

脳生検組織のPCRにより 迅速に診断したトキソプラズマ脳炎

岸本俊輔, 谷口俊介, 吉田卓史, 日高陽介, 岩崎充宏, 福山幸三

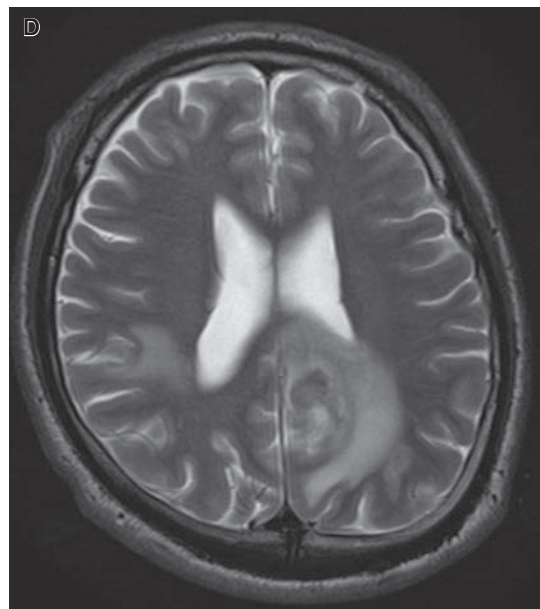
東京品川病院脳神経外科 〒140-8522 東京都品川区東大井 6-3-22

45 歳, 男性. 歩行障害, 視野狭窄, 構音障害を主訴に搬送され, 画像検査にて脳内多発性嚢胞性病変を認めた. トキソプラズマ脳炎が疑われ, HIV (human immunodeficiency virus) 抗体検査を実施したところ陽性であり, CD4陽性リンパ球数の著明な低下から後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome : AIDS) と診断した. 脳生検により壊死性脳炎およびトキソプラズマ組織シストを確認し, PCR検査でトキソプラズマ遺伝子を検出したことで確定診断に至った. 治療にはST合剤を使用し, 症状の改善を認めた. 本症例は, 脳内嚢胞性病変を認めた場合の迅速なトキソプラズマ脳炎の診断および治療の重要性を示唆している. また, AIDS患者における日和見感染の早期診断が予後に与える影響について考察する.

Key Words

cerebral toxoplasmosis, biopsy, PCR, HIV, AIDS

Key Slide



(Received January 16, 2025; Accepted March 28, 2025)

1. はじめに

急速に意識障害やてんかんが進行する急性脳症で、脳内に多発性嚢胞を認める症例では、腫瘍や感染、炎症性疾患を鑑別するために、髄液検査、細菌培養、真菌や寄生虫の抗原や抗体検査が行われる。代表的な日和見感染であるトキソプラズマ脳炎の診断において、トキソプラズマ抗体の保有は、感染の既往、慢性潜伏感染を反映しているが、活動性感染の指標にはなりにくい。トキソプラズマ脳炎の診断を確定するには、組織や血液からトキソプラズマ組織嚢胞やトキソプラズマ遺伝子を検出することが有用である。日和見感染が疑われる患者では、後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome : AIDS) を疑い、HIV 抗体検査や CD4 陽性 T リンパ球数 (CD4 数) 検査が必要である。

今回、画像診断でトキソプラズマ脳炎が疑われ、HIV 抗体とトキソプラズマ IgG 抗体が陽性の症例に対し、嚢胞の生検を行った。壊死性脳炎と組織嚢胞を確認し、PCR 検査で組織からトキソプラズマ遺伝子を検出し、トキソプラズマ脳炎に対する治療を迅速に開始できた症例を経験した。トキソプラズマ脳炎の臨床経過と診断手順について報告する。

