

発熱、体重減少、衰弱が主訴の 76 歳男性

76 歳の男性が、体重減少、全身衰弱、発熱のために晩夏にこの病院に入院した。

入院 3 週間前より、活力低下・食欲不振が出現して、4.5kg 体重減少していた。その次の週にかかりつけ医受診。びまん性の筋肉痛、および重度の疲労による呼吸困難を訴え、通常の屋外での歩行、ガーデニング、や水泳などの活動が妨げられていると話した。Vital は BT : 36.6℃、BP:124/73mmHg、HR:59bpm、RR18 回、SpO₂ : 97% (RA) であった。他の身体所見に異常なし。

腎機能・肝機能・赤沈・電解質・グルコース・25-ヒドロキシビタミン D・ビタミン B12 および甲状腺は正常であった。C 型肝炎抗体、抗レポネーマ抗体、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) p24 抗原、HIV1 型および 2 型抗体の検査は陰性であった。他の実験室試験結果を表 1 に示す。

入院 3 日前に熱感あったが、自宅で体温をチェックしなかった。アセトアミノフェン内服したが解熱せず。入院 1 日前に、嘔気出現し出血のない嘔吐 1 回あり。入院当日、患者はトイレにいった際に意識消失した。彼が言うには力が抜ける感じがして、座ろうとしたが後ろに落ちて頭を打ったとのことだった。家族によって床に倒れているところを発見され、立ち上がることができなかつたため救急外来につれてこられた。

救急外来での診察では、筋肉痛を訴えたが、頭痛、羞明・後部硬直はなかった。既往歴：高血圧、インスリン非依存性糖尿病、およびビタミン D 欠乏。内服歴：リシノプリル、アスピリン。糖尿病は食事療法によってコントロールされていた。家族歴：癌や自己免疫疾患なし。喫煙；20 本/日で 30 年前に禁煙、飲酒歴；機械飲酒、不法薬物の使用なし。仕事歴；退職しており、ニューイングランドに居住し、数年間旅行歴はなし。ペット飼育歴なし、コウモリ接触歴なし。最近、家の地下室を清掃の際にマウスとの接触歴はあり。

身体所：BT38.9℃、BP140/64 mmHg、HR83bpm、RR18 回、SpO₂94% (RA) 発汗あり。受け答えは正常。脳神経所見 (II から XII) 異常なし。上半身の触覚・感覚に異常なし。上下肢の深部腱反射。バビンスキー反射は両側陽性。頸部、心臓、肺、腹部に異常所見なし、発疹なし。血液培養採取した。尿検査は異常なし。他の検査結果を表 1 に示す。画像検査を施行した。

頭部、胸部、腹部および骨盤の単純 CT を施行。頭部の画像検査では、頭蓋内出血や梗塞の所見なし。肺野は正常、胸水やリンパ節腫脹なし。中部・下部食道の軽度の肥厚あり。肝、腸管・骨に大きな異常なし。

入院後 12 時間の間に、精神状態が悪化し、混乱・発語異常・従命不可となった。脳脊髄液

(CSF) 検査のため腰椎穿刺を試みたが成功せず。バンコマイシン、セフトリアキソン、アンピシリン、およびアシクロビル iv による経験的治療が開始された。さらなる検査を追加。

MRI の FLAIR では、白質で信号異常が散乱しており、頭蓋内腫瘍、出血、急性梗塞の所見はなし。

脳波検査では、左前頭前野領域で最も顕著に断続的な不規則なデルタ減速と、後頭葉でてんかん様ではない断続的にびまん性の退行を示した

。

入院 2 日目には、腰椎穿刺を行い、圧 19.5cm であった。他の結果を表 1 に示す。ドキシサイクリンを経口投与した。アセトアミノフェン投与するが解熱せず。血液培養は陰性。頻呼吸あり、2 回目の頭部 MRI を受けるために仰臥位になれず。挿管され人工呼吸管理開始された。

第 4 病日に、再度頭部 MRI 施行。FLAIR 画像では鼓膜に軽度で広範囲の高信号あり、FLAIR および T2 強調画像は支障ない束と内側側頭葉に軽度の信号あり。

鎮静なしで行われた身体診では弛緩性麻痺の所見あり。腕または脚の自発運動なし。CRT 反応なく、上下肢の深部腱反射消失。開眼はあるが追視なし。従命なし。瞳孔径 3/3mm で対光反射はあり。角膜反射および咳反射は残存。損なわれていなかったが、眼窩上部の痛み刺激に反応なし。

