

症 例 報 告

抗レトロウイルス療法を開始した後、ステロイドパルス療法が奏功した IRIS 合併進行性多巣性白質脳症の 1 例

中村 春香¹⁾, 本郷 偉元²⁾, 安藤 尚子³⁾, 半田淳比古⁴⁾,
上 田 研⁵⁾, 長 田 薫⁵⁾

¹⁾ 東京大学医学部附属病院感染症内科, ²⁾ 武蔵野赤十字病院感染症科, ³⁾ 亀田総合病院総合診療科,
⁴⁾ 都立小児総合医療センター総合診療科, ⁵⁾ 武蔵野赤十字病院総合診療科

緒言: 進行性多巣性白質脳症 (以下 PML) では ART 開始後に神経症状が増悪し不可逆的な後遺症を生じることがあり, 免疫再構築症候群 (以下 IRIS) の関与が考えられている。PML-IRIS におけるステロイドは開始基準や投与期間に明確な指針がなく, 本症例の経験を報告する。

症例: 29 歳男性。HIV 感染診断時 CD4 73/μL であった。構音障害と左顔面・左上肢の筋力低下が出現し, 頭部 MRI で右前頭葉白質に T2 高信号域を認めた。臨床的に PML と診断後 ART を開始し, IRIS の予防目的に PSL 60 mg/日内服を併用した。しかし神経症状と画像所見が増悪し, ART 12 日目よりステロイドパルス療法 (以下パルス) を開始した。パルス 1 日目より舌運動, 3 日目より左上肢の筋力低下が改善した。パルスは 5 日間施行し, 神経症状は約 2 カ月で改善した。

考察: IRIS は ART による免疫回復に伴う炎症反応と考えられている。ステロイド投与で過剰な炎症を抑える方法もあるが, 免疫抑制や副作用との兼ね合いが治療を困難にしている。

キーワード: 進行性多巣性白質脳症 (PML), 免疫再構築症候群 (IRIS), ステロイドパルス療法

日本エイズ学会誌 15: 128-133, 2013

緒 言

進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy 以下 PML とする) は HIV 感染症や免疫調節薬投与などにより細胞性免疫が低下し, 潜伏感染している JC ウイルス (以下 JCV とする) が再活性化し, 発症する進行性脱髄性疾患である。HIV 感染による PML は抗レトロウイルス療法 (Antiretroviral Therapy 以下 ART とする) 以前の時代は致死率がきわめて高い疾患であったが, ART により生存期間が大きく改善した。しかし ART 開始後に神経症状が増悪し不可逆的な後遺症が生じることがあり, 免疫再構築症候群 (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome 以下 IRIS とする) の関与が考えられている。

IRIS は ART による免疫回復に伴う炎症反応であり, 炎症反応を抑制するためステロイド投与を行う場合や, ART を一時的に中断せざるを得ない場合もある。PML における IRIS (以下 PML-IRIS とする) にもステロイド投与が試みられているが, 開始基準や投与期間・漸減方法について具体的な指針はいまだない。

今回 PML-IRIS に対しステロイドパルス療法 (以下パルスとする) を選択し, 増悪傾向にあった神経症状が軽快し

自立生活の維持が可能となった症例を経験した。本症例の経過を報告するとともに PML-IRIS に関して文献的考察を加えたい。

症 例

症例: 29 歳, 男性。

主訴: 構音障害, 嚥下困難, 左上肢筋力低下。

現病歴: 同性間の性交歴と, 22 歳時と 27 歳時に帯状疱疹, 25 歳時に梅毒の治療歴がある。入院約 2 カ月前に血便と下痢で近医を受診した。同 3 週間前に下部消化管内視鏡検査を施行され, 検査前の感染症スクリーニング検査で HIV-1 抗体が陽性であったため, 武蔵野赤十字病院感染症科を紹介受診した。

初診時 CD4 陽性リンパ球 (以下 CD4 とする) 73/μL, HIV-1 RNA 1.0×10^4 copies/mL であり, Trimethoprim-Sulfamethoxazole 予防内服を開始した。

