

実態・服薬援助:第46回 日本薬学会東北支部大会 仙台 平成19年10月28日

- 3) 佐藤 麻希, 小住 好子, 佐藤 ともみ, 後藤 達也, 加藤 儀昭, 伊藤 俊広, 佐藤 功:保険薬局における抗HIV療法/抗HIV薬についての意識調査. 第61会 国立病院総合医学会名古屋平成19年11月17日
- 4) 鈴木博義, 清水 愛, 伊藤俊広, 佐藤功, 武井英博, 鈴木靖士, 成川孝一, 栗原紀子:AIDSに合併した原因不明の髄膜脳炎の1剖検例:第14回東北神経病理研究会 弘前大学医学部コミュニケーションセンター(弘前) 2007.10.6
- 5) 杉浦互, 瀧永博之, 吉田 繁, 千葉仁志, 小池隆夫, 伊藤俊広, 原 孝, 佐藤武幸, 石ヶ坪良明, 上田敦久, 近藤真規子, 今井光信, 貞升健志, 長島真美, 福武勝幸, 山元泰之, 田中理恵, 加藤信吾, 宮崎菜穂子, 岩本愛吉, 藤野真之, 仲宗根正, 巽正志, 椎野禎一郎, 岡慎一, 林田庸総, 服部純子, 伊部史朗, 藤崎誠一郎, 金田次弘, 浜口元洋, 上田幹夫, 正兼亜季, 大家正義, 下条文武, 田邊嘉也, 渡辺香奈子, 白阪琢磨, 桑原健, 森治代, 小島洋子, 中桐逸博, 高田 昇, 木村昭郎, 南 留美, 山本政弘, 松下修三, 健山正男, 藤田次郎. 2003-2006年の新規HIV-1感染者における薬剤耐性頻度の動向: 第21回日本AIDS学会総会 広島 2007.11.30

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

大阪医療センターにおけるHIV患者の神経病変症例についての検討

分担研究者 白阪琢磨 国立大阪医療センターHIV/AIDS先端医療開発センター 部長

研究要旨：HIV感染症では種々の中枢神経疾患の合併がみられるが、標準的抗菌薬療法の確立により日和見感染症の予後が改善しているなか、エイズ関連リンパ腫に関しては明確な診断・治療の指針が少なく、経験ある施設に相談して、診療を行っているのが現状である。しかし、エイズ関連の悪性リンパ腫はいまだに予後の悪い疾患であり、診断および治療指針の確立が急がれる。そこで、当院で経験した中枢神経系への浸潤を伴う悪性リンパ腫の一症例の診断・治療について検討する。

研究協力者

国立大阪医療センター免疫感染症科
医長 上平 朝子
医師 富成 伸次郎
医師 山本 善彦
レジデント 矢嶋 敬史郎
国立大阪医療センター総合内科
医師 野村 香織
国立大阪医療センター 臨床心理室
臨床心理士 安尾 利彦
臨床心理士 仲倉 高広
国立大阪医療センター輸血療法部
部長 井上 信正
国立大阪医療センター 臨床検査科
臨床検査診断部部長 真能 正幸

A. 目的

HIVに関連した悪性リンパ腫は、抗HIV療法や放射線治療、化学療法を行ってもいまだに予後が不良である。特に、神経症状を初発として発症する例では、診断が困難で発見が遅れる。そこで、当院で経験した「左眼筋麻痺と頭痛で発症したAIDS関連びまん性B大細胞型リンパ腫の1例」について報告する。

B. 方法

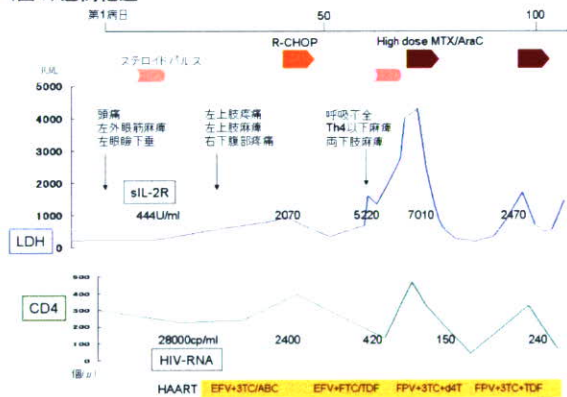
びまん性B大細胞型リンパ腫で入院した症例経過について検討した。

C. 結果

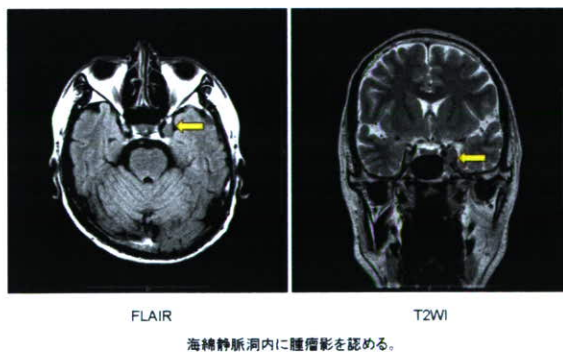
症例は36歳男性。経過を(図1)に示す。2004年よりHIV感染症で当科外来フォローされていた。初診時CD4+リンパ球は474個/ μ Lであったが2007年某月には299個/ μ Lまで低下したためHAART導入を準備していた。1ヶ月半後の起床時より突然、左眼部～前頭部の疼痛と複視が出現した(第1病日)。症状が増悪するため近医に入院、MRIで左海綿静脈洞内の腫瘤を指摘され(図2)、Tolosa-Hunt症候群と診断された。同日プレドニゾン60mg内服を開始し頭痛は軽快したがステロイド減量とともに症状再燃、第10病日に当科入院となった。受診時、左前頭部痛と左脳神経III, IV, V1障害認めた。LDH 225 IU/ml, sIL2R 444 U/ml。ステロイドパルス(mPSL1g \times 3日間)を実施したところ痛みは消失したが脳神経麻痺の改善はみられなかった。第20病日より頭痛が再燃、モルヒネを開始した。また左下顎のしびれ、左上腕のしびれや痛み、右下腹部痛が徐々に出現。精査にて、脊髄を圧迫する硬膜外腫瘍をC6-Th3およびTh10-11に認めた(図3)ほか、胃に多発腫瘍を認め胃生検にてびまん性B大細胞型リンパ腫(CD20+)と診断された(図4, 5)。海綿静脈洞内の腫瘤は蝶形骨洞・篩骨洞に進展

したほか、複数の脊椎に転移を認め、sIL-2Rも2070 U/mlまで上昇。骨髄浸潤は認めず、髄液EBV-DNAは陰性であった。治療は第29病日からHAART (EFV+3TC/ABC)を開始し、第42病日からR-CHOPを施行した。しかし第58病日より腫瘍の肺浸潤による呼吸不全がみられ、左上肢の疼痛・感覚障害と麻痺も改善なく、Th4以下の感覚障害と両下肢麻痺が新たに出現、再度の胃内視鏡および脳・脊髄MRIで腫瘍の増大が認められた。Salvage therapyとして第70病日よりMTX/Ara-C髄注およびhigh dose MTX/Ara-Cを開始。頭蓋内病変や脊髄髄膜外病変は若干縮小したが、頸胸髄の髄内病変が新たに出現し急速に進行した。投与量を80%に減量した2コース目を行ったが効果なく、第111病日に永眠された。