II. 症 例

45 歳、男性。身長 175 cm、体重 75 kg、3 カ月で 30 kg の体重減少あり。

主 訴：歩行障害、視野狭窄、構音障害。

現病歴：2 週間前からめまいが見られ、4 日前から伝い歩きとなり、箸が使えなくなった。2 日前から呂律不良と右側の視野狭窄あり。自宅で転倒して

起き上がれなくなり、救急搬送された。JCS 1、体温 37.5°C、脈拍 120 回 /min、血圧 118/82 mmHg、右上肢 MMT 4/5、右下肢 MMT 3/5 の筋力低下、右同名半盲、構音障害、嚥下困難を認めた。項部硬直なし。

血液検査：WBC 4,500/ μ L (好中球 56.6%、リンパ球 30.4%、単球 6.4%、好酸球 6.4%、好塩基球 0.2%)、CRP 1.11 mg/dL、LDH 265 U/L、CK 46 U/L。

sIL-2R 1,473 IU/mL、CEA 5.9 ng/mL、抗核抗体 40 ×、トキソプラズマ IgM 抗体 < 0.50 IU/mL、トキソプラズマ IgG 抗体 13.5 U/mL (0 ~ 1.6)、クリプトコッカス抗原陰性、アスペルギルス抗原陰性、HIV-1/2 抗体 951.02 陽性 (0 ~ 0.99)。

髄液検査：細胞 4/ μ L、タンパク 109 mg/dL、糖 54 mg/dL。

画像診断：頭部 CT にて左小脳、左頭頂葉、右側頭葉に境界の不明瞭な低吸収域が多発性に認められた。胸腹部 CT にて活動性肺炎は認めなかったが、大動脈周囲リンパ節の腫大を認めた。

頭部 MRI：脳実質に、強い浮腫を伴う多数の腫瘤病変を認めた。

頭部造影 MRI：多発する結節状またはリング状に造影される病変に加えて、オープンリング状、または造影の乏しい結節性病変を認めた。

以上の所見より、転移性脳腫瘍、悪性リンパ腫、脱髄病変、感染性病変が疑われた。また、トキソプラズマ脳炎に特徴的な eccentric target sign (リング状造影内に偏在する結節像)が見られた (Fig. 1)。

PET CT：小脳半球に軽度の FDG の集積があるが、脳内多発病変に FDG の集積はなかった。全身のリンパ節には軽度の FDG 集積があった。悪性リンパ腫よりも感染や炎症性疾患が疑われた。

