

症例報告

遺伝子解析が有用であった HIV 関連 赤痢アメーバ性脳膿瘍の救命例

宮地 康高¹⁾, 橋本 英樹¹⁾, 柳 富子¹⁾,
武田 泰明²⁾, 北村 成大³⁾, 大楠 清文⁴⁾

¹⁾ 社会保険中央総合病院内科 ²⁾ 同 脳神経外科 ³⁾ 同 病理

⁴⁾ 岐阜大学大学院医学系研究科病原体制御学分野

目的: 赤痢アメーバ性脳膿瘍は急性発症し急速に進行するため予後不良で、早期診断・早期治療が重要である。今回 HIV 感染患者に発症した赤痢アメーバ性脳膿瘍の早期診断に遺伝子解析 (PCR) が有用で、早期治療により救命し得た症例を経験したので報告する。

症例: 赤痢アメーバ性腸炎の治療歴のある 31 歳の HIV 感染患者。経過中に抗 HIV 薬開始した。治療開始 4ヶ月後に発熱、頭痛、左不全麻痺が出現し当科受診。CT, MRI で脳膿瘍、悪性リンパ腫が疑われ、脳生検および治療目的で脳外科入院。急速に悪化し脳ヘルニアに陥ったため、緊急減圧開頭術を施行した。脳腫瘍内容物はイチゴゼリー状の血液で遺伝子解析で赤痢アメーバ性脳膿瘍と診断された。Metronidazole による早期治療により著明に改善した。本例では肝、肺膿瘍を形成せず脳膿瘍をきたしたが、侵入門戸としては、(1) 腸管内の栄養体が肝、肺を經由して脳膿瘍を形成するも、肝、肺の病変は画像上不可視の微小病変であった。脳膿瘍発症の機序としては免疫再構築症候群による腸管外アメーバ症の悪化が考えられた。(2) 男性同性間性的接触 (MSM) の患者における感染経路は oral-anal sex とされる。本例では潰瘍を形成する扁桃炎を繰り返したことより、糞便中の栄養体が口腔内の病変から血行性に脳膿瘍を形成した可能性が示唆された。

考察: HIV 感染患者や免疫不全患者では、腸管外アメーバ症発症のリスクが高いとされる。HIV 感染患者が発熱、頭痛、神経症状をきたし、画像上脳膿瘍が疑われる場合は、肝、肺膿瘍を認めずとも赤痢アメーバ性脳膿瘍を鑑別にいれることが必要と思われた。確定診断のために脳生検は重要で、遺伝子解析は今後さらに有用な手段になると考えられた。

キーワード: HIV 感染、赤痢アメーバ、赤痢アメーバ性脳膿瘍、赤痢アメーバ性腸炎、遺伝子解析 (PCR), metronidazole

日本エイズ学会誌 13: 92-98, 2011

はじめに

赤痢アメーバ症は、腸管寄生性の赤痢アメーバの嚢子を経口摂取することで発症する 5 類感染症である。赤痢アメーバの嚢子は小腸で栄養体に変化する。栄養体は大腸の組織内に侵入し潰瘍を形成するとアメーバ性腸炎を、栄養体が門脈を経て肝臓、肺、脳等に膿瘍を形成すると腸管外アメーバ症を発症する。感染経路は海外流行地での感染に加え、1970 年代後半よりは、男性同性間性的接触 (MSM) による性感染症として認識されるようになった。HIV 感染患者や免疫不全患者では、腸管外アメーバ症発症のリスクが高いとされる。しかし HIV 感染患者に合併した赤痢アメーバ性脳膿瘍の報告は調べた限りではなく、きわめて稀な疾患である。急性発症し急速に進行するため予後不良

で、早期診断・早期治療が重要である。今回 HIV 感染患者に発症した赤痢アメーバ性脳膿瘍の早期診断に脳生検および遺伝子解析が有用で、早期治療により救命し得た症例を経験したので報告する。

