

診断のプロセス

→まず主訴から考えよう！

主訴…意識レベル低下・黄疸

意識レベル低下

Somnolence, slow speech, difficulty putting words together, conversational repetition, slurred speech

→ 脳の広範な障害

瞳孔不同→Focal Sign(具体的には頭蓋内病変の可能性が高まる)

黄疸

疲労感・黄疸・意識レベル低下・腹水・その他各種検査値異常（血小板・凝固系・Alb・AST・Cho など）からは肝臓に病変があることが示唆される。Focus が肝臓で意識障害をきたす鑑別診断としては肝性脳症、ウェルニッケ脳症、アルコール離脱、感染などが考えられる。

→だが、CT・MRI で判明した頭蓋内病変により議論が一変する。腫瘍による mass effect でも意識レベル低下は起こりうるからだ。実際に画像では病変は動眼神経が走行していると考えられる部分まで浸潤していた。次にこの病変が何であるかの鑑別に移ることになる。

【頭蓋内病変の鑑別診断】

Inflammatory, Vascular→画像所見（ring enhancement と広範な浮腫を伴う）から rule out 可能

Neoplastic

→可能性があるのは転移性脳腫瘍・原発性の神経膠細胞腫瘍・脳原発の悪性リンパ腫

転移性脳腫瘍…多巣性病変のことが多く、また悪性腫瘍の所見（体重減少など）に乏しい

神経膠腫…不均一に増強されることが多い

原発性悪性リンパ腫…画像上の特徴は一致、また EBV の既感染も認める。

⇒腫瘍の中では悪性リンパ腫が最も可能性が高いが、診断のためには脳脊髄液の採取が必要であること（頭蓋内圧亢進の可能性が高く実施は難しい）、また急速に意識レベルが低下している点が腫瘍の経過とは一致しない。

※原発性悪性リンパ腫

本来脳にはリンパ組織はないとされるが、脳原発のリンパ腫が起こりうる。多くはびまん性 B 大細胞リンパ腫であり、HIV 感染や免疫抑制剤投与中の患者に合併することが多い。

60~69 歳に多く、男性にやや多い。全脳腫瘍の 2.4% 程度。

約 30% が多発例、大脳半球に最も多く、深部（大脳基底核・脳梁）に好発する。

HIV 感染に伴うものでは EBV-DNA が髄液中に検出されるのが特徴的である。

CT・MRI では均一に強く増強され、広範な浮腫を伴う。

治療法は放射線・化学療法。放射線への感受性は高く、化学療法ではステロイドやメトトレキサートを用いる。

Infectious

脳膿瘍は画像のような所見を呈するが、原因微生物の鑑別診断を加えなければならない。

細菌性

副鼻腔、中耳、虫歯などの感染巣からの直接侵入が約 50%であり、その次に多いのが菌血症からの感染（約 25%）。本症例では先行感染などのリスクファクターを認めないが、肝不全患者では独立して起こることもあるため否定はできない。

真菌

アスペルギルス…免疫抑制が軽～中度の場合本症例のような増強効果を伴う膿瘍となる。血清ガラクトマンナン・1,3-β-D-グルカンが診断に有用。

クリプトコッカス…免疫抑制患者の中枢神経病変の原因菌では最多で、特に髄膜炎を引き起こす。血清クリプトコッカス抗原は現在の感染を確かめるのに役立つが、脳病変の起因菌であるかどうかはこの試験ではわからない。

Tb

先進国における脳病変の起炎菌としては一般的ではないが、ありうる。本症例では亜急性の疲労感・咳・喀血を認めており両側肺門リンパ節腫脹や肺に小結節や胸水があることも可能性を上げる。ツベルクリン検査は陰性だが感度は低く、否定はできない。

寄生虫

神経囊虫症 (neurocysticercosis) …東ヨーロッパの一部で流行しており、周囲が増強される単発性の病変を引き起こすが、通常病変が本症例のものより小さく、浮腫も軽度である。

トキソプラズマ…原虫で、HIV 感染者における脳病変の原因菌では最多である。画像では普通多発性だが、単発性の報告も 30%ほど認められる。血清トキソプラズマ IgG 検査の感度が高く有用。治療の反応性が高いことから抗生剤による診断的治療が行われる。

※神経囊虫症 (neurocysticercosis)

有鉤条虫の幼虫である有鉤囊尾虫 (Cysticercus cellulosae) が CNS に達して引き起こされる。感染ルートは主に豚肉 (生)、虫卵に汚染された水や野菜である。

Q 鑑別診断の中で最も可能性が高いものは？

Q 病原体は？

⇒以上の議論から、ほとんどの病原体は否定できない！

しかし、ある病原体の存在で鑑別診断は大きく変わりうる！

Q その病原体とは？ そして「ある診断的演技」とは!?

