

症例報告

cART 開始 2 年後に薬剤耐性化による HIV 脳症をきたした 1 例

関谷 博顕^{1)*} 川本 未知¹⁾ 十河 正弥¹⁾
 吉村 元¹⁾ 今井 幸弘²⁾ 幸原 伸夫¹⁾

要旨：症例は 57 歳男性である。HIV (human immunodeficiency virus) に対する cART (combination antiretroviral therapy) 中に認知機能低下が出現し、頭部 MRI で両側大脳白質や脳幹部に病変をみとめた。髄液中 HIV-RNA が血中 HIV-RNA よりも高値を示し、薬剤耐性検査で抗 HIV 薬への耐性が判明。薬剤耐性と中枢神経移行性を考慮して抗 HIV 薬を変更し、認知機能の改善と髄液中 HIV-RNA の陰性化がえられた。抗 HIV 薬の選択にあたっては、中枢神経移行性を考慮することが重要である。

(臨床神経 2014;54:721-725)

Key words：HIV, 薬剤耐性, 認知症, HIV 脳症

はじめに

HIV は免疫系に加えて神経系へも向性を持ち、感染初期に HIV に感染した単球が血液脳関門をこえて中枢神経系に侵入し潜伏する¹⁾。その結果、感染初期に髄膜炎²⁾を生じたり、慢性的な中枢神経障害によって認知機能低下 (HIV-associated neurocognitive disorders; HAND) をきたしたりすることが知られている³⁾。HIV に対しては抗 HIV 薬を組み合わせた combination antiretroviral therapy (cART) がおこなわれるようになり、その予後は著明に改善している⁴⁾。今回、cART により 2 年間にわたって血中 HIV-RNA が陰性化していたにもかかわらず、薬剤耐性化にともなう HIV 脳症を発症した 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：57 歳、男性

主訴：認知機能低下

既往歴：高血圧症。

生活歴：大学卒業後は会社員として勤務。結婚しているが受診時には単身赴任中であった。若い頃から同性者や commercial sex worker との多数の性交渉歴があった。飲酒歴は 1 日にワインをグラス 2 杯程度で、喫煙歴は 20 歳から 36 歳まで 1 日数本程度であった。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2010 年 1 月に呼吸困難を訴えて他院を受診し、ニューモシスチス肺炎と診断された。その際に HIV 陽性が判明し、当院免疫血液内科を受診した。以後、アタザナビル(ATV)

400 mg/日とアバカビル+ラミブジン (ABC 600 mg + 3TC 300 mg) 合剤 1 錠/日による治療を受けており、2010 年 3 月より 2011 年 10 月までは血中 HIV-RNA は陰性化していた。2011 年 12 月頃から職場で話した内容をすぐに忘れる、携帯電話の使い方がわからない、といった症状が出現した。帰省した際にも携帯電話の置き場所を忘れて、約束した内容を何度も忘れていたりすることがあった。通常の仕事業務をおこなうことも困難になったため、2012 年 1 月に当院精神科外来を受診した。頭部 MRI で大脳白質病変を指摘され、亜急性進行性の認知症の精査加療のため当科に入院した。なお、家族への聴取の結果、抗 HIV 薬の怠薬はみとめられなかった。

入院時現症：一般身体診察では異常なし。神経学的診察では、意識は清明であったが、しばらく会話を続けると徐々に辻褄が合わなくなる状態であった。脳神経領域や全身の運動系、感覚系は正常で、腱反射は上下肢とも正常、協調運動にも異常はみられなかった。自律神経障害はみとめなかった。知能および高次機能検査では HDS-R (revised Hasegawa dementia scale) 11/30 点、MMSE (mini-mental state examination) 22/30 点、FAB 12/18 点、International HIV dementia scale 10/12 点、MoCA (montreal cognitive assessment) 17/30 点とそれぞれ低下していた。

検査所見：血液検査では可溶性インターロイキン 2 受容体 (化学発光酵素免疫測定法) の軽度上昇 (731 U/ml) をみとめ、CD4 陽性 T 細胞は 298 個/μl と低下しており、血中 HIV-RNA は 4,700 コピー/ml と上昇していた。髄液検査では軽度の細胞数増多 (10 個/μl) と蛋白上昇 (54 mg/dl) があり、髄液 HIV-RNA が 5,200 コピー/ml と血中よりも高値であった。髄液中の可溶性インターロイキン受容体は 50 U/ml 未満で JC ウ

