

医学と医療の最前線

HIV感染と神経合併症

中川 正法

日本内科学会雑誌 第97巻 第7号別刷

2008年7月10日

HIV感染と神経合併症

中川 正法

要 旨

HIV感染症は、高活性抗レトロウイルス療法 (HAART) により「死に至る病」から「コントロール可能な慢性疾患」へと変貌した。HAARTによりエイズ脳症を含む神経合併症 (neuroAIDS) の頻度は著明に低下したが、免疫再構築症候群、薬剤耐性例での日和見感染、薬剤関連末梢神経障害、脳血管障害などが増加しており、その病態の解明・治療戦略が今後の重要な課題である。世界的にはHIV感染者数・AIDS患者数ともに頭打ち傾向にある中で、わが国ではHIV感染者・AIDS患者数は年々増加している。神経症状がないHIV感染者でも比較的初期より脳血流が低下しており、今後、神経内科医、感染症科医、臨床心理士、神経病理医などとの学際的な協力のもとHIV感染者を感染早期より長期間フォローアップする体制が必要である。

[日内会誌 97: 1690~1696, 2008]

Key words : neuroAIDS, HAART, 免疫再構築症候群

はじめに

「致死的感染症」と恐れられていたHIV (human immunodeficiency virus) 感染症は、1996年の高活性抗レトロウイルス療法 (highly active antiretroviral therapy: HAART) の登場により「死にいたる不治の病」から「長期間コントロール可能な慢性疾患」へと変貌した。しかし、わが国でのHIV新規感染者の増加傾向と感染者の長期生存を考えるとエイズ脳症を含むHIV感染による神経合併症 (neuroAIDS) の相対的頻度の増加および臨床病態の変化を予測させるものであり、neuroAIDSへの取り組みはエイズ対策の中でも重要な課題であると考えられる (図1)。

1. エイズ感染の現状

世界的にはHIV感染者数・AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) 患者数ともに頭打ち傾向にある中で、わが国におけるHIV感染者数・AIDS患者数は年々増加し (図2)、またその年齢分布も20~30代が7割を切る一方で、40代の比率が高くなってきている。10万人あたりのHIV感染者数・AIDS患者数で見ると関東甲信越ブロックが依然トップであるが、近畿ブロック、東海ブロック、中国・四国ブロックにおける増加が近年目立っている (図3)。

2. HAART前後におけるneuroAIDSの変化

わが国におけるneuroAIDSの全国疫学調査は、HAART前の1994年とHAART後の2003年に行

ながわ まさのり: 京都府立医科大学神経内科

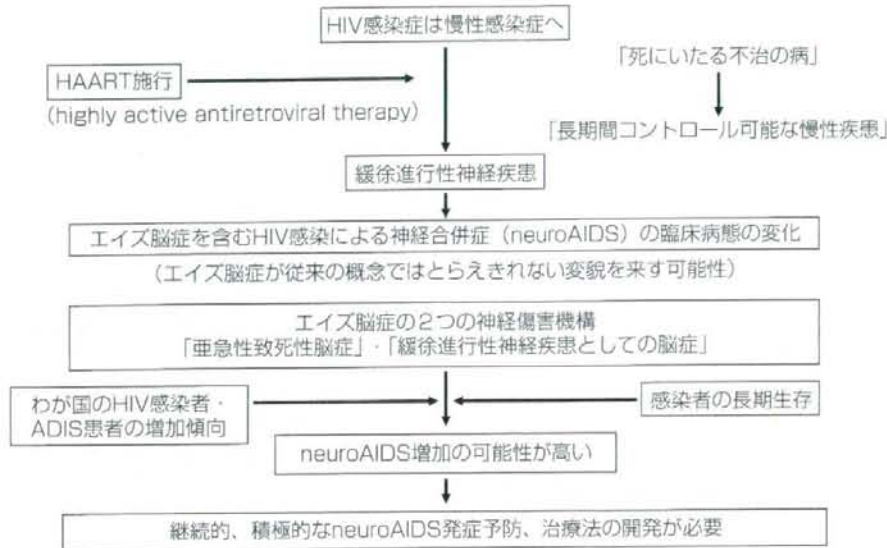


図 1. HAART と neuroAIDS

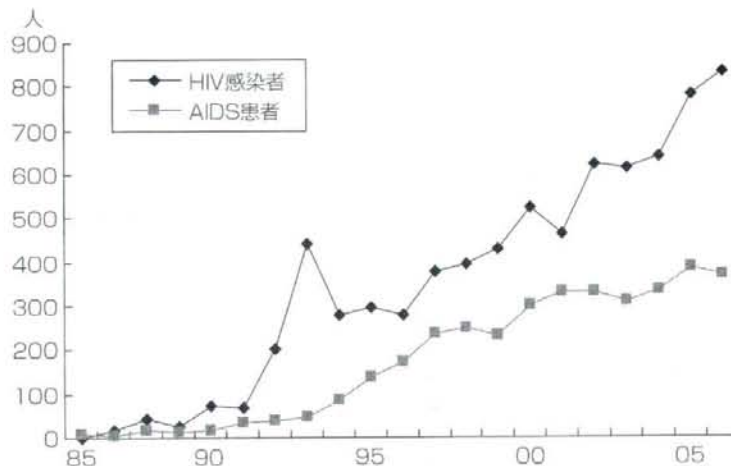


図 2. わが国における HIV 感染者および AIDS 患者数の推移

われ報告されている¹⁾。HAART後は、全神経合併症は1/3に減少し、特にHIV脳症(脊髄症を含む)は1/10以下になっている(図4)。トキソプラズマ脳炎、中枢神経原発リンパ腫も減少傾向であるが、サイトメガロウイルス脳炎、進行性多巣性白質脳症(PML)は増加傾向を示している。東京都立駒込病院脳神経内科での神経症状

を有するHIV感染者延べ345名(HAART無治療294名、治療中51名)の解析では、脳血管障害は、無治療群5.4%、治療群18%であり、特に脳梗塞は無治療者3%、治療者16%とHAART治療群で高率であった(表1)。末梢神経障害・筋障害では、炎症性脱髄性ニューロパチー、感覚優位多発ニューロパチーなどの本来HIV感染に

