

## 症例報告

## 特異的画像所見を示し IgG avidity index と nested PCR にて 診断したトキソプラズマ脳症の 1 例

堀内 一宏<sup>1)</sup> 矢部 一郎<sup>1)\*</sup> 田島 康敬<sup>2)</sup> 近藤 健<sup>3)</sup>  
滝沢 慶彦<sup>4)</sup> 山田 秀人<sup>5)6)</sup> 佐々木秀直<sup>1)</sup>

**要旨：**症例は 60 歳女性である。関節リウマチにて、プレドニゾロン、メトトレキサート内服中に、ガングリオン手術時に右房腫瘍性病変、甲状腺機能低下症をみとめ、MRI にて両側淡蒼球、右視床、左小脳に Gd 造影効果のない T<sub>1</sub>WI, T<sub>2</sub>WI 高信号病変をみとめた。右房腫瘍は悪性リンパ腫と診断したが、脳病変は血清、髄液共トキソプラズマ抗体高値であり、類似既報画像があり、IgG avidity index 高値、髄液 nested PCR にてトキソプラズマゲノムを検出したためトキソプラズマ脳症と診断した。トキソプラズマ脳症の診断に MRI 所見、血清および髄液抗体価、IgG avidity index、髄液 nested PCR が有用である。

(臨床神経 2010;50:252-256)

**Key words：**トキソプラズマ脳症, IgG avidity index, nested PCR, 人獣共通感染症

### はじめに

トキソプラズマ症 (Toxoplasmosis) は人獣共通感染症で、*Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) の感染によって発症する。*T. gondii* 感染は通常無症候性感染であるが、先天性感染や免疫不全状態では様々な重篤な症状をひきおこす<sup>1)2)</sup>。トキソプラズマ脳症の診断方法として、組織よりトキソプラズマを証明する方法、および抗体価を測定する方法、PCR にて髄液中のトキソプラズマ DNA を検出する方法などがある<sup>3)~6)</sup>。今回われわれは特異的な画像所見を呈し、IgG avidity index と nested PCR をもちいて慢性トキソプラズマ感染にともなうトキソプラズマ脳症と診断した 1 例を経験したので報告する。

### 症 例

症例：60 歳、女性

主訴：脳内多発病変の精査

既往歴：42 歳時より関節リウマチにて経口ステロイドおよびメトトレキサートによる治療を受けている。

生活歴：飲酒歴なし、喫煙歴なし。動物接触歴や旅行歴もなし。

現病歴：2008 年 9 月左小指ガングリオンの手術のため整形外科に入院した。入院時の心電図にて低電位、右軸偏位の異常あり、経胸壁心エコーにて、右房内腫瘍、心嚢液貯留を指摘されたため当院他科に精査のため入院。中枢性の甲状腺機能低下症と診断され、その精査中に脳 MRI にて両側淡蒼球、右視床、左小脳などに多発病変をみとめ、当科紹介となった。

入院時現症：身長 159.2cm、体重 37kg、体温 36.4℃。血圧 88/64mmHg。SPO<sub>2</sub> 98% 脈拍 66/分 整。心雑音はなし。両手関節の疼痛軽度あり。全身倦怠感をみとめる。頭痛や巣症状は無く、神経学的陽性所見もみとめなかった。

入院時検査所見：末梢血は WBC 3,300/μl、Hb 11.2g/dl、Ht 35.3%、Plt 16.1 万/μl であった。血液生化学検査では肝機能、腎機能は正常で、CRP をふくむ炎症所見をみとめない。HbA1c 4.7% であり、抗核抗体は陰性、RF 12.8U/L、抗 CCP 抗体 4.5U/ml と正常であり、その他自己抗体は陰性。sIL-2R 488U/ml と軽度上昇をみとめ、BNP は 1,000.9pg/ml と上昇していた。甲状腺機能は fT<sub>3</sub> 1.46pg/ml、fT<sub>4</sub> 0.85ng/ml、TSH 0.58μU/ml とレボチロキシナトリウム (チラージン<sup>®</sup>) 内服にてほぼ正常であり、凝固系も正常であった。抗トキソプラズマ IgG 抗体価 200IU/ml 以上と高値をみとめ、抗トキソプラズマ IgM は陰性であった。その他 β-D-グルカンは 111.5pg/ml と上昇していたが、カンジタ抗原陰性、アスペルギルス抗

