

【鑑別診断】

TABLE 1. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF WHITE-MATTER DISEASE.

Multiple cerebral emboli
Infections
Inflammatory and autoimmune diseases
Vasculitis
Multifocal glioma
Mitochondrial encephalopathies
Metabolic encephalopathies
Multiple sclerosis
Acute demyelinating encephalomyelitis

#1. 細菌性心内膜炎

歯の治療後の亜急性細菌性心内膜炎によって多発脳膿瘍が生じた可能性がある。しかし、心エコーで疣贅が認められないこと、補体値正常、尿定性正常、ESR 低値、体重減少や皮膚病変がないことからこの診断は考えにくい。さらに、入院後にスパイク熱があったものの、培養結果は全て陰性であり、metronidazole、penicillin、vancomycin が亜急性心内膜炎の起炎菌を数日で抑制できたはずがないことから否定的である。

#2. 転移性脳腫瘍

喫煙歴から、肺原発の転移性腫瘍も考慮する必要がある。肺小細胞癌なら CXR や胸部 CT に写らないことがある。しかし、頭痛と凝固促進異常がないこと、症状の進行に 5 ヶ月かかっていることからこの診断は考えにくい。なぜなら、転移性脳腫瘍では脳圧亢進症

状が見られることが多く、さらに肺小細胞癌の場合、平均余命は通常 4 ヶ月未満であるからである。

#3. 中枢神経原発リンパ腫

本疾患は免疫低下がなくても本患者の年齢で見られるが、通常は進行が急速で、髄液中のリンパ球が本患者の場合よりも増加する。髄液中の細胞診で 1/3 の診断が確定し、残りは特異的 B 細胞マーカーを用いる。本患者の髄液細胞診は reactive process であり、リンパ腫を鑑別診断から完全に除外することはできない。リンパ腫は高用量ステロイドに劇的に反応することから他の悪性腫瘍と鑑別ができる。

#4. 真菌感染症

免疫低下・臓器移植・糖尿病・熱帯地方への旅行がないことから真菌感染症の可能性は低い。コクシジオイデス症は米国南西部、メキシコ北部、アルゼンチンでよくみられる。ヒストプラズマ症はミシシッピ川流域でよくみられる。クリプトコッカス症とカンジダ症は全世界でみられる。プラストミセス症はアフリカ、中東、インドでみられる。本患者の髄液は、クリプトコッカス抗原が陰性で糖は正常値であることから、一般的に真菌感染症は否定的である。ノカルジア、トキソプラズマ、アスペルギルス、ムコール、放線菌は免疫不全患者以外で認められることはまれであり、本症例よりも激症である。

#5. マイコバクテリア感染症

顕著な髄膜刺激症状を伴わない中枢神経実質の結核性肉芽腫症は、緩徐な進行を呈するため、鑑別が難しい。さらに、髄液中の糖や CXR が正常であっても結核を除外できない。しかし、purified-protein-derivative test が 85% で陽性となり、頭痛、乳頭浮腫、けいれんが診断に役立つ。免疫不全患者や HIV 陽性患者ではこのような臨床症状が欠如する。画像では、結核性肉芽腫は、トキソプラズマ症、サルコイドーシス、嚢尾虫症、転移性・原発性脳腫瘍との鑑別が難しい。

#6. 寄生虫感染症

中枢神経に侵入し実質に嚢胞を形成する主な寄生虫は、肺吸虫・エキノコッカス・嚢尾虫などの扁形動物やサナダムシである。肺吸虫は肺に感染し、頭蓋底に移動して嚢胞を作り、そこで成虫となり産卵する。CT 所見は本患者の右頭頂葉病変と似ているが、神経学的症状が現れる頃には嚢胞は顕著な線維性の石灰化した辺縁を有することが一般的である。肺吸虫の強度の壊死反応により、けいれん、頭痛、その他髄膜刺激症状が生じる。エキノコッカスが脳実質に侵入することは少ない。Echinococcus granulosus はゆっくりと 1 つの大きな嚢胞を形成し、Echinococcus alveolaris は多房性の嚢胞を形成する。肺吸虫もエキノコッカスも主に西アフリカで見られ、米国北東部や患者が旅行したバミューダでは報告されていない。

#7. 神経嚢尾虫症 neurocysticercosis

活動期の神経嚢尾虫症を除外することはできない。患者はバミューダで、嚢尾虫で汚染された加熱が不十分な豚肉、洗っていない野菜や果物を食したかもしれない。病原体が小腸に到達すると、虫卵が消化され幼虫が放出される。幼虫は腸壁を突き破り血行性に脳に到達する。感染初期には症状は出ないが、嚢胞が崩壊すると激しい炎症反応が生じ、リング状造影、嚢胞周囲浮腫、リンパ球・プラズマ細胞・好酸球浸潤によるグリオーシスを呈する。石灰化は初期には不明瞭である。もし石灰化した多発性の結石が脳実質に認められたら、慢性の嚢尾虫症を常に鑑別に挙げなければならない。本症例では、病変内に壁内結節と呼ばれる scolices を欠くことから嚢尾虫症は考えにくい。さらに、本疾患の患者の60%以上は焦点性あるいは全般性のけいれんで発症する。また、末梢と髄液中の好酸球も本疾患に特徴的だが、本患者には認められない。

