女性の、2 年前から再発緩解を繰り返す慢性髄膜脳炎と広範な白質病変

## 【鑑別診断】

### ▶ 白質病変を伴う慢性髄膜炎

#### ▷ ヘルペス脳炎

三叉神経節に近い側頭葉内側や前頭葉下面の皮質に初発することが多い。T2 強調像や FLAIR 像で肥厚した皮質の高信号像が描出される。本症例では髄液の HSV PCR 法で 2 回陰性であり、否定的。

#### ▷ Mollaret 症候群

主に HSV-2 による反復性髄膜炎。各エピソードは 2~5 日間で自然寛解する。同上の理由で否定的。

#### ▷ 進行性多巣性白質脳症 (PML)

JC ウイルスがオリゴデンドロサイトに感染して脱髄する疾患。典型的な MRI では、U-fiber を含む皮質下白質に T2 強調像で高信号、T1 強調像で低信号、拡散強調像で辺縁優位の高信号を示し、左右非対称なことが多い。本症例では髄液細胞数の増加が合わず、髄液中に JC ウイルスを検出しない。

#### ▷ EB ウイルス関連中枢神経原発リンパ腫

中枢神経原発リンパ腫は AIDS 患者で発症率が 3600 倍に上昇するが、典型的には CD4 陽性 T 細胞数が  $50/\text{mm}^3$  以下の患者に発症する。

### ▶ HIV 関連神経認知障害 (HAND)

疾患名	疾患の概要	本症例で合わない点
無症候性神経認知障害 (ANI)	2 領域以上の神経心理検査で-1SD の低下 日常生活に支障なし	髄液所見は正常か軽度異常のはず。 びまん性の白質病変を呈さない。
軽度神経認知障害 (MND)	2 領域以上の神経心理検査で-1SD の低下 日常生活に軽度支障あり	
HIV 関連認知症 (HAD)	2 領域以上の神経心理検査で-2SD の低下 日常生活に明らかな支障あり	ART が奏功していれば防がれる

### ▶ HIV 関連白質脳症

進行した HIV 感染症で血清と髄液中の HIV RNA 量が著明に増加し、臨床的に見てかなり免疫低下となっている患者に現れる症候群である。皮質下性認知症と白質のびまん性癒合性高信号領域が特徴である。HIV 関連認知症と HIV 脳症の劇症型で白質が主に障害されるものと考えられる。

本症例では、白質の画像所見に比して HIV 感染症が良くコントロールされている点が合わない。

### ▶ 免疫再構築症候群 (IRIS)

HAART により HIV RNA コピー数は減少し、CD4 陽性 T 細胞数が増加するが、この過程で日和見感染症などが発症/再発/再増悪するものを「免疫再構築症候群」と呼ぶ。

例：帯状疱疹 (→無治療の感染症；unmasking)、治療中の結核の増悪 (→治療中の感染症；paradoxical)、  
Graves 病 (→自己抗原に対する自己免疫)、Kaposi 肉腫 (→悪性腫瘍の発生)、  
刺青の過敏症、サルコイドーシス (→その他の炎症)

※ IRIS の診断基準 (Shelburne, 2006)

1. HIV 陽性
2. ART により HIV RNA 量が減少し、CD4 陽性 T 細胞数が増加している
3. 炎症過程に矛盾しない臨床症候がある
4. 以下の臨床経過を除外
  - ・既に診断された日和見感染症で予測される経過
  - ・新たに診断される日和見感染症として予測される経過
  - ・薬剤の副作用

## ▶ Binswanger 病

高血圧を背景とした毛細血管の硬化による慢性虚血が要因で、びまん性の大脳白質病変を呈する脳血管性認知症の 1 つ。認知症、歩行障害、尿失禁を三徴とする。本症例では高血圧を認めていない。

### 【診断的検査】

入院 6 日目に右前頭葉生検が施行された。

検体には軟膜、大脳皮質と白質が含まれていた。軟膜は薄く繊細で、炎症性浸潤の証拠はなかった。皮質にはニューロンが適度に含まれ、層構造は保たれていた。血管周囲への炎症細胞浸潤が大脳皮質内に散在し、皮質下白質により多く認められた。浸潤している細胞はリンパ球、マクロファージ、形質細胞が混在していた。ウイルス性脳炎群に特徴的な小リンパ球だけが浸潤するのとは異なっていて、また中枢神経原発リンパ腫に特徴的な異型細胞とも異なっていた。

その他、白質はよく保たれていて脱髄所見を認めなかった。灰白質や白質にマクロファージや多核化した単球が集積する病理像で特徴づけられる HIV 脳症の所見も認めなかった。HIV 抗原 (gp41) に対する免疫組織染色は陰性であった。スピロヘータに対する特殊染色も陰性であった。PMLに関連する所見 (例えば、オリゴデンドロサイトの核が大きくなってクロマチンがガラス状に染まったり、アストロサイトが大きくなり核の多型性が著名になったりする) はなく、JC ウイルス抗原に対する免疫組織染色は陰性であった。

免疫組織染色の結果、炎症細胞浸潤は主に CD3 陽性 CD8 陽性 T 細胞で、まばらに CD68 陽性マクロファージを伴っていた。CD20 陽性 B 細胞は認めなかった。CD3 陽性 CD8 陽性 T 細胞は血管腔から離れた白質でも増加していた。これらの所見は、脳の IRIS に合致する所見である。

