

Case 17-2009: A 30-Year-Old Man with Progressive Neurologic Deficits

(Greer DM, Friday RP, Romero J, & Auluck PK. *N Engl J Med* (2009); **360**: 2341-51)

【患者】 30 歳男性 【主訴】 進行性の神経学的異常

【現病歴】

4 年前 (26 歳時) に発熱、倦怠感、有痛性の口腔内および陰部の潰瘍、関節痛、脛に結節性紅斑が発現した。Colchicine, mycophenolate mofetil, prednisone を含む免疫抑制剤で治療を受けたが、口腔内潰瘍は遷延し、眼症状を伴わない目の充血がその後 2 度起きた。2 年前 (上記症状出現の約 2 年後) の病変部皮膚生検において、表在部および深部のリンパ球浸潤、神経周囲炎、ムチンの沈着、リンパ球性血管炎が観られた。抗核抗体、HBV・HCV 感染は陰性だった。1 年半前に methotrexate (12.5 mg/week→25 mg/week に 3~4 カ月かけて増量) を開始したところ、皮膚病変ならびに関節炎の改善を認めたため、prednisone 減量とした。しかし、約 1 年前から間欠的な頭痛が出現した。併せて、次第に言葉の想起や書字が困難になってきたが、認知機能低下・記憶障害・人格変化・運動感覚障害のいずれも認められなかった。10 ヶ月前に脳 MRI を施行したところ、Gd 造影による脳梁膝・吻のシグナル増強、T2 強調像で左前頭葉、側頭葉、頭頂葉の皮質・白質に信号異常が認められ、当院神経内科に入院①となった。

入院①時、時々回りくどい表現を用いたり、意味性錯語が認められたりしたが、言語は流暢であった。また、右鼻唇溝の平坦化がみられ、反射は全体的に 2/4 であり、Babinski 反射陰性であった。その他身体所見は正常であった。白血球は $13,600/\text{mm}^3$ (好中球 96%、リンパ球 3%、単球 1%) であり、その他ルーチンの血液検査、凝固系、肝・腎機能、CRP、電解質、毒物検査の結果は正常だった。腰椎穿刺の結果は Table1 の通りで、脳脊髄液にオリゴクローナルバンドや悪性細胞は認められず、フローサイトメトリーでも異常な細胞は見られなかった。脳脊髄液ならびに血液の培養、そして病原体検査 (CMV, EBV, JC virus, HSV type 1 & 2, クリプトコッカス抗原, Lyme 病抗体, 梅毒を含む) は全て陰性だった。静脈造影頭部 CT において静脈閉塞は認めなかった。Infliximab (5 mg/kg/4 weeks×3, /6 weeks thereafter) を開始したところ、1 ヶ月以内に言語障害は消失し、脳脊髄液の異常と MRI T2 強調像での信号異常は改善した。しかし、infliximab 第 4 回投与 4 週間後 (今回の入院 5.5 ヶ月前)、全身性強直間代発作が起り、それに引き続き癲癇重積状態となり、40°C の発熱を認めたため、再入院②となった。

抗癲癇薬と広域スペクトラムの抗菌薬を投与され、癲癇発作は収まった。脳の造影 CT、造影 MRI で、T2 強調により異常な高信号を呈する、灰白質ならびに白質をともに含むような新たな病変を、左右側頭葉および左前頭葉に認めた。EEG の広範に徐波化を認めたが、棘波・鋭波は認めなかった。HIV 感染、抗核抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 Ro/La/Sm/U1-RNP 抗体はどれも陰性であった。脳脊髄液の所見は Table1 の通りであった。全ての培養が陰性であったため、抗菌薬は中止された。脳脊髄液検査で VZV, HHV-6, エンテロウイルスは陰性 (PCR) であった。Infliximab を投与し、valproic acid および phenytoin を処方の上、軽度の失語が残存したまま、入院②第 7 日目に退院となった。

退院後、infliximab と methotrexate を中止し、PEG-interferon α を開始した。皮疹が出現したため、valproic acid と phenytoin を中止し、oxcarbazepine に変更とした。3 ヶ月前に、癲癇発作と発熱が再発し、右半身麻痺が生じた。言語、感情、認知機能、行動、コミュニケーション能力が衰え、仕事を続けられなくなった。3 週間前の MRI では、新たな右内包の白質の変化、多焦点性の左半球の白質の変化の増加、左前頭葉及び側頭葉の脳軟化、脳容量の広汎な減少がみられた。EEG では左半球の徐波化が認められたが、癲癇様の活動はみられなかった。今回の入院 4 日前に当院神経内科で行われた身体検査では、自発発話とコミュニケーションはほとんど認められず、理解力低下、全身性の運動低下、右の片麻痺歩行、両側 Barré 徴候陽性、両側把握反射陽性であった。腰椎穿刺が再び行われ (結果は Table 1 の通り)、初圧は 23 mmH₂O であり、病原体検査では陰性であった。

