

Case 1 – 2013

A 63-Year-Old Man with Paresthesias and Difficulty Swallowing

(N Engl J Med 2013;368:172-180.)

(1) 嚥下障害から考える DDX の絞り込み

嚥下障害の最初のアプローチは、「口腔・咽頭期の障害か食道期の障害か」「器質的障害か機能的障害か」考えることである。

	器質的障害 (固形物のみ×)	機能的障害(液体物×)
口腔・咽頭期の障害 (むせる、咳き込む)	扁桃炎・扁桃周囲膿瘍 頭頸部腫瘍・リンパ節腫脹	脳血管障害、脳炎、脳腫瘍、脳損傷 重症筋無力症、筋ジストロフィー Sjogren 症候群
食道期の障害 (つかえ感)	食道炎の癒痕による狭窄 食道癌、憩室、食道裂孔ヘルニア 大動脈瘤	びまん性食道痙攣 食道アカラシア 強皮症

本患者は、液体物が飲み込めず、嘔気・窒息感を生じていることから、口腔・咽頭期が機能的に障害されていると考えられる。そして、このような急性進行性で劇的な臨床経過を辿るものとして、以下が鑑別として挙げられる。

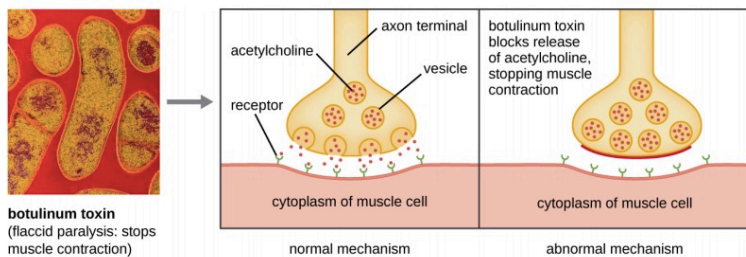
★ジフテリア (Corynebacterium diphtheriae)

ジフテリア毒素によって、急性の多神経脱髄が生じるため、嚥下障害は起こりうる。病初期は延髄を中心に障害され、口開きのしびれ、鼻声、複視、眼瞼下垂、散瞳、嚥下障害が一般的である。進行すると、全身の末梢神経(運動・感覚・自律いずれも)が障害され、体幹や四肢の脱力が生じる。また、10%以上の患者で口蓋、咽頭、喉頭の粘膜が障害される。本例は、中枢・末梢神経障害に乏しいため、否定的である。



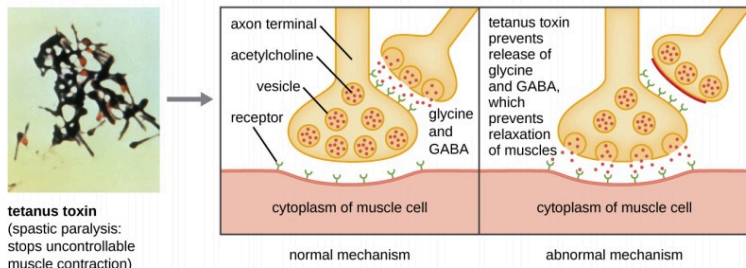
★ボツリヌス (Botulism)

神経筋接合部におけるアセチルコリン放出抑制により、球麻痺を伴う対称性の弛緩性麻痺を生じる。眼球運動調節の喪失、視力障害、複視、構音障害、発声障害、顔面の脱力が見られる。ボツリヌス中毒で感覚異常を伴うことはなく、本例に弛緩性麻痺はなかったため、ボツリヌスも否定的。



★破傷風 (Tetanus)

外毒素 tetanospasmin によって、顔面筋や咬筋の筋が硬直・痙攣し、痙笑(破傷風顔貌)、開口障害、嚥下障害、構音障害が生じる。自律神経障害を合併することで、アドレナリン過剰状態となることが多い。しかし本例では精神症状を呈しており、破傷風ワクチン接種済みであるため、否定的。



