

症例報告

带状疱疹ウイルス再活性化による脳梗塞および 脳動脈瘤を発症した後天性免疫不全症候群（AIDS）の1例

安田 千春^{1)*} 岡田 和将¹⁾ 大成 宣弘²⁾
赤松 直樹¹⁾ 辻 貞俊¹⁾

要旨：症例は35歳男性である。構音障害、中枢性左顔面神経麻痺、左片麻痺が急性に進行した。28歳時に後天性免疫不全症候群（AIDS）を発病し、35歳時に抗ヒト免疫不全ウイルス（HIV）療法が導入された。頭部MRIで右放線冠から内包後脚にかけて急性期脳梗塞と、脳血管造影で右 Heubner 動脈末梢に嚢状動脈瘤をみとめた。髄液の帯状疱疹ウイルス（VZV）IgG 抗体価と VZV 抗体価指数の高値から VZV 再活性化の関与を考え、脳梗塞急性期治療に加えアシクロビルを開始し、神経症状は改善した。AIDS に合併した脳梗塞の報告は本邦では少なく、その発症機序として VZV 再活性化が重要であり報告する。

（臨床神経 2013;53:701-705）

Key words：後天性免疫不全症候群，脳梗塞，脳動脈瘤，帯状疱疹ウイルス

はじめに

本邦における後天性免疫不全症候群（AIDS）患者および抗ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染者数は、2011年現在約20,000人で、本邦でも年々増加傾向である¹⁾。AIDSにおける脳血管障害の発症は比較的まれであり、海外では両者の関連性が報告されているが^{2)~9)}、発症機序については十分明らかにされていない。脳血管障害の病態として、HIV 自体による血管障害（HIV vasculopathy）や免疫不全状態に起因する帯状疱疹ウイルス（VZV）などの日和見感染が関与する2次的な障害などが推測されている^{3/4/10/11)}。われわれはAIDSに罹患した若年者に発症した脳梗塞を経験した。本例の病態機序として、脳脊髄液（CSF）中のVZV IgG 抗体価およびVZV 抗体価指数が高値であったことから、中枢神経系（CNS）でのVZV 再活性化の関与を考えた。治療についても、脳梗塞治療と抗ウイルス薬の併用の有効性が確認された。本邦でのAIDSにおける脳梗塞の報告は過去に1例¹²⁾であり、本例が2例目である。AIDSに合併した脳血管障害の病態についての考察を加え報告する。

症 例

患者：35歳，男性，右手利き
主訴：構音障害，左上下肢脱力

既往歴：28歳時にAIDSを発症し、血清梅毒反応陽性であったため駆梅療法を受けた。35歳時のX年2月よりHAART（highly active antiretroviral treatment）が導入された。X年3月に右頬粘膜炎症性腫瘤が発症したが自然治癒した。

生活歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：X年7月5日の昼頃より左下肢の軽度脱力のため歩行時に左足が引っ掛かりやすくなり、夕方には左手の軽度脱力を自覚した。翌朝には左手で物が握りにくくなり、左下肢の脱力も増悪し、左顔面の麻痺としゃべりにくさが出現したため同日当科に入院した。

入院時現症：血圧138/86 mmHg，脈拍89/分・整，体温36.4℃。皮膚所見では皮疹はなく、頭頸部では右頬粘膜炎症性腫瘤の瘢痕による開口制限があった。頸部血管雑音はなく、胸腹部所見は正常であった。神経学的には意識清明で髄膜刺激徴候はなく、脳神経では軽度の左中枢性顔面神経麻痺と構音障害をみとめた。運動系では、左上下肢に軽度の痙縮とMMT4の筋力低下があったが、その他は正常であり、握力は右22 kg，左11 kgであった。起立は安定し、軽度の左痙性歩行であった。小脳性運動失調はみとめなかった。腱反射は左上下肢で亢進し、Babinski 徴候および足間代は左側で陽性であった。感覚系および自律神経系は正常であった。

入院時検査所見：血算では貧血や血小板減少はなく、白血球4,100/μlであったが、CD4 陽性T細胞116/μlと減少していた。一般生化学では耐糖能異常や脂質異常はなく、免疫系では補体やANCA，抗ds-DNA抗体，抗核抗体，抗SS-A/SS-B抗体，

