HIV感染を合併し、 下垂体前葉機能低下・ 下垂体炎を呈した神経梅毒の1例

真辺 諄¹⁾ 中尾 寛宙²⁾ 山口 聡子²⁾ 本庄 智香²⁾ 廣瀬 正和²⁾
八木田 薫²⁾ 山中 治郎²⁾ 小畑 馨²⁾ 新出 明代²⁾ 末長 敏彦²⁾

要 旨

31歳、男性。入院2カ月前からの頭痛、発熱のため入院した。髄液検査における細胞数増多に加え、頭部MRI (magnetic resonance imaging) で脳底髄膜炎や脳梗塞、両側顔面神経の造影効果増強、下垂体腫大を認めた。血液検査では下垂体前葉ホルモン低下を認め、血清梅毒反応や髄液FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody absorption) 陽性、HIV (human immunodeficiency virus) 抗体陽性で、HIV感染を合併した神経梅毒と診断した。本症例のように、結核性髄膜炎等の他疾患との鑑別が困難な場合や、下垂体炎等の稀な病態を合併することもあるため、注意が必要である。

〔日内会誌 109 : 784~791, 2020〕

ポイント

- ・近年、梅毒の急増及び梅毒とHIVの重複感染が問題となっている。
- ・神経梅毒は、他の感染・炎症性疾患に類似することがあり、注意が必要であるが、本症例では、特に結核性髄膜炎との鑑別に苦慮した。
- ・神経梅毒における下垂体炎合併の報告例は、いずれもHIV合併例であり、HIVによる何らかの修飾が関与している可能性がある。

Key words 神経梅毒、下垂体前葉機能低下、下垂体炎、HIV

はじめに

梅毒は、梅毒トレポネーマ (*Treponema pallidum*) による細菌感染症である。近年、先進国において、主に男性間性交渉者 (men who have sex with men : MSM) の間で梅毒の報告例が増加しており、異性間性交渉での感染例や女性の感染例の増加も認められる。本邦でも、2010年

以降、梅毒報告数は増加しており、2010年は621例であったのに対し、2018年は約7,000例となり¹⁾、再興感染症と認識されつつある。さらに、梅毒とHIV (human immunodeficiency virus) の重複感染患者の増加が世界中で問題となっており、HIV感染症に合併した梅毒は非典型的な臨床像をとることがあり、梅毒感染初期より神経梅毒へ移行する症例もみられる²⁾。今

〔第223回近畿地方会 (2019/03/02) 推薦〕〔受稿2019/09/02, 採用2020/01/17〕

¹⁾天理よろづ相談所病院総合内科, ²⁾同 脳神経内科

Case Report : A case of neurosyphilis with hypopituitarism and hypophysitis in a HIV-infected patient.

Atsushi Manabe¹⁾, Hiromichi Nakao²⁾, Satoko Yamaguchi²⁾, Chika Honjo²⁾, Masakazu Hirose²⁾, Kaoru Yagita²⁾, Haruo Yamanaka²⁾, Kaoru Obata²⁾, Akiyo Shinde²⁾ and Toshihiko Suenaga²⁾ : ¹⁾Department of General Medicine, Tenri Hospital, Japan and ²⁾Department of Neurology, Tenri Hospital, Japan.

回、HIV感染を合併した神経梅毒において、下垂体前葉機能低下・下垂体炎を呈した症例を経験したため、報告する。

症例

患者：31歳，男性．主訴：頭痛，発熱．現病歴：入院2カ月前の感冒を契機に頭痛が出現．1カ月前から37℃後半の発熱も出現した．血液検査及び頭部MRI(magnetic resonance imaging)を施行されたが，異常を認めなかった．その後も頭痛が増悪し，嘔気・嘔吐も出現したため，A診療所で髄膜炎を疑われ，当院に紹介受診となった．既往歴：なし．家族歴：なし．生活歴：喫煙 なし，飲酒 機会飲酒．職業歴：介護職．アレルギー：食事・薬剤共になし．内服薬：なし．性交渉歴：女性のみで直近1年はなし．風俗店の使用経験なし．海外渡航歴：なし．輸血歴・薬物使用歴：なし．結核曝露歴：なし．