入院 1 週間前頃より構音障害を自覚し始めたが自宅で経過をみていた。予約外来受診時に構音障害, 嚥下困難, 左上肢筋力低下を訴え, 身体所見で左口角下垂, 構音障害, 嚥下障害, 舌左方偏位と左上肢筋力低下を認め, 頭部造影 MRI で右前頭葉皮質下から右内包付近にかけて白質に局限した T1 低信号, T2 および FLAIR での高信号域があり, 精査目的に同日緊急入院した。

既往歴: 虫垂炎, 幼少時; 帯状疱疹, 22 歳・27 歳時;

著者連絡先: 中村春香 (〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学医学部附属病院感染症内科)

2012 年 8 月 19 日受付; 2013 年 1 月 11 日受理

梅毒, 25 歳時; うつ, 27 歳時。

家族歴: 兄, ネフローゼ症候群。

生活歴: タバコ, 3~4 本/日; 飲酒, ビール 1.5 L/週。

海外渡航歴: なし。

HIV 感染経路: 同性間性交。

アレルギー: 花粉症。

常用薬: パクタ[®], ワイパックス[®], ドグマチール[®], パキシル[®], ヨクイニンエキス[®], ボララミン[®], ビオフェルミン[®], ベセルナクリーム[®]

身体所見: 身長 163 cm, 体重 60 kg, 体温 38.9°C, 脈拍数 72/分, 整, 血圧 116/62 mmHg, 呼吸数 16 回/分, SpO₂ 96% (室内気), 頭頸部: 舌に白苔付着, 胸部: 呼吸音清, 副雑音なし, 心雑音なし, 腹部: 平坦軟, 腸蠕動音正常, 圧痛なし, 背部・四肢・皮膚: 異常所見なし, リンパ節: 明らかな表在リンパ節腫脹なし, 神経: 左口角下垂あり, 構音障害あり, 嚥下障害あり, 舌左方偏位あり, 左上肢筋力低下あり, 片足立ち可, 感覚障害なし, 歩行障害なし。

検査所見: 血算: WBC 2,400/ μ L, RBC 395 万/ μ L, Hb 12.1 g/dL, MCV 90.6 fL, Plt 18.1 万/ μ L, 生化学: Na 143 mEq/L, K 4.2 mEq/L, Cl 106 mEq/L, BUN 9.7 mg/dL, Cre 0.75 mg/dL, AST 25 IU/L, ALT 23 IU/L, LDH 158 IU/L, T-Bil 0.8 mg/dL, ALP 157 IU/L, CRP 1.92 mg/dL. 血清クリプトコッカス莢膜抗原, 血清トキソプラズマ IgG: 陰性。

頭部造影 MRI: 右前頭葉皮質下から右内包付近の白質に限局した T1 低信号域, T2 および FLAIR で高信号域を認めた。病変部位に明らかな造影効果は認めなかった (図 1)。

脳脊髄液検査: 初圧 16 cmH₂O, 細胞数 4/ μ L, 単核球 4/ μ L, 多核球 0/ μ L, 蛋白 39 mg/dL, 糖 49 mg/dL (血糖 100 mg/dL)。

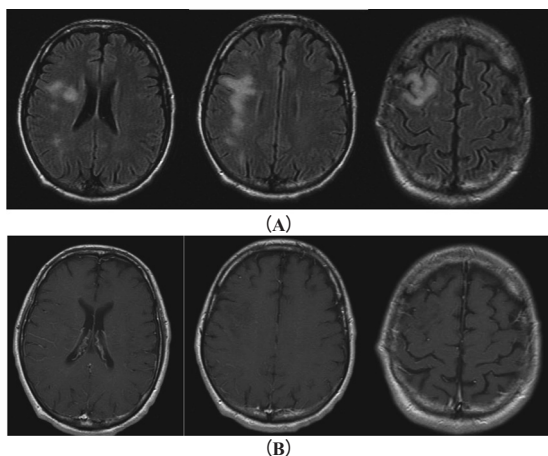


図 1 入院時の頭部造影 MRI 画像 (A: FLAIR, B: ガドリニウム造影)
(A) 右側頭葉から頭頂葉の白質に高信号域を認める。
(B) 同部の造影効果は認めない。

