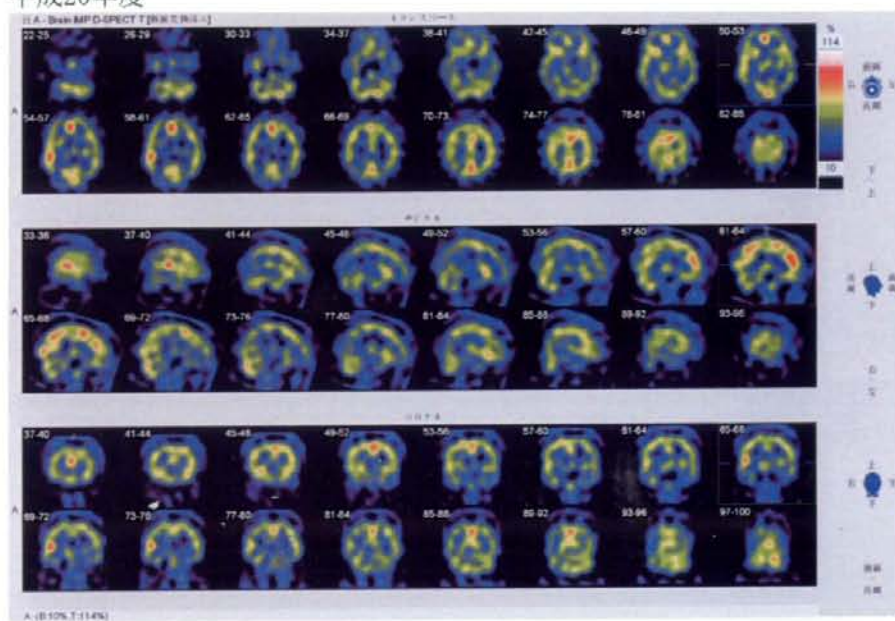
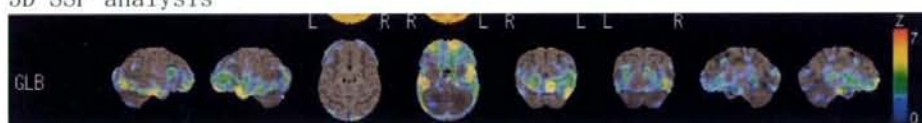