症 例

患者; 31 歳男性。主訴; 発熱、頭痛、下痢、歩行困難。既往歴; 心室中隔欠損 (VSD) (手術歴なし)、急性 B 型肝炎。生活歴; 喫煙 20 本/日 10 年間、飲酒なし、ペット飼育歴なし、海外渡航歴なし。アレルギー; アトピー性皮膚炎、喘息。現病歴; 2007 年 1 月下痢を主訴に当科初診。2 月大腸内視鏡施行 (図 1)。回盲部から大腸全域に出血を伴うびらんと浅い潰瘍を認めた。生検で赤痢アメーバ性腸炎と診断され、metronidazole (750 mg/day) を 2 週間内服し治癒した。3 月 men who have sex with men (MSM) の患者で HIV 検査を施行したところ陽性が判明した。CD4 290/ μ l, HIV-1-mRNA 4.0×10^4 copies/ml, 抗赤痢アメーバ

著者連絡先: 柳 富子 (〒169-0073 東京都新宿区百人町 3-22-1 社会保険中央総合病院内科)

2010 年 7 月 28 日受付; 2011 年 4 月 1 日受理

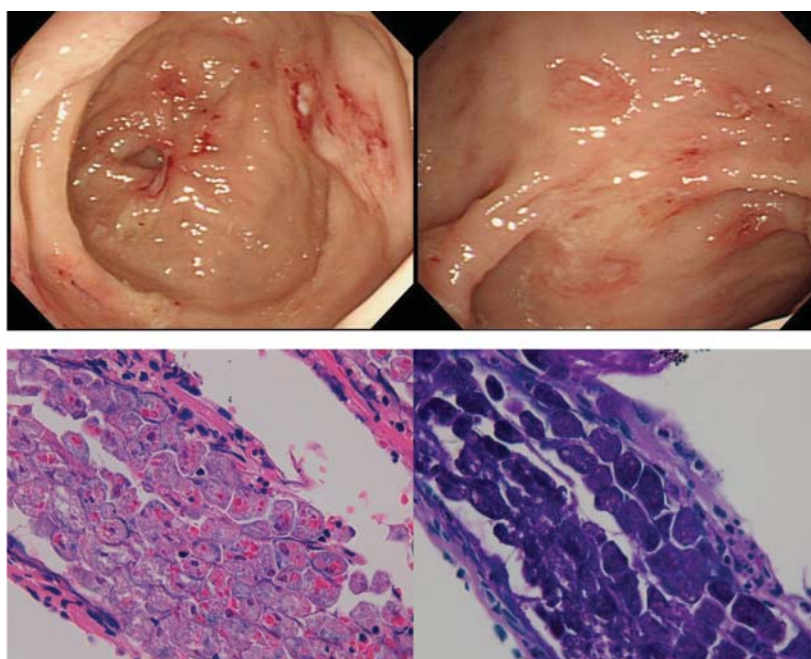


図 1

上段 大腸内視鏡所見～回盲部から大腸全域に出血を伴うびらんと浅い潰瘍を認めた。

下段左 HE 染色で赤く染まる赤痢アメーバ虫体を認めた (×200)。

下段右 PAS 染色は陽性を示した (×200)。

抗体は 100 倍であった。同年 6 月下痢出現。便に排泄されたアメーバ栄養体 (アメーバ状の運動と赤血球貪食所見で診断) を検出しアメーバ腸炎再発と診断し治療した。腹部 CT で肝膿瘍は認めなかった。10 月 CD4 80 と低下したため (HIV-VL 4.0×10^4 copies/ml), 抗 HIV 薬 (ATV 300 mg + RTV 100 mg + TVD 1T/day) を開始した。11 月アメーバ腸炎再々発し, metronidazole (1500 mg/day, 10 日間) で治療した。腹部エコーで肝膿瘍はみられなかった。CD4 は $270/\mu\text{l}$ に増加し, HIV-VL は 1.0×10^3 copies/ml に減少した。この間患者は白苔の付着した潰瘍を伴う扁桃炎を 3 回繰り返した。2008 年 2 月 16 日発熱, 頭痛, 下痢が出現し, 19 日に当院救急外来受診。急性腸炎と診断され NSAIDs, fosfomycin の処方を受け一旦帰宅となった。21 日歩行困難となり救急車で来院。左不全麻痺を呈し, 頭部 CT で右頭頂葉に浮腫を伴った腫瘤を認めた (図 2)。脳生検を含めた診断・治療目的に脳神経外科に緊急入院となった。

入院時現症: 体温 36.3°C , 血圧 110/53 mmHg, 脈拍 83/分 整, 意識清明, 眼瞼, 眼球結膜は貧血あり, 黄疸なし, 胸部は呼吸音正常で systolic murmur を心尖部で聴取, 腹部は平坦・軟, 圧痛なし, 肝脾触知せず, 神経学的所見



