

■特徴的なプロブレムに注目して鑑別診断を絞っていきましょう■

A 神経障害(髄膜所見・意識障害・筋力低下・呼吸不全)

髄液所見からウイルス性髄膜炎が疑わしく、これは意識状態の変動という臨床所見とも矛盾しない。ただし、髄膜炎の徴候が見られる前から意識障害があったことを考えると、脳炎が先行していた可能性が考えられる。

全身性の筋力低下が見られるため髄膜脳炎だけでは説明しづらく、下位の病変も併存するものと思われ、呼吸筋麻痺によって呼吸不全が悪化したと考えればうまく説明がつく。下位病変の鑑別をあげると…

- ①**横断性脊髄炎(頸髄レベル)** 感覚異常や膀胱直腸障害を欠く点で典型的でない。
- ②**神経叢障害** 左右非対称性で、感覚と運動の混合性障害であり、仙腸神経叢を侵すことが多いので合わない。
- ③**脱髄性疾患** 運動性障害のみという点で合致するが、髄液の炎症所見が強すぎる。
- ④**脊髄前角または前根のびまん性炎症** よく合致する。

B CLL の合併症

- ①**自己免疫疾患** 自己免疫性の貧血・血小板減少はよく知られているが、免疫グロブリンは高値を示すため、この症例とは合致しない。また、画像上、脱髄の所見もないため否定的である。
- ②**Richter 症候群**(びまん性大細胞性リンパ腫への転化) リンパ節腫脹、胸水などは合致するが、末梢血の血球像に変化が見られないため、否定的である。
- ③**CLL 自体の再燃** CLL では末梢白血球数が著増した場合でも腫瘍塞栓による臓器不全はまれである。CLL の脳への転移と考えると、髄液中のリンパ球が T 細胞優位であったことと合致しない。
- ④**抗がん剤の副作用** 抗がん剤治療中でないため除外する。
- ⑤**感染症** 肺炎が一般的であり、時に致死性である。

C 原因微生物

A、B より感染性の髄膜脊髄炎・脳脊髄炎が最も疑わしい。肺炎の合併も考えられる。CLL のため液性免疫不全状態であり、抗体検査が偽陰性になる可能性が高いことを念頭において検査所見を読まなくてはならない。

- ①**肺炎球菌** 免疫グロブリンが低下していることから重症感染症の原因として重要だが、髄液所見・培養・抗生剤投与歴などから考えにくい。
- ②**JC ウイルス** 進行性多発性白質脳症の原因ウイルスであるが、本症例のような急性経過はとらず、髄液の炎症反応とも齟齬が生じる。
- ③**ポリオウイルス** 急性に弛緩性の麻痺を示す点で合致するが、流行地への旅行歴がないことや発熱中に麻痺が出現していることなどが合致しない。
- ④**ヘルペスウイルス科** 脳炎を起こす頻度が高く(単純ヘルペスは横断性脊髄炎や Guillain-Barré も起こす)、末期の CLL でよく見られる点で鑑別に上がる。アシクロビルにも反応がなく、本症例のような経過をとることは考えにくい。
- ⑤**エンテロウイルス科** 9月の発症ということでエンテロウイルスも考慮に入れたい。無菌性髄膜炎を起こすことでよく知られるが、時により重篤な神経疾患を起こすことがあり、脳炎・弛緩性麻痺も矛盾しない。髄液の PCR(感度 98%)で陰性だったが、可能性は捨てきれないため、本症例では免疫グロブリン静注療法を行なった。
- ⑥**節足動物媒介感染症** マサチューセッツで考えられる節足動物媒介感染症としては、セントルイスウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス、ポワッサンウイルス、ウエストナイルウイルスが考えられる。このうち弛緩性の麻痺を起こると報告があるのはウエストナイルウイルスだけである。ウエストナイルウイルスの中枢神経感染では 20-60%の患者に下位ニューロン障害が起きるとされている。MRI の視床病変ともよく合致する。IgM 抗体検査の感度は PCR より高い。本症例では IgM 陰性であったが、免疫グロブリン低下による偽陰性であった可能性を検討したいところ。

