

Anant Mandawat 博士：28 歳の女性が、頭痛、発熱、発疹のためこの病院の救急科に来院した。

彼女は全体のきつい頭痛で目が覚めたが、その日の朝まで元気だった。頭痛は動くと悪化しアセトアミノフェンやイブプロフェンによって緩和されなかった。その患者は再び眠り、数時間後にあちこちの筋肉痛で起きた。その時の体温は 37.7°C だった。その時、彼女の腹部、胸部、右腕に発疹がり、その病変は小さく、赤く、平ら、無痛で、掻痒感もなかった。彼女はこれらの症状を医師である彼女の父親に伝えたところ、この病院の救急外来に行くようにいわれた。彼女が救急外来に着いたとき、吐気はおさまっており、軽度の項部硬直が出現していた。彼女は 9 歳の時に現在の症状と似ている症状で細菌性髄膜炎に罹患したことがある。中耳炎や副鼻腔炎、肺炎、皮膚病の既往はない。自動車事故で病院にいったことがある。10 ヶ月前に腎結石の既往がある。彼女はまた不安症の既往があった。内服はシタロプラムを組み合わせたエストロゲン・プロゲステロン経口避妊薬である。予防接種は最新で、髄膜炎菌のワクチンもふくまれていた。アレルギーはなく、独り身で看護師として働いており、最近はイギリスを離れたことはなく、病気の人と接触したこともない。彼氏はいるが、現在は性行為は頻繁ではなかった。タバコは吸わず、薬物も使用せず、アルコールは期間飲酒であった。彼女の両親は近所におり、実家の 2 匹の犬と接触はあったが、最近ダニ、蚊、他の動物の接触はない。自己免疫疾患や免疫不全の家族歴はない。

検査の結果、患者は油断ができない状態であった。体温は 37.3°C、脈拍 92、血圧 122/68、呼吸数 18、酸素飽和度 100%。患者は胸部、腹部に点状出血があり、右肩に触診で柔らかく、摩擦のない紫斑がみられた。検査の残りは正常だった。ヘマトクリット、ヘモグロビンレベル、カルシウム、総タンパク質、アルブミン、グロブリン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸、赤血球指数、プロトロンビン時間、乳酸レベルアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、およびリパーゼ、および腎機能検査の結果は正常であった。他の試験結果を表 1 に示す。インフルエンザ、RS ウイルスは陰性。尿検査は、微量ケトン、1+ビリルビン、潜血、アルブミン、及びウロビリノーゲンで、黄色、わずかに濁った尿だった。細菌 1+、移行細胞、尿細管細胞、扁平上皮細胞、アモルファス結晶、およびムチンと高倍率 1 視野あたり白血球 3~5、赤血球 5~10 個。血液及び尿の検体は、培養のために採取された。ロラゼパムを投与し、腰椎穿刺は、セフトリアキソン、バンコマイシン、アシクロビル後、実施し、デキサメタゾンを静脈内投与した。脳脊髄液 (CSF) 分析の結果を表 1 に示す。

救急科で患者の到着後 90 分以内に、体温が 39.0°C に上昇し、脈拍 122/分に

増加した。3 時間後に、新たな点状出血が彼女の体幹、腕、足でみられた。静脈内輸液でアセトアミノフェン、イブプロフェン、メトクロプラミド、塩化カリウム、リン酸カリウム、およびリン酸ナトリウムを投与した。追加の臨床検査では活性化部分トロンボプラスチン時間及びフィブリノゲン、ハプトグロビン、および乳酸デヒドロゲナーゼのレベルは正常であった、および d-ダイマーレベルは、ミリリットルあたり 785 ng (基準範囲は、<500) であった。患者は病院に入院した。

入院初日、患者は頭痛が続き、軽度の項部硬直を持っていたが、発熱や頻脈は治まり、筋肉痛は軽快した。他の検査結果は変化なかった。追加の検査が行われた。検査結果を表 1 に示す。セフトリアキソン、バンコマイシン、アシクロビルに示され、およびデキサメタゾン投与し続けた。入院 2 日目に、診断のための検査結果がでて、追加の診断検査を行った。

