症例報告

早期の多剤併用療法導入が有効であった HIV 関連慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の1例

 久米
 広大¹⁾*
 池田
 和代²⁾
 鎌田
 正紀²⁾

 峠
 哲男³⁾
 出口
 一志¹⁾
 正木
 勉¹⁾

要旨:症例は下肢遠位部の異常感覚,筋力低下と運動失調で発症した HIV 感染者の 47 歳男性である.電気生理学的には末梢神経近位側優位に脱髄所見をみとめ,慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)の病態であった. CD4 陽性リンパ球数は 466/μl と比較的保たれていたが,より早期(CD4 陽性リンパ球数:350 ~ 500/μl)の治療開始を推奨するガイドラインにしたがい多剤併用療法(HAART)を施行したところ,症状および神経伝導検査所見に著明な改善がみられた. HIV 関連 CIDP の治療として免疫療法が有効とされているが,早期の HAART 導入も本症の長期予後を改善させる可能性が示唆された.

(臨床神経 2013:53:362-366)

Key words: ヒト免疫不全ウイルス, 多剤併用療法, 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

はじめに

Human immunodeficiency virus(HIV)感染者には種々のタイプの末梢神経障害が合併する。もっとも多い遠位対称性多発神経炎(distal symmetrical polyneuropathy; DSPN)は HIV 感染後期に発症するが,急性炎症性脱髄性多発根神経炎は seroconversion 反応として,慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CIDP)は HIV 感染早期または中期に発症するとされる。これらの治療として DSPN には疼痛コントロールなどの対症療法が,IDP には免疫療法がおこなわれ,比較的短期間の経過観察では有効と報告されている ¹⁾.

従来、HIV 感染症の無症候期における多剤併用療法(highly active anti-retroviral therapy; HAART) は、CD4 陽性リンパ球数が $350/\mu l$ 以下となった時点でおこなうとされていたが、2009 年 12 月改定の成人および青少年 HIV-1 感染者における抗レトロウイルス薬の使用に関するガイドライン 2 では $350\sim 500/\mu l$ での治療開始が推奨されるようになった.HAART は神経合併症の治療にも有効であり $^{3)\sim 5}$, HIV 関連認知症ではより早期(CD4 陽性リンパ球数 $500/\mu l$ 以上)の治療開始が認知機能の維持、向上に有用であるとされている 6 . しかし,HIV による末梢神経障害に対する早期 HAART 導入の有効性についてはほとんど知られていない.

今回われわれは、CD4 陽性リンパ球数が比較的保たれた時期に HAART を開始することにより、神経症状の著明な改善と長期寛解を示した HIV 関連 CIDP の1 例を経験したので報告する.

症 例

症例:47歳,男性

主訴:両手足のしびれ、歩行時ふらつき

既往歴:特記事項なし. 家族歴:特記事項なし.

生活歴:同性愛者.薬物使用歴あり.

現病歴:2009年8月上旬より両足先のしびれ(ジンジン感)を自覚した.9月上旬にはつま先立ちが不可能となり、歩行時ふらつきをみとめた.10月中旬、臀部の違和感が出現した.11月、手指にもジンジン感が出現し当科を受診した.

現症:身長 173.7 cm,体重 68.5 kg. 体温 36.6°C. 血圧 110/62 mmHg,脈拍 90 回/分.

胸腹部異常なし.皮疹なし. 顎下, 頸部, 鼠径部リンパ節 腫脹あり.

神経学的所見:意識清明であり,脳神経系に異常なし.筋力は上肢正常,下肢は遠位筋において低下していた(徒手筋力テスト:前脛骨筋 右2/左2,腓腹筋 右3/左3). 腱反射はアキレス腱反射が消失していた. 両膝以下に痛覚過敏が

*Corresponding author: 香川大学消化器神経内科〔〒 769-0793 香川県木田郡三木町池戸 1750-1〕

(受付日:2012年9月13日)

¹⁾ 香川大学消化器神経内科

²⁾ 香川大学神経難病講座

³⁾ 香川大学健康科学

あり足外顆の振動覚は低下していた. 鼻指鼻試験は企図振戦をみとめ、踵膝試験がやや拙劣で、開脚歩行を示した. Romberg 徴候は陽性であった. 自律神経系には異常なかった. 認知機能は改訂長谷川式認知症簡易スケール 30 点、mini mental state examination 30点、HIV dementia scale⁷⁾ 16点と

いずれも正常であった.