入院当日、患者は家で転倒し、起き上がることができなかった。救急隊到着時、意識はあったが、そのまま入院③ (別の病院) となった。その晩遅く、患者は無呼吸で覚醒不可能な状態で発見された (このとき、明らかな痙攣発作は認められなかった)。心肺蘇生が開始され、気管挿管された。心電図上では QRS 波が認められた。当院に転院④となった。

【既往歴】 記載なし

【入院時薬物】 oxcarbazepine, prednisone, trimethoprim-sulfamethoxazole, alendronate, interferon- α

【薬歴・アレルギー歴】記載なし

【生活歴】韓国系アメリカ人、事務職、既婚、子供なし。喫煙、飲酒、非合法薬：なし

【家族歴】母：高血圧 神経内科的疾患・リウマチ性疾患の家族歴なし

【現症】

<Vital>正常（人工呼吸器装着）

<意識>痛み刺激に対して開眼

<神経> EOM：右方向及び多少の左方向への追視、眼球頭反射（+）

四肢：自発運動（-）、脚への刺激に対してミオクローヌス（+）

反射：反射亢進、Babinski（-）

【入院時検査所見】

<脳・頸椎 Gd 造影 MRI>T2 強調・FLAIR での信号異常の進行、左側頭葉の新たな斑状の増強、脊髄の広汎な増強

<経胸心エコー>弁疣贅（-）、心内血栓（-）

<胸部 CT>右肺上葉後部の斑状の浸潤影、右肺下葉の浸潤影

Figure 1. Magnetic Resonance Imaging of the Brain.

An axial fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) image from an MRI of the brain performed 10 months before this admission (Panel A) reveals increased signal intensity of the genu of the corpus callosum and left forceps minor. After the administration of gadolinium, an axial T₂-weighted image (Panel B) reveals nodular enhancement of the genu and right cingulate gyrus. An axial FLAIR image of the brain at the time of the patient's second admission, 5.5 months before this admission (Panel C), reveals new areas of high signal intensity in the left anterior temporal lobe and bilateral hippocampus. After the administration of gadolinium, an axial T₁-weighted image (Panel D) reveals confluent enhancement of the left frontal lobe, corpus callosum, caudate, temporal lobe, and the white matter in the right frontal lobe. An axial FLAIR image from an MRI 3 years after the onset of neurologic symptoms (Panel E) reveals extensive signal abnormality involving both cerebral hemispheres, edema of the left cerebral hemisphere, and encephalomalacia of the left cerebral hemisphere. An axial T₁-weighted image after the administration of gadolinium (Panel F) shows extensive bihemispheric involvement.

Table 1. Results of Cerebrospinal Fluid Analysis.

Variable	Reference Range, Adults*	First Admission (10 Mo Earlier)	6 Mo before Admission	Second Admission (5.5 Mo Earlier)	2 Days before Admission
Color	Colorless	Colorless	Colorless	Colorless	Tube 1, pink; tube 4, colorless
Turbidity	Clear	Slight	Clear	Clear	Tube 1, slight; tube 4, clear
Xanthochromia	None	None	None	None	None
Red-cell count (per mm ³)					
Tube 1	0	333	1	251	9028
Tube 4	0	138	0	121	1
White-cell count (per mm ³)					
Tube 1	0	350	7	131	56
Tube 4	0	390	2	80	6
Differential count (%)					
Neutrophils	0	79	51	68	83
Lymphocytes	0	11	34	10	11
Monocytes	0	10	15	22	6
Glucose (mg/dl)†	50–75	56	49	80	35
Protein (mg/dl)	5–55	54	27	58	42
IgG (mg/dl)	0.0–8.0	4.4			
Albumin (mg/dl)	11.0–50.9	33.2			

ここである診断的手技が施行された。

Checklist:

Q1: Problem List を作成してください。

#Q2: 結節性紅斑の鑑別を挙げてください。

#Q3: 腰椎穿刺を行い、脳脊髄液を調べることで有用な疾患を挙げ、それぞれの疾患においてみられる典型的な所見について説明してください。