*Corresponding author: 神戸市立医療センター中央市民病院神経内科 [〒 650-0046 神戸市中央区港島南町 2 丁目 1-1]

¹⁾ 神戸市立医療センター中央市民病院神経内科

²⁾ 神戸市立医療センター中央市民病院臨床病理科

(受付日：2013 年 10 月 25 日)

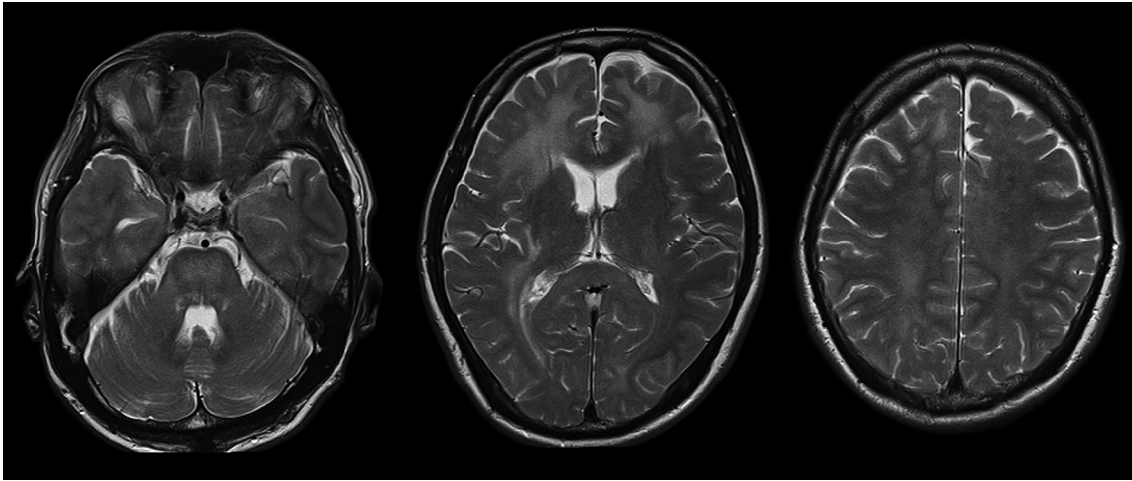


Fig. 1 Brain MRI T₂ weighted images.

MRI showed multiple high-intensity lesions in the white matter of both bilateral frontal lobes and brain stem. TR 3,500.0 ms, TE 92.0 ms, ST 5.0 mm.

イルスや HSV, VZV, EBV, HHV-6, HHV-7 もすべて陰性だった。頭部 MRI では T₂ 強調像で両側大脳半球深部白質から脳幹にかけて淡い高信号域がみられた (Fig. 1)。拡散強調像では高信号域はなく、ガドリニウム造影でも造影効果はみられなかった。

入院後経過：抗 HIV 薬への耐性化をうたがいが、薬剤耐性検査をおこなったところ、HIV 遺伝子の 184 コドンのメチオニンがイソロイシン、バリンに変異していることが判明し、ラミブジンに高度耐性、アバカビルにも数倍程度の耐性があることが明らかとなった。薬剤耐性化による HIV 脳症と診断し、入院 20 日目より抗 HIV 薬をラルテグラビル (RAL) 800 mg/日とジドブジン (AZT) 600 mg/日、ダルナビル (DRV) 800 mg/日、リトラビル (RTV) 100 mg/日へと変更した (Fig. 2)。注意障害や記憶力障害は徐々に改善し、薬剤変更から 2 週間後の入院 36 日目には HDS-R・MMSE とともに 30 点と正常化した。しかし、頭部 MRI では白質病変が拡大し、左尾状核や視床にも高信号をみとめるようになったためグリオーマや悪性リンパ腫の除外が必要と考え、入院 40 日目に右前頭葉より開頭脳生検をおこなった。生検組織の HE (hematoxylin-eosin) 染色ではリンパ球の浸潤とミクログリアの集簇がみられ、GFAP (glial fibrillary acidic protein) 染色では反応性アストロサイトをみとめた。CD3 染色では血管周囲に T 細胞の浸潤があったが、CD4 陽性の T 細胞はほとんどみられず、浸潤している T 細胞は CD8 陽性であった。異型細胞はなく、JC ウイルスなどの各種ウイルスの PCR (polymerase chain reaction) も陰性であり、HIV 脳症と矛盾しない所見であった。治療を継続したところ、その後も注意障害や記憶力障害は改善傾向を示し、薬剤変更から 1 ヶ月後の入院 50 日目には髄液中の HIV-RNA も感度以下となり、頭部 MRI での白質病変もゆっくりと縮小した。