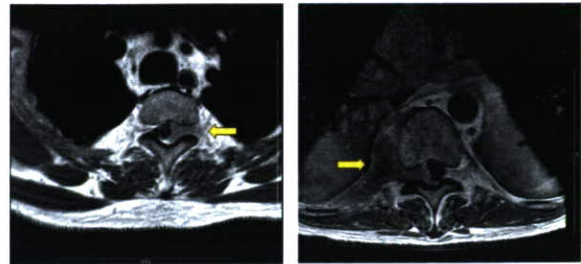
(図1)症例経過



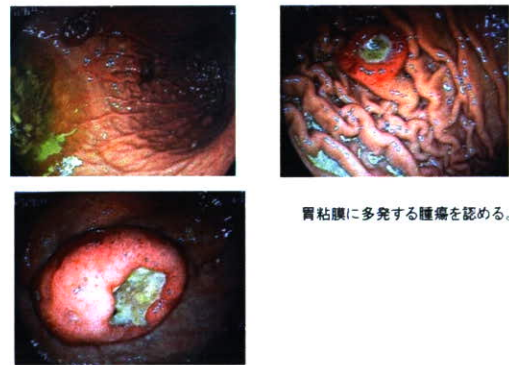
(図2)頭部MRI



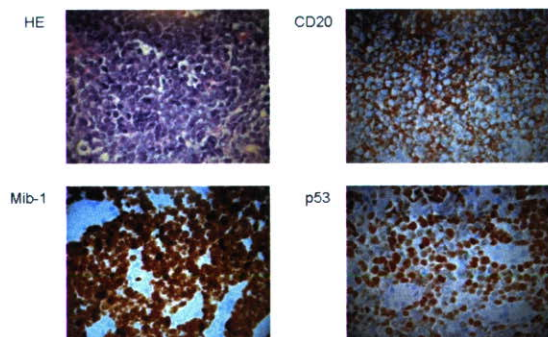
(図3)脊髄MRI



(図4)胃内視鏡所見



(図5)胃粘膜病理組織標本



D. 考察

脳神経障害を初発症状としたAIDS関連リンパ腫の症例であった。HIV患者の非ホジキンリンパ腫では中枢神経浸潤が非HIV患者よりも多いことが報告されており、脳神経障害を呈したHIV患者ではその可能性を常に念頭に置き鑑別診断を迅速に進める必要がある。また、非ホジキンリンパ腫の進行例の化学療法のスタンダードはCHOP±Rituximabであるが、本例で

は腫瘍縮小効果がほとんど得られず、不幸な転帰を辿った。HIV患者ではより強力なレジメンであるEPOCHのほうが予後を改善するとの報告もある。従って、本例のように進行が早く予後が悪い例や若年で骨髄予備能が高いと考えられる例ではとくに積極的に、強力な全身化学療法を第一選択とすべきであるかもしれない。

E. 結論

悪性リンパ腫はHIV感染症患者において発生頻度が高く、中枢神経系への浸潤も多く見られるため、脳神経麻痺など中枢神経病変を示唆する症状をHIV患者が呈した場合には鑑別すべき重要な疾患である。またAIDS関連非ホジキン悪性リンパ腫は予後が悪いため、標準的化学療法のほか、強力な全身化学療法や、抗癌剤

髄注の併用なども考慮すべきである。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

HIV感染症に合併した進行性多巣性白質脳症5症例についての臨床的検討

分担研究者 向井榮一郎 名古屋医療センター神経内科 部長

研究要旨：名古屋医療センターにおけるHIV感染症に合併した進行性多巣性白質脳症について臨床的に検討した。1996年から2007年12月の間に進行性多巣性白質脳症と診断したHIV感染症例を5例経験し、全例男性であった。頭部MRIでは4例は大脳皮質下に、1例は脳幹、小脳に病変を認めた。4例に対してHAARTを施行し、pre-HAART eraの1例を含む4例は死亡、HAARTを施行した1例は2008年1月現在も存命中である。死亡例の平均生存期間は6ヶ月であった。HIV感染症に合併したPMLでは、HAARTによる免疫再構築からPMLの増悪を招くが、増悪期を乗り越えた症例は長期生存可能と考えられた。

研究協力者

名古屋医療センター神経内科
医師

橋本里奈

A. 目的

進行性多巣性白質脳症（以下PML）は免疫不全状態の症例において亜急性に進行する脳症であり、通常数ヶ月で死亡に至る。非常に稀な疾患とされてきたが、HIV感染症ではAIDS症例の2-7%に合併する1)2)。HAARTの普及によって中枢神経合併症とりわけトキソプラズマ脳炎やクリプトコッカス髄膜炎、中枢神経原発悪性リンパ腫の発症率抑制が指摘されているが、PMLについては変化を認めていない3)。その一方で、HAART導入によってPML罹患後の長期生存を認めるとの報告4)5)がある。HIV拠点病院である名古屋医療センター（以下当院）におけるHIV感染症に合併したPMLの臨床像をあきらかにすることを目的とした。

B. 方法

1996年1月から2007年12月の間に当院内科を受診したHIV感染症のうち、PMLと臨床的もしくは病理学的に診断した症例を対象とし、神経内科医による神経学的診察、各種画像検査、髄液検査などを行ない、臨床経過を記録した。

C. 結果

1996年1月から2007年12月の間にHIV感染症を720症例認めた。そのうちAIDSは218症例で、PMLは5例（AIDSの2.3%）認めた。全例男性であり、平均年齢は47歳であった。HIVの感染経路は同性間性

行為3例、異性間性行为1例、血液製剤1例であった。初発症状は片麻痺3例、失語1例、同名半盲1例、小脳失調1例で、発症時の平均CD4は23.9/ μ l（1.6-60/ μ l）、HIVウイルス量は127000コピー/ml（3000-200000コピー/ml）と高度の免疫不全が推定された。ニューモシスチス肺炎、非定型抗酸菌血症などPML以外の日和見感染症を4例に認めた。頭部MRIにて1例は小脳および脳幹白質にT2強調画像での高信号を認めたが、4例は大脳皮質下に病変を認めた。治療はpre-HAART時代のためジドブジン単剤治療であった1例を除いて4例はHAARTを施行した。4例は死亡し（平均生存期間6ヶ月）、1例は発症12ヶ月現在も存命中である。HAART施行症例のうち2例は進行が停止し1例は臨床的に改善したが、1例は寝たきりとなりHAARTを中止した4ヶ月後に肺炎で死亡した。同意を得られた3例で病理解剖を行い、3例とも病理にてPMLと確定された。以下、症例を提示する。

症例1 51歳男性

作業員。30歳代より糖尿病あり。1990年にタイ人女性と性交渉をもった後にHIV抗体陽性と判明したが放置。1996年1月、細菌性気管支炎、口腔カンジダ症にて当院内科に入院。ジドブジン（AZT）の単剤投与を開始された。1996年7月、右不全片麻痺が出現し徐々に進行、2ヶ月後には完全麻痺となった。頭部MRI T2強調画像では中心回付近の皮質下白質に高信号で浮腫を伴わない病変を認めた。発症3ヶ月後には運動性失語を呈し、4ヶ月後に異常行動、昏迷が出現した。発症5ヶ月後に死亡した。剖検を行い、左前頭頭頂葉皮質下白質の脱髄、

核の腫大したオリゴデンドロサイトを認め、電子顕微鏡では核内にウイルス粒子を認め、PMLと確定診断された。

症例2 38歳男性

幼児期より血友病A、慢性C型肝炎にて加療を受けていた。1986年にHIV抗体陽性と判明し、AZT単剤投与を開始された。その後、時流にあわせた抗レトロウイルス薬が投与されたが、経過中に高度薬剤耐性の獲得を認めていた。1997年12月、非定型抗酸菌症、1998年8月、食道カンジダ症を生じた。1999年10月、歩行障害が出現し、その前後より発熱があったため当院内科に入院した。入院時は意識清明であり、左側方視時水平性眼振、軽度構音障害、指鼻試験にて左測定異常、痙性失調性歩行を認めた。その後、嚥下障害が出現した。2000年1月に肺炎による呼吸不全にて死亡した。剖検時の髄液JCウイルスPCRが陽性、病理学的検索では小脳および脳幹の脱髄、核の腫大したオリゴデンドロサイトを認め、JCウイルス免疫染色陽性でPMLと確定診断された。