★アルコール離脱症状 (Alcohol withdraw)

振戦せん妄は、最終飲酒から 6~8 時間後に生じ、24~72 時間後がピークである。全身の震え、興奮、せん妄、幻聴・幻覚、自

律神経亢進(頻脈・高血圧・高体温・発汗)、感覚運動性多発ニューロパチーなどを認める。この患者には、飲酒歴やニューロパチーの症状がなく、振戦せん妄の治療薬(ロラゼパムなどのベンゾジアゼピン系)にも反応しなかった。

★薬剤性(Drug reaction)

- ・フェノチアジン：頭部・頸部の筋肉を中心とした急性ジストニア反応(不随意の筋収縮)によって、嚥下障害を引き起こしうる。
- ・アンフェタミン：不安、多動、歯ぎしり、頻脈、高血圧、振戦、言葉が出にくくなる、などの症状を呈す。

この患者には、いずれの薬も服用しておらず、また、薬剤であればこれほどまでに進行性で激烈な経過にはならない。

★狂犬病(Rabies)

[概念] アメリカでは、年間 6 件未満にまで減少しており、そのほとんどがコウモリによるものである。咬傷で伝染する機会が多いが、傷口や目・唇などの粘膜部を舐められた場合も危険性が高く、感染コウモリが住む洞窟内での飛沫感染も起こりうる。ヒトからヒトへ感染することはないが、角膜移植や臓器移植による感染の報告もされている。なお、感染した動物の肉を食べることによって狂犬病に感染することは無いとされている。

[臨床経過] 以下の 5 つの病期をたどる。

- ① 侵入期(incubation)：ウイルスが体内に侵入。潜伏期間は 1~3 ヶ月(ときに数年のことも)
- ② 前駆期(prodrome)：倦怠感、咬傷部位の痛み、知覚異常、掻痒感、熱感
- ③ 急性期(acute neurologic phase)：不安感・興奮、恐水症(水などの液体の嚥下によって嚥下筋が痙攣し、強い痛みを感じるため、水を極端に恐れるようになる)、恐風症、精神錯乱
- ④ 昏睡期(coma)：脳神経や全身の筋肉が麻痺
- ⑤ 死亡(稀に生存)：通常、急性期から 5 日以内

[検査] MRI：脳幹、海馬、大脳基底核、視床下部、視床において T2 強調信号(正常なことも)

CSF：蛋白質の軽度増加、糖正常、単核球優位の細胞数増加(通常、100 個/mm³未満)

[診断] 唾液・涙液の PCR 法や皮膚生検による狂犬病ウイルス抗原の同定。ワクチン未接種患者であれば、血清や髄液中に特異的中和抗体を示すことでも診断となる。

本患者には、咬傷歴はないものの、コウモリとの接触歴があり、古典的な狂犬病の症状・検査所見を呈している。マサチューセッツではここ 80 年以上、狂犬病の報告はなかったが、狂犬病の可能性を否定出来ないため、すぐさま MDPH(Massachusetts Department of Public Health)と CDC(the Centers for Disease Control and Prevention)に届出された。

【Clinical Diagnosis】 Human rabies

(2) Pathological Discussion

項部皮膚生検の直接蛍光抗体検査で狂犬病ウイルス抗原が検出され、シーケンシングにより、食虫コウモリに見られる変異体が同定された。また、狂犬病ウイルスの IgM および IgG 抗体が患者の血清および CSF で検出された。その後行われた唾液の PCR 検査も、つねに陽性であった。

(3) Discussion of Management

感染直後であれば、曝露後ワクチンが有効だが、脳脊髄炎が始まってからの確実な治療法はなく、致死率は 100%に近い。事実、「最も致死率が高い病気」として、AIDS とならんで Guinness World Records に記録されている。そのため、ほとんどの場合、緩和ケアが選択されるが、本例では、ミルウォーキー・プロトコル(Milwaukee protocol)に従って、根治を試みた。Milwaukee protocol とは、2004 年に報告された、ワクチン未接種での初めての生存例に対して行われた治療法である。患者の免疫反応がウイルスを根絶するまで、麻酔をかけて脳の活性を抑え、カテコラミンストームや脳血管スパズムによる障害を抑える。