検査所見:血算は白血球 5,820/ μ l, 赤血球 389 × 10 4 / μ l, Hb 11.0 g/dl, Ht 34.0%, 血小板数 21.2 × 10 4 / μ l. CRP 1.1 mg/dl. IgG 4619 mg/dl. HIV-1 抗体陽性, HIV-1RNA 定量 12 × 10 4 copy/ml. CD4 陽性リンパ球数は 466/ μ l. ビタミン B12 269 pg/ml (基

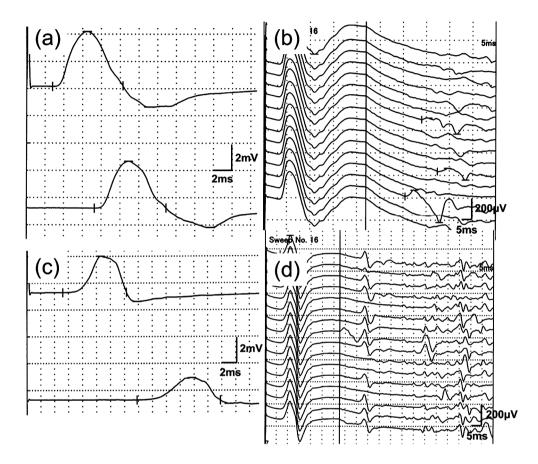


Fig. 1 Nerve conduction studies in the median (a, b) and tibial nerves (c, d).

F-wave MCV DL**CMAP** SCV **SNAP** duration Min. lat. frequency (m/s) (ms) (ms) (mV) (m/s) (μV) (ms) (%)Median. N (R) 52.9 2.8 7.5 5.6 30.4 18 55.4 26.5 Before treatment Tibial. N(R) 36.7 5.2 9.1 3.4 not evoked December 2009 Sural. N(R) not evoked Median. N (R) 53.9 2.6 5.9 8.8 28.6 81 59.5 23.3 After treatment Tibial. N(R) 41.2 4.2 5.5 4.4 59.4 100 August 2010 Sural. N(R) 53.0 3.8 Median. N (R) 57.8 2.9 11.9 26.8 87 55.4 25.1 6.1 After treatment Tibial. N(R) 47.3 5.0 6.7 53.3 100 4.5 January 2012 Sural. N(R) 61.9 4.5

Table 1 Nerve conduction studies.

MCV = motor nerve conduction velocity, DL = distal latency, Min. lat. = minimum latency, CMAP = compound muscle action potential, SCV = sensory nerve conduction velocity, SNAP = sensory nerve action potential.

準値:233~914),葉酸 2.9 ng/ml(基準値:3.6~12.9),ホモシステイン 15.5 nmol/ml(基準値:3.7~13.5).HbA1c 4.8%.抗 SS-A 抗体,抗 SS-B 抗体は陰性であった.脳脊髄液検査では蛋白 238 mg/dl,細胞 78/ μl (単核球優位)であり,HIV-1RNA 定量は 7.7×10^4 copy/ml であった.

頸部〜骨盤部 CT では、腋窩、鼠径部、傍大動脈リンパ節 腫大がみられ、同部位に FDG-PET で集積をみとめた. 脳 MRI. 脳血流 SPECT には異常なかった.

末梢神経伝導検査(Fig. 1, Table 1)では、脛骨神経の複合筋活動電位振幅低下(3.4 mV)、運動神経伝導速度の軽度低下(36.7 m/s)、遠位複合筋活動電位持続時間の延長(9.1 ms)をみとめた。正中神経における F 波は最短潜時の軽度延長(30.45 ms)と出現率低下(18%)を示し、脛骨神経の F 波は誘発されなかった。腓腹神経の感覚神経活動電位(sensory nerve action potential; SNAP)は誘発不能だった。上肢体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potential; SEP)は Erb 点での潜時(N9)延長(12.5 ms)がみられた(Fig. 2)。下肢 SEP は皮質電位が誘発されなかった。