一〇メモ 問診上は，性感染症のリスクとなる病歴は認められなかった。

身体所見：身長170 cm，体重69 kg，体温38.1℃．脈拍95/分，整．血圧120/84 mmHg．SpO₂ 98% (room air)．神経学的所見：意識 JCS (Japan Coma Scale) 1-2，GCS (Glasgow Coma Scale) E4V4M6．項部硬直あり，Kernig徴候なし．右前頭筋筋力低下あり．右まつ毛徴候陽性．右口角下垂あり．その他脳神経に異常所見なし．上下肢Barre徴候陰性．右上下肢遠位筋でMRC (Medical Research Council) スケール4程度の筋力低下あり．深部腱反射は右上下肢で軽度亢進．両側Babinski反射陰性．感覚系，協調運動，自律神経系に異常なし．

一〇メモ 神経学的所見として，意識障害，項部硬直，右末梢性顔面神経麻痺，右上下肢の軽度筋力低下ならびに右深部腱反射亢進を認めた。

検査所見：Hb 15.6 g/dl，白血球4,410/ μ l (好中球 64.5%，好酸球 1%，好塩基球0.5%，リ

ンパ球26%)，血小板20.3万/ μ l，TP 8.5 g/dl，Alb 3.8 g/dl，BUN 18.0 mg/dl，Cr 0.8 mg/dl，AST 24 IU/l，ALT 23 IU/l，LD 262 IU/l，CK 34 IU/l，Na 130 mEq/l，K 4.1 mEq/l，Cl 95 mEq/l，血糖79 mg/dl， β -D-グルカン<5.5 pg/ml，IgG 2,939 mg/dl，IgA 324 mg/dl，IgM 125 mg/dl，RF 陰性，抗核抗体 陰性，抗SS-A/B抗体 陰性，MPO/PR3-ANCA 陰性．髄液検査：微塵様，初圧260 mmH₂O，細胞数298/ μ l (単核球225/ μ l，多核球73/ μ l)，蛋白258/ μ l，糖25 mg/dl，乳酸3.7 mmol/l (正常値：0.15-0.23 mmol/l)，ADA 8.3 U/l (正常値：8.0 IU/l以下)，一般塗抹 陰性，Ziehl-Neelsen染色 陰性，墨汁染色 陰性．胸部CT (computed tomography)：異常なし．頭部造影MRI：造影FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) で大脳鎌上に結節性病変，左淡蒼球に高信号域，脳底部脳軟膜や両側顔面神経に異常造影効果を認めた．左淡蒼球の病変は拡散強調像で高信号，ADC (apparent diffusion coefficient) mapで低信号を呈した．下垂体では，腫大と異常造影効果を認めた (図1)．

一〇メモ 髄液検査で糖低下を伴う単核球優位の細胞増多が認められた．頭部造影MRIで脳底髄膜炎，左淡蒼球の脳梗塞，両側顔面神経の異常造影効果ならびに下垂体炎が確認された。

臨床経過

入院当初，亜急性の経過や髄液検査，画像所見から，結核性髄膜炎，真菌性髄膜炎を考慮し，抗結核治療として，リファンピシン (rifampicin：RFP)，イソニアジド (isoniazid：INH)，ピラジナミド (pyrazinamide：PZA) ならびにエタンプトール (ethambutol：EB) の4剤にデキサメタゾン (dexamethasone：DEX)，抗真菌薬としてアムホテリシンBリポソーム (liposomal amphotericin B：L-AMB) 及びフルシトシン (flucytosine：5-FC) を開始した．治療遅延による悪

図1 頭部MRI (A, B, D~F: 造影FLAIR, C: 拡散強調像)

A : 大脳鎌上に結節性病変あり。

B, C : 造影FLAIR, 拡散強調像で左淡蒼球に高信号域あり (図には示していないが, ADC mapで低信号)。

D, E : 脳底部脳軟膜や両側顔面神経に異常造影効果あり。

F : 下垂体の腫大と異常造影効果あり。

化も考慮し、細菌、ヘルペスウイルスのカバー目的にセフトリアキソン (ceftriaxone : CTRX)、バンコマイシン (vancomycin : VCM)、アンピシリン (ampicillin : ABPC) ならびにアシクロビル (aciclovir : ACV) を併用した。しかし、血液検査の結果、HIV抗体陽性、HIV-RNA (ribonucleic acid) 2.0×10^3 copy/ μ l, CD4 陽性細胞 135/ μ lであった。梅毒血清反応が陽性 (TPHA (treponema pallidum hemagglutination test) 法 40,960倍, RPR (rapid plasma reagin) 法 32倍) であることが判明した。改めて病歴聴取を追加したが、感染経路の特定につながる情報は得られず、硬性下疳やバラ疹等、第1, 2期梅毒を示唆する病歴も認められなかった。