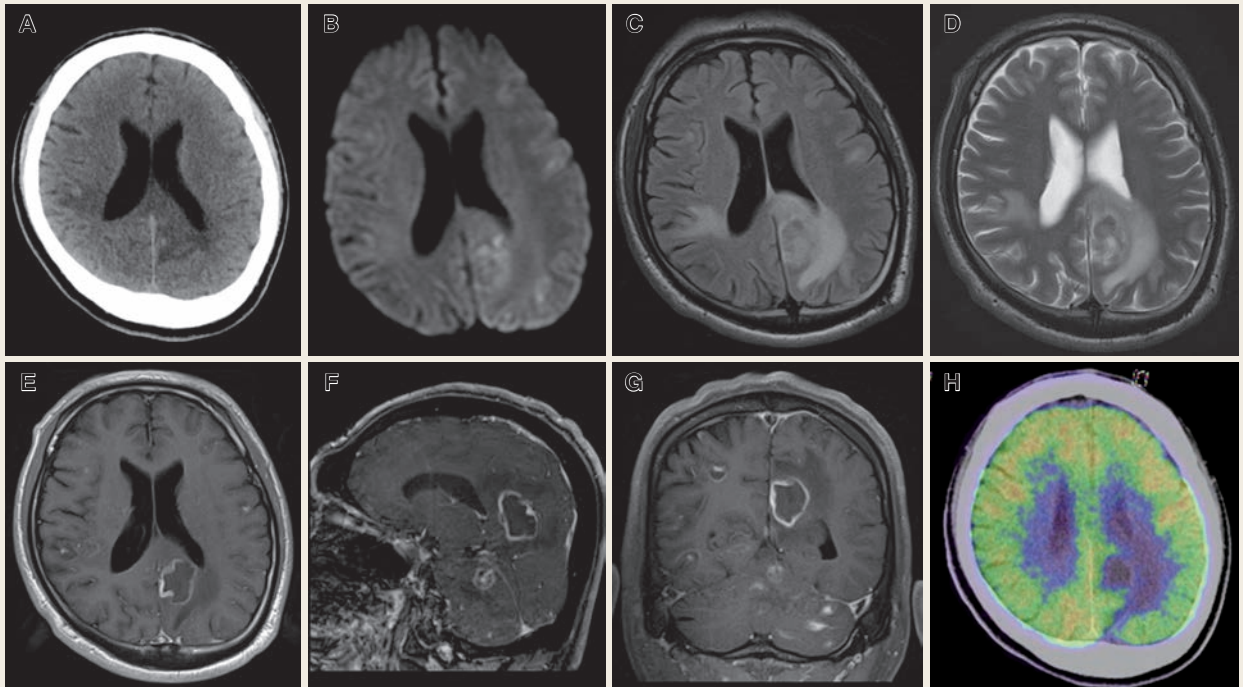


Fig. 1

CT and MRI scans revealed multiple high-density lesions with significant edema. Gadolinium-enhanced MRI showed asymmetric ring enhancement with a small enhancing nodule, known as the eccentric target sign. PET scans showed no elevated uptake of FDG, ruling out a diagnosis of primary central nervous system lymphoma (PCNSL).

HIV 抗体陽性を認めたので、確認検査を行い CD4 数 $28/\mu\text{L}$ (700-1,300), HIV-1 p24-, p31+, gp160+, HIV-2 gp36-, gp140-, HIV-1 RNA 8.96×10^4 copy/mL であることから、HIV 感染が確定した。

以上の結果から、AIDS 患者に発生したトキソプラズマ脳炎や悪性リンパ腫が疑われた。確定診断のために入院 9 日目に開頭による脳内嚢胞性病変の生検を行った。

手術所見：左頭頂葉の半球間裂アプローチで最も大きい嚢胞に到達し、嚢胞の摘出を行った。肉眼的には腫瘍組織は見られず、炎症性嚢胞が考えられた。摘出組織の病理検査、リンパ球表面抗原フローサイトメトリー、凍結組織のトキソプラズマ DNA 検査に提出した。

病理所見：腫瘍細胞は見られず、壊死性脳炎が見られ、トキソプラズマ組織シストが観察された (Fig. 2)。千葉大学大学院医学研究院感染生体防御学教室にトキソプラズマ特異的遺伝子を標的とした nested PCR を依頼し、トキソプラズマ特異遺伝子を検出し、活動性感染であることを確認した^{1, 2)} (Fig. 3)。

治療経過：トキソプラズマ脳炎の標準治療は、ピリメタミンとスルファジアジンの併用治療であり、両薬ともに国内では国内未承認薬であるため、エイズ治療薬研究班や熱帯病治療薬研究班が行う臨床研究として、指定医療機関での限定使用が行われている。本症例は、脳生検術後、速やかに国立国際医療研究センターに転院して、Biktarvy 配合錠による HIV 治療を行うとともに、ST 合剤