鑑別診断

医師 Farrin A. マニアン：健康で 28 歳の女性が激しい頭痛、吐き気、嘔吐、筋肉痛、および皮膚所見を示した。新たな病変が数時間のうちに進行する点状出血発疹の存在は、迅速な認識と管理を必要とする急速進行性疾患を示唆している。この患者の時間経過が今回の場合は重要なカギである (図 2Figure 2) これらの特徴は、もっぱら問診と身体診察により同定された。問診と身体診察は緊急性のある疾患を早期診断するためにベッドサイドでできる必須の基本手技である。

全身性炎症反応症候群

この患者では、皮膚、中枢神経系を含む全身疾患をおこす 3 つの疾病が混合しているように思われる。救急外来に来たとき、患者の心拍数は 90 以上で、白血球数は 12000 を超えていた。これらの 2 つの所見は、全身性炎症反応症候群 (SIRS) の基準を満たしていた。血小板減少があったが、明白な播種性血管内凝固症候群 (DIC) の証拠はなかった。D ダイマーレベルは軽度に上昇しており、プロトロンビン時間、フィブリノーゲンレベルで、部分トロンボプラスチン時間は正常だった。低カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン血症、低ナトリウム血症および以前まで健康だった患者の尿検査でアルブミンや赤血球、腎尿細管細胞がみられたことから、敗血症の可能性が高い。

血管障害

この患者の 2 つめの疾患は、点状出血や紫斑病変などの皮膚所見を中心に展開している。これらの所見は、血管障害を示唆している。壊死や梗塞を示唆する

水疱、壊疽性変化、及び crepitance の所見がないことや、電撃性紫斑病を示唆する全身性の紫斑がないことを記載するのは同じく重要である。敗血症、または敗血症性血管障害は、よく紫斑性病変になり、髄膜炎菌を含む多くの生物が原因となる。髄膜炎菌は非免疫抑制の患者の約半分で原因になる。敗血症性血管障害は病気の発症後 24 時間以内に発生する可能性が高く、この患者でも認められ、病変生検では表在と深部の皮膚血管に、フィブリノイド壊死を伴ったフィブリノイド血栓がみられる。これらの所見は細菌性内毒素症と関連している。SIRS および血管障害に加えて、激しい頭痛および CSF 中の好中球細胞増加で示されるようにこの患者は、急性髄膜炎だった。多くの場合、細菌性髄膜炎と関連している以下の臨床所見は、今回では著しく欠けていた：精神状態の変化、CSF の好中球数 1000 以上、グラム染色で見える生物、hypoglycorrhachia (低 CSF グルコースレベル) CSF 蛋白の上昇。

1 つもしくは多くの髄膜炎に典型的な臨床結果や検査結果 (例えば発熱、項部硬直、精神状態の変化、CSF の好中球数 1000 以上) を理解することは重要であるが、今回の診断をされた患者の多くはこれらの所見はみられず、CSF のグルコースや蛋白も正常のことが多いだろう。同様に髄膜炎菌性髄膜炎の成人患者では 49% で意識消失なく、CSF のグラム染色で 11% が陰性である。この患者で比較的軽度の CSF 異常は、患者が細菌性髄膜炎の初期段階であることを示唆している。細菌性髄膜炎や敗血症性血管障害の患者の臨床結果や検査結果の範囲が広いため、細菌性髄膜炎が最も可能性の高い診断である、

