

Case 11-2010: A 69-Year-Old Woman with Lethargy, Confusion, and Abnormalities on
Brain Imaging

(New England Journal of Medicine 2010;362:1431-7)

【鑑別診断】

計算力障害、保続、three-step instruction 不可能、感覚・運動障害といった単症状がないことから亜急性の錯乱状態といえる。錯乱状態の患者ではよく見られる羽ばたき振戦や多焦点性ミオクローヌスがなく、歩行障害と著明な無気力症がみられておりこれらは錯乱状態の症状としてはまれである。

MRI 画像を見る前に以下に錯乱状態を呈する鑑別診断を挙げていく。

■ ウェルニッケ失語症

流暢だが意味のない言葉を話し、錯語、造語症、口頭・文面での指示の理解の障害などを伴う。今回の患者の話は正常で言葉数が減っているのが除外できる。

■ ウェルニッケ脳症

錯乱状態となることが特徴であるが、今回の患者には眼振や眼筋麻痺はみられていない。

■ 複雑部分てんかん重積発作

痙攣がない場合は錯乱状態と混同される。精神状態変化・無気力症が長く続いているので複雑部分てんかん重積発作は考えにくい。

■ 中毒性・代謝性脳症

○ 尿路感染症

適切な抗菌薬治療にもかかわらず臨床症状は悪化しており可能性は低い。

○ ステロイドの副作用

この患者は少量のステロイドを副作用なしで長期間にわたり服用しており考えにくい。

■ うつ病

うつ病に関連した精神運動遅滞は前頭葉病変による無気力症と区別が付きにくい、重度の錯乱状態と新しく出現した歩行障害はうつ病だけでは説明できない。

■ SLE 脳症

SLE の亜急性脳症の患者では錯乱状態はよく見られ、今回の患者では考慮しなければならない。他の SLE 脳症の症状として、偏執性妄想、気分の変動、痙攣、頭痛などがあるがこれらはこの患者では見られない。活動性のある SLE ではないこと、SLE 脳症に特徴的な症状がないことからこの診断は否定的である。

■ 亜急性錯乱性脳症 (Hashimoto's encephalopathy)

抗サイログロブリン抗体や抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体高値と関連があると言われてい
る。このような患者の殆どは正常の甲状腺機能であり副腎皮質ステロイドが効く。今回の
患者では頭部 MRI の結果が正常か非特異的な場合に鑑別に入れるべきである。この疾患は
派手な脳白質病変が見られた場合は考えにくい。

■頭蓋内病変

この患者の長く続く無気力症、保続、言語の流暢性の低下、歩行障害は前頭葉の病変を示唆する。今回の患者はループス様症候群を罹患しているため、特に脳血管疾患、感染症を考えなければならない。

○脳血管疾患

抗リン脂質抗体症候群は静脈血栓症を引き起こし、上矢状静脈洞を塞ぎ、両側の前頭葉梗塞を起こすことがある。多発の動脈由来の小梗塞（単体では症状を呈さないが、累積的に脳症に至ることがある）も考えられる。

血小板減少による前頭葉上の硬膜下血腫の再発も錯乱状態の原因として鑑別に挙がる。

○頭蓋内感染症

この患者では長期間の自己免疫疾患罹患歴と免疫抑制治療歴があるため、日和見感染症を考えるべきである。

HSV 脳炎は2ヶ月治療しないままでは、この患者の状態よりも重度の神経学的障害を引き起こすはずである。

HHV-6 による感染は HSV 脳炎に臨床像が似ることがあるが、HHV-6 感染は主に骨髄移植後の患者に起こる。

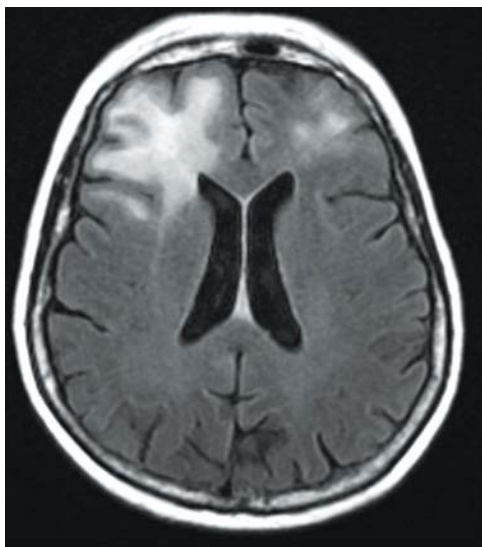
HIV 感染者は前頭葉優位の亜急性の認知症を呈することがある。この患者は輸血を行っており HIV 感染のリスクがあるが、輸血を行ったのは2年前にはすでに HIV のスクリーニングが行われており感染の可能性は極めて低い。

CMV 脳炎、細菌、結核、ノカルジア、寄生虫感染（特にトキソプラズマ症）も鑑別に入れる必要がある。稀ではあるが、アメーバによる脳炎が免疫抑制剤で治療されている SLE 患者に見られることがある。

クロイツフェルトヤコブ病に特徴的な多焦点性ミオクローヌスは見られないこともあるので、この患者の臨床像はクロイツフェルトヤコブ病によるものとしても矛盾はない。

進行性多巣性白質脳症（PML: progressive multifocal leukoencephalopathy）はこのような慢性的な免疫抑制患者では特に考えなければならない。数週間にわたって徐々に悪化していく前頭葉障害はこの診断に一致する。SLE などの自己免疫疾患に対する免疫抑制治療を行った患者に PML が見つかったという報告がある。PML はまたリツキシマブ使用者に見られたという報告もある。この患者には難治性の ITP に対するリツキシマブ使用歴がある。