図 4 脳腫瘍内容物

脳腫瘍内はゼリー状血液が充満していた。細菌培養陰性で, 細胞診で class II であった。

は左不全片麻痺 (上肢<下肢) を認めた。

入院時検査成績: WBC, CRP の軽度上昇および貧血を認めた。CD4 は $290/\mu\text{l}$ に上昇しており, HIV-VL は 4.9×10^2 copies/ml であった。トキソプラズマ IgG は初診時の 26 IU/ml から 620 IU/ml に上昇し, 抗赤痢アメーバ抗体は

100倍から200倍に上昇した。CMV, EBVは既感染パターンであった(表1)。便の鏡検でアメーバ栄養体を認めなかった。VSD精査のため心臓超音波検査を施行した。VSD(膜様部)のdefectは約3mmでLV→RV shuntを認めたが肺体血流比(Qp/Qs)は1.06であった。

入院後経過:入院後頭部造影MRI施行したところ、右

側頭~頭頂葉にリング状にエンハンスされる腫瘤を認め、脳膿瘍、悪性リンパ腫が疑われた(図3)。Glyceol 200ml×2/dayおよびmethyl prednisolone(mPSL)500mg/day→250mg/day(2.5日間)で加療し、1週間後に脳生検の予定であった。2月25日(第5病日)意識レベルがJCSⅡ-10~20に低下し、頭部CTを施行。脳膿瘍の増大または腫

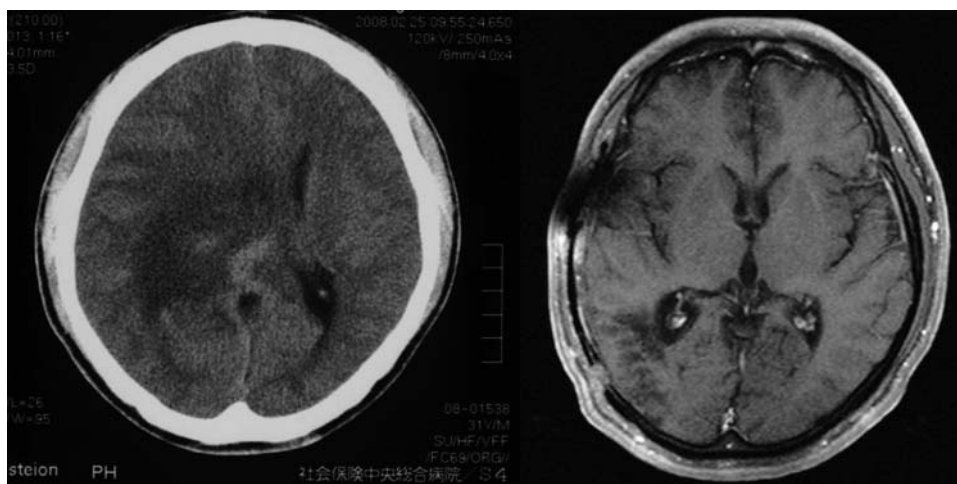


図2 頭部単純CT

左 入院時右頭頂葉に浮腫を伴った腫瘤を認めた。
右 治療後のCT。

表1 入院時検査所見

血算		生化学		免疫能	
WBC	10120/ μ l	TP	6.8 g/dl	CD4	290/ μ l
Neu	89.0%	ALB	3.1 g/dl	HIV-1 RNA	4.9×10^2 copies/ml
Lym	8.0%	AST	11 IU/L	感染症関連	
Eos	0.0%	ALT	11 IU/L	β -D glucan	$4 \geq$ pg/ml
Bas	0.0%	LDH	163 IU/L	クリプトコッカスネオフォルマンズ抗原	陰性
Mon	3.0%	ALP	230 IU/L	トキソプラズマ抗体 IgG	620 IU/ml
RBC	417×10^4 / μ l	γ -GTP	18 IU/L	(初診時 26 IU/ml)	
Hb	10.8 g/dl	T-bil	1.0 mg/dl	トキソプラズマ抗体 IgM	0.1 倍
Hct	34.6%	D-bil	0.1 mg/dl	抗赤痢アメーバ抗体	200 倍
Plt	31.5×10^4 / μ l	Amy	29 IU/L	CMV IgM (EIA 法)	0.69
凝固		BUN	10 mg/dl	CMV IgG (EIA 法)	29.9
PT	11.9 sec	Cr	0.7 mg/dl	EBV IgM	<10 倍
PT-INR	1.11	Ck	75 IU/L	EBV IgG	320 倍
APTT	31.2 sec	UA	4.6 mg/dl	EBNA	40 倍
		Na	143 mEq/L		
		K	4.3 mEq/L		
		Cl	104 mEq/L		
		CRP	1.3 mg/dl		