一コマメモ 亜急性髄膜炎に対しエンピリック治療を開始したが、HIVと梅毒の重複感染が明らかになった。

表^{3,4)}に示すHIVに合併する神経疾患の鑑別を行い、追加検査の結果、髄液FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody absorption) 320倍と陽性で、神経梅毒と診断した。なお、血液・髄液の一般培養は陰性、血清・髄液クリプトコッカス抗原陰性、髄液HSV (herpes simplex virus)-DNA (deoxyribonucleic acid), VZV (varicella zoster virus)-DNA陰性、血清サイトメガロウイルス pp65抗原陰性、HHV (human herpesvirus) 6, 7抗体陰性、HHV8-DNA陰性、トキソプラズマ抗体IgG (immunoglobulin G) 陰性、血液抗酸菌培養陰性であった。眼底所見は異常を認めなかった。また、内分泌学的検査では、IGF-1

表 HIV感染に伴う神経疾患 (文献3, 4より改変)

1. 日和見感染症
サイトメガロウイルス感染症
トキソプラズマ脳炎
クリプトコッカス髄膜炎
結核性髄膜炎
進行性多巣性白質脳症
神経梅毒
単純ヘルペスウイルス脳炎
水痘・帯状疱疹ウイルス感染症
2. 腫瘍性病変
原発性中枢神経系リンパ腫
3. HIVによる直接的神経合併症
急性HIV無菌性髄膜炎
HIV関連神経認知障害
HIV遠位感覚優位多発ニューロパチー
HIV空胞ミエロパチー

(insulin-like growth factor-1) 97 ng/mlと低下し, TSH (thyroid stimulating hormone) 0.27 μ U/ml, FT₃ (free triiodothyronine) 1.38 pg/ml, FT₄ (free thyroxine) 0.69 ng/dl, ACTH (adrenocorticotrophic hormone) 4.1 pg/ml, コルチゾール 0.7 μ g/dlと甲状腺・副腎機能低下を認めた. LH (luteinizing hormone) 2.5 IU/ml, FSH (follicle stimulating hormone) 3.38 IU/ml, テストステロン 0.79 ng/mlと低下を認めたが, プロラクチンは 12.9 ng/mlと正常範囲であった. 負荷試験は行っていないものの, 下垂体前葉機能低下が示唆され, 画像所見と合わせて神経梅毒による下垂体前葉機能低下・下垂体炎と考えられた.

神経梅毒による下垂体前葉機能低下・下垂体炎と診断した.

神経梅毒の診断がつき次第, ペニシリンG (penicillin G: PCG) 1,600万単位/日の点滴治療を開始し, 14日間実施した. 一方, 血液検査でT-SPOTは陰性で, 胸部CTで結核感染を示唆する所見を認めず, 髄液抗酸菌培養, 結核菌PCR (polymerase chain reaction) (nested PCRを含む)

共に陰性であることから, 結核性髄膜炎は否定的と考えられた. しかし, 各種検査の感度の問題が少なからず残ることやHIV合併例での死亡率が高いことを考慮し, 抗結核薬は継続する方針とした. HIV合併の結核性髄膜炎において, DEXの投与は推奨されておらず, 中止した. 抗菌薬は, 投与後に体幹を中心に皮疹が出現したことと, 経過と髄液所見から細菌性髄膜炎は否定的であったことから, 単回投与のみで終了した. また, 抗真菌薬及び抗ウイルス薬も, 各疾患が否定的となった時点で終了した.

治療開始後, 入院翌日には解熱し, 嘔気も速やかに消失した. その後, 約2週間の経過で全量摂取が可能になった. 髄液検査や内分泌学的検査, 頭部造影MRIを再検したところ, いずれも改善を認めた (図2, 3). 本人の全身状態は良好であり, HIVに対するHAART (highly active antiretroviral therapy) 導入目的に転院した (図2).

考察

梅毒は, 一般的に第1期梅毒, 第2期梅毒, 潜伏梅毒, 第3期梅毒の順に進行する. 潜伏梅毒は, 早期潜伏梅毒と後期潜伏梅毒に分類され, 前者は感染後1年以内, 後者は1年以上の時期を指す. 神経梅毒は主病変のある神経系の部位により, 無症候性, 髄膜型, 髄膜血管型ならびに実質型に分類されている. 神経梅毒は第3期梅毒と考えられていたが, 現在, 梅毒トレポネーマ (*Treponema pallidum*) は, 感染直後から中枢神経に浸潤することが知られており, 早期から症状を呈することもある²⁾. また, これらの臨床病型には移行型や混合型が存在し, 典型的な症例はむしろ少ないことに注意しなければならない.