症例3 55歳男性

小料理店経営で妻子と同居。高血圧症にて近医で投薬を受けていた。2003年夏頃より体重減少が出現した。2004年1月、口腔内カンジダ症にて近医を受診した後から発熱が出現し、3日後に前医に入院した。前医では重症肺炎の診断にてICUへ入室し、人工呼吸器を装着された。気管支鏡検査にてカリニ肺炎と診断され、HIV陽性と判明した。2004年2月、AIDS治療目的にて当院内科へ転院した。転院時、意識は軽度混濁しており、左同名半盲、左軽度不全片麻痺を認めた。髄液所見では軽度蛋白上昇のみ。頭部MRIでは右視床、右前頭葉、右頭頂葉皮質下白質にT2強調画像で高信号、増強効果の乏しい病変を認めた。髄液中のJCウイルスPCRが陽性であり、PMLと診断した。カリニ肺炎に対し抗菌剤投与を行った。発症1ヶ月後よりHAARTを開始したが、発症2ヶ月後に無言無動となった。発症6ヶ月後、家族の希望でHAARTを中止した。発症13ヶ月後に肺炎で死亡した。剖検は家族が希望せず施行していない。

症例4 49歳男性

自営業、3年前、2年前に帯状疱疹。妻子あり。入院3ヶ月前に咽頭痛にて近医を受診し、汎血球減少からHIV抗体陽性と判明した。入院1ヶ月前から車の運転中にブレーキを踏むのが遅い、部屋の電灯を消し忘れる、品物の値段を誤って販売するといった異常行動が出現した。当院内

科を紹介受診し、中枢神経障害を合併したHIV感染症にて当院内科に入院した。入院時、体温37.3℃、開眼しているものの見当識不良であり動作緩慢、無気力、左空間無視、病態失認、運動失行、HDS-R 15点、顔面を含む軽度左片麻痺、左消去現象陽性、バビンスキー両側陰性、尿失禁を認めた。血液検査ではCD4 26/ μ l、HIVウイルス量 2.9×10^5 copies/ml、髄液一般検査では明らかな異常を認めなかった。頭部MRI T2強調画像では右前頭葉および左前頭葉皮質下に高信号を認めた。髄液中のJCウイルスPCR陽性であり、PMLと診断した。HAARTを入院第3病日から施行したが症状は悪化し、寝たきりとなった。症候性てんかんを続発したためバルプロ酸ナトリウムの内服を行った。頭部MRIではT2強調画像では病巣は拡大しており、Gd増強効果を病変の周辺部に淡く認めた。第48病日に家族の強い希望で自宅退院した。その後外来にてHAARTを続行したところ、徐々に症状は改善し頭部MRIにても病巣の拡大は認めなかった。発症後約1年経過した時点で、HDS-R 25点、左半側空間無視、左不全片麻痺、介助歩行可能であり、髄液中のJCウイルスPCRは陰性であった。

症例5 44歳男性

溶接工で子らと同居していた。既往歴は特にない。前医入院1ヶ月前から呂律困難が出現し、徐々に進行していた。家族に受診を勧められたが放置していた。発症2ヶ月後、右上肢脱力が出現し、その翌日に前医に緊急入院した。前医にて脳梗塞と診断され加療されたが症状は悪化したため、PMLを疑われ、HIV抗体陽性と判明した。発症3ヶ月後に当院感染症科に転院となった。転院時、体温37.6℃、口腔内カンジダを認め、開眼しているが無気力、簡単な物品呼称は語頭ヒントでかろうじて可能であるが言語理解は不良であり、右半側空間無視、顔面を含む右完全片麻痺、バビンスキー両側陰性、尿失禁を認めた。血液検査ではCD4 14/ μ l、HIVウイルス量 2.0×10^5 copies/ml、 β -D-glucan 108.4pg/ml、クリプトコッカス抗原陰性であり、髄液一般検査では軽度蛋白上昇のみであった。頭部MRI T2強調画像では左前頭頭頂葉皮質下白質に広範な高信号を認めた。髄液中のJCウイルスPCR陽性であった。PML、カリニ肺炎と診断し、転院日よりHAART、抗菌剤及びプレドニゾロン投与を開始した。カリニ肺炎は治癒を認めたものの神経障害は進行し症候性てんかんを続発したためバルプロ酸ナトリウム投与を開始した。転院1ヶ月後には無言無動状態となった。薬剤性肺炎や嚥下性肺炎から敗血症となり、転院2ヶ月後にご家族の同意のもとHAARTを中止した。転院85病日に死亡。

剖検にて左前頭葉皮質下白質に血管周囲リンパ球浸潤を伴う壊死を認め、左頭頂葉右前頭葉には核の腫大したオリゴデンドロサイトを認めた。

D. 考察

PMLはHAARTが普及する以前は平均数ヶ月で死亡するとされてきた。今回われわれが検討した症例でも、pre-HAART時代にHIV感染症と判明していた2症例は同様の転帰であった。しかし、HAART時代では転帰、生存期間とも様々であった。HAART時代のPML3例はいずれも当院入院時から間もなくHAARTを開始されているが、3例とも急激な神経症状の悪化を認めている。しかし、症例4はその後、神経障害の進行が停止し、髄液中JCウイルスは消失した。これはHAARTによって免疫再構築に成功し、PMLが寛解したと考えられた。その一方で、HAART時代の死亡2例（症例3, 5）について検討すると、発症から無言無動状態に至った期間には2症例では大きな差はなかったが生存期間は異なっていた。その理由としては、全身状態の違いが考えられた。症例3ではカリニ肺炎治療後に目立った合併症はなかったのに対し、症例5では薬剤性肺炎、嚥下性肺炎、非定型抗酸菌血症から敗血症を生じ、直接死因と考えられた。症例3では頭部MRIにて経過中病巣の進行を確認しており、発症約1年後の頭部MRI T2強調画像では両側大脳半球皮質下白質に広範な高信号を呈していたことから、PMLの進行が停止していたとは考えにくい。

HAART時代のHIV感染症に伴ったPMLでは、ときにPMLの進行が停止したり、回復したという報告がある4)5)。その中で予後良好因子として、頭部MRIでの増強効果が指摘されている6)7)。今回の検討でも症例4ではHAART開始後の頭部MRIにてガドリニウム増強効果を認めており、これを裏付ける結果となった。しかし、死亡した症例3, 5ではHAART施行後の頭部MRIは施行していないため、今回予後不良群で頭部MRIでの増強効果が認められるか否かについての検討はできなかった。

HAARTによってPMLは少なくとも進行を阻止する疾患となったが、HAARTのみでは免疫再構築によると思われる初期増悪を認めるという矛盾が生じている。HAARTのみでは約3分の1が死亡したとする報告8)もあり、免疫再構築を乗り切る治療法が必要と考えられた。リスペリドンが有効であるという症例報告もあり、今回症例5に少量投与を行ったが、傾眠となり嚥下性肺炎をもたらす結果となった。リスペリドンの有効性については今後更なる検討が必要と思われた。

E. 結論

HIV感染症に伴うPMLを5症例経験した。PMLはまれな疾患と考えられてきたが、HIV感染症の広がりとともに増加している。HIVに対してHAARTを実施することで、長期生存した症例を認めた。HAART時代の3例ではHAART施行によって免疫再構築によると思われるPMLの初期増悪を全例に認め、初期増悪の治療法の確立が望まれる。

