

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、両側に強制把握をみとめた。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 Amebic 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)	2.1×10^5 → < 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失禁状態であった。血液検査 (Table 2) では CD4 $71/\mu$ l, HIV ウイルス量 2.1×10^5 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 $2/\mu$ l, 蛋白 $45\text{mg}/\text{dl}$, 糖 $29\text{mg}/\text{dl}$, HIV ウイルス量 5.9×10^4 copies/ml, β -2 ミクログロブリン $7.1\mu\text{g}/\text{ml}$. 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 カ月後より発動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 $201/\mu$ l, HIV ウイルス量 2.3×10^3 copies/ml と改善し, 22 カ月後では CD4 $226/\mu$ 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

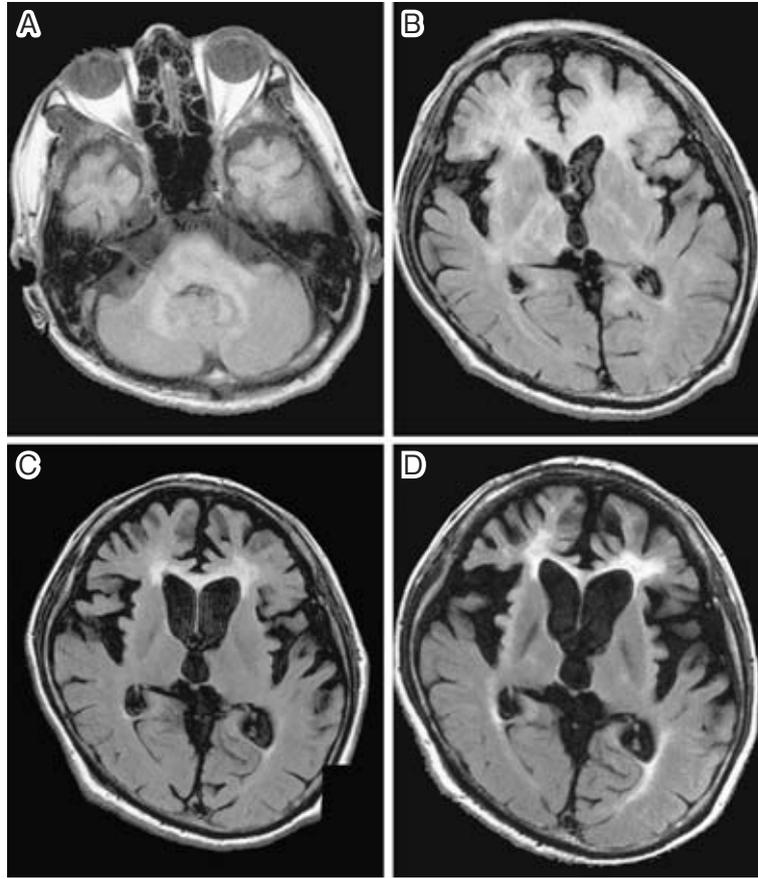


Fig. 1 Brain MRI (FLAIR) of case 1

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、つぎ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いで治療を開始したが、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 4 μ l 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際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歳時にパーキット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月ころからものわずれを自覚した。同年6月、パーキット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をみとめた。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、立方体模写できなかつた。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秒で可能だがラ行が抜けていた。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

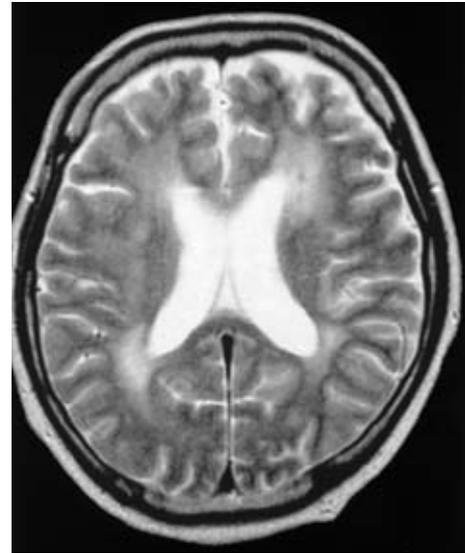


Fig. 2 Brain MRI (T2 weighted image) of case 4
It revealed that the diffuse high intensity area in cerebral white matter spared the subcortex.

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つた。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う遂行できなかつた。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つた。11月よりHAARTを施行したところ直後に一過性の譫妄をきたしたが、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²⁾³⁾、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 22.4/ μ l 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⁸⁾。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た。

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 2 μ g/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ことが示唆された。

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