経過:2010年1月よりHAART (tenofovir 300 mg/emtricitabine 200 mg + darunavir 800 mg + ritonavir 100 mg) を開始し、ビタミンB12 筋肉注射および葉酸内服を併用した。HAART 開始6ヵ月後、HIV-1RNA は検出限度以下に減少し、CD4 陽性リンパ球数は585/μ/まで回復した。また下肢筋力、アキレス腱反射は正常化し、異常感覚は足趾にみとめるのみとなった。さらにつぎ足歩行可能、Romberg 徴候陰性と失調にも改善がみられた。神経伝導検査所見では腓腹神経 SNAPの誘発が可能となり、F波出現頻度の増加がみられた(Table 1). 2012年1月、HIV-1RNA は検出限度以下、CD4 陽性リンパ球数は600/μ/前後で推移し、7月の段階で神経症状、神経伝導検査所見は改善を維持している(Fig. 3).

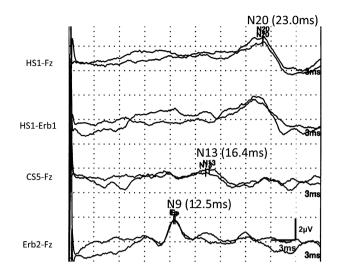


Fig. 2 Somatosensory evoked potential by stimulation of the right median nerve.

HS1 = left Shagass point, Erb1 = left Erb point, Erb2 = right Erb point, CS5 = fifth cervical spine.

考 察

本症例は HIV 感染者であり、 亜急性に進行する下肢遠位部の異常感覚、筋力低下、感覚性運動失調とアキレス腱反射消失の臨床像を呈していた. また、電気生理学的には、1) 脛骨神経の遠位複合筋活動電位持続時間の延長⁹⁾, 2) 脛骨神経および正中神経の F 波異常⁹⁾, 3) 上肢 SEP の N9 潜時延長¹⁰⁾ がみとめられ、運動および感覚神経の近位側に優位

HAART (TDF/FTC+DRV+rtv)

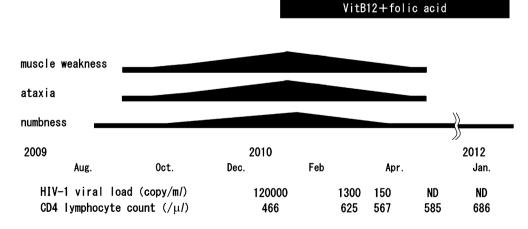


Fig. 3 Clinical course.

TDF/FTC = tenofovir/emtricitabine, DRV = darunavir, rtv = ritonavir, ND = not detected. HAART was initiated in January 2010. After six months, the patient's symptoms had disappeared, except numbness in the tip of a toe. At the same time, HIV1-RNA was not detected and the CD4 lymphocyte count increased. The improvements of the symptom and the CD4 lymphocyte count were maintained in January 2012.

な脱髄が示唆された. さらに髄液中の蛋白および細胞数上昇と末梢血 CD4 陽性リンパ球数低下がみとめられた. 以上から本症例は HIV 感染中期におこった CIDP と診断された.

HIV 関連 CIDP の治療として免疫療法の有効性が報告され ているが、HAART の効果に関する詳細な検討はおこなわれ ていない. 一方, DSPN2 例の症例報告では CD4 陽性リンパ 球数が 340/µl および 405/µl と、現在のガイドラインで推奨 されている時期に HAART が開始され、良好な治療効果がえ られている⁴⁾. また、HIV 患者 49 例における感覚閾値の検 討では、治療開始時の CD4 陽性リンパ球数が、感覚閾値改 善群で非改善群よりも有意差はないが多い傾向にあった(改 善群:190/μl, 非改善群:160/μl) 5). 本症例でも CD4 陽性 リンパ球数が比較的多い時期に HAART を開始したところ, 下肢筋力および末梢神経伝導検査の脱髄所見は改善し、その 効果は長期にわたり維持された. HIV 関連 CIDP の病理像は. 通常のCIDPよりも炎症細胞浸潤と軸索障害が高度とされる8). 本症例でも脛骨神経の複合筋活動電位の振幅は低下しており 軸索障害の存在は否定できない。しかし、本症例では治療後 に遠位複合筋活動電位持続時間の短縮と複合筋活動電位の振 幅上昇がみられており、主な病態は脱髄であった可能性が高 いと考えられた.