EBV-DNA 定量, CMV-DNA 定量: 検出感度未満, JCV-DNA 定量: 3 回提出し毎回検出感度未満 (株式会社ビー・エム・エルに検査を依頼した)。

髄液クリプトコッカス莢膜抗原: 陰性。

墨汁染色, 一般細菌培養・抗酸菌培養, 結核菌 PCR: 陰性。

細胞診: 悪性細胞なし。

臨床経過

入院後, 頭蓋内病変の評価のために腰椎穿刺を施行した。患者背景と病歴, 髄液検査結果, 頭部 MRI 所見から PML と臨床的に診断し, ART (ツルバダ, ダルナビル, リトナビル) を開始した。ART 開始時 CD4 77/ μ L, HIV-1 RNA 3.5×10^4 copies/mL であった。

IRIS の予防目的に ART 開始 6 日目 (以下 ART 6 日目) からプレドニゾロン (以下 PSL とする) 60 mg/日を併用した。しかし, ART 9 日目より舌運動と左上肢の筋力低下が増悪した。ART 11 日目に頭部造影 MRI で右側頭葉から頭頂葉白質の T2 および FLAIR の高信号域がさらに拡大し, 左側頭葉白質に高信号域が新たに出現した (図 2)。これらに造影効果は認めなかった (図 2)。しかし, ART 開始後の急性に進行する経過から PML-IRIS と判断し, ART 12 日目よりメチルプレドニゾロン 1 g/日を 3 日間予定で開始した。

パルス 2 日目より舌運動の改善, 3 日目より左上肢の筋力低下の改善が認められたが, パルス 3 日目の夕方に左下肢麻痺が出現した。頭部造影 MRI では造影効果の出現や明らかな画像上の増悪は認めなかったが, パルスは延長し合計 5 日間施行した。パルス 4 日目に左下肢筋力低下は改善した。

ART 開始時の PSL 60 mg/日での予防投与でも神経所見

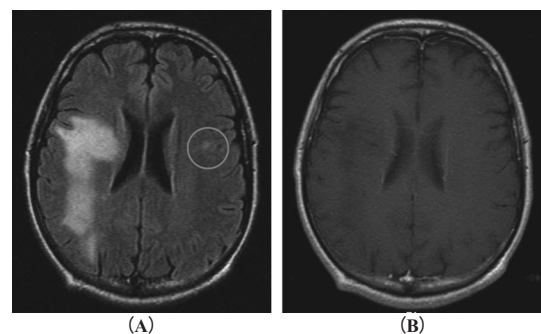


図 2 ART 11 日目の頭部造影 MRI 画像 (A: FLAIR, B: ガドリニウム造影)
(A) 右側頭葉白質の高信号域が拡大している。左側頭葉下白質に新規病変を認める。
(B) 同部位の造影効果は認められない。

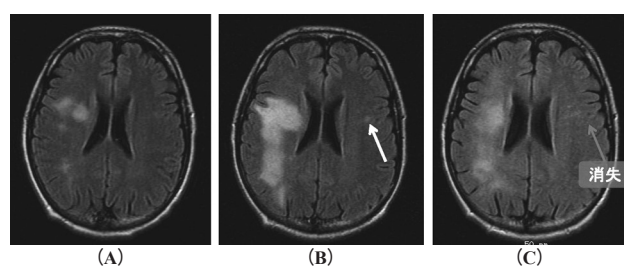


図 3 頭部 MRI FLAIR 画像の比較

(A) 入院時、(B) ART 11 日目、(C) ART 終了時。
(B) で拡大している右側頭葉白質の高信号域が (C) で縮小し低信号化している。(B) で認められた左側頭葉白質の高信号域は (C) で消失している。

が増悪したことから、パルス終了後は PSL は 90 mg/日で開始し漸減した。左顔面と舌の運動障害、左上肢筋力低下に著変は認めなかった。ART 37 日目に PSL 20 mg で自宅に退院し、外来で加療を継続した。退院時 CD4 26/ μ L、HIV-1 RNA 100 copies/mL であった。

