

## Case 27-2020 頭痛と歩行障害を呈した 53 歳の女性

53 歳の女性が、頭痛の進行、歩行困難、体重減少を理由に当院に転院した。

当院受診の約 2 ヶ月前にめまいを発症し、自然に治まったが、受診 1 日前に再発し、歩行困難となり他院を受診した。体温 36.4°C, 脈拍 86 拍/分, 血圧 170/105mmHg, 呼吸数 15 回/分, SpO<sub>2</sub>:97%であった。症状は注意力と志向性があり、発話は遅く、両側水平眼振, 指-鼻-指検査では右側に軽度の眼瞼下垂が認められた。筋力と感覚機能は正常であった。歩幅が狭く、ゆっくりとしたものだった。その他の検査は正常であった。

静脈内造影剤の投与を行わずに頭部の CT を行ったところ、右小脳半球の血管性浮腫と一致する低吸収域と、両小脳半球白質の低吸収域が示された。アスピリンとアトルバスタチンを投与した。

造影剤の投与前後の頭部の MRI (図 1) は、右下小脳半球で、1.7cm×1.8cm×2.0cm の脳内病変を認めた。病変は T1 強調画像上で壊死を示唆する内部高信号を有し、T2 強調画像上で血管性浮腫を示唆する周囲の高信号を有していた。小脳裂孔と第四脳室を中心とした局所的な腫瘍効果が認められた。また、左上前頭回の左内側前頭葉に沿って直径 4mm の軟膜病変が認められ、軟膜伸展の可能性があった。この病変は T2 強調画像上で内部および周囲の高信号強度が特徴であった。

デキサメタゾン、アムロジピン、ラベタロールを静脈内投与した。この患者は当院に転院し、脳神経外科の専門的な診察を受けた。

当院では、倦怠感、無気力感、過去 1 年間で 15kg の体重減少に注目した。また、血尿、排尿困難、脇腹痛を伴わない排尿回数の増加が認められた。発熱、悪寒、副鼻腔痛、呼吸困難、咳、腹痛、下痢、吐き気、嘔吐はなかった。高血圧症と出血性脳卒中の既往歴があり、今回の評価の 13 年前に血栓を除去するために右側開頭手術を受けたが、神経学的障害は報告されていなかった。

患者の報告によると、開頭手術のための入院中に、HIV に感染しており、未知の抗レトロウイルス療法 (ART) を受けていると言われたが、その治療法に含まれていた薬を思い出せなかったという。また、数年後にさらに検査を行ったところ、誤りがあったことが判明し、HIV には感染していなかったと報告した。彼女は今回の評価の少なくとも 3 年前に ART 薬を中止したと報告した。

この患者には日和見感染症や癌の既往歴はなかった。3 年前、ツベルクリン反応検査は陰性であった。その 1 週間前のマンモグラムは正常であった。大腸内視鏡検査や Papanicolaou 検査を受けたことはなかった。

この患者は西アフリカのコートジボワール生まれで、20 年以上米国に住んでいた。彼女は最近の旅行を報告していなかった。彼女は子供たちと一緒に暮らしており、タバコを吸わず、アルコールを飲まず、違法薬物を使用していなかった。彼女は離婚しており、最近の性交渉歴はなかった。彼女の元夫と彼女の子供の一人は HIV 検査で陰性であったと報告されてい

る。父親は 60 歳代で心筋梗塞を患っていたが、母親と姉妹は健康であった。今回の病気になる前に自宅で薬を飲んでおらず、薬に対するアレルギーもなかった。

健康診断では、体温 36.9°C、血圧 165/99mmHg、BMI : 22.5 であった。症状の訴えは強くなく、発話は明瞭で、名前の命名と反復は損なわれていなかった。対光反射正常、眼球運動正常、視野障害なし。軽度の右内斜視と眼振はなかった。顔面は左右対称であったが、舌の左への偏位は軽度であった。他の頭蓋神経検査の結果は正常であった。指-鼻-指試験では、右側に軽度障害が認められたが、ジスキネジアや企図振戦は認められなかった。歩幅は肩幅程度であった。バランスを崩し、歩行は不安定で運動失調であった。精神運動鈍化が認められ、Romberg 徴候は認められなかった。筋力、筋緊張、感覚、深部腱反射は正常であった。脱毛症と口腔内脱力症を呈していた。その他の検査は正常であった。さらなる評価と治療のために入院した。

