

症例報告

HIV 感染症に関連した小脳性運動失調症の 1 例

中村 聖香 和手 麗香* 新出 明代
朝山 真哉 中野 智 日下 博文

要旨：症例は 36 歳男性。小脳性運動失調のみが亜急性に進行し、頭部 MRI で小脳虫部と半球の萎縮をみとめた。末梢血 HIV-RNA 量増加、CD4+細胞著減をみとめ、CD4/CD8 比は 0.04 であった。髄液検査では単核球優位の細胞数増加と蛋白の軽度上昇をみとめ、PCR で EBV、HBV、JCV が陽性であった。HIV 感染症に対して HAART を開始したところ、HIV ウイルス量の減少にともなって失調の進行が停止した。その後 20 カ月の経過中、高次脳機能障害をふくめた新たな神経症状の出現や、AIDS の発症はみとめず、復職が可能となった。亜急性小脳性運動失調症と HIV 感染症との関連について、考察を加え報告した。

(臨床神経, 49 : 651—655, 2009)

Key words : HIV, AIDS, ADC, HIV脳症, 小脳性運動失調

的考察を加えて報告する。

はじめに

ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV) 感染にともなう中枢神経病変は、HIV 脳症、進行性多巣性白質脳症 (PML) やクリプトコッカス症などの日和見感染症、悪性リンパ腫などの悪性腫瘍、その他に分けられる。Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) の 10~20% は神経症状で初発する¹⁾。その中で、HIV 脳症は、HIV 感染の進行した AIDS の状態で発症し、HIV の脳への直接感染による失見当識、行動障害、運動障害と定義される。以前は成人 AIDS 患者の 30~70% を占めていた²⁾が、近年 highly active antiretroviral therapies (HAART) が導入され、15~20% 程度に減少した³⁾。多くは記憶力障害や鬱症状で発症し、治療が遅れたばあいは、数カ月で高度認知障害から植物状態となる⁴⁾。HIV 脳症の約 30% は小脳性運動失調で初発することが知られているが⁵⁾⁶⁾、全経過を通じて失調症状が前景に立つ例は非典型的である。

一方 HIV 感染者においては小脳性運動失調を主要神経症状とした例が少数報告されており^{7)~9)}、原因ウイルスの検索や病理組織所見の違いから、HIV 脳症とことなる病態の可能性も指摘されている⁹⁾。その他、免疫不全状態で小脳性運動失調をきたす原因として、トキソプラズマ症、結核症、サイトメガロウイルス脳炎、PML、中枢神経原発悪性リンパ腫などが挙げられる⁷⁾。

われわれは、HIV 感染に関連し亜急性に進行する小脳性運動失調症を呈し、HAART が有効であった 1 症例を経験した。HIV 感染症に関連した小脳性運動失調症について、文献

症 例

患者：36 歳、男性。

主訴：歩行時のふらつき。

家族歴：同胞が HBV 保因者。

既往歴：34 歳時、健診で hepatitis B virus (HBV) 無症候性キャリアと診断された。外傷・手術・輸血歴なし。

生活歴：妻 1 人・子供 2 人。会社員 (技術職)。海外渡航歴なし。薬物・重金属・有機溶媒暴露歴なし。喫煙 20 本/日、飲酒はビール 2L/日。HIV 感染機会は患者本人と家族への聴取では不明であった。

現病歴：200X 年 1 月中旬、階段昇降困難を訴えて I 病院を受診したが、異常を指摘されなかった。症状が改善しないため 3 月 19 日、当科外来を受診した。軽度の体幹失調をみとめた。その後も歩行時のふらつきが進行し、4 月から、座位保持が不安定となった。5 月には、書字が困難となり、自転車に乗れなくなった。数日後には自立歩行もできなくなり 5 月 16 日当院へ入院した。

入院時現症：身長 166cm、体重 56kg、体温 36.8 度、血圧 100/78mmHg、脈拍 72 回/分整。胸腹部に異常なく、皮疹や表在リンパ節腫脹はみとめなかった。神経学的には意識清明、MMSE 30/30、言語理解は良好、構音障害はみとめなかった。非持続性の水平性注視方向性眼振をみとめた。その他脳神経系に異常はなかった。筋力低下はなく、深部腱反射は正常で、病的反射はみとめなかった。指鼻試験は右側優位に両側軽度失調性で、踵膝試験は左右差なく側方への強いジャーク様運

*Corresponding author: 関西医科大学神経内科 [〒570-8507 守口市文園町 10-15]

関西医科大学神経内科

(受付日：2009 年 7 月 30 日)

