

症例

体重減少 混乱 皮膚病変 汎血球減少を伴った 48 歳男性

ロバート先生：48 歳男性が混乱状態のため救急外来を受診された。

この症例提示の先週、弁護士であるこの患者は休暇でメキシコに単身で旅行していた。彼は旅行前は普通の健康状態であったように思えたが、彼がメキシコに居た際に（症例提示の 4 日前）電話をしたとき、酔ったようでそわそわしており、普段からはかけ離れたようだとと思われる、と家族は話した。そこから 72 時間の間、電話がつながらず、彼の健康がますます心配になった。最終的に彼は電話で連絡を取った。は激しく動揺し、予定されていた帰り便に乗ることを拒否した。患者の母はアメリカからメキシコまで行き、そこで患者が混乱状態にあり財布とパスポートを紛失していた。彼は酒を飲んでおり、重要な法的事件に取り組むために直ちにニューヨークへ帰る必要があると言っていました。

救急部では、家族は約 1 年前から説明できない体重減少があったと述べました。患者は凍結療法で治療された非メラノーマ皮膚がんの既往があると報告した。彼はまた低糖食食を採用しており、それが皮膚病変の改善につながったと信じていた。S 状結腸から異物を取り除くために 12 歳のときに S 状結腸スコープを受けたことがある。彼はメラトニンをとり、ペニシリンアレルギーがある。彼は独身で、ニューイングランドの都市部に一人で住んでいて、頻繁にメキシコに旅行していました。彼は男性とセックスし、コンドームは必ず使用していた。彼は適度にアルコールを飲み、喫煙や違法薬物の使用はしなかった。認知症、脳卒中、発作性障害、癌、うつ病、双極性障害、または統合失調症の家族歴はなかった。

検査では、彼は痩せており、激しく震えていた。体温 35.8℃、脈拍 71bpm、血圧 120/62mmHg、呼吸数 16 回/分、酸素飽和度 99% (RA) だった。彼はどこに居るのか、そして月単位でなく年単位であることに気付き警戒した。なぜ彼が救急部にいるのか、と尋ねられたとき、失神症があるのと配慮があった。彼には失語症があり、話しているとき辛抱強く話していたが、構音障害はなく、単語や対象や大統領の名前、髪をいったり、歯を磨く動作のマネなどを繰り返すことはできていた。彼はすぐに簡単な計算はできたが、2 パートからなる命令を実行することはできなかった。例えば、「table」の後方に「world」をつづる時や、100 から 7 を引いていくときは緩慢であった。ことわざには抽象的な説明を出すことはできなかった。

脳神経 II～XII の機能の検査では、左眼瞼下垂が明らかになった。これは過去に撮影された運転免許証の写真でも明らかで、遠い過去からあったように思われる。顔の右側には断続的な痙攣があった。体の右半分は回内していた。運動神経は感覚神経や深部腱反射と同様に正常だった。患者は指鼻試験の内容を理解した後は滑らかで正確だった。歩行の姿勢と歩幅は正常だったが、動作は緩慢でつぎ足歩行はできず、膝腫試験は陰性だった。Romberg テストは陰性だった。

皮膚の検査では、左膝の内側に紫褐色の鱗屑を伴う丘疹（直径 0.5cm）が認められ（図 1A 皮膚病変の臨床写真）、分岐の無い紫斑が（直径 1.5cm）左足底の側面に認められ（図 1B）、さらに硬口蓋・軟口蓋に紫斑を認めた。胸部に赤いブランク（直径 3cm）があり、盛り上がった中央の鱗屑、出血性の痂皮、および膿があります。左脇の赤色のブランク（直径 4cm）は、鱗屑を伴う紅斑があった。また、顔面のざらついた丘疹があり、背中には大きな鱗屑を伴う紅斑があり、頭皮には鱗屑がある。残りの身体所見については正常であった。Ca、P、Mg、AST、ALT、ALP、T. Bi1、D. Bi1、Vit. B12、および甲状腺刺激ホルモンの血中濃度と同様に、RBC、アニオンギャップおよび腎機能検査の結果は正常であった。尿検査では、白血球エステラーゼ 1+、細菌 1+、pH6.0、および比重 1.014 だった。他の結果は Table 1 に示してある。

ギルバート先生；頭部 CT では、前頭葉の白質が不規則に低密度となっており、これは脳梁の後頭部および後脳室白質に広がった（Fig2A）また、右前頭葉の上に石灰化（直径 4cm）があり、これは部分的に石灰化した髄膜腫である可能性が考えられた（Fig2B）。