瘍出血が疑われ緊急手術となった。病変部に腫瘍はなくイチゴゼリー状血液が充満しており（図4）、悪性リンパ腫は否定的となった。約25mlをドレナージしドレナチューブを留置した。翌2月26日昏睡状態に陥り緊急CT施行。右側頭葉内側に脳ヘルニア所見が出現した。緊急減圧開頭術施行し呼吸器管理となった。脳腫瘍内容物は検体量が少量であったため確定診断に至らなかった。しかし極く少数のPAS染色陽性の嚢子を認めたことと血清トキソプラズマ抗体価（IgG 620 IU/ml）の上昇によりトキソプラズマ脳症も否定できないと思われた。このため pyrimethamine (2/26 200 mg, 2/27 100 mg/day), sulfadiazine (6 g/day) によるトキソプラズマ脳症の治療を開始した。同時に岐阜大学病原体制御学の大楠清文先生にトキソプラズマの遺伝子解析を依頼した。トキソプラズマを特異的に検出するプライマーを用いてPCRを実施したところ陰性であった。このため真菌全般を検出するITS領域のプライマーを用いPCRを施行したところ、増幅産物がえられた。増幅産物のシーケンス解析で赤痢アメーバと診断された。さらに赤痢アメーバを特異的に検出する3種類のプライマーを用いPCRを施行した。赤痢アメーバの3種類の遺伝子領域（18SrRNA gene, Hemolysin gene, 30-kDa protein）が所定のバンドサイズにて増幅され陽性の結果が得られた（図5）。2月28日（第8病日）より胃管から metronidazole 2000 mg/day の投与を開始。その後熱帯病治療薬研究班より metronidazole 注射薬の提供を受け、1500 mg/day を1週間静注した。病状改善し第19病日に抜管しリハビリを開始した。5月経口摂取が可能となりCD4 40/

μl , HIV-VL 4.9×10^5 copies/ml の時点で抗 HIV 薬を再開した。日常生活可能な状態となり7月退院となった。

考 察

赤痢アメーバ性腸炎では、栄養体が門脈を経て肝臓、肺、脳等に膿瘍を形成し腸管外アメーバ症を発症することがある。赤痢アメーバ性脳膿瘍は稀な疾患で、アメーバ性肝膿瘍の0.6-8%¹⁾にみられるとされている。国内での報告は検索した限りでは4例²⁻⁵⁾で、本例は5例目であった。MSMの症例は本例を含め3例であったが、HIV感染例は自験例のみで、調べた限りでは初の報告例であった。患者は31歳の若年発症であった。本例以外はいずれも肝膿瘍を合併し、うち3例は膿胸も合併していた。自験例ではアメーバ性腸炎の治療歴はあるが、脳膿瘍診断時に発症してはならず、肝膿瘍、膿胸の合併もみられなかった（表2）^{6,7)}。患者はVSDの既往歴があるが入院後の精査で defect は約3mmでLV→RV shuntを認めるもQp/Qsは1.06で手術適応のないVSDであった。たとえRV→LV shuntがあったとしても肺病変を形成する可能性はあると思われた。このため発症時は赤痢アメーバ性脳膿瘍は鑑別診断として考えていなかった。HIV患者における中枢神経性病変のアルゴリズムではring enhanceされる腫瘍を認めた場合、トキソプラズマ脳症と原発性脳リンパ腫の鑑別が重要とされている。脳生検のリスクを考慮し、まずトキソプラズマの治療を先行し効果が認められた場合はトキソプラズマ脳症と診断される。脳原発リンパ腫の場合は免疫不全の進行によるEpstein-Barr virus (EBV)の再活性化が発症に