本症例では, 感染経路が特定できず, 第1, 2期梅毒を示唆する病歴を認めなかったことから, 正確な感染期間は不明であるが, 潜伏梅毒に該当すると考えられる. また, 神経梅毒の病

図2 入院後経過

RFP：リファンピシン，INH：イソニアジド，PZA：ピラジナミド，EB：エタンブトール，DEX：デキサメタゾン，ACV：アシクロビル，L-AMB：アムホテリシンBリポソーム，5-FC：フルシトシン，CTRX：セフトリアキソン，VCM：バンコマイシン，ABPC：アンピシリン，PCG：ペニシリンG

図3 頭部MRI（造影FLAIR）

大脳鎌上の結節は縮小し，左淡蒼球の高信号域も不明瞭化した。下垂体周囲を含む髄軟膜の造影効果も低下した。

型は、髄液検査と画像所見から、髄膜型と髄膜血管型の混合型と考えられた。しかし、本症例の画像所見では、脳底髄膜炎や脳梗塞以外にも、結節性病変や顔面神経の異常造影効果、下垂体腫大等、多彩な所見を呈したため、その他の疾患（表）^{3,4)}との鑑別を要した。なかでも結核性髄膜炎は、脳底髄膜炎や脳梗塞が特徴的であることから、鑑別の上位であった。大脳鎌上の結節についても、初期の結核腫である可能性が考慮され、下垂体炎を来とし得ることも報告されている⁵⁾。T-SPOT陰性、胸部CT異常なし、抗酸菌培養・結核菌PCR陰性であり、結核性髄膜炎は否定的であったが、各種検査の感度の問題から、完全に除外することは困難であった。髄液から結核菌が証明された結核性髄膜炎患者においても、末梢血のIGRA（interferon-gamma release assay）の陽性率が50%であったとする報告もあり、HIV等、免疫不全患者では感度が低下するとされる。また、抗酸菌培養、結核菌PCRの感度は共に50%程度であり、診断を確定するには不十分である。診断精度を格段に向上させるnested PCR法が普及し、感度90~100%とされるが、同法が陰性であった症例でも、剖検での髄液培養から結核菌が検出されたとする報告もある⁶⁾。一方、神経梅毒の髄膜型でも、II, VII, VIIIを中心とした脳神経障害の頻度は高く、中枢神経系ゴム腫が感染早期に生じることもある⁷⁾ことを考慮すると、大脳鎌上の病変がゴム腫の初期であった可能性もある。稀ではあるが、下記に述べるように下垂体炎の合併の報告も存在する。細菌学的検査の結果からは、神経梅毒の診断が妥当であり、神経梅毒の画像所見はしばしば非特異的所見を呈し、他の感染・炎症性疾患に酷似する⁷⁾ことに注意が必要であることが認識された。

近年、梅毒とHIVの重複感染の増加が世界中で大きな問題とされている。HIV感染を有するMSMでは梅毒の罹患率が5倍高いとされ⁸⁾、本

症例のような潜伏梅毒の頻度も高い。オランダでは、HIV感染症の患者に合併した梅毒の33%は無症候性であったとする報告がある⁹⁾。HIV合併の神経梅毒はより若年とされ、本症例では認められなかったが、高頻度に第2期梅毒の症状を呈し、眼症状を合併することも多い。また、AIDS（acquired immunodeficiency syndrome）未発症のHIV患者では、髄膜炎を呈する頻度が高い。一方で、非HIV合併例と比較して非典型的な臨床像をとることも多く、梅毒感染初期より神経梅毒へ移行する症例もみられる¹⁰⁾。本症例では、下垂体前葉機能低下・下垂体炎の合併を認めたが、同様の報告は海外で2例の報告^{11,12)}がなされているのみで、本邦では初の報告である。さらに、本症例も含め、3例共HIV合併例であったことは非常に興味深い。HIV合併は神経梅毒のリスクを増加させ、臨床経過をも加速させると報告されており、下垂体炎合併にもHIVによる何らかの修飾が関与している可能性が考えられた。今後の症例集積が望まれる。