ゴールドスタイン先生；患者は救急部に到着してから 6 時間後に 2 分間の失語症を経験した。BT:38.2℃。セフトリアキソン、バンコマイシン、アシクロビル、およびレベチラセタムを静脈内投与し、追加の画像検査を施行した。

ゴンザレス先生；頭部 MRI では、造影剤あり・なしともに施行された。（Fig3）T2 強調画像では、前頭葉白質において異常な高信号を示したが、これは左前頭葉よりも右前頭葉においてわずかに顕著であり、これは脳梁の頂部にまで広がった。局所的な質量効果や異常な拡散は認められなかった。右前頭骨の内側の表面には小さな石灰化した髄膜腫を示唆される外側へ拡大する小病変もあり、耳下腺の軽度の両側性の隆起もありそれも同様に拡散は制限されていた。

ゴールドスタイン先生；MRI の後、患者は 2 分間のエピソードがあった。その間、凝視し、痙攣し、話すことができなかった。その後、彼は以前よりさらに混乱していたように思われた。腰椎穿刺を行った。開放圧は 9cm 水柱であり、脳脊髄液（CSF）は黄色色素なしで透明で無色であった。CSF の検査では、4 個/ $\mu$ l の赤血球および 7 個/ $\mu$ l の白血球、80% のリンパ球および 20% の単球の白

血球分画、タンパク質 97mg/dl (参照範囲 5~55) およびグルコース 53mg/dl (2.9mmol/l [基準範囲、50~75mg/dl ; 2.8~4.2mmol/l]) である。グラム染色では、中等度の単核細胞、非常にまれな多形核白血球が存在し、微生物はいなかった。

患者は病院に入院した。検査では、左鼠径部に柔らかいリンパ節腫脹がみられた。鑑別診断を実施した。

## 鑑別診断

シバニ先生；この場合の鑑別診断をしていくでは、まずこの患者の免疫状態を知るが先決だ。彼は混乱、体重減少、リンパ節腫脹、汎血球減少、および紫斑病変を呈した 48 歳の男性であることが分かっている。高リスクの性行為に関連してこれらの所見を考慮すると、特に皮膚病変がカポジ肉腫を示唆しているため、今まで診断されていない先天性免疫不全症候群 (AIDS) を有する可能性が最も高いと結論付けることは合理的である。もし彼がエイズを患っているとすれば、どんな病気の過程で活動性の亢進、脳症、わずかな運動障害、歩行障害、発作につながるだろうか？

### 元来ある精神障害

この患者のプレゼンテーションは精神障害と矛盾していないか？提示された症状は、検査の所見と著しく対照的である。患者は躁病の症状として、動揺、脱抑制、および自己出現に対する無気力などがありえたが、彼の神経学的検査では躁病の証拠を示さなかった幻覚と幻聴の証拠がなく、思考は脱線してはおらず、論理的なマナーで検査部の人の指示に従うことができる。これらの知見は、根底にある病気が原発性精神病であるとは考えにくいことを示唆している。代わりに、彼は話すときに辛抱強く、2 段階の指示に従うのが難しかった、作業をしながら簡単な単語をつづる時の遅さや、思考が堅いと感じた。彼にはまた、脆弱さや痙攣では説明できない顕著な遅さを伴う歩行不安定性があった。彼は、片麻痺、視力障害、感覚欠損、または異常反射などの基本的な神経学的徴候を有していなかった。しかし、彼は筋力の落ちていない右腕の回旋をしていただけでなく、てんかんの部分的な連続性を強く示唆していた顔面の右側の持続的な動きもあり、最終的には、発作の重症化を示唆する失語症および混乱のエピソードに至った。

この患者の症例提示は、進行性の HIV-1 感染によって痴呆性の神経障害が複雑化したときに発生したエイズ患者の早期の記述を想起させる。この患者は亜急性で進行性の痴呆性の中枢神経系 (CNS) に直接関与する HIV-1 感染による疾

患である。患者の症例提示の特徴は、HIV-1 感染による痴呆性疾患と矛盾しないが、医学の原則として、かなり極端に考えなければエイズ患者にはめったに適用されない。したがって、中毒および代謝性疾患、癌および感染性脳炎の他の原因を含む広範な鑑別診断が考慮されなければならない。