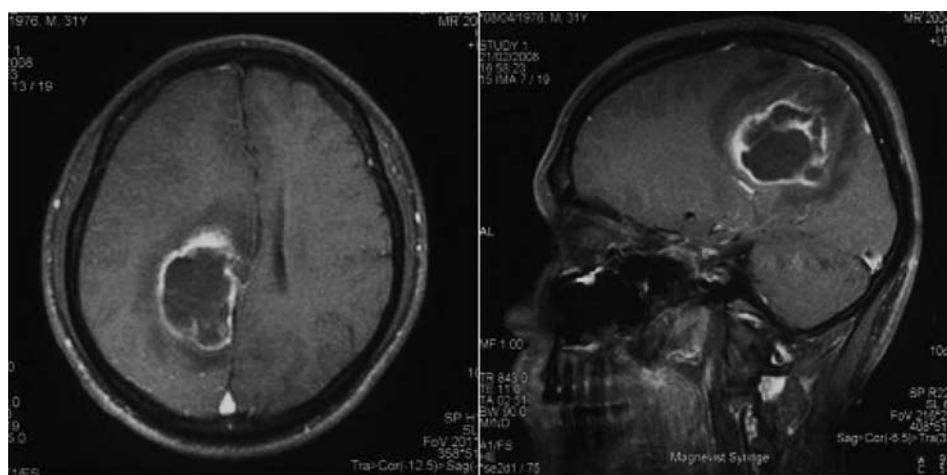


図3 頭部造影MRI

左 水平断 右 矢状断

右側頭～頭頂葉にリング状にエンハンスされる腫瘍を認め、脳膿瘍、悪性リンパ腫が疑われた。

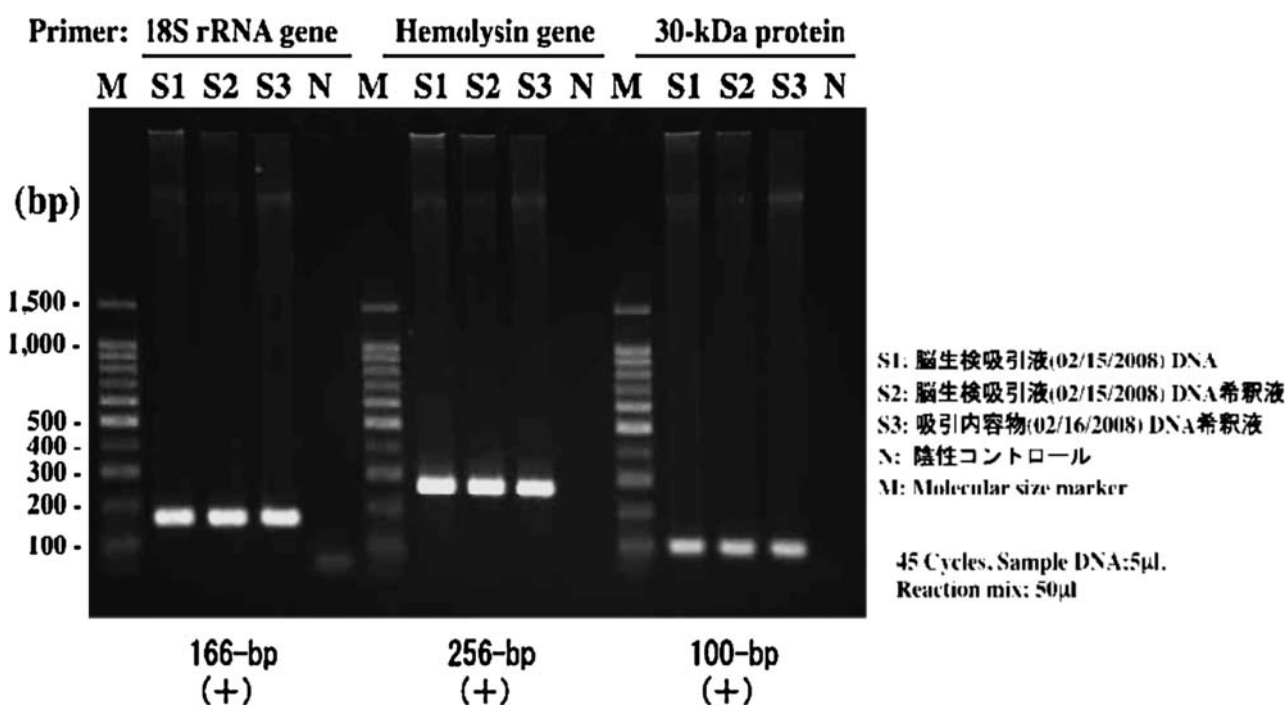


図 5 脳腫瘍内容液からの赤痢アメーバ DNA 検出

赤痢アメーバを特異的に検出する 3 種類のプライマーを用い PCR を施行したところ、いずれも陽性の結果が得られた。

表 2 国内における赤痢アメーバ性脳膿瘍の報告例

症例	年齢 性別	感染 経路	HIV 感染	アメーバ 抗体	アメーバ 腸炎	アメーバ 肝膿瘍	アメーバ 膿胸	治療	神経症状	転帰
1 (2)	51/M	Bisexual	-	+	-	+	+	M, D	意識障害	生存
2 (3)	41/M	不明	-	×400	-	+	+	M	意識障害	生存
3 (4)	51/M	MSM	-	×3200	-	+	-	M	頭痛	生存
4 (5)	51/M	不明	不明	×200	+	+	+	Ope, M	傾眠 左半身麻痺	生存
自験例	31/M	MSM	+	×200	+	-	-	M	発熱, 頭痛 左不全麻痺	生存

() 内は引用文献の番号, M ; metronidazole, D ; dehydroemetine

関与していると考えられ、髄液の EBV-PCR が有用とされている。本例では mass effect があり髄液採取は行えなかった。しかし確定診断は脳生検によるため、生検のリスク、全身状態を考慮し、患者の同意のもと慎重かつ前向きに決断する必要がある。

本例の脳病変は腫瘍ではなく、イチゴゼリー状の血液であった。少数の PAS 染色陽性の嚢子を認め、トキソプラ

ズマ IgG が上昇していたことを考慮しトキソプラズマ脳症の治療を始めた。2 日後遺伝子解析により赤痢アメーバの確定診断に至り metronidazole の治療を開始した。遺伝子診断依頼の目的はトキソプラズマの確定診断のためであった。しかしトキソプラズマの DNA は検出されず、真菌全般を検出するプライマーを用い PCR を行ったところ増幅産物が得られ診断につながった。赤痢アメーバも真核