髄膜炎の原因細菌

肺炎球菌は成人における細菌性髄膜炎の最も一般的な原因であるので、この患者でも最も考えられるのだが、肺炎球菌で血管障害がみられのは稀である。

インフルエンザ桿菌は成人の細菌性髄膜炎や血管障害の原因としては高くはない。

黄色ブドウ球菌は細菌性髄膜炎や血管障害と関係あるが、市中髄膜炎や紫斑は稀である。

淋菌は血管障害と関係はあるが、髄膜炎を起こす原因としては稀である。さらにこの患者は性行為は頻繁ではないため、尚更考えられない。

カプノサイトファーガ・カニモルサスはグラム陰性桿菌であり、犬への曝露と関係がある。

C. canimorsus は無脾症や犬にかまれた人で敗血症、血管障害、髄膜炎をおこす。この患者では明確なリスク因子はない。

化膿性連鎖球菌は髄膜炎や血管障害と関係しているが、A 群連鎖球菌性髄膜炎はたいてい中耳炎や静脈洞炎を起こす。

リケッチアリケッチアは重症の血管障害やたまに髄膜炎も起こすが、発疹は 24 時間以内に改善し、この患者はダニへの曝露もない。だから可能性としては低いだろう。

敗血症や血管障害を思わせる突然発症の疾患ではいかなる時も壊疽菌は鑑別診断として挙げられるが、ショックおよび出血性髄膜炎に関連した劇症疾患経過がないことから、可能性としては低いだろう。

Kingella kingae はグラム陰性桿菌で、この患者の徴候や経過は似ているが子供に多く、髄膜炎でこのような複雑なことはない。

緑膿菌のような他のグラム陰性桿菌の鑑別診断も必要である。緑膿菌は市中髄膜炎をおこすことは稀で、慢性疾患の患者などで多い。

髄膜炎菌は急速に進行して、時々劇症化する、敗血症、漏出性の皮疹、紫斑、髄膜炎といった疾患に関連し、この細菌は成人で、細菌性髄膜炎の 2 番目に多く、ほとんどの場合孤発的に起こる。髄膜炎菌感染症の発生は子供および若い大人で最も多く、25~64 歳の大人の間で最も重症化する；この患者は 28 歳。細菌性髄膜炎と発疹をもった大人のうち、2/3 は髄膜炎菌性疾患の診断を受け、ほとんどが漏出性の皮疹がある。髄膜炎菌性髄膜炎のうち、49% が発症後 24 時間以内に治療を求め、64 %に発疹がでて、そのほとんどが点状出血で、1/4 が紫斑、あざまたはその両方がある；これらの特徴は、この患者の臨床症状と一致する。この患者は髄膜炎菌の血清型 A、C、Y、および W135 の予防接種を受けていたが、彼女は血清 B のような別の血清型にかかった可能性があり、それは先進国において髄膜炎菌性疾患の 50% を占める。

一般的な髄膜炎菌性疾患の危険因子-低ガンマグロブリン血症や全身性エリテマトーデス、脾機能が乏しいもしくは脾臓がないなど-はこの患者にはないように思われる。というのも、再発性化膿性感染症、慢性疾患、または脾臓摘出術の既往がないからだ。ただし、H I V感染、補体欠損症を含め、他の危険因子は除外されなければならない。

髄膜炎の他の原因

この患者の病気は細菌性の経過で一致しているが、鑑別診断で髄膜炎の他の原因も考える必要がある。エンテロウイルス感染症は髄膜炎と関連があり、多くの場合発症初期に脳脊髄液中の好中球の細胞増多がみられるが、大人で同時期の発疹は典型的ではない。エボラウイルス病を含む出血性ウイルス性疾患の可能性は低い、なぜならそのような病気が流行する地域に患者は旅行していないからだ。急性EBウイルスとサイトメガロウイルス感染症の可能性もほとんどない、肝酵素の上昇、非特異的なリンパ球増加がないからだ。髄膜炎と関連のある急性パルボウイルス感染症は成人女性で関節症がないので考えにくい。イ

ンフルエンザウイルス感染は時々血管症に関連することもあるが髄膜炎にはほとんど関連しない。呼吸器症状がなく、インフルエンザの迅速診断テストが陰性で考えにくい。

非感染性の原因で、全身性エリテマトーデスと薬物誘発性髄膜炎を考える必要がある。全身性エリテマトーデスは無菌性髄膜炎と関連があるが、髄膜炎は最初の兆候にはめずらしい。イブプロフェンは薬物誘発性の主な原因で、しばしば脳脊髄液中の好中球の細胞増多と関連するが、薬は症状が出た後内服したものであるし、点状出血とめつたに関連しない。