\*Corresponding author: 北海道大学神経内科 [〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目]

<sup>1)</sup>北海道大学神経内科

<sup>2)</sup>市立札幌病院神経内科

<sup>3)</sup>北海道大学第三内科

<sup>4)</sup>市立札幌病院感染症内科

<sup>5)</sup>北海道大学産婦人科

<sup>6)</sup>現 神戸大学産婦人科

(受付日：2009 年 11 月 10 日)

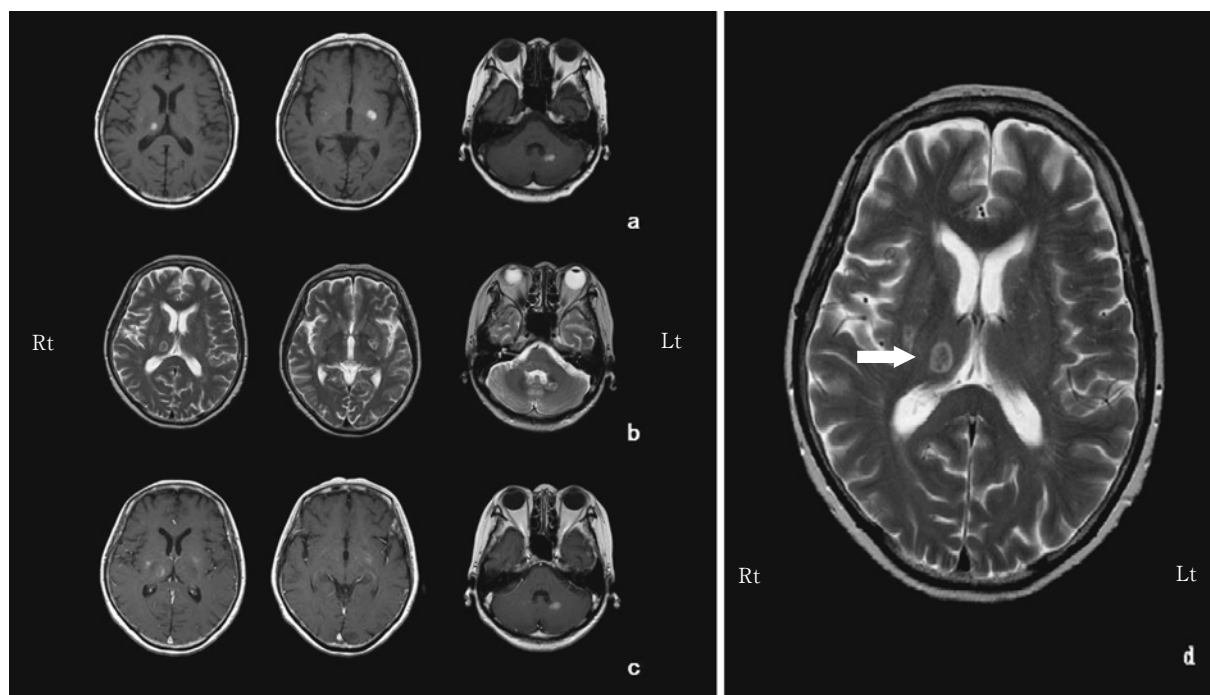


Fig. 1 Brain MRI findings.

A brain MRI (1.5T) shows nodular shadows in the right thalamus, bilateral globus pallidus, and the left dentate nucleus of the cerebellum.

a: T<sub>1</sub>-weighted image (TR=60, TE=12) shows high intensity within the lesions.

b: T<sub>2</sub>-weighted image (TR=4,620, TE=97) shows high intensity in marginal lesions and low intensity within the lesions.

c: Gadolinium-enhanced image (TR=600, TE=17) shows no contrast enhancement within the same lesions.

d: The abnormal intensity of right thalamus shows "Target sign" (arrow; T<sub>2</sub>-weighted image (TR=4,620, TE=97)).