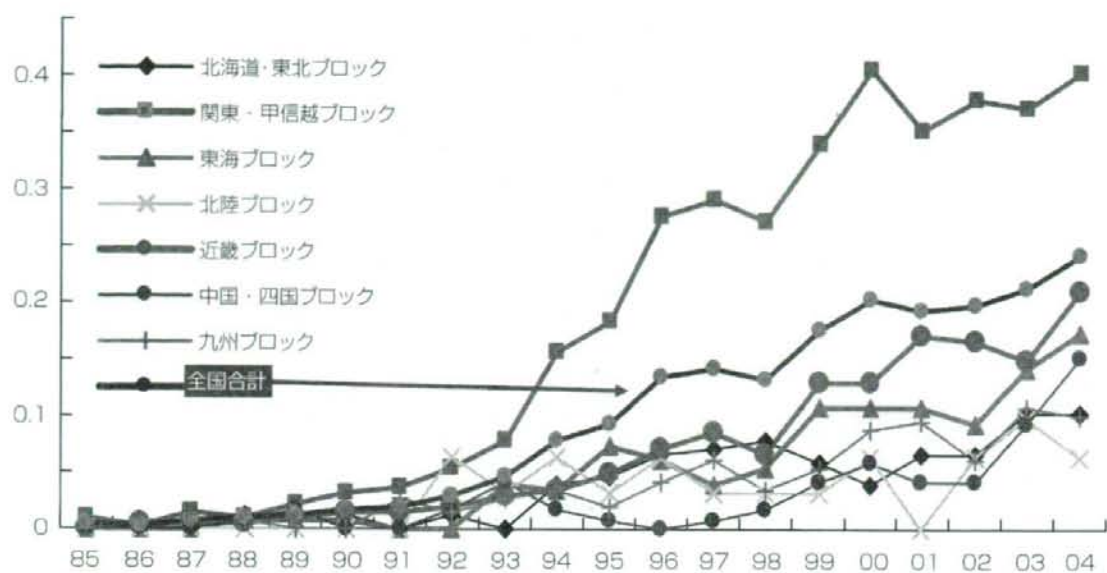


図3. AIDS 感染者数/人口10万人の推移

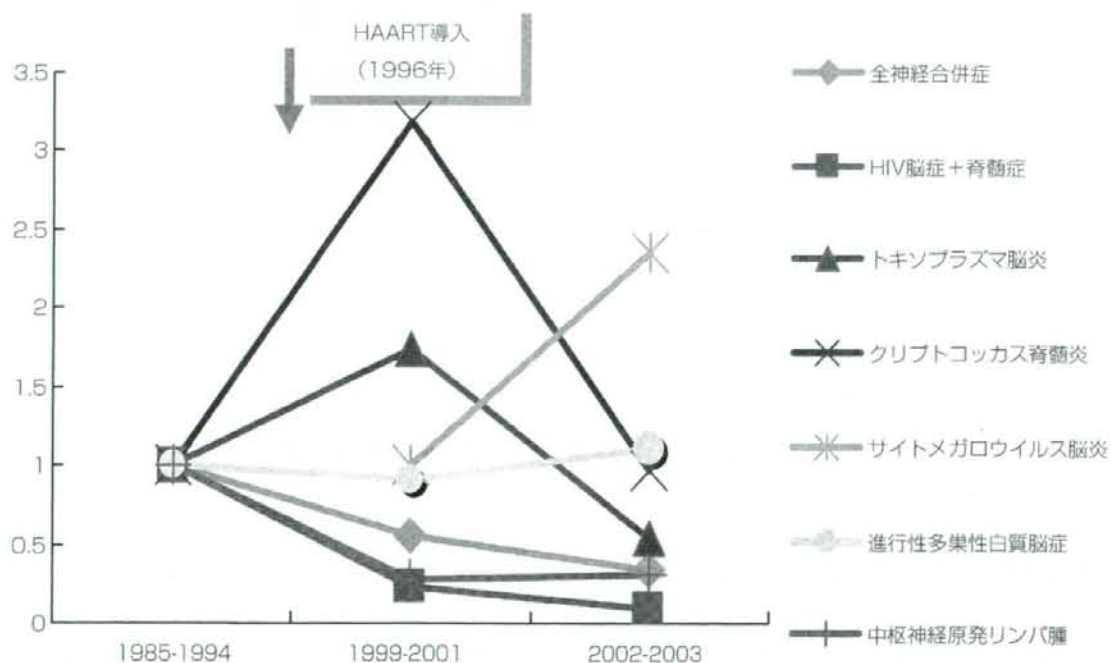


図4. HAART 導入前後での neuroAIDS の変遷 (文献1より引用改変)

表 1. HAART 後に脳梗塞が増加している (文献 2 より引用)

	HAART		合計
	(-) 294 例	(+) 51 例	
脳梗塞	9 例 (3.1%)	8 例 (15.7%)	17 例
脳出血	4 (血友病)	1	5
くも膜下出血	1 (血友病)	0	1
合計	16 (5.4%)	9 (17.6%)	25 (7.2%)

表 2. HAART 後に薬剤関連ニューロパチーが増加している (文献 2 より引用)

	HAART		合計
	(-) 294 例	(+) 51 例	
炎症性脱髄性多発ニューロパチー	3	0	3
感覚優位多発ニューロパチー	12	0	12
サイトメガロ関連ニューロパチー	14	0	14
多発単神経炎 (CMV 除く)	3	1	4
その他の末梢神経障害	9	6	15
末梢性顔面神経麻痺	4	4	8
Elsberg 症候群	3	1	4
多発筋炎	1	0	1
薬剤関連ニューロパチー	2	4	6
薬剤関連ミオパチー	2	0	2
薬剤関連そのほか	1	0	1
合計	54 無治療者の 18%	16 治療者の 31%	70 全体の 20%

伴って発症する末梢神経障害は HAART 治療中患者にはみられず、その代わりに薬剤関連末梢神経障害が増加している (表 2)²⁾。したがって、HIV 感染は有効な早期治療とその継続により原発性、日和見感染性、悪性腫瘍などによる neuroAIDS を概ね防ぐことが出来るが、HAART による免疫再構築症候群に伴う脳症・脳炎、薬剤耐性例での日和見感染、薬剤関連神経障害、脳血管障害などの比率が増加しており、これらの病態の発症機構解明・治療戦略が今後の重要な課題である。

3. HIV 感染初期の神経症状

HIV 感染急性期の症状として、発熱 (96%)、リンパ節腫脹 (74%)、咽頭炎 (70%) などが知られているが、神経症状も 12% にみられている³⁾。その内訳は、髄膜脳脊髄炎、無菌性髄膜炎、Guillain-Barré 症候群、末梢神経障害などである。HIV 感染に伴う無菌性髄膜炎、クリプトコッカス髄膜炎では髄液細胞増加が正常または軽度であることが多く、髄液検査の解釈上注意が必要である⁴⁾。

一方、神経学的診察では異常を認めず、頭部 MRI (magnetic resonance imaging)、国際的 HIV

痴呆スケールも正常である症例でも、脳血流シンチグラムで側頭葉内側に共通して血流低下を認めたとの報告もある⁶⁾。われわれは、このようなHIV感染初期の症例の高次脳機能を評価するための評価バッテリーを開発中である⁶⁾。

4. 免疫再構築症候群とneuroAIDS

HAARTの普及とともに、免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) が大きな問題となっている。IRISは、HAART開始後にHIVウイルス量が減少し、CD4陽性T細胞が上昇する過程でみられる感染・炎症の再燃・顕在化をいう。IRISの明確な診断基準は未だ確立されていないが、Shelburneらは、1) AIDS患者、2) HAARTによるHIVウイルス量の減少とCD4陽性T細胞の増加、3) HAART中にみられた感染/炎症によると考えられる症状、4) 新たな感染、既知の感染症の予想される経過、薬の副作用などでは説明できない症状としている⁷⁾。IRISによる脳炎の神経病理学的特徴は、白質を中心として小血管周囲へのCD8陽性T細胞を主体とする著明な細胞浸潤、軸索・髄鞘の変性などである^{8,9)}。IRISは、脳炎以外にもPML、トキソプラズマ症などの日和見感染症でも見られる現象であり、HAARTを行う上で嚴重な注意を要する。対策として副腎皮質ステロイドホルモンの投与が有効な場合もあるが、死に至ることも多く、IRISの病態解明がneuroAIDSにおいても重要となっている。

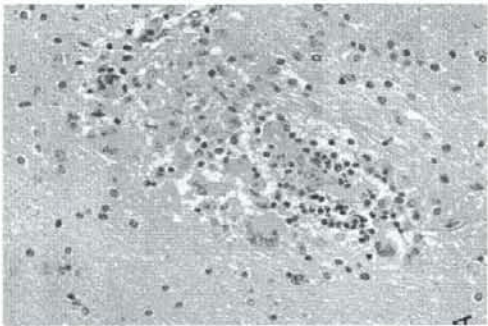
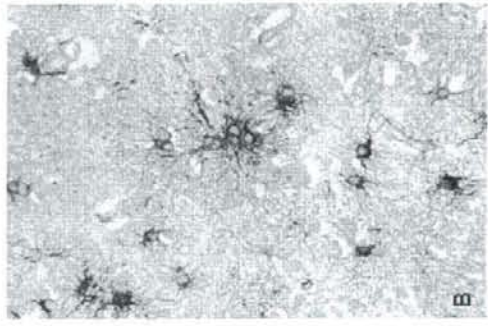
IRISとは異なり、HAART導入後にHIV脳症を発症する場合もある。抗ウイルス薬の中でも特にプロテアーゼ阻害薬は脳血管閥門を通過しにくく、中枢神経組織がHIVのリザーバーとなる可能性が指摘されている。したがって、HAART中であっても髄液中HIV-RNA量が血中よりも高い場合などは髄液移行性にも配慮した抗HIV薬の処方と脳症発症を見逃さないための神経合併症に配慮した経過観察が重要である。