本患者では、気管挿管後、ケタミンとミダゾラムを投与し、昏睡を誘発した。入院 18 日目、狂犬病中和抗体が血清で検出されたが、CSF では検出されなかった。入院 27 日目、未だ CSF で中和抗体が検出されず、IFN- β を投与して抗体生成を刺激した。しかしその 3 日後、対光反射の消失、進行性の多臓器不全、脳波の平坦化が認められ、ご家族の同意後、治療中断。入院 30 日目に死亡した。

剖検により、薄暗く灰色の腫れた脳(1535 g)が摘出された。海馬と扁桃核は小さく、脳白質と大脳基底核は柔らかかった。視床下部、および小脳歯状核は濃い灰色であった(図 1 A)。橋および延髄の下行性白質路(錐体路)は分化を欠いており、小脳は軽度萎縮していた。神経組織学的検査では、ミクログリア結節、血管周囲リンパ球性炎症、Negri 小体¹(図中、矢印)を伴うウイルス性脳炎が確認され、狂犬病性脳炎の診断が確認された(図 1B)。橋脚部基底部で、マクロファージの浸潤を伴う高度の神経壊死を認めた(図 1C)。さらに、小脳では、顆粒細胞層のニューロンは保たれていたが、プルキンエ細胞の著名な欠損を認めた(図 1 D)。この小脳障害パターンは、一般的な虚血性傷害では説明できず、ウイルスの直接的な細胞傷害によるものと考えられる。

