

Case 31-2019

A 45-Year-Old Woman with Headache and Somnolence

(N Engl J Med 2019;381:1459-70)

(1) Differential Diagnosis

髄膜炎なら・・・髄液検査で

	糖↓	糖→
多形核白血球	<u>細胞性</u> 、癌性	
単核球	結核性、真菌性、癌性	<u>ウイルス性</u>

*どれも細胞↑タンパク質↑、下線は急性

[今回の症例のまとめ]

- ・急性髄膜脳炎 ・免疫抑制状態: mPSL, リツキシマブ
- ・腰椎穿刺: 圧↑、単核球↑、糖→、タンパク質↑
- ・バンコマイシン、メロペネム、アシクロビル、ドキシサイクリンに反応せず

☆非感染性の急性髄膜脳炎

- ・髄液検査: 自己免疫性、腫瘍随伴性脳症は否定的
- ★**癌性髄膜炎** ○メラノーマの既往あり ×もっと長期的な経過になるはず
- ★**リンパ性髄膜炎** ○偏頭痛 ×髄膜脳炎まではいかない
- ★**薬剤性** ○NSAIDs ×治療開始前から症状あり

☆感染性髄膜脳炎

★原生動物

- ・アカントアメーバ, *Balamuthia mandrillaris*: ○免疫不全に対して×通常、肉芽腫性髄膜脳炎になる
- ・*Toxoplasma gondii* HIV 感染者に非限局性の脳炎を引き起こす ○免疫不全

★**真菌** ×亜急性 or 慢性 ×地域に特異的な真菌症(渡航歴・暴露歴なし、肺の症状なし)

○*Cryptococcus neoformans*: mPSL の治療歴を考えればあり得る、髄液検査で抗原を測るべき

★細菌

- ・*Streptococcus pneumoniae* が最多
- ×髄液検査: 好中球↑、糖↓、タンパク質↑になるはず ×抗菌薬に反応するはず
- Listeria monocytogenes*: 免疫不全患者では多い

←生物学的製剤と関係しているかもしれない 例) 266 人の *Listeria* 髄膜炎の患者のうち 77%がインフリキシマブ(TNF- α 抗体)、4%がリツキシマブを使用していた

←髄液検査が非典型的であることも(ある報告では 23%)

←メロペネムはリステリアに効かなかった例も報告されている

★結核性 *Mycobacterium tuberculosis* ○免疫不全患者 ×髄液中の糖↓になるはず

○バンコマイシン・メロペネム・ドキシサイクリンに反応しない

○基底部の髄膜炎、脳水腫、拡散した硬膜炎

★ウイルス

×節足動物媒介のウイルス 冬だから蚊が媒介したとは考えにくい

×ダニ媒介脳炎ウイルス: 冬でもあり得る、地面が凍っていなければシカダニは活動できる

×単純ヘルペスウイルス・VZV ならアシクロビルに反応するはず、発疹がない

△EB ウイルス: 小脳失調、脳神経麻痺をきたすはず

△CMV: 中枢神経系に感染するのはほとんど AIDS

△HHV6: 免疫不全患者で起こり得るが造形幹細胞移植後が多い

・インフルエンザウイルスによる急性壊死性脳炎 ×成人では珍しい ×髄液細胞↑は非典型

×呼吸器症状があるはず

・JC ウイルス: PML(進行性多巣性白質脳症) ○リツキシマブ ×MRI で否定 ×髄液細胞↑は非典型

・ポリオ以外のエンテロウイルス(エコーウイルス・コクサッキーウイルス) ×夏から秋にかけてが多い

○リツキシマブ使用者で慢性的なエンテロウイルス髄膜脳炎が報告されている

・アデノウイルス ○免疫不全患者で髄膜炎・髄膜脳炎を起こす ×通常は肺炎と合併

(2)Hospital course and diagnostic tests

入院当日、エンピリックにドキシサイクリンが開始され、アシクロビルとメロペネムの IV も継続された。

発熱が持続し、意識は不安定なままで、言葉が全く出なくなった。指示に従うのも不安定になった。

入院後 5 日で他院での髄液培養からアデノウイルス 2 型が検出された。血液・尿・髄液いずれも PCR でアデノウイルス陽性で、シドフォビル内服(5mg/kg), IVIg(0.5mg/kg を 5 日間)行った。しかし症状は増悪傾向で、髄液移行性の改善を期待してブリンシドフォビルの治験参加を検討した。