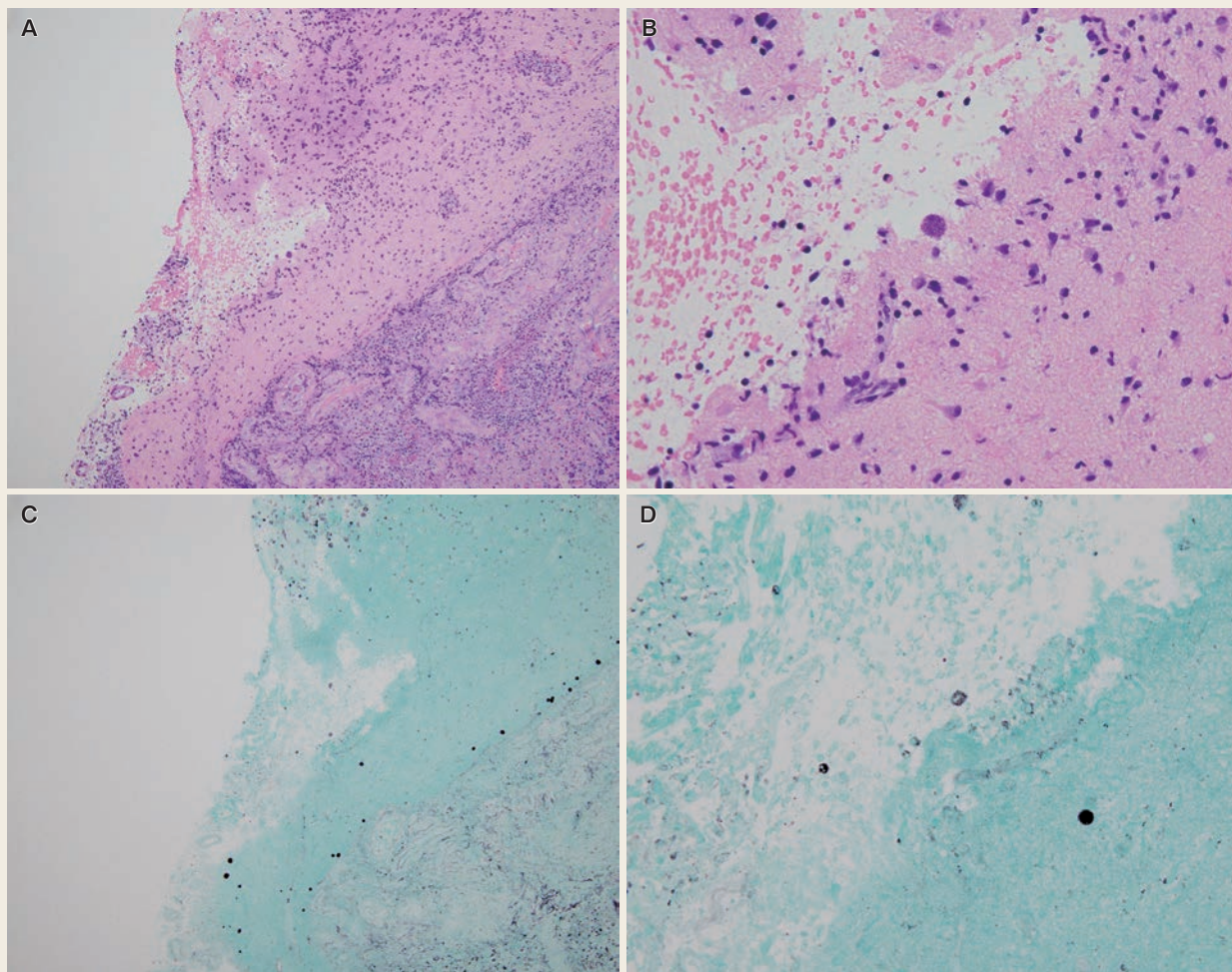


Fig. 2

Hematoxylin and Eosin staining showed inflammatory changes with *Toxoplasma* tissue cysts. Tissue cysts that stained positive with Grocott staining indicated bradyzoites of *Toxoplasma*.

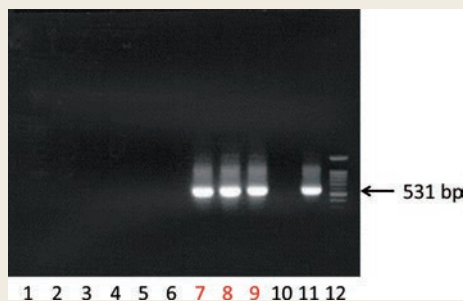


Fig. 3

Nested-PCR targeting a specific sequence of *Toxoplasma* was positive in the biopsy specimen but negative in the blood sample. This PCR testing was performed by Dr. Kazumi Norose from Chiba University.