症例1 脳血流シンチグラム

平成20年度

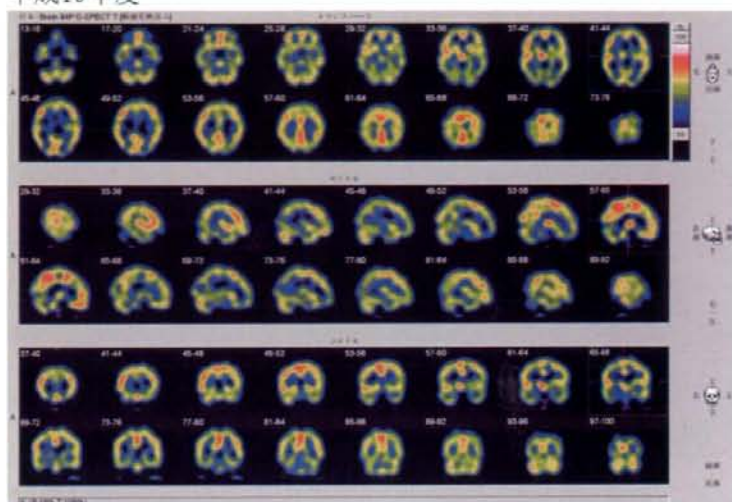


3D-SSP analysis

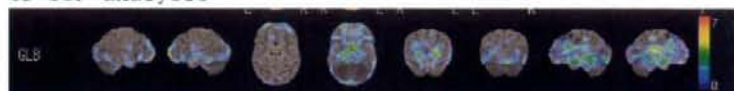


症例2 脳血流シンチグラム

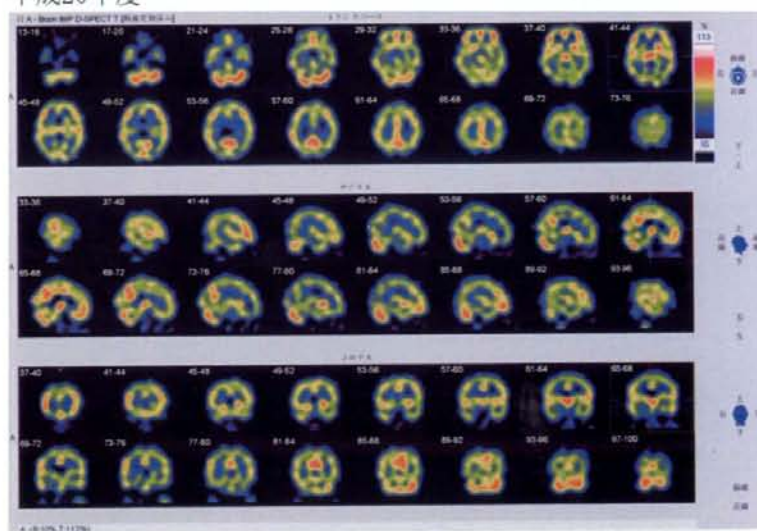
平成19年度



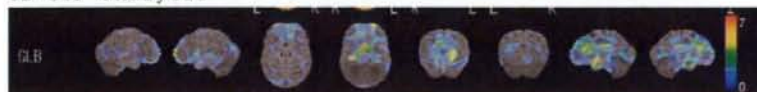
3D-SSP analysis



平成20年度

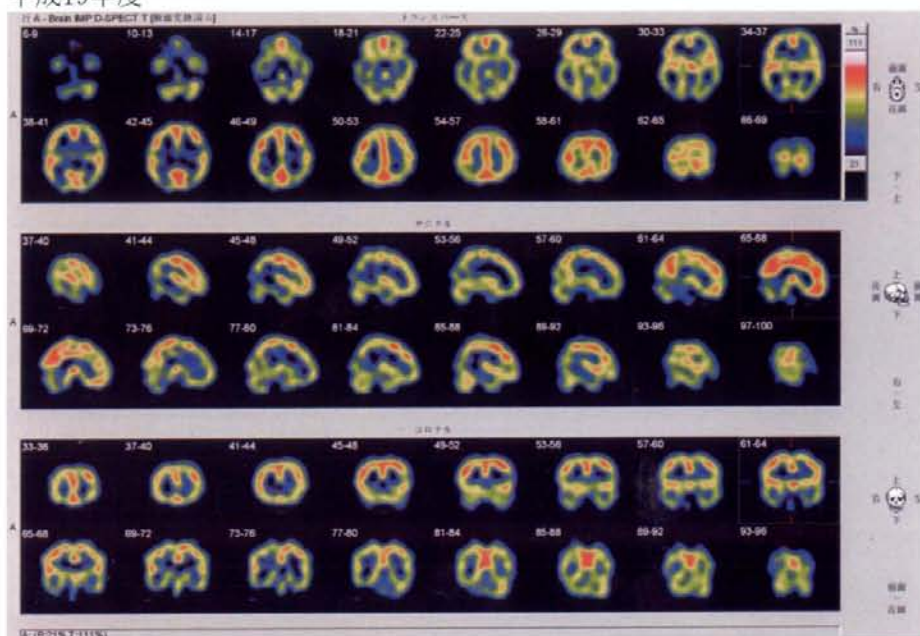


3D-SSP analysis

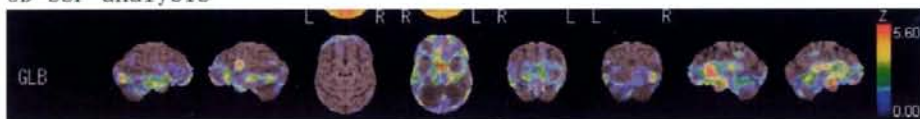


症例3 脳血流シンチグラム

平成19年度

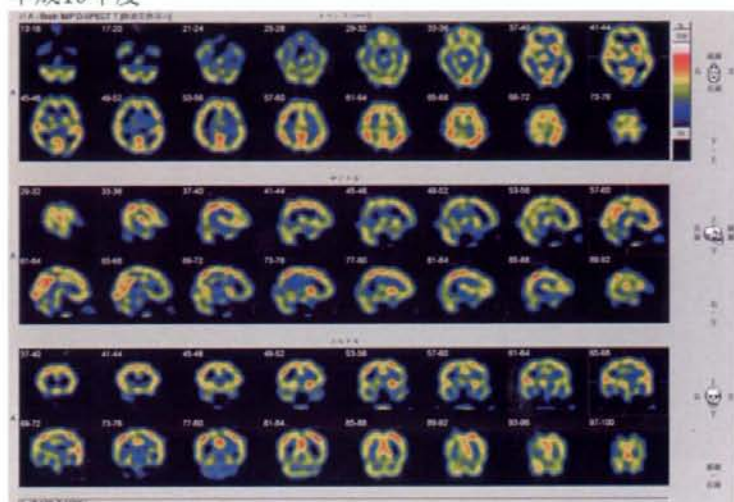


3D-SSP analysis

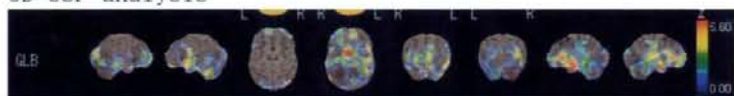


症例4 脳血流シンチグラム

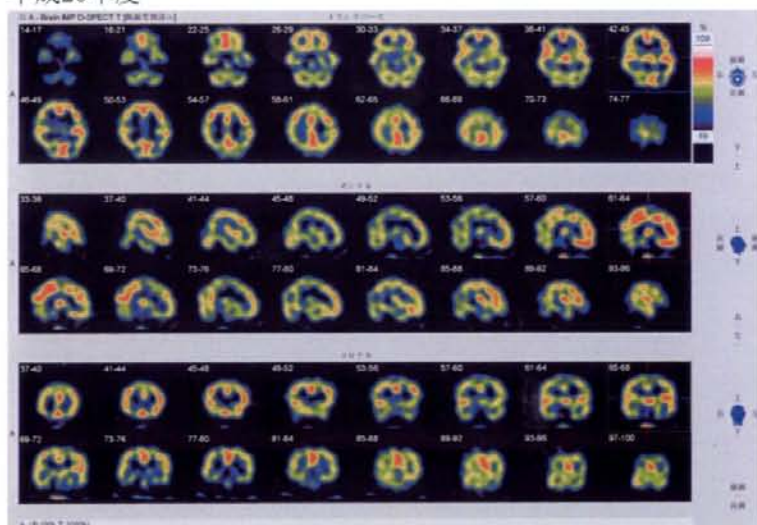
平成19年度



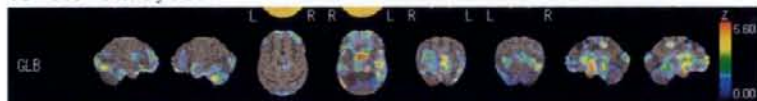
3D-SSP analysis



平成20年度



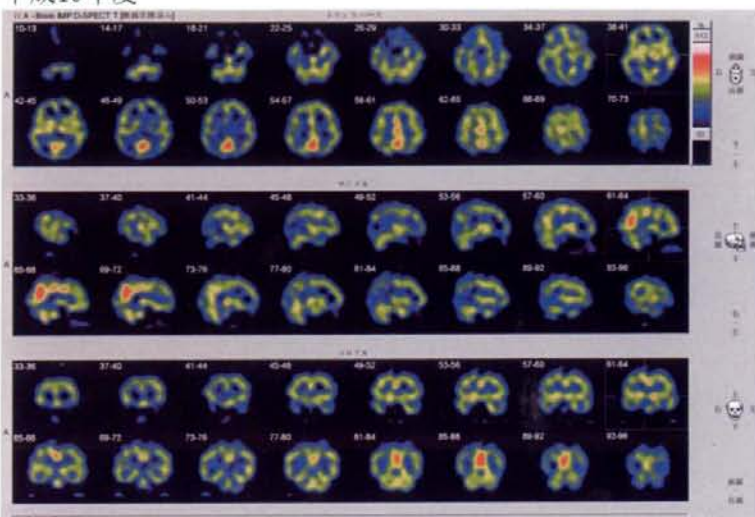
3D-SSP analysis



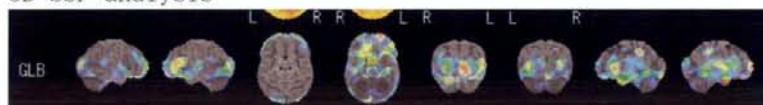


症例5脳血流シンチグラム

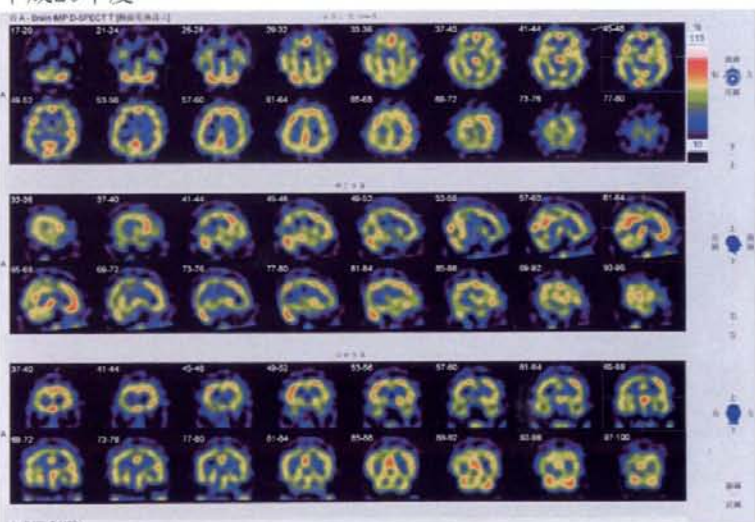
平成19年度



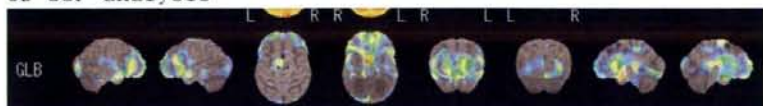
3D-SSP analysis



平成20年度



3D-SSP analysis



## 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に関連した脳症疾患の中には、長期生存例においても高度な後遺症を残す症例が見られる。特に、進行性多巣性白質脳症（以下、PML）は、JCウイルスによる脱髄性中枢神経疾患で、CD4値が $50/\text{mm}^3$ 未満の高度免疫不全状態で発症するが、治療薬は無く抗HIV療法により病状の進行を抑えるしかない。しかし、たとえ病状の進行が抑えられても何らかの後遺症を認める例が多く、日常生活において自立困難な状態が続くが、慢性期になってもHIV感染症を合併していることで、長期療養先もほとんどないのが現状である。そこで、当院で経験した脳症2症例の経過について検討し、早期診断と治療につながる検査項目や診断方法などを検索する。