考 察

本症例は HIV に対して 2 年間の cART を受けている経過中に薬剤耐性化をきたし HIV 脳症を呈した。一般に HIV の治療失敗 (treatment failure) は治療に対する反応が不十分な状態と定義され、ウイルス学的失敗と免疫学的失敗がある⁵⁾。ウイルス学的失敗とは、血中の HIV-RNA が 200 コピー/ml 以下にならないものと定義されており、治療開始後 24 週経っても 2 回連続して HIV-RNA が 200 コピー/ml 以下にならないばあいやウイルス血症抑制後に 2 回連続して HIV-RNA が 200 コピー/ml 以下にならないばあいがある。免疫学的失敗は、ウイルス増殖が抑制されているにもかかわらず、十分な CD4 陽性リンパ球数まで到達・維持できない状態と定義されている。治療失敗の原因のひとつに、抗 HIV 薬に対する HIV の耐性化がある。本症例では、アタザナビル (ATV) とアバカビル+ラミブジン (ABC + 3TC) 合剤による治療を受け、2 年間にわたってウイルス血症が抑制されていたが、入院時点では血中 HIV-RNA の上昇、CD4 陽性リンパ球の低下があり、HIV 治療失敗となっていた。抗 HIV 薬による治療中に治療失敗となった際には服薬アドヒアランスを確かめるとともに、薬剤耐性検査をおこなうことが推奨される⁵⁾。薬剤耐性の診断には genotype 検査と phenotype 検査があり、我が国では抗 HIV 薬の選択や再選択の目的で genotype 検査をおこなうことが保険適応となっている。本症例では、genotype 検査によってアミノ酸変異がみとめられ、薬剤耐性が判明した。耐性検査に基づいた抗 HIV 薬を選択することで HIV の治療成績が改善したとの報告もあり⁶⁾、HIV の治療失敗がうたがわれたばあいには薬剤耐性検査を積極的におこなう必要がある。

HIV の神経合併症として、cART 以前には感染者の約 30% が病期の進行とともに遂行機能障害や記憶力低下、思考緩慢、無気力などをきたしていた⁷⁾。1996 年以降、cART が導入さ

