



## 症例報告

## HIV 感染症後に視神経脊髄炎関連疾患を発症し、Rituximab にて治療した 1 例

多田 康剛<sup>1)\*</sup> 彼谷 裕康<sup>2)</sup> 島 啓介<sup>1)</sup>

**要旨：**HIV 感染症で Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) を行っていた 58 歳男性。急性に左上肢、右下肢麻痺をきたした。MRI で頸髄に異常信号があり、血清抗アクアポリン 4 抗体陽性で、視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorder, 以下 NMOSD と略記) と診断した。ステロイドパルス療法、単純血漿交換の効果は限定的で rituximab 投与で四肢麻痺が改善した。本邦で HIV 感染症後 NMOSD に rituximab を投与した報告はない。HIV 感染症後 NMOSD の難治例には rituximab 投与を検討すべきである。

**Key words：**HIV 感染症、視神経脊髄炎関連疾患、抗 AQP4 抗体、脊髄炎、rituximab

## はじめに

視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorder, 以下 NMOSD と略記) は視神経炎と脊髄炎を主徴とする炎症性中枢神経疾患である<sup>1)</sup>。NMOSD は 15~25% の症例に先行感染を認める<sup>2)3)</sup>。HIV 感染症後に Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) が施行され、経過で NMOSD を発症し、rituximab 投与で四肢麻痺が改善した 1 例を報告する。

## 症 例

症例：58 歳、男性

主訴：左上肢、右下肢不全麻痺、四肢感覚障害

既往歴：同性愛者で 48 歳時に梅毒、52 歳時に HIV 感染症が判明し、HAART (ラルテグラビルカリウム 1,200 mg/日、エムトリシタピン 200 mg/日、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩 28 mg/日) が行われた。その他に 50 歳、52 歳時に帯状疱疹、53 歳時に細菌性赤痢、54 歳時に急性 A 型肝炎の既往あり。

現病歴：発症 2 週間前に左上肢尺側に皮疹が出現した。近医皮膚科を受診し帯状疱疹が疑われアメナメビル 400 mg/日が内服開始された。症状が改善しないため発症 1 週間前に当院皮膚科を受診し、メチコパール 1,500 µg/日が追加処方された。経過で両上肢の異常感覚が出現し増悪した。起床時に右下肢全体の感覚障害、麻痺が出現したため当院受診し、精査加療目的に入院した。

入院時身体所見：身長 171 cm、体重 67 kg、体温 36.0°C、血圧 114/82 mmHg、脈拍 65 回/分・整、SpO<sub>2</sub> 98% (室内気)、心音・呼吸音に異常はなく、腹部に圧痛はなかった。左上肢尺側に痲痺化した皮疹あり。神経学的には意識清明で、脳神経では異常は認めなかった。Barré 徴候、Mingazzini 徴候は左で陽性、徒手筋力試験で両側上肢遠位筋左優位に 4 程度の筋力低下があり、左下肢に 4 程度の筋力低下を認めた。協調運動は正常であった。四肢腱反射は亢進しており、Babinski 反射、Chaddock 反射は両側陰性であった。右手指 DIP 関節以遠や左上肢尺側、右臍上部以下、左膝下以遠外側に温痛覚低下を認めた (Fig. 1)。振動覚は下肢内果で右 0 秒、左 9 秒と低下を認めた。歩行は痲痺のため、右下肢を引きずりながら自力で可能で、膀胱直腸障害は認めなかった。

検査所見：血液検査では白血球 5,600/µl、Hb 12.7/µl、血小板 25.5×10<sup>4</sup>/µl、直近の CD4 陽性細胞数は 418/µl であった。生化学検査では肝胆道系酵素、電解質、腎機能、甲状腺機能は正常で、ビタミン B12、葉酸欠乏は認めなかった。抗核抗体は 40 倍未満で、抗 SS-A 抗体 404.1 U/ml と陽性であり、抗 SS-B 抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA は陰性であった。アンジオテンシン I 変換酵素 (ACE) の上昇は認めなかった。血清抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体は陽性であった (ELISA 法 40.0 U/ml 以上、CBA 法陽性)。感染症は ATL (PA 法) 陰性、血清 RPR 陰性、血清 TP 抗体陽性で、梅毒は既感染パターンであった。血清 HIV-1 RNA 定量は検出感度以下であった。サイトメガロウイルス抗原 C7-HRP は陰性であった。髄液は無色透明で、初圧 9 cmH<sub>2</sub>O、終圧 6 cmH<sub>2</sub>O、細胞数 36/µl (単核球 35/µl、多形核球 1/µl)、蛋白 55 mg/dl、糖 52 mg/dl (同時血