従来、HIV 関連 CIDP の治療にはステロイド、血漿交換、 γ グロブリンがもちいられ、通常の CIDP と同様の効果がえられている 11 . しかし、 γ グロブリン以外の免疫療法は HIV 感染で低下した免疫機能をさらに悪化させる危険性をともなう 80 . 本症例および過去の DSPN 例 41 における早期 HAART 導入は CD4 陽性リンパ球数を増加させるとともに神経症状および検査所見を著明に改善させた. とくに本症例では 2 年以上の長期にわたり良好な状態を維持できている. このように免疫状態が比較的保たれた時期の HAART 導入は、HIV 関連末梢神経障害の長期予後を改善する可能性が示唆される. 今後、HIV 関連末梢神経障害に対する HAART の作用機序や、どの薬剤の選択が最善であるかなどについて更なる検討が必要である.

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- Ferrari S, Vento S, Monaco S, et al. Human immunodeficiency virus-associated peripheral neuropathies. Mayo Clin Proc 2006;81:213-219.
- 2) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents (December 1, 2009) Available from: http://www.technomics.co.jp/company/print/hiv.html
- Tozzi V, Balestra P, Galgani S, et al. Positive and sustained effects of highly active antiretroviral therapy on HIV-1associated neurocognitive impairment. AIDS 1999;13:1889-1897.
- Markus R, Brew B. HIV-1 peripheral neuropathy and combination antiretroviral therapy. Lancet 1998;352:1906-1907.
- Martin C, Solders G, Sönnerborg A, et al. Antiretroviral therapy may improve sensory function in HIV-infected patients. Neurology 2000;54:2120-2127.
- 6) Wright EJ. Neurological disease: the effects of HIV and antiretroviral therapy and the implications for early antiretroviral therapy initiation. Curr Opin HIV AIDS 2009;4:447-452.
- 7) Hirabayashi N, Sakai T, Kiso T, et al. The development of a Japanese version of the HIV dementia scale to detect cognitive disorders in patients with HIV, and its sensitivity and specificity. 日エイズ会誌 2001;4:1-7.
- 8) Brew B. The peripheral nerve complications of human immunodeficiency virus (HIV) infection. Muscle Nerve 2003; 28:542-552.
- 9) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—First Revision. J Peripher Nerv Syst 2010;15:1-9.
- Yiannikas C, Vucic S. Utility of somatosensory evoked potentials in chronic acquired demyelinating neuropathy. Muscle Nerve 2008;38:1447-1454.

Abstract

Successful treatment of HIV-associated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy by early initiation of highly active anti-retroviral therapy

Kodai Kume, M.D.¹⁾, Kazuyo Ikeda, M.D.²⁾, Masaki Kamada, M.D.²⁾, Tetsuo Touge, M.D.³⁾, Kazushi Deguchi, M.D.¹⁾ and Tsutomu Masaki, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Gastroenterology and Neurology, Kagawa University Faculty of Medicine ²⁾Department of Neurological Intractable Disease Research, Kagawa University Faculty of Medicine ³⁾Department of Health Sciences, Kagawa University Faculty of Medicine

A 47-year-old man with HIV infection presented with lower leg dominant dysesthesia, muscle weakness and sensory ataxia of 3 month's duration. Nerve conduction studies (NCS) showed demyelination change in the median and tibial nerves and sensory nerve action potential (SNAP) in the sural nerve was not evoked. Somatosensory evoked potential (SEP) showed the delayed N9 latency. Diagnose of HIV-associated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) was made. Although the CD4 lymphocyte counts were relatively preserved (466/µl), highly active anti-retroviral therapy (HAART) was started according to a new guideline for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents recommending early initiation of treatment. After six months, HIV1-RNA was not detected and the CD4 lymphocyte counts showed a recovering trend (585/µl). His symptoms had disappeared, except for dysesthesia in the tip of a toe. Repeated NCS demonstrated full recovery from the demyelination and appearance of SNAP in the sural nerve. The improvement of his symptoms and NCS findings has been maintained for two years. Although effectiveness of immunotherapies such as oral prednisone, high-dose immunoglobulins and plasmapheresis have been reported in HIV-associated CIDP, early initiation of HAART may be also important for favorable prognosis in HIV-associated CIDP.

(Clin Neurol 2013;53:362-366)

Key words: human immunodeficiency virus, highly active anti-retroviral therapy, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy