

非痙攣性てんかん重積状態で意識障害を呈した HIV初感染に伴う急性無菌性髄膜炎の1例

矢口 裕章¹⁾, 布村 光¹⁾, 勝見 紀文²⁾, 山本 聡³⁾, 水戸 泰紀¹⁾,
田島 康敬¹⁾

要 旨

症例は生来健康な33歳男性。原因不明の発熱・肝障害を認め、自己申告よりヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) の初感染が示唆された。他院入院中に意識障害を呈し当院救命センターへ搬送となり、髄液検査などからHIV初感染にともなう無菌性髄膜炎の診断となった。ステロイド加療を行うも意識障害は残存しており、脳波モニター下でのベンゾジアゼピンチャレンジテストで非痙攣性てんかん重積状態 (nonconvulsive status epilepticus: NCSE) と診断できた。近年、神経救急の場では意識障害の原因としてNCSEが注目されている。またHIV感染症は近年市中病院で経験する頻度が増加し、神経合併症を伴うことがある。今後も類似の症例を経験する可能性もあり、重要な症例と考えられ考察を含め報告する。

キーワード：ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV)、非痙攣性てんかん重積状態 (nonconvulsive status epilepticus: NCSE)、脳波

はじめに

近年、神経救急の場では意識障害の原因として非痙攣性てんかん重積状態 (nonconvulsive status epilepticus: NCSE) が注目され、集中治療室などの神経救急の場で脳波モニタリングを推奨するグループもある。一方、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染症はヒトへの感染により後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome: AIDS) を引き起こすことで知られる。1981年にAIDSがアメリカで報告され、その後全世界に波及し、HIV感染症は比較的市中病院で経験する頻度が増加している。また、HIV感染症は多様な神経疾患を呈しうることも報告されている。さらに初感染時に急性HIV無菌性髄膜炎を呈する

ことがある。今回我々はHIV初感染に伴う急性無菌性髄膜炎症例において、脳波モニター下でベンゾジアゼピンチャレンジテストを施行しNCSEと診断でき、抗てんかん薬による加療で意識障害が改善となった1例を経験した。今後も類似の症例を経験する可能性もあり、重要な症例と考えられ考察を含め報告する。

症 例

患者：33歳 男性

主訴・3次搬送理由：意識障害

現病歴：X年Y月下旬に38°Cの発熱で近医受診し、抗生剤と消炎鎮痛剤での加療となるも、改善乏しく、Y+1月に前医紹介され抗生剤の変更となるも、改善乏しかった。本人よりHIV感染症の検査申し出があり、同医にて施行。HIV抗原抗体陽性・HIV-RNA 2.5×10^6 copy/mlとの結果でありHIV感染症との診断となった。肝機能障害

1) 市立札幌病院 脳神経センター 神経内科
2) 同 救命救急センター
3) 同 血液内科

も認められた。その後同医入院中に意識障害を認め、ベットよりの転落など見られ当院救急部へ搬送となった。

既往歴・家族歴：熱性けいれん・てんかん・中枢神経感染症の既往なし。けいれん発作・てんかんの家族歴なし。

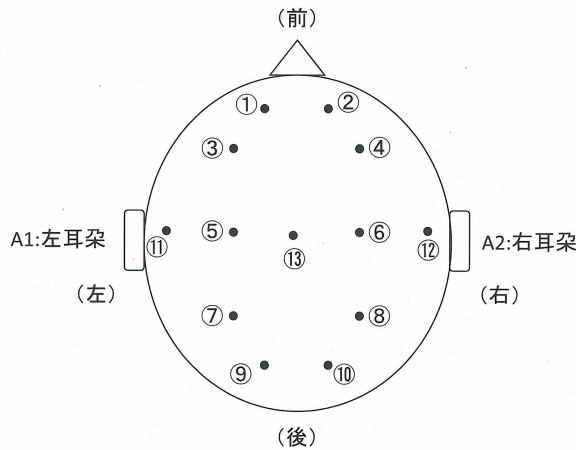


図1. 脳波モニター 電極留置部位
ポータブル脳波計での頭皮上電極留置図：①～⑬の部位に電極留置とした。以後の図では、本電極部を使用した。

発達・発育：発達発育正常。最終学歴は大学卒業。
生活歴：同性愛者でパートナー男性と同棲・今回の発熱前にパートナー以外の男性と性干渉あり。
喫煙なし。機会飲酒。

海外渡航歴：なし

職業：介護施設職員

初診時現症：身長 173cm、体重 58.7kg、血圧 145/80mmHg、脈拍 75回/分・整、呼吸数 21回/分、SpO2 100% (酸素投与下)

初診時神経学的所見：意識障害 (JCS30・GCS6 E1V1M4)・瞳孔左右差 (右>左)・右直接対光反射緩慢・項部硬直疑い

検査所見：末梢血一般血算・生化学検査では白血球上昇・異形リンパ球出現・肝機能障害・脱水による腎機能低下を認めた。フローサイトメトリーではCD4+T細胞は421/ μ lであった。入院後の血清を用いた、HIV-1抗体ウエスタンブロット法でも陽性であった (表)。入院時髄液検査 (表) では初圧が250mmHgと上昇しており外観もやや黄色調であった。単核球優位の細胞数上昇と著明な髄液タンパク上昇を認めた。細胞診は陰性で単純

表. 入院後血液感染症検査・入院時髄液検査

入院後の血液検査ではウエスタンブロット法でHIV-1抗体陽性が確認された。髄液検査では細胞数とタンパクの上昇を認めた。細胞数に比して、タンパクの上昇を強く認めた。

入院後血液感染症検査

HIV-1抗体(WB)	陽性(+)
HIV-1 GP160	陽性(+)
HIV-1 GP110/120	陽性(+)
HIV-1 P68/66	陽性(+)
HIV-1 P55	陽性(+)
HIV-1 P52/51	陽性(+)
HIV-1 GP41	陽性(+)
HIV-1 P40	陽性(+)
HIV-1 P34/31	陽性(+)
HIV-1 P24/25	陽性(+)
HIV-1 P18/17	陽性(+)
HBs抗原定性	陰性(-)
HBs抗体定量	陰性(-)
HCV抗体定性	陰性(-)
TP抗体定性	陽性(+)
梅毒血清反応(STS)定性	(-)
カンジダ抗原半定量	陽性(2倍)
β -D-グルカン	陰性(-)

入院時髄液検査

IgG(髄液)	54 (mg/dl)
m-Alb(髄液)	2287.7 (ug/ml)
細胞数	52 (/mm ³)
単核球	40 (/mm ³)
多核球	12 (/mm ³)
その他細胞	0 (/mm ³)
赤血球	2 (/mm ³)
髄液蛋白	160 (mg/dl)
髄液糖 定量	49 (mg/dl)
髄液塩素定量	123 (mEq/l)
細菌培養	陰性
抗酸菌培養	陰性
HSV-PCR	陰性
細胞診	陰性

ヘルペスDNA定量は 1.0×10^2 未満で陰性であり、髄液培養・髄液抗酸菌培養ともに陰性であった。画像検査所見：脳単純MRI・脳造影MRIで責任病巣を認めなかった。

入院後経過：集中治療室に入室となった。明らかな全身性痙攣なく、髄液検査の上、髄膜炎による意識障害を第一に疑い、鎮静・挿管管理の上アンピシリン (ABPC)・セフトリアキソン (CTRX)・アシクロビル (ACV)・メチルプレドニゾロン・グリセオールの投与を行った。第二病日に首振り

にて意志疎通可能となり、抜管となった。しかし抜管後には視線はあわず、意志疎通不能で発語も見られなかった。経口摂取は口元に食事を運ぶと摂取可能であった。入院後一貫して全身性のけいれん発作・髄膜刺激症状・粗大な麻痺は認めなかった。同日ポータブル脳波計にて脳波を施行したところ、全般性の徐波群発に棘徐波複合の混入を認め、呼びかけにも脳波変化は見られなかった (図2・3)。その後ジアゼパム 5mgを静脈投与 (図4)したところ、脳波上の徐波の消失 (図4・5・

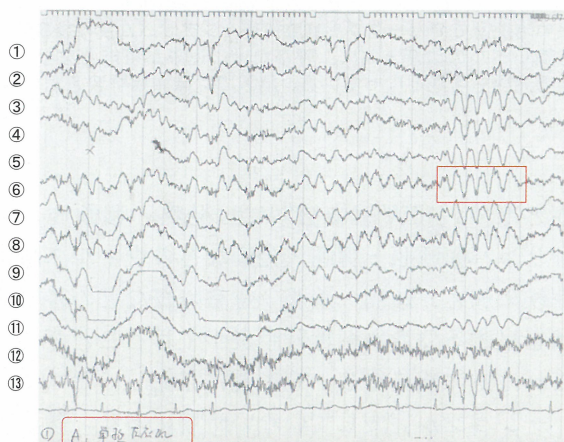


図2. モニター開始時 脳波
集中治療室でのポータブル脳波検査。ジアゼパム投与前：頭頂部に強い、3-4 Hzの棘徐波複合を認める。Chong[7]の一次基準を満たし、時間的変化を認めevolutionを認めており、脳波所見よりもNCSEと診断可能所見であった。



図4. ジアゼパム 5mg 静脈投与
集中治療室でのポータブル脳波検査。ジアゼパム投与時：注射等の手技のためにアーチファクトが多数混入している (矢印)。

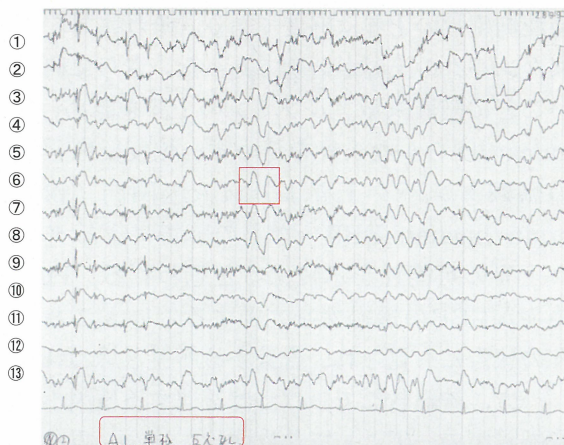


図3. ジアゼパム投与前 脳波
集中治療室でのポータブル脳波検査。ジアゼパム投与前：一部では、三相波を疑う様な所見があり、また呼びかけには全く反応を示さなかった。



図5. ジアゼパム 5mg 静脈投与後の高振幅徐波の消失
集中治療室でのポータブル脳波検査。ジアゼパム投与後：アーチファクトが混入も、矢印に沿って高振幅徐波の消失傾向を認める。



図6. ジアゼパム投与後に意識改善傾向
集中治療室でのポータブル脳波検査。ジアゼパム投与後1分：
意識レベル改善し、周囲を見渡し始める。脳波では高振幅徐波や棘徐波複合を認めず、基礎波は6~10Hz程度に改善を認めている。

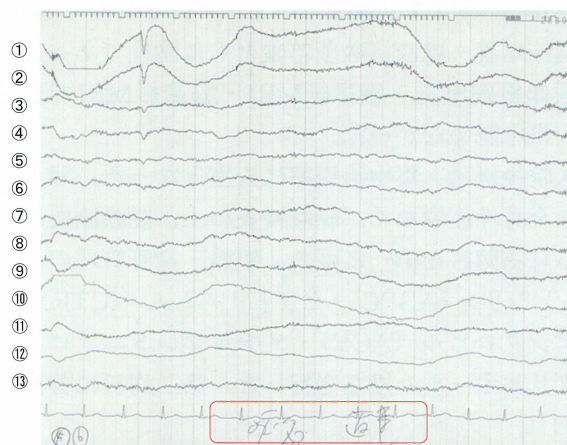


図7. ジアゼパム投与後に従命可能
集中治療室でのポータブル脳波検査。ジアゼパム投与後3分：
意識レベルの改善と共に、呼びかけに返事が可能となり、名前の発語も可能となっている。脳波では低振幅早波を認める。

6) と共に発語を認め、受け答え可能となり名前もいえるようになった (図7)。その後ジアゼパム投与30分後くらいから再度発語困難となった。ジアゼパムチャレンジテスト陽性と判断しNCSEと診断した。さらに薬剤効果消失時に再度意識障害を呈したことより抗てんかん薬内服が必要であると判断した。レベチラセタム (Levetiracetam: LEV) 1000mg/2×で投与開始とし、その結果翌日から意識レベルの改善を認め、数日後には日常生活可能となり一般病棟への転棟となった。抗生剤は、髄液中の細菌培養とヘルペスDNA-PCR陰性を確認後終了とし、ステロイドは速やかに減量し中止することができた。意識障害改善後の脳波検査では正常域~抗てんかん薬内服による速波を認め、徐波や棘徐波複合は見られなかった。その後皮疹を認めたが、HIV感染に伴う皮疹と思われるLEVは継続可能であった。神経症状の増悪は見られず抗HIV薬は退院後に開始の方針として退院となり復職に至った。