腎機能、肝機能、甲状腺機能、電解質、ビタミン B12、HbA1c の血中濃度は正常であった。HIV スクリーニング検査では HIV-1、HIV-2 および HIV-1 p24 抗原に対する抗体が検出されたが反応性であった。血漿中の HIV-1 RNA は検出されなかった。CD4+ T 細胞数は 39/ $\mu$ L (正常範囲、348~1456) であった。その他の臨床検査結果を表 1 に示す。培養のために尿検体を得た。胸部造影 CT では、左側甲状腺の軽度肥大と多結節、直径 4mm 以下の散在性肺結節が認められた。腹部~骨盤腔造影 CT では、最大径 1.1cm の血管腫と一致する肝病変、胸腰椎および骨盤にびまん性の溶連性病変を認めた。

### 鑑別診断

この 53 歳の女性は西アフリカ出身で、亜急性で進行性の局所性神経症状、小脳徴候、頭部 MRI で 2 つの造影性病変を呈していた。今回の入院の 13 年前に HIV と診断され、未知の ART レジメンで治療を受けていたが、数年後に検査で異常が判明し、ART が中止されたと報告されている。今回の入院では、HIV-1 と HIV-2 に対する抗体と HIV-1 p24 抗原に対するスクリーニング検査は反応性で、CD4+ T 細胞数は 39/ $\mu$ L と低値であったが、血漿中の HIV-1 RNA レベルは検出できなかった。この症例の鑑別診断の第一歩は、紛らわしい HIV 検査結果を解釈し、患者が HIV 感染症に罹患しているかどうかを判断することである (表 2)。

### HIV 検査結果

いくつかの臨床病歴が、この症例で見られる HIV 検査結果のパターンをもたらす可能性がある。最も一般的なものは、HIV 抗原抗体スクリーニング検査で偽陽性の結果が得られたことである。以前の HIV 抗体検査では偽陽性の結果がしばしば見られたが、現在の HIV 抗原抗体スクリーニング検査は高い特異性を有しており、偽陽性率は 10,000 件あたり 40 件以下であるため、HIV 感染の偽診断の可能は非常に低い。さらに、患者の CD4+ T 細胞数が低いことも説明する必要がある。HIV スクリーニング検査で偽陽性となり、特発性 CD4+T 細胞リンパ球減少症 (原因不明の稀な疾患) を併発する可能性もあるが、これは臨

床的事象の組み合わせとしては珍しく、考えにくいものである。

患者は HIV-1 に感染しているが、ART なしで HIV 感染を自然にコントロールしており、臨床的には進行が遅い「elite controller」である可能性がある。この可能性は、HIV スクリーニング検査が陽性であり、HIV-1 RNA レベルが検出されないことを説明しうる。しかし、この状態は稀であり、HIV-1 感染者の有病率は 500~1000 人に 1 人程度である。それにもかかわらず、何十年にもわたる緩徐な病気の進行が、一部で観察されている。この患者は 53 歳であるから、もし 1980 年代に HIV-1 に感染していたら、今頃には後天性免疫不全症候群（AIDS）に進行していたかもしれない。

また、この患者は、現在の HIV-1 ウイルス負荷試験では検出されない希少な HIV-1 群（N、O、または P）、HIV-1 群 M サブタイプ、またはこれらの循環型に感染している可能性もある。これらは非常にまれであるが、西および中央アフリカで循環していることが知られており、この患者はコートジボワール出身であった。

他の可能性のある説明としては、スティグマまたは神経精神医学的な問題のいずれかのために、秘密裏に ART を使用したことが挙げられる。確認検査や HIV-1 ウイルス負荷検査のための血液サンプルの混合など、分析前のエラーが発生した可能性がある。最後に、患者は西アフリカで流行している、1980 年代から 1990 年代には HIV 感染者の大部分を占めていた HIV-2 に感染している可能性がある。

患者がこの入院の 13 年前に受けた HIV の診断は正しかったかもしれない。それ以前の検査や ART の詳細は現在入手できないが、調査すべきである。この患者の症状の特徴、HIV-1 RNA が検出されない中での HIV スクリーニング検査の陽性、および出身国の特徴から、私は彼女が HIV-2 に感染しているのではないかと疑っている。CD4+ T 細胞数が低いことから、この患者の症状は HIV-2 関連 AIDS と一致している。