#7. 他の白質疾患

神経サルコイドーシスやSLEに関しては、造影MRIで髄膜が侵されていないことから否定的である。これらの疾患は、脳神経障害、顕著な全身症状、抗核抗体、ACEが診断に有用である。神経膠腫症は、MRIで脳梁が侵されていないことと“chains of small nodules”から否定的である。ミトコンドリア病は概して、慢性・緩慢であり、母性遺伝形式を示す。Marchiafava-Bignami病のような代謝性疾患は、アルコール摂取によって急速に増悪するが、そもそももって若年で発症する。

#8. 多発性硬化症と急性散在性脳脊髄炎

多発性硬化症（MS）は最多の白質疾患で多彩な症状を呈する。本症例のように急性増悪として単相性であることもある。中年男性の初発例はまれであるが、報告はされている。

急性散在性脳脊髄炎 acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) はウイルス性発疹を伴い、ワクチン接種後や感染に伴って生じると考えられているが、45%は特異性である。脳炎、片麻痺、けいれん、視野障害、急性精神病、運動失調、構音障害、脳神経麻痺、脊髄症などの症状と徴候を呈する。日・週・月単位で進行し、その間に急性増悪を伴う。本症例のように、半卵円中心の広汎な脱髄所見が最も特徴的で、髄液所見はやや髄膜炎様である。もし脱髄病変が tumefactive (腫脹性) である場合、転移性腫瘍との区別は困難である。高用量ステロイドに対する劇的な反応性から診断が示唆されるが、確定診断は定位バイオプシーによって下される。血清と髄液中の特異抗原検査は感度が低い。

本患者にみられる特徴 質量効果を伴う融合性で非対称性の大きな病変、ガドリニウム造影効果、灰白質を巻き込むこと はMSとしては非典型的でADEMを支持する。ただし、MSの急性期にはリング状造影効果が認められることがある。

【臨床的診断】感染症あるいは腫瘍

【病理】

診断的手技として右前頭葉病変に対する定位針生検が施行された。試料の白質部分はやや黄色であった。HE染色による鏡検を施行すると、顕著な慢性の血管周囲の炎症 (Fig. 2) と、正常の白質構造が失われ無数のマクロファージ (Fig. 3) が認められた。マクロファージの周囲には、巨大な核異型を有する星状細胞が無数認められた (Fig. 3, 拡大図の真ん中が星状細胞)。この特徴は慢性のグリオーシス領域によく認められ、必ずしも悪性新生物を示唆する所見ではない。壊死と血管炎はなかった。

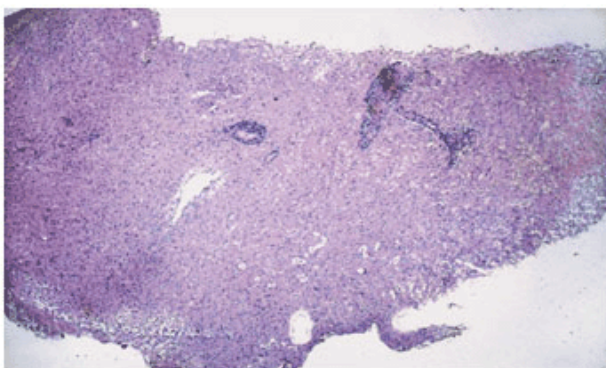


Figure 2.

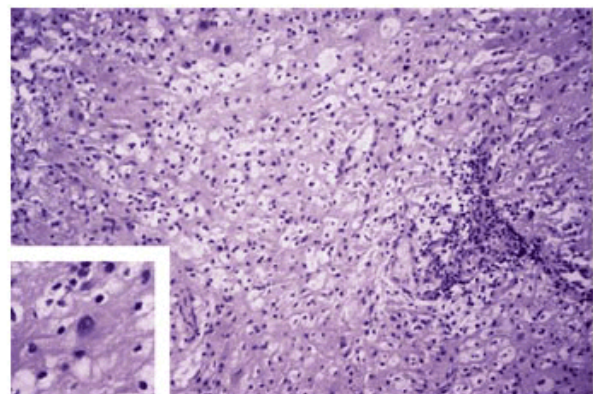


Figure 3.

