

症 例 報 告

膀胱直腸障害を呈したサイトメガロウイルス脊髄炎・神経根炎の
後天性免疫不全症候群の1例

福岡 里紗, 中河 秀憲, 小西 啓司, 麻岡 大裕, 白野 倫徳, 後藤 哲志

大阪市立総合医療センター感染症内科

サイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV) 感染症は HIV 患者において珍しくない日和見感染症であるが, CMV 脊髄炎・神経根炎は稀であり, 生命また機能予後は不良とされる。今回, 膀胱直腸障害を初発症状として CMV 脊髄炎・神経根炎を発症した後天性免疫不全症候群の患者で, 早期に診断し, 抗ウイルス薬を併用したことで, 後遺症なく回復した症例を経験した。症例は 30 代の日本人男性で, 入院 3 週間前から膀胱直腸障害と下肢感覚異常を認めた。HIV スクリーニング検査陽性であり当院入院となった。HIV-1 ウエスタンブロット法陽性, HIV-RNA 120,000 copies/mL, CD4 陽性 T リンパ球数は 4/μL であった。髄液検査で細胞数は軽度増多のみだったが, 髄液中 CMV-DNA 130,000 copies/mL であり, 腰椎造影 MRI 検査で馬尾に造影効果を認め, CMV 脊髄炎・神経根炎と診断した。Ganciclovir と foscarnet の併用療法を行い, 髄液 CMV-DNA が低下したことを確認し抗 HIV 薬を導入した。その後, 症状は軽快し, 後遺症なく経過した。

キーワード: AIDS, サイトメガロウイルス脊髄炎, サイトメガロウイルス中枢神経感染症

日本エイズ学会誌 24: 72-76, 2022

緒 言

近年, 団体等がウェブサイトや会報で HIV スクリーニング検査を推奨し, 受検者における検査への心理的垣根が以前に比して下がりつつある¹⁾。また, 保健所などで匿名かつ無料で HIV 抗体検査を受けることができるようになったことで, 感染早期に HIV 感染症と診断される患者が増えている¹⁾。一方で, 日本の場合, 初診時に AIDS 指標疾患を発症している患者は全新規診断患者の約 30% であり, その CD4 数の中央値は約 30/μL である²⁾。

Pre-antiretroviral therapy (ART) era である 1980 年代までは HIV 感染者の約 90% に cytomegalovirus (CMV) 感染症が生じ, 約 40% の患者において生命や視力が脅かされるような危機的状況に陥った³⁾。CMV 中枢神経感染症に関しては, 成人 AIDS 患者の剖検例の約 12% に認められたという報告がある^{4,5)}。ART 普及後の現代においては CMV 中枢神経感染症を発症する患者の報告は数少なくなった⁶⁾ものの, ① HIV 感染症の診断が遅れた患者, ② アドヒアランスが不良である患者, ③ 薬剤耐性ウイルスに感染した患者では, CMV による中枢神経感染症を発症するリスクがある⁷⁾。したがって CD4 陽性 T リンパ球数が極低値であ

る患者が神経症状を訴える場合は CMV による中枢神経感染症を鑑別にあげることが重要である。今回, 初診時の CD4 陽性 T リンパ球数が極低値である HIV 患者において, 膀胱直腸障害を認めたため CMV による中枢神経感染症を鑑別にあげ検査を行い早期診断し, 抗ウイルス薬の併用療法を行い後遺症なく回復した症例を経験した。CMV による中枢神経感染症の治療法はいまだ確立されていない⁸⁾ため, 本症例と既報を交えて主に CMV による中枢神経感染症の治療法について考察する。