#### HIV-2 感染症の診断法の確立

この患者には、米国疾病対策予防センター（Centers for Disease Control and Prevention）のガイドラインに準拠した HIV-1 抗体および HIV-2 抗体鑑別検査と、血漿中の HIV-2 RNA レベルを得るための HIV-2 ウイルス負荷試験による補足検査を行うことを勧める。これらの検査で陰性であれば、HIV-2 の DNA と RNA の核酸検査のために全血サンプルを送ることを検討する。西アフリカの HIV-2 が流行している地域では、HIV-2 感染者の約 3 分の 1 が HIV-1 に感染している；この患者では、血漿中の HIV-1 RNA レベルが検出されないため、HIV-1 の感染は基本的に除外される。

#### 神経症状と画像診断の結果

この症例の次のステップは、HIV-2 関連 AIDS の可能性が高い診断との関連で、患者の神経学的症状および画像所見を検討することである。脳病変の鑑別診断は、HIV および AIDS 患者における脳病変の範囲が非常に広い。脳の腫瘍性病変は、脳トキソプラズマ症、中枢神経

系病変を伴う結核（結核腫）、EB ウイルス感染に伴う原発性中枢神経リンパ腫、中枢神経系に病変を伴うクリプトコッカス感染症、細菌または真菌感染による脳膿瘍、神経嚢胞症、または梅毒感染症（梅毒性歯肉腫）などが原因となることがある。JC ウイルスや HIV 脳症による進行性多巣性白質脳症では、典型的には腫瘤病変は生じない。サイトメガロウイルス脳炎は、典型的には腫瘤病変を伴わずに発症し、腫瘤効果を起こすことはほとんどない。もちろん、脳への転移性のがんや、HIV や AIDS とは無関係に脳に影響を及ぼす疾患がある場合には、今回の症例に見られるような神経症状や画像所見を呈することはある。

これらすべての可能性の中で、この症例での私の主な診断は、トキソプラズマ脳炎、結核、原発性中枢神経リンパ腫である。この症例のいくつかの疫学的、臨床的、検査的、画像学的特徴は、トキソプラズマ脳炎の診断に有利である。第一に、トキソプラズマ症は予防薬を投与されていない AIDS 患者の間で最も一般的な中枢神経系感染症であり、この患者はトリメトプリム-スルファメトキサゾールを投与されていなかった。歴史的に、予防薬を投与されていない AIDS 患者におけるトキソプラズマ脳炎の 12 ヶ月間の発生率は約 33%であった。第二に、この患者はコートジボワールでトキソプラズマに曝露された可能性があり、ここでは血清有病率が 60~70%である。第三に、この患者の CD4+ T 細胞数は  $100/\mu\text{l}$  未満であり、これはトキソプラズマ脳炎が典型的に発生するレベル以下であり、このことから感染のリスクが高いと考えられる。最後に、MRI の病変には造影剤の増強と T1 強調画像での壊死を示す信号強度の低下が認められる。中枢神経系には少なくとも 2 つの腫瘤性病変があり、1 つはリング状増強を呈している。これらの特徴はすべてトキソプラズマ脳炎と一致している。

しかし、この症例のいくつかの特徴は、トキソプラズマ脳炎の診断には適合しない。比較的ゆっくりとした臨床経過をたどっており、発熱も報告されていない。小脳の病変を伴うトキソプラズマ脳炎は一般的ではない。原因不明の散在性肺結節（4mm 未満）を認めており、この所見は通常、トキソプラズマ脳炎の再活性化には見られないが、無関係の疾患によるものである可能性がある。彼女の 13 年前の脳血管事故の既往歴は現在の病気と関連している可能性があるが、時間枠を考えると関連性はないと思う。

#### トキソプラズマ脳炎の診断法の確立

この患者がトキソプラズマ脳炎であるかどうかを判断するために、トキソプラズマに対する IgM と IgG の血清学的検査を行う。また、経験的治療を開始し、継続的な臨床評価を行い、10~14 日後に頭部の MRI を繰り返す。その時点で改善を認めなければ、脳病変の診断のために脳生検を行う。この患者では画像上に腫瘤の影響が見られるため、腰椎穿刺はおそらく安全ではない。しかし、脳脊髄液を採取しても安全であれば、特異度 96~100%、感度 50%のトキソプラズマ PCR 用の検体を採取する。

