

トキソプラズマ脳症 (Cerebral toxoplasmosis)

トキソプラズマ症 (Toxoplasmosis) は人獣共通感染症で、*Toxoplasma gondii* (T. gondii) の感染によって発症する。T. gondii は孢子虫類に属する細胞内寄生性の原虫である。ネコ科の動物の腸上皮で有性生殖を行い、糞便中に排出されたオーシスト (oocyst) あるいは食肉中の囊子の経口摂取から感染が起こる¹⁾。T. gondii 感染は通常無症候性感染であるが、先天性感染や免疫不全状態では様々な重篤な症状を引き起こす。AIDS 患者の場合、大部分は CD4 陽性リンパ球数が 100/μL 未満に低下したときに、慢性潜在性に感染していた T. gondii が再活性化して発症する。T. gondii は中枢神経系においてもっとも再活性化しやすく、AIDS 患者でみられる中枢神経系の日和見感染症のうち、もっとも頻度が高いものがトキソプラズマ脳症である。

1 臨床症状

発症の様式は、急性のものから亜急性、慢性の経過をとるものまで様々である。初発症状も様々だが、頭痛、意識障害および発熱の頻度が高く、それぞれ 55%、52%、47% であったとの報告がある²⁾。このような非局在症候の他、局在症候としては片麻痺、小脳性運動失調、脳神経麻痺の頻度が高く、その他、感覚障害、失語症、視野障害、複視、けいれん、人格変化、錐体外路症候などの症候が病変部位に応じて出現する²⁾。神経放射線学的異常があるにも関わらず、神経徴候をまったく認めない症例も報告されている。ほとんどの AIDS 患者のトキソプラズマ症は脳に限局するが、脳以外の臓器では眼と肺が侵される率が高い。

2 診断

(1) 血清学的検査および脳脊髄液検査

免疫能正常者では、2 回の検査で IgG 抗体価が 4 倍以上に上昇した場合や 1 回の検査でも IgM 抗体が陽性であれば、急性感染の可能性を疑う。しかし、AIDS 患者の場合は本症を発症していても抗体陰性の患者が存在し、臨床的および病理学的に本症と診断された患者のうち、それぞれ 16%、22% が IgG 抗体陰性であったとする報告がある²⁾。したがって、IgG 抗体価の上昇がみられない場合や IgM 抗体が陰性の場合でも、本症を否定することはできないため注意が必要である。

脳脊髄液中の蛋白は軽度から中等度上昇、糖は正常から低下する傾向を示す。多くの例で細胞数は単核球優位に軽度増加する。脳脊髄液中の抗体価測定は本症の診断に有用である。PCR 法による脳脊髄液中の T. gondii DNA の検出については報告により様々であるが、いずれも感度は低いものの診断に対する特異度は 100% と高い^{3,4)}。保険適用外であり検査日数が 2 ～ 3 週間かかること及び検査費用が問題となる。同様に保険適用検査ではないが、トキソプラズマ IgG 抗体結合力 (avidity) や髄液 nested PCR によって髄液中のトキソプラズマゲノムを同定することにより確定診断した症例の報告もある⁵⁾。急性感染であるかどうかの判別には、IgM 抗体測定が有用であるが、抗体価の推移は個人差などがあり、また持続的に認められる persistent IgM 抗体なども存在するため急性感染か慢性感染かの判別が困難な場合がある。そのような場合、IgG avidity 測定が有用である。トキソプラズマに初感染すると、最初に抗原

に対して avidity をもつ抗体が産生され、慢性期になるほどに、より avidity の強い IgG 抗体が産生される。従って、IgG avidity を測定することにより急性感染なのか慢性感染なのかを判定することができる。IgG avidity および髄液 nested PCR の施行を考慮する場合には当科に問い合わせ願いたい。

画像上鑑別を要する中枢神経系の悪性リンパ腫では、PCR 法による脳脊髄液中の Epstein-Barr virus (EBV) DNA 検出も有用とされるが、本症との併存例も報告されており留意する⁶⁾。