5. エイズ脳症の病態

HIV脳症は当初、末期のエイズ患者にみられる特異な神経合併症としてその疾患概念が確立したが、その後の研究により、リンパ組織病変とは独立した中枢神経組織特有の病態として起こっていることが明らかとなり、ヒト剖検脳やサルエイズモデルを用いた研究がすすめられた。「エイズ脳症の発症病態と治療法に関する研究班」(主任研究者出雲周二)では、HIV脳症に神経病理学的に大脳白質のグリア結節病変として知られ、免疫不全を伴わずに生じうるHIV脳炎(緩徐進行性神経疾患としての脳症)とエイズ末期に免疫不全の進行に伴い生じる大脳皮質神経細胞・ニューロピルの障害(エイズ末期の亜急性致死性脳症)という2つの独立した神経障害機構が存在する可能性を示し、この2つの病態はウイルスの細胞指向性の違いによって生じる可能性を示している¹⁰⁾(表3)。

さらに、HIV脳炎と皮質の変性病変との関連をヒト症例で検討するために、出雲らはWien大学神経病学研究所(Budka教授)との共同研究により、1983年以後の剖検例からHIVに感染しAIDSで死亡した429剖検例を抽出し、日和見感染症・腫瘍・脳血管性病変が中枢神経の主病変として認められる症例を除外した20剖検例(HIV脳炎: 11例, HIV脳炎像なし: 9例)の剖検脳を検討した。その結果、前頭葉皮質にグリオーシスと活性化ミクログリアであるIba1陽性細胞のびまん性増加がみられる例が、HIV脳炎例だけでなくHIV脳炎のみられない群でも高頻度で認められた。同様にEAAT-2(グルタミン酸トランスポーター)の低下も両群でみとめられ、低下部位では、EAAT-2発現低下に比例して活性化ミクログリアが増生し、EAAT-2を発現しており、アストロサイトによる神経保護作用を代償していることが示唆された¹¹⁾。皮質にびまん性に増勢しているミクログリアにはIL-1 β (interleukin-1 β)、

表 3. HIV 感染による脳炎と脳症の比較

HIV 脳炎	HIV 脳症
<ul style="list-style-type: none"> ● 全身の免疫系病変とは独立して、HIV により直接的に惹起される病態 ● 大脳白質を主座 ● 軸索・髄鞘の傷害を伴う散在性、亜急性脳炎 ● 小血管周囲への macrophage/microglia の浸潤、多核巨細胞・グリア結節の形成 ● 白質を「病変の場」として炎症が生じ、その巻き添えを食う形で軸索・髄鞘が傷害を受ける：innocent bystander effect ● macrophage/microglia 指向性ウイルス株 ● HIV 感染の初期に見られることが多い ● co-receptor：CCR5 	<ul style="list-style-type: none"> ● 炎症所見に比して軸索・髄鞘のびまん性変性が強い ● 灰白質を主座 ● 大脳皮質・基底核・視床・脳幹部などの灰白質の神経細胞の脱落、アストロサイト・ミクログリアの増殖を主体とする ● 炎症性細胞の浸潤が乏しい ● 神経変性疾患を思わせる組織像 ● CD4 陽性 T 細胞指向性ウイルス株 ● HIV 感染末期に優勢 ● co-receptor：CXCR4
	

TNF- α (tumor necrosis factor- α) の発現はみられず、エイズ脳症の発症に重要な役割をしていることが想定されている IL-1 β 、TNF- α などの炎症性サイトカインは大脳皮質の変性病変には直接には関与していないようであると報告している¹²⁾。

6. 新たな研究体制の構築

HAARTによりHIV感染が致死の疾患から慢性感染症へと変貌したことに伴いneuroAIDSにも新たな問題点が浮き上がっている。ひとつには、HAARTでの機能障害の残存したままでの延命は服薬アドヒアランスの低下からHIV脳症が再燃する可能性があること、ふたつには、HAART療法中に発症することが危惧されている新たな脳症・神経合併症の把握については、今後鋭敏な統一された評価基準で前向き研究を行わなければ病

態把握は出来ないことである。平成18年度よりエイズ対策事業として「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」研究班（主任研究者中川正法）がスタートした。本研究は、1) HIV感染者が比較的集中している施設に限定して、神経内科医、感染症科医、臨床心理士、コーディネーター、神経病理医との学際的な協力により、neuroAIDS早期発見の観点からHIV感染者を初期より長期フォローアップする体制を構築する、2) neuroAIDS関連死亡例についての全国疫学調査と分子病理学的検討を行う、3) 最終的にHAART治療下のneuroAIDSの動向とその病態解明、治療法・予防法の開発を目指している。長期フォローアップのプロトコールには、神経学的診察、高次脳機能検査（所要時間40～50分）、MRI検査、SPECT（single photon emission computed tomography）検査、末梢神経伝導検査、脳波検

査を組み込んでいる⁴⁾。今後、本研究班において作成したプロトコルの有用性を評価して、全国のエイズ拠点病院での普及に努めたい。

おわりに

HIV感染の早期発見と早期治療およびその継続によりneuroAIDSを高率に予防することが可能となってきた。しかし、一方ではHIV感染が緩徐進行性の神経疾患を引き起こす可能性を示しており、neuroAIDSが従来の概念ではとらえきれない変貌を来す可能性を示唆している。すでに、HAARTに関連する神経免疫再構築症候群、薬剤関連神経障害、脳血管障害の増加などの新たな問題が出現しており、今後、これらの問題点も含めてneuroAIDS発症機構の解明と新たな治療戦略が必要である。

文 献

- 1) Yoritaka A, et al: Prevalence of neurological complications in Japanese patients with AIDS after the introduction of HAART. 臨床神経 47: 491-496, 2007.
- 2) 岸田修二: HAART治療中のHIV感染患者の神経合併症の解析無治療者との比較. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「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」平成18年度総括・分担研究報告書. 2007, 23-29.
- 3) Hanson DL, et al: Distribution of CD4+ T lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses. The Adult and Adolescent Spectrum of HIV Disease Project Group. Arch Intern Med 155: 1537-1542, 1995.
- 4) Silber E, et al: Meningitis in a community with a high prevalence of tuberculosis and HIV infection. J Neurol Sci 162: 20-26, 1999.
- 5) 古川良尚: HIV感染者5例の神経学的所見及び画像所見. 厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業「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」平成19年度総括・分担研究報告書. 2008, 12-15.
- 6) 鈴木直人: HIV感染者高次脳機能評価バッテリーの作成. 厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業「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」平成18年度総括・分担研究報告書. 2007, 7-14.
- 7) Shelburne SA, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. Medicine 81: 213-227, 2002.
- 8) Venkataramana A, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome in the CNS of HIV-infected patients. Neurology 67: 383-388, 2006.
- 9) 今村栄次, 他: 高活性抗レトロウイルス療法により免疫再構築症候群をきたしたAIDSにともなう進行性多巣性白質脳症の1例. 臨床神経 47: 650-656, 2007.
- 10) Xing HQ, et al: Simian immunodeficiency virus encephalitis in the white matter and degeneration of the cerebral cortex occur independently in simian immunodeficiency virus-infected monkey. J Neurovirol 9: 508-518, 2003.
- 11) 出雲周二: エイズ脳症大脳皮質におけるEAAT-2の発現低下とミクログリアの活性化—ヒト剖検例での検討—, 厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業「エイズ脳症の発症病態と治療法に関する研究」平成17年度総括・分担研究報告書. 2006, 25-32.
- 12) 出雲周二: 炎症性サイトカインIL-1 β とTNF- α のエイズ脳症への関与—ヒト剖検例での検討—, 厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業「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」平成18年度総括・分担研究報告書. 2007, 40-47.