### 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  
レジデント 坂東 裕基

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 臨床検査科  
臨床検査診断部部长 真能 正幸

### A. 目的

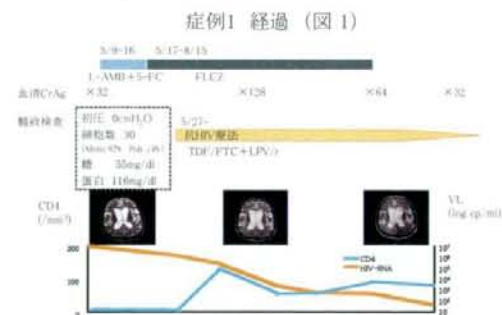
抗HIV療法によりHIV感染症の生命予後は改善した。一方でHIV感染症に関連した脳症の疾患の中には、長期生存例においても高度な後遺症を残す症例が見られる。特にPMLに関しては何らかの後遺症を認めている例が多い。そこで今回、当院で経験した最近の脳症の2症例を報告する。

### B. 方法

当院へ入院した脳症2例の経過について検討した。

### C. 結果

①症例1は40歳代男性。X年より落ち着きがなく、うつ病の診断にて加療されていた。約2年後の1月頃より歩行困難となり、徐々に活動性は低下していき、無言無動状態となった。今回、パートナーがHIV抗体陽性であったことから、HIV抗体検査を行ったところ陽性と判明し、5月1日に当院へ転院となった。既往歴や家族歴に特記すべき事項はなかった。経過を図1に示した。



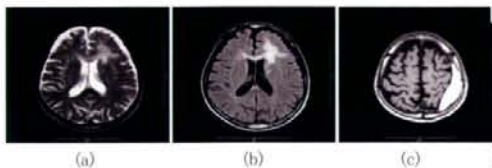
入院時のCD4値は $6/\text{mm}^3$ 、HIV-RNA量は $8200000\text{c}/\text{mL}$ と高度の免疫不全状態であった。意識障害の原因として、全身の日

和見感染症の検索を行った結果、入院時の脳MRIで著明な脳萎縮と両大脳白質、視床、中脳、橋、中小脳脚—小脳にひろがる淡いT2高信号域を認め、HIV脳症が疑われた。また、血清クリプトコッカス抗原値が32倍であったことから、クリプトコッカス髄膜炎も意識障害の原因として疑った。そこで、まず抗真菌剤による治療を開始したが、意識状態は改善しなかった。また、その他の日和見疾患を認めなかったことからHIV脳症と診断し、入院第9病日よりTDF/FTC+LPVrで抗HIV療法を開始した。抗HIV療法導入後、呼名にわずかに反応し視点をあわせるといった変化を認め、HIV-RNA量は検出感度未満、CD4値は $100/\text{mm}^3$ 前後となったが、脳MRI画像では脳萎縮も進行し、意識障害も改善しなかった。その後、髄液クリプトコッカス抗原の陰性が判明し、治療効果も無いため3ヶ月で抗真菌治療も終了した。意識障害は遷延していたが、全身状態は安定していることから、9月に大阪府下のHIV診療拠点病院へ転院となった。

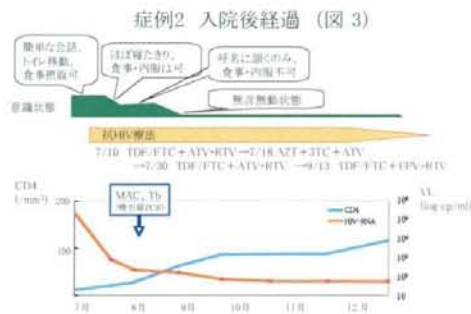
②症例2は70歳代男性。Y年6月下旬に外出先から家に帰れなくなり警察が発見し、7月に近医を受診した。頭部CTで前頭葉の白質病変と頭頂葉に血腫を認め、脳生検の術前検査としてHIV抗体検査施行したところHIV抗体が陽性と判明し、7月8日に当院へ転院となった。家族歴、既往歴で特記事項は無かった。

入院時のCD4値は $12/\text{mm}^3$ 、HIV-RNA量は30900コピー/mlと高度の免疫不全状態であった。頭部MRIと経過を図2と図3に示す。

症例2 入院時頭部MRI (図2)



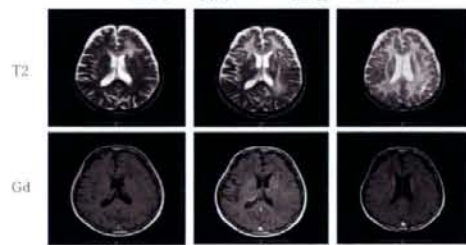
両前頭葉白質にT2強調画像(a)FLAIR像(b)で高信号域を認める。病変は左側で大きく、造影増強効果を認めなかった。T1強調画像(c)で、左視床下血腫の所見を認める。



入院時の頭部MRI所見ではPMLが最も疑われ、その他には明らかな日和見感染症を認めないため、第3病日からTDF/FTC+ATV+RTVで抗HIV療法を開始した。しかし、意識障害は進行し、入院時に可能であった簡単な会話や食事摂取も、1ヶ月後には意思疎通も不可能な状態となり、2ヶ月後には、呼名にも全く応じることができず無言無動状態となった。その後、髄液検査からJCV-DNAを検出し、PMLと診断した。

経過中、喀痰からMycobacterium avium complexと結核菌を検出し、治療を行った。なお、硬膜下血腫の増大は認めなかった。入院中の頭部MRIの経過を図4に示す。

症例2 頭部MRIの経過 (図4)



入院時(a)、3ヶ月後(b)、5ヶ月後(c)の頭部MRI画像の経過。T2高信号域は増大し、いずれの時期においても造影増強効果は認めなかった。

本例は、PMLを疑い、早期にHAARTを導入し、約3ヶ月でHIV-RNA量は検出感度未満となり、CD4値も $100/\text{mm}^3$ を超えたが、画像上も病変は拡大し、進行を抑えることは出来なかった。



#### D. 考察

現在、HIV脳症やPMLは抗HIV療法が唯一の治療とされている。しかし症例1は、髄液のJCVも陰性で、脳MRI所見からHIV脳症と診断し、抗HIV療法を開始したが病状は改善しなかった。

症例2はPMLの症例であった。PMLでは、抗HIV療法導入後も生命・機能的予後が不良であり後遺症を残す症例が多く見られる。本例も意思疎通、経口摂取とも不可となり後遺症は重度であった。