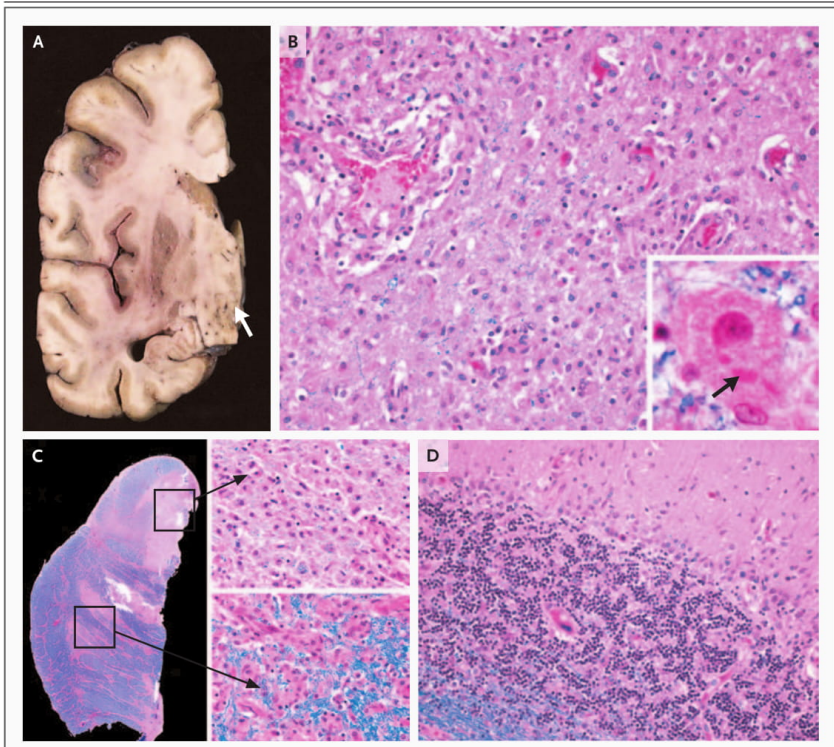


Figure 1. Pathological Examination of the Brain.
 A coronal slice of the right cerebral hemisphere at the level of the thalamus (Panel A) shows gray discoloration of the cortex and deep nuclei and loss of the usual sharp junction of the gray matter and white matter, as well as necrosis around the third ventricle (Panel A, arrow). The temporal horn of the lateral ventricle is mildly dilated, reflecting loss of brain substance. A section of frontal cortex shows loss of neurons, macrophage infiltration, and gliosis (Panel B, Luxol fast blue-hematoxylin and eosin). There are Negri bodies in the neuron (inset, arrow). Panel C shows tegmental infarction in the pons (upper inset), with neuronal necrosis and macrophage infiltration in the basis pontis (lower inset) (arrows indicate higher magnification). The cerebellum has relative preservation of neurons in the granule-cell layer of the cerebellar cortex, as compared with the neurons of the cerebral cortex, and loss of Purkinje cells (Panel D).

【Anatomical Diagnosis】 Rabies encephalitis

(4) Clinical Questions

★患者が家の周りでコウモリを見かけた場合、どうするべきか？

感染動物生息地域であっても、コウモリとの濃密な接触(噛まれた、目が覚めたら寝室に侵入していた、など)がなければ、曝露後ワクチンを打つ必要はない。しかし、患者が接種を強く希望する場合は、検討してもよい。なお、厚生労働省ガイドライン(2013年)では、流行国で犬に噛まれた時の対策を以下のように定めている。

1. ただちに傷口を流水と石鹸で十分に洗浄する。
2. 70%エタノールまたはポピドンヨード液で消毒する。
3. 不活化狂犬病ワクチンを、初回接種日を 0 日として、0, 3, 7, 14, 30 日の計 5 回注射する。場合により、90 日に 6 回目の注射をする。ただし、犬の観察経過等の結果から、狂犬病ウイルスの感染が否定された場合にあっては、途中で接種を中止することも可能。
4. 咬傷の処置と 2 次感染予防を行い、破傷風トキソイドを投与する。

การฉีดป้องกันหลังสัมผัส (Post-exposure Immunization)					
การฉีดวัคซีน VERORAB เข็มพิเศษ (TRC-ID Regimen : 22202)			การฉีดวัคซีน VERORAB เข็มสามัญ (IM Regimen)		
วันที่ฉีด	ขนาด	ชนิด	วันที่ฉีด	ขนาด	ชนิด
ฉีด 0 (0)	0.1 ml	2 เข็ม	ฉีด 0 (0)	0.5 ml	2 เข็ม
ฉีด 3 (3)	0.1 ml	2 เข็ม	ฉีด 3 (3)	0.5 ml	2 เข็ม
ฉีด 7 (7)	0.1 ml	2 เข็ม	ฉีด 7 (7)	0.5 ml	2 เข็ม
ฉีด 14 (14)	0.1 ml	2 เข็ม	ฉีด 14 (14)	0.5 ml	2 เข็ม
ฉีด 30 (30)	0.1 ml	2 เข็ม	ฉีด 30 (30)	0.5 ml	2 เข็ม

★症状のある狂犬病患者者に遭遇した場合、ミルウォーキープロトコル(Milwaukee protocol)を実施すべきか？

緩和ケア以外に合理的な代替策はないが、プロトコルを支持する十分なエビデンスもない。このプロトコルは、狂犬病の症状以外、健康な状態にある初期の患者に対してのみ考慮されるべきである。また、この治療の奏功率が低いこと、および生存した場合、