(2) 画像診断

病巣の検出には CT より MRI の方が感度が高いので、本症を疑った場合 MRI を施行すべきである⁷⁾。また、CT、MRI いずれにおいても、造影剤アレルギーの既往がなければ同意の上、造影剤を使用すべきである。病変は 3 分の 2 の症例で多発性であり、約 90% の症例でリング状の造影または増強効果がみられる²⁾。Eccentric target sign あるいは asymmetric target sign と呼ばれるリング状の造影とその内部の偏在性の結節状の造影効果は、感度は低いが特異度は高いとされ診断の参考になる⁸⁾。病変は浮腫及び占拠効果を伴い、皮質、皮質 - 髄質境界部、基底核などに認められることが多い。また、T1 強調画像において高信号を呈する症例も複数例報告されている⁵⁾⁹⁾。AIDS 患者においてこのような画像所見を呈する疾患としては本症の他、クリプトコッカス症 cryptococcosis、ヒストプラズマ症 histoplasmosis、アスペルギルス症 aspergillosis、結核症 tuberculosis、トリパノゾーマ症 trypanosomiasis などの感染症、原発性および転移性脳腫瘍、悪性リンパ腫などを鑑別に挙げる必要がある。そのうち本症と中枢神経系の悪性リンパ腫の頻度がもっとも高く、それぞれ 50%、30% であったとする報告があり、特にこれらの鑑別が問題となる⁷⁾。AIDS に伴う悪性リンパ腫の場合、CT または MRI にてリング状の造影または増強効果を呈し本症の所見と類似するが、悪性リンパ腫の場合は病変が単発性のことが多い点が参考になる⁷⁾。²⁰¹Tl SPECT では、早期像にて ²⁰¹Tl の集積亢進がなければ悪性リンパ腫は否定的である。早期像にて ²⁰¹Tl の集積亢進があり、さらに retention index も高い場合は悪性リンパ腫、早期像にて ²⁰¹Tl の集積亢進があっても、retention index が低い場合は本症を含む非悪性病変の可能性が高いとされている¹⁰⁾。

(3) 確定診断

確定診断は脳生検による病理学的検討によるが、生検に伴う合併症の危険性もあり、全例に行われるわけではない。抗 T. gondii 抗体陽性、予防薬の投与を受けていない、画像上脳内に多発性のリング状に造影／増強される病変を認める、という三点を満たす場合、90% の可能性で本症と考えられ、本症として治療を開始するのが一般的とされている¹¹⁾。

3 治療

AIDS 患者では本症と悪性リンパ腫との鑑別が困難な例が多いが、上述のように本症を疑った場合、まず本症として積極的治療を行う。本症の場合、通常治療開始後 2 週間以内に 90% 以上の症例で臨床的および画像上の改善が得られるが²⁾、改善がみられない場合は脳生検が推奨される。

治療は一般にピリメタミン pyrimethamine とスルファジアジン sulfadiazine (サルファ剤) の併用経口投与が行われる。いずれも本邦では発売されていない薬剤だが、HIV 陽性者に対しては厚生労働省・エイズ治療薬研究班から入手可能である。詳細は同研究班のホームページ (<https://>

labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhlw/portal) を参照されたい。

具体的には、初期治療としてピリメタミンを初日 200mg/1x、2 日目から 50 ～ 75mg/1x、スルファジアジン 4 ～ 6g/4x、ホリナート 10 ～ 20mg/1 ～ 2x を 6 週継続し、その後維持療法としてピリメタミン 25 ～ 50mg/1x、スルファジアジン 2 ～ 4g/4x、ホリナート 10 ～ 25mg/1x を投与するのが標準的である。サルファ剤に対するアレルギーなどで使用できない場合には、スルファジアジンをクリンダマイシン 2,400mg/4x、アトバコン 3,000mg/4x に変更してもよい¹¹⁾。本症の場合、通常治療への反応は良好であるが、皮疹、骨髄抑制（好中球減少、貧血、血小板減少）、嘔気・嘔吐、発熱、肝障害、腎障害などの副作用のために、薬剤の変更や治療の中断を余儀なくされることが多い²⁾¹¹⁾。けいれん症状のある場合には抗てんかん薬を、脳浮腫が強い場合にはステロイドを併用する¹¹⁾。