原陰性, C. ネオフォルマンズ抗原陰性, クオンティフェロン® TB-2G 陰性であった。髄液検査では外観清, 初圧 140mmH<sub>2</sub>O, 比重 1.006, 細胞 1/μl, 糖 55mg/dl, 蛋白 38mg/dl, 細胞診は class I であった。頭部 MRI では右視床, 両側淡蒼球, 小脳左歯状核に結節性病変をみとめ, T<sub>1</sub>強調像では高信号, T<sub>2</sub>強調像, FLAIR 像では辺縁が高信号で内部が不均一な低信号を示した。病変部位は Gd 造影 T<sub>1</sub>強調像では明らかな造影効果を見とめなかった (Fig. 1)。胸部 CT にて右心房に腫瘤をみとめた。この腫瘤については, 心筋生検では有意な検体がえられなかったが, 同部位が <sup>18</sup>F-FDG-PET にて異常集積をみとめていることや心嚢液の細胞診で悪性リンパ腫をうたがう所見であったことより, 悪性リンパ腫と診断した<sup>7,8)</sup>。一方脳病変については <sup>18</sup>F-FDG-PET にて集積低下をみとめ, <sup>11</sup>C-methionine-PET でも異常集積が無かったため, 悪性リンパ腫とはことなる病態と考えられた<sup>9)</sup>。

入院後経過: 脳病変の鑑別としては, 海綿状血管腫や多発脳転移, 悪性リンパ腫, 黄色肉芽腫, 血管炎, 真菌感染症などが挙げられたが, いずれも典型的ではなく画像のみからの診断は困難であった。髄液細胞診では異常細胞はみとめなかった。脳生検は合併症をおこしやすい部位であったことと, 本人

が侵襲的な検査を希望しなかったことにより施行しなかった。血清抗トキソプラズマ抗体が上昇していたため, 髄液中の抗トキソプラズマ抗体を測定したところ, IgG 20IU/l と上昇をみとめ, IgM は陰性であった。そこで, IgG avidity 測定および髄液 nested-PCR を施行した。トキソプラズマ IgG avidity index は 0.79 (0.35 以上で慢性感染<sup>5,6)</sup>) と上昇しており, 髄液 nested-PCR で陽性バンドが確認され, その PCR product をシークエンスしたところトキソプラズマ原虫ゲノムと一致した。これらの結果に加えて, 過去に類似の MRI 所見を呈した症例が存在したことより, 慢性のトキソプラズマ感染にともなうトキソプラズマ脳症と診断した<sup>10)~12)</sup>。心臓の右房腫瘍性病変については悪性リンパ腫との判断にて放射線照射が開始され, 腫瘤の縮小をみとめた。トキソプラズマ脳症の治療として ST 合剤 (スルファメトキサゾール, トリメトプリム合剤: パクタ®5錠/日) を 10 週間使用するも, 脳 MRI 上, 病変は一時増大をみとめた。トキソプラズマ脳症の治療としてはピリメサミン, スルファジアジンが第 1 選択となっており<sup>12)</sup>, 厚生労働省熱帯病治療薬研究班 (<http://www.miyazaki-med.ac.jp/parasitology/orphan/index.html>) のガイドラインにしたがい, 両薬剤を投与開始した。しかしながら,

投与開始後より食欲不振、嘔気が生じ、経口摂取不能となり中心静脈栄養が必要となる状態となったため両薬剤の投与を中止し、ST合剤の内服を再開した。再開5カ月後の脳MRIにて脳病変の軽度縮小をみとめ、発症8カ月後の現在も同薬にて経過観察中であるが、新たな症状の出現はみとめていない。