*Corresponding author: 福岡大学医学部・医学研究科脳神経外科〔〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈7丁目〕

¹⁾ 産業医科大学神経内科

²⁾ 産業医科大学放射線科

（受付日：2012年10月31日）

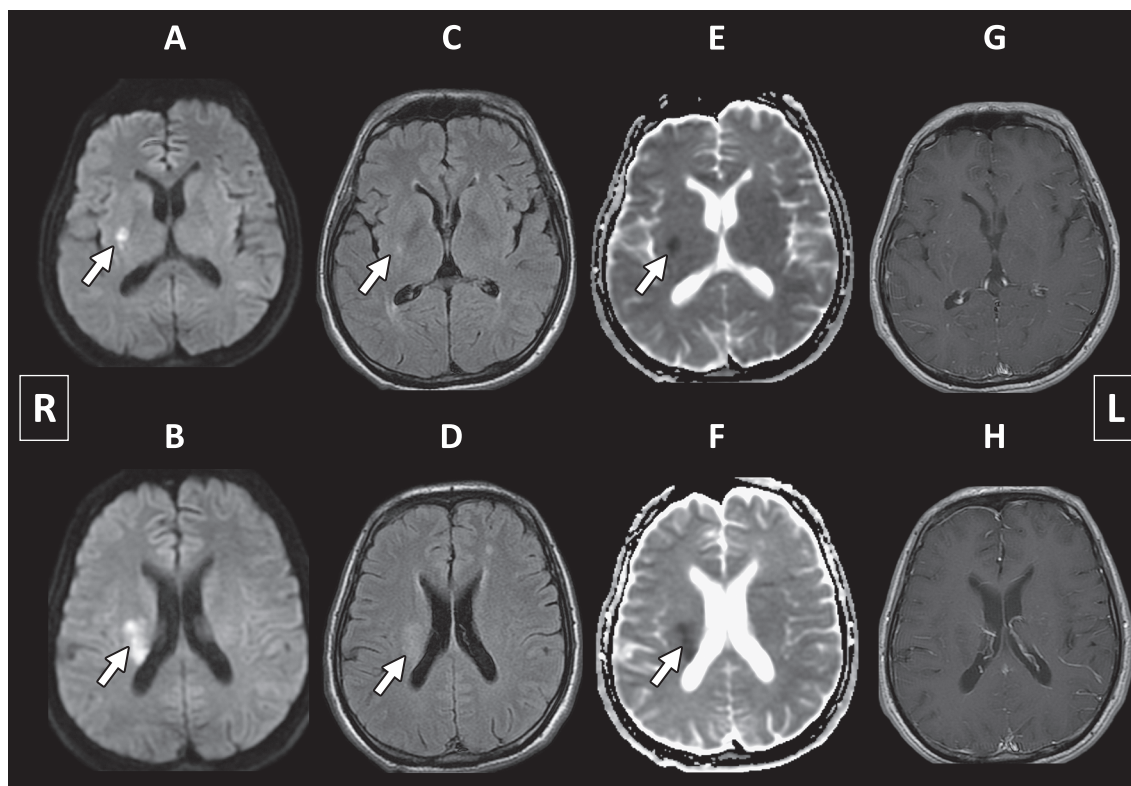


Fig. 1 Magnetic resonance images (MRI) of brain.

(A)(B) Diffusion weighted image (Axial, 3.0 T; 3,500 ms, TE 100 ms, b value = 1,000 sec/mm²) and (C)(D) fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image (Axial, TR 8,000 ms, TE 143 ms) show a high intensity on the right corona radiata and internal capsule. (E)(F) ADC map is low on the same area. (G)(H) There is no enhancement on the gadolinium enhanced T₁ weighted image (Axial, 3.0 T; TR 500 ms, TE 15 ms).

