

症例報告

急性期初回髄液検査で細胞数が正常であった、
HIV 関連無菌性髄膜炎石井亮太郎 滋賀 健介* 諫山 玲名
細見 明子 徳田 隆彦 中川 正法

要旨：症例は 32 歳の男性である。後頭部痛と発熱が持続するため第 13 病日に来院した。髄液細胞数は $4/\mu\text{l}$ と正常であったが項部硬直をみとめたため、髄膜炎と考えられて入院した。血清 HIV 抗体陽性・髄液 HIV RNA 量が 7.6×10^5 コピー/ml と高値であり、HIV による髄膜炎と診断した。IgG index は 0.71 であった。ウェスタンブロットでは p24・p40 が陽性であったが gp120・gp41 は陰性であり、seroconversion 期と考えられた。また、CD4 陽性細胞は $280/\mu\text{l}$ と低下していた。HIV 感染初期には細胞性免疫が一過性に軽度低下しているため、髄膜炎があっても髄液細胞数が正常のことがあると考え報告する。

(臨床神経, 49 : 100—103, 2009)

Key words : ヒト免疫不全ウイルス, 無菌性髄膜炎, 髄液細胞増多, 血清陽転化

はじめに

Human immunodeficiency virus (HIV) の感染初期に急性髄膜炎症状を呈することがあり、発熱・全身リンパ節腫脹・脾腫・発疹などのウイルス感染徴候をとめない、頭痛・羞明・痙攣や意識障害を呈することが知られている¹⁾。HIV 髄膜炎は、典型的には HIV 感染 3~6 週後に発症し、髄液中に p24 抗原あるいは RT-PCR 法にて HIV RNA を検出することにより確定診断される¹⁾。今回われわれは、来院時髄液細胞数が正常であった HIV 髄膜炎を経験した。HIV 感染において細胞性免疫が低下する時期には、臨床的に髄膜炎であっても、髄液細胞数増多が軽度であったり遅れてみとめられることがある。検査の解釈上注意が必要であると考えられたため、報告する。

症 例

症例：32 歳。男性。

主訴：発熱・頭痛。

生活歴：同性愛者（HIV 抗体陽性の男性パートナーと 6 年前より同居）。

現病歴：2007 年 4 月某日後頭部に割れるような持続性の頭痛と 39℃ の発熱、咽頭痛が出現した。第 4 病日近医を受診、扁桃炎と診断されロキソプロフェンとレボフロキサシンが処方されたが、その後も頭痛や発熱が持続するため第 13 病日当

院受診した。

一般内科学的所見：血圧 124/52mmHg, 脈拍 96/分, 体温 38.8℃, 両側扁桃腺は腫大し、頸部・鼠径部リンパ節を触知した。四肢に発赤をとまなう皮疹をみとめたが、胸腹部には異常をみとめなかった。後頭部を中心とした持続性・非拍動性の頭痛と嘔気・嘔吐をみとめた。

神経学的所見：意識清明で見当識正常。項部硬直をみとめ、Kernig 徴候陽性であった。脳神経系・運動系・感覚系に異常はみとめず、歩行も正常。眼底所見に異常なし。

検査所見：尿検査は正常。血液検査：白血球 $4,200/\mu\text{l}$, AST 157IU/l, ALT 146IU/l, γ -GT 195IU/l, T-Bil 1.31mg/dl, CRP 1.46mg/dl と肝酵素の上昇と軽度の炎症所見をみとめた。来院時(第 13 病日)の髄液検査では、初圧 260 mmH₂O, 細胞数 $4/\mu\text{l}$ (すべて単核球), 蛋白 78mg/dl, 糖 46mg/dl (血糖値 86mg/dl), Cl 120mmol/l と、軽度蛋白増加をみとめたが細胞数は正常であった。髄液中の IgG は 94.1mg/dl で IgG index は 0.71 であった。髄液塗抹検査では、グラム染色・Ziehl-Neelsen 染色・墨汁染色は陰性。髄液の細菌・抗酸菌培養は陰性。血液・髄液クリプトコッカス抗原も共に陰性であった。HSV・CMV・VZV・EBV の抗体価についても既感染パターンであり、入院経過中変動をみとめなかった。血清 HIV 抗体が陽性であった。