当院のPML症例 (表1)

順位	性別	CD4	VL	転帰	JCV	
1.	19	M	10	3.3	部分介助(意思疎通可, 経口摂取可)→その後死亡	-
2.	30	M	40	4.7	全介助(経口摂取可)→進行性意識障害→進行	-
3.	30	M	32	5.2	PMLにて死亡	-
4.	30	M	6	3.8	全介助(経口摂取可)	-
5.	50	F	12	4.3	全介助(意思疎通, 経口摂取不可)	-
6.	30	M	21	3.9	部分介助(経口摂取, 立位可)	-
7.	30	M	72	4.5	全介助(意思疎通, 経口摂取不可)	-
8.	19	M	7	5.2	ニューモシストシスにて死亡	-
9.	30	M	29	4.1	手術後遺症, 構語障害のみ	-
10.	70	M	12	4.3	全介助(意思疎通, 経口摂取不可) (症例2)	-
平均	38.3		24.1	4.4		

これまで、当院に入院したPML症例は10例であるが、3例が死亡、残り7例の全てで何らかの後遺症を認めていた(表1)。この7例のうち、在宅療養ができていたのは3例のみで、残り4例については療養先がなく、HIV感染症を合併しているという理由から、HIV診療拠点病院への転院を余儀なくされている。また、当院のPML症例の平均年齢は38.3才と若年層であり、在宅療養の症例でも、家族への介護負担が心身ともに重くなっている。

脳症の後遺症には軽度なものから重症なものまでであるが、早期に治療を開始できれば、機能的予後を改善できる可能性があると考えられる。今後、脳症を疑う症例に対して、頭部MRI、脳血流シンチ、血液・髄液の各種ウイルス検査(HIV, JCV, CMV,

HSV, VZV, EBV, HHV-8など)を積極的に実施し、早期診断と治療につなげていくことが必要であると考えられる。

#### E. 結論

HIV/AIDS患者の脳病変は、患者の予後を大きく左右する。今後、早期診断と治療へつながるような検査項目や診断方法などを検索していくことが重要であると考えられる。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

学会発表

- 1) 笹川淳, 酒井美緒, 牧江俊雄, 山本善彦, 上平朝子, 白阪琢磨 : 当院で経験した進行性多巣性白質脳症(PML)についての検討. 第19回日本エイズ学会学術集会・総会, 熊本, 2005年12月
- 2) 上平朝子: 中枢神経病変のある症例の診断の進め方 第22回日本エイズ学会学術集会・総会 シンポジウム3 HAARTとNeuro AIDS 大阪, 2008年11月

#### 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感染症に合併した脳原発リンパ腫5症例についての検討

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感染症に合併した脳原発リンパ腫（以下PCNSL）について検討した。1996年から2007年12月の間に脳原発リンパ腫と診断したHIV感染症例を5例経験し、初発症状は意識障害2例、片麻痺1例、無症状2例であった。無症状の2例は抗HIV薬導入前のスクリーニングで施行された頭部MRIで異常を指摘され、診断に至った。発症時の平均CD4は $68/\mu\text{l}$  ( $2-282/\mu\text{l}$ )、HIVウイルス量は509500コピー/ml (68000-1300000コピー/ml)と高度の免疫不全が推定された。治療は3例にHAARTを施行し、そのうち2例に放射線照射を併用した。死亡は3例（平均生存期間5ヶ月）、無症状で診断された2例は寛解し、2009年1月現在も存命中である。HIV感染症におけるPCNSLは早期からHAARTおよび放射線照射を併用することが有用である可能性がある。

### 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

HIV/AIDS 診療において、HAART 普及により多くの中樞神経合併症の発症頻度は減少していることが明らかとなっている。一方で国内の HIV 感染者数は急激に増加しており、また AIDS 発症にてようやく医療機関を受診することが多い。PCNSL も他の NeuroAIDS と同様に HAART によって発症頻度が抑制されると指摘されているが、その絶対数は増加している可能性がある。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 PCNSL 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、PCNSL 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、脳生検などの評価を行い、臨床経過を記録した。死亡症例については剖検を施行した。

### 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、PCNSLは5例(AIDSの2.3%)に認めた。患者背景については表1に示した通り、男性4例、女性1例であり、平均年齢は37.8歳(25-52歳)であった。HIVの感染経路は同性間性行為4例、異性間性行為1例であった。発症時の平均CD4は $68/\mu\text{l}$  ( $2-282/\mu\text{l}$ )、HIVウイルス量は509500コピー/ml (68000-1300000コピー/ml)と高度の免疫不全が推定された。初発症状は意識障害2例、片麻痺1例、無症状2例で(表2)、ニューモシスチス肺炎、非定型抗酸菌血症などPCNSL以外の日和見感染症を3例に認めた。頭部MRIでの病変部位は表2のとおり様々であり、5例中4例に増強効果を認めた。治療および転帰については表3に示すが、3例にHAARTを施行し、そのうち2例に放射線照射を併用した。トキシプラズマ脳炎に対する経験的治療は症例3を除いた4例に施行した。死亡は3例(平均生存期間5ヶ月)で、無症状で診断された2例は寛解し、2009年1月現在もPCNSLの再発なく存命中である。死亡症例は全例に病理解剖を行い、3例ともPCNSLと病理診断された。以下、症例を提示する。

### 症例1 52歳男性

33歳から49歳までアメリカに在住していた。40歳時にHIV抗体陽性と判明した。49歳時に日本に帰国し、その後躁病にて某精神病院に入院した。退院後は夜間学校に通学しながら当院内科外来に通院し、HIV感染症に対してAZT, ddI, ddCが順次投与されていた。入院1ヶ月前より突然通学および通院が中断した。通学中断を心配した夜間高校職員が自室を訪問し、倒れているのを発見し当院へ搬送された。入院時、意識はJCS-20、項部硬直あり、表在リンパ節触知せず、肝脾腫なし。右下肢の単麻痺を認めた。血液検査ではCD4 28/ $\mu$ l, トキソプラズマ抗体は陰性であった。入院当初は、高度脱水症、栄養障害の診断にて補液を施行された。全身状態が改善した後も皮質下痲呆、右下肢単麻痺を認めたため精査をすすめた。髄液検査では初圧140mmH<sub>2</sub>O, 細胞数10/3, 蛋白256mg/dl, 糖33mg/dl, 細胞診は陰性であった。頭部MRIにて左傍側脳室に周囲に浮腫を伴いリング状に増強効果を認める腫瘍(図1)を認め、タリウム腫瘍シンチでは同部位に集積を認めた。以上からは、トキソプラズマ脳炎もしくはPCNSLが疑われ、トキソプラズマ脳炎の治療(サルファジアジン, ピリメサミン投与)が行われたが神経症状は進行し、入院1ヶ月半後には経口摂取不可能、入院2ヶ月後には発語が消失し、失外套状態となった。脳生検が予定されたが、入院78病日に死亡。剖検にて脳原発リンパ腫(Diffuse large Bcell lymphoma, EBER-1陽性)と診断された。