Lanes 1 ~ 6 : peripheral blood cell. Lanes 7 ~ 9 : brain biopsy specimen. Lane 10 : negative control. Lane 11 : positive control. Lane 12 : marker.

によるカリニ肺炎とトキソプラズマ脳炎治療が行われた。臨床症状は改善し、4週後に自宅退院し、HIV治療を継続した。

III. 考 察

脳内多発性嚢胞性病変では、転移性脳腫瘍、膠芽腫、悪性リンパ腫、脳膿瘍が疑われるが、CT、MRIでリング状造影病変内に遍在する結節を伴うeccentric target signは、トキソプラズマ脳炎に特徴的な画像所見とされる³⁾。この所見は特に視床や基底核に見られることが多く、リング状造影病変の内部に偏心性に造影される結節が見られ、血管周囲の膿瘍形成を反映しているとされる⁴⁾。Eccentric target signはトキソプラズマ脳炎の30%に見られ、特異度は90%との報告がされており、当該所見は他疾患との鑑別にたいへん有用な所見である。またFDG-PET検査では集積が低下していることが多く、トキソプラズマ脳炎の診断にはあまり有用ではないが、FDG-PET検査で高集積を示す悪性リンパ腫や転移性脳腫瘍の原発診断には有効である^{5, 6)}。

トキソプラズマ (*Toxoplasma gondii*) はネコ科動物を終宿主とし、ほかの哺乳類や鳥類を中間宿主とする原虫である。ヒトも中間宿主となり、終宿主であるネコの糞便や土壌のオーシスト (有性生殖分裂体)、組織シスト (ブラディゾイト、緩慢増殖体) を有する生肉や魚介類を経口摂取することで、感染が成立する。感染後、腸管内でタキゾイト (急速増殖体) に変態し、脳や眼、筋肉内に分布して増殖する。脳内ではタキゾイトは免疫応答を回避するためにブラディゾイトに変態し、数十から数千のブラディゾイトからなる組織シストを形成し、終宿主内に潜伏する。HIV感

染や免疫抑制剤投与に伴い細胞性免疫が低下すると、組織シスト内のブラディゾイトは増殖開始し、タキゾイトが放出されて日和見感染が発症する^{6, 7)}。トキソプラズマ脳炎の発症には、ブラディゾイトからタキゾイトに変態する必要がある、その背景には、免疫抑制状態であることが必要である。

トキソプラズマ抗体価の測定にて感染時期の推定が可能となる場合がある。トキソプラズマIgM抗体はトキソプラズマ感染後1週間以内に陽性となり、4～8週後にピークとなり、数カ月で陰性もしくは持続低値となる。IgG抗体は2週間の潜伏の後1～2カ月でピークとなり、数カ月から数年、陽性を示す。そのためIgM抗体陽性の場合、10～20日後にIgM、IgG抗体を再検することで、感染時期の推定が可能となる。一方でIgM抗体陰性、IgG抗体陽性であれば、感染時期の推定はできず、感染の既往のみが判明する。また、抗原-抗体の結合力を示すIgG avidity indexを測定し、高値であれば慢性感染である可能性が高い⁸⁾。一方でAIDS患者のトキソプラズマ脳炎ではIgG抗体陽性者は60%にとどまり、トキソプラズマ抗体検査のみではトキソプラズマ脳炎の診断を確定するには十分とはいえない^{9, 10)}。そのため臨床経過や画像診断でトキソプラズマ脳炎を疑う際は、トキソプラズマ抗体検査を行うとともに、AIDSに伴う日和見感染を疑い、HIV抗体検査を実施する必要がある。しかしながら髄液のトキソプラズマ抗体検査やPCR検査は保険診療では行われていないが、千葉大学やLSIメディエンス社への依頼が可能である¹⁾。また、髄液のトキソプラズマPCR検査の特異度は100%であるが、感度は11～77%とばらつきがあることにも留意する必要がある^{7, 8)}。