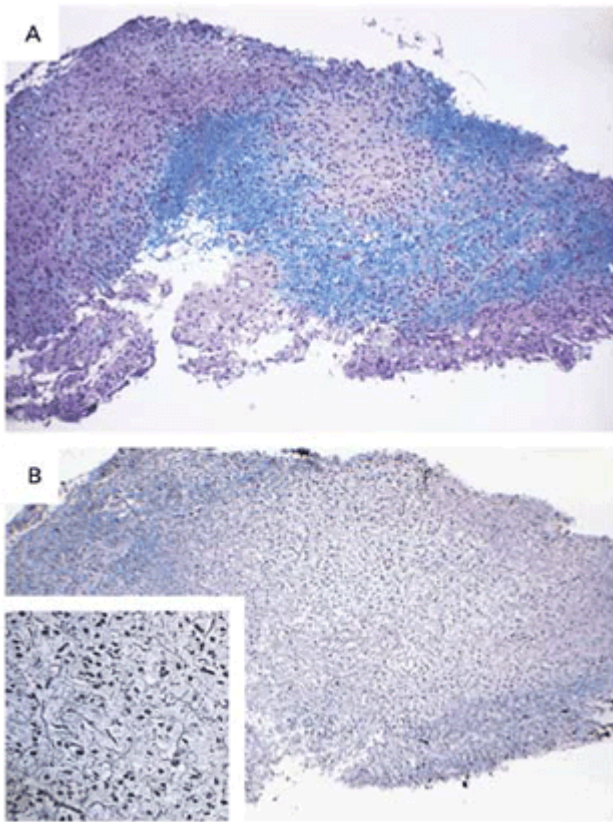


Figure 4.

Luxol fast blue 染色では、ミエリンが損失している領域の辺縁は比較的明瞭で (Fig. 4A) Bodian 法では、軸索は比較的良好に保存されていた (Fig. 4B)。CD3 染色では、血管周囲の細胞はほとんどが T 細胞であり (Fig. 5A) CD20 染色では、B 細胞と好酸球はわずかであった (Fig. 5B)。T 細胞優位であることからリンパ腫は否定的だった。抗酸菌、真菌、トキソプラズマに対する染色結果は陰性だった。試料の概観としては、脱髄疾患の定義 (軸索保存、ミエリン消失) に当てはまった。

ADEM と MS の組織学的所見は類似している。両者とも脱髄と T 細胞の血管周囲浸潤 (B 細胞はまばら) を呈する。(ADEM は小児では典型的に好中球が認められる。) 泡沫状マクロファージの集簇も認められる。

ADEM と MS は両者とも自己免疫性疾患であり、何らかの刺激がミエリンに対する免疫反応を誘発すると考えられている。

先行感染は ADEM で 45%、MS で 14% である。脳幹症状は ADEM で 62%、MS で 21% である。テント下病変は ADEM で 65%、MS で 29% である。入院までの平均罹病期間は ADEM で 4 日、MS で 15 日である。

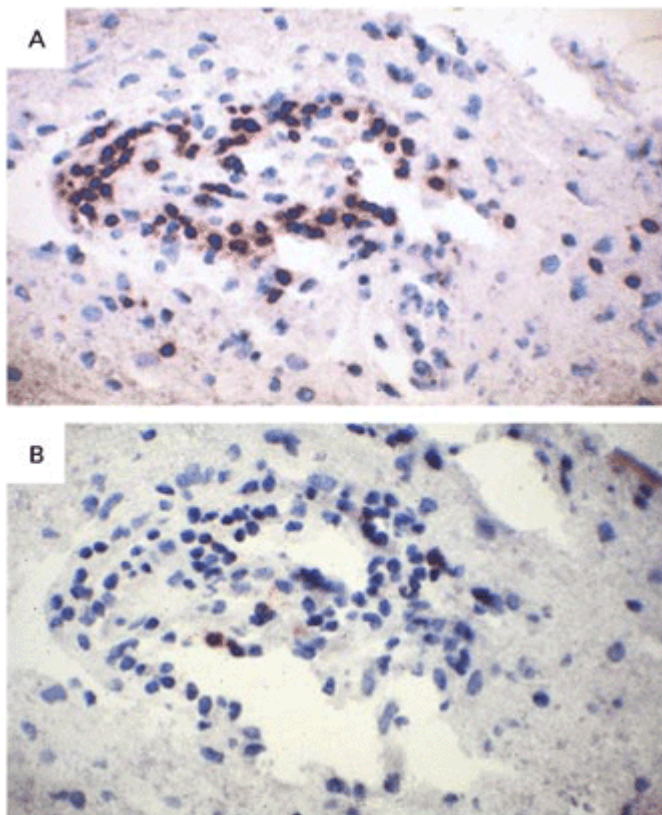


Figure 5.

【本症例の治療とその後】

生検後、methylprednisolone の静注が開始された。1000 mg を 5 日間、500 mg を 3 日間、250 mg を 3 日間の後、taper していった。

退院 4 週間後、発話流暢性は劇的に改善し、錯語はみられず、時折つかえるだけであった。両手でジェスチャーをしながら会話できた。歩行はやや大腿で右下肢の筋力はやや弱かったが、杖を用いて安定した歩行ができた。病的反射は認められなかった。感覚障害は、下肢の振動覚がやや低下している以外に異常はなかった。ロンベルグ試験は陰性だった。

退院 3 ヶ月後、歩行に杖がいらなくなり、四肢に筋力低下は認められなかった。知的能力も、計算能力以外はほとんど元に戻った。数学の教師としては深刻な問題だったので、早めに退職することを考慮していた。

脳画像所見は、リング状造影病変が劇的に改善し、白質病変が少し残っているだけだった。急性の一過性の経過だったので、インターフェロンによる治療は見送られた。

【解剖学的診断】

後ろ向きの、患者の疾患は単相性だったので MS ではなく ADEM の診断となった。