### 症例2 25歳タイ人女性

Commercial sex workerを経て日本人男性と結婚後、主婦をしていた。1995年、分娩時にHIV抗体陽性と判明した。2001年4月に播種性帯状疱疹ウイルス感染症に罹患し、HAARTを開始した。2001年6月には非定型抗酸菌敗血症にて入院した。2002年8月、左不全片麻痺が出現した。CD4 6/ $\mu$ l, HIV v.1.1000copies/ml, 髄液EBV-PCR陰性、髄液細胞診にて異型細胞を認めた。頭部MRIにて右被殻にリン

グ状増強効果を伴った腫瘍(図2)を認め、タリウムシンチにて同部位への集積を認めた。脳生検を施行し、PCNSL(Diffuse large Bcell lymphoma)と診断した。脳生検術後に頭蓋内出血を生じ、一時集中治療室管理となった。術後はHAART施行が困難となり、肺炎にて死亡した。PCNSLとしての経過は5ヶ月であった。剖検ではPCNSLは出血と壊死が強く、死因は肺アスペルギルス症と診断された。

### 症例3 33歳男性

職業は会社員。当院入院3ヶ月前、職場の健康診断にて体重減少を指摘されたため近医を受診。そこで施行された内視鏡検査で食道カンジダ症と診断された。当院入院1ヶ月前に某大学病院を紹介受診し、HIV抗体陽性と判明したため当院内科外来を紹介受診した。当院受診時、食道カンジダ症は治癒しており、外来にてHAART導入のためのスクリーニングを施行したところ、頭部MRIにて異常を指摘され入院となった。入院時、一般理学的所見、神経学的所見とも異常なし、CD4 28/ $\mu$ l, HIV v.1. 570000/ml, RPR 32倍, TPHA 320倍, トキソプラズマ抗体は陰性であった。髄液検査では細胞数17/ $\mu$ l, 蛋白67mg/dl, EBV-PCR陽性、細胞診では大型の核を有する異型細胞を認めた。頭部MRIでは左前頭葉白質にT2強調画像, FLAIR画像で高信号の病変を認めたが、増強効果はなかった。脳原発リンパ腫の可能性が極めて高いと判断し、脳外科に脳生検を相談したが、後遺症のリスクを考え断念した。HAART(d4T, 3TC, LPV/r)と放射線療法(計50Gy)を行い、無症状で経過し、画像上も病変の縮小を認めた。29ヶ月経過した現在もリンパ腫寛解を維持している。

### 症例4 39歳男性

土木作業員。1年前に伝染性単核球症に罹患した。当院入院2ヶ月前に咽頭部痛にて近医を受診し口腔内カンジダ症と診断された。自ら保健所にてHIV抗体検査を受け陽性と判明し、その翌日に当院感染症科を受診した。外来にてHAART導入



の準備を進めたところ、スクリーニング目的の頭部 MRI で異常を認め入院となった。身体所見では口腔内白斑を認め、神経学的所見では異常なし。CD4 22/ $\mu$ l, HIV v.l. 130000copies/ml, トキソプラズマ抗体は陰性であった。髄液検査では細胞数 10/ $\mu$ l, 蛋白 46mg/dl, 糖 45mg/dl, EBV-PCR 陽性, 細胞診では異型細胞を疑った。頭部 MRI では右側頭葉に増強効果のある腫瘤を認め、タリウムシンチでは同部位への集積を認めた。第 5 病日より HAART (d4T, 3TC, LPV/r) を導入した。第 13 病日開頭下脳生検を施行し PCNSL (Diffuse large B-cell lymphoma) と診断した。第 21 病日 全脳照射 (40Gy), MTX 髄注を施行した。21ヶ月経過後もリンパ腫寛解を維持している。

#### 症例 5 40 歳男性

高校卒業後よりフリーター。当院入院 1ヶ月前に「熱射病」にて他院に 1 日間入院した。退院後、全身脱力、無気力、食思不良が続いた。当院入院 1 週間前に同居人が救急要請し前医に入院し、脱水症と診断され補液を施行された。入院中の言動が不審であったことから HIV 抗体を測定され陽性と判明、当院に転院となった。転院時、体温 38.1°C, 意識 JCS-3, 寡動、動作緩慢、項部硬直およびケルニッヒ徴候陽性、明らかな四肢麻痺なし、病的反射陰性、尿便失禁であった。CD4 282/ $\mu$ l, HIV v.l. 68000/ml, トキソプラズマ抗体陰性, 髄液検査では初圧 120mmH<sub>2</sub>O, 細胞数 8/ $\mu$ l, 蛋白 82mg/dl, EBV, Tbc, CMV, HSV, VZV の各種 PCR は陰性, 細胞診でも異型細胞は認めなかった。頭部 MRI では脳梁全体が T2 強調画像および拡散強調画像で高信号, T1 強調画像での増強効果を認めた (図 5)。タリウムシンチでは異常集積は明らかでなかった。鑑別診断として結核やサイトメガロウイルス, 単純ヘルペス, クリプトコッカス等の感染症, 多発性硬化症等の炎症性脱髄性疾患, 腫瘍等を考えたが診断に苦慮した。CD4 は良好で AIDS 未発症であったが, 免疫不全に伴った日和見感染症によ

る病態と推定し, HAART を導入した。また, 各種抗菌剤, 抗真菌剤, 抗ウイルス薬, ステロイドの投与を行ったところ, 一時的に意識障害は改善し, 画像上も脳梁の異常信号が消失した。しかし, ステロイドの減量に伴い, 再度意識障害が出現し寝たきりとなった。CD4 も 500 コピー/ml を超えており, パートナーの同意を得て HAART を一時中止としたところ, 画像上急激に病変が出現かつ拡大し, 脳原発リンパ腫を強く疑った。放射線科に放射線照射につき相談したが, PS 4 であることから適応外とされた。入院第 167 病日に死亡。剖検にて脳原発リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma) と診断された。

#### D. 考察

これまで HIV 関連脳原発リンパ腫は予後不良とされてきたが, 近年になり HAART 導入で長期生存が可能であると報告されている。今回報告した症例でも, 無症状で診断し HAART を導入した 2 症例は長期の寛解を維持している。このことから, PCNSL における早期診断と治療開始の重要性が伺えた。

その一方で, 今回の死亡例はいずれも診断に難渋した症例であった。意識障害のみを呈した場合には精神疾患や脱水症と診断され, NeuroAIDS を疑われにくい。また, PCNSL を疑っても髄液 EBV-PCR が陰性であると診断に難渋した。今回髄液 EBV-PCR が陰性であった 2 症例について, 1 例は脳生検を施行したが頭蓋内出血を生じ, 1 例は生検を逡巡したため診断が遅れ, いずれも不幸な転帰を辿ることとなった。HIV に関連した PCNSL の場合, CD4 200/ $\mu$ l 以下, 頭部 MRI, タリウムシンチグラフィ, 髄液 EBV-PCR, 髄液細胞診等の結果から臨床診断を下すが, 今回の症例 5 のように診断困難な症例も認められる。このような例では脳神経外科の協力を得て生検を施行し, 病理診断を下すことが必要と考えられる。しかし, 脳生検においては, 症例 2 のように頭蓋内出血を合併することがあり, より低侵襲で感度及び特異度に優れた診断方法の必要が望まれる。