\*Corresponding author: 富山県立中央病院脳神経内科 [〒 930-8550 富山県富山市西長江 2 丁目 2 番 78 号]

<sup>1)</sup> 富山県立中央病院脳神経内科

<sup>2)</sup> 富山県立中央病院感染症内科

(Received May 24, 2023; Accepted August 5, 2023; Published online in J-STAGE on October 25, 2023)

臨床神経 2023;63:748-753

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001891

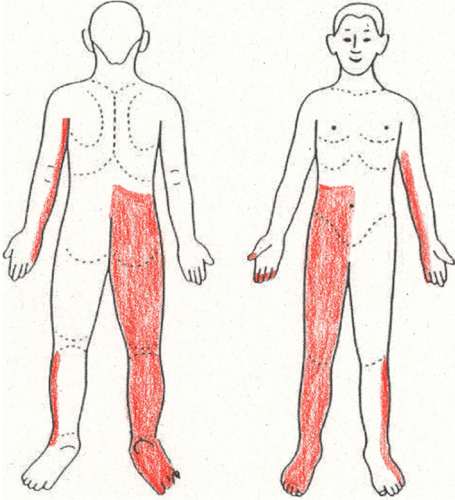


Fig. 1 Extent of the patient's thermal hypoalgesia.

At day 1, the patient had thermal hypoalgesia in the area shown in the figure.

糖 90 mg/dl), IgG Index 0.51, オリゴクローナルバンドは認めなかった。髄液 HIV-RNA, 髄液 HSV-1DNA, 髄液 VZV-DNA, 髄液 EBV-DNA, 髄液 FTA-ABS は陰性であった。髄液クリプトコッカス抗原, 髄液細菌培養, 抗酸菌培養は陰性であった。髄液細胞診で異型細胞は認めなかった。頸椎 MRI では, T<sub>2</sub> 強調画像で長大な髄内信号変化を認めた (Fig. 2A)。頭部 MRI で異常はなかった。眼科受診で視神経炎を示唆する所見は認めなかった。抗 SS-A 抗体が陽性であったが, ガム試験陰性, 口唇腺生検で陽性所見は無く, シルマー試験は涙液分泌量低下がみられたが蛍光色素試験は陰性で, シェーグ

レン症候群の診断基準は満たさなかった<sup>4)</sup>。

経過: 当初, 帯状疱疹性脊髄炎を疑いアシクロビル 1,875 mg/日を開始した。しかし, 麻痺や感覚障害の範囲は増大し, 第 4 病日の頸椎 MRI で病変の増大があり, 軸位断で脊髓中心部に病変を認め (Fig. 2B), NMOSD が疑われ, ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日×3 日) を開始した。翌日から左上肢麻痺が出現し, 単純血漿交換も追加した。その後, 左上肢麻痺と右下肢感覚障害は軽度改善した。第 8 病日で髄液 HSV-1DNA と VZV-DNA の陰性が判明し, アシクロビル投与は中止した。第 10 病日に血清抗 AQP4 抗体陽性が判明し, NMOSD と診断した。第 12 病日に左下肢麻痺が出現し, 増悪した。単純血漿交換を 4 回施行したが, 両下肢は完全麻痺となり, 症状が進行したため, 第 15 病日から rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>, 1 週間隔で 4 回) を追加した。第 20 病日から介助にて両側膝立て保持が可能となり, 第 23 病日の頸椎 MRI で病変の縮小を認めた (Fig. 2C)。第 33 病日に膝立て保持が可能となった。第 38 病日に介助で立位可能となった。第 53 病日に左上肢と右下肢に間欠的に 30 秒程度の疼痛, 異常感覚が出現した。有痛性強直性筋痙攣と考え, クロナゼパム 1 mg/日を内服し, 経過で消失した。第 91 病日に歩行器歩行が可能となり, 第 107 病日に見守りで歩行可能となった。経過で抗 AQP4 抗体価は低下し, 髄液細胞数は減少した (Table 1)。第 59 病日に発熱があり, 精査でサイトメガロウイルス肺炎を認め, ガンシクロビル 300 mg/日投与にて第 82 病日に改善した。最終的に治療として, ステロイドパルス 6 回, 単純血漿交換 7 回, rituximab 4 回を投与した。治療に伴い IgG 低値がみられ, 免疫グロブリンを補充した。プレドニゾロン 20 mg/日とアザチオプリン 50 mg/日の内服を継続し, 第 110 病日にリハビリテーション病院へ転院した (Fig.