4 予 防

ART (antiretroviral therapy) が行われるようになってから、本症も含めた日和見感染症の頻度は激減したが、CD4 陽性リンパ球数 100/μL 未満および抗 *T. gondii* IgG 抗体陽性者は、ST 合剤 2 錠 (160mg TMP/ 800mg SMX) /1x 内服にて一次予防を行うことが推奨されている¹²⁾¹³⁾。一次予防投与は、ART を受けている患者で CD4 陽性リンパ球数 200/μL 以上を 3 か月間維持できる場合、安全に中止できる¹³⁾。また、二次予防（先述の維持療法）については、以前は生涯継続することとされていたが、最近の報告では一次予防と同じ基準で安全に中止可能とされている¹³⁾。

血清学的に *T. gondii* 陰性の免疫不全者の場合、トキソプラズマの曝露を最小限にするため、ネコの糞の処理や庭仕事のとき、食肉を扱うときには手袋をする、肉は良く加熱したものを食べるなどの予防策が必要である¹²⁾。

■参考文献■

- 1) 岸田修三. トキソプラズマ症. II. 炎症性疾患. 原虫感染症. 別冊日本臨牀領域別症候群シリーズ 26. 神経感染症 I : 650-658, 1999.
- 2) Porter SB, Sande MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 327: 1643-1648, 1992.
- 3) Roberts TC, Storch GA. Multiplex PCR for diagnosis of AIDS-related central nervous system lymphoma and toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 35: 268-269, 1997.
- 4) Tachikawa N et al. Detection of *Toxoplasma gondii*, Epstein-Barr virus, and JC virus DNAs in the cerebrospinal fluid in acquired immunodeficiency syndrome patients with focal central nervous system complications. *Intern Med* 38: 556-562, 1999.
- 5) 堀内一宏ら. 特異的画像所見を示し IgG avidity index と nested PCR にて診断したトキソプラズマ脳症の 1 例. *臨床神経学* 50: 252-256, 2010.
- 6) 鷲野巧弥ら. 原発性脳リンパ腫を合併したトキソプラズマ脳炎の再発例. *感染症学雑誌* 92: 696-700, 2018.
- 7) Ciricillo SF, Rosenblum ML. Use of CT and MR imaging to distinguish intracranial lesions and to define the need for biopsy in AIDS patients. *J Neurosurg* 73: 720-724, 1990.
- 8) Kumar GG et al. Eccentric target sign in cerebral toxoplasmosis: neuropathological correlate

- to the imaging feature. J Magn Reson Imaging 31: 1469-1472, 2010.
- 9) Maeda T et al. AIDS-related cerebral toxoplasmosis with hyperintense foci on T1-weighted MR images: a case report. J Infect 53: e167-170, 2006.
 - 10) Lorberboym M, Wallach F, Estok L et al. Thallium-201 retention in focal intracranial lesions for differential diagnosis of primary lymphoma and non-malignant lesions in AIDS patients. J Nucl Med 39: 1366-1369, 1998.
 - 11) Benson CA et al. Treating Opportunistic Infections among HIV-Infected Adults and Adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 40 Suppl 3: S131-235, 2005.
 - 12) Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 342: 1416-1429, 2000.
 - 13) Miro JM et al; GESIDA 04/98 Study Group. Discontinuation of primary and secondary Toxoplasma gondii prophylaxis is safe in HIV-infected patients after immunological restoration with highly active antiretroviral therapy: results of an open, randomized, multicenter clinical trial. Clin Infect Dis 43: 79-89, 2006.

(神経内科 脇田 雅大 2020.09)