## E. 結論

HIV 関連脳原発リンパ腫の 5 例を報告した。4 例は脳生検もしくは剖検にて診断し、1 例は細胞診および髄液 EBV-PCR にて診断した。5 例中 3 例は死亡し、2 例は長期寛解維持を果たしている。より低侵襲で感度および特異度に優れた診断方法が望まれた。早期発見し HAART および全脳照射を行うことで長期無病生存が期待できると考える。

## 参考文献

- 1) Sacktor N, et al: HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology* 2001;56: 257-260
- 2) Yoritaka A, et al: Prevalence of Neurological Complications in Japanese Patients with AIDS after the Introduction of HAART. *臨床神経* 2007 ;47: 491-496
- 3) Goldstein JD, et al: Primary central nervous system lymphoma in acquired immune deficiency syndrome. A clinical and pathologic study with results of treatment with radiation. *Cancer*. 1991 ;67:2756-65.
- 4) Corn BW, et al: Performance status and age as independent predictors of survival among AIDS patients with primary CNS lymphoma: a multivariate analysis of a multi-institutional experience. *Cancer J Sci Am*. 1997;3:52-6.
- 5) Cinque P, et al: Epstein-Barr virus DNA in cerebrospinal fluid from

patients with AIDS-related primary lymphoma of the central nervous system. *Lancet*. 1993 ;342:398-401.

- 6) Ivers LC, et al: Predictive value of polymerase chain reaction of cerebrospinal fluid for detection of Epstein-Barr virus to establish the diagnosis of HIV-related primary central nervous system lymphoma. *Clin Infect Dis*. 2004 ;38:1629-32.
- 7) Hoffmann C, et al: Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS*. 2001;15:2119-27.

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 論文発表

- 1) 橋本里奈, 向井栄一郎, 横幕能行, 間宮均人, 濱口元洋. HIV 脳症 5 例の臨床的特長と経過. *臨床神経*. 48: 173-178, 2008.

### 口頭発表

- 1) 橋本里奈. HAART と神経日和見感染症. 日本エイズ学会, 2008 年, 大阪.

## 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

表1 PCNSL 5症例の背景

症例	年齢性別	感染経路	発症時CD4 (/ $\mu$ l)	HIV v. l. (copies/ml)	合併症
1	52歳男性	同性間性行為	2		CMV
2	25歳女性	異性間性行為	6	100000	MAC, VZV
3	33歳男性	同性間性行為	28	570000	食道カンジダ
4	39歳男性	同性間性行為	22	1300000	
5	40歳男性	同性間性行為	282	68000	

表2 症状と検査所見

症例	初発症状	病変部位	Gd 増強効果	タリウムシンチ	髄液 EBV-PCR	脳生検
1	意識障害	左傍側脳室	あり	集積あり		
2	左片麻痺	右被殻	あり	集積あり	陰性	施行
3	無症状	左前頭葉	なし	集積なし	陽性	
4	無症状	右側頭葉	あり	集積あり	陽性	施行
5	意識障害, 発熱	脳梁	あり	集積なし	陰性	

表3 治療と転帰

症例	HAART	その他の治療	経過	転帰
1	AZT→ddI→d4T		4ヶ月	死亡
2	AZT, 3TC→→ AZT, 3TC, LPV/r, TDF		6ヶ月	死亡
3	d4T, 3TC, LPV/r	全脳照射	29ヶ月	社会復帰
4	d4T, 3TC, LPV/r	全脳照射	21ヶ月以上	社会復帰
5	AZT, 3TC, LPV/r	ステロイド, 抗結核薬など	7ヶ月	死亡

図1. 症例1 頭部MRI. 左, T2強調画像. 左傍側脳室に内部不均一で浮腫を伴う高信号の病変を認める. 右のT1強調画像ガドリニウム増強ではリング状に病変が増強された.

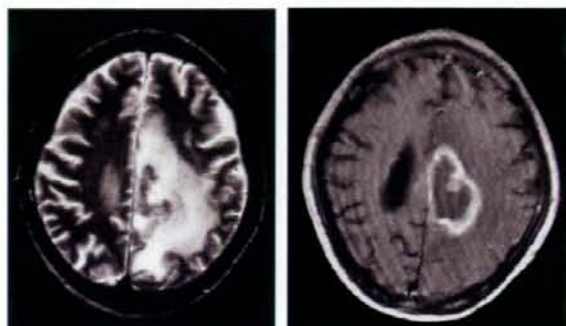


図2. 症例2 頭部MRI. 左, T2強調画像. 右被殻に内部不均一で高信号の病変を認める. 右のT1強調画像ガドリニウム増強ではリング状および病変の中心部に増強効果を認めた.

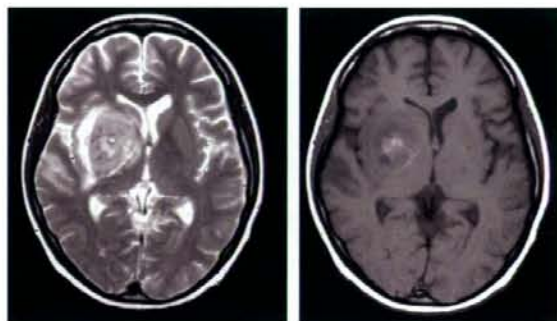


図3. 症例3 頭部MRI FLAIR画像. 左前頭葉白質に比較的均一な高信号領域を認めた.

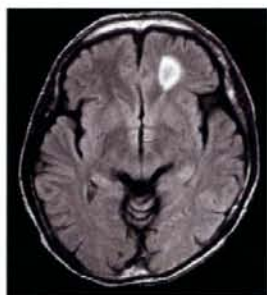


図4. 症例4 頭部MRI T1強調画像ガドリニウム増強. 右側頭葉に増強効果を伴った腫瘤を認めた.