考 察

HIVはレトロウイルス科に属するRNA (ribonucleic acid) ウィルスであり、HIV-1の標的細胞はCD4+Tリンパ球とマクロファージで、単球・ミクログリア・大腸の上皮細胞にも感染するとされている。ヒト個体では感染初期に急性HIV血

症となり、HIV感染初期には発熱・咽頭痛・全身リンパ節腫脹・脾腫・発疹などのウィルス感染症候に加え、頭痛・羞明・意識障害などの神経症状を呈する急性無菌性髄膜炎が生じることがある。これは主に感染後3-6週間に発症し、セロコンバージョンが完成していない時期に多く、髄液細胞数は4-82/mm³と比較的軽度上昇にとどまる場合が多いとされる¹⁾⁻³⁾。髄液細胞数の上昇が乏しい理由は一過性に細胞性免疫が低下しており、髄液の白血球の反応性が低下ないし遷延する可能性が考えられている¹⁾⁻³⁾。本症例でも、当科初診時に血液中のCD4+T細胞の低下を認めておらず、髄液細胞数の上昇は軽度であり、それに対して髄液タンパクの上昇が著明であった。さらに興味深いことに髄液微量アルブミンの上昇を認め、IgG indexの明らかな上昇を認めず、免疫反応としての髄液タンパク上昇より血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) などの障害によるタンパク上昇の可能性を示唆すると思われる。HIV感染症がBBBの透過性を亢進するということが既存の報告にも見られ、合致する所見と思われた⁴⁾。

一方、神経救急でしばしば遭遇する原因不明の意識障害の一因として非痙攣性てんかん重積状態 (nonconvulsive status epilepticus: NCSE) があげられる。そして、NCSEの原因の一つとして髄膜炎が含まれる。近年欧米で神経救急の場でNCSEを検出するために、長時間脳波を測定され

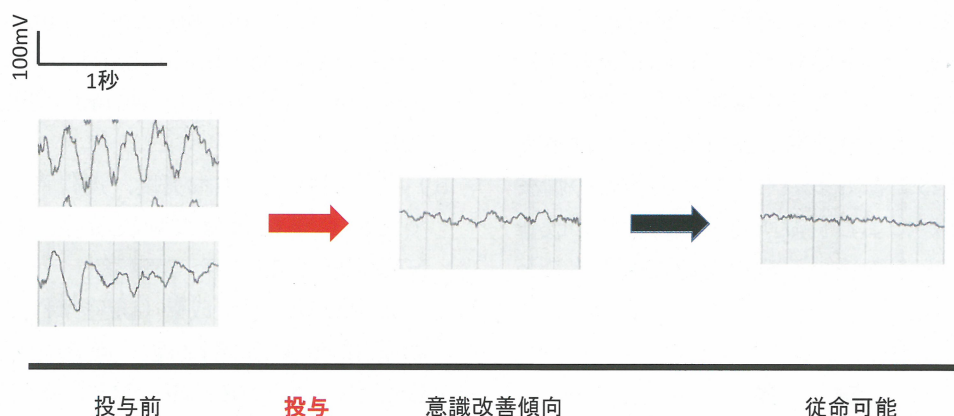


図8. ジアゼパム投与による右頭頂部(⑥)脳波変化

ジアゼパム投与による脳波変化：棘徐波複合が著明であった電極部⑥での比較。投与前には棘徐波複合・三相波様徐波を認めていたが、ジアゼパム投与により棘徐波・三相波様徐波の消失を認める。

る傾向があり、その臨床像や脳波波形に関して報告がなされている^{5), 6)}。てんかん重積の定義と分類に関しては、1981年に国際抗てんかん連盟(ILAE)が「痙攣発作が30分以上持続するか、意識回復なく30分以上反復する場合」を全身痙攣重積状態 (generalized convulsive status epilepticus: GCSE) とした。しかし、2012年の Neurocritical Care Societyのガイドラインではてんかん重積状態を「臨床的あるいは電気的てんかん活動が少なくとも5分以上続く場合、またてんかん活動が回復なく5分以上続く場合」と公式に定義した。これによりてんかん重積状態はGCSEとNCSEに分類される^{5), 6)}。しかし、NCSEの脳波所見は様々な形をとり得ることが、診断に難渋する一因であり、代謝性脳症で認められるような三相波もNCSEで同定されるという報告もある^{7)~10)}。実際に本症例でも図3に見られるような脳波所見では三相波との鑑別が難しく、ベッドサイドでの脳波所見では当初徐波が中心であり、一見代謝性脳症ともとれる所見であった。