入院後経過：HIV 感染者であったことから、当初クリプトコッカス髄膜炎が否定できず第 15 病日にアンフォテリシン B(150mg/日)投与を開始した。血清・髄液中のクリプトコッカス抗原が陰性と判明した第 16 病日に中止した。安静と輸液

*Corresponding author: 京都府立医大神経内科 [〒602-0841 京都市上京区河原町広小路ル梶井町 465]

京都府立医科大学附属病院神経内科

(受付日：2008 年 3 月 13 日)

Table 1 Time course of CSF findings and HIV-RNA viral load in this patient

	day 13	day 15	day 16	day 25	day 39
opening pressure (mmH ₂ O)	260	240	320	300	150
cells (/μl)	4	31	101	25	20
mononuclear cell (/μl)	4	21	100	25	20
polynuclear cell (/μl)	0	10	1	0	0
protein (mg/dl)	78	374	462	147	107
glucose (mg/dl)	46	43	37	38	43
Cl (mEq/l)	120	118	125	122	123
HIV RNA load					
CSF (copies/ml)		7.6 × 10 ⁵			1.6 × 10 ³
serum (copies/ml)		5.3 × 10 ⁵			6.3 × 10 ⁴
CSF/serum ratio		1.43			0.03

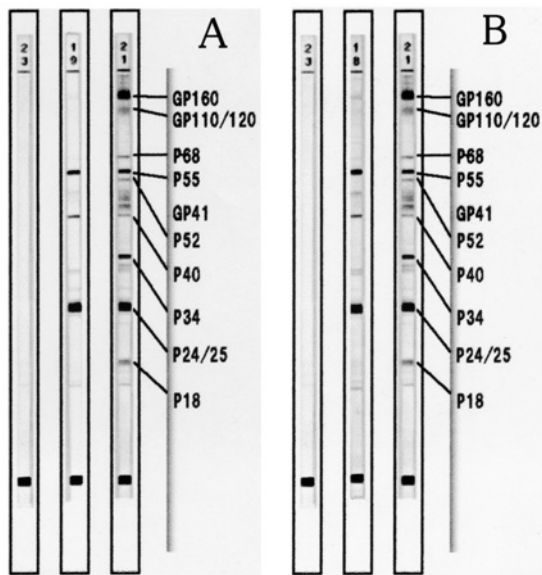


Fig. 1 Serum and CSF antibody for HIV as detected by Western blot. The lanes 2 in serum (A) and CSF (B) were obtained from the patient on the 39th day.

Lanes 1: negative control, Lanes 2: patient serum or CSF, Lanes 3: positive control. Both in serum (Lanes 2, A) and CSF (Lanes 2, B), bands against p24, p40, p55 and gp160 were positive, while that against gp41 was negative. A faint band against gp 120 was equivocally noted only in the CSF (Lanes 2, B).

のみで、その後頭痛は徐々に改善し、第 19 病日にはほぼ消失した。また第 25 病日に左末梢性顔面神経麻痺をみとめたが、第 39 病日にはほぼ後遺症なく軽快した。来院時(第 13 病日) 4/μl と正常であった髄液細胞数は、第 15 病日 31/μl、第 16 病日には 101/μl と上昇し(第 13 病日・第 15 病日は連休中であつた。このため墨汁染色の提出ができておらず、連日の採取となつてしまつたが第 16 病日にも再検した)、その後徐々に低下した(Table 1)。いずれも単核球優位であつた。髄液 HIV RNA 量は第 15 病日に 7.6 × 10⁵ コピー/ml であつたが、第 39 病日には 1.6 × 10³ コピー/ml となつた。HIV RNA 量の髄液/