HIV 脳症 5 例の臨床的特徴と経過

橋本 里奈 向井栄一郎 横幕 能行 間宮 均人 濱口 元洋

臨床神経学 第48巻 第3号 別刷

(2008年3月1日発行)

HIV 脳症 5 例の臨床的特徴と経過

橋本 里奈¹⁾ 向井栄一郎¹⁾ 横幕 能行²⁾ 間宮 均人²⁾ 濱口 元洋³⁾

要旨：HIV 脳症 5 症例を報告した。1996 年から 2005 年 11 月の間に名古屋医療センターを受診した HIV 感染症 458 症例（うち AIDS は 127 症例）を対象とした。HIV 脳症と診断した症例はいずれも高度の免疫不全状態にあり、他の日和見感染症を 3 症例にみとめた。4 症例は HIV 感染症が判明したのとほぼ同時期に HIV 脳症と診断された。5 症例とも HIV に対して抗ウイルス療法は未施行であった。HAART を施行することで全例で症状の改善をみとめ、死亡はみとめなかった。精神科介入を要したり 1 例を除いて社会復帰できないなど、行動障害を呈した HIV 脳症の機能予後は不良であり、HAART のみの治療効果は不十分と考えられた。

（臨床神経，48：173-178，2008）

Key words：HIV、AIDS、認知障害、行動異常、予後

はじめに

HIV 感染症は病期が進行するにつれ日和見感染症など各種疾患を合併する。なかでも HIV 脳症は AIDS 指標疾患の 1 つであり、中枢神経領域における重要な合併症として挙げられる。亜急性から慢性に進行する記憶力低下、注意や意欲の低下、思考緩慢といった認知障害と、動作緩慢や失調性歩行などの運動障害を呈し、頭部 MRI T₂強調画像や FLAIR 画像にて大脳白質から基底核にかけてびまん性の高信号を生じ皮質下は保たれることを特徴とする¹⁾。しかし我が国では HIV 脳症の臨床報告は非常に少ない。そこでわれわれは、HIV 東海北陸ブロック拠点病院である当院で経験した HIV 脳症の自験 5 症例について、その臨床的特徴と経過について検討した。

対 象

1996 年から 2005 年 11 月に名古屋医療センター（以下当院）内科を受診した HIV 感染症のうち、神経内科に紹介された症例のうち HIV 脳症と診断されたものを対象とした。

方 法

当院内科より神経内科を紹介受診した HIV 感染症の症例に対し、著者の神経内科医 2 名によって神経学的診察、髄液検査、頭部 MRI を施行した。認知障害と運動障害の双方をみとめ、血液検査、髄液検査、各種画像検査にて代謝異常や日和見

感染症、悪性腫瘍等が除外されたものを HIV 脳症と診断し、神経学的所見、長谷川式簡易痴呆スケール（以下 HDS-R）もしくは Mini-mental State Examination（以下 MMSE）、CD4 陽性細胞数（以下 CD4）および血清 HIV ウイルス量、頭部 MRI にて経過を追跡した。

結 果

上記期間に累計 458 症例の HIV 患者が受診し、そのうち AIDS 発症者は 127 症例であった。AIDS のうち 25 例に中枢神経合併症をみとめた。中枢神経合併症の内訳は Table 1 にまとめた。HIV 脳症は 5 例にみとめた。HIV 感染症の感染経路は 5 例とも同性間性行為と推定された。全例で HAART を施行し、CD4 の改善と HIV ウイルス量の抑制をみとめた。以下、症例を提示する。

症例 1 37 歳男性

職業はデザイン関係。2003 年 8 月から微熱と歩行障害が出現し、同年 9 月に動けなくなり前医に入院した。10 月に尿閉が出現。頭部 MRI では大脳、脳幹にびまん性病変があり、ADEM もしくはウェルニッケ脳症と診断され、ステロイドパルス療法とビタミン B 大量を投与されるも効果なし。その後、HIV 抗体陽性と判明したため、12 月に当院に転院した。体温 38.6℃、臥床状態で、四肢の関節腫脹があった。自発的に開眼し、寡動。発語は「イタイ」など限られた単語のみであった。知能は HDS-R は 1 点（場所について「病院」を選択できた）、WAIS-R は判定不能。脳神経はほぼ正常であり、運動は指示にしたがえず評価不能、両側に強剛把握をみとめた。上肢

¹⁾国立病院機構名古屋医療センター神経内科 [〒460-0001 名古屋市中区三の丸 4-1-1]

²⁾同 感染症内科

³⁾同 臨床研究センター

（受付日：2007 年 5 月 11 日）

Table 1 Complications of HIV infection in central nervous system

	-July 2000	August 2000-April 2003	May 2003-November 2005
Toxoplasmic encephalitis	3	1	2
PML	2		1
Cryptococcal meningitis	1	1	1
Primary CNS lymphoma	1	1	
HIV encephalopathy			5
Tuberculous meningitis			1
Cytomegaloviral encephalitis			1
Other		Unknown 1 Amoebic encephalitis 1	Viral meningitis 1 Hydrocephalus 1
Total	7	5	13
HIV infectious cases (AIDS cases)	106 (19)	231 (56)	363 (127)
Rate of CNS complications with AIDS	36.8%	8.9%	9.4%

PML: Progressive multifocal leukoencephalopathy

Table 2 Counts of CD4+ lymphocytes and HIV viral load before and after HAART

	Case 1	2	3	4	5
CD4+ lymphocytes (before → after HAART) (μ l)	71 → 276	11 → 281	8 → 74	17 → 244	5 → 259
HIV viral load (before → after HAART) (copies/ml)	2.1×10^6 → < 50	5.3×10^5 → < 50	5.3×10^5 → < 50	1.2×10^7 → 1.2×10^3	1.3×10^6 → < 50

Table 3 Findings of cerebrospinal fluid at time of HIV encephalopathy diagnosis

	Case 1	2	3	4	5
Cell counts (μ l)	2	5	7	3	47
Protein (mg/dl)	45	46	50	25	21
Glucose (blood glucose) (mg/dl)	29 (80)	48 (100)	48 (126)	48 (96)	85 (244)
β -2 microglobulin (μ g/ml)	7.1	—	—	3.5	3.7
HIV viral load (copies/ml)	5.9×10^4	—	1.7×10^4	1.8×10^3	9.3×10

—: not examined

に振戦があり、四肢に筋強剛をみとめた。腱反射は全体に減弱し、バビンスキー徴候は両側陽性。尿閉のため尿道カテーテルが留置されており便秘状態であった。血液検査(Table 2)ではCD4 71/ μ l, HIV ウイルス量 2.1×10^6 copies/ml, HBs 抗原陽性であり、HCV 抗体、梅毒、 β -D-グルカン、サイトメガロウイルス C10/C11 抗原、トキソプラズマ IgM/IgG 抗体、クリプトコッカス抗原はいずれも陰性であった。髄液検査(Table 3)では細胞数 2/ μ l, 蛋白 45mg/dl, 糖 29mg/dl, HIV ウイルス量 5.9×10^4 copies/ml, β -2 ミクログロブリン 7.1 μ g/ml, 墨汁染色陰性, 結核菌, 非定型抗酸菌, サイトメガロウイルス, JC ウイルスの PCR はすべて陰性であった。また、一般細菌, 抗酸菌, 真菌培養はいずれも陰性で、細胞診も陰性であった。脳波は 6~7Hz の全般性徐波をみとめた。神経伝導速度では上肢は筋電図混入が強く判定不能で、下肢は F 波をふくめ正常であった。入院時頭部 MRI (Fig. 1) では、脳幹および大脳白質にびまん性に広がる高信号域をみとめた。

以上から、HIV 脳症と診断し、発熱の原因はカテーテル留

置にともなう尿路感染症と思われた。2004年1月より HAART を施行し、その約 1 カ月後より発熱性と運動障害は改善したが、下肢関節は拘縮変形のため立位歩行はできなかった。6 カ月後の HDS-R 17 点, WAIS-R は言語性 IQ 88, 動作性 IQ 69, 全体 IQ 77, 20 カ月後には HDS-R 22 点と、認知機能障害は不完全ながらも徐々に改善傾向を示した。HAART 開始 1 カ月後において CD4 201/ μ l, HIV ウイルス量 2.3×10^3 copies/ml と改善し、22 カ月後では CD4 226/ μ l, ウイルス量は検出感度以下とさらに改善した。しかし、人格変化がいちじるしく、周囲に対して攻撃的言動をとったり、夜間大声で叫ぶなどの精神症状が強かったために精神科介入による投薬をおこない、約 1 年後に施設入所となった。頭部 MRI の経時変化を FLAIR 画像 (Fig. 1) にて検討すると、両側左右対称性の大脳前頭葉から基底核にかけて白質の萎縮が進行していた。