PSL 15 mg/日に減量した時点で舌運動障害と左上肢のしびれが出現したが運動障害は認めず、PSL の副作用を出現させないため PSL の減量を継続した。その他の神経症状は増悪なく ART 11 週目に PSL 投与を終了した。PSL 終了時の頭部造影 MRI では右大脳皮質下白質と内包に広がる T2 高信号域は縮小し、左側頭葉白質の T2 高信号域は消失していた (図 3)。この時点で、CD4 139/ μ L、HIV-1 RNA 60 copies/mL であった。

左上肢筋力低下をはじめとした神経症状は ART 開始から約 2 カ月間で徐々に改善した。パルス開始時に 8 kg 台であった左手握力は PSL 終了時には 20 kg 台 (右握力は 30 kg 台) に回復した。その後も独居で自立した生活を維持できている。

考 察

PML は亜急性かつ進行性の脱髄性疾患であり、AIDS 患者のうち約 5% に発症する¹⁾。ART により PML の平均生存期間は 0.4 年から 1.8 年となり、頻度も減少した²⁾。しかし PML の神経障害は不可逆的であり生存者の 50~80% に神経学的後遺症が認められる²⁾。

PML では、細胞性免疫の低下により潜伏感染している JCV が再活性化し、中枢神経の乏突起膠細胞を破壊し脱髄性変化が生じる¹⁾。半盲や片麻痺、失調など多彩な症状を呈し、画像上は造影効果や浮腫を伴わないのが特徴である³⁾。

PML の確定診断には脳生検で JCV-DNA または JCV の外殻蛋白が同定されかつ神経病理学的に PML に合致する

こと、または、臨床症状と頭部 MRI 所見が PML に特徴的でありかつ髄液から JCV-DNA が検出されることが必要である。髄液から JCV-DNA が同定されない場合は臨床症状と画像所見から PML と臨床的に診断する^{3,4)}。ART 未開始の HIV 感染者における PML では髄液 JCV-PCR の感度は 72~92%、特異度は 92~100% である⁵⁾。本症例では髄液の JCV-PCR は 3 回陰性であったが、PML と臨床診断し ART を開始した。脳生検は治療開始後の経過が PML として非典型的であった場合に施行する方針とした。

JCV に対する確立された治療はなく、HIV 感染者における PML の治療は ART である^{3,4,6)}。ART により PML の症状改善や進行抑制が認められる⁷⁾。しかし ART 開始後に臨床症状や画像所見の増悪・新規出現が認められることがあり、IRIS の関与が指摘されている⁸⁾。

IRIS とはおもに ART 開始後に免疫が回復する過程で、過剰な免疫反応により既存の日和見感染や悪性腫瘍の増悪が認められる病態である⁹⁾。

中枢神経系 IRIS のリスク因子は CD4 低値 (<50/ μ L)、急速な HIV-1 RNA の低下、日和見感染症の存在、遺伝学的な要因であり¹⁰⁾、CD4 低値が最大のリスクである¹¹⁾。

クリプトコッカス髄膜炎や結核など原疾患の治療の先行が推奨されている疾患以外では ART の早期導入が PML を含め IRIS の予防に有効である¹²⁾。

PML-IRIS は ART 開始後 16~20% に生じるとされる^{13,14)}。PML-IRIS が一時的な増悪である場合は長期生存が期待できる¹⁶⁾が、IRIS 後の致死率が 35% という報告もある¹⁵⁾。神経症状増悪や画像上新規に造影効果を認めない場合のステロイドの予防的投与に関しては現時点でエビデンスはなく、施設によりさまざまな投与方法がとられている^{3,6)}。

本症例では ART 開始時の CD4 が低値であったことと IRIS 後の予後の悪さから、神経症状や画像上の変化は認めなかったが ART6 日目に PSL 60 mg/日を予防的に開始した。

PML-IRIS は ART 開始後の臨床経過や頭部画像所見、脳生検などから総合的に診断する。頭部 MRI で炎症反応を示す造影効果や脳浮腫を認める場合もあるが、前者は臨床的に PML-IRIS と診断された症例の約 56% にしか認められず、造影効果がないことのみで IRIS は否定できないと考えられている¹⁵⁾。