以上よりNCSEの正確な診断とするためには、その概念・臨床像を念頭において脳波の判読とベンゾジアゼピンチャレンジテストを行うことが推奨されているが、全例での施行は現実的に困難である。本症例においては、髄膜炎による意識障害の可能性を考慮し、抗HIV薬投与のタイミングを判断する上で、NCSEの検討が重要であり、麻酔・挿管管理にて抜管時に意識レベルが改善し

て意志疎通が可能であったにも関わらず抜管後再度意識レベルの低下があったというNCSEを疑うエピソードも認められていた。そのため多種業種の協力により施行しベンゾジアゼピンチャレンジテストで改善を認めNCSEと診断可能となった(図8)。

脳波計・ベンゾジアゼピンチャレンジテストにて病態を示すことには、大きなメリットが2点あると思われる。1点目としてNCSEと正確な診断を行うことで、不要な抗てんかん薬を回避することが可能となる。抗てんかん薬は他の薬剤と相互作用を呈する薬剤が多く、その投与期間等を想定することで必要かつ最小限の投与を選択すべきである。また2点目として、NCSEの場合には、現時点で適切なガイドラインは示されていないものの、長期的に抗てんかん薬の中止を検討できる可能性がある。てんかん・けいれんにおける診療では、抗てんかん薬の副作用等からも、常に薬剤が必要であるかどうかの検討に難渋することが多く、その点からも初期に発作型・脳波異常をとらえることが重要と思われる。

結 語

HIV感染症による神経症状は多岐にわたり、原因不明の髄膜炎の場合にはHIV感染症も鑑別にあげる必要がある。本症例の経験よりも、髄液中の細胞数に比して、タンパクの値が上昇してい

る場合にはHIVウイルス感染症を鑑別として考える必要があるとおもわれる。また髄膜炎の際にはNCSEが生じていることを留意する必要がある。NCSEは検査自体を急性期に施行することは現実的に困難であることも多いものの、発作時の脳波検査施行と加療による脳波所見・臨床症状の改善を確認することその後の治療を円滑に進めることができる。

謝 辞

ご加療・御高診を頂きました各科諸先生方、ポータブル脳波計でのベンゾジアゼピンチャレンジテストにご協力頂いた臨床生理検査部の方々に感謝致します。

参考文献

- 1) 三浦義治, 岸田修二 : HIV感染に伴う神経疾患. BRAIN and NERVE 2013 ; 65 : 275-281.
- 2) 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: 20-6.
- 3) 石井亮太郎, 滋賀健介, 諫山玲名, 他 : 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. 臨床神経. 2009 ; 49 : 100-103.
- 4) Atluri VS, Hidalgo M, Samikkannu T, et al. : Effect of human immunodeficiency virus on blood-brain barrier integrity and function: an update. Front Cell Neurosci. 2015
- 5) 久保田有一, 中本英俊, 川俣貴一 : 非痙攣性てんかん重積状態の脳波所見. BRAIN and NERVE. 2015 ; 67 : 575-583.
- 6) 永山正雄, 梁 成勲 : 非痙攣性てんかん重積状態に関する諸問題 - 臨床と研究の進歩 BRAIN and NERVE 2015 ; 67 : 553-562.
- 7) Chong DJ, Hirsch LJ. : Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. J Clin Neurophysiol. 2005; 22: 79-91.
- 8) Trinkka E, Leitinger M. : Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? Epilepsy Behav. 2015; 49: 203-22.
- 9) Fernández-Torre JL, Rebollo M, Gutiérrez A, et al. : Nonconvulsive status epilepticus in adults: electroclinical differences between proper and comatose forms. Clin Neurophysiol. 2012; 123: 244-51.
- 10) Uysal U, Quigg M, Bittel B, et al. : Intravenous anesthesia in treatment of nonconvulsive status epilepticus: Characteristics and outcomes. Epilepsy Res. 2015; 116: 86-92.