

Case 11-2009: A 47-Year-Old Man with Fever, Headache, Rash, and Vomiting

(New England Journal of Medicine 2009; 360: 1540-8)

【鑑別診断】

・細菌感染

痰から *S. pneumoniae* と *N. meningitidis* が培養されたこと、頭部 CT で粘膜肥厚が見られたことは副鼻腔の細菌感染が髄膜炎に進行した可能性を上げる。髄膜炎菌による菌血症は急速に致死的になるので迅速な診断と治療の開始が必要である。肺炎球菌は比較的良好に見られる気道の病原体であり、血行性もしくは副鼻腔からの直接浸潤により髄膜炎をきたすことがある。これらの病原体に対する抗菌薬投与が適切である。

今回の症例では典型的な細菌感染とは考えにくい特徴がいくつかある。咳があるにも関わらず、理学所見や画像所見は肺炎に一致した変化を示していない。頭部 CT で副鼻腔の肥厚が見られているものの、臨床的に活動性のある副鼻腔炎と診断する十分な証拠はない。CSF の所見は典型的な無菌性髄膜炎の所見を呈している。軽度のリンパ球優位の細胞増加、蛋白増加、糖は正常である。グラム染色では細菌は見られず、抗菌薬投与前に採られた血液と髄液培養は陰性であった。

・非定型細菌、真菌、寄生虫感染

リケッチアは発熱と発疹を伴う緊急性の高い疾患なので、早急に rule out する必要がある。発熱、頭痛、倦怠感、結膜充血、発疹、筋肉痛、関節痛の急激な発症はリケッチア感染と一致する特徴だが、患者は冬に病気になり、最近の旅行歴はないことから、ダニが媒介する疾患は否定的である。

猫を飼っていることから *bartonella* や *toxoplasma* の感染が考えられる。*bartonella* は脳炎を起こすことがあるが、免疫機能が保たれている人では考えにくい。疾患の進み具合を考えると *bartonella* は否定的であるし、*toxoplasma* は陰性であった。

梅毒の第二期、ライム病、レプトスピラ症などのスピロヘータ感染は重要な鑑別疾患である。患者は 18 歳の時に梅毒に感染しており現在の症状は新規感染か再発の可能性はある。髄膜病変は梅毒の第二期の初期ではよく見られ、発熱、咽頭炎、頭痛、食欲低下、リンパ節腫脹、体幹や四肢の班状あるいは丘疹状発疹も見られる。(発疹は手掌、足底にもみられる。) 今回の症例では梅毒の検査は陰性となっている。

・ウイルス感染

末梢血中の白血球増加を伴わない全身症状はウイルス感染を示唆している。多くのウイルスは心筋心膜炎を起こし、これが患者の胸痛の原因であろう。エンテロウイルスは無菌性髄膜炎の原因で最も多く、特に夏に多い。ウェストナイル熱ウイルスは発疹を起こすことがある。夏であればこれらアルボウイルスを考える必要がある。冬によく見られるインフルエンザウイルスが考えられたが、検査では陰性だった。*lymphocyte choriomeningitis virus* は齧歯類が媒介するアレナウイルスで冬にはもっとよく見られるが、齧歯類には暴露していない。

発熱と発疹の原因としては、成人では稀であるが、パルボウイルス B19、麻疹、ムンプス、風疹が挙げられる。パルボウイルスは成人では発熱、発疹、関節炎を起こすが、血清学的評価から除外される。患者の年齢、発疹の特徴、耳下腺炎がないことを考えると麻疹やムンプスは否定的である。

HSV や VZV は無菌性髄膜炎や脳炎、発熱、発疹を起こすが、免疫機能が保たれている場合に全身症状を起こすことは稀である。しかしこれらのウイルスには治療法があるので、鑑別に入れるのは必須である。最初にあった胸痛と体幹の発疹は、特に片側であれば VZV の可能性を高めるが、発疹のその後の広がり方や水疱でないという特徴は典型的ではない。髄液の HSV DNA に対する核酸検査は陰性であり、精神状態や脳機能の変化はなかったことを考えると、アシクロビルをやめても問題ないだろう。

後頸部リンパ節腫脹、発熱、咽頭炎、発疹は単核球症様の疾患に特徴的である。原因としては EBV、CMV、HIV の急性感染が挙げられる。

急性 EBV 感染の患者にアンピシリンを使うと発疹を引き起こす。EBV による単核球症はリンパ球増加や異型リンパ球増加が典型的だが、どちらも今回の症例では見られていない。抗体検査は陰性だったが、抗体の出現時期は様々なので、1 回の検査だけで除外することは出来ない。発症から 8 日経っているので検査を再度施行するか、EBV 特異的な血清学試験を行うことが考えられる。しかし成人の 90%以上が過去に EBV に感染しているので、47 歳の男性の急性 EBV 感染は考えにくい。