最終診断

→ HIV感染を合併し、下垂体前葉機能低下・下垂体炎を呈した神経梅毒

おわりに

近年、梅毒の急増及び梅毒とHIVの重複感染が問題となっているが、HIVを合併した梅毒では、神経梅毒のリスクが高く、且つ非典型的な臨床所見を呈しやすい。本症例のように、他疾患と鑑別を要し、稀な病態を合併することもあるため、注意が必要である。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 国立感染症研究所：日本の梅毒症例の動向について（2019年7月3日現在）.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/syphilis-m-3/syphilis-idwrs/9188-syphilis-data-2019q2.html>
- 2) Lair L, Naidech AM : Modern neuropsychiatric presentation of neurosyphilis. *Neurology* 63 : 1331–1333, 2004.
- 3) Miura Y, Kishida S : Neurological complications with HIV Infection. *Brain Nerve* 65 : 275–281, 2013.
- 4) 亀井 聡：神経感染症. 初版, 中外医学社, 東京, 2017, 218–226.
- 5) Pekic S, Popovic V : Diagnosis of endocrine disease : expanding the cause of hypopituitarism. *Eur J Endocrinol* 176 : R269–R282, 2017.
- 6) 佐々木庸郎, 他：髄液のQuantiFERON® TB-2G検査により, 結核性髄膜炎を早期に診断できた一例. *日集中医誌* 17 : 303–308, 2010.
- 7) Nagappa M, et al : Neurosyphilis : MRI features and their phenotypic correlation in a cohort of 35 patients from a tertiary care university hospital. *Neuroradiology* 55 : 379–388, 2013.
- 8) Jin F, et al : High rates of sexually transmitted infections in HIV positive homosexual men : data from two community based cohorts. *Sex Transm Infect* 83 : 397–399, 2007.
- 9) Branger J, et al : High incidence of asymptomatic syphilis in HIV-infected MSM justifies routine screening. *Sex Transm Dis* 36 : 84–85, 2009.
- 10) Katz DA, et al : Neurosyphilis. a comparative study of the effects of infection with human immunodeficiency virus. *Arch Neurol* 50 : 243–249, 1993.
- 11) Spinner CD, et al : Acute hypophysitis and hypopituitarism in early syphilitic meningitis in a HIV-infected patient : a case report. *BMC Infect Dis* 13 : 481, 2013.
- 12) Alves R, França M : Subacute Hypophysitis with Panhypopituitarism as First Presentation of HIV and Syphilis Coinfection. *Case Rep Infect Dis* 1489210, 2017.

症例掲載施設紹介

天理よろづ相談所病院 脳神経内科

【病棟】

病床数：脳神経内科 40 床

脳卒中ケアユニット（stroke care unit：SCU）

病棟（脳神経内科/脳神経外科）：7 床

年間入院患者数（2018 年）：800 例

医局員数：11 人（医員以上 7 人，シニアレジデント 4 人）

【対象疾患】

脳血管障害（脳梗塞及び一過性脳虚血発作等），中枢神経炎症性疾患（髄膜炎及び自己免疫関連脳炎等），機能性疾患（てんかん及び頭痛等），神経変性疾患（Parkinson 病，運動ニューロン病，脊髄小脳変性症ならびに認知症等），脱髄性疾患，末梢神経障害，神経筋接合部疾患，筋疾患。

【病院の特徴】

当院は，奈良県北東部の地域中核病院としての役割を担っており，脳神経内科では，急性期神経疾患から神経難病，認知症疾患等の慢性期疾患まで，幅広く診断・治療を行っています。特に，脳卒中診療に積極的に取り組んでいます。脳神経内科と脳神経外科が連携して SCU を運用しており，診断から rt-PA（recombinant tissue plasminogen activator）療法，急性期血管内治療まで迅速に対応できる体制を持ち，近隣のみならず，県内全域，三重県からの急性期脳卒中患者を受け入れています。

【研修内容と到達目標】

当院の初期臨床研修では，幅広い基礎的な臨床能力を身につけることを目標にしており，脳神経内科では脳卒中，Parkinson 病等の神経変性

疾患といった common disease を経験します。後期臨床研修は，各科専門医を志向しない内科専門研修，各科 subspecialty 研修の制度があります。内科専門研修では，神経疾患のなかでも多臓器疾患を有する症例，救急症例も多く担当できるように配慮しています。脳神経内科 subspecialty 研修では，多くの症例を経験し，生理学的検査及び血管・神経超音波検査の手技を習得できます。いずれの研修でも，担当医として病歴聴取及び神経診察を行い，脳神経内科カンファレンス（毎朝）と回診（週 2 回），SCU カンファレンス（週 2 回）に参加することで，症例の理解を深め，検査や治療を自ら判断し実践する機会を提供しています。

ホームページ

<https://www.tenriyoroze.jp/>

文責：新出 明代