症例 2 35 歳男性

27 歳時に梅毒の既往がある。2004 年 6 月、乾性咳嗽、労作

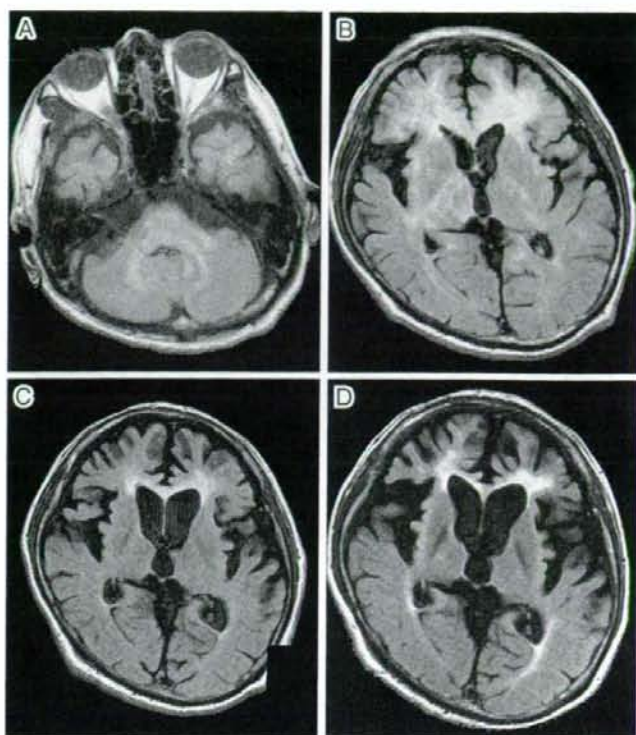


Fig. 1 Brain MRI (FLAIR) of case 1

A and B which were done at admission, revealed a diffuse lesion with high signal in the brain stem, cerebellar peduncles and cerebral white matter, atrophy of the basal ganglia and frontal lobes. C and D, which were done at 6 and 31 months respectively after HAART, showed that diffuse cerebral atrophy in the white matter had remarkably progressed.

時呼吸苦が出現。同年 8 月、発熱、呼吸苦にて前医入院した際に HIV 抗体陽性と判明し、カリニ肺炎と診断され治療を受けた。その頃からものわすれ、ふらつきを自覚。同年 9 月、当院に転院した。転院時、発動性の低下、動作緩慢、起居動作や歩行時にふらつきがあり、つき足歩行は不可能であり、その他の脳神経や筋力、感覚、腱反射には異常をみとめなかった。神経心理検査では、HDS-R 24 点、WAIS-R は言語性 IQ 86、動作性 IQ 65、全体 IQ 74 と認知機能障害をみとめた。また、50 音表を書くのに 80 秒かかり、立方体模写はできないなど、動作速度の低下や空間能力低下をみとめた。カリニ肺炎治療終了の 1 カ月後より HAART を開始したが、ふらつきの悪化、部屋をまちがえたり、前日のでき事を忘れていたりといったことがしだいにめだつようになった。入院 1 カ月後に施行した頭部 MRI にて T₂強調画像で両側前頭葉白質に左右対称性にびまん性に広がる高信号域をみとめ、HIV 脳症と診断した。HAART 開始 5 カ月後の神経学的診察では異常をみとめなかったが、MMSE は 28 点と認知機能障害の残存をみとめた。診断から約 1 年後、不安焦燥感を執拗に訴えて本人の強い希望で緊急入院したが、入院翌日に院内備品を持ち出したところを地下

鉄職員に発見され、窃盗のうたがいで警察の事情聴取を受けた。その後、外来を不定期受診している。

症例 3 51 歳男性

職業は会社経営。2004 年 5 月に全身倦怠感と発熱が出現。同年 6 月に異常言動と失見当識が加わりしだいに傾眠となったため前医に入院し、HIV 抗体陽性と判明したため 7 月、当院に転院した。転院時 MRI では T₂強調画像にて両側基底核に小病変をみとめた。当初、意識障害の原因としてクリプトコッカス髄膜炎、トキソプラズマ脳炎をうたが治療を開始したが、血清および髄液中のクリプトコッカス抗原ならびに血清トキソプラズマ抗体は陰性であった。血液培養から非定型抗酸菌が検出され、発熱は非定型抗酸菌敗血症によるものと診断し抗菌剤にて改善した。また、CD4 4μl と低値であったため HAART を施行した。その後、意識障害は改善し、尿失禁を残すも他の日常生活動作は自立となり約 4 カ月後に退院した。退院前後よりしだいに躁状態となり、入院中に高価な身の回りの品を換金して無断外出をしたり、退院後は妻が外出している隙に知人と旅行に行くといった行動障害が出現した。服薬アドヒアランスも不良となり、ふらつきが悪化し歩行困

難となるなどの運動機能障害が悪化したため再入院となった。再入院時、動作緩慢、失調性歩行で両側バビンスキー徴候陽性、尿失禁をみとめ、HDS-R 19点であった。血液検査はCD4 171/ μ l、HIV ウイルス量は感度以下であった。髄液検査および頭部MRIでは日和見感染症を示唆する所見はみとめず、経過からHIV脳症を当初より合併していたと考えHAARTを継続した。深夜に家族と偽って知人を病室に招き入れるなど病棟のルールを守れずに強制退院となった。その後は精神科外来にて抗躁薬と抗精神病薬を投与し、徐々に落ち着きを取りもどしたが、HDS-Rは20点前後で推移している。

症例4 28歳男性

職業は代用教員。18歳時にパーキッリンパ腫に対し自己末梢血幹細胞移植を受け治療している。2005年5月ごろからものわずれを自覚した。同年6月、パーキッリンパ腫の経過観察のため施行した血液検査で汎血球減少を指摘され、前医に入院しHIV抗体を測定したところ、陽性と判明した。同年7月、職場で倒れているのを発見され救急車にて当院を受診した。体温37.7℃、朦朧状態で物品呼称および理解は比較的保たれているが復唱はできず、上肢の観念運動失行、右同名半盲、右注視麻痺、構音障害、右不全片麻痺、バビンスキー徴候右陽性のみとめた。入院時頭部MRIではT₂強調画像にて左右対称性びまん性の白質病変をみとめた(Fig.2)。入院3日目より右片麻痺、失語は急速に改善し、入院1週間後の診察では失見当識をみとめるが失語や麻痺は消失していた。動作緩慢であり、50音表の書き取りに105秒かかった。MMSEは22点、立方体は模写できなかった。WAIS-Rは言語性IQ 84、動作性IQ 79、全体IQ 80と低下しており、空間能力低下、短期記憶障害などの認知機能障害をみとめた。SPECTでは両側前頭葉の血流低下に加え、左頭頂葉付近の血流増加をみとめ、脳波では左前頭部に棘波をみとめた。運動機能障害と認知機能障害をみとめ、頭部MRIでも白質病変をみとめることから、亜急性にHIV脳症を生じており、今回の入院契機であった一過性の左脳半球症状はてんかん様発作であった可能性が考えられた。その後外来にてHAARTを施行した。発症より約6カ月後、見当識は良好だが時に単語がすっと出てこないことがある。運動障害はなく、HDS-Rは27点、MMSEは25点、50音表の書き取りは35秒で可能だが行が抜けていた。立方体模写は可能となった。HAART前後での頭部MRIを比較すると、わずかに病変は縮小しており、画像検査上もHIV脳症の改善をみとめた。転職し社会復帰を果たしている。

症例5 63歳男性

職業は会社員。2005年8月に微熱と全身倦怠感、体重減少を自覚した。10月初旬より上記に加えて湿性咳嗽、見当識障害、夜間せん妄が出現した。10月中旬に体重減少と呼吸苦の精査にて前医入院し、胸部CTにて間質性肺炎、胃内視鏡下生検にてサイトメガロウイルス胃炎と判明し、HIV抗体陽性であったため当院に転院した。転院時、呼吸不全をみとめ、神経学的診察では、軽度意識障害(Japan Coma Scale-2)、自発性

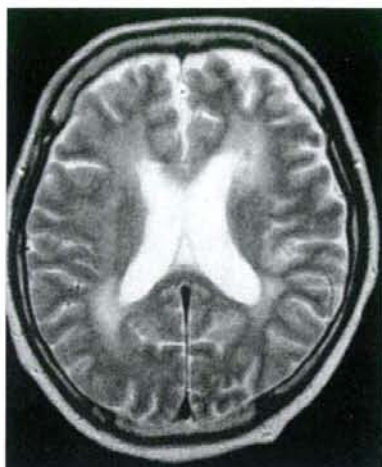


Fig. 2 Brain MRI (T2 weighted image) of case 4
It revealed that the diffuse high intensity area in cerebral white matter spared the subcortex.