## 考 察

本症例の診断に際して、心臓右房腫瘍にともなう悪性リンパ腫、多発脳転移、血管炎、血管腫、真菌感染症との鑑別を要した。しかし画像上はいずれの鑑別疾患にも非典型的な所見を呈し、生検も困難な部位であり診断に苦慮した。トキソプラズマ脳症の画像所見ではT<sub>1</sub>WI低信号、T<sub>2</sub>WIにて高信号、T<sub>1</sub>Gd造影画像にてリング状の高信号効果をみとめる<sup>13)14)</sup>。好発部位は基底核、皮髄境界部である<sup>14)</sup>。本症例のように、T<sub>1</sub>WIにて高信号を呈し、Gd増強効果を示さない症例<sup>10)11)</sup>、T<sub>2</sub>WIにてもTarget signといわれる辺縁が高信号で内部が低信号を呈する症例<sup>12)</sup>も報告されている。しかし、MRIにて悪性リンパ腫との鑑別はしばしば困難である<sup>14)</sup>。悪性リンパ腫であれば<sup>18</sup>F-FDG-PET、<sup>11</sup>C-methionine-PETにおいて集積をみとめるが<sup>7)8)</sup>、本症例では<sup>18</sup>F-FDG-PETでは集積低下、<sup>11</sup>C-methionine-PETではまったく集積をみとめなかった。

トキソプラズマ脳症の診断は、組織よりトキソプラズマを証明する方法、抗体価を測定する方法、PCRにて髄液中のトキソプラズマDNAを検出する方法がある。また過去にはトキソプラズマ原虫特異的遺伝子のPCRは陰性であったが血清および髄液中の抗トキソプラズマ原虫特異蛋白抗体の抗体が陽性であることから、画像所見と合わせてトキソプラズマ脳症と診断した報告もある<sup>15)</sup>。

微生物に感染したばあい、宿主には初期には抗原に対する結合力 (avidity) の低いIgG抗体を産生し、経過により affinity maturation がおこり、avidity の高いIgG抗体を産生するようになる。抗原結合力の指標として avidity index がもちいられ、このindexは感染してからの経過により上昇する。avidity index が0.35以上で慢性感染と判断し、0.25未満にて初感染と判断する<sup>5)16)</sup>。本症例ではトキソプラズマIgG avidity index は0.79と0.35以上であり慢性感染と判断した。

トキソプラズマのPCR検査は羊水をもちいて胎内感染の出生前診断として以前よりおこなわれている。本症例ではnested PCR法をおこなった。この測定法では1st PCRでは100ゲノムコピー、2nd PCRでは1~10ゲノムコピーの感度で検出可能である<sup>17)</sup>。本症例では2nd PCRにて陽性バンドを検出し、診断確定するために、PCRバンドのシーケンスをおこない増幅バンドがトキソプラズマ特異的ゲノムであることを確認した。トキソプラズマ脳症の診断がえられた結果、本症例では心臓原発悪性リンパ腫がうたがわれており、その治療として化学療法もしくは放射線治療のどちらをおこなうのか選択する必要があったが、トキソプラズマ脳症が悪化する可能性のある化学療法ではなく放射線治療を選択した。その

後、放射線治療により右房腫瘍の縮小をみとめている。

成人ではトキソプラズマ症は不顕性感染だがAIDS患者では3~40%にトキソプラズマ脳症をきたす<sup>18)</sup>。また関節リウマチ患者において、悪性リンパ腫は一般対照の2倍発症する<sup>19)</sup>。さらにメトトレキサートによる治療により悪性リンパ腫が発症したとの報告<sup>20)21)</sup>もある。本症例ではHIV感染はみとめないが、関節リウマチ治療のためステロイドおよびメトトレキサートの投与がなされ、治療により免疫不全状態であったためトキソプラズマ脳症を発症し、かつまた悪性リンパ腫も発症しやすい病態であったと考えられた。また、本症例においては中枢性の甲状腺機能低下症をみとめる。下垂体腺腫にトキソプラズマ感染をともなっていたとする報告<sup>22)</sup>もあるが、本症例では下垂体に病変はみとめず、トキソプラズマ脳症との関連は明らかではない。