参考文献

- 1) Berger JR, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. A review of the literature with a report of sixteen cases. *Ann Intern Med.* 1987;107:78-87.
- 2) Bacellar H, et al: Temporal trends in the incidence of HIV-1 related neurologic diseases: Multicenter AIDS Cohort Study, 1985-1992. *Neurology.* 1994;44:1892-900.
- 3) Sacktor N, et al: HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology* 2001;56:257-260.
- 4) Albrecht H, et al: Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS.* 1998;12:1149-54.
- 5) Clifford DB, et al: HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999;52:623-5.
- 6) Berger JR, et al: Predictive factors for prolonged survival in acquired immunodeficiency syndrome-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 1998;44:341-9.
- 7) 荒井憲俊ら：AIDS に合併した進行性多巣性白質脳症 8 例の臨床的検討. *臨床神経.* 2005;45 : 89-95.
- 8) Berenguer J et al: Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with HAART. *Clinical Infect Dis.* 2003;36:1047-52.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし

表1 PML 5症例のまとめ

	抗HIV療法	risperidone 経過	転帰	
症例 1	AZT単剤 AZT単剤	-	4ヶ月	死亡 (剖検)
2	→→→3TC, d4T, SQV, RTV- (薬剤耐性あり)	-	4ヶ月	死亡 (剖検)
3	LPV, RTV, 3TC, d4T 5ヶ月で中止	-	11ヶ月	死亡
4	LPV/r, FTC, TDF →LPV/r, FTC, d4T →LTV/RPV, EFV	-	12ヶ月以上	在宅療養中
5	d4T, 3TC, LPV/r →TDF, 3TC, EFV	使用あり	5ヶ月	死亡 (剖検)

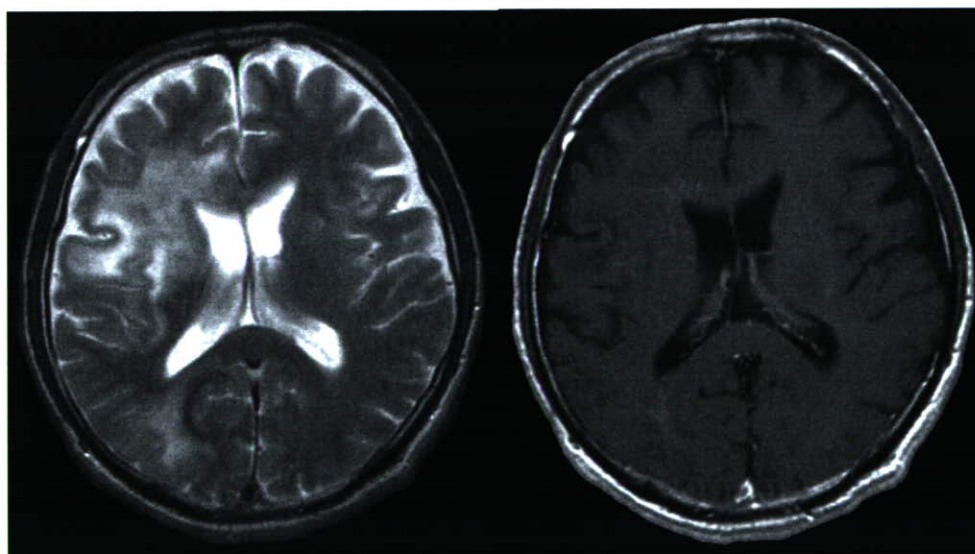
表2. PML5症例の治療と予後

症例	初発症状	病変部位	発症時 CD 4 (/μl)	HIV v.1. (copies/ml)	合併症
1	右不全片麻痺	左中心前回白 質	1.6	-	PCP, 糖尿病
2	左小脳失調	左小脳脚 -小脳白質	17.9	3000	MAC, HCV 食道カンジ ダ
3	左視野障害	右後頭葉	60	15000	PCP
4	左片麻痺	右前頭葉	26	290000	
5	失語, 右片麻痺	左前頭葉	14	200000	PCP, MAC

図1. 症例2 入院時頭部MRIT2強調画像；左小脳脚から小脳体白質に高信号を認める.



図2. 症例4 発症3ヶ月後の頭部MRI；T2強調画像では右前頭頭頂葉および後頭葉皮質下白質に高信号を認める. T1強調画像ガドリニウム増強下では病巣の一部に増強効果を認める.



HAART治療中に発症したHIV関連認知運動コンプレックス（HIV脳症）の1例

分担研究者 岸田修二 東京都立駒込病院脳神経内科 部長

研究要旨：背景：HIV感染患者にHAARTが導入されて以来重症型のHIV脳症は減少したが軽症型が増加していると言われている。HAART治療でHIV感染が慢性遷延性疾患となるとHIV脳症も慢性脳症に変化する可能性がある。HAARTは免疫再構築症候群を発症するなど抗レトロウイルス剤が脳症の変化に深く関わることも考えられる。目的：HAART治療を受けている患者で発症したHIV脳症を提示し、その成因を検討する。症例：サイトメガロウイルス感染症で発症した42歳男性。FTC/TDF+ATV+RTVでHAARTを開始したが、1年後認知機能の低下を伴う白質脳症を発症した。経過中CD4(+)リンパ球数は200台/ μ Lまで回復したが、末梢でのHIV負荷量は検出限界以下にならなかった。脳症発症時の髄液では末梢血に比べ10倍髄液HIV負荷量が多く検出された。結果：HAART失敗の原因としてATVの血漿レベルが半減していることが判明、髄液移行性がより低くなり、中枢神経でのHIV複製が持続しreservoirとなった可能性がある。また白質脳症は中枢神経に残存するHIVに対する免疫再構築として発症した可能性が高い。結論：HAART治療中に発症したHIV白質脳症を提示した。脳症発症には服用薬剤の中枢神経移行性、脳内でのウイルスの持続的複製、免疫再構築反応などが関与したと思われる。今後このような軽症脳症がHAART治療下で増加することが予測されるので、注意深い神経学的観察が必要である。

研究協力者：

東京都立駒込病院感染症科

部長

味澤 篤

医長

今村 顕史

東京都立駒込病院神経科

医師

赤穂理恵

構築症候群などHAART導入HIV患者の脳症は様変わりを示してきている^{3, 4)}。

HAARTによる末梢血でのHIV負荷量の減少と免疫再構築に関わらず、中枢神経への薬剤の不完全な浸透は、中枢神経系での持続的ウイルス複製を許し、慢性進行性の脳症を来す可能性が指摘されている⁵⁾。

今回HAART導入患者に発症したHIV関連認知障害を提示し、その発症に関わる問題点を指摘する。

A. 目的

HIV感染患者に高活性抗レトロウイルス療法（HAART）が導入されて以来、重症型の認知機能障害（HIV-dementia）の頻度は減少し、軽症型の認知障害が主となり、しかもCD4(+)リンパ球数が高い値で発症する傾向があることが指摘^{1, 2)}されている。一方HAART失敗例での重症型の脱髄性白質脳症やHAARTに伴う免疫再

B. 研究方法と結果

症例：42歳 男性同性愛者。既往歴：35歳十二指腸潰瘍。病歴：1995年1月HIV(+)と判明、その当時CD4(+)760/ μ Lであった。その後2年くらい外来通院してい