症 例

症例: 30 代, 男性, 日本人。

主訴: 排尿困難, 便秘, 両下肢感覚異常。

既往歴: 帯状疱疹 (入院 3 年前), アトピー性皮膚炎 (入院 1 年前)。

内服薬: プレドニゾロン 5 mg, レボセチリジン塩酸塩 10 mg, トラニラスト 300 mg, ヒドロキシジンパモ酸塩 25 mg。

生活歴: 職業: 会社員, 飲酒: 機会飲酒, 喫煙: 20 本 × 20 年。

性的指向: 男性。

現病歴: 入院 1 年前から近医にてアトピー性皮膚炎に対してプレドニゾロン 5 mg で加療中の 30 代男性。入院 1 カ月前から湿性咳嗽が出現し経口摂取量が減少した。入院 3 週間前から両下肢の感覚異常, 排尿困難, 便秘を認め近医整形外科を受診し腰椎単純 MRI 検査を施行したが異常を認めなかった。症状への焦燥感に対して抗不安薬が処方され

本報告にあたり, 患者本人から口頭と文書で許可を得た。

また本報告の要旨は第 33 回日本エイズ学会学術集会・総会 (2019 年 11 月, 熊本) で発表した。

著者連絡先: 福岡里紗 (〒534-0021 大阪市都島区都島本通 2-13-22 大阪市立総合医療センター感染症内科)

2021 年 1 月 27 日受付; 2022 年 3 月 14 日受理

経過観察となった。しかし症状は改善せず、前医（総合病院内科）を受診し入院のうえ検査を行ったところ HIV スクリーニング検査が陽性となり精査目的に当院へ転院となった。

入院時現症：体温 36.8℃，血圧 121/80 mmHg，脈拍 120 回/分，SpO₂ 98%（室内気），呼吸数 18 回/分，意識清明。身長 162 cm，体重 65 kg，BMI 24.7，口腔粘膜に白苔付着あり。両側の頸部リンパ節に圧痛を伴わない腫脹あり。肺音は清で左右差なし。腹部は下腹部に膨満を認め、腸蠕動音は微弱であった。排尿障害に対して前医で尿道カテーテル挿入後であった。四肢屈曲部の皮膚が苔癬化している。顔面神経を含め、脳神経の異常はなく、三角筋、僧帽筋、上腕二頭筋、上腕三頭筋、大腿二頭筋、大腿四頭筋、前脛骨筋、腓骨筋の徒手筋力検査は左右ともに 5 であり、運動障害を認めなかった。上腕二頭筋反射、上腕三頭筋反射、膝蓋腱反射は正常であり、アキレス腱反射のみ左右ともに低下を認めた。両側的大腿から足部の外側面で感覚鈍麻を認めた。直腸診にて anal tonus の低下を認めた。MMSE（Mini Mental State Examination）は 24 点であった。

入院時検査所見（表）：

血液検査：白血球数 2,030/μL（好中球 59.0%，リンパ球 9.9%，単球 9.4%，好酸球 21.2%，好塩基球 0.5%），CD4 陽性 T リンパ球数 4/μL，ヘモグロビン 11.9 g/dL，血小板数 7.9 万/μL，肝・腎機能正常，CRP 1.68 mg/dL，β-D グルカン 6.0 pg/mL（カットオフ値 11.0 pg/mL），血漿中 CMV-DNA 14,000 copies/mL，HIV-1 ウエスタンブロット法陽性，HIV-RNA 120,000 copies/mL。

髄液検査：細胞数 6/μL（多核球 24%，単核球 76%），

蛋白 118 mg/dL，糖 38 mg/dL，髄液中 CMV-DNA 130,000 copies/mL，髄液中 HSV1/2-DNA 検出未満（カットオフ値 100 copies/mL）。