トキソプラズマ脳炎は、治療開始が遅れると急速に重症化する^{5, 11, 12)}。脳内嚢胞の生検による組織嚢胞を検出することが確定診断には有用であり、組織のPCR検査によるトキソプラズマDNAを検出することができれば、さらに診断を確実なものとする^{1, 2)}。トキソプラズマ脳炎が疑われる時には、HIV抗体検査を行うとともに、診断的治療として抗トキソプラズマ薬を2週間投与し、その反応を見る^{5, 7)}。トキソプラズマ脳炎の標準治療薬である、ピリメタミンとスルファジアジンは国内では未承認薬であり、エイズ治療薬研究班や熱帯病治療薬研究班の指定医療機関で限定使用が行われている。薬剤入手に時間を要する場合には、ST合剤による治療が行われるが、治療反応性は標準治療と同等とされる⁷⁾。抗トキソプラズマ薬による改善が見られない場合には、中枢神経原発悪性リンパ腫が疑われるので、速やかに生検による確定診断が必要となる^{5, 11, 12)}。

HIV感染者でのトキソプラズマ脳炎は、感染後10年ほどの無症状期の後に徐々にCD4数が低下し、CD4数100/ μ L以下のAIDSとなった例で発症する。一方で、近年、米国ではHIVの新規感染患者のうち36%が1年以内にAIDSを発症している。この要因として、以前に比べてウイルス学的「セットポイント」が上昇している、CD4数の減少が早い、といった報告があり、HIVの病原性が変化した可能性が示唆されている¹³⁾。また、抗HIV治療(ART)開始後に免疫再構築症候群(IRIS)による増悪や、新規発症(unmasking IRIS)が起こることが知られている。トキソプラズマ脳炎の治療を先行させ、確定診断および治療薬剤の有害事象の評価が終了した治療開始後2～

6週間から、ART導入が行われることが多い。トキソプラズマIgG抗体陽性でCD4数100/ μ L以下の患者には、ST合剤による発症予防が必要である。ART開始後、CD4数200/ μ L以上を3カ月間維持した場合や、ART導入後CD4数が100～200/ μ Lで、HIV-RNAウイルス量が3カ月以上検出感度以下でコントロールされていれば、一次予防は終了できる^{7, 14)}。

2022年、日本におけるAIDS指標疾患の発生は252件で、カリニ肺炎149件、カンジダ症60件、サイトメガロ39件、非ホジキンリンパ腫15件、クリプトコッカス6件、結核9件、トキソプラズマ5例、PCNSL1例と報告されている。1985～2022年のAIDS指標疾患の集計では、トキソプラズマ226例(2.1%)、PCNSL85例(0.8%)と、中枢神経病変の頻度は高くない¹³⁾。本邦では、AIDS関連日和見感染に遭遇する頻度は高くないため、HIV抗体検査を入院や手術時のスクリーニング検査として行う機会は多くない。脳神経外科臨床では、多発するリング状病変を見ると、転移性脳腫瘍、悪性リンパ腫、脳膿瘍を思い浮かべがちであるが、eccentric target signを認める時にはトキソプラズマ脳炎が強く疑われる。トキソプラズマ脳炎の診断には、トキソプラズマ抗体検査を行うとともに、HIV抗体検査やCD4数検査を追加し、生検や診断的治療を開始することが、重要である。速やかな診断、治療を開始することが、良好な予後に結び付くと考えられる。

(本論文執筆にあたり、患者から診療データの使用許諾を得ています。)