血清比は 1.43 (第 15 病日) から 0.03 (第 39 病日) に低下した (Table 1)。血清 HIV 抗体 (ELISA 法) 陽性であつたため、血液および髄液の HIV 抗体をウェスタンブロットで確認したところ、p24、p52、p55、gp160 は陽性であつたが、gp41 は陰性であつた (Fig. 1)。また CD4 陽性リンパ球数は、第 16 病日 280/μl、第 22 病日 263/μl、第 50 病日 438/μl、第 78 病日 518/μl と、髄膜炎症状を呈していた時期に一致して一過性に軽度低下していた。なお、HIV 感染急性期に HIV に対する抗ウイルス薬の投与に関しては 2008 年のガイドラインでも未だ議論が分かれていた²⁾。患者自身も治療を希望しなかつたため、安静と輸液のみとした。

考 察

本症例は、頭痛出現後第 13 病日の髄液細胞数が正常であつた HIV 髄膜炎の 1 例である。髄膜炎急性期に髄液 HIV ウィルス量が高値を示し、また急性期の HIV RNA 髄液/血清比が回復期の約 50 倍であつたことは、この時期に HIV が髄腔内でもっとも増幅していたことを示しており、本症例が HIV による髄膜炎であることを支持する。

本症例は、次の三つの理由から来院時 HIV 感染初期の状態であつたと考えた。第一に、来院時にみとめられた全身症状 (発熱・リンパ節腫脹・咽頭炎・皮疹・肝障害) が HIV 初期感染に典型的な症状であつたこと¹⁾、また HIV 感染 3~6 週後にしばしば無菌性髄膜炎を呈すること¹⁾³⁾などが本症例の臨床経過と合致している。第二に、CD4 陽性リンパ球数の経時の変化から来院時 HIV 感染急性期であつたことが推測される。CD4 陽性リンパ球は、来院直後(第 14 病日) 280/μl と低下していたが、第 78 病日には 518/μl まで回復していた。HIV 感染急性期には CD4 陽性リンパ球は一過性に減少することが知られており⁴⁾、軽度ではあつても細胞性免疫が低下していた可能性が考えられる。最後に、第 39 病日に施行したウェスタンブロットでは、HIV コア抗体である p24、p40 は陽性であつたが、エンベロープ抗体に関しては gp160 が陽性であつたものの gp120 や gp41 は陰性であつた。一般に HIV 感染における seroconversion は、HIV 感染後平均約 45 日でおこる

とされている⁵⁾。HIV 感染にともなう髄膜炎は感染後3週から6週に発症しやすいとされており¹⁾、無菌性髄膜炎の好発時期には seroconversion が完成していないことが多い⁶⁾⁷⁾。したがって、ウェスタンブロットでの不完全な (indeterminate) 抗体陽性の結果は、髄膜炎が HIV 感染の比較的早期に生じたことを示している。急性期 HIV 感染者において中枢神経系に感染がおよぶ機序については、HIV に感染した単球・リンパ球が Blood-Brain barrier を通過するとする考え方(“トロイの木馬”仮説)が有力である。だが他にもウイルスが脳に直接浸潤するとする報告や内皮細胞から脳実質内に放出されるとする報告などがある⁸⁾。

HIV 感染後期 (AIDS 期) になると、クリプトコッカス髄膜炎をしばしば発症する。この時期には細胞性免疫が極端に低下しているため、髄液細胞数が軽度上昇にとどまることがよく知られている⁹⁾。その一方で HIV 感染初期に発症する無菌性髄膜炎・髄膜脳炎の髄液所見に関してはこれまであまり注目されてこなかった。過去の報告例では、髄液細胞数 4~82/ μl と軽度上昇にとどまることが多い¹⁰⁾¹¹⁾。また、ウイルス性髄膜炎の後ろ向き研究でも、HIV による髄膜炎では他のウイルスに起因する髄膜炎にくらべて髄液細胞増多が少ないとされている¹²⁾。HIV による髄膜炎で髄液細胞があまり上昇しない理由としては、CD4 陽性細胞の減少に示されるように、HIV 感染初期にも軽度ではあるが一過性に細胞免疫が低下しており髄液中の白血球の反応性が低下ないし遅延する可能性が考えられる。本症例では、頭痛発症後 12 日経過し髄膜刺激症状が明らかな時点でも髄液細胞数が正常であり、入院後に髄液細胞が緩徐に増加したのが特徴的であった。一般に免疫能が低下している患者に生じた髄膜炎では、髄液細胞増多がみられないかあるいは遅れてみられる症例が存在する。髄液所見に頼りすぎることなく、臨床情報や髄膜刺激所見を総合して判断するべきであると考え報告した。