### 代謝性疾患と中毒

混乱状態にする症候群の多くは、中毒または代謝性疾患によって引き起こされる。臨床所見には、振戦および羽ばたき振戦が含まれ得る。ビタミン B1 (チアミン) 欠乏によるウェルニッケ脳症は、適度なアルコール摂取と、糖および他の栄養素の含有が低い食事で生じる可能性がある。しかし、ウェルニッケ脳症は、この患者には存在しない広範な混乱を特徴とし、眼振、小脳機能障害および眼球麻痺の典型的な付随特徴も欠如していた。認知症または精神疾患の特徴に関連する別の栄養欠乏症は、ビタミン B12 (コバラミン) 欠乏症である。ビタミン B12 は、有髄繊維の維持に必要であり、欠乏すると、典型的には、視覚障害、感覚障害、または運動障害が現れる。ビタミン B12 はこの患者では正常であり、この診断を一般的に示唆する神経症状はなかった。

発作を伴うことが多い劇症脳症は、コカイン、ヘロイン、またはその両方を使用する HIV-1 感染者に発症することがある。T2 強調画像は、基底核に拡散する高強度の病変を示す。この脳症の患者は、制御することができない HIV-1 感染を有する。というのは 80% は腎不全であり、生存期間の中央値は維持療法にもかかわらず 21 日間と報告されている。この患者の中毒スクリーニングが陰性であることおよび画像所見よりこの診断をするのは困難である。

### 中枢神経系の腫瘍

この患者の年齢、HIV-1 感染の可能性のある診断、および彼の症例提示に基づいて、原発性 CNS リンパ腫は強く考慮すべきである。原発性 CNS リンパ腫は、前頭葉または皮質下組織への白質の接続を伴うことがあり、エイズ患者の EBV と一貫して関連している。発生率のピークは HIV-1 感染者の 40 代の間である。高悪性度の神経膠腫は、前頭葉の両方を含み、脳梁に浸潤することもあり、この場合、別の可能性を示す。脳への転移を伴う皮膚カポジ肉腫は別に感るべき疾患で、診断時に 200 細胞数/cm<sup>3</sup> 未満の血中 CD4 数は不良予後因子である。しかし、前頭葉における重大な機能不全にもかかわらず、この患者は、これらの癌を有する患者において予想される神経学的欠損 (すなわち、衰弱または感覚異常、前頭葉逸脱、視覚障害) を有していなかった。さらに、原発性 CNS リンパ腫または神経膠腫または脳への腫瘍転移を有する患者において、T2 強調画像は、典型的には、コントラスト強調、拡散制限および mass 効果を伴う高強度

病変を示す。つまり、この患者のこれらの所見の欠如により、これらの診断は否定的である。画像検査で同定された髄膜腫は良性の特徴を有し、この症例提示の原因ではない。

## 感染

感染性脳炎は、HIV-1 感染による進行した免疫抑制が疑われる人にとって大きな懸念事項である。トキソプラズマまたは細菌性脳膿瘍のいずれかを有し発作中の患者は、典型的には、局所的な神経学的障害を有する。しかし、これらの感染が前頭葉に限定されることはありそうもなく、したがっていずれの感染もこの場合の症例提示を説明するには否定的である。単純ヘルペスウイルスは、行動障害および発作に関連する散発性脳炎の一般的な原因である。この場合、単純ヘルペスウイルスの検査が重要であるが、抗ウイルス療法の可能性を考慮すると、MRI の内側頭葉に高密度病変が存在しない場合の皮質下白質の変化はこの診断を困難にする。水痘帯状疱疹ウイルス白質脳炎は、HIV-1 感染患者で起こる稀な日和見感染である。これは混乱状態と、MRI 上の多巣性の壊死性白質病変と関連している。この場合に記載された皮膚病変は、播種性水痘帯状疱疹ウイルスと一致しないが、診断を行うために発疹は必要ではない。水痘帯状疱疹ウイルス白質脳炎の人は、典型的には、運動失調、視覚障害、片頭痛、または感覚変化を有し、これらの所見はこの患者には存在しなかった。サイトメガロウイルス脳炎は、特に 50 個/cm<sup>3</sup> 未満の血中 CD4 数を有する患者において重要な考慮事項である。サイトメガロウイルス脳炎の臨床的特徴には、表現型的に HIV-1 脳症に類似し得る進行性非病巣性脳症、および脳神経障害を呈する罹患患者の背景が含まれる。サイトメガロウイルス DNA の PCR およびサイトメガロウイルス網膜炎の眼科検査を実施すべきである。しかし、重大な神経学的所見がなく、広範囲の脱髄疾患を示唆する画像所見が存在することから、サイトメガロウイルス脳炎は、この患者の提示のすべての特徴を説明するものではない。