動を呈し、顕著な測定障害をみとめた。起立姿勢は開脚位であり、歩行は失調性で支持が必要であり、継足歩行は不能であった。Romberg 徴候は陰性で、感覚系に異常はみとめなかった。

検査所見：末梢血では貧血はみられなかったが、WBC 4,300/ μ l であり、好中球が 34.7% と減少していた。一般生化学検査では異常はみとめなかった。血清銅 41 μ g/dl (正常値 71~132)、ビタミン B12 198pg/ml (233~914) と軽度に低下、ピルビン酸は 1.06mg/dl (0.3~0.9) と軽度に上昇していたが、葉酸、ビタミン B1、乳酸は正常範囲内であった。腫瘍マーカーは、AFP、PSA、HCG- β 、NSE は陰性であったが、可溶性 IL-2 レセプターは 864U/ml と軽度に上昇していた。免疫学的検査では、IgG 2,274mg/dl (870~1,700)、IgM 281mg/dL (33~190) と軽度上昇、IgA は正常範囲であった。抗核抗体、クリオグロブリン、抗サイログロブリン抗体、抗マイクロゾーム抗体、抗 GAD 抗体、抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体は陰性であった。抗糖脂質抗体は IgG 抗 GD3 抗体¹⁰⁾ が強陽性であった。血清各種ウイルス検査では、HBe 抗原陽性、HBe 抗体陰性、HBV-DNA 定量 PCR 6.9Log コピー/ml (基準値 2.6) とウイルス量が上昇していた。C 型肝炎ウイルス、梅毒、単純ヘルペスウイルス、コクサッキーウイルス B6 は陰性、EB ウイルス (EBV) と麻疹は既感染パターンを示した。髄液検査は、細胞数 12/ μ l (単核球 100%)、蛋白 51mg/dl、IgG index 1.4、NSE 56.2ng/ml (正常値 0~15) と上昇していた。糖は正常範囲内、ミエリン塩基性蛋白は陰性で、T-Tau 蛋白¹¹⁾ と 14-3-3 蛋白¹²⁾¹³⁾ が陽性であった。髄液細胞診は陰性であった。

頭部 MRI では両側前頭葉白質に T2 強調画像・FLAIR 画像で高信号の小病変が散在し (Fig. 1A)、両側小脳虫部・小脳半球上部に軽度の萎縮をみとめ、第 4 脳室が軽度に拡大していた (Fig. 1B)。脳血流シンチグラフィ (¹²³I-IMP) では頭蓋内の全体的な脳血流量値が低下しており、両側小脳内側面、脳幹左側、両側前部帯状回、左前頭葉外側に明らかな血流低下をみとめた。胸腹部 CT では軽度の脾腫をみとめた。

経過 (Fig. 2) : 入院後構音障害が出現し、失調も進行した。4 週間には起立不能となり、車いす生活となった。入院前の飲酒量が多く、血清ビタミン B12 が低値であったため、ビタミン B 群の補充療法をおこなったが症状は改善しなかった。HBV 陽性で脾腫をみとめたため、門脈—肝静脈シャントもうたが、分岐鎖アミノ酸製剤の点滴を試みたが改善はなかった。その後、髄液ヘルペス属ウイルス PCR で EBV が検出され、6 月よりアシクロビルの点滴を開始し、次いでステロイドパルス療法をおこなったが、失調は徐々に増悪した。この間、髄液検査では細胞数・蛋白が持続して軽度上昇していた。その後髄液 PCR で HBV をみとめたため、免疫不全状態の検索をおこなったところ、ゼラチン粒子凝集反応 (PA 法) で血清 HIV-1 抗体陽性、抗体価 2⁵ 倍、PCR 法による HIV-RNA の定量では 2.9×10^4 copies/ml と上昇していた。CD4/CD8 比は 0.04、CD4+細胞は 28/ μ L と著減しており HIV 感染症が判明した。さらに髄液 PCR で JC ウイルス陽性も判明した。典型的な HIV 脳症の臨床経過とことなり、他の指標疾患はなく、AIDS は未発症であった¹⁴⁾ が、神経症状が急速に進行し CD4