胸部単純 X 線検査：明らかな肺炎像を認めない。

腰椎造影 MRI 検査（図 1）：L2/3 に位置する馬尾に造影効果を認める。

その他所見：眼科診察で右眼に網膜出血を伴う黄白色の滲出斑を認め、CMV 網膜炎と診断した。

臨床経過（図 2）：CMV 網膜炎に加えて、神経学的所見と髄液検査から CMV 脊髄炎・神経根炎と診断し、入院 3 日目から ganciclovir（GCV）5 mg/kg/回 1 日 2 回の点滴投与を開始した。CMV による中枢神経感染症の予後が不良である点を考慮し、入院 4 日目からは foscarnet（FOS）90 mg/kg/回 1 日 2 回の点滴投与を追加した。入院 15 日目の髄液中 CMV-DNA が 600 copies/mL と減少したことを確認し、同日より ART として dolutegravir（DTG），tenofovir alafenamide/emtricitabine（TAF/FTC）を開始した。CMV による中枢神経感染症の治療期間に関しては定まった基準がないが、血液・髄液ともに CMV-DNA が検出感度未満（カットオフ値 100 copies/mL）となったことを確認したうえで、GCV と FOS の併用による治療を合計 21 日間行う方針とし、入院 21 日目には髄液・血液中ともに CMV-DNA が検出感度未満となった。その後 valganciclovir（VGCV）900 mg 1 日 1 回内服の二次予防へ移行した。経過中、GCV、FOS ともに中止を検討すべきような副作用はなく経過した。全身状態が改善したため入院 39 日目に自宅退院となった。その後も排尿困難に対して間欠的自己導尿を行い、下剤を内服して排便を行っていた。退院後 3 カ月時点で自己排尿

表 入院時検査結果

血液検査所見				髄液所見	
WBC	2.03 × 10 ³ /μL	AST	31 U/L	Cell	6/μL
Neut	59.0%	ALT	19 U/L	Poly	
Lymp	9.9%	LDH	189 U/L	Mono	
Mono	9.4%	TP	6.7 g/dL	Protein	118 mg/dL
Eos	21.2%	ALB	3.5 g/dL	Glucose	38 mg/dL
Baso	0.5%	BUN	10.8 mg/dL		
RBC	389 × 10 ⁴ /μL	Cre	0.57 mg/dL	CMV-DNA	130,000 copies/mL
Hb	11.9 g/dL	Na	129 mEq/L		
PLT	7.9 × 10 ³ /μL	K	4.2 mEq/L		
		Cl	97 mEq/L		
CD4	4/μL	Ca	8.4 mg/dL		
HIV-RNA	120,000 copies/mL	Mg	1.2 mg/dL		
		Glu	90 mg/dL		
CMV C10/11	205/197 個	CRP	1.68 mg/dL		
CMV-DNA	114,000 copies/mL				

可能となり間欠的自己導尿を中止し、下剤を使用せずに排便が可能となった。また下肢の感覚鈍麻については大腿部から足部にかけて下行性に改善していった。退院後9カ月時点で全下肢で感覚鈍麻の改善を認めた。現在発症1年以上経過しているが後遺症なく外来通院中である。

考 察

CMV感染症はCD4陽性Tリンパ球数が低値であるHIV患者において想定すべき日和見感染症である⁸⁾が、Pre-



図1 腰椎造影MRI T1強調画像
入院4日目の腰椎造影MRI検査(矢状断): L2/3位置する馬尾(矢印)に造影効果を認める。

ART eraでは1,000人年あたり41.8であったCMV中枢神経感染症を含むCMV感染症の発生率は、ART普及後1,000人年あたり2.0まで低下した⁹⁾。ART普及後は稀少疾患となったCMV中枢神経感染症であるが⁶⁾、その生存期間が数カ月(中央値3カ月)であったという報告¹⁰⁾や、CMV脳炎の患者48例中27例(56%)が死亡したという報告⁶⁾があり、きわめて生命予後が不良であり、治療レジメンや治療期間に際しては一定の見解がない疾患である^{6,8)}。