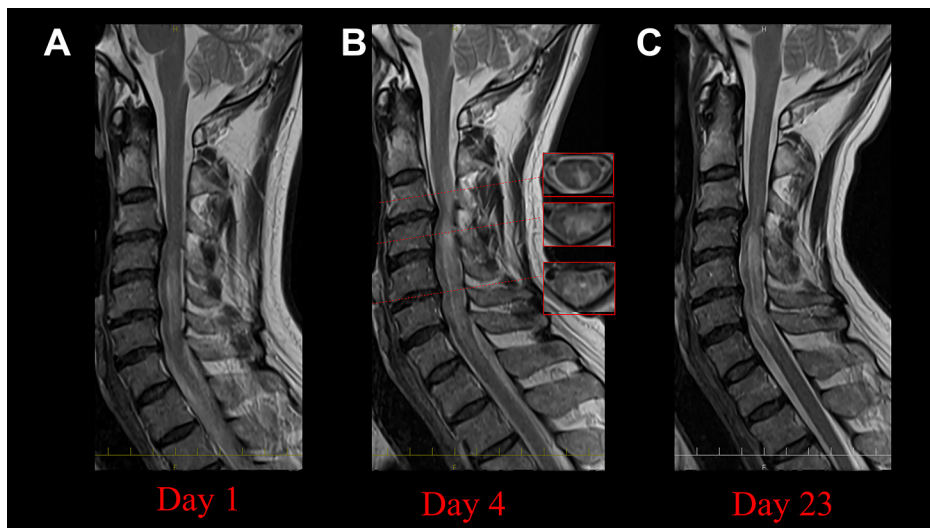


Fig. 2 Spinal MRI findings.

(A) At day 1, T<sub>2</sub>-weighted image (sagittal) shows a high-intensity lesion extending longitudinally in the cervical cord. (B) At day 4, expanded cervical spinal cord lesion is observed on T<sub>2</sub>-weighted images. (C) At day 23 posttreatment, reduced cervical spinal cord lesion is observed on T<sub>2</sub>-weighted images.

Table 1 Antibody titer and cerebrospinal fluid findings.

Laboratory test	Day 1	Day 15	Day 22	Day 25	Day 29	Day 32	Day 38	Day 45	Day 64	Day 93
AQP4 antibody (U/ml) (serum)	>40	5.1	2.7		3.3		2	<1.5	<1.5	<1.5
SS-A antibody (U/ml) (serum)	404.1		12.4		20.8		25.4	22.3	14	11.3
IL-6 (pg/ml) (serum)				<1.5		<1.5	7.7	6.1		
CSF cell (/μl)	36			27		7	14	13		
mononuclear leukocyte (/μl)	35			26		7	14	13		
polymorphonuclear leukocyte (/μl)	1			1		0	0	0		
protein (mg/dl)	55			65		86	50	89		
IgG index	0.51			0.35		0.46	0.38	0.52		
Oligoclonal bands	negative			negative		negative	negative	negative		
IL-6 (pg/ml) (CSF)				5.1		6.7	20.1	10.9		

AQP4; aquaporin-4, CSF; cerebrospinal fluid.