第 10 病日の造影 MRI(Figure2)では、新規の脳浮腫あり。軟膜の造影効果は進行・拡大。脈絡叢と側脳室の上衣に異常増強効果あり。FLAIR では広く脳室周囲が高信号(両半球、歯状核、第 4 脳室周囲)、両側基底核・海馬・脳梁体部・脳室周囲の白質が高信号。

その後緩和ケアの方針になり、第 12 病日に死亡した。

解剖では(Figure3)、脳は 1260g で、軟膜の血管に鬱血があり、くも膜下腔に中程度の巣状の灰色混濁があった。脳梁は脆く、壊死していた。大脳半球の冠状断では境界明瞭な灰色病変が脳室周囲の深部白質に多発、脱髄斑と一致。脳梁、半卵円中心、海馬、小脳歯状核、基底部には両側の不明瞭な柔らかい壊死あ

り。脈絡叢は側脳室の側角で著名だった。上衣の裏打ちが巣状に破壊されていた。

病理では、マイクログリアの小結節を伴う単核球の炎症が脳白質、新皮質、海馬の錐体細胞層、小脳の歯状核に見られた。クモ膜下腔と脊髄根にまばらな浸潤があった。脈絡叢と脳梁では多数の泡立ったマクロファージとともに壊死像が見られた。CD3+細胞はリンパ細胞の浸潤を血管周囲と実質で占めていた。CD163の免疫染色はマイクログリアの小結節と活性化されたマイクログリア・マクロファージを示した。アデノウイルスの免疫染色は陰性だった。電子顕微鏡での観察ではエンベロープのない20面体の平均81.5nmの細胞内のウイルス粒子があり、アデノウイルスに一致する所見だった。

全身では間質性腎炎あり、腸炎あり、アデノウイルス陽性。

Anatomical Diagnosis: Adenovirus (serotype2) meningoencephalitis

(3) Discussion of Management

アデノウイルス脳炎は非常にまれで、ほとんど免疫不全の宿主だ。今回の2型は髄膜脳炎では一番一般的で、アデノウイルス髄膜脳炎では両側・対称的な壊死性病変、正中または傍正中(正中側頭葉、基底前頭葉、脳幹)、脳室系にある、リンパ細胞の浸潤、マイクログリアの小結節、核内への包含(今回は×)が見られる。脊髄と脊髄根を含むのは今回見られたが、他には1例しか報告されていない。

抗アデノウイルス薬はなく、アデノウイルス4型・7型に対する経口生ワクチンはアメリカ軍でのみ使えるらしい。シドフォビルは長時間作用性のヌクレオチド類似物質で、AIDS関連のCMV網膜炎に使われる。免疫不全患者のアデノウイルス感染にも未公認だが使われてきた。しかし腎毒性があり、尿細管の細胞障害を起こす。ブリンシドフォビルは、天然痘のバイオテロ対策で開発されたシドフォビルの脂質複合体で、OAT1を通らず、腎毒性が低下している。同種造血幹細胞移植を受けた患者のCMVまたはdsDNAウイルス感染に対する治験がphaseIIIに入っている。GVHDと区別がつかないが胃腸への毒性が指摘されている。細胞障害性T細胞を使った治療も開発中らしい。

参考文献

Allan R. Tunkel, et. al., Case 31-2019 A 45-Year-Old Woman with Headache and Somnolence, *NEJM* 2019;381:1459-70

https://www.neurology-jp.org/public/disease/ishiki_detail.html#i_02

<http://www.med.kobe-u.ac.jp/cmV/cure.html>

イヤート 2020