## ジェフリーS.ゴットリーブ博士の診断

ヒト免疫不全ウイルス 2 型感染症関連トキソプラズマ原虫脳炎とそれに関連する後天性免疫不全症候群

### 診断のための検査

ローゼンバーグ博士：患者は反応性 HIV 抗原抗体スクリーニング検査を受け、その検体は HIV-1 および HIV-2 抗体の識別アッセイのために外部の研究所に送られた。糖タンパク質の HIV-2 特異的バンドは、HIV-2 感染の診断を裏付ける所見である HIV-2 識別アッセイに存在していた。その後核酸検査で 486 コピー/ml の血漿 HIV-2 RNA レベルを示した。患者がこの病院に入院した翌日にトキソプラズマの血清学的検査で IgG 陽性、IgM 陰性と報告されたため、トキソプラズマ症の病歴が確認され、トキソプラズマ脳炎の臨床診断が裏付けられた。

### HIV-2 感染の管理

ゴットリーブ博士：HIV-2 感染の管理に関するガイドラインは、近年、成人のための抗レトロウイルスガイドラインに関する保健福祉省のパネルによって更新された（表 3）。ではこの患者の HIV-2 感染はどのように管理すべきだろうか？ HIV-1 感染の管理に推奨される戦略— HIV プライマリケア、日和見感染症の予防、感染症のスクリーニング、ワクチン接種を含む—を追求する必要がある。

HIV に感染した西アフリカ人の約 8~10%が慢性 B 型肝炎ウイルス（HBV）感染症を患っており、これらの患者の一部は D 型肝炎ウイルス（HDV）と同時感染しているため、HBV が検出された場合は HDV の再帰的スクリーニングが必要である。経験的なイベルメクチン治療をスクリーニングして糞線虫症を検討することも出来るが、この患者は 20 年以上コートジボワールに行っておらず、慢性寄生虫症を患う可能性は低い。このウイルスと HIV の同時感染は西アフリカでは珍しくなく、ヒト T 細胞リンパ向性ウイルス感染についてもスクリーニングするつもりである。3 年前の潜在性結核のスクリーニングは陰性だったが、彼女の CD4 + T 細胞数が少ないことを考えるとおそらく彼女は免疫不応答状態になっていると考えられる。そのため急性期を脱したのちインターフェロン- $\gamma$  放出アッセイによる結核

の再スクリーニングを検討している。胸部 CT では以前の結核への曝露の証拠を示さなかった。

トキソプラズマ脳炎治療後、CD4+T 細胞数が 200/ $\mu$ L を超えるまで彼女はトキソプラズマ症の二次予防とニューモシスチス肺炎の一次予防を受ける必要がある。更新されたガイドラインによればマイコバクテリア感染症の予防を受ける必要はないだろう。HIV-2 感染患者では ART に関連する免疫再構成は HIV-1 感染患者よりも遅く、免疫再構成炎症症候群はまれにしか観察されていないことに注意しなければならない。

彼女が以前 ART に暴露したことを考えると、彼女が受け取った薬がわからないため私はプロテアーゼ阻害剤 (PI)、ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤 (NRTI)、またはインテグラーゼ鎖転移阻害剤 (INSTI) に耐性を与える変異の存在を判断するために HIV-2 遺伝子型薬剤耐性試験を行うつもりである。米国では食品医薬品局 (FDA) が承認した HIV-2 遺伝子型薬剤耐性アッセイは利用できないが、試験は研究環境で利用できる場合がある。ウイルス学的障害または ART 開始後 6 か月までにウイルス量を抑制できない場合は HIV-2 遺伝子型薬剤耐性試験を実施することも適切である。

血漿 HIV-2 RNA レベルのベースラインはすでに得られており、ART を開始してから 4~6 週間後にレベルを再確認し、その後 ART を開始した年は 3 か月毎に再確認する。またウイルス量が 1 年間検出されなくなったら 6 か月ごとにウイルス量検査を実行する。さらに患者の CD4+T 細胞数が診察時に非常に低かった (39/ $\mu$ L) ので、ART を開始してから 4~6 週間後と 3 か月毎に 200/ $\mu$ L を超えるまで細胞数を再確認し、それ以降は 6~12 か月ごとにチェックするつもりである。HIV-2 疾患は ART 治療中でさえ明らかなウイルス学的障害なしに進行する可能性があるため、制御されているように見える患者でも定期的に CD4+T 細胞数を監視することは合理的な戦略である。