たが、その後漢方クリニックに通院していた。2006年5月左眼の視力障害を自覚し、他院でサイトメガロウイルス (CMV) 網膜炎と診断され紹介受診し、5月23日第1回目の入院となった。左眼に網膜炎を認める他には一般身体所見、神経学的所見には異常はみられなかった。主検査所見ではCD4(+)リンパ球数 82/ μ L, HIV-1 RNA 1.4×10^6 コピー/ml, 髄液所見: 細胞数 9/3 (M:N=6:3), TP 51mg/dl, Glu 44mg/dl であった。サイトメガロウイルス網膜炎に対しガンシクロビル (GCV) 500mg/日全身投与と硝子体内注射の併用で改善し、6月29日以後外来経過観察となった。同年9月11日HAART導入目的で第2回目の入院となった。主検査成績ではCD4(+)73/ μ L, CD4/CD8=0.07, HIV-RNA 8.8×10^5 コピー/ml, CMV抗原 陽性であった。9月16日からHAART (TVD(FTC/TDF) +ATV+RTV)を開始したところ、9月20日CMV網膜炎が再燃し、眼注はGCVからFoscarnetに変更となった。さらに3月以来の手足のしびれ増悪がした。神経学的に左脳神経V3, 右C8, Th1領域, 左L5, S領域の感覚低下を認め、髄液所見では細胞数 34/3 (M:N=30:4), TP 62mg/dl, Glu 44mg/dl と細胞数と蛋白上昇を認めCMV定性(+)の所見からCMV性多発単神経炎と診断した。10月12日からGCV 5mg/Kg \times 2/日, 21日間投与し、網膜炎の鎮静化, 末梢神経症状の改善と髄液所見も細胞数 7/3 (M:N=6:1), TP 39mg/dl, Glu 47mg/dl, β 2 MG 2.6mg/L, CMV-PCR定量感度以下と改善を認めた。末梢血でもCD4(+)リンパ球180/ μ L, CD4/CD8=0.18, HIV-RNA <400コピー/ml, CMV抗原 陰性となったので、抗CMV維持療法をValganciclovir 900mg/日内服に11月初旬に変更し、11月25日退院となった。この間脳MRIを施行したが異常は見られなかった。

その後外来経過観察していたが、CD4 >200/ μ LとなってもHIV-RNA検出限界以下にならなかった。2007年9月頃から頭痛と気分の落ち込みあり、仕事も退職してしまった。9月14日神経科受診し、うつ状態として抗うつ剤amoxapine25mg/日処方された後から急速に脱力感, 動作緩慢, 歩行困難, 発語不良, 手の振るえを自覚し、10月3日第3回目入院となった。

入院時神経所見ではmasked-like face, 緩慢な応答・動作, 手指姿勢時振戦, すり足で緩慢な歩行, 深部反射亢進所見を認めた。入院時検査所見ではCD4(+)リンパ球数 248/ μ L, CD4/CD8=0.22, HIV-RNA 9.4×10^2 /ml, 髄液所見: 細胞数 73/3 (M:N=71:2), TP 111mg/dl, Glu 48mg/dl, HSV, VZV, CMV-PCR(-), HIV-RNA 9.4×10^3 /mlであった。脳MRIT2強調並びにFLAIR画像で左右対称性に広範囲な白質高信号域を認めた。

臨床症状から薬剤性パーキンソニズムと判断しamoxapineを中止したところ、姿勢時振戦, 深部反射亢進以外の症状は改善, まもなくうつ症状も消失したが、脳MRI所見を考慮し、HIV脳症として精査と治療を行った。WAIS-Rでは言語性IQ 92に比べ動作性IQ 72と低下し全検査IQ 81であり、既に獲得している知識を状況に応じて活用する能力障害, 思考過程の緩慢化, 注意力の障害, 耐久力低下がみられた。10月12日からこれまで服用していた TVD(FTC/TDF) +ATV+RTV をEZC(ABC/3TC)+LPV/RTVにHAART処方を変更した。10月25日の髄液検査では細胞数 26/3(M), TP 86mg/dl, Glu 44mg/dl, β 2 MG 5.5mg/L, HIV-RNA 1.8×10^3 コピー/mlであった。10月30日から皮疹, 発熱などABCの副作用と思われる症状が出現したためHAART処方をTVD+LPV/RTVに変更した。11月9日の髄液検査では細胞数

20/3 (M:N=18:2) , TP85mg/dl , Glu 44mg/dl, β 2MG 5.8mg/L, neopterin 46 pmol/ml, HIV-RNA 8.2×10^2 , 末梢血CD4 264/ μ L, HIV-RNA < 400 コピー/mlと末梢血HIV負荷量の減少にくらべ、髄液ウイルス負荷量は減少してきたものの、髄液ウイルス負荷量は末梢血より高く、髄液免疫活性も高い状態であった。脳MRIでは入院時に比べさらに大脳白質、脳幹部でのT2強調、FLAIR画像、拡散強調画像での異常が増強を示したが、臨床症状は特に変化が無いので、11月17日退院となった。

2007年12月10日、神経症状再評価のため入院となった。CD4 231/ μ L, CD4/CD8=0.31, HIV-RNA 52コピー/mlと末梢血でのウイルス抑制は効果的と思われたが、髄液:細胞数30/3 (M), TP 63mg/dl, Glu 50mg/dl, β 2MG 4.7mg/L, HIV-RNA 550コピー/mlと未だ免疫活性の上昇とHIV負荷量は充分抑制されていなかった。しかし神経症状や精神症状は異常なく、WAIS-Rでも言語性IQ 102 (92) 動作性IQ 97 (72), 全検査IQ 100 (81) () 内は10月実施分と改善, 特に動作性IQのうち遂行機能の著しい改善を認め、また脳MRIでの白質脳症所見は改善傾向を示した (図1)。

HAART失敗に関する薬剤の検討では、ウイルス量が少なく本症例におけるHIVが薬剤耐性を得ているかどうかは不明であった。一方ATVの血中濃度を測定してみた (表1) ところ、投与開始直後に比べ脳症発症時には血中濃度は一応有効濃度にあるものの著しく低下していた。

C. 考察

本症例はサイトメガロウイルス感染症でAIDSを発症し、その後HAARTが導入されたにもかかわらず充分血漿ウイルス負荷量を抑制できなかった状態で発症した

HIV脳症である。

この患者では2種類のNRTIとRTVでブーストしたPIのHAART処方に関わらず、血漿ウイルス負荷量が充分抑制されなかった。服薬コンプライアンスには問題はなかったため、薬剤耐性と薬剤の一部ATVについて薬剤の血漿レベルを検討した。薬剤耐性試験に関しては血漿ウイルス量が少なく検討は出来なかったが、ATVに関しては投与開始直後に比べ、脳症発症時点では有効血中濃度は維持してものの最高血中濃度は投与開始時の1/2と低下していた (表1)。HIVは中枢神経系に早期に感染し、とくに免疫不全の進行したAIDSの状態では中枢神経組織で持続的にウイルス複製が生じている可能性が高い^{6,7)}。抗ウイルス剤、特にPIは中枢神経移行性が低いため、本例のように末梢での薬剤濃度の低下は中枢神経系への浸透がさらに低下し、中枢神経系に存在しているHIVを抑制出来なく複製・増殖を来す可能性がある。薬剤濃度の低下があるにしても末梢でのHIV抑制有効濃度は維持していたこと、末梢血より髄液中HIV負荷量が10倍も多いことを考慮すると、末梢血中で検出されたlow levelのHIVは髄液中で複製を繰り返しているHIVに由来した可能性がある。

HAARTに関わらず認知機能障害を伴うHIV白質脳症を発症し、HAART処方内容を変更することで臨床・画像所見が改善を示したことが本症の第二の問題点である。

高活性抗レトロウイルス療法の導入以来、治療を受けているHIV感染患者の多くで、HIV複製が抑制され、免疫の回復をもたらし、その結果AIDS関連疾患による死亡率は減少した。HAARTの影響は中枢神経系にも及びHIV関連中枢疾患、中枢神経日和見感染症の発症率も減少しており、この傾向はわが国でも同様⁸⁾である。HAART