D 臨床診断

エンテロウイルスまたはウエストナイルウイルスによるウイルス性髄膜脳炎
ddx) CLL の中枢神経浸潤、Richter 症候群

【入院後経過③】 第 7 日の時点でも昏睡状態が持続しており、免疫グロブリンの静注が行なわれた。

家族との面談の結果、第 12 日に人工呼吸器を中止し、患者は逝去した。

E 病理診断

ウエストナイルウイルスによる脳脊髄炎

CLL とそれに起因するリンパ節、骨髄、脾臓、肺、腎、肝、心臓、前立腺、舌下神経管の病変

Table 3. Microbiologic Test Results.*		
Test	Source	Result (Hospital Day)
Adenovirus antigen	Nasal swab	Negative (day 2)
Influenza A and B antigen	Nasal swab	Negative (day 2)
Parainfluenza virus 1, 2, and 3 antigens	Nasal swab	Negative (day 2)
RSV antigen	Nasal swab	Negative (day 2)
CMV antigen	Blood	Negative (day 2)
Lyme antibody	Blood	Negative (day 2)
Heterophile antibody	Blood	Negative (day 2)
Encephalitis antibody panel (West Nile virus IgG and IgM, eastern equine encephalitis IgG and IgM, LAC, SLE, POW/TBE IgM)	Blood	Negative (day 2)
Cryptococcal antigen	Blood	Negative (day 3)
EBV antibody panel (IgG, IgM, EBV antigen, EBV nuclear antigen)	Blood	Negative (day 3)
Fungal antibodies	Blood	
Histoplasmosis		Negative
Blastomycosis		Negative
Coccidioidomycosis		Negative
Varicella antibody (IgG)	Blood	Negative (day 6)
Legionella culture	Sputum	Negative
Acid-fast smear	Sputum	Negative
Mycobacterial culture	Sputum	Negative
Fungal wet preparation	Sputum	Negative
Fungal culture	Sputum	Negative
Adenovirus antigen	Sputum	Negative
Influenza A and B antigen	Sputum	Negative
Parainfluenza virus 1, 2, or 3 antigen	Sputum	Negative
RSV antigen	Sputum	Negative
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> PCR	Sputum	Negative

* RSV denotes respiratory syncytial virus, CMV cytomegalovirus, LAC La Crosse encephalitis virus, SLE St. Louis encephalitis virus, POW Powassan encephalitis virus, TBE tick-borne encephalitis, EBV Epstein-Barr virus, and PCR polymerase chain reaction.