リウマチ因子、可溶性 IL-2 レセプターは正常であった。凝固系では、フィブリノーゲン、プロテイン S 活性、プロテイン C 抗原量、プロテイン C 活性、ループスアンチコアグラント、総ホモシステインは正常であった。感染症では、梅毒は既感染パターン（RPR 陰性、梅毒 TP 抗体陽性）であり、トキソプラズマ、結核、カンジダ、クリプトコッカス、サイトメガロウイルス（CMV）は陰性、単純ヘルペスウイルスは既感染パターンであり、HIV-1 ウイルス量は検出感度以下であった。第 15 病日の血清 VZV IgG 抗体価（ELISA）22.4（基準値 < 0.2）、VZV IgM 抗体価（ELISA）0.18（基準値 < 0.8）であった。同病日の CSF 検査では細胞数 16/μl（単核球 15/μl、分葉核球 1/μl）、蛋白 46.5 mg/dl、糖 79.3 mg/dl（同時血糖 97 mg/dl）、IgG index 1.9、オリゴクロナールバンド（OB）陽性であり、梅毒については RPR、TP 抗体、FTA-ABS は陰性であった。CSF 中の VZV-DNA PCR は陰性であったが、VZV IgG 抗体価（ELISA）4.13（血清の 20 分の 1 以上）、VZV IgG 抗体価指数 5.5（基準値 < 2.5）であった。胸腹部 X 線、脳波、ホルター心電図、頸部血管超音波、経胸壁心臓超音波、経食道心臓超音波では異常をみとめなかった。入院時頭部 MRI では、拡散強調画像で、前脈絡叢動脈領域である右放線冠から内包後脚にかけて高信号と同部の ADC 低下を示し急性期脳梗塞の

所見であった。ガドリニウム造影では明らかな増強効果はなく（Fig. 1）、MRA では頭蓋内主幹動脈の狭窄や閉塞はなかったが、右前大脳動脈 A1 の分枝の末梢に動脈瘤がうたがわれた。第 28 病日の脳血管撮影では右 Heubner 動脈の末梢に 3 mm 大の囊状動脈瘤をみとめた（Fig. 2）。

臨床経過：臨床的には進行性の中核性左顔面神経麻痺、構音障害、軽度左上下肢麻痺と MRI で右放線冠から内包後脚にかけて比較的広範な急性期梗塞巣をみとめたことから、アテローム血栓性脳梗塞としてアルガトロバンとエダラボンの投与およびリハビリテーションを開始した。治療開始後も左上下肢の麻痺が増悪し、第 4 病日には左上肢は MMT0、左下肢は近位筋 MMT4、遠位筋 MMT2 となり、以後は変化はなかった。AIDS に合併した脳梗塞であり、治療後も症状が進行したことから、第 15 病日に CSF 検査を施行した。単核球優位の細胞数増多と IgG index 高値、髄液 VZV IgG 抗体価および VZV 抗体価指数の有意な高値をみとめたため、CNS での VZV 再活性化の関与を考え、第 22 病日よりアシクロビル 750 mg/day を 2 週間点滴投与後、第 36 病日よりバラシクロビル 3,000 mg/day の内服治療を 1 ヶ月間おこなった。また脳梗塞再発予防としてアスピリンの内服も併用した。抗ウイルス薬投与開始後、左上下肢麻痺と構音障害、左顔面神経麻痺

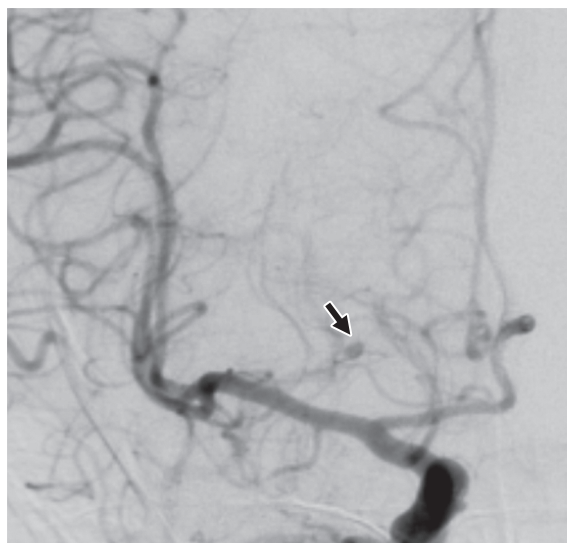


Fig. 2 Cerebral angiography.