により末梢および髄液双方でHIVが効果的に抑制されていることの結果である。

しかしながらHAARTを受けている患者でも約20%に認知障害がみられることやALLRT調査での前向き調査でもとくにCD4(+)リンパ球数が200/ μ L以下でHAARTを開始した患者で認知機能障害の発症することが報告されている^{1,7,8)}。HIVは身体感染早期から中枢神経系に感染するため、HAARTにより血漿ウイルス負荷量が抑制され、免疫再構築が生じても中枢神経系での持続的ウイルス複製が持続し、進行性脳症を発症することが予想される。

今回提示した例はHAART治療下にある脳症の一型とも考えられる白質脳症である。LangfordらがHAART失敗例で重篤な、脱髄性白質脳症の7例を報告し、その後も数例の報告がある¹⁰⁻¹²⁾。抗レトロウイルス剤の使用が主たる原因と考えられている。

不十分な中枢神経への薬剤の浸透は中枢神経に親和性の強いウイルス複製を促しその結果白質脳症を来すこと、免疫再構築は中枢神経残存ウイルスに対して免疫反応を起こし脱髄性脳症をきたすこと、抗レトロウイルス剤は中毒性脳症を来すおそれがあることなど様々な作用が病態形成に関与していると予想されている。これまでの報告ではいずれもHAART失敗例で中枢神経内でのHIV負荷が多くみられ、また剖検例や生検例では血管周囲性に多数のリンパ球浸潤と、脱髄がみられており、免疫再構築症候群¹³⁾の関与が強く示唆される。

提示した例は明らかにHAART導入後に発症していること、末梢では不十分ながらHIV抑制とCD4(+)リンパ球数も改善傾向にあったこと、髄液内でのウイルス負荷量が多いこと、画像上の推移と臨床症候が平行していることなどから恐らく、免疫再構築反応が起こり、血管透過性の

変化から白質脳症を来したものと推測される。剖検例にみるような重症の白質脳症より軽症型の白質脳症が今後増加することも予想され³⁾、臨床症状も本例のように軽微な症状にとどまる可能性がある。ややもすると見逃すおそれがある。脳症は軽度であっても日常生活に支障を来すので早期発見、治療は重要である。

最後にHAARTにより大多数の患者は治療の恩恵を被っているが、HIV感染患者の中には特にAIDSの段階でHAARTを開始した場合には、脳内でHIVが残存し、複製する結果、進行性脳障害を来すのみならず、HAART失敗に関与する恐れもある。AIDSでのHAART処方では中枢神経移行性を考慮した処方が必要であるなど、末梢、中枢神経系双方での効果的HIV抑制に配慮することが神経障害発症防止に重要である。

D. 結論

HAART治療中に発症したHIV白質脳症を提示した。脳症発症には服用薬剤の中枢神経移行性、脳内でのウイルスの持続的複製、免疫再構築反応などが関与したと思われる。今後このような軽症脳症がHAART治療下で増加することが予測されるので、注意深い神経学的観察が必要である。

参考文献

- 1) Sacktor N: The Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 2002; 8(Suppl 2): 115-121.
- 2) McArthur JC: HIV dementia: an evolving disease. *J Neuroimmunol* 2004; 157: 3-10.

- 3) Langford TD, Letendre SL, Larrea GJ, et al: Changing patterns in the neuropathogenesis of HIV during the HAART era. *Brain Pathol* 2003; 13: 195-210.
- 4) Gray F, Chrétien F, Vallat-Decouvelaere AV, et al: The changing pattern of HIV neuropathology in the HAART era. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003 ; 62(5): 429-440.
- 5) Ellis RJ, Gamst AC, Capparelli E, et al: Cerebrospinal fluid HIV RNA originates from both local CNS and systemic sources. *Neurology*. 2000; 54: 927-936.
- 6) Letendre S, Ances B, Gibson S, et al: Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Med* 2007;15:32-39.
- 7) Robertson KR, Smurzynski M, Parson TD, et al: The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS* 2007 2007; 21: 1915-1921.
- 8) Yoritaka A, Ohta K, Kishida S: Prevalence of neurological complications in Japanese patients with AIDS after the introduction of HAART. *Rinsho Shinkeigaku*. 2007 ; 47: 491-496.
- 9) Navia BA, Rostasy K: The AIDS dementia complex: Clinical and basic neuroscience with implications for novel molecular therapies. *Neurotox Res* 2005; 8: 3-24.
- 10) Langford TD, Letendre SL, Marcotte TD, et al: Severe, demyelinating leukoencephalopathy in AIDS patients on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 1019-1029.
- 11) Baeuerle M, Schmitt-Haendle M, Taubald A, et al: Severe HIV-1 encephalitis and development of cerebral non-Hodgkin lymphoma in a patient with persistent strong HIV-1 replication in the brain despite potent HAART. case report and review of the literature. *Eur J Med Res* 2005 ; 10: 309-316.
- 12) Venkataramana A, Pardo CA, McArthur JC, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome in the CNS of HIV-infected patients. *Neurology* 2006 ; 67: 383-388.
- 13) Riedel DJ, Pardo CA, McArthur J, et al: Therapy insight: CNS manifestations of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2: 557-565.

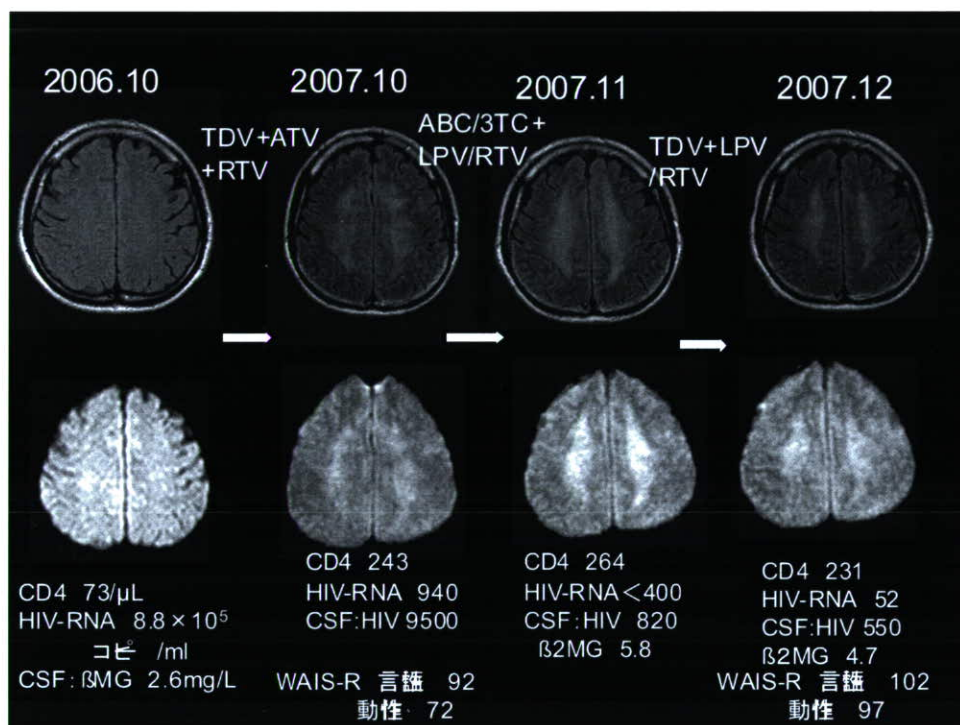


図1. 白質脳症の画像と検査所見の推移

【本例のATV血中濃度，胃液pH】

【本例 ATV血濃度 ，胃液pH】		有効濃度 0.15 μg/ml						
HIV脳症症(H18.10.10)	胃液pH 2.04						
時間 (hr)	0	1	2	4	6	12	24	
血濃度 (μg/ml)	1.02	0.90	1.45	7.01	4.37	1.94	0.94	
HIV脳症症(H19.9.11) 胃液pH 4.0						
時間 (hr)	0	1	2	4				
血濃度 (μg/ml)	0.42	0.40	1.33	3.67				