低下、動作緩慢をみとめ、指鼻試験および膝踵試験は拙劣で、起居動作や歩行時にはふらつきがあり、つぎ足歩行はできなかった。立方体模写は不可能で、1から26の数唱に26秒、同じく書き取りに36秒かかった。50音表の書き取りは途中で止まってしまい遂行できなかった。全身状態が安定した後に施行したHDS-Rは12点、WAIS-Rは言語性IQ 62、動作性IQ 52、全体IQ 55と著明な低下をみとめた。頭部MRIにて、橋と両側大脳前頭葉白質から脳梁にT₂強調画像でびまん性の高信号域をみとめた。当院転院後、ST合剤およびステロイドによるカリニ肺炎の治療を施行し呼吸状態は改善したが、神経学的には変化がなかった。11月よりHAARTを施行したところ直後に一過性の瀟洒をきたしたが、開始1週間後より病室で小説を読み、徐々に他の症状も改善していった。HAART開始1カ月後の診察では意識清明、歩行は自立しているがつぎ足歩行は不可能であった。HDS-R 29点、MMSE 30点と改善をみとめた。50音表書き取りは「な」行でとまってしまった。2カ月後に自宅退院され、現在も外来にてHAARTを施行している。

考 察

HIV感染症は近年、HAARTをはじめとする治療法の進歩によって当初恐れられていた日和見感染症や悪性腫瘍は減少傾向を辿っており²³⁾、中枢神経合併症も同様の傾向を呈している^{4)~7)}。しかし、HIV脳症はHAARTによっても発症頻度が減少しないとされ⁶⁾⁸⁾、その理由としてはHAARTによってHIV脳症をふくめたAIDS症例全体の生命予後が改善することが指摘されている⁹⁾。

今回のHIV脳症5例について、診断時のCD4とHIVウイルス量をTable 2にまとめた。いずれもCD4は200/ μ l以下

で平均 224/μl ときわめて低値であり、諸外国での HAART 導入以前と同様の傾向を示している¹⁾。他の日和見感染症を合併しており、高度の免疫不全状態であったと思われる。

次に、HIV 脳症診断時の髄液検査所見については、Table 3 に示すように症例 5 を除いていずれも細胞数は正常(症例 5 についても 1 週間後の再検査時には正常)、蛋白は正常から微増であった。測定しえた症例では、髄液中 β-2 ミクログロブリンはいずれも 2μg/ml を超えていた。髄液中の HIV ウイルス量はばらつきが多いものの症例 1, 3, 4 では血液中のウイルス量と比較しても高値であった。髄液中の糖は全症例とも低値を示した。HIV 脳症において髄液中の細胞数増多や蛋白の上昇がときにみとめられることは知られているが、髄液中の糖についてはあまり検討がなされておらず、Navia らが HIV 脳症 41 症例中 1 例のみ糖が低値であったと報告している¹⁾。われわれが経験した 5 症例において、頭蓋内の細菌感染症は髄液培養検査が陰性であったことや経過から否定的であり、髄液中の糖が低値であった理由は不明であった。

HIV 脳症の症状は運動、認知、行動の 3 つに大別される¹⁾。今回の 5 症例において、運動障害と認知障害は程度の差異はあるものの全症例にみとめられたが、行動異常の有無については症例差がいちじるしかった。運動機能障害については動作緩慢は全症例とも改善をみとめた。失調は完全消失にはいたらないものの改善傾向であり、結果として関節炎による関節拘縮をきたした症例 1 以外を除いては日常生活動作が自立となっており、運動機能予後は良好と思われた。

認知機能について、経過中に適宜施行した HDS-R もしくは MMSE の結果からはいずれの症例も追跡しえた範囲では改善傾向にあり、症例 1 は 31 カ月を経過した時点でもなお改善傾向にあるが、依然障害は残存している。

認知障害とならんで、行動障害は服薬アドヒアランスを大きく低下させ療養を困難とする要因となった。症例 1, 2, 4 では経過中に顕著な行動異常が出現し、今回の症例で唯一症例 4 のみが就労を果たした。他の症例と比較すると認知機能障害の残存はみとめていたものの、診断当初より無気力をはじめとする行動障害をともなっていなかったことがその要因と思われた。このことから、HIV 脳症に特徴とされる運動機能障害、認知機能障害、行動障害のうち、行動障害が強いばあいには就労は困難となりうる事が示唆された。

HIV 脳症の治療として、全症例ともできるだけ早期に HAART を導入した¹⁰⁾¹¹⁾。今回追跡しえた期間内は死亡をみとめず、他の中枢神経疾患が多くのはあいに致死性である⁷⁾¹²⁾ことを考えると、HIV 脳症の短期間の生命予後は良好であると思われた。その一方で機能予後は不良と考えられ、HAART のみでは治療効果は不十分であると思われた。今後、HAART に加えてあらたな治療の確立が望まれる¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。

謝辞：名古屋医療センター神経内科の諸先生方ならびにエイズ予防財団の小塚女史の協力に感謝いたします。

文 献

1) Navia BA, Jordan BD, Price RW: The AIDS dementia

complex: I. clinical features. *Ann Neurol* 1986; 19: 517—524

- 2) Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al: Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853—860
- 3) Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al: AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA Study. *Lancet* 2000; 356: 291—296
- 4) Dore GJ, Li Y, McDonald A, et al: Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-defining illness incidence and survival in Australia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 388—395
- 5) Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, et al: HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology* 2001; 56: 257—260
- 6) Neuenburg JK, Brodt HR, Herndier BG, et al: HIV-related neuropathology, 1985 to 1999: rising prevalence of HIV encephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: 171—177
- 7) Monforte A, Duca PG, Vago L, et al: Decreasing incidence of CNS AIDS-defining events associated with antiretroviral therapy. *Neurology* 2000; 54: 1856—1859
- 8) Dore GJ, Correll PK, Li Y, et al: Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 1249—1253
- 9) Dore GJ, McDonald A, Li Y, et al: Marked improvement in survival following AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 1539—1545
- 10) Husstedt IW, Frohne L, Bockenholt S, et al: Impact of highly active antiretroviral therapy on cognitive processing in HIV infection: cross-sectional and longitudinal studies of event-related potentials. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18: 485—490
- 11) Sacktor N, Nakasujja N, Skolasky R, et al: Antiretroviral therapy improves cognitive impairment in HIV+ individuals in sub-Saharan Africa. *Neurology* 2006; 67: 311—314
- 12) Berenguer J, Miralles P, Arrizabalaga J, et al: Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1047—1052
- 13) Tha Dana Consortium on the Therapy of HIV Dementia and Related Cognitive Disorders: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of deprenyl and thioctic acid in human immunodeficiency virus-associated cognitive impairment. *Neurology* 1998; 50: 645—651

- 14) Sacktor N, Schifitto G, McDermott MP, et al: Transdermal selegiline in HIV-associated cognitive impairment: pilot, placebo-controlled study. *Neurology* 2000; 54: 233—

235

- 15) 岸田修二: HIV 感染症: とくに脳症の臨床像と今後の問題点. *臨床神経* 2004; 44: 852—854

Abstract

Clinical features and courses of 5 cases with HIV encephalopathy

Rina Hashimoto, M.D.¹⁾, Eiichiro Mukai, M.D.¹⁾, Yoshiyuki Yokomaku, M.D.²⁾,
Naoto Mamiya, M.D.²⁾ and Motohiro Hamaguchi, M.D.³⁾

¹⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

²⁾Department of Infectious Disease, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

³⁾Department of Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

Clinical features and courses of 5 cases with HIV encephalopathy were reported. The subjects were among the patients registered as HIV patients at the Nagoya Medical Center, between 1996 and 2005. There were 458 patients with HIV infection including 127 cases of AIDS. All patients suffered from severe immunological deficiency when HIV encephalopathy developed. Other opportunistic infections had also occurred in three patients. HIV encephalopathy was one of the presenting manifestations of HIV infection in four patients, and no patients had received antiretroviral therapy. HAART improved motor disturbance and their ADL became independent except for one case. Improvements in neuropsychological examination scores were noted in all cases. Recovery from psychiatric symptoms, however, was incomplete. Four patients could not work, and 3 needed psychological treatment due to behavioral abnormalities. HIV encephalopathy is not a lethal disease but the functional prognosis was very poor. New therapy is needed for HIV encephalopathy.