微生物であり結果的に真菌検出のプライマーで増幅された。迅速な脳生検と遺伝子診断および全身管理によるチーム医療により救命し得た症例であった。

本症例は画像上は肝膿瘍、肺膿瘍を形成せずに脳膿瘍のみを形成した極めて稀な症例であった。侵入門戸としては、(1) 腸管内の栄養体が肝、肺を経由して脳膿瘍を形成するも、肝、肺の病変は画像上不可視の微小病変であったことが考えられた。脳膿瘍発症の機序としては、抗 HIV 薬開始約 4 ヶ月後の免疫回復期であり、免疫再構築症候群による腸管外アメーバ症の悪化が考えられた。(2) MSM の患者における感染経路は oral-anal sex とされる。本例では潰瘍を形成する扁桃炎を繰り返したことから、糞便中の栄養体が口腔内の病変から血行性に脳膿瘍を形成した可能性も考えられたが、文献的根拠には欠ける⁸⁾。治療は患者とともにパートナーを含めた治療が必要であると思われた。

赤痢アメーバの診断⁹⁾においては、便の鏡検が広く一般検査室で行われているが、感度 (25~60%)、特異度 (10~50%) とともに低いという欠点がある。抗体検査も通常行われる検査であるが急性期の感度 (75~85%) がやや低く、また回復期にも抗体価が上昇することから感染時期の特定が困難である。抗原検査は便においては感度 (95%~)、特異度 (95%~) とともに優れているものの、血清では感度がやや低く (65%)、商業レベルでは利用できないという問題点がある。PCR 法は感度、特異度ともに高く、抗原検出キット (ELISA 法) とともに *Entamoeba histolytica* と *E. dispar* を区別できる検査法である。

治療に関してはいずれの症例も metronidazole 投与により脳膿瘍は改善しており、metronidazole は血液-脳関門を通過し脳膿瘍の治療に有効であると考えられた。