文 献

- 1) Berger JR: AIDS and the nervous system. In Neurology and general medicine, 3rd ed, ed by Aminoff MJ. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2001, pp 743—762
- 2) Bartlett JG, Lane HC, Pau AK, et al: Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults

and adolescents. The Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents, 2008, pp 42—43, <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.

- 3) Hollander H, Stringari S: Human immunodeficiency virus-associated meningitis. Clinical course and correlations. *Am J Med* 1987; 83: 813—816
- 4) Evans BK, Donley DK, Whitaker JN: Neurological manifestations of infection with the human immunodeficiency virus. In *Infections of the central nerve system*, ed by Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, Chapter 10, Raven Press, New York, 1991, pp 201—232
- 5) Petersen LR, Satten GA, Dodd R, et al: Duration of time from onset of human immunodeficiency virus type 1 infectiousness to development of detectable antibody. *Transfusion* 1994; 34: 283—289
- 6) Carne CA, Tedder RS, Smith A, et al: Acute encephalopathy coincident with seroconversion for anti-HTLV-III. *Lancet* 1985; 2: 1206—1208
- 7) 大村真弘, 西 和男, 寺井 正ら: 髄膜脳炎を呈した HIV 初期感染の 1 例. *臨床神経* 2005 ; 45 : 754—757
- 8) Kramer-Hämmerle S, Rothenaigner I, Wolff H, et al: Cell of the central nervous system as targets and reservoirs of the human immunodeficiency virus. *Virus Research* 2005; 111: 194—213
- 9) Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al: Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 47—54
- 10) Hollander H, McGuire D, Burack JH: Diagnostic lumbar puncture in HIV-infected patients: analysis of 138 cases. *Am J Med* 1994; 96: 223—228
- 11) Silber E, Sonnenberg P, Ho KC, et al: Meningitis in a community with a high prevalence of tuberculosis and HIV infection. *J Neurol Sci* 1999; 162: 20—26
- 12) Nowak DA, Boehmer R, Fuchs HH: A retrospective clinical, laboratory and outcome analysis in 43 cases of acute aseptic meningitis. *Eur J Neurol* 2003; 10: 271—280

Abstract**CSF normocytosis in meningitis due to primary infection of human immunodeficiency virus**

Ryotaro Ishii, M.D., Kensuke Shiga, M.D., Reina Isayama, M.D.,
Akiko Hosomi, M.D., Takahiko Tokuda, M.D. and Masanori Nakagawa, M.D.
Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine

A 32-year-old homosexual man was admitted because of acute headache, fever, and lymphadenopathy. The neurological examination revealed nuchal rigidity and positive Kernig's sign. The cell count of cerebrospinal fluid (CSF) at the time of admission, however, was four per microliter and subsequently increased up to 31 per microliter in three days. The serum antibody for human immunodeficiency virus (HIV) was positive in ELISA and the cell number of CD4 positive population decreased to 280. The RT-PCR for HIV RNA was 7.6×10^5 copies per milliliter, which gradually decreased, leading to the diagnosis of meningitis due to HIV itself. The Western blotting for HIV antibodies were positive for p24, p40 and p55, whereas that for gp 41 was negative in serum and CSF, suggesting that the meningitis occurred during the seroconversion in this patient. We surmise that aseptic meningitis during HIV primary infection usually results in mild CSF pleocytosis and sometimes leads to even normocytosis shown as in this patient, probably because cellular immunity is temporally suppressed in acute HIV infection.

(Clin Neurol, 49: 100—103, 2009)

Key words: human immunodeficiency virus, aseptic meningitis, pleocytosis, seroconversion