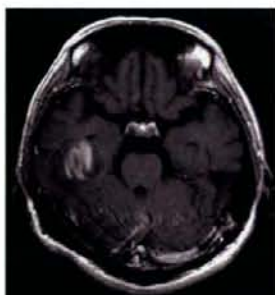
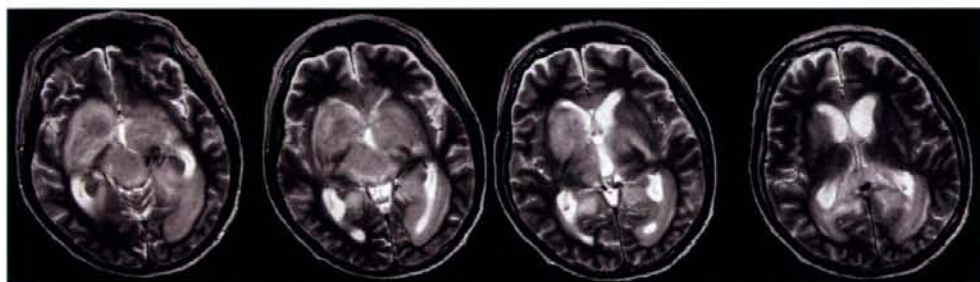
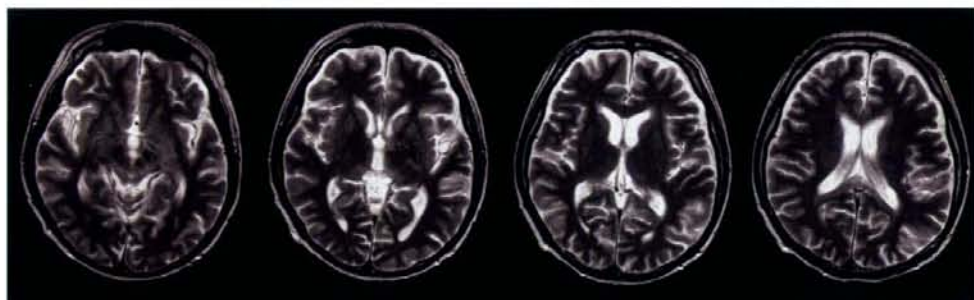
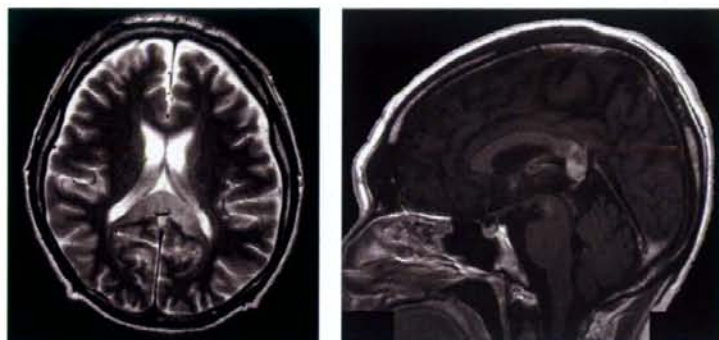




図5. 症例5 頭部MRI. 上段左 T2強調画像では脳梁膨大部に高信号を認めた. 上段右 T1強調画像ガドリニウム増強では, 脳梁全体および中脳の一部にも増強効果を認めた. 中段 HAAART中断1ヶ月前のT2強調画像では中脳水道周囲および脳梁膨大部に淡い高信号を認めるのみであった. 下段 HAAART中断1ヶ月後のT2強調画像では脳幹, 両側の基底核, 視床, 側脳室後角周囲に高信号領域が出現した.



## AIDS合併クリプトコッカス髄膜炎の発症病態及び治療法の開発に関する研究

研究協力者 伊藤俊広 国立病院機構仙台医療センター内科 医長

研究要旨：クリプトコッカス髄膜炎（CM）で発症した39歳MSMのAIDS症例：平成11年発症。CMの初期寛解導入に成功後、維持療法及びHAARTが継続された。平成17年に免疫能の再構築（CD4細胞数：700/ $\mu$ l）を確認しCM治療中止。平成19年7月神経症状出現。種々の検査で髄液クリプトコッカス抗原のみ疑陽性。CMの治療には反応するが、維持療法中に再燃を繰り返すためイトラコナゾール（ITCZ）の併用を試みた。有効性を認め外来治療への移行に成功した。CMに対するITCZ療法はエビデンスに乏しいが、治療困難例への試用が勧められる。一般的にCMの治療中断は不可能と考えられるが、今後維持療法時の薬剤投与法のガイドラインや治療中止指針の開発が望まれる。

### 研究協力者

国立病院機構仙台医療センター  
神経内科

医師	突田健一
医師	成川孝一
医長	鈴木靖士

一般的症例報告に相当するもので、匿名化により症例の同定は不可能であり、confidentialityが保たれている。

### A. 研究目的

HIV感染症に関連した神経系疾患（neuroAIDS）は種々のものが知られている。HIV自体が引き起こす脳症から免疫不全に起因した合併症（感染症、新生物、薬物・・・）が原因であるが、確定診断は必ずしも容易でなく、治療法についても確立されていないものもある。CMは良く知られたAIDS合併症であるが、neuroAIDSの観点からは病態について不明点があり、治療についても維持療法の方法や治療の判定基準に定まったものはない。今年度症例を通してそれを明らかにするべく研究を行なった。

### B. 研究方法

症例報告をおこない、臨床上的の問題点を提示、他の研究者との討論と治療を模索し、長期経過を観察する。  
（倫理面への配慮）

### C. 研究結果

【【症例】39歳，MSM。【既往歴】梅毒（+）。帯状疱疹（+）。H14年脳梗塞（顔面を含む右片麻痺）。【家族歴】特記すべきことなし。【現病歴】H11年10月、クリプトコッカス髄膜炎（CM）、AIDS発症。（CD4：39/ $\mu$ l，VL：5.5 x 10<sup>4</sup> copies/ml）。同年11月よりHAART開始。H17年3月、当科紹介初診。以後CMの治療は中止（CD4 > 700/ $\mu$ l，VL < 50 copies/ml）。経過は順調であったが、H19年7月より食欲不振、嘔気、下痢、8月から歩行時のふらつきが出現した。MRIにて水頭症の所見があり8月16日に神経内科に緊急入院した。髄液細胞数641/3（単核球優位）。諸検査はすべて陰性。唯一、髄液cryptococcus neoformans抗原：±。経過：病歴よりCMを第一に考えF-FLCZ/L-AMBの適宜交代療法施行し細胞数の低下と臨床症状の改善をみた。維持療法をFLCZ経口として11月11日退院。しかし、11月20日嘔気のない突然の嘔吐と微熱があり、翌日髄液細胞数293/3、蛋

白250 mg/dlよりCMの再燃と診断し再入院。L-AMB+5-FC投与後1週間で細胞数114/3, 蛋白226 mg/dlに改善しており本治療とF-FLCZとの交代療法を継続した。しかしながら維持療法への移行により再燃し, 入院治療を余儀なくされるためエビデンスは乏しいながら有効性が期待できるイトリコナゾール (ITCZ) の併用を試みた。一ヶ月に一回のL-AMBの点滴とFLCZ及びITCZの経口投与により外来治療への移行に成功した。

#### D. 考察

免疫能の再構築が起こりCM寛解後, 少なくとも6年間CMに対する維持療法を行っていたことになるが, 中止後2年で再燃した症例である。再燃後は再寛解導入に成功するものの維持療法中に再燃するため治療中断は不可能であり, 外来治療への移行も困難であった。治療可能性を模索しITCZの試用にて外来治療に成功した。CMの治療困難例には試みる価値のある方法と考えられた。起因微生物を証明できていないためCMの診断確定はできないが, 他の微生物も証明されず, 治療の反応性も含む臨床経過からCMの可能性が高い。今後の治療について抗真菌剤による維持療法及び治療中止のめやすなどが問題点として提示される。現在のところCM治療中止のガイドラインは存在せず終生維持療法をつづけていかなければならない可能性が高い。

NeuroAIDSとして知られるトキソプラズマ脳炎については免疫能の再構築 (CD4陽性細胞の改善) 後は維持療法の中止が可能である。本症例ではCD4陽性細胞数は正常域が維持されているにもかかわらず再燃した。クリプトコッカスの生物学的特性と中枢神経系の免疫機構の相方からの病態解明が必要と思われる。