同様に CMV の一次感染も否定的である。CMV の一次感染は無症状か軽度の咽頭炎とリンパ節腫脹を起こし、ほぼ例外なく肝炎と関連しているが、今回の症例では見られていない。

患者の症状は急性レトロウイルス感染症候群の殆どの症状と一致する(Table3)。班丘疹状発疹や陰部潰瘍は特異的ではないものの、他の単核球症様疾患との鑑別に役立つ。

Table 3. Commonly Reported Signs, Symptoms, and Laboratory Findings in Patients with Acute HIV-1 Infection.*
Symptoms and signs
Fever†
Pharyngitis†
Lymphadenopathy†
Fatigue
Rash†
Diaphoresis or night sweats†
Headache†
Anorexia†
Nausea or vomiting†
Diarrhea
Myalgia and arthralgia†
Oral or genital ulcers
Nuchal rigidity, photophobia, or both (in patients with aseptic meningitis)†
Laboratory findings
Thrombocytopenia
Leukopenia
Lymphopenia†
Elevated aminotransferase levels

* HIV-1 denotes human immunodeficiency virus type 1.

† This finding appeared in the patient.

・感染症以外の疾患

SLE、スティル病、川崎病、ウェゲナー肉芽腫症、サルコイドーシスなどのリウマチ性疾患は感染症の症状に似る。鼻出血や血尿があり、血小板減少がないことはウェゲナー肉芽腫症やサルコイドーシスを考えたいが、尿沈渣で所見が見られないことから血管炎による糸球体腎炎は否定的である。胸部の画像はサルコイドーシスを示唆しない。SLE は CNS 病変をきたし若い女性に多い。スティル病はこれほど急激な発症はせず、白血球増加、肝炎、脾腫が特徴的である。

まとめると HIV 暴露の既往、急激な発症、様々な症状から急性 HIV 感染が最も疑わしい。急性 HIV 感染は高度のウイルス複製、一時的な CD4+ T 細胞の減少、ウイルス特異的抗体の出現という特徴を持つ。CD4+ T 細胞が一時的に減少している間に日和見感染を起こすことがある。そのためこのような症例では、症状が HIV のみによるものか、他の病原体も関与しているか判断することが重要である。診断を下すためには HIV-1 のウイルス量検査を行う必要があり、HIV-1 抗体検査と共に解釈する。

【臨床診断】急性 HIV 感染

【病理学的検討】患者は単核球症様症候群の原因となる病原体に関して調べられた。EBV 特異的抗体について検査された血清は、ウイルスのキャプシドに対する IgM は陰性、IgG は陽性であった。EBV DNA に対する核酸検査は陰性だった。これらの結果は EBV 既感染である（急性ではない）ことを示している。同様に CMV IgM 抗体は陰性、IgG 抗体は陽性であり、以前に CMV に暴露したことを示唆している。CMV アンチゲネミアは陰性であり、潜伏しているウイルスの再活性化は除外される。

急性 HIV-1 感染では ELISA 陰性または弱陽性、ウェスタンブロット陰性または判定保留、高ウイルス血症となる。患者の ELISA の結果は HIV-1 と HIV-2 抗体どちらに関しても弱陽性となり、ウェスタンブロットはどちらも陰性だった。定量検査で HIV-1 の RNA は 4570 万コピー/ml だった。以上から急性 HIV-1 感染と診断される。診断時患者の CD4+ T 細胞数は $432/\text{mm}^3$ だった。髄液は HIV 検査されていないが、髄膜炎は急性 HIV-1 感染に続発したものとしてほぼ間違いないだろう。

【その後の経過】髄液培養と HSV PCR が陰性だったため、抗菌薬は中止された。患者の状態は徐々に改善し、患者は入院 5 日後に退院した。入院 3 日目に HIV RNA は陽性との結果が出たが、急性 HIV 感染の診断は、退院 2 日後に HIV-1 ウェスタンブロットの結果が陰性とするまでは確定出来なかった。退院 5 日後になっても患者は日常生活に支障をきたすほどの頭痛が続いていた。症状を和らげるために抗レトロウイルス療法が開始された。efavirenz, tenofovir, emtricitabine が開始され、一週間以内に症状は改善した。副作用は認めず、約 6 ヶ月後には患者のウイルス量は HIV-1 RNA 50 コピー/ml 以下になっていた。直近の CD4+ T 細胞数は $819/\text{mm}^3$ であった。

【解剖学的診断】急性 HIV 感染