トキソプラズマ脳症の初期治療としてはピリメサミン、スルファジアジン、葉酸の投与が標準的とされ、臨床的にうたがわれれば治療を開始すべきとされる<sup>1)2)</sup>。治療開始後2週間以内に90%以上の症例で臨床的および画像上の改善がえられるとされ、改善がなければ生検を考慮すべきとされる<sup>23)</sup>。サルファ剤の使用では皮疹、骨髄抑制、嘔気、嘔吐、発熱、肝障害、腎障害などの副作用のために治療の中断を余儀なくされることが多く、使用できないばあいにはスルファジアジンをクリンダマイシンに変更することも考慮される<sup>24)25)</sup>。本症例ではST合剤の使用を開始するも当初、効果はえられなかった。転院の上でピリメサミン、スルファジアジンの投与をおこなうも投与後より嘔気、食欲不振にて経口摂取が不能となり、ST合剤の使用を再開した。転院2カ月後に当院へ再転院した際に、クリンダマイシンの使用を考慮したが、MRI画像にて病変の縮小をみとめST合剤の投与を継続した。ST合剤の投与にて初期には効果がえられず、その後の経過にて病変の縮小をみとめた原因は不明である。

本症例のように免疫抑制状態であり、脳MRI画像にて結節影を示した際、トキソプラズマ脳症が鑑別にあがるが診断に苦慮する例も多い。トキソプラズマ脳症の診断には特異的MRI所見に加えて、血清および髄液抗体価、IgG avidity index と髄液 nested PCR をもちいての診断が有用であることを強調したい。

本論文の要旨は第84回日本神経学会北海道地方会(2009年3月、札幌)および第14回日本神経感染症学会学術集会(2009年10月、宇都宮)にて発表した。

## 文 献

- 1) Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet 2004; 363:1965-1976.
- 2) 岸田修二. トキソプラズマ症. 別冊日本臨牀 領域別症候群シリーズ 26 神経症候群 I. 第1版. 日本臨牀社; 1999. p. 650-658.
- 3) Novati R, Castagna A, Morsica G, et al. Polymerase chain reaction for Toxoplasma gondii DNA in the cerebrospinal fluid of AIDS patients with focal brain lesions. AIDS 1994;

- 8:1691-1694.
- 4) Rodriguez JC, Martinez MM, Martinez AR, et al. Evaluation of different techniques in the diagnosis of Toxoplasma encephalitis. *J Med Microbiol* 1997;46:596-601.
  - 5) 山田秀人, 西川 鑑, 山本智弘ら. トキソプラズマ—IgG avidity と multiplex-nested PCR 法を用いた先天性トキソプラズマ感染症の管理. *臨床婦人科産科* 2008;6:839-843.
  - 6) Lappalainen M, Hedman K. Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity. *Ann Ist Super Sanita* 2004;40:81-88.
  - 7) Mohile NA, Deangelis LM, Abrey LE. The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. *Neuro-oncology* 2008;10:223-228.
  - 8) Jhanwar YS, Straus DJ. The role of PET in lymphoma. *The Journal of Nuclear Medicine* 2006;47:1326-1334.
  - 9) Nuutinen J, Leskinen S, Lindholm P, et al. Use of carbon-11 methionine positron emission tomography to assess malignancy grade and predict survival in patients with lymphomas. *Eur J Nucl Med* 1998;25:729-735.
  - 10) Maeda T, Fujii T, Matsumura T, et al. AIDS-related cerebral toxoplasmosis with hyperintense foci on T1-weighted MR images: case report. *Journal of Infection* 2006;53:163-170.
  - 11) Dietrich U, Maschke M, Dörfler A, et al. MRI of intracranial toxoplasmosis after bone marrow transplantation. *Neuroradiology* 2000;42:14-18.
  - 12) Masamed R, Meleis A, Lee EW, et al. Cerebral toxoplasmosis: case review and description of a new imaging sign. *Clinical Radiology* 2009;64:560-563.
  - 13) Ciricillo SF, Rosenblum ML. Use of CT and MR imaging to distinguish intracranial lesions and to define the need for biopsy in AIDS patients. *J Neurosurg* 1990;73:720-724.
  - 14) Osborn AG, Blaser S, Salzman KL, et al. Diagnostic Imaging. *Brain*. Salt Lake city: Amirsys; 2004. p. I, 6, 122-123.
  - 15) 中村正史, 永井真貴子, 志賀裕正ら. ベーチェット病に対するシクロスポリン単剤投与中にトキソプラズマ脳炎を合併した 1 例. *臨床神経* 2005;45:105-110.
  - 16) Hedman K, Lappalainen M, Seppä I, et al. Recent primary toxoplasma infection indicated by a low avidity of specific IgG. *J Infect Dis* 1989;159:736-740.
  - 17) 山本智弘, 西平 順, 西脇森衛ら. IgG avidity と PCR を用いた先天性トキソプラズマ感染症の管理 : II. Multiplex-Nested PCR 法によるトキソプラズマゲノム DNA の検出. *産婦の実際* 2007;56:253-256.
  - 18) Luft BJ, Remington JS. AIDS commentary. Toxoplasmic encephalitis. *J Infect Dis* 1998;157:1-6.
  - 19) Ekstrom K, Hjalgrim H, Brandt L, et al. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first degree relatives. *Arthritis Rheum* 2003;48:963-970.
  - 20) Salloum E, Cooper DL, Howe G, et al. Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J Clin Oncol* 1996;14:1943-1949.
  - 21) Dawson TM, Starkebaum G, Wood BL, et al. Epstein-Barr Virus, Methotrexate, and lymphoma in patients with rheumatoid arthritis and primary Sjogren syndrome: case series. *J Rheumatol* 2001;28:47-53.
  - 22) Zhang X, Li Q, Hu P, et al. Two case reports of pituitary adenoma associated with Toxoplasma gondii infection. *J Clin Pathol* 2002;55:965-966.
  - 23) Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992;327:1643-1648.
  - 24) Katlama C, De WS, O'Doherty E, et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1996;22:268-275.
  - 25) Dannemann BR, McCutchan JA, Israelski DM, et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS: a randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. *Ann Intern Med* 1992;116:33-43.