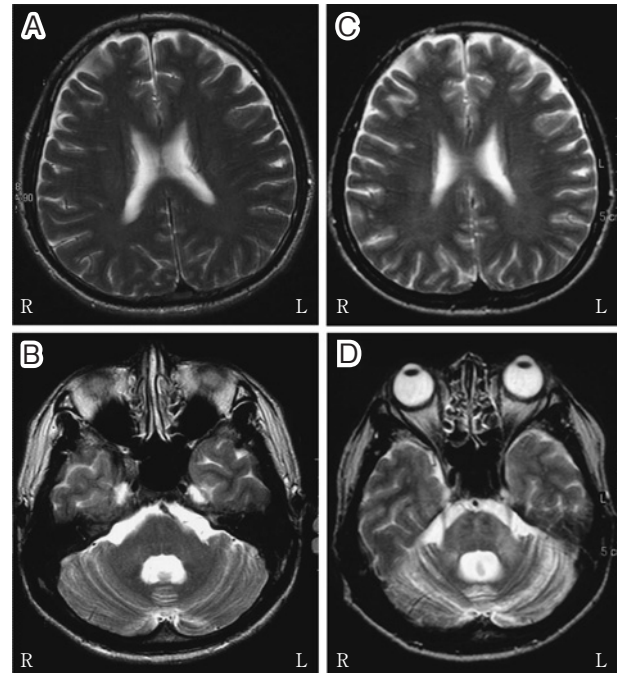


Fig. 1 Brain MRI of this patient before (A, B: 1.5T, T2W/TSE, TR/TE = 4,000/108) and after (C, D: 1.5T, T2W/TSE, TR/TE = 4,550/100) HAART. Cerebellar atrophy had progressed slightly although clinical symptoms had remained stable. A few hyperintense areas were seen in the cerebral white matter lesion.

陽性細胞が著減しているため治療の適応があると判断し、抗 HIV 療法である HAART を開始した。治療開始後約 3 週間で失調の進行は停止し、血清 HIV および髄液 JCV は検出感度以下となった。発症後 6 カ月で退院し、以降は在宅リハビリテーションを継続した。退院時の頭部 MRI では小脳萎縮はやや進行し、橋底部・中小脳脚の淡い高信号域をみとめた (Fig. 1D) が、大脳白質病変は拡大していなかった (Fig. 1C)。発症から 20 カ月を経過した時点でも、失調症状の進行や、高次機能障害をふくめた他の神経症状の出現はみとめず、車椅子通勤で復職した。

考 察

本症例は、小脳性運動失調のみが亜急性に進行した 36 歳男性で、末梢血で HIV 抗体陽性、CD4 陽性細胞が減少しており、髄液 PCR で EBV、HBV、JCV が陽性であった。亜急性に小脳性運動失調をきたす疾患を除外し、HIV 感染に関連した中枢神経症状をうたがった。血清ウイルス量の増加と CD4 陽性細胞の著明な減少から HAART をおこなったところ、失調の進行が停止、発症から 20 カ月経過した時点でも、失調の悪化や高次脳機能障害をふくめた新たな神経症状の出現はなく、AIDS の発症もみとめず、復職が可能となった。