COI

著者全員は脳神経外科学会へのCOI自己申告を完了しています。本論文の発表に際して、開示すべきCOIはありません。

文献

- 1) Matsuura J, et al: Cerebral Toxoplasmosis Diagnosed by Nested-polymerase Chain Reaction in a Patient with Rheumatoid Arthritis. Intern Med 57: 1463-8, 2018
- 2) 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: 556-62, 1999
- 3) Ramsey RG, Geremia GK: CNS complications of AIDS: CT and MR findings. AJR Am J Roentgenol 151: 449-54, 1988
- 4) Kumar GG, et al: Eccentric target sign in cerebral toxoplasmosis: neuropathological correlate to the imaging feature. J Magn Reson Imaging 31: 1469-72, 2010
- 5) 藤谷牧子 ほか: HIV陽性患者の脳内腫瘍性病変—定位的脳生検から開頭手術まで—. Jpn J Neurosurg 29: 291-6, 2020
- 6) サイトメガロウイルス、トキソプラズマ等の母子感染の予防と診療に関する研究班: トキソプラズマ妊娠管理マニュアル (第7版), https://cmvtox.umin.jp/_assets/pdf/manual_toxoplasma.pdf
- 7) 岡 慎一 ほか: 日和見疾患の診断・治療, トキソプラズマ脳炎, 111-5 (岡 慎一 監, 照屋勝治 編: HIV感染症とその合併症 診断と治療ハンドブック. 2023)
- 8) 馬渡 桃子, 加藤康幸: トキソプラズマ症診療の手引き (最終閲覧2025年8月), <https://dcc.ncgm.go.jp/prevention/resource/resource01.pdf>
- 9) 内海英貴 ほか: トキソプラズマ脳炎を初発症状として発症したAIDSの1例. 北関東医学 49: 127-30, 1999
- 10) Sakikawa M, et al: Anti-Toxoplasma antibody prevalence, primary infection rate, and risk factors in a study of toxoplasmosis in 4,466 pregnant women in Japan. Clin Vaccine Immunol 19: 365-7, 2012
- 11) Nakazaki S, et al: Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome--four case reports. Neurol Med Chir (Tokyo) 40: 120-3, 2000
- 12) 藤原浩章 ほか: 診断に苦慮したトキソプラズマ脳症の1例. Neuro-Oncologyの進歩 22: 31-6, 2015
- 13) API-Net エイズ予防情報ネット: 令和4 (2022) 年エイズ発生動向年報 (1月1日~12月31日) (最終閲覧2025年8月), <https://api-net.jfap.or.jp/status/japan/nenpo2022.html>
- 14) HIV感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究班: HIV感染症の自然経過 抗HIV治療ガイドライン (最終閲覧2025年9月), <https://hiv-guidelines.jp/2025/part03-1.htm>
- 15) 泉川公一 ほか: 日本におけるHIV感染症に伴う日和見合併症・悪性腫瘍の動向—2021年データ解析—

Rapid Diagnosis of Cerebral Toxoplasmosis Using PCR of Brain Biopsy Specimen

Shunsuke KISHIMOTO, Shunsuke TANIGUCHI, Takashi YOSHIDA, Yosuke HIDAKA, Mitsuhiro IWASAKI, Kouzou FUKUYAMA

Department of Neurosurgery, Tokyo Shinagawa Hospital

A case of acute disturbance of consciousness revealed the presence of multiple brain cysts. Differential diagnoses included brain abscesses, malignant lymphomas, metastatic tumors, and demyelinating lesions. Serum antibodies against *Toxoplasma* showed elevated IgG but negative IgM. Additionally, the anti-HIV antibody test was positive, strongly suggesting opportunistic *Toxoplasma* infection associated with AIDS. A brain biopsy revealed necrotic encephalitis with *Toxoplasma* tissue cysts. *Toxoplasma*-specific nested polymerase chain reaction of the biopsy specimen confirmed the presence of *Toxoplasma* DNA, establishing a definitive diagnosis of cerebral toxoplasmosis. Anti-toxoplasma therapy was administered, followed by anti-HIV treatment. Serological diagnosis of cerebral toxoplasmosis is challenging, and diagnostic chemotherapy has been employed in select cases. Prompt initiation of anti-*Toxoplasma* and anti-HIV treatment is crucial for improving the outcomes of cerebral toxoplasmosis. A definitive diagnosis using brain biopsy, and *Toxoplasma*-specific PCR, is considered highly effective.