(*Clin Neurol*, 48: 173—178, 2008)

Key words: HIV, AIDS, cognitive impairment, behavioral change, prognosis

**Probable Cerebral Mycobacterium Avium Complex-Related
Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome
in an HIV-Infected Patient**

Shuji Kishida and Atsushi Ajisawa



INTERNAL MEDICINE

Reprinted from Internal Medicine

Vol. 47, Pages 1349-1354

July 2008

Probable Cerebral Mycobacterium Avium Complex-Related Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in an HIV-Infected Patient

Shuji Kishida¹ and Atsushi Ajisawa²

Abstract

The advent of highly active anti-retroviral therapy (HAART) has reduced both the morbidity and incidence of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related central nervous system (CNS) diseases. However, some patients seem to suffer paradoxical clinical deterioration after starting HAART, known as immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). We report a rare case of probable Mycobacterium avium complex (MAC) infection of the brain in a patient with AIDS who had been treated effectively for probable pulmonary and cerebral MAC infection, with both lesions recurring after significant decreases in plasma human immunodeficiency virus type-1 viral load following initiation of HAART. This case appears to represent the first precise clinicopathological description of severe ventriculo-encephalitis in CNS MAC-related IRIS.

Key words: Mycobacterium avium complex, immune reconstitution inflammatory syndrome, central nervous system, acquired immunodeficiency syndrome

(*Inter Med* 47: 1349-1354, 2008)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.47.0893)

Introduction

While disseminated Mycobacterium avium complex (MAC) infection is the most common bacterial infection in patients with AIDS, relatively few cases of MAC infection involving the central nervous system (CNS) have been described. In most reported cases of MAC involvement in the CNS, infection has been an incidental finding at autopsy in patients with the disseminated disease. Clinicopathological manifestations of MAC infection in the CNS, particularly MAC-related immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), have only rarely been described (1, 2). We report herein an interesting case of probable MAC-related IRIS of the brain in a patient who had been treated effectively for probable pulmonary and CNS MAC infection, with both lesions recurring after significant decreases in plasma human immunodeficiency virus type-1 (HIV) viral load (VL) following initiation of highly active antiretroviral therapy (HAART).

Case Report

A 51-year-old homeless man was discovered with disturbance of consciousness after a fall on August 2, 2004. Infectious subcutaneous abscess of the face with chronic hepatitis and diabetes mellitus were diagnosed. Seropositivity for HIV was discovered with an absolute CD4 cell count of 26/ μ L and he was also hepatitis C virus (HCV)-positive. Antibiotics for the abscess and insulin therapy for diabetes mellitus were administered, and his condition improved. Two months later, he became febrile and computed tomography (CT) of the chest demonstrated multiple disseminated pulmonary nodular lesions in both lung fields. Gastric juices were positive for acid-fast bacilli (AFB) on smears. Treatment was started using isoniazid (INH), rifampicin (RFP) and ethambutol (EB), under a presumptive diagnosis of pulmonary Mycobacterium tuberculosis (MTB). This regimen was changed to kanamycin (KM), clarithromycin, RFP and EB after MAC was isolated from a culture of gastric juice.

¹Divisions of Neurology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital, Tokyo and ²Divisions of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, Komagome Hospital, Tokyo

Received for publication January 6, 2008; Accepted for publication April 25, 2008

Correspondence to Dr. Shuji Kishida, s-kisida@cick.jp

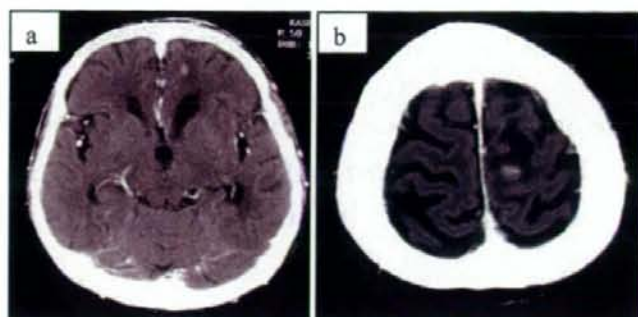


Figure 1. a, b) Initial brain CT after contrast enhancement showing enhanced masses with adjacent edema in the left frontal and parietal lobes.

The patient became lethargic and developed asymmetrical quadriparetic status at the end of November 2004. Brain CT showed multiple enhanced lesions (Fig. 1a, b) in the left frontal and parietal lobes and the right temporal lobe. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis yielded no significant results, with negative results for AFB on smears. While treatment for MAC was continued without definite diagnosis of cerebral lesions, the patient showed improvement of clinical symptoms with mild right hemiparesis and cognitive deficits. In addition, repeated brain CT showed marked improvements with only non-enhancing low-density lesions of the left parietal and frontal lobes, and chest CT showed no nodular lesions in January 2005.

He was transferred to our hospital for HIV treatment on February 7, 2005. On initial evaluation, general physical features were unremarkable, with no fever and normal chest and abdominal findings. Neurological examination showed disorientation, impairment of short-term and remote memory, dysarthria, spastic right hemiparesis with pyramidal signs and gait disturbance. Laboratory studies showed mild anemia (hemoglobin, 9.3 g/dL) and mild thrombocytopenia (platelet count, $11.0 \times 10^9/\mu\text{L}$). Alkaline phosphatase 883 IU/L (normal, 115-359 IU/L), γ -glutamyltranspeptidase 151 IU/L (normal, 9-70 IU/L) and HbA1C 6.7% (normal, 4.2-5.6%) were elevated, but results were otherwise normal. C-reactive protein level was normal. Immunological study showed: HCV-antibody (+); HCV-polymerase chain reaction (PCR), 816 kU/mL; HIV-VL, 170,000 copies/mL; and CD4 cell count, 20 cells/ μL . Blood and sputum culture for AFB yielded negative results, as did nested PCR for MAC in sputum. CSF examination showed: white cells, 3/ mm^3 ; protein, 42 mg/dL; and glucose, 85 mg/dL. CSF PCR for varicella-zoster virus, Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus were all negative. T2-weighted and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging revealed small residual signal hyperintensities without mass effect and without gadolinium (Gd) enhancement in the left frontal white matter and left parietal cortex, along with small signal hyperintensities in the right cerebellum. Chest and abdominal CT showed small multiple lymphadenopathies in bilateral axillae and supraclavicular regions and the retroperitoneum, but no

nodular or infiltrative lesions in the lung nor hepatosplenomegaly were apparent.

HAART was started on February 15, 2005, with administration of zidovudine, lamivudine and atazanavir/ritonavir in addition to azithromycin, EB, INH and levofloxacin for possible MAC or MTB. The patient began to display continuous fever 4 weeks after initiating antiretroviral therapy. Absolute number of CD4 cells was 26 cells/ μL , but HIV-VL decreased significantly (to <400 copies/mL) within 1 month after initiating antiretroviral therapy. Follow-up brain MRI in mid-March 2005 revealed no changes in previous findings (Fig. 2a, b). Chest CT at the beginning of May demonstrated multiple small nodular lesions and infiltrative lesions with cavitation up to $3.0 \times 2.0 \times 2.0$ cm in both lung fields. Repeated blood cultures for AFB yielded negative results. MAC-related IRIS was suspected and amikacin was added for additional anti-MAC therapy. Follow-up chest CT showed decrements in lesion size. The patient became lethargic at the beginning of June 2005. Repeated brain MRI showed new abnormalities, including a confluent ring-like Gd-enhanced mass lesion with mass effect in the left periventricular area of the inferior horn of the lateral ventricle, subependymal linear enhancement of left and right lateral ventricles (Fig. 3), and slight enlargement of the cerebellar lesion on T2/FLAIR imaging. Treatment with dexamethazone and trimethoprim/sulfamethoxazole was initiated for suspected toxoplasmosis and primary CNS lymphoma, but the condition of the patient deteriorated acutely and he died of renal failure soon after onset of neurological symptoms, with an absolute CD4 cell count of 10 cells/ μL and HIV-VL <50 copies/mL.