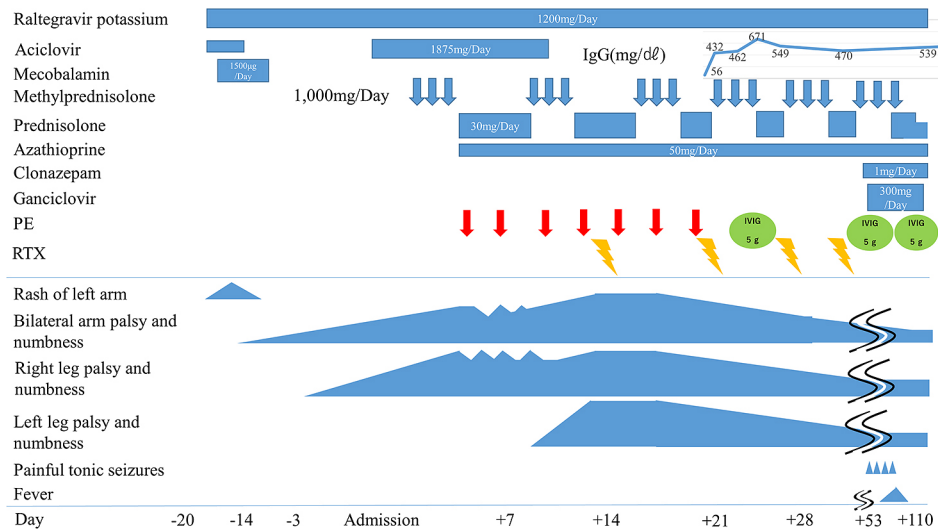


Fig. 3 The clinical course.

After rituximab therapy (375 mg/m<sup>2</sup>, four times at one week interval), the symptoms gradually improved. PE; plasma exchange, RTX; rituximab, IVIG; intravenous immunoglobulin.

3). 本例はステロイドパルスや血漿交換で疾患の進行抑制が困難で、NMOSDの急性期に rituximab を使用し、当院倫理委員会で承認された（承認番号第 64-170 番，承認日 2023 年 7 月 21 日）。今後，初回投与から 6 か月後に rituximab を投与予定である。

考 察

本例は HIV 感染症の治療開始 6 年後に四肢麻痺，感覚障害をきたし，MRI 画像で頸髄に脊髄炎を認め，抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD 症例である。NMOSD では先行感染が存在する。病原体は，帯状疱疹ウイルス，A 型肝炎ウイルス，サイトメガロウイルス，EBV，HIV 等の報告があるが<sup>5)</sup>，不明な点が多い。

本例は今回の神経症状が出現する約 1 週間前に帯状疱疹が疑われる皮疹が左上肢に出現したが，当科受診時には皮疹は癒痕のみであり，血液学的検査や髄液検査では帯状疱疹ウイルスの活動性は証明できず，帯状疱疹ウイルスによるものと断定できなかった。本例は背景に HIV 感染症があり，免疫異常をきたす素因があった。HIV 感染症は関節リウマチや SLE，サルコイドーシスなどの自己免疫疾患をきたすことがある<sup>6)</sup>。HIV 感染症の免疫抑制の程度は自己免疫疾患の発症に関与し，CD4 陽性細胞数により 4 段階に分類される<sup>7)</sup>。Stage I が HIV 感染症の初期で CD4 陽性細胞数が高値の時期 (>500/μl)，Stage II は CD4 陽性細胞数が減少する時期 (200 ~ 499/μl)，Stage III は CD4 陽性細胞数が更に減少し，明らかな免疫不全の状態 (<200/μl)，Stage IV は HAART が開始され CD4 陽性細胞数が改善してくる状態 (>500/μl) である<sup>7)</sup>。