再発性髄膜炎

なぜこの患者は子供のとき髄膜炎の既往があり、大人でまたかかったのか？ C5、C6、C7、C8、C9 を含む補体欠損症は、髄膜炎菌性疾患に対する感受性の増加だけでなく、比較的穏やかな彼女の病気の性質（明白なDICと電撃紫斑病がない特徴）と彼女の急速な回復を説明しうる。また、C9を除いて、補体成分の1つの欠乏は再発する髄膜炎菌性の髄膜炎に関連がある。この患者の9歳時におこった細菌性髄膜炎の原因が既往歴ではっきりしていないが、症状は現在の病気と類似していた。CSFの漏出による解剖学的欠陥といった再発細菌性髄膜炎の他の原因も考えにくい、なぜなら耳漏、鼻漏の既往がないからだ。同様に、最初の細菌性髄膜炎後19年間彼女は健康で、慢性中耳炎や副鼻腔炎も再発性髄膜炎の原因としては考えにくい。

この患者の臨床と研究の現症とありうる原因の疫学に基づいて、髄膜炎に関連する髄膜炎菌症が最も可能性が高い診断である。診断的テストの結果は髄膜炎菌の血培陽性だったと思う。さらに、患者の細菌性髄膜炎の比較的穏やかな、再発性の性質を考えると、彼女がC5、C6、C7、C8を含む遺伝性の補体欠損症であると思う。私はHIV抗体テストを勧める。追加の診断テスト、それは病気から回復した後に行われるべきだが、全体の溶血性補体活性（CH50など）や、その結果が低い場合、個々の補体成分のテストを行うべきだ。補体欠損症の診断が確認された場合、患者と血がつながった親類にもテストを行うべきだ。最後に、髄膜炎菌血清型Bに対するワクチンは最近承認され、彼女の将来の髄膜炎菌性疾患のリスクを最小限に抑えるために投与する必要がある。

医師 *Kelly Bachta* (感染症)：私たちの主要な診断は細菌性髄膜炎だった。発疹と髄膜炎の既往を考えると、再発性の髄膜炎菌の感染を疑った。救急部門にいた間に、バンコマイシン、セフトリアキソン、アシクロビルの静脈投与は既開始されていたし、デキサメタゾン投与は投与されていて、評価が進むにつれてこの療法を継続することを勧めた。保健局との議論を通じて、我々は、9歳のときに発生した髄膜炎のエピソードは髄膜炎菌血清Bが原因だっ

たことを学んだ。我々は強く補体関連の障害を疑い、免疫不全の有無の評価に役立つ免疫学者にコンサルトすることを勧めた。髄膜炎菌感染症疑いのため、患者の密接な接触は経口リファンピンで予防することも勧めた。

臨床診断

補体欠損症患者における再発性髄膜炎菌性髄膜炎

博士 Farrin A. Manian の診断

補体欠損症患者における初期髄膜炎と関連した髄膜炎菌症

病理組織学的検討

医師 *Diana Alame*: 抗生剤投与前に救急部門で得られた血液サンプルの2セット培養を行った。自動血液培養器で約24時間培養後、発育が両方好気性ボトルで検出された。グラム染色でコーヒー豆の形で細胞内外のグラム陰性双球菌を明らかにした。血液培養液は固体の媒体にて培養された;コロニーの成長後、微生物は髄膜炎菌と同定された。In vitro 試験でペニシリンとセフトリアキソンに微生物の感受性があることを明らかにした。臨床微生物学の実験室はCSF標本を受け取った;グラム染色で多数の好中球はみられたが、微生物はみられず、培養は陰性だった。