Silvaらの報告⁷⁾によると、CMVによる中枢神経感染症を発症したAIDS患者13症例の後方視的検討では、入院後CMVによる中枢神経感染症と診断されるまでの日数が短いほど生存率が高い傾向にあることが示されており、CMVによる中枢神経感染症では早期診断が重要であると考えられる。CMV脳炎・脳室周囲炎では認知症、知能低下、意識障害を認め、CMV脊髄炎・神経根炎では仙骨部疼痛、知覚異常、膀胱直腸障害、遠位感覚異常、最終的には下肢における上行性の運動障害を認めるが、CD4陽性Tリンパ球数が低値、特に50/ μ L以下の場合には積極的にCMVによる中枢神経感染症を疑うべきである。CMV中枢神経感染症の検査には髄液検査や造影MRI検査があげられるが、Anduze-Farisらの報告¹⁰⁾によると、髄液のCMV-PCRとウイルス培養のいずれかが陽性であったCMVによる中枢神経感染症のHIV患者31人(CMV脳炎・脳室周囲炎17人、CMV脊髄炎・神経根炎14人)中11人で髄液一般検査が正常であった。異常を示す症例も報告されている⁶⁾が、CMVによる中枢神経感染症を発症する可能性のあるHIV患者は白血球数が低下しているため、髄液検査が正常で

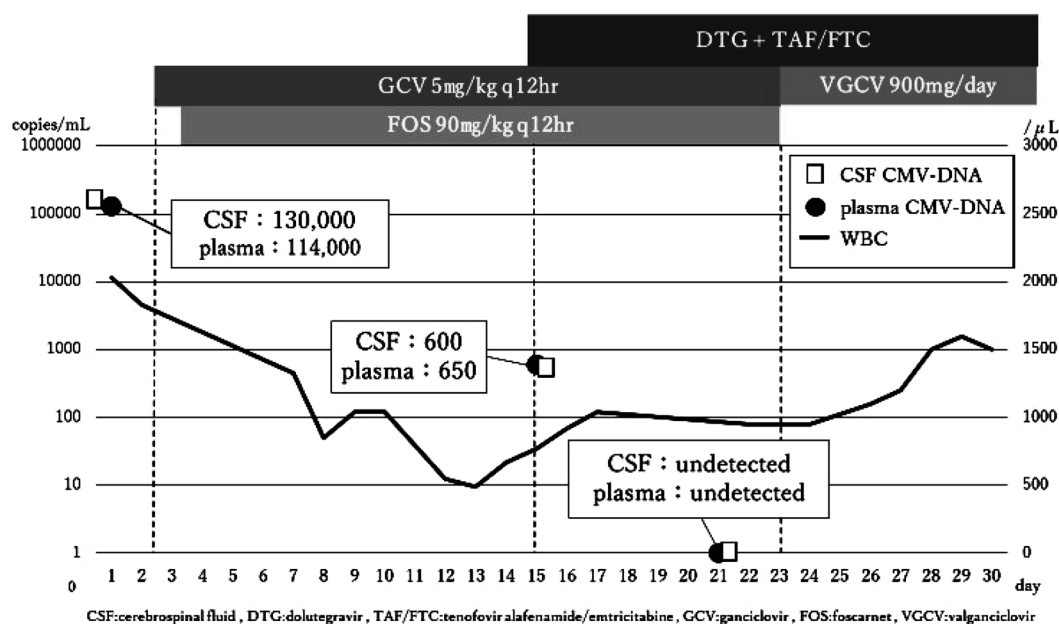


図2 症例の入院経過(入院30日目まで)

あっても CMV による中枢神経感染症を否定することはできない^{6,11)}。実際、本症例の髄液一般検査の結果は蛋白が上昇していたが細胞数は微増にとどまった。また、CMV 脳炎の造影 MRI 検査の感度・特異度は高くなく⁶⁾、画像所見が正常であっても CMV による中枢神経感染症を否定できない。こうした中で CMV 中枢神経感染症の診断に有用な検査として髄液 CMV-PCR 検査があげられ^{12,13)}、その感度は 62~100%、特異度は 89~100%とされる¹²⁾。髄液 CMV-PCR は治療期間の検討にも有用であるという報告⁷⁾もあり、本症例でも経過中に髄液 CMV-DNA 量も参考にして治療期間を決定した。