第 10 病日、神経伝導検査施行。左正中神経および尺骨神経の感覚神経伝導速度の延長、中程度から重度の振幅低下あり。両側正中神経の運動神経は、振幅、伝導速度、持続時間を著しい低下あり。針筋電図では、左側の三角筋、伸筋、前脛骨間および前脛骨筋において微細電位と生の鋭い波が観測され、左外側の外側および内側の腓腹筋における挿入活性の増加を示した。左上下肢に自発運動なし。

鑑別診断

この Pt は 3 週間の倦怠感、食欲不振、および体重減少で発熱あり。入院後、精神状態の悪化あり、昏睡および急性弛緩性麻痺となった。CSF 析、MRI、脳波検査、筋電図検査などの検査結果に異常あり。

鑑別のためにいくつかの重要なポイントあり。

まず、全身の症状に比較して神経所見が多いことが重要である。軽度の血小板減少や腎障害はあったが、神経疾患が原因である可能性が高い。第二に日和見感染になるほどの重度の免

疫不全のリスクはなかったが、糖尿病の既往のある高齢者であるために、免疫は低下している。最後に、外出あり、旅行歴なくニューイングランドに在住し夏に発症したことに注意することは大事である。この患者の発熱と急速な神経学的異常をどのような病気で説明できるであろうか？

血管障害

中枢神経系（CNS）血管炎および静脈洞血栓症はいずれも、発熱および神経症状を説明できる。しかし、この患者の熱発の仕方はこれらの疾患には非典型的である。さらに、頭部 MRI の所見は、CNS 血管炎には非典型的である。（典型的には、皮質下白質での小さな可逆的な虚血病変である） MRI での両側視床の高信号は、静脈洞血栓症の所見と一致する可能性はあるが、CSF 検査結果は非典型的である。関連では目立たないと予想される。全体として、CNS 血管炎と静脈洞血栓症は考えにくい。

癌

リンパ腫または神経膠腫などの原発性 CNS 癌は、MRI で両側視床の高信号を引き起こす可能性はある。しかし、数日の経過で進行するような原発性 CNS 癌を有していれば、MRI で異常所見があるはずであるが、ない。また CNS 癌では、急性弛緩性麻痺や CSF 検査異常は説明できない。臨床所見から、脳への転移性腫瘍は考えにくい。脳転移であれば、MRI でリング状高信号があるはずである。よって CNS 癌も考えにくい。

精神状態の原因となる中毒や代謝性疾患

毒物摂取や一酸化炭素中毒は、精神状態の悪化の原因において重要である。しかし、MRI では、（この患者に見られるように）高信号領域（例えば、基底核、海馬、歯髄核）ではなく、視床の拡散制限があるはずである。チアミン欠乏症で脳症や FLAIR 画像上の視床の高信号まで進行することがあるが、CSF 検査、電図検査・神経伝導研究の結果や弛緩性麻痺に矛盾する。

脳炎

脳炎は病理学的診断であるが、臨床的な診断基準がある。この患者での脳炎の診断は、脳炎に関連する微生物による急性感染の病理学的、微生物学的、または血清学的所見があるか、または脳炎に関連する自己免疫所見があれば診断される。しかし、脳炎の原因は数多くあり、特定の診断は難しい。脳炎の原因を特定するために、CSF 検査や画像検査を解析する必要がある

非感染性脳炎

神経サルコイドーシスは、脳炎を引き起こす可能性のある自己免疫疾患である。しかし、神

経サルコイドーシス患者は、この患者のような急性発症は珍しい。急性播種性脳脊髄炎は、典型的に弛緩性麻痺を引き起こさない。急性播種性脳脊髄炎の典型的な所見は、慢性の経過で、反射亢進、つま先変形である。また画像検査では、通常は白質の多発脱髄病変が見られる。

自己免疫の脳炎では画像検査で所見がないか、または左右対称的な異常があるかであるが、この患者のような CSF 検査や髄膜所見はこの診断では珍しいであろう。さらに、脊髄内の抗体関連脳脊髄炎では、辺縁系脳炎、小脳機能障害、および脊髄における特定の白質路の関与が一般的に見られる。

弛緩性麻痺を引き起こす、パラインフルエンザまたは感染後の自己免疫に関与する場合、筋電図検査および神経伝導研究は、軸索所見ではなく脱髄を明らかにする（この患者に見られるように）。全体的に、非感染性脳炎は考えにくい。

感染性脳炎

この患者で感染性脳炎の可能性はあるか？ CSF 検査所見は非特異的であるが、細菌性、真菌性、寄生虫性、またはマイコバクテリア性感染症を考慮する所見はいくつかある。第1に、CSF 検査で糖は正常値でこれらの感染症のいずれとも一致しない。第二に、CSF 中の好中球割合は高く、細菌性髄膜炎において好中球は典型的に高い。最後に、急性の経過は真菌性、寄生虫性およびマイコバクテリア感染症を引き起こす可能性は低い。