## 進行性多巣性白質脳症

進行性多巣性白質脳症は、ヒトポリオーマウイルス JC ウイルスに起因する CNS の脱髄性疾患である。進行性多巣性白質脳症は、典型的には、片頭痛、感覚欠損、失語症などの神経学的欠損をもたらし、病変は、典型的にはよく境界が定められ、拡散し、主に皮質下白質に位置し、患者の 18% は発作性である。病変は脳梁にあり、mass 効果はない。進行性多巣性白質脳症の患者ではコントラスト増強はまれであるが、抗レトロウイルス療法で治療を受けた HIV-1 感染患者では報告されている。進行性多巣性白質脳症の非典型的な形態には、小脳顆粒神経細胞の感染を引き起こす JC ウイルス顆粒細胞ニューロパチーおよび皮質

錐体神経細胞の感染をもたらす JC ウイルス脳症がある。しかし、この場合の臨床像と画像所見は、これらの診断のいずれにも合わない。古典的な進行性多巣性白質脳症はこの患者では依然として考慮されているが、診断では特徴的な画像所見と CSF における JC ウイルス DNA が PCR アッセイによって検出する。

## HIV-1 脳症・脳炎

CNS へのウイルスの侵入は、最初の HIV-1 感染後に早期に起こり、治療がなければ精神発達遅滞および発作によって特徴づけられる劇症性の認知症性疾患を引き起こす可能性がある。（この症候群は一般に HIV-1 脳症・HIV-1 関連認知症としても知られている）進行性多巣性白質脳症の患者の画像所見とは対照的に、HIV-1 脳症患者の T2 強調画像では皮質下白質における高強度病変、および灰白質の関連（基底核のような皮質下構造の関与を含む）があり、HIV-1 脳炎は多核巨細胞、びまん性微小球症、グリア瘢痕を特徴とする。この患者において、CSF の解析では、リンパ球優位性およびタンパク質数の上昇を伴う最小限の白血球数の増加を明らかにした。これらの所見は、HIV-1 脳症の未治療の患者に見られるが、診断に特異的ではない。皮質の萎縮は後期の段階で存在し得るが、コントラスト増強はほとんど存在しない。

## 総括

この患者は AIDS であることを示唆する系統的な症状があり、皮質下の認知機能障害、運動低下を示唆する異常、歩行障害、発作性を有し、T2 強調画像診断での皮質下白質の広範囲にわたる、不明確な、両面のある、主に対称形の拡散強調にもかかわらず基本の神経学的調査結果の欠如もあった。これらの所見は、HIV-1 脳症の初期神経学的診断を疑わせる。日和見感染がない場合に起こる、無治療の HIV-1 感染に関連する脳症は、典型的には漸進的な進行性の神経学的な悪化をもたらすが、一部の患者は急速な低下を示す。この診断を確立するために、私は HIV-1 抗体の検査を勧める。検査が陽性であれば、CD4T リンパ球数を調べ、血液および CSF 中の HIV-1 RNA ウイルス量を測定する。この患者はこの症例提示の 2 週間前に正常状態であったと伝えられていたので、HIV-1 脳症が唯一の診断であるかどうかは不明である。診断の確認には、他の感染症の原因、最も重要なことはサイトメガロウイルスおよび JC ウイルスの感染を除外する必要があります。

バージニア先生；ゴールドスタイン先生、この患者を評価した際の印象はどうでしたか。

ゴールドスタイン先生；救急部では、神経内科医が紫斑病の皮膚病変を認め、HIV-1 感染によるカポジ肉腫および進行した免疫抑制状態が疑われた。感染症チームは相談し、HIV 抗体の検査を行い、CD4 T リンパ球数を取得することを推奨した。一方、神経イメージングの結果はおおよそ HIV-1 感染との関連で解釈された。HIV-1 脳症および進行性多巣性白質脳症の両方が考慮された。我々はいずれらの診断を区別するのに苦労したが、患者の病歴および画像診断の結果は HIV-1 脳症と最も一致していると考えた。

### 臨床診断

カポジ肉腫および HIV-1 脳症により複雑化された進行性ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) 感染症。

### シバニ先生の診断

後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者のヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) 脳症。

### 病理学的な議論

ゴールドスタイン先生；HIV 抗原および抗体の第四世代試験は陽性であり、補足的ウエスタンブロットアッセイの結果は HIV-1 感染の診断を確認した。血漿中 HIV-1 RNA ウイルス負荷は 426,000 コピー/ml であり、血液 CD4 カウントは 64/ml であった。CSF では HIV-1 RNA ウイルス負荷は 238,000 コピー/ml であった。検査では、JC ウイルス、サイトメガロウイルス、エプスタイン - バーウイルス、単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、クリプトコッカス症、トキソプラズマ症、結核および梅毒に対して陰性であった。