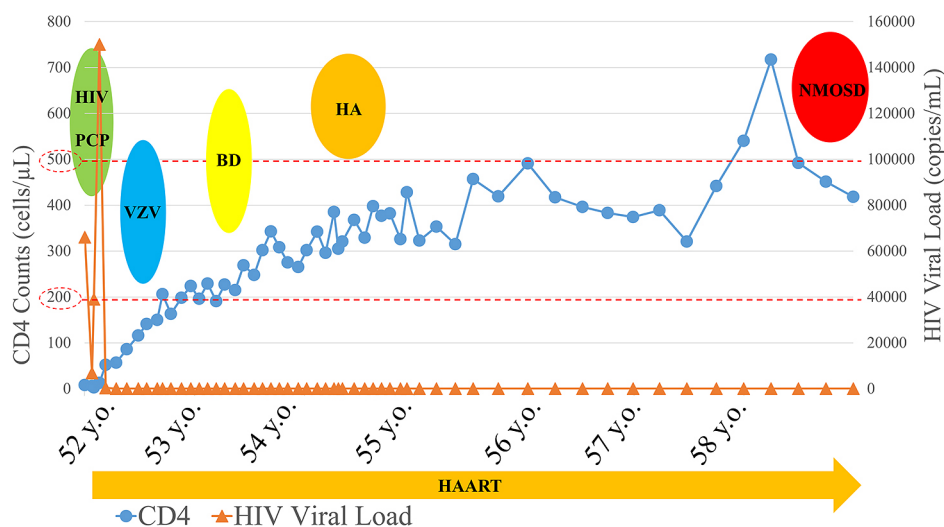


Fig. 4 CD4 cell count, HIV viral load, and course of infection until NMOSD onset.

Six years after starting HAART, NMOSD developed as the CD4 cell count approached 500 cells/ $\mu$ L. y.o.; years old, PCP; pneumocystis pneumonia, VZV; varicella-zoster virus, BD; bacillary dysentery, HA; hepatitis A, NMOSD; neuromyelitis optica spectrum disorders, HAART; highly active antiretroviral therapy.

Table 2 Clinical course of HIV infection-associated neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) cases from literature.

Age	Sex	Duration of HIV	HAART	Viral Load (copies/ml)	CD4 count (cells/ $\mu$ L)	AQP4 antibody	CSF findings	Clinical features	Acute treatment	DMT	Response to treatment	Study
41	F	11 years	Not	1,150	499	Not done	Pleocytosis, OCB -	ON, Myelitis	MP	Steroids	Good	9)
46	M	12 years	On HAART	41,000	1,029	+	WBC normal, OCB -	Myelitis	None	Azathioprine	Good	10)
32	M	5 years	On HAART	<3,000	>350	-	WBC normal, OCB -	ON, Myelitis	MP, PE	Rituximab	No recovery	11)
49	F	15 years	On HAART	<3,000	>350	+	Pleocytosis, OCB -	ON, Myelitis	MP, PE	Mycophenolate Mofetil	No recovery	11)
45	M	New	Not	583,451	109	-	Pleocytosis, OCB +	ON, Myelitis	MP	HAART	No recovery	12)
8	M	New	Not	430,000	1,134	-	Pleocytosis	ON, Myelitis	MP, PE, IVIG	Rituximab and HAART	No recovery	13)
37	F	11 years	On HAART	<40	290	+	Normal	ON, Myelitis	MP	Steroids	Good	14)
58	M	6 years	On HAART	<20	418	+	Pleocytosis, OCB -	Myelitis	MP, PE	Rituximab	Paraplegia improved significantly	our case

The table based on Reference No. 14. Reprinted from HIV infection associated neuromyelitis optica disorder: Clinical features, imaging findings, management and outcomes, Vol 27, Thomas Mathew, Multiple sclerosis and related disorders, 289-293, 2019, with permission from Elsevier. M; man, F; woman, HAART; highly active antiretroviral therapy, AQP4; aquaporin-4, CSF; cerebrospinal fluid, OCB; Oligoclonal bands, DMT; disease modifying therapy, ON; optic neuritis, MP; methylprednisolone pulse, PE; plasma exchange, IVIG; intravenous immunoglobulin.