E. 健康危険情報

なし

HAART. 臨床神経 47 : 491-496, 2007

F. 研究発表

1. 学会発表 :

- 1) 柳澤如樹, 菅沼明彦, 今村顕史, 味澤篤, 岸田修二 : 当院におけるクリプトコッカス髄膜炎の臨床像とHAART導入時期の検討. 第21回日本エイズ学会総会. 2007年11月
- 2) 岸田修二 : HIV関連中枢神経日和見感染症にHAART導入後免疫再構築反応を生じた4例. 非免疫再構築例との比較検討. 第12回日本神経感染症学会 2007年10月
- 3) 岸田修二, 大田恵子 : HAART治療中のHIV感染患者の神経合併症の解析. 無治療との比較. 第48回日本神経学会総会 2007年5月

2. 論文発表

- 1) 大田恵子, 岸田修二 : 免疫再構築症候群. Brain Nerve 59(12) : 1355-1362, 2007.
- 2) 中川正法, 出雲周二, 岸田修二 : わが国におけるNeuroAIDSの現状と今後の課題. Neuroimmunology 15 : 203-207, 2007
- 3) 岸田修二 : AIDS患者では細胞免疫低下のために髄液墨汁染色やクリプトコッカス抗原が陰性になるのでしょうか? Brain Nerve 59 : 1300, 2007
- 4) Yoritaka A, Ohta K, Kishida S : Prevalence of neurological complications in Japanese patients with AIDS after the introduction of

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし.

Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) 中のHIV感染患者に発生した 大脳白質を主座とする脳症の1剖検例

研究協力者 鈴木博義 独立行政法人国立病院機構仙台医療センター臨床検査科

研究要旨:免疫再構築白質脳症の1例を経験したので報告する。症例は35歳の男性。HAARTを受けていたが、CD4 100/ μ l, HIV-RNA copy高値と反応は不良。死亡8ヶ月前、38°C前後の発熱、頭痛出現。MRI T2WI, FLAIRにて両大脳白質、基底核、小脳の一部が局所的に高信号を呈した。死亡5ヶ月前、脳生検を施行するもPMLに一致する病理所見はなく原因を特定できず。徐々に物忘れ、つじつまの合わない言動増加。敗血症に消化管出血を合併し死亡した。脳重量:1615g。組織学的所見:強い血管周囲単核球浸潤(CD8+リンパ球主体、形質細胞が目立つがBリンパ球は少数)とミエリンの消失所見が認められた。白質に加えて基底核、大脳皮質や髄膜にも白質と同様にリンパ球浸潤が認められた。本例は臨床病理学的にはHIV感染に伴って発生した白質障害を主体とする白質脳症と考えられたが、PMLとは異なる組織学的所見であった。HIV脳症としては多核巨細胞が目立たず、CD8陽性のリンパ球浸潤が血管周囲と白質に著しい点が特徴的であった。

研究協力者

独立行政法人国立病院機構
仙台医療センター

血液内科	医長	伊藤俊広
	医師	佐藤 功
神経内科	医長	鈴木靖士
	医師	成川孝一
臨床検査科		
米国テキサス ヒューストン メソジスト病院	病理	
	医師	武井英博

A. 研究目的

近年、HIV感染に対する薬剤療法の進歩により、HIV感染患者の生命予後が顕著に改善されているが、一方、神経系を侵す新たな疾患や病態も起こるようになってきている。また、脳原発悪性リンパ腫はHIV感染の合併症として重要なものであるが、生前診断が困難であった症例にもまだ多く増殖遇する。このような病態の解明には神経病理学的研究は不可欠であり、本研究ではHIV感染患者の剖検例を集積し、個々の症例において、その臨床像と神経

系を中心とした病理学的所見を対比検討を行い、臨床診断および治療法の改良にフィードバックすることを目的とする。

B. 研究方法・結果

今年度提示症例:35歳、男性。

既往歴:同性愛者、急性B型肝炎、肛門周囲コンジローム、帯状疱疹、カニ肺炎、HIV陽性

臨床経過:上記の経過後当院血液内科でHAARTを受けていたが、CD4 100/ μ l, HIV-RNA 1000copy前後と高値で反応は不良。死亡約1年前、頭痛、吐気ありMRIで右後頭葉に硬膜下嚢胞を認めるのみ。死亡8ヶ月前、38度前後の発熱、頭痛、吐気、食欲不振が出現。MRI T2WI, FLAIRにて両大脳白質、基底核、小脳の一部が局所的に高信号を呈した。髄液:単核球上昇、髄液中HSV, VZVの抗体価境界領域の上昇。髄液JCウイルス(PCR法)は陰性。グリセオール、アシクロピル投与にて徐々に症状は軽快。死亡7ヶ月前、長期に及んだグリセオール、アシクロピル中止2週後尿排出困難障害、物忘れなどの

神経症状が出現MRIにて前回とは異なる部位に高信号あり、グリセオール、アシコピールの再投与を開始。中止にて症状再燃のエピソードを繰り返す。死亡5ヶ月前、脳生検を施行。強い血管周囲単核球浸潤（CD8+リンパ球主体、形質細胞が目立つがリンパ球は少数）とミエリンの消失所見で原因を特定できず。PMLに一致する病理所見はなかった。HSV-1, 2, CMV, トレポネマの免疫染色は全て陰性。徐々に物忘れ、つじつまの合わない言動増加。上肢、下肢の筋力低下、脱力尿排出障害（尿閉）出現。その後、症状は軽度の増悪、軽快を繰り返すうちに、ヘルペス菌による敗血症がおこり、全身状態が悪化。消化管出血後死亡した。死亡直前までHAART療法は継続されていた。

剖検所見

神経系以外の諸臓器：1. 後天性免疫不全症候群によるリンパ組織の萎縮。2. 脾臓、腎臓の亜急性炎症細胞浸潤。3. 慢性胃潰瘍。4. 肝細胞脂肪化、門脈域リンパ球浸潤。5. 冠動脈軽度動脈硬化。6. 精巣萎縮。7. 下垂体の小梗塞巣。8. 日和見感染の所見はなし

中枢神経系：脳重量：1615g

肉眼的所見：重量の増加はあるが、全体に脳溝が目立つ。弁蓋部、脳底部で髄膜の混濁軽度あり。割面では明瞭な壊死、出血はなし。大脳深部白質に混濁あり、相対的に皮質下U線維の白色調がより目立つ。脳幹部、小脳に著変はないが、割面は軽度の混濁あり。脊髄（下部胸髄以下の検索）は萎縮はなし。剖検脳から検索（PCR法）ではHHV-6のDNAは陰性。

組織学的所見：生検時と同様の所見で、強い血管周囲単核球浸潤（CD8+リンパ球主体、形質細胞が目立つがリンパ球は少数）とミエリンの消失所見が認められた。白質の壊死所見はなく、oligodendrocyte核内封入体やastrocyteの異型は認められない。白質に加えて基底核、大脳皮質や髄膜にも白質と同様のリンパ球浸潤が認められた。