注意すべき点は HIV-2 感染の治療のために FDA から承認された ART 薬はないことである。薬の適応外使用は HIV-1 感染の治療に対する承認された適応疾患に基づいており、HIV-2 感染に対する ART の無作為化比較試験はないが、そのような試験が 1 つ進行中である。現在入手可能な限られたデータに基づいて (表 3)、私は INSTI と 2 つの NRTI を使用して

ART を開始しており、これは使いやすさとアドヒアランスのために 1 つのタブレットで投与するのが理想的である。アバカビル-ドルテグラビル-ラミブジンまたはビクテグラビル-エムトリシタビン-テノホビルアラフェナミドの固定用量の組み合わせは、in vitro および臨床データに基づいた合理的な選択である。HIV-2 は本質的にこれらの薬剤に耐性があるため非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に基づくレジメンは避ける必要がある。PI ベースの投薬計画は、INSTI ベースの代替案として考えることができる。多くの HIV-1 PI は HIV-2 に対する活性が低下しているため、PI を使用する場合はブーストダルナビルやロピナビルなど HIV-2 に対して十分な活性を持つ PI を選択する必要がある。

最後に患者の元夫、性的パートナー、そして彼女の子供たちも HIV-2 について検査することを推奨する。

### **脳病変の管理**

Rajesh T. Gandhi 博士：HIV と AIDS に加えて脳トキソプラズマ症を患っている患者は ART の迅速な開始とともに抗寄生虫療法で治療する必要がある。初期治療ではスルファジアジンとピリメタミンが使用され、ロイコボリンも治療による骨髄抑制効果を打ち消すために投与される。米国では薬の販売権を取得した会社による大幅な価格上昇により残念なことに多くの場合ピリメタミンが法外に高価になっている。コストまたは入手困難によりピリメタミンを入手できない場合、スルファジアジンおよびピリメタミンの代わりにトリメトプリム-スルファメトキサゾールを使用する必要がある。

HIV と急性日和見感染症おける ART 開始の適切なタイミングは無作為化臨床試験で評価され、多様な日和見感染症の 282 人の中で初期の ART（日和見感染症の治療が開始されてから 14 日以内に開始）は延期された ART（日和見感染症の治療が完了後に開始）よりも AIDS の進行または死亡率が低かった。この試験ではトキソプラズマ症の 13 人しかいなかったが、本症例に調査結果を拡張することは合理的である。この患者では合併症のない駆虫薬治療を受けていることが明らかになり次第、数日から 1 週間以内で HIV-2 アクティブ ART を開始する予定である。

## Follow-up

ローゼンバーグ博士：退院時，入院時の脱力感や意識混濁，歩行困難はある程度改善しており，頭痛は高血圧の管理で解決し，体温は正常であった．退院時の薬物治療には HIV-2 感染にはテノホビルアラフェナミド，エムトリシタビン，ドルテグラビルを，脳トキソプラズマ症にはピリメタミン，スルファジアジン，ロイコボリンを処方した．しかし 1 週間後の外来で彼女の血中クレアチニンが 3.5 mg/dl，尿中好酸球数は 70%であった．彼女はスルファジアジン誘発性急性間質性腎炎の診断を受け，スルファジアジンを中止し，ピリメタミン，クリンダマイシン，ロイコボリンの投与を開始した．またニューモシスチス肺炎予防のためにアトバコンを追加した．3 か月の外来で彼女の腎機能は改善され，HIV-2 ウイルス量は検出されなかった．6 か月の外来時に頭部の MRI で右小脳半球の輪増強病変の直径が著しく減少し，左内側前頭葉の輪増強病変が解消し，ART 開始から 1 年後，CD4+T 細胞数は 203/ $\mu$ L であった．患者の以前の医療提供者からの情報より，患者は約 8 年前に ART を中止するようにカウンセリングされていたことが明らかとなった．

## 最終診断

ヒト免疫不全ウイルス 2 型感染症および脳トキソプラズマ症