進行する神経症状や画像で脳浮腫やヘルニア、造影効果を認めるときにはステロイド投与が適応となる³⁾。厚生労働省研究班のガイドライン 2013 年版 (執筆時は暫定版) では、重篤な PML-IRIS にパルスが考慮されている¹⁷⁾。

PML-IRIS 54 例の後ろ向き研究では、ステロイド投与群と非投与群で生存期間や死亡率に有意差を認めなかった。ステロイド投与群では 12 人中 5 人が死亡したが 7 人が神

経学的に予後良好であり、予後良好であった群にはステロイドを IRIS 発症の早期（平均 3 週対 12.3 週）から長期間（平均 13.3 週対 3 週）投与し、緩徐な減量方法をとっていた。しかし、開始時期および投与期間のいずれにも統計学的有意差は認めなかった¹⁵⁾。

ステロイドの投与方法はメチルプレドニゾロン 500 mg～1 g/日の 3～5 日間のパルス療法や、デキサメサゾン 32 mg/日を徐々に減量した症例報告がある^{4, 15)}。

PML-IRIS では ART による免疫回復が有益かどうか判断しステロイド投与を行う必要があるが、投与開始やその量・期間について基準はない^{3, 10)}。また、PML 自体の進行と PML-IRIS は鑑別が難しく、ステロイドにより JCV がさらに活性化し PML が進行する可能性もつねに念頭におかなければならない¹⁸⁾。

ステロイドの有効性について断定することは難しいが、PML の神経学的予後がきわめて不良であることから、PML-IRIS が疑われた場合は早期からステロイドの投与が検討されるべきであると思われる。ただし、症例によっては合併症の種類や臨床経過を追いながらステロイドの投与量や期間を調節していくことも必要である。

本症例では、ステロイド投与中の神経症状増悪の解釈が問題となった。IRIS のみであればステロイドにより症状が改善する可能性が高いが、PML 自体の増悪があれば後遺症が広がることも予想され、その場合はステロイドを早期に漸減終了する必要があると考えられた。ステロイド投与が細胞性免疫抑制と JCV の活性にどのように影響するかは未知数であり、パルス続行については臨床現場における判断が求められた。

パルス 3 日目の下肢脱力出現については、急性の症状増悪を重視し、頭部造影 MRI で造影効果など炎症を示唆する所見を認めなかったが、IRIS と判断しパルスを延長した。結果的に下肢脱力はパルス 4 日目に消失し、既存の神経症状も増悪しなかった。また、Tan らからの報告¹⁵⁾により PSL は緩徐に減量することとした。ART 6 日目から予防的に PSL 60 mg/日を開始していたが IRIS が生じたことからパルス後は PSL 90 mg/日とし、PSL は約 10 週間かけて漸減終了した。PSL 減量中の左上肢しびれの増悪については、ステロイドの長期投与を避けるために IRIS、PML の評価にかかわらずステロイド減量を継続する選択をした。

結 語

ART により HIV 感染者の PML の生存期間は改善したが、神経学的後遺症が患者の QOL に影響している場合が少なくない。ART 開始後に神経症状増悪を認め、PML-IRIS と判断しパルスを選択した結果、増悪傾向であった神経症状が軽快し最終的に自立生活の維持が可能となった症例を経

験し、報告した。

文 献

- 1) Berger JR, Major EO : Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Semin Neurol* 19 : 193-200, 1999.
- 2) Engsig FN, Hansen AB, Omland LH, Kronborg G, Gerstoft J, Laursen AL, Pedersen C, Mogensen CB, Nielsen L, Obel N : Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-infected patients during the highly active antiretroviral therapy era : A nationwide cohort study. *J Infect Dis* 199 : 77-83, 2009.
- 3) Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H : Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents : recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 58 : 1-207, 2009.
- 4) Cinque P, Koralnik IJ, Gerevini S, Miro JM, Price RW : Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis* 9 : 625-636, 2009.
- 5) Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A : Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients : Cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS* 11 : 1-17, 1997.
- 6) Weissert R : Progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuroimmunol* 231 : 73-77, 2011.
- 7) Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, Stoeckl A, Plettenberg A, Mertenskötter T, Eggers C, Stellbrink HJ : Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 12 : 1149-1154, 1998.
- 8) Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, Narayan KK, Waldron RL : Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy : Impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 35 : 1250-1257, 2002.
- 9) DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ : Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 133 : 447-454, 2000.
- 10) Johnson T, Nath A : Neurological complications of immune reconstitution in HIV-infected populations. *Ann N Y Acad Sci* 1184 : 106-120, 2010.
- 11) Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, Woods SP, Ake C,