CD4 陽性細胞数が多い Stage I と IV では自己免疫疾患が出現する可能性がある<sup>8)</sup>。本例は HAART がなされ、CD4 陽性細胞数が 500/ $\mu$ L 付近であり、Stage IV に相当し、自己免疫疾患が発症しやすい時期だったと考える (Fig. 4)。HIV 感染症に NMOSD を合併した報告は、本例を含め 8 例あり (Table 2)<sup>9)~14)</sup>、その中で、HIV 感染から数年経過し、HAART が施行されていた 5 例を検討した<sup>10)11)14)</sup>。年齢は 32~58 歳で、性別は男性 3 例、

女性 2 例であった。HIV 罹病期間は 5~15 年経過と長期であった。HIV ウイルス量は検出限界以下から 41,000 copies/ml と幅広く、CD4 陽性細胞数は 290~1,029/ $\mu$ L であった。血清抗 AQP4 抗体は 5 例中 4 例で陽性であった。脳脊髄液検査では 5 例中 2 例で髄液細胞数増多があり、オリゴクローナルバンドは検査がなされた 4 例中全例で陰性であった。臨床症状は視神経炎や脊髄炎で、一般的な NMOSD と変わりなかった。

治療は、急性期にステロイドパルスや血液浄化療法がなされた例が大半であった。Rituximab を投与したのは 2 例であった。5 例中 2 例は四肢麻痺や視力障害の重篤な後遺症を残し、3 例は免疫加療に反応性を認めた。HIV 罹病期間が長期に渡り、HAART 療法が施行された例では、CD4 陽性 T 細胞数が増加してくる時期に HIV 感染後 NMOSD が発生しやすい可能性が考えられた。

HIV 感染後 NMOSD の病態は不明な点が多いが、HIV 感染症による T 細胞制御障害のために B 細胞が活性化されるために発生すると考えられている<sup>14)</sup>。HIV 感染症における T 細胞制御障害は多クローン性グロブリン血症の結果として IL-6、IL-10 といったサイトカインの増加を引き起こす<sup>11)</sup>。IL-6 は末梢血において抗 AQP4 抗体を産生するプラズマブラストの活性化や生存に重要な役割を担っており<sup>15)</sup>、HIV 感染によるサイトカイン増加などの免疫学的異常が抗 AQP4 抗体の出現に関与した可能性を考えた。一方で、HIV 感染後 NMOSD の病態として HIV がアストロサイトへ感染し<sup>16)</sup>、結果としてアストロサイトが障害されるという説もある<sup>11)</sup>。本例では HIV 感染症治療中で、髄液中のウイルス量は検出感度以下で、免疫加療で症状の改善がみられたことから、HIV ウイルスが直接脊髄感染をきたしている可能性は低いと考えた。HIV 感染後で T 細胞調節機能不全による B 細胞の過剰活性化が背景にあり、NMOSD に至ったと考えた。本例は急性期に rituximab を使用した。維持療法はステロイド、アザチオプリンの併用が有効とされており<sup>17)</sup>、それらを使用しつつ、rituximab 投与を予定した。Rituximab の治療効果については、rituximab は CD20 蛋白に対するモノクローナル抗体製剤であり、末梢血やリンパ組織中、中枢神経内の B 細胞を除去する<sup>18)</sup>。本例は B 細胞の過剰活性化が想定され、B 細胞を除去することで、抗体産生を抑え、中枢神経内の自己免疫反応を抑制したと考えた。使用により抗 AQP4 抗体価の低下や疾患の進行抑制が可能であった点で rituximab は有効であったと考えた。本例は IgG 低値やサイトメガロウイルス感染症を併発し、rituximab 使用の際は IgG 値の確認や感染症に注意が必要である。

HIV 感染症に対して HAART 開始 6 年後に NMOSD を発症した 1 例を経験した。HIV 感染症治療中に脊髄炎をきたした場合は、NMOSD を鑑別に挙げ、難治例には rituximab の使用も考慮すべきである。

謝辞: 本症例に対し、血液浄化療法を行っていただいた同院腎臓内科 山森 文敬先生、牧石 祥平先生へ深謝致します。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

1) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum

disorders. *Neurology* 2015;85:177-189.