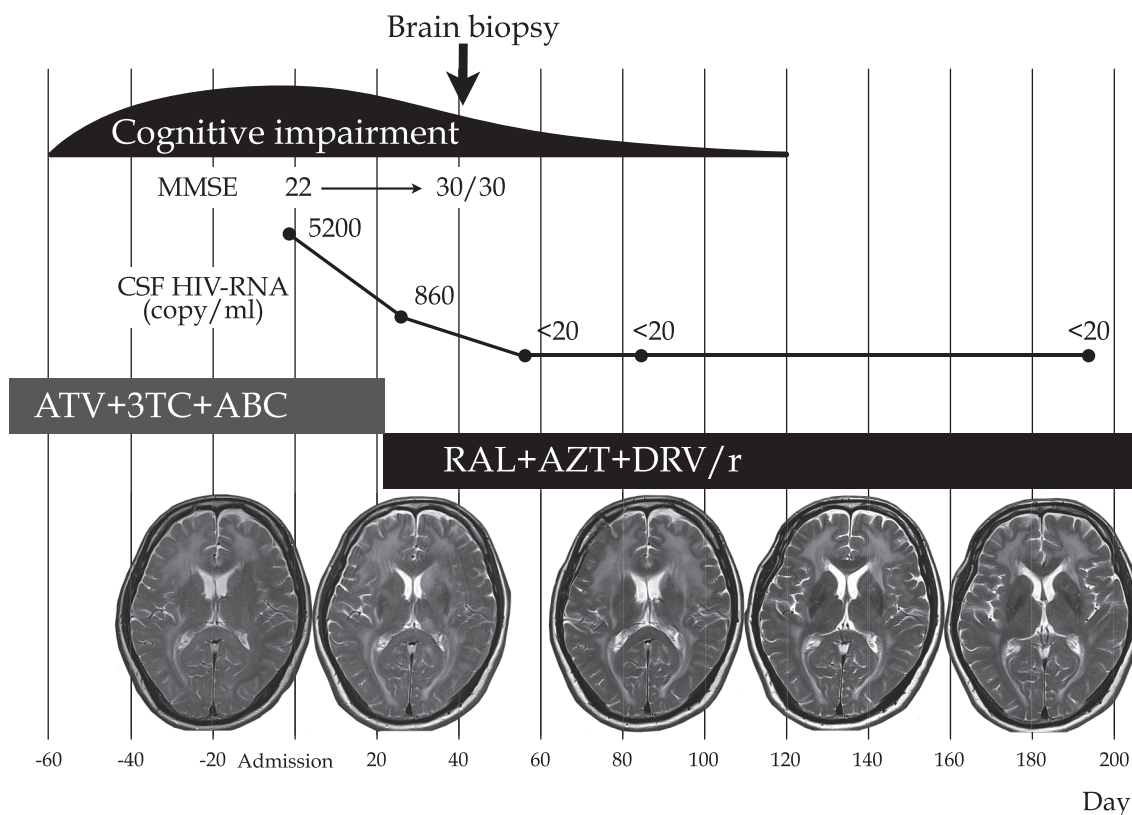


Fig. 2 Clinical course.

Although the patient had taken atazanavir, abacavir, and lamivudine for 2 years, the cognitive impairment developed 2 months prior to admission. His MMSE was 22/30, and HIV-RNA was 5,200 copy/ml in cCSF. The brain magnetic resonance imaging showed high intensity areas in the white matter of the both frontal lobes and brain stem. Since the drug-resistance was revealed, the new regimen of cART including raltegravir, zidovudine, and darunavir/ritonavir was introduced. Although his cognitive function improved to be normal (MMSE 30/30) in 2 weeks, the high intensity area expanded. We thus performed a brain biopsy and diagnosed as HIV encephalopathy. We continued the new regimen. Six months later, HIV-RNA turned to be undetectable in CSF and the white matter lesion decreased. (ATV = atazanavir, 3TC = lamivudine, ABC = abacavir, RAL = raltegravir, AZT = zidovudine, DRV/r = darunavir boosted by ritonavir).

Table 1 Overview of the anti-retroviral drugs and their CNS penetration effectiveness (CPE-score)¹⁰⁾.

	4	3	2	1
NRTIs	Zidovudine (AZT/ZDV)	Abacavir (ABC) Emtricitabine (FTC)	Didanosine (DDI) Lamivudine (3TC) Stavudine (d4T)	Tenofovir (TDF) Zalcitabine (ddC)
NNRTIs	Nevirapine (NVP)	Delarviridine (DLV) Efavirenz (EFV)	Etravirine (EVR)	
PIs	Indinavir/ritonavir (IDV)	Darunavir/ritonavir (DRV) Fosamprenavir/ritonavir Indinavir (IDV) Lopinavir/ritonavir (LPV)	Atazanavir (ATV) Atazanavir/ritonavir Fosamprenavir (FPV)	Nelfinavir (NFV) Ritonavir (RTV/RPV) Saquinavir (SQV) Saquinavir/ritonavir Tipranavir (TPV)
Entry/fusion inhibitors		Maraviroc (MRV)		Enfuvirtide (INN)
Integrase inhibitor		Raltegravir (RGV)		

NRTIs = nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, PIs = protease inhibitors.

れたことで HIV 脳症は減少している⁸⁾。しかし、血中で HIV がコントロールされていても、HIV 脳症をきたすことがある。これは、中枢神経移行性が低い抗 HIV 薬では、中枢神経系での抗 HIV 薬の濃度が低く、HIV の増殖を十分に抑制できなかつたり、薬剤耐性を獲得したりすることによる⁹⁾。本症例では、受診時の HIV-RNA のコピー数が血液よりも髄液中で高くなっており、中枢神経系で HIV が薬剤耐性を獲得した可能性が考えられる。薬剤耐性化によって HIV 脳症を呈した報告は海外ではみられるが、本邦ではわれわれが検索したかぎりでは本症例が最初である。

現在、髄液中の薬物濃度や化学的性質、治療成績などに基き、抗 HIV 薬の中枢神経移行性をスコアリングした CPE (CNS penetration effectiveness) score (Table 1) が提唱されている¹⁰⁾。本症例では当初の抗 HIV 薬の組み合わせでは CPE score が 7 点であり、ラミブジンとアバカビルへの薬剤耐性を加味した adjusted CPE score⁹⁾では 2 点であったが、抗 HIV 薬を変更することで CPE score は 10 点となった。CPE score についてはその有効性が報告⁹⁾¹¹⁾される一方で、CPE score の高低で治療結果に有意差はないとの報告¹²⁾もみられる。本症例では CPE score 7 点から 10 点の組み合わせに変更することで、髄液中の HIV-RNA が陰性化するとともに認知機能の改善がえられた。このため、CPE score を考慮した抗 HIV 薬の投与が有効だったと考えられる。