血清型を判別するため、血液培養分離株が保険所の研究室に提出された。知られている髄膜炎菌の血清型13のうち7つ(A、B、C、Y、135 W、X、およびZ)の莢膜多糖に対する抗血清スライド凝集反応を行った。分離株は特定できなかった、そのことは分離株が分析されていない夾膜のある髄膜炎の血清型の1つに属していたことあるいは微生物が夾膜を欠いていたことを示す。夾膜のない髄膜炎菌は鼻咽頭の常在菌の一部で見られるが、夾膜は髄膜炎菌にとって重要な病原因子であるので、めったに侵襲性疾患を引き起こさない。さらに疾病管理・予防センターでのリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応テストによる分離株の特徴は、髄膜炎菌の分離株が特定できなかったが夾膜があったことを示した。

これが侵襲性髄膜炎菌性疾患の2回目のエピソードだったので、免疫不全に対する実験評価を行った。肺炎球菌莢膜多糖と破傷風トキソイドに対するIgG抗体価を測定し、T細胞-独立型のB細胞機能異常もT細胞-依存型のB細胞機能の異常も示さなかった。IgG、IgA、IgMの抗体のレベルは正常で、血清蛋白質の電気泳動のパターンは正常だった。しかし、合計溶血性補体活性(CH50)と副補体経路活性(AH50)の分析はともに異常的に低い結果となった;CH50レベル3U/ml未滿(基準範囲、63~145)、AH50レベルは通常の12%(基準範囲、75~170)だった。C3、C4、およびB細胞のレベルは正常

だった。全ての3つの補体経路(古典的経路、レクチン経路、副経路)はそれぞれのC3 転換酵素からC3の活性化で収束する、従って正常のC3レベルを持つ患者で低いCH50レベルをみれば、欠落しているのがこの収束点より下流にあることがわかる。低いレベルのAH50、低レベルのCH50と正常レベルのC3、C4、B細胞は補体成分(C5、C6、C7、C8、C9)のいずれかの不足を示唆している。個々の補体成分の評価はC8の欠乏を明らかにした(C8レベル、13U/ml 基準範囲33~58)。

C8欠乏は侵襲的な髄膜炎菌感染の危険性が大幅に上昇する。オプソニン化とそれに続く細胞貪食によって、低悪性度または一時的な髄膜炎菌症を克服することができるが、高悪性度もしくは永続的な細菌感染は撲滅のため補体経路が必要である。予防接種は初期のオプソニン食作用を向上させる試みで実行される。しかし、究極的には、補体経路の早くて十分な応答がこの微生物の防衛機構を圧倒し、侵襲性疾患から守ることに非常に重要である。医師Bachta:血液培養髄膜炎菌陽性であったことを知ってから、静脈内セフトリアキソンの7日間コースを勧めた。この間に患者は解熱し、発疹が完全になくなった。

私は退院後2週間のフォローアップの訪問で彼女を診たが、そのとき彼女は体調がよいと感じていた。4価髄膜炎菌共役ワクチン、13価肺炎球菌共役ワクチン、H.インフルエンザ桿菌B型ワクチンを投与した。医療を受ける制限がある時に髄膜炎の症状がでた場合に備えて、緊急用経口抗生物質を処方した。

患者は5ヵ月後にもう一度診察され、4価髄膜炎菌性共役ワクチンの2回目の服用を受け取った。その時までには彼女はC8欠乏があると知られていた。補体欠損症の人の中で髄膜炎菌感染症のリスクはそのような欠乏なしの人に比べ、7000~10,000倍高い;さらに、髄膜炎菌感染症があった補体欠損症の人のおよそ50%は再発性の感染症をもつ。しかし、髄膜炎菌感染症は健常人よりも補体に欠損がある人の中でより穏やかで、より低い死亡率と関連する。私たちはこの患者が髄膜炎菌血清型Bワクチンで免疫を与えることで恩恵を得るだろうと考えた。当時アメリカ合衆国では利用できなかったが、患者はカナダで予防接種を求めるのに成功した。最後に、彼女の血のつながった親類は補体欠損症のテストを受け、彼女の妹もC8の欠乏を持っていることが特定された。

最終的な診断

侵襲性髄膜炎菌感染症と原発性C8欠損症