### 【最終診断】

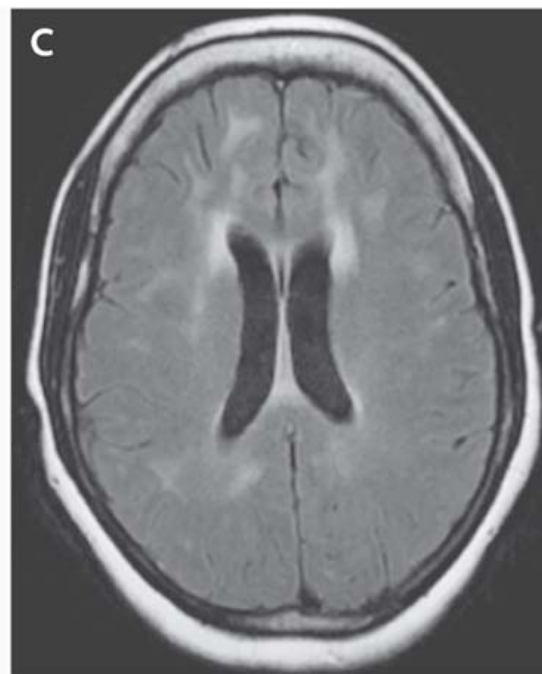
## neuro-IRIS

(neurologic form of immune reconstitution inflammatory syndrome)

### 【その後の経過】

精神症状は自然と改善し、入院 12 日目にリハビリテーション病院に転院となり、その 9 日後、自宅退院となった。その 3 日後、フォローアップの診察では概ね元通りの彼女に戻っていた。症状が再発緩解を繰り返したことから、脳生検の結果 neuro-IRIS が示唆されたこと、日和見感染症の共感染が否定されたこと、並びに画像で異常所見が残存していること、再び状態が悪化する危険があることから、プレドニゾロン 60mg/day で治療が開始された。ART のレジメンは変更していない。翌年にかけて 5mg/day まで漸減し、2 年半後に治療終了した。その時点で白質病変のほとんどは消失し

(Figure 1. C)、現在ではフルタイムで働いている。神経認知障害はほとんど改善し、頭痛も再燃していない。彼女は軽度うつに対する治療を続けている。



## 【補足】

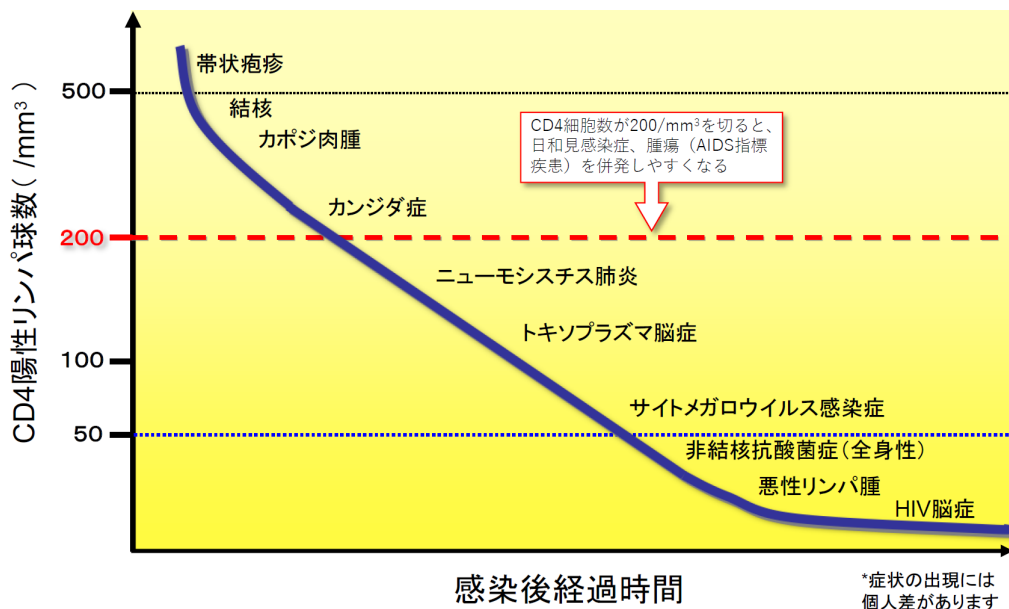
### ✦ 脳炎 (encephalitis) と脳症 (encephalopathy) の違い

どちらも、感染症などを契機とする脳の機能障害を指し、発熱・頭痛・嘔吐・けいれんなどの症状が現れる。

「脳炎」は脳そのものに感染・炎症が生じたもの（例：ヘルペス脳炎、抗 NMDA 受容体抗体脳炎）だが、「脳症」は脳以外での感染などによって脳浮腫が生じたもの（例：インフルエンザ脳症、肝性脳症）である。

髄液検査を行うと、脳炎では炎症所見（細胞数増加、タンパク増加）、ウイルスゲノム、抗体を認めるが、脳症では炎症所見などを認めない。なお、髄膜炎と脳炎が合併したものを「髄膜脳炎」と呼ぶ。

### ✦ CD4 陽性 T リンパ球数と日和見感染症の関係



国立感染症研究所 HP (<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/400-aids-intro.html>) より

### ✦ neuro-IRIS について

neuro-IRIS は最も多くの場合、脳の日和見感染症に伴って見られるが、そのような刺激がない例も存在する。発症契機のない例では、自己抗原や HIV 関連抗原に対する免疫応答が関係しているのかもしれない。本症例では感染の証拠を特定できなかったため後者の経路が考えられる。ただし、感度の問題があるので他の感染症がなかったとは言い切れない。

## 【Take Home Message】

ART 開始から免疫再構築症候群の発症まで 2 年と長い間隔が空く例もある。

IRIS はステロイドにより治療可能である。

## 【参考文献】

- 免疫再構築症候群 診療のポイント Ver.4 (<http://hcc.naramed-u.ac.jp/wp-content/uploads/news/377/555efc56b7bab.pdf>)
- 青木茂樹ら編著「よくわかる脳 MRI 第 3 版」学研メディカル秀潤社 (2012)