An aneurysm of 3 mm was shown on the end of branch artery of anterior cerebral artery twenty eight days after the onset.

は徐々に改善し、発症から約1ヵ月半頃には左上肢は近位筋MMT4、遠位筋MMT2、左下肢は近位筋MMT5、遠位筋MMT3となり、左下肢に短下肢装具装着にて自力歩行可能となった。この期間の髄液VZV IgG抗体価の推移は、第22病日は5.66であったが、第57病日には1.52まで低下していた。第59病日にHAARTとアスピリンを継続したままりハビリテーション目的で転院した。第94病日の脳血管撮影では右Heubner動脈の動脈瘤は石灰化をとまって縮小していた。

考 察

AIDSはHIVが免疫細胞に感染し、免疫細胞を破壊して後天的に免疫不全症をきたす疾患であり、神経合併症としては無菌性髄膜炎、脳神経麻痺、炎症性脱髄性ニューロパチー、HIV脳症、HIV関連脊髄症、筋障害、日和見感染症、悪性腫瘍、脳血管障害などが報告されている¹³⁾。脳血管障害としては脳梗塞、脳出血、脳動脈瘤がある^{3)4)6)~9)}。欧米ではAIDS患者における脳梗塞の発症率は0.5~1.9%と比較的低いが^{14)~18)}、AIDS患者の剖検例の報告では4~34%に無症候性虚血性病変が存在することが報告されている⁶⁾。米国では、35~45歳の若年者における年間脳梗塞発症率が一般若年成人で0.025%に対し、AIDS患者では0.75%と有意に高いことが報告されており⁸⁾、若年者発症の脳梗塞の原因としてAIDSは重要である。本邦におけるAIDS患者における脳梗塞合併例の報告は、田島ら¹²⁾の神経梅毒による脳梗塞合併例と本例のみであるが、本邦でもAIDS患者は年々増加傾向であり、AIDS患者の脳梗塞合併例が今後増えると推測される。

AIDSおよびHIV感染者における脳梗塞の病態については、HIV vasculopathyに加えて、HIV感染による衰弱性心内膜炎、

感染性心内膜炎などの心疾患に起因する心原生脳塞栓症、VZVなどの日和見感染による血管炎や血管症、プロテインS欠損症や抗リン脂質抗体症候群や播種性血管内凝固症候群などによる前血栓状態などが考えられている⁴⁾。HIV感染と関連があるコカインやヘロインなどの薬物乱用も脳血管障害のリスクとなり、さらに抗HIV薬により動脈硬化が促進されることも報告されている^{3)~5)}。日和見感染症については、本例では結核、CMV、トキソプラズマ、クリプトコッカス、カンジダは陰性であった。梅毒については、血清では既感染パターンであり、CSF中RPR、TP抗体、FTA-ABSが陰性であったことから関連性は低いと判断した。CSF中の細胞増多と、髄液VZV IgG抗体価およびVZV抗体価指数が有意に高値であったことからCNSでのVZV再活性化によるVZV関連血管症(VZV vasculopathy)が生じたと考えた。その他の鑑別疾患については、血液検査で凝固系の異常はなく、心臓超音波検査やホルター心電図で異常がなかったことから、前血栓状態や心原性脳塞栓症は否定的であった。抗HIV薬と関連した脳血管障害の可能性については、これまでの報告⁵⁾¹⁹⁾では、抗HIV薬を1年以上使用した症例で発症しており、本例は導入されて5ヵ月しか経過しておらず可能性は低いと判断した。