画像を見てみると…



T2 で高信号の広範囲の融合性の病変が右前頭葉白質に見られ、また左前頭葉にも高信号領域が見られる。占拠性病変は見られず、やや造影効果は乏しい。

MRI 所見から脳梗塞、転移性腫瘍、ほとんどの脳感染症、SLE 脳症は除外できる。プリオン病とも所見が合わない（プリオン病では DWI で皮質や大脳基底核に高信号が見られるのが特徴）。

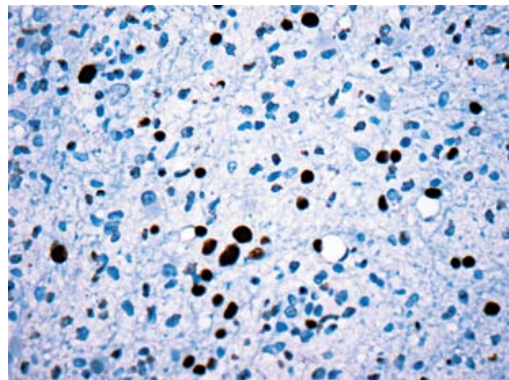
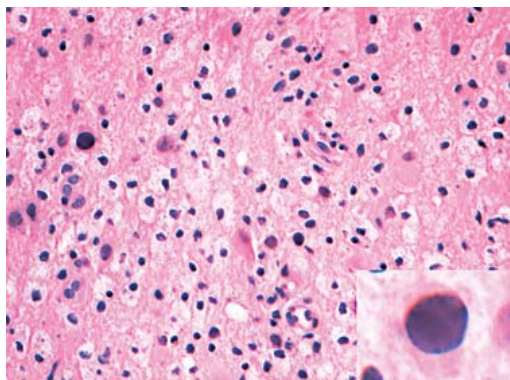
皮質下の白質に局限した病変、僅かな造影効果、広範な病変のわりに占拠性病変がないこと、患者の臨床症状から PML が最も考えられる。

MRI 画像と臨床症状では、悪性神経膠腫や原発性リンパ腫を否定することは出来ない。これらは占拠性病変なしにびまん性に白質浸潤を来すことがあるので除外する必要がある。

【臨床診断】 進行性多巣性白質脳症（PML）（中枢神経原発リンパ腫を除外する必要あり）

【病理診断】

（左が HE 染色で、右が polyomavirus に対する免疫染色）



脳生検を行ったところ、マクロファージ、反応性のアストロサイト、スリガラス様で好塩基性に腫大した核をもつオリゴデンドロサイトを認めた。免疫組織染色を施行し JC ウイルスに感染した細胞を認め、PML と診断された。

【入院後経過】

うつ病に対して服用していたミルタザピン（*in vitro* でウイルスのオリゴデンドロサイトへの侵入を防ぐ効果が示されている）をそのまま続け、新たにメフロキン（抗マラリア薬で

あり、BBB を通過し抗 JC ウイルス効果があることが *in vitro* で示されている) の投与を開始したが、経口摂取の低下、重度の無気力症、発語の減少、進行性の不安定性を認め、患者の状態は悪化していった。最終的にホームホスピスプログラムに参加し、PML と診断された 2 ヶ月後に亡くなった

【PML についての review】

PML は JC ウイルスの再活性化により発症する (ちなみにこの JC は最初に分離された患者のイニシャルから命名された)。稀な疾患であり 10 万人あたり 4.4 例という報告があるが、HIV の流行と共に増加している。HIV 感染者で比較的良好に見られるが、免疫抑制剤を使用されている患者でも見られることがある。主にオリゴデンドロサイトに感染し、それによる脳内の脱髄部位に応じた神経症状を呈するので、筋力低下、感覚消失、半側視野欠損、認知機能障害、失語症、歩行障害など症状は多彩である。ただし、視神経や脊髄を侵すことは稀である。MRI では、T2 で high、T1 で low な血管領域に無関係な白質病変を呈する。浮腫、占拠性病変、造影効果は見られない。脳生検または脳脊髄液内の JC ウイルス DNA を PCR で検出することで診断する。特異的な治療はないので患者の JC ウイルスに対する免疫反応を回復させることが治療の目的となる。HIV 患者では HAART の導入、HIV 患者でない場合は免疫抑制剤の中止または減量を行う。臓器移植後の患者などで免疫抑制剤が必須の場合は、樹状細胞ワクチンで細胞性免疫を増強させるという方法もある。予後は HIV 患者においては HAART 導入によって大きく変わった。導入前は診断されて 1 年後の生存率は 10%であったが、導入後は 50%となっている。また、平均生存期間は、HAART 導入前は 0.4 年 (95% CI 0.0-0.7) であったのが、導入後は 1.8 年 (95% CI 0.9-2.6) と延びている。

参考文献

UpToDate: Progressive multifocal leukoencephalopathy: Prognosis and treatment

Chen S Tan, Igor J Koralnik. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 425-37

【後記】

大分長くなってしまいました。すみません。精神症状がメインの問題であったため、症状と病変部位を結びつけることが難しかったと思います。精神症状は身体症状と違いその病態生理を考えることは難しいですが、ある程度症状と病変の解剖学的部位との関連を覚えておく必要を感じました (今回は無気力症+歩行障害→前頭葉障害ということでした)。また本症例のように免疫抑制や自己免疫疾患といった患者背景によって大きく鑑別疾患が変わってくるので、そのあたりも考慮に入れた鑑別診断を挙げるのが重要だと思います。