脊髄では炎症所見は明らかではなかった。

D. 考案・結論

本例は臨床病理学的にはHIV感染に伴って発生した白質障害を主体とする白質脳症と考えられたが、PMLとは異なる組織学的所見であった。種々の免疫不全状態に関連して発生する感染症も検討したが、全て否定的な結果であった。HIV脳症としては多核巨細胞が目立たず、CD8陽性のリンパ球浸潤が著しい点が特徴的である。本例は病理学的には既報のHAART療法施行時の免疫再構築と関連した白質脳症と考えられた。しかし、本例ではHAART療法中もHIV-RNAは1000 copy前後を推移し、CD4値も100/u1と上昇が不良であったことがHAART療法中または後にこれまで報告されてきた類似の白質脳症とは異なる点であった。脳実質内の免疫制御機構は身体の他の部分とは隔離された環境で構築されており、HAART療法後の免疫再構築症候群と考えられている白質脳症の発生機序は脳以外の部位とも異なる可能性があり、同様の症例のさらなる蓄積が疾患の発生機序の解明とHAART療法の質の向上に必須と考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

骨髄移植後に発生した HHV 6 脳脊髄炎の 1 剖検例

研究協力者 新宅 雅幸 大阪赤十字病院病理部 部長

研究要旨：症例は61歳，男性．急性骨髄性白血病に対する同種骨髄移植後35日目に失見当識，傾眠で発症．髄液中に HHV 6 が証明された．全経過約6ヶ月で死亡．剖検時，肉眼的に海馬の明らかな萎縮が見られ，組織学的に海馬，扁桃核，乳頭体，前障，視床などを主体とし，大脳皮質，小脳白質，橋，腰髄などに広範に広がる神経細胞脱落，壊死，脱髄などの病変を認めた．リンパ球浸潤は全体にごく軽微であった．脳組織から PCR 法により HHV 6 genome の有意の増加が証明された．HHV 6 は骨髄移植後に生じる辺縁系脳炎の病原体として近年有力視されつつある．本症例の神経病理所見は従来の報告に記載されているものとほぼ一致するが，病変の拡がりにより広範囲に及んでいたことは注目すべき所見である．

研究協力者

大阪赤十字病院 神経内科

医師

金田 大太

A. 研究目的

Human herpes virus 6 (HHV6)¹⁾ は，突発性発疹 (exanthema subitum) の原因ウイルスとして従来から知られてきたが²⁾，近年本ウイルスが骨髄移植後に生じる辺縁系脳炎の病原体である可能性が多く^{3,4)}の研究者により指摘されるに至り^{3,4)}，新たな注目を集めている．しかしながら詳細な神経病理学的検索の行なわれた剖検例の報告は少ない．

我々は，急性骨髄性白血病の治療として骨髄移植が行なわれた患者に発生した，HHV6 によると思われる脳脊髄炎の1剖検例を検索する機会を得たので，その神経病理所見をここに報告する．

B. 研究方法・結果

臨床的事項

61歳，男性．

骨髄異形成症候群から7年後に急性骨髄性白血病に移行し，その4ヵ月後に同種骨髄移植が施行された．移植後35日目に失見当識，傾眠で発症．近時記憶障害，手指の振戦あり．MRI で側頭葉内

側下面から島皮質，視床にかけて変化を認めた．髄液中に 525 copy/ml の HHV6 が証明された（血中 HHV 6 の PCR は陰性）．抗ウイルス療法を行い症状は改善したが，失見当識と近時記憶障害が持続した．画像では側頭葉内側の萎縮の進行が確認された．移植後4ヶ月ごろから意識障害の増強に加えて感覚性失語も出現し，振戦も増悪した．寝たきりの状態となり，肺炎を併発して移植後6ヶ月で死亡した．

病理学的所見

骨髄はほぼ正常の造血像を示し，白血病細胞の遺残を認めない．両肺に高度のびまん性肺胞傷害と気管支肺炎の像を認める．

脳は重量 1,370 g．両側海馬，側頭葉内側の明らかな萎縮，硬化の他には肉眼的に著変を認めない．組織学的には，海馬は前方から後方に至るまでびまん性に強い萎縮を示し，皮質錐体神経細胞の高度の脱落，反応性の astrocyte と microglia の増殖，泡沫細胞化した

macrophage の浸潤を認める。顆粒細胞層は保たれる。病変は CA1 から CA2 にかけて最も強く、低酸素性脳症の所見に類似するが、病変の強い部位でも少数の神経細胞が残存しており、また低酸素性脳症に比して astrocyte の反応が著しく強い。同様の神経細胞の脱落と astrocyte, microglia の増殖、泡沫細胞化した macrophage の浸潤は、乳頭体、扁桃核、前障などでも認められる。小血管周囲性リンパ球浸潤は乳頭体、前障に巣状、軽度に認めるのみである。扁桃核は特に内側部において病変が強く、また乳頭体では外側部に小壊死巣を見る。尾状核、被殻、淡蒼球、内包、外包には著変を認めない。

大脳新皮質では、神経細胞構築は全体によく保たれている。前頭葉、側頭葉などの諸所に、皮質深層から白質にかけて neuropil の微小な粗鬆化巣が散在し、同部位では反応性 astrocytosis, 泡沫細胞化した macrophage の浸潤, axonal spheroid の出現を認める。白質は全体に著変を認めないが、視索に小壊死巣を見る。

視床では背内側核に高度の神経細胞脱落と neuropil の粗鬆化, astrocytosis を認める。それ以外の垂核でも neuropil の粗鬆化と astrocytosis を認めるが、神経細胞は保たれる。

脳幹部では、中脳上丘、中脳水道周囲灰白質、黒質網状帯などに大脳皮質と同様の病変を軽度に認める。橋では橋底部に multiple spongy necrosis of the pontine base に類似する脱髄性～壊死性病変を認めるが、病変の主座は白質ではなく、橋核にある。延髄には著変を認めない。

小脳では白質の諸所に macrophage の浸潤を伴う小壊死巣が散在するが、ここでも軸索は髄鞘に比して残存する傾向にある。皮質には著変を認めない。

脊髄では第5腰髄前角に左右対称性に限局性の小脱髄～壊死巣を認める。また頸髄、仙髄の蜘蛛膜下腔の中小静脈壁に軽度の炎症性細胞浸潤を認める。

なお、パラフィン包埋脳組織を用いて

の HHV6 の免疫組織化学的検索では、陽性所見は得られなかった。

凍結脳組織からのウイルスゲノムの検出

剖検時に採取され、凍結保存された脳の各部位から PCR 法を用いてウイルスゲノムの検出が試みられた（前項の免疫組織化学的検索と PCR 法による検索は、国立感染症研究所感染病理部の佐多徹太郎先生の御厚意によるものであることを明記し、厚く感謝の意を表します）。その結果は以下の如くである。

前頭葉頭頂部	732/1569
側頭葉下面	2340/27256
海馬	532/309
視床下部	18431/31425
側頭葉上面	6747/21762

(DNA 1 μ g あたりの HHV-6 copy 数/
DNA 1 μ g あたりの GAPDH copy 数)

D. 考察・結論

本症例に認められた海馬を主体とする病変は一見して低酸素性脳症のそれに類似するものであるが、病変の強い錐体神経細胞層でも少数ながら神経細胞の残存が認められることや、astrocyte の反応性増殖が非常に強いなどの点で、低酸素性脳症とは組織学的に異なっている。リンパ球の浸潤が殆ど認められず、また神経細胞は高度に脱落して、変性過程が進行中であることを思わせる像が殆ど見られなかったことから、剖検時に見られた病変は既にある程度完成されたものであると考えられ、この点は臨床経過と相応している。免疫組織化学的に脳組織内に HHV6 が証明されなかったことも、おそらく剖検の時点で既に病変が鎮静していたことがその原因と考えられるが、PCR で病変部に有意に HHV6 genome の増加が証明されたことから、本病変が HHV6 により惹起されたことはまず間違いないと考えられる。

橋底部や小脳白質、腰髄前角などに認められた病変も、直接的な証拠はないものの、基本的に海馬や大脳新皮質に見られた病変と同性質であり、HHV6 により惹起されたものとするのが妥当であろう。