VZV vasculopathyは、宿主の免疫能低下にともない、後根神経節に潜伏感染していたVZVが再活性化し、直接頭蓋内血管に侵入して血管炎や血栓症、血管壊死、動脈解離、動脈瘤をきたす病態である¹⁰⁾²⁰⁾。検査所見ではCSF中の抗VZV IgG抗体やVZV-DNA PCRが陽性で、VZV抗体価指数が有意に上昇し、多くのばあいOBが陽性となる¹⁰⁾²⁰⁾。本例ではCSF中VZV-DNA PCRは陰性でVZV IgG抗体のみが上昇していたが、VZVによる脳血管障害と診断された症例の検討で、CSFのVZV-DNA PCRの検出率は約30%程度と低く、VZV IgG抗体は93%で陽性と高値であることから、VZV IgG抗体の有用性が報告されている¹⁰⁾。また複数の血管領域に様々な障害をきたす傾向があり²¹⁾、本例でも別々の血管に同時期に脳梗塞と動脈瘤を生じていた点はVZV vasculopathyに特徴的であった。HIV vasculopathyとの鑑別については、VZV感染症では特徴的な皮疹が参考となるものの、皮疹をとまわらないばあいがあり、免疫抑制状態の患者ではさらに皮疹が出現しにくく²¹⁾、本例のように皮疹がなくてもVZV再活性化の関与を否定できない。また障害される病変部位についても両者で差異はない。動脈瘤については、HIV vasculopathyのばあいは頭蓋内・外の大から中血管に紡錘状動脈瘤を形成することが多いのに対し²²⁾、VZV vasculopathyでは頭蓋内・外の大あるいは小血管に嚢状あるいは紡錘状動脈瘤を形成するとされている^{21)23)~29)}。Kawataniら²³⁾の症例のように、VZV vasculopathyでは動脈瘤は嚢状になりやすい可能性が考えられ、本例も小血管に嚢状動脈瘤を呈しVZV vasculopathyに合致していた。

AIDS患者では、本例のように特徴的な皮疹をとまなくVZV再活性化が脳血管に炎症性変化をきたし、脳梗塞を生じることがあるため、CSF中のVZV-DNA PCRと

VZV IgG 抗体の測定による診断は重要であり, また一般的な脳梗塞の治療に加えて抗ウイルス薬の投与が必要である.

本例の要旨については第 197 回日本神経学会九州地方会 (九州大学) で発表した.

※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

- 厚生労働省エイズ動向委員会, エイズ発生動向報告. 2011.
- Cruse B, Cysique LA, Markus R, et al. Cerebrovascular disease in HIV-infected individuals in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 2012;18:264-276.
- Connor M. Human immunodeficiency virus (HIV) and stroke: targets for intervention. *Infect Disord Drug Targets* 2010;10:76-83.
- Dobbs MR and Berger JR. Stroke in HIV infection and AIDS. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:1263-1271.
- Ortiz G, Koch S, Romano JG, et al. Mechanisms of ischemic stroke in HIV-infected patients. *Neurology* 2007;68:1257-1261.
- Pinto AN. AIDS/HIV infection and Cerebrovascular disease. *Seminars in Cerebrovascular Diseases and Stroke* 2005;5:40-46.
- Rabinstein AA. Stroke in HIV-infected patients: a clinical perspective. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:37-44.
- Pinto AN. AIDS and cerebrovascular disease. *Stroke* 1996;27:538-543.
- Berger JR, Harris JO, Gregorios J, et al. Cerebrovascular disease in AIDS: a case-control study. *AIDS* 1990;4:239-244.
- Nagel MA, Mahalingam R, Cohrs RJ, et al. Virus vasculopathy and stroke: an under-recognized cause and treatment target. *Infect Disord Drug Targets* 2010;10:105-111.
- Benjamin LA, Bryer A, Emsley HC, et al. HIV infection and stroke: current perspectives and future directions. *Lancet Neurol* 2012;11:878-890.
- 田島康敬, 須藤和昌, 松本昭文. 脳梗塞を繰り返した後天性免疫不全症候群を合併した神経梅毒の 1 例. *脳卒中* 2009;31:245-250.
- 水野美邦. 神経内科ハンドブック鑑別診断と治療. 第 4 版. 望月秀樹, 瀬高朝子, 編. レトロウイルス感染に関連した神経障害. 東京: 医学書院; 2012. p. 703-714.
- Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, et al. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 1983;14:403-418.
- Berger JR, Moskowitz L, Fischl M, et al. Neurological disease as the presenting manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *South Med J* 1987;80:683-686.
- McArthur J. Neurological manifestation of AIDS. *Medicine* 1987;66:407-437.
- Levy RM, Bredesen DE. Central nervous system dysfunction in acquired immunodeficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988;1:41-64.
- Engstrom JW, Lowenstein DH, Bredesen DE. Cerebral infarctions and transient neurologic deficits associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989;86:528-532.
- Corral I, Quereda C, Moreno A, et al. Cerebrovascular ischemic events in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: incidence and risk factors. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:559-563.
- Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, et al. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:731-740.
- Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, et al. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology* 2008;70:853-860.
- Tipping B, de Villiers L, Wainwright H, et al. Stroke in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1320-1324.
- Kawatani M, Nakai A, Okuno T, et al. A case of intracranial saccular aneurysm after primary varicella zoster virus infection. *Brain Dev* 2012;34:80-82.
- Newsome SD, Nath A. Varicella-zoster virus vasculopathy and central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome with human immunodeficiency virus infection treated with steroids. *J Neurovirol* 2009;15:288-291.
- Amlie-Lefond C, Kleinschmidt-Demasters BK, Mahalingam R, et al. The vasculopathy of varicella-zoster virus encephalitis. *Ann Neurol* 1995;37:784-790.
- Ortiz GA, Koch S, Forteza A, et al. Ramsay hunt syndrome followed by multifocal vasculopathy and posterior circulation strokes. *Neurology* 2008;70:1049-1051.
- Hovens MM, Veassen N, Sijpkens YW, et al. Unusual presentation of central nervous system manifestations of Varicella zoster virus vasculopathy in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2007;9:237-240.
- de Broucker T, Verollet D, Schoindre Y, et al. Cerebral vasculitis with aneurysms caused by varicella-zoster virus infection during AIDS: a new clinicoangiographical syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164:61-71.
- Saraya T, Shimura C, Wada H, et al. Evidence for vascular spread of varicella zoster-associated vasculopathy. *Ann Intern Med* 2006;144:535-537.