Full post-mortem examination was performed. Granulomatous ventriculo-encephalitis, lymphoma in the cerebellum and pulmonary granuloma were the major findings. The brain weighed 1,400 g. Coronal section revealed a mass lesion measuring $2.0 \times 1.3 \times 2.0$ cm, containing necrotic material inside in the medial part of the left temporal lobe (Fig. 4). The lesion extended from the inferior horn to the foramen of Monro along the left lateral ventricular wall. Microscopic examination revealed that the wall of the mass lesion comprised granulomatous reaction, including lymphocytes, histi-

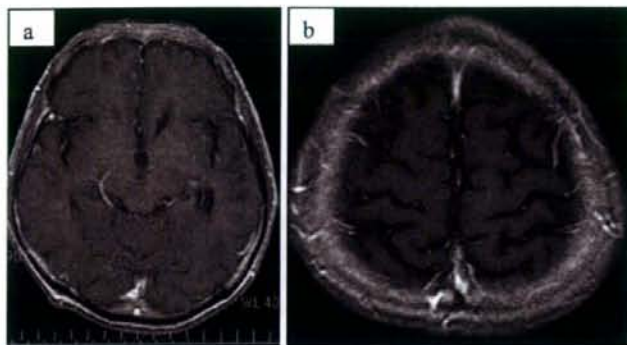


Figure 2. a, b) Gadolinium-enhanced MRI obtained in mid-March 2005. Enhanced lesions disappeared after anti-MAC therapy.

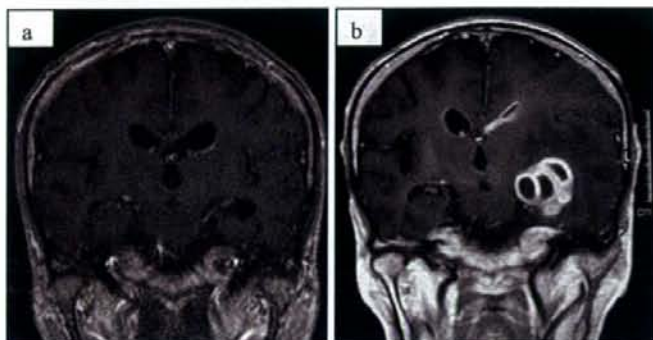


Figure 3. No enhanced lesions were observed on gadolinium-enhanced MRI obtained in mid-March 2005 (a). On gadolinium-enhanced MRI at the beginning of June 2005 (b), confluent ring-like enhanced lesions with surrounding marked edema are present in the left temporal lobe along with periventricular enhancement.



Figure 4. Coronal section of cerebral hemispheres through the mamillary bodies, showing subependymal yellowish discoloration of lateral ventricles (white arrows) and a mass lesion in the medial part of the left temporal lobe (black arrow).

ocytes and fibrous tissue (Fig. 5). The necrotic center was filled with a mass of ghost pleiomorphic cells. Periventricular parenchymal tissue showed a chronic granulomatous lesion associated with lymphocytes, epithelioid cells, a few multinucleated giant cells and increased collagen fibers (Fig. 6). Ventriculitis extended to the right lateral ventricle

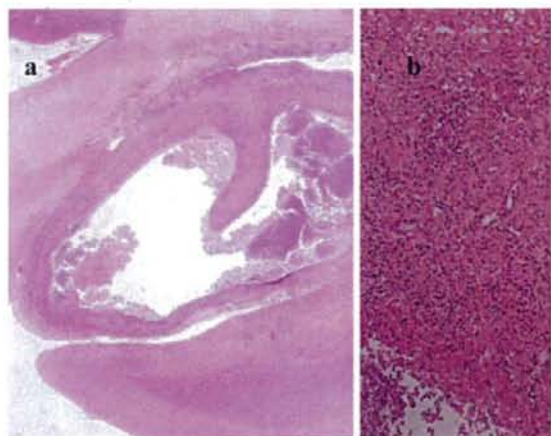


Figure 5. a: Histopathology of the mass lesion in the medial temporal lobe. Original magnification $\times 5$. b: The wall of the mass lesion showing granulomatous reaction. Original magnification $\times 100$.

and third ventricle. Stains for AFB yielded negative results. Nested PCR analysis using oligonucleotide primers specific for MAC and MTB gene fragments in formalin-fixed depar-

affinized sections likewise provided negative results. Post-mortem nested PCR of CSF was negative for MAC and MTB but positive for EBV. Culture from CSF for MAC and MTB was also negative. No histopathological evidence of HIV encephalitis or toxoplasmosis was apparent. A small lymphoma was identified in the right cerebellar dentate nucleus. Nodular or granular lesions with or without cavity were scattered throughout the lung (Fig. 7a, b). Histological examination revealed granulomatous lesions consisting of lymphocytes, plasmacytes, histiocytes and a few multinucleated giant cells (Fig. 7b, c), with or without necrotic areas displaying the same characteristics as brain lesions. Stains for AFB in pulmonary lesions again yielded negative results, as did nested PCR for MAC and MTB from formalin-fixed,

paraffin-embedded pulmonary sections.

Discussion

The present patient initially presented with probable CNS lesions associated with pulmonary MAC infection in the context of profound cellular immunodeficiency. Subsequent presentations a few weeks after initiating of HAART are likely explained by MAC-related IRIS, which resulted in pulmonary disease followed by cerebral lesions. Primary CNS lymphoma developed as a complication.

The causative agents in this case were not identified on ante- or postmortem examinations from lung- or brain-derived microbiological specimens or blood, with the exception of MAC isolated from the culture of the gastric juice. This case was unusual, since MAC disease in patients with AIDS generally causes disseminated multi-organ infection with high MAC-bacteremia, and parenchymal lung and brain involvements have rarely been described (3, 4). However, in this case MAC disease is likely, as anti-MAC therapy including clarithromycin resulted in almost complete resolution of the lesions in the lung and brain before starting HAART in the absence of other pathogens except MAC isolated from the gastric juice, and because postmortem histopathology of the lesions showed granulomatous inflammation with caseous necrosis. It is reported that some patients may have fluctuating low levels of mycobacteremia and intermittently negative blood cultures in spite of disseminated MAC infection (3). This may have been such a case.

MAC infection has infrequently been reported to involve the CNS, despite a high incidence of disseminated MAC disease among AIDS patients (5). Few clinical and histopathological descriptions in association with CNS MAC have been described. Previously reported CNS signs and symptoms in patients with MAC infection include meningitis, encephalitis/encephalopathy, seizures, organic brain syndrome, headache, altered mentation/impaired cognition, nuchal ri-

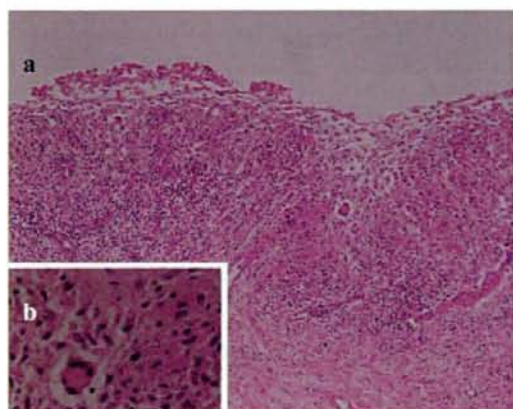


Figure 6. a: The ventricular ependymal lining has been lost and the subependymal regions show granulomatous inflammation comprising lymphocytes, plasma cells and epithelioid cells with a few scattered multinucleated giant cells. Original magnification $\times 40$. b: High-power view of (a), showing a readily identifiable multinucleated giant cell. Original magnification $\times 400$.

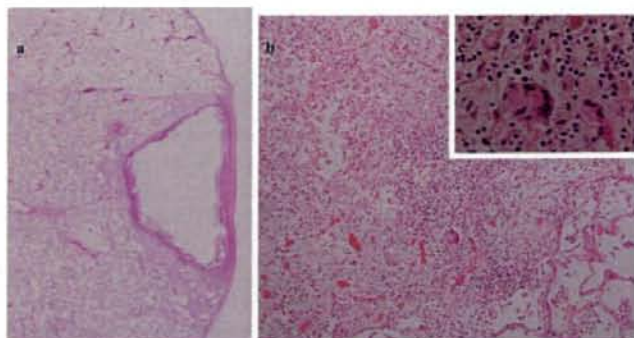


Figure 7. Histopathology of the lung showing nodular lesions with cavitation (a; original magnification $\times 5$) and granulomatous lesions comprising lymphocytes, plasmacytes, histiocytes and a few multinucleated giant cells (b; original magnification $\times 40$). c) High-power view of (b). A Langhans-type multinucleated giant cell is seen in the granulomatous inflammatory reaction. Original magnification $\times 400$.