本症例のように CMV による中枢神経感染症と診断した時点で ART 未導入の AIDS 症例における ART 導入の時期については一定の見解がないが、CMV による中枢神経感染症の患者の多くは他臓器にも CMV 感染症を発症していること、ART により HIV の増殖を止め CD4 陽性 T リンパ球数を上昇させることが CMV 感染症を抑制する点で利があることから ART 導入は遅らせるべきではないとされる^{7,8,10)}。一方で治療開始時の CD4 陽性 T リンパ球数が低値である患者では免疫再構築症候群を発症するリスクが一定以上あり ART 導入の時期は慎重に検討すべきである。本症例においては膀胱直腸障害や下肢の感覚異常といった神経学的症状の改善には長期を要すると想定され、先述の理由で髄液一般検査も治療効果判定に有用ではないため、髄液 CMV-DNA 量が低下した時点で ART を導入した。結果的には免疫再構築症候群の発症はなく経過した。

CMV による中枢神経感染症の治療として GCV 単剤治療、FOS 単剤治療、または両者の併用による治療を行うかについては議論がある。髄液 CMV-DNA 量が高値である症例や、以前に GCV あるいは FOS の治療歴がある症例、単剤での治療中に症状が増悪した症例など限定的な条件下で併用療法を推奨する意見⁷⁾と、全例で併用を推奨する意見^{6,10)}がある。併用療法を推奨する理由として、*in vitro* では GCV と FOS の併用で抗ウイルス作用のシナジー効果が示されている¹⁴⁾ことがあげられる。また、特に FOS に関して、FOS の髄液濃度は個体差が大きく⁶⁾、一般に髄液細胞数が増加すると FOS の髄液中濃度は高くなるが、CD4 陽性 T リンパ球数が極低値の HIV 患者では髄液細胞数の上昇が乏しいため FOS の髄液中濃度が上がりにくい¹⁵⁾という点、さらに、CMV による中枢神経感染症での治療期間は一定の見解はないものの、一般的には長期になることが多いため単剤療法による耐性誘導のリスクがある⁶⁾という点でも併用療法が推奨されている。ただ、CMV による中枢神経感染症に対して単剤療法と併用療法とを比較した大規模前向き試験はなく、併用療法が支持されるこれらの根拠はエキスパートオピニオンや限定的な小規模観察研究

の結果である。併用療法を行っていたが骨髄抑制などの副作用のために約 30% の患者が併用療法を継続できなかったという報告¹⁰⁾もあり、併用療法で開始したが問題が起こったため単剤療法にせざるを得ない場合もある。CMV による中枢神経感染症の症例が稀であるため大規模な比較試験を行うことは困難であると予想されるが、併用療法を行うべき症例や単剤治療における治療失敗のリスク因子、副作用軽減目的での減量の可否等、検討すべき内容はまだまだ多く、症例の蓄積が望まれる。本症例は比較的早期に診断、併用療法で治療介入することができ、目立った副作用もなく良好な転帰をたどった。

利益相反：筆頭著者である福岡里紗ならびに共著者において、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 今村顕史：診断と治療の Topics HIV 感染症検査のアップデート 日本における検査体制の現状と課題。HIV 感染症と AIDS の治療 9：19-24, 2018.
- 2) 厚生労働省エイズ動向委員会：令和元（2019）年エイズ発生動向年報。 https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/data/2019/nenpo/hyo_14.pdf (2021 年 1 月 21 日アクセス)
- 3) Drew WL：Cytomegalovirus infection in patients with AIDS. J Infect Dis 158：449-456, 1988.
- 4) Kure K, Llana JF, Lyman WD, Soeiro R, Weidenheim KM, Hirano A, Dickson DW：Human immunodeficiency virus-1 infection of the nervous system: an autopsy study of 268 adult, pediatric, and fetal brains. Hum Pathol 22：700-710, 1991.
- 5) Arribas JR, Storch GA, Clifford DB, Tselis AC. Cytomegalovirus encephalitis. Ann Intern Med 125：577-587, 1996.
- 6) Baghban A, Malinis M：Ganciclovir and foscarnet dual-therapy for cytomegalovirus encephalitis：a case report and review of the literature. J Neurol Sci 388：28-36, 2018.
- 7) Silva CA, Oliveira AC, Vilas-Boas L, Fink MC, Pannuti CS, Vidal JE：Neurologic cytomegalovirus complications in patients with AIDS：retrospective review of 13 cases and review of the literature. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 52：305-310, 2010.
- 8) National Institutes of Health：HIVinfo. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents, 2015 [Internet]. (Updated 4 November 2015). Available from： www.aidsinfo.nih.gov
- 9) Schwarcz L, Chen MJ, Vittinghoff E, Hsu L, Schwarcz S：Declining incidence of AIDS-defining opportunistic illnesses：results from 16 years of population-based AIDS surveil-