【診断的技法】

脳組織生検⇒病原体を病理診断で確かめる！

【病理診断】

トキソプラズマによる脳膿瘍(FigureA,B)
アルコールによる肝硬変(FigureC,D,E,F)
球形～楕円形の微生物を認める。微生物はトキソプラズマ抗体に強く反応する (Figure3A,3B)
肝細胞の配列が乱れ、炎症細胞浸潤や脂肪滴を持つ細胞を認める(Figure3C)
肝細胞周辺の著名な繊維化、中心静脈域の繊維化を認める(Figure3D,E)
脂肪滴を持った細胞、マロリー小体を認める(Figure3E)。

【本症例のマネージメント】

HIV 感染の有無を調べる検査を行った。まず ELISA 法により抗体の検出を行うと、陽性であった。続いて2度目の ELISA 法でも陽性であり、Westan-Blot による抗体の検出を行ったところこれも陽性であり、HIV 感染の確定診断となった。また、CD-4(+)の T 細胞数は 78/mm³ であり、重篤な免疫不全状態とされる 200/mm³ をはるかに下回り、また HIV-RNA 量も

100,000copies/ml と非常に多く、AIDS の診断となった。新規に診断された HIV へのワークアップとして B 型肝炎、C 型肝炎、梅毒、クリプトコッカス感染の有無を調べる検査が行われたが、いずれも陰性だった。アンチレトロウイルス療法のために遺伝子タイピングが行われた。

血清中のトキソプラズマ抗体は IgM(-),IgG(+)であり、現在の感染が示唆された。脳膿瘍はトキソプラズマによるものと考え First line の pyrimethamine+sulfadiazine+葉酸(骨髄抑制予防)で治療が開始されたが、元々患者は腎機能が悪く (Cre:2.0mg/dl)、sulfadiazine による腎毒性のためか、腎機能の悪化を認めたため治療開始後3日目に second line のク clindamycin+pyrimethamine による治療に変更された。Sulfadiazine を投与しないため、*Pneumocystis jiroveci* 肺炎の感染予防のために Atovaquone が追加された。

治療開始後9日目一度退院となり、治療は継続された。

退院後4日目、世話をしていた妻が、黄疸が増悪していることに気づき、最初の病院に再入院となった。

T.bil:35.0mg/dl, Cre:4.7mg/dl, PT:15.9 秒と肝機能・腎機能の悪化を認め、また意識レベルもさらに低下していた。翌日もさらに腎機能は悪化 (Cre:8.5mg/dl) しており、肝腎症候群に陥っていると考えた。治療への反応性の悪さ、予後を考え Best Supportive Care の方針とするが、入院3日目に患者は死亡した。

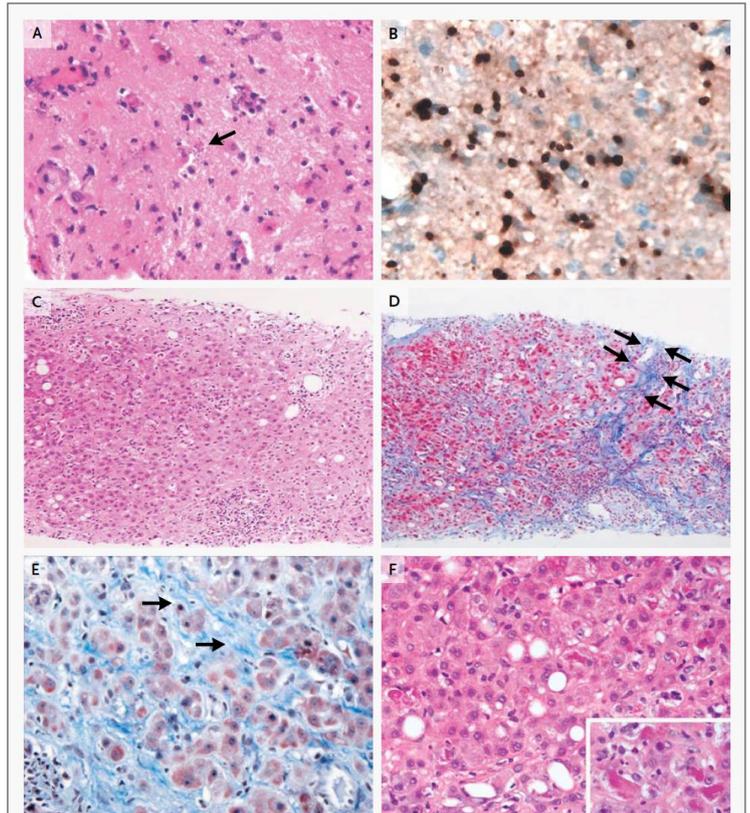


Figure 3. Brain-Biopsy and Liver-Biopsy Specimens.

A section of the brain-biopsy specimen stained with hematoxylin and eosin (Panel A) shows inflammation, reactive gliosis, and scattered oval organisms (arrow). Immunohistochemical staining for toxoplasma (Panel B) stained positive (brown) for many organisms. The liver-biopsy specimen shows hepatic parenchyma with disarray of hepatic cords, several hepatocytes with macrovesicular fat, and scattered inflammatory cells (Panel C, hematoxylin and eosin). In Panel D, at the same magnification, Masson's trichrome staining reveals prominent pericellular fibrosis throughout the hepatic lobules, with accentuation in the perivenular region (arrows), and bridging fibrosis. At higher magnification, there is prominent pericellular fibrosis within the lobules (Panel E, arrows; Masson's trichrome stain). In Panel F and the inset (hematoxylin and eosin), a view at high magnification shows several hepatocytes with macrovesicular fat in a patchy distribution and scattered hepatocytes containing amorphous, eosinophilic material, features consistent with Mallory's hyaline.