#### E. 結論

AIDSに合併したCM再燃症例を報告した。CMの治療について, 現在のところ寛解後の維持療法の期間や治療中止についての指針はなく, 今後の課題である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- 1) Seiichiro F., Saeko F., Shiro I., Tsukasa A., Toshihiro I., Shigeru Y., Takao K., Masayasu O., Makiko K., Kenji S., Mami N., Hiroyuki G., Masakazu M., Mikio U., Aki M., Mami H., Yasushi M., Haruyo M., Rumi M., Kiyomi O., Kanako W., Takuma S., Shinichi O., Wataru S. and Tsuguhiro K.: Performance and quality assurance of genotypic drug resistance testing for human immunodeficiency virus type 1 in Japan. *Jpn. J. Infect. Dis.*, 60: 113-117, 2007
- 2) Gatanaga H., Ibe S., Minami R., Itoh T., Hamaguchi M., Shirasaka T., et al.: Drug-resistant HIV-1 prevalence in patients newly diagnosed with HIV/AIDS in Japan. *Antiviral Res.* 75(1):75-82, 2007
- 3) 藤崎誠一郎, 藤崎彩恵子, 伊部史郎, 浅黄司, 伊藤敏広, 吉田繁, 小池隆夫, 大家正泰, 渡邊香奈子, 正兼亜季, 上田幹夫, 湯永博之, 松田昌和, 貞升健志, 長島真美, 岡田清美, 近藤真規子, 秦真美, 溝上泰司, 森治代, 南留美, 白阪琢磨, 岡慎一, 杉浦瓦, 金田次弘: 日本におけるHIV-1 遺伝子型薬剤耐性検査のコントロールサーベイ, 日本エイズ学会誌 9, 136-146, 2007
- 4) 伊藤俊広: NeuroAIDSの発症病態と治療法の開発を目指した長期フォローアップ体制の構築研究: AIDS合併クリプトコッカス髄膜炎の発症病態及び治療法の開発に関する研究. 平成19年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業平成19年度総括・分担研究報告書 (主任研究者: 中川正法) 16-18, 2008, 3月
- 5) 伊藤俊広: 男性同性間の HIV 感染対策とその評価に関する研究: 東北地域における同性間の HIV/STI 感染予



防啓発の普及促進に関する研究.  
平成19年度厚生労働科学研究費補助  
金エイズ対策研究事業 平成19年  
度総括・分担研究報告書(主任研究  
者:市川誠一)33-41, 2008, 3月

- 6) 伊藤俊広:薬剤耐性 HIV の動向把握  
のための調査体制確立及びその対策  
に関する研究:東北ブロックにおけ  
る薬剤耐性 HIV の調査研究. 平成19  
年度厚生労働科学研究費補助金エイ  
ズ対策研究事業 平成19年度総  
括・分担研究報告書(主任研究者:  
杉浦 互)40-42, 2008, 3月
- 7) 伊藤俊広: HIV感染症の医療体制の整  
備に関する研究:東北ブロックのHIV  
医療体制整備. 平成19年度厚生労働  
科学研究費補助金エイズ対策研究事  
業 平成19年度総括・分担研究報告  
書(主任研究者:岡 慎一)26-29,  
2008, 3月

口頭発表  
国内学会

- 1) 平野泰三, 小池 彩, 田島由美, 井根  
省二, 石川 泉, 菅原知広, 太田耕造,  
阿部正理, 伊藤俊広: I T P経過中に  
クリプトコッカス髄膜炎を合併した1  
例
- 2) 第183回日本内科学会東北地方会 青  
森2007年9月1日
- 3) 小住 好子, 佐藤 ともみ, 佐藤 麻  
希, 後藤 達也, 加藤 儀昭, 疋田 美  
鈴, 佐藤 愛子, 伊藤 俊広, 佐藤 功
- 4) 当院における抗HIV療法(HAART)の変  
遷・実態・服薬援助:第46回 日本  
薬学会東北支部大会 仙台 平成1  
9年10月28日
- 5) 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
- 6) 第61会 国立病院総合医学会 名  
古屋平成19年11月17日
- 7) 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

- 8) 杉浦互<sup>1</sup>, 湯永博之<sup>2</sup>, 吉田 繁<sup>3</sup>, 千  
葉仁志<sup>3</sup>, 小池隆夫<sup>3</sup>, 伊藤俊広<sup>4</sup>, 原  
孝<sup>5</sup>, 佐藤武幸<sup>6</sup>, 石ヶ坪良明<sup>7</sup>, 上田  
敦久<sup>7</sup>, 近藤真規子<sup>8</sup>, 今井光信<sup>8</sup>, 貞升  
健志<sup>9</sup>, 長島真美<sup>9</sup>, 福武勝幸<sup>10</sup>, 山元泰  
之<sup>10</sup>, 田中理恵<sup>11</sup>, 加藤信吾<sup>11</sup>, 宮崎菜  
穂子<sup>12</sup>, 岩本愛吉<sup>12</sup>, 藤野真之<sup>1</sup>, 仲宗  
根正<sup>1</sup>, 巽正志<sup>1</sup>, 椎野禎一郎<sup>1</sup>, 岡慎  
一<sup>2</sup>, 林田庸総<sup>2</sup>, 服部純子<sup>13</sup>, 伊部史  
朗<sup>13</sup>, 藤崎誠一郎<sup>13</sup>, 金田次弘<sup>13</sup>, 浜口  
元洋<sup>13</sup>, 上田幹夫<sup>14</sup>, 正兼亜季<sup>14</sup>, 大家  
正義<sup>15</sup>, 下条文武<sup>15</sup>, 田邊嘉也<sup>15</sup>, 渡辺  
香奈子<sup>16</sup>, 白阪琢磨<sup>17</sup>, 桑原健<sup>17</sup>, 森治  
代<sup>18</sup>, 小島洋子<sup>18</sup>, 中桐逸博<sup>19</sup>, 高田 昇  
<sup>20</sup>, 木村昭郎<sup>20</sup>, 南 留美<sup>21</sup>, 山本政弘<sup>21</sup>,  
松下修三<sup>22</sup>, 健山正男<sup>23</sup>, 藤田次郎  
<sup>23</sup>: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
- 9) 杉浦互, 湯永博之, 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, 藤井 毅, 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, 大家正  
義, 田邊嘉也, 渡辺香奈子, 渡邊 大,  
白阪琢磨, 桑原 健, 森 治代, 小島  
洋子, 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. 2003-2007年の新規HIV-1感染  
者における薬剤耐性頻度の動向. 日  
本エイズ学会, 2008年, 大阪
- 10) 伊藤俊広, 佐藤 功, 突田健一, 成川  
孝一, 鈴木靖士. HIV感染症における  
クリプトコッカス髄膜炎再燃例に対  
するイトラコナゾールの使用経験.  
日本エイズ学会, 2008年, 大阪
- 11) 疋田美鈴, 武藤 愛, 佐藤 功, 伊藤  
俊広, 西巻雄司, 鈴木智子, 佐藤愛子,

小倉美緒. 宮城県におけるHIV感染者  
の在宅医療等に向けての基本調査.  
日本エイズ学会, 2008年, 大阪

- 12) 9) 小住好子, 佐藤ともみ, 佐藤麻希,  
後藤達也, 諏江 裕, 伊藤俊広, 佐藤  
功. 当院における抗HIV療法 (ART)  
の薬剤選択の変遷. 日本医療薬学会

年会 2008年

**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 |

## 経過表