- lance. AIDS 27 : 597–605, 2013.
- 10) Anduze-Faris BM, Fillet AM, Gozlan J, Lancar R, Boukli N, Gasnault J, Caumes E, Livartowsky J, Matheron S, Leport C, Salmon D, Costagliola D, Katlama C : Induction and maintenance therapy of cytomegalovirus central nervous system infection in HIV-infected patients. AIDS 14 : 517–524, 2000.
- 11) Thongpooswan S, Chyn E, Alfshawy M, Restrepo E, Berman C, Ahmed K, Muralidharan S : Polyradiculopathy and gastroparesis due to cytomegalovirus infection in AIDS : a case report and review of literature. Am J Case Rep 16 : 801–804, 2015.
- 12) Portegies P, Solod L, Cinque P, Chaudhuri A, Begovac J, Everall I, Weber T, Bojar M, Martinez-Martin P, Kennedy PG : Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. Eur J Neurol 11 : 297–304, 2004.
- 13) Cinque P, Cleator GM, Weber T, Monteyne P, Sindic C, Gerna G, van Loon AM, Klapper PE : Diagnosis and clinical management of neurological disorders caused by cytomegalovirus in AIDS patients. European Union Concerted Action on Virus Meningitis and Encephalitis. J Neurovirol 4 : 120–132, 1998.
- 14) Manischewitz JF, Quinnan GV Jr, Lane HC, Wittek AE : Synergistic effect of ganciclovir and foscarnet on cytomegalovirus replication *in vitro*. Antimicrob Agents Chemother 34 : 373–375, 1990.
- 15) Raffi F, Taburet AM, Ghaleh B, Huart A, Singlas E : Penetration of foscarnet into cerebrospinal fluid of AIDS patients. Antimicrob Agents Chemother 37 : 1777–1780, 1993.

A Case of Acquired Immunodeficiency Syndrome with Cytomegalovirus Myelitis and Radiculitis Presenting with Bladder and Bowel Dysfunction

Risa FUKUOKA, Hidenori NAKAGAWA, Keiji KONISHI, Tomohiro ASAOKA,
Michinori SHIRANO and Tetsushi GOTO

Department of Infectious Diseases, Osaka City General Hospital

Although cytomegalovirus (CMV) is a common opportunistic infection among HIV patients, CMV myelitis/radiculitis is a rare disease with high mortality. Here, we describe the case of an acquired immunodeficiency syndrome patient who developed CMV myelitis/radiculitis presenting with bladder and bowel dysfunction. The patient was a Japanese man in his 30s who developed bladder and bowel dysfunction and lower limb dysesthesia three weeks prior to admission. He tested positive on the HIV screening test. His HIV-1 western blot was positive, HIV-RNA showed 120,000 copies/mL, and CD4⁺ T lymphocyte count of 4 cells/ μ L. Although the cerebrospinal fluid (CSF) test showed only mild pleocytosis, CMV-DNA of the CSF showed 130,000 copies/mL. CMV myelitis/radiculitis was diagnosed after lumbar MRI with contrast, which showed enhancement in the cauda equina. Combination therapy with ganciclovir and foscarnet was initiated. Once the CSF CMV-DNA levels decreased, we initiated antiretroviral therapy. His symptoms improved without sequelae.

Key words : AIDS, cytomegalovirus myelitis, cytomegalovirus central nervous system infection