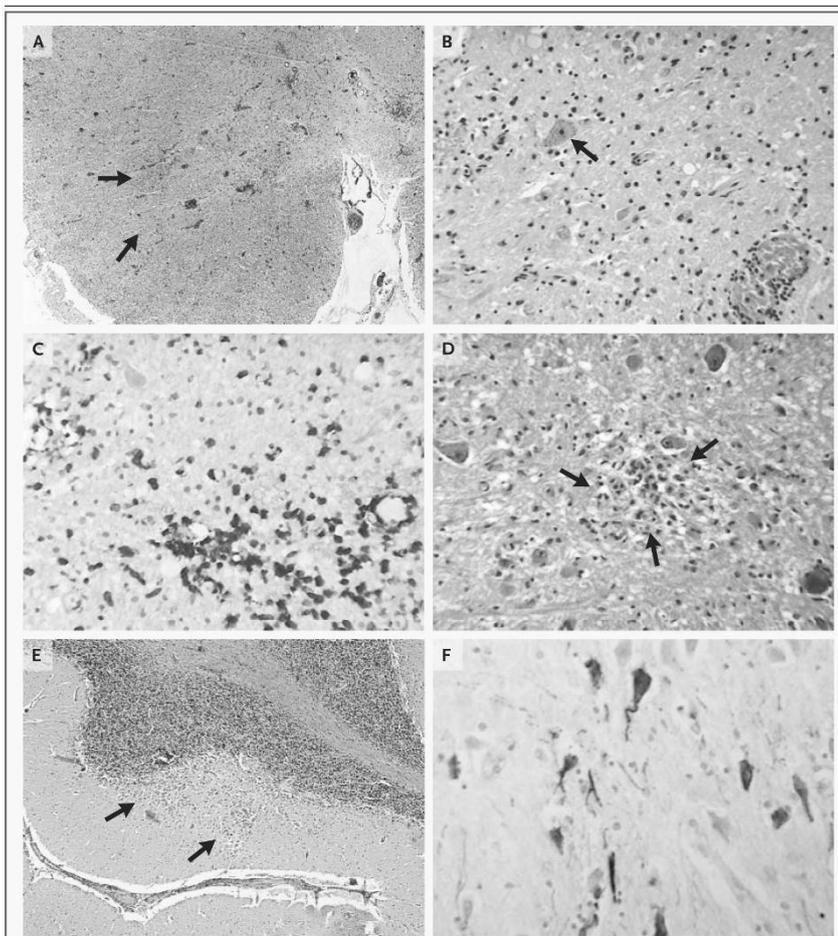


Figure 2. Microscopical Examination of the Brain and Spinal Cord at Autopsy.

A cross-section of the cervical spinal cord (Panel A) shows a marked inflammatory infiltrate that is most severe in the anterior horn (delineated by arrows). At higher magnification (Panel B), there is marked destruction of anterior-horn neurons with perivascular lymphocytic cuffing seen at lower right of the panel. (The arrow indicates a remaining neuron.) The infiltrating cells in Panel C are CD3+ T cells (immunoperoxidase stain for CD3). A section of 12th nerve nucleus (Panel D) shows a microglial nodule (arrows) composed of macrophages and degenerating neurons being phagocytized (neuronophagia). A section of cerebellum (Panel E) shows focal infiltration by inflammatory cells (arrows) (Panels A, B, D, and E, hematoxylin and eosin stain). With the presence of antibody to the West Nile virus antigen, there is staining of neurons in the hippocampus (Panel F). The brown-colored reaction product fills the entire cytoplasm and dendrites of the positive neurons. (Immunoperoxidase stain for West Nile virus, Panel F, performed by Juan Bilbao, M.D., University of Toronto, Toronto.)

【ウエストナイルウイルス】

1999 年米国北東部で感染が広まり、60 例以上の髄膜炎または脳炎が報告されたことで話題になったウイルス。アカイエカなどの蚊が媒介する。米国では年間 1000~3000 例(うち死亡は 100~300 例)が報告されており、感染者のおよそ 1%が中枢神経症候を呈すると推定されている。残りの 99%は不顕性感染に終わるかウエストナイル熱(発熱・筋痛)である。まれな所見としては脈絡網膜炎・(急性灰白髄炎に類似する)器質性弛緩性麻痺などがある。免疫不全患者では重症化する可能性が高く、危険である。臓器移植・輸血でウイルス感染する可能性があるため、核酸増幅検査が必要となる。

■ 本症例を振り返って ■

CLL→免疫グロブリンの低下→抗体検査偽陰性という思考プロセスや、糖尿病を持つ高齢者であり疼痛の訴えを欠いていても除外できない疾患があることなど、単なるアルゴリズム的診断学に陥ることの危険を教えてくれる症例だと思います。後半の神経学的な議論や原因ウイルスの同定は難しく自分自身未消化の部分が多いのですが、たくさんの問題をウイルス性感染症と CLL の増悪の 2 病態に帰着させていく過程はパズルのようで面白く感じました。楽しんでいただけでしょうか。