**Abstract****A case of toxoplasma encephalopathy with specific MRI findings, diagnosed by IgG avidity index and nested PCR**

Kazuhiro Horiuchi, M.D.<sup>1)</sup>, Ichiro Yabe, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Yasutaka Tajima, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Takeshi Kondo, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>, Yoshihiko Takizawa, M.D., Ph.D.<sup>4)</sup>, Hideto Yamada, M.D., Ph.D.<sup>5)6)</sup> and Hidenao Sasaki, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Sapporo City General Hospital

<sup>3)</sup>Department of Gastroenterology and Hematology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

<sup>4)</sup>Department of Infectious Medicine, Sapporo City General Hospital

<sup>5)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

<sup>6)</sup>Present Address: Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe University Graduate School of Medicine

We report a 60-year-old woman with toxoplasma encephalopathy. She was being treated with prednisolone and methotrexate for rheumatoid arthritis that was diagnosed at the age of 40. In a preoperative examination of her left fifth finger ganglion, pericardial effusions, cardiomegaly, and a right atrial mass were detected. In addition, brain MRI showed nodular shadows in the right thalamus, bilateral globus pallidus, and left dentate nucleus of the cerebellum. T<sub>1</sub> and T<sub>2</sub> weighted images showed high intensities within those shadows; however, a T<sub>1</sub> gadolinium enhancement image showed no contrast enhancement in the lesions. There were no positive neurological findings. Examination of the cerebrospinal fluid and cultivation tests showed nothing particular. The right atrial mass was subsequently diagnosed as malignant lymphoma and treated with radiation therapy. *Toxoplasma gondii* antibody titers were increased in both serum and cerebrospinal fluid. Based on IgG avidity index and nested PCR, we diagnosed toxoplasma encephalopathy with chronic *T. gondii* infection. The *T. gondii* gene product was also detected in cerebrospinal fluid by nested PCR. We consider that IgG avidity index and nested PCR were useful for the diagnosis of toxoplasma encephalopathy.

(Clin Neurol 2010;50:252-256)

**Key words:** toxoplasma encephalopathy, IgG avidity index, nested PCR, zoonosis

---