- Vaida F, Ellis RJ, Letendre SL, Marcotte TD, Atkinson JH, Rivera-Mindt M, Vigil OR, Taylor MJ, Collier AC, Marra CM, Gelman BB, McArthur JC, Morgello S, Simpson DM, McCutchan JA, Abramson I, Gamst A, Fennema-Notestine C, Jernigan TL, Wong J, Grant I ; CHARTER Group : HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy : CHARTER Study. *Neurology* 75 : 2087–2096, 2010.
- 12) Tory J, Avindra N : Immune reconstitution inflammatory syndrome and the central nervous system. *Curr Opin Neurol* 24 : 284–290, 2011.
- 13) Cinque P, Bossolasco S, Brambilla AM, Boschini A, Mussini C, Pierotti C, Campi A, Casari S, Bertelli D, Mena M, Lazzarin A : The effect of highly active antiretroviral therapy-induced immune reconstitution on development and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy : Study of 43 cases with review of the literature. *J Neurovirol* 9 : 73–80, 2003.
- 14) Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M : Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection : A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 10 : 251–261, 2010.
- 15) Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A : PML-IRIS in patients with HIV infection : Clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 72 : 1458–1464, 2009.
- 16) Du Pasquier RA, Koralknik IJ : Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy : Harmful or beneficial ?. *J Neurovirol* 9 : 25–31, 2003.
- 17) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 進行性多巣性白質脳症 診療ガイドライン. 2013.
- 18) Berger JR : Steroids for PML-IRIS : A double-edged sword ?. *Neurology* 72 : 1454–1455, 2009.

A Case of HIV-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Minimal Exacerbation of Neurological Symptoms Using Pulse Corticosteroids Therapy after Starting ART

Haruka NAKAMURA¹⁾, Igen HONGO²⁾, Shoko ANDO³⁾, Atsuhiko HANDA⁴⁾,
Ken UEDA⁵⁾, and Kaoru NAGATA⁵⁾

¹⁾ Division of Infectious Diseases, University of Tokyo Hospital,

²⁾ Division of Infectious Diseases, Musashino Red Cross Hospital,

³⁾ Division of General Internal Medicine, Kameda Medical Center,

⁴⁾ Department of Pediatrics, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center,

⁵⁾ Division of General Medicine, Musashino Red Cross Hospital

Objectives : We sometimes experience irreversible brain damage after starting antiretroviral therapy (ART) among patients with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). This may be due to immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). There is no definite criterion for the initiation and duration of corticosteroids for treating PML-IRIS. Here, we report a case of HIV-related PML with minimal exacerbation of neurological symptoms using pulse corticosteroids therapy after starting ART.

Case : The patient is a 29-year-old HIV-infected man with CD4 count of 73/ μ L. He developed dysarthria and weakness of his left face and upper extremity, and his brain MRI showed T2 high intensity lesion in right frontal lobe. He was diagnosed with PML, and ART was started with oral prednisolone 60 mg per day to prevent IRIS. However, as his neurological symptoms and MRI findings worsened, we initiated pulse corticosteroids therapy 12 days after starting ART. After initiating pulse therapy, his tongue movement improved on the 1st day, and extremity strength on the 3rd day. We continued pulse therapy for 5 days, and other neurological symptoms also improved in the next 2 months.

Discussion : IRIS is an inflammatory response following immunological improvement by ART. Corticosteroids administration may suppress IRIS, though their immunosuppressive effects make the corticosteroids therapy difficult.

Key words : progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), pulse corticosteroids therapy