ステファン先生；胸部、膝、足の病変の生検を行った。胸部生検標本の検査では、結節性基底細胞癌の古典的な特徴が明らかになった。他の非メラノーマ皮膚癌と同様に、基底細胞癌は、HIV-1 感染者の平均よりも適度に高い割合で生じる。

膝生検標本を調べると、皮膚線維症、慢性炎症、微妙な紡錘形細胞増殖が明らかになった (図 4A 皮膚生検標本)。紡錘形細胞は、拡大した色素性核を有する細胞学的異型を有していた (図 4B) 足から採取した細胞生検標本を調べたところ、紡錘形細胞の増殖が真皮およびエクリン腺の深部まで拡大したことを除いて、同様の所見が明らかになった (図 4C)。さらに詳細に検討すると、浸潤性紡錘形細胞の増殖は、出血の病巣、ヘモジデリン沈着、時には不規則なスリット様の血管を有し、非定型血管新生物を示唆する所見を示した (図 4D)。新生血管の血管の性質を確認するために、抗 CD34 抗体による免疫組織化学的染色

を行い、膝および足生検標本の両方が、皮膚紡錘体細胞および不明確な血管において陽性染色を示した。主に浸潤性の紡錘体細胞からなる非定型血管新生物の存在を考慮すると、カポジ肉腫が疑われた。ヒトヘルペスウイルス 8 は、カポジ肉腫の全ての形態に見出され、大部分の場合、免疫組織化学染色によって検出することができる。抗ヒトヘルペスウイルス 8 抗体による免疫組織化学染色を行い、生検標本は、紡錘形細胞において陽性核染色を示し (図 4E)、カポジ肉腫の存在が確認された。

### 先生方による議論

ラジェシュ先生；急性の HIV 感染は典型的には CNS と関与する。中枢神経系の関与は通常無症候性であるが、初代 HIV-1 感染症の患者には、髄膜炎、脳炎、ギラン・バレー症候群または他の神経学的合併症の兆候および症状がある。HIV-1 が認識されず、治療されていない場合 (この患者のように)、これはニューロンの損傷を引き起こし、最も重症の形態の HIV-1 脳症を含む HIV-1 関連神経認知障害を引き起こす。

この患者の主な治療法は抗レトロウイルス療法である。効果的な抗レトロウイルス療法の導入以来、HIV-1 脳症の発生率が著しく減少している。しかし、認知症の率が低下したにもかかわらず、HIV-1 関連神経認知障害の重症度の低下の頻度が減少していない。この現象は治療的パラドックスと呼ばれる。結果として、HIV-1 関連神経認知障害は、罹患した患者の日常の機能、生活の質および抗レトロウイルス療法のアドヒアランスに影響を及ぼす重要な問題であり続けている。

HIV-1 脳症の患者に対して抗レトロウイルス療法を選択すると、何人かの専門家は、高い CNS 浸透を有する薬剤の使用を推奨する。薬剤の浸透に影響を与える因子には、分子量、タンパク質結合、親油性、および輸送体相互作用が含まれる。これらの因子を用いて CNS 浸透の有効性スコアを評価する。しかし、より高い CNS 浸透を有する抗レトロウイルス薬が神経認知機能を改善する上でより効果的であるかどうかに関して論争がある。この患者のために選択された抗レトロウイルス療法は、テノフォビルとエムトリシタピンの固定用量製剤とドルテグラビルの併用であった。このレジメンは副作用が少なく、毎日 1 回 (アドヒアランスを容易にするかもしれない) 服用され、ドルテグラビルは高い CNS 浸透を有する。

ピアース先生；ゴールドスタイン先生、この患者は現在どうなっていますか。

ゴールドスタイン先生；最初の病院の日に抗レトロウイルス療法が開始されました。患者の入院は、衝動的かつ積極的な行動と彼の病気の洞察力の欠如によって複雑になりました。彼は繰り返し逃走を試み、6 週間後に安全な施設に

退院しました。そこでは、彼の状態はすぐに改善され、彼は抗レトロウイルス療法を遵守し、彼は2週間後帰宅しました。フォローアップ診療の訪問中、彼の家族は、彼は衝動的な行動を続けたことに留意しました。病院への再入院は提案されたが、患者は拒否しました。1ヵ月後、頭部のMRIは、彼の神経疾患の進行を示していました。彼は再び入院を拒否し、フォローアップに迷ってしまいました。

#### 最終診断

ヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）脳症により複雑化した進行性後天性免疫不全症候群（AIDS）。

基底細胞癌。

カボジ肉腫。