HIV 感染患者が、発熱、頭痛、神経症状をきたし、画像上脳膿瘍が疑われた場合は、赤痢アメーバ性脳膿瘍も鑑

別すべきで、救命のためには早期診断、早期治療が重要である。

文 献

- 1) Campbell S : Amebic brain abscess and meningoencephalitis. *Semin Neurol* 13 : 153-160, 1993.
- 2) Ohnishi K, Murata M, Kojima H, Takemura N, Tsuchida T, Tachibana H : Brain abscess due to infection with *Entamoeba histolytica*. *Am J Trop Med Hyg* 51 : 180-182, 1994.
- 3) 北井真貴, 荒牧修, 川崎篤史, 三松謙司 : 膿胸, 脳膿瘍を合併したアメーバ性巨大肝膿瘍の 1 例. *日大医誌* 66 : 281-284, 2007.
- 4) 山崎正禎, 谷口彰, 永井盛太, 佐々木良元, 内藤寛, 葛原茂樹 : 赤痢アメーバ性肝膿瘍に脳膿瘍を合併した男性同性愛者の 1 例. *臨床神経学* 47 : 672-675, 2007.
- 5) 森下暁二, 山本浩隆, 相原英夫 : アメーバ脳膿瘍の 1 例. *No Shinkei Geka* 35 : 919-925, 2007.
- 6) Di Rocco F, Sabatino G, Tamburrini G, Ranno O, Valentini P, Caldarelli M : Multiple cerebral amoebic abscesses in a child. *Acta Neurochir* 146 : 1271-1272, 2004.
- 7) Sundaram C, Prasad BCM, Bhaskar G, Lakshmi V, Murthy JMK : Brain abscess due to *Entamoeba histolytica*. *J Assoc Physicians India* 52 : 251-252, 2004.
- 8) Salit IE, Khairnar K, Gough K, Pillai DR : A possible cluster of sexually transmitted *Entamoeba histolytica*: Genetic analysis of a highly virulent strain. *Clin Infect Dis* 49 : 346-353, 2009.
- 9) Fotedar R, Stark D, Beebe N, Marriott D, Ellis J, Harkness J : Laboratory diagnostic techniques for *Entamoeba* species. *J Clin Microbiol* 20 : 511-532, 2007.

Successful Treatment of HIV-Related *Entamoeba histolytica* Brain Abscess Diagnosed by PCR Assay

Yasutaka MIYACHI¹⁾, Hideki HASHIMOTO¹⁾, Tomiko RYU¹⁾,
Yasuaki TAKEDA²⁾, Shigehiro KITAMURA³⁾, and Kiyohumi OHKUSU⁴⁾

¹⁾ Department of Internal Medicine, ²⁾ Department of Brain Surgery,

³⁾ Department of Pathology, Social Insurance Chuo General Hospital

⁴⁾ Department of Microbiology, Gifu University Graduate School of Medicine

Objective : Amoebic brain abscess is a rare but serious complication of *Entamoeba histolytica* infection. Early diagnosis and treatment are important to cure. We report a first case of HIV-related *E. histolytica* brain abscess diagnosed by polymerase chain reaction (PCR) assay of abscess fluid. The patient was treated successfully with metronidazole. PCR is a useful tool for the diagnosis and can provide rapid diagnosis.

Case : A 31-year-old man with HIV infection was admitted to our hospital complaining of fever, headache and left hemiplegia. He had past history of *E. histolytica* colitis and anti-HIV therapy was started four month ago. Brain CT and MRI revealed a low-density mass with a ring-like enhancement in the right temporal area, suggesting a brain abscess or lymphoma. As his general condition deteriorated, an emergency aspiration with drainage of the brain abscess was performed. The abscess was filled with reddish fluid. To confirm the diagnosis, the fluid was subjected to PCR, then *E. histolytica* DNA was detected. A dramatic response to metronidazole was obtained. Unusual modes of transmission of *E. histolytica* by oral and anal sex are possible among men who have sex with men (MSM). As the patient had no evidence of amoebic liver and pulmonary abscesses, brain abscess may be made by protozoa invaded from the oral lesion, via blood circulation or immune reconstitution syndrome (IRS).

Discussion : If a patient with HIV infection presented with fever, headache and neurological findings and brain abscess was suggested by computed tomography, *E. histolytica* brain abscess should be considered as one of different diagnosis.

Key words : HIV infection, amoeba, *Entamoeba histolytica*, *E. histolytica* brain abscess, *E. histolytica* colitis, polymerase chain reaction, metronidazole