2) Wingerchuk KW, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-1114.

3) Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinellis V, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol* 2004;251:47-52.

4) 藤林孝司, 菅井進, 宮坂信之ら. シェーグレン症候群改定診断基準. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班, 平成 10 年度研究報告書. 1999. p. 135-138.

5) Sellner J, Hemmer B, Muhlau M. The clinical spectrum and immunobiology of parainfectious neuromyelitis optica (Devic) syndromes. *J Autoimmun* 2010;34:371-379.

6) Iordache L, Launay O, Bouchaud O, et al. Autoimmune disease in HIV-infected patients: 52 cases and literature review. *Autoimmun Rev* 2014;13:850-857.

7) Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. HIV and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2002;1:329-337.

8) Roszkiewicz J, Smolewska E. Kaleidoscope of autoimmune diseases in HIV infection. *Rheumatol Int* 2016;36:1481-1491.

9) Blanche P, Diaz E, Gombert B, et al. Devic's neuromyelitis optica and HIV-1 infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:795-796.

10) Salazar R, Cerghet M, Shad A, et al. NMO-IgG positive relapsing longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) in a seropositive HIV patient. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:1873-1875.

11) Feyissa AM, Singh P, Smith RG, et al. Neuromyelitis optica in patients with coexistence human immunodeficiency virus infections. *Mult Scler* 2013;9:1363-1366.

12) Delgado SR, Maldonado J, Rammohan KW, et al. CNS demyelinating disorder with mixed features of neuromyelitis optica and multiple sclerosis in HIV-1 infection. Case report and literature review. *J Neurovirol* 2014;20:531-537.

13) Olson D, Moen A, Barr E, et al. An 8-year-old boy with ascending paralysis. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015;4:385-388.

14) Mathew T, Avati A, D'Souza D, et al. HIV infection associated neuromyelitis optica spectrum disorder: Clinical features, imaging findings, management and outcomes. *Mult Scler Relat Disord* 2019;27:289-293.

15) Chihara N, Aratani T, Oki S, et al. Plasmablasts as migratory IgG-producing cells in the pathogenesis of neuromyelitis optica. *PLoS One* 2013;8:e83036.

16) Saito Y, Sharer LR, Epstein LG, et al. Overexpression of nef as a marker for restricted HIV-1 infection of astrocytes in postmortem pediatric central nervous tissues. *Neurology* 1994;44:474-481.

17) 斎田孝彦. Neuromyelitis Optica (NMO) 視神経脊髄炎 (NMO) の治療. *臨床神経* 2009;49:902-905.

18) 赤石哲也, 中島一郎. 【分子を撃つ 神経疾患の新しい水平線】 CD20 リツキシマブ. *Brain Nerve* 2014;66:1167-1178.

**Abstract****A case of neuromyelitis optica spectrum disorder after human immunodeficiency virus infection treated with rituximab**

Yasutake Tada, M.D.<sup>1)</sup>, Hiroyasu Kaya, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup> and Keisuke Shima, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Neurology, Toyama Prefectural Central Hospital

<sup>2)</sup> Department of Infectious Diseases, Toyama Prefectural Central Hospital

The patient was a 58-year-old Japanese man. At age 52 years, he was diagnosed with human immunodeficiency virus (HIV) infection and had been receiving highly active antiretroviral therapy (HAART). He presented to the emergency department with acute upper left and right lower extremity paralysis. Spinal cord magnetic resonance imaging showed intramedullary signal changes over three vertebral bodies in the cervical spinal cord. Anti-aquaporin-4 antibody was positive in serum, and neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) was diagnosed. Steroid pulse therapy and plasma exchange were performed but had limited effects. In Japan, there is no report of NMOSD after HIV infection treated with rituximab. Rituximab administration should be considered in refractory cases of NMOSD after HIV infection.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2023;63:748-753)

**Key words:** HIV infection, neuromyelitis optica spectrum disorder, anti-AQP4 antibody, myelitis, rituximab

---