Abstract

Cerebral infarction and intracranial aneurysm related to the reactivation of varicella zoster virus in a Japanese acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patient

Chiharu Yasuda, M.D.^{1)*}, Kazumasa Okada, M.D.¹⁾, Norihiro Ohnari, M.D.²⁾,
Naoki Akamatsu, M.D.¹⁾ and Sadatoshi Tsuji, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, School of Medicine, University of Occupational Environmental Health

²⁾Department of Radiology, School of Medicine, University of Occupational Environmental Health

A 35-years-old right-handed man admitted to our hospital with a worsening of dysarthria, left facial palsy and left hemiparesis for 2 days. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) was diagnosed when he was 28 years old. At that time, he also was treated for syphilis. After highly active antiretroviral treatment (HAART) was introduced at the age of 35 years old, serum level of human immunodeficiency virus (HIV) was not detected, but the number of CD4+ T cells was still less than 200/ μ l. He had no risk factors of atherosclerosis including hypertension, diabetes and hyperlipidemia. He had neither coagulation abnormality nor autoimmune disease. Magnetic resonance imaging (MRI) showed acute ischemic infarction spreading from the right corona radiata to the right internal capsule without contrast enhancement. Stenosis and occlusion of intracranial arteries were not detected by MR angiography. Although argatroban and edaravone were administered, his neurological deficits were worsened to be difficult to walk independently. Cerebrospinal fluid (CSF) examination showed a mild mononuclear pleocytosis (16/ μ l). Oligoclonal band was positive. The titer of anti-varicella zoster virus (VZV) IgG antibodies was increased, that indicated VZV reactivation in the central nervous system (CNS), although VZV DNA PCR was not detected. Therefore, acyclovir (750 mg/day for 2 weeks) and valaciclovir (3,000 mg/day for 1 month) were administered in addition to stroke therapy. He recovered to be able to walk independently 2 month after the admission. Angiography uncovered a saccular aneurysm of 3 mm at the end of branch artery of right anterior cerebral artery, Heubner artery, 28 days after the admission. We speculated that VZV vasculopathy caused by VZV reactivation in CNS was involved in the pathomechanism of cerebral infarction rather than HIV vasculopathy in the case.

(Clin Neurol 2013;53:701-705)

Key words: acquired immunodeficiency syndrome, cerebral infarction, intracranial aneurysm, varicella zoster virus