HIV 感染に関連して小脳性運動失調が出現した報告は過去に散見される。AIDS 患者 70 例の検討では、進行性痴呆を

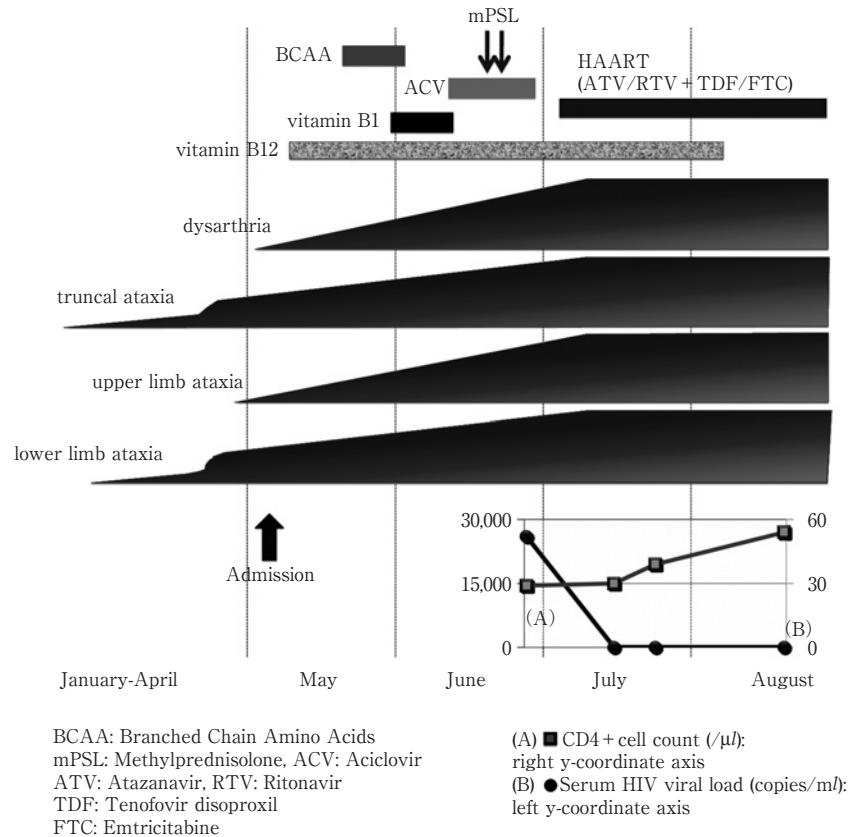


Fig. 2 Clinical course. Three weeks after the beginning of HAART, clinical signs stabilized and the blood CD4 counts increased and serum HIV was no longer detected.

みとめた AIDS dementia complex (ADC) 46 例のうち、15 症例が認知症出現の 1~6 カ月前に小脳性運動失調を呈しており、失調が ADC の早期の徴候の一つであると報告された⁵⁾。また、HIV 感染症例で末期に apathy が出現するまでの 10~12 カ月間、小脳性運動失調のみを呈した報告例もある⁸⁾。

HIV 感染と小脳性運動失調が進行する機序についての病理学的な検討では、7 カ月間、小脳性運動失調が先行して認知症が出現した症例の報告がある⁶⁾。この症例では、髄液検査や病理組織化学で EBV や CMV などによる感染は証明されず、大脳の変化に加えて、小脳では Purkinje 細胞の脱落と、その周囲に HIV 感染に特徴的¹⁵⁾¹⁶⁾なマクロファージと多核巨細胞の浸潤をみとめた。また、Tagliati らは、HIV 感染後、亜急性に小脳性運動失調のみが進行した 10 症例を報告した⁷⁾。このうち 3 例で組織学的な検討がなされ、2 例で小脳の顆粒細胞の減少をみとめた。これらの症例でも、病態を説明する日和見感染症は検出されなかった。小脳性運動失調の病態は、HIV の直接感染⁵⁾⁶⁾⁸⁾や HIV 感染後におこる自己免疫的な機序による⁷⁾と推察されているが明らかではない。

われわれの症例は、HAART 後は失調の進行が停止し、発症 20 カ月後の時点でも新たな神経症候が出現していないことから、HIV の何らかの関与がうたがわれるが、直接浸潤によるものか自己免疫的な機序によるものかは不明である。一方、髄液中に EBV と HBV および JCV が証明されており、失

調との関連が問題となる。JCV 感染症では、PML 症例の 5% に小脳の顆粒細胞層に局所的な細胞脱落をみとめるが¹⁷⁾、HIV 感染例で PML をきたさずに小脳萎縮のみを呈し、病理学的に顆粒細胞の変性をみとめた症例の報告もある⁹⁾。この症例は小脳組織の PCR で HIV は検出されず、JCV が検出された⁹⁾。さらに、EBV 感染症では、成人の急性小脳炎や¹⁸⁾、慢性感染から免疫学的な機序により中枢神経症状をきたす¹⁹⁾ことが知られている。

以上から、本症例の小脳性運動失調の機序として HIV による直接感染、HIV と関連した免疫学的機序が関与した可能性があり、さらに JCV⁹⁾や EBV¹⁸⁾¹⁹⁾の日和見感染による病態も否定できない。

しかし、いずれの機序であれ、HAART により症状の進行が停止し、HIV 脳症や他の日和見感染症への進展をみとめていないので、早期診断と遅滞ない治療の開始が重要といえる。亜急性に進行する小脳性運動失調の原因として、HIV 感染症とそれともなう日和見感染も念頭におき、検査をおこなう必要がある。本邦ではいまだ HIV 感染患者が増加しており²⁰⁾、本例のように非典型な経過をたどる症例も少なからず存在すると推測される。HIV 感染に関連した小脳性運動失調の病態解明は十分ではないことから、今後も同様の症例の蓄積と、組織学的検討および、組織でのウイルス学的な検討が望まれる。

謝辞 : HIV 感染症につきご指導いただきました国立病院機構大阪医療センター感染症内科上平朝子先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 寺田一志 : AIDS および関連する感染症. 日獨医報 2002 ; 47 : 78—79
- 2) 酒井美緒 : HIV 感染症の中樞神経病変の画像診断. 医療 2005 ; 59 : 669—675
- 3) Yoritaka A, Ohta K, Kishida S: Prevalence of neurological complications in Japanese patients with AIDS after the introduction of HAART. *Rinsho Shinkeigaku* 2007; 47: 491—496
- 4) McArthur JC, Brew BJ, Nath A: Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005; 4: 543—555
- 5) Navia BA, Jordan BD, Price RW: The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 1986; 19: 517—524
- 6) Graus F, Ribalta T, Abos J, et al: Subacute cerebellar syndrome as the first manifestation of AIDS dementia complex. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 118—120
- 7) Tagliati M, Simpson D, Morgello S, et al: Cerebellar degeneration associated with human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 1998; 50: 244—251
- 8) Yebra M, García-Merino A, Albarrán F, et al: Cerebellar disease without dementia and infection with the human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1988; 108: 310—311
- 9) Koralnik IJ, Wüthrich C, Dang X, et al: JC virus granule cell neuronopathy: A novel clinical syndrome distinct from progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2005; 57: 576—580
- 10) Andersson LM, Fredman P, Lekman A, et al: Increased cerebrospinal fluid ganglioside GD3 concentrations as a marker of microglial activation in HIV type 1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14: 1065—1069
- 11) Andersson LM, Blennow K, Fuchs D, et al: Increased cerebrospinal fluid protein tau concentration in neuro-AIDS. *J Neurol Sci* 1999; 171: 92—96
- 12) Miller RF, Green AJE, Giovannoni G, et al: Detection of 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid of HIV infected patients. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 408
- 13) Wakabayashi H, Yano M, Tachikawa N, et al: Increased concentrations of 14-3-3 epsilon, gamma and zeta isoforms in cerebrospinal fluid of AIDS patients with neuronal destruction. *Clin Chim Acta* 2001; 312: 97—105
- 14) AIDS 診断基準, 厚生省エイズ動向委員会, 1999
- 15) Price RW, Brew B, Sidtis J, et al: The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex. *Science* 1988; 239: 586—592
- 16) Kato T, Hirano A, Llena JF, et al: Neuropathology of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in 53 autopsy cases with particular emphasis on microglial nodules and multinucleated giant cells. *Acta Neuropathol* 1987; 73: 287—294
- 17) Richardson EP Jr, Webster HD: Progressive multifocal leukoencephalopathy: its pathological features. *Prog Clin Biol Res* 1983; 105: 191—203
- 18) Klockgether T, Döller G, Wüllner U, et al: Cerebellar encephalitis in adults. *Neurology* 1993; 240: 17—20
- 19) Fujimoto H, Asaoka K, Imaizumi T, et al: Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. *Intern Med* 2003; 42: 33—40
- 20) 平成 20 (2008) 年 AIDS 発生動向, 厚生労働省 AIDS 動向委員会, 2009

Abstract**A case of cerebellar syndrome associated with HIV infection**

Seika Nakamura, M.D., Reika Wate, M.D., Ph.D., Akiyo Shinde, M.D., Ph.D.,
Shinya Asayama, M.D., Satoshi Nakano, M.D., Ph.D. and Hirofumi Kusaka, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, Kansai Medical University

A 36-year-old man was hospitalized because of subacutely progressive gait disturbance. Neurological examination disclosed severe ataxia of gait and trunk and moderate ataxia of the four limbs, without signs of cognitive impairment. There were no manifestations of systemic infections. Brain MRI showed mild atrophy of the cerebellar vermis and hemispheres. Extensive laboratory search failed to disclose the cause of subacute ataxia. Cerebellar ataxia progressed, leading to the patient becoming wheelchair-bound two months after admission, when PCR analysis of the cerebrospinal fluid was positive for Epstein-Barr, JC, and hepatitis B viruses. In addition, the quantity of serum HIV1-RNA was 2.9×10^4 copies, the absolute count of CD4 + lymphocyte was $28/\text{mm}^3$, and the CD4/CD8 ratio was 0.04, despite clear denials by both the patient and his wife regarding any apparent infectious opportunities. Accordingly thereafter, highly active antiretroviral therapy was initiated. Several weeks after the initiation of therapy, ataxia stabilized with disappearance of serum HIV and cerebrospinal fluid JCV viral load. He returned to his occupation 20 months after disease onset without progression of ataxia or development of other neurological dysfunctions including dementia.

We could not establish the exact pathogenesis of ataxia in this patient. It could have been primary cerebellar degeneration caused by HIV, or the other viruses detected (EBV, JCV) or autoimmune mechanisms caused by these viruses. However, HIV infection should be considered as an etiology in clinical setting of subacute ataxia, particularly in a young or immunocompromised patient.

(Clin Neurol, 49: 651—655, 2009)

Key words: HIV, AIDS, ADC, HIV encephalopathy, cerebellar ataxia