抗 HIV 薬によって血中の HIV が抑制されていたとしても、抗 HIV 薬の中枢神経移行性が低くばあい、中枢神経系での抗 HIV 薬濃度が低くなり、抗 HIV 薬への耐性獲得が生じる可能性がある。したがって、cART 療法中の HIV 感染患者で認知機能低下が生じたばあい、髄液中の HIV の検索や抗 HIV 薬への薬剤耐性を確認したうえで、適切な抗 HIV 薬への変更をおこなうことが重要である。

本報告の要旨は、第 98 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005;4:543-555.
- 2) Tambussi G, Gori A, Capiluppi B, et al. Neurological symptoms during primary human immunodeficiency virus (HIV) infection correlate with high levels of HIV RNA in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 2000;30:962-965.
- 3) Canestri A, Lescure FX, Jaureguierry S, et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma hiv replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010;50:773-778.
- 4) Sterne JA, Hernán MA, Ledergerber B, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005;366:378-384.
- 5) 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 感染及びその合併症の課題を克服する研究班 (編). 抗 HIV 治療ガイドライン 2013. 2013. p.38-52.
- 6) Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS* 2002;16:209-218.
- 7) Bell JE. An update on the neuropathology of HIV in the HAART era. *Histopathology* 2004;45:549-559.
- 8) Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol* 2011;17:3-16.
- 9) Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top Antivir Med* 2011;19:137-142.
- 10) Vissers M, Stelma FE, Koopmans PP. Could differential virological characteristics account for ongoing viral replication and insidious damage of the brain during HIV 1 infection of the central nervous system? *J Clin Virol* 2010;49:231-238.
- 11) Smurzynski M, Wu K, Letendre S, et al. Effects of central nervous system antiretroviral penetration on cognitive functioning in the ALLRT cohort. *AIDS* 2011;25:357-365.
- 12) Garvey L, Winston A, Walsh J, et al. Antiretroviral therapy CNS penetration and HIV-1-associated CNS disease. *Neurology* 2011;76:693-700.

Abstract**HIV encephalopathy due to drug resistance despite 2-year suppression of HIV viremia by cART**

Hiroaki Sekiya, M.D.¹⁾, Michi Kawamoto, M.D.¹⁾, Masaya Togo, M.D.¹⁾,
Hajime Yoshimura, M.D.¹⁾, Yukihiro Imai, M.D., Ph.D.²⁾ and Nobuo Kohara, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kobe City Medical Center General Hospital

²⁾Department of Pathology, Kobe City Medical Center General Hospital

A 57-year-old man presented with subacute progression of cognitive impairment (MMSE 22/30). He had been diagnosed as AIDS two years before and taking atazanavir, abacavir, and lamivudine. HIV RNA of plasma had been negative. On admission, HIV RNA was 4,700 copy/ml and 5,200 copy/ml in plasma and in cerebrospinal fluid respectively, suggesting treatment failure of cART. The brain magnetic resonance imaging showed high intensity areas in the white matter of the both frontal lobes and brain stem. The drug-resistance test revealed the resistance of lamivudine and abacavir. We introduced the CNS penetration effectiveness (CPE) score to evaluate the drug penetration of HIV drugs. As the former regimen had low points (7 points), we optimized the regimen to raltegravir, zidovudine, and darunavir/ritonavir (scoring 10 points). His cognitive function improved as normal (MMSE 30/30) in 2 weeks and HIV-RNA became undetectable both in plasma and CSF in a month. In spite of the cognitive improvement, the white matter hyperintensity expanded. To rule out malignant lymphoma or glioblastoma, the brain biopsy was performed from the right frontal lobe. It revealed microglial hyperplasia and diffuse perivascular infiltration by CD8+/CD4- lymphocytes. No malignant cells were found and the polymerase chain reaction analyses excluded other viruses. Considering the drug penetration to the central nervous system is important for treating HIV encephalopathy.

(Clin Neurol 2014;54:721-725)

Key words: HIV, drug resistance, dementia, HIV encephalopathy