¹狂犬病ウイルスに感染した神経細胞の細胞質に認められる、明瞭な外観を有する特徴的な封入体。

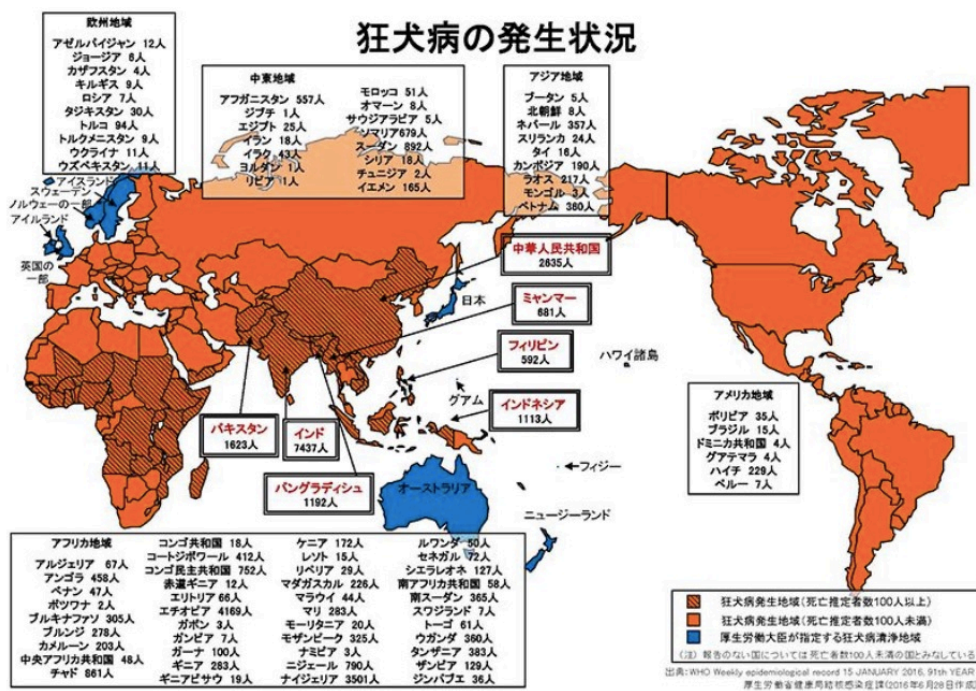
脳に重篤な後遺症を起こしうることを、患者および家族が理解していることが重要である。

Take Home Message

- ・嚥下障害は、問診から、どの部位が障害されているか、その障害が器質性なのか機能性なのか、推測できる！
- ・感染地域でのコウモリとの接触時には、狂犬病を考えよう！
- ・曝露前・曝露後には適切な予防を！

[補足] ミルウォーキー・プロトコル(Milwaukee protocol)

2004年9月12日、高校に通う15歳の少女ギーズは、教会に参加した際、コウモリを捕まえた。彼女は左人差し指を少し咬まれ、過酸化水素水で手当てしたが、37日後に発熱、複視、発語困難、左腕の痙攣などの症状を呈し、狂犬病と診断された。主治医だったウィスコンシン小児病院のウィロビー博士は、ギーズを昏睡状態へと誘導して、脳をウイルスから守り、彼女の免疫系がウイルスを撃退するまで待つ、という実験的治療を提案し、家族もそれに同意した。脳の活動を抑えるためにケタミンとミダゾラムの混合薬が、また抗ウイルス薬としてリバビリンとアマンタジンが投与された。6日後、ウイルスの死滅が確認され、彼女は眠りから覚醒させられた。脳障害の程度がまず懸念されたが、彼女は数ヶ月ほどのリハビリで、独歩できるようになり、退院後、復学を果たした。なお、ギーズの治療には約80万ドルを費やしたという。



(108A9) 旅行者疾患について正しいのはどれか。

- 旅行者下痢症では発熱はない。
- マラリアで死亡することはない。
- 狂犬病は犬以外の動物からは感染しない。
- デング熱のワクチンは実用化されていない。
- 都道府県知事に届出義務のある疾患はない。

[1] Dennis L. Harrison's Manual of Medicine, 19e. Chapter 39: Dysphagia
 [2] Alfred DeMaria, Jr, MD. Clinical manifestations and diagnosis of rabies. UpToDate
 [3] Alan C Jackson, MD, FRCPC. Treatment of rabies. UpToDate