CNS を伴うライム病は、脳炎および弛緩性麻痺ではなく、髄膜炎、骨髄炎や頭蓋内神経障害によって現れるが、ライム病はこの患者で鑑別にあがる。神経梅毒は鑑別診断に含まれるべきであるが、典型的には慢性的な経過である。プリオン病は脳実質に感染し、患者は脳炎と一致する特徴を示すことがある。最も一般的なプリオン病であるクロイツフェルト・ヤコブ病では、画像検査では皮質と基底核全体の拡散制限が典型的な所見である。このような所見はなし。またクロイツフェルト・ヤコブ病の患者は、典型的に劇的な麻痺や弛緩性麻痺への進行はない。これらより、ウイルス性脳炎は、この患者では十分考えられる。

ウイルス性脳炎

単純ヘルペスウイルス（HSV）脳炎は、最も一般的に同定されたウイルス性脳炎である。HSV 1 型感染は、一般に、眼窩・前頭皮質・前側頭葉および海馬に影響を及ぼし、典型的には脊髄炎を引き起こさない。HSV 2 型感染は、典型的には、髄膜炎または腰仙髄炎を引き起こす。水痘ウイルス感染は脳炎および脊髄炎を引き起こすことがあるが、軽度の免疫不全状態でも予想以上の予後の悪さである。狂犬病ウイルスの感染は、アフリカやアジアの一部の脳炎の一般的な原因であるが、旅行歴や動物の咬傷歴がないこの患者では考えにくい。また、狂犬病感染は神経系において連続して広がるため、この患者のように脊髄と視床に病変があるため脳幹の関与もあると予想していたが、なかった。HIV 脳炎は、典型的には潜伏感染しており、典型的には視床障害を伴わない。エンテロウイルス感染は、夏に発症する

患者において重要な鑑別疾患であるが、典型的には髄膜炎を引き起こし、弛緩性麻痺を引き起こさない。

蚊およびダニによって保有されるウイルスであるアルボウイルスも、夏発症の患者において重要な鑑別疾患である。アルボウイルス感染症は 1~3 週間の潜伏期間を有し、次いで、脳炎、髄膜炎、および弛緩性麻痺を含む神経浸潤性疾患に進行し得る急性発熱性疾患である。FLAIR および T2 強調画像は、典型的には、深部灰白質において高信号を示す（この患者に見られる所見）。ニューイングランドでは、蚊媒介性アルボウイルスには、西ナイルウイルス、東部ウマ脳炎、ジェームスタウンキャニオンウイルス、およびセントルイスウイルスがある。Powassan ウイルスはマダニ属の媒介され、New England では春・秋で報告されている。しかし、西ナイルウイルスがニューイングランドで依然として最も一般的なアルボウイルスのままである。感染者の約 10%において発症。症状のある人のうち、わずか 10%が神経浸潤性疾患に進行し、高齢者や免疫不全患者（糖尿病を患っているこの患者など）でより一般的である。急性弛緩性麻痺は、西ナイルウイルス感染のよく知られた合併症であるが、セントルイスウイルス感染およびジェームズタウンキャニオンウイルス感染症でも起こり得る。急性弛緩性麻痺は、東部ウマ脳炎またはポウオカンウイルス感染では最近報告されていない。この患者の所見より、西ナイルウイルス神経浸潤性疾患が最も有力な診断である。診断を確認するために、CSF 検体にアルボウイルス抗体、特に西ナイルウイルス IgM 抗体を検査した。

シャー博士、この患者を診察したときのあなたの臨床的印象はどうあったか？

一入院 17 日前に診察したとき、非特異的な亜急性の症状を示した。彼は非常に健康な 76 歳の男性で、唯一の所見は、体重減少とグアヤク陽性の便であった。私は当初、結腸直腸癌を最も疑っていた。しかし、大腸内視鏡検査施行前に、発熱、精神状態の急速な増悪、髄膜脳炎と一致した CSF 検査異常が救急外来で発見された。

臨床診断

髄膜脳炎。

ジェニファー・リヨンの診断

アルボウイルス脳炎や急性弛緩性麻痺があり、West Nile virus に起因する可能性が最も高い。

病理学的考察

この症例の診断は CSF 解析によるものがあった。検査サンプルは入院 3 日目に採取され、アルボウイルス抗体検査のためにマサチューセッツ州研究所に送られた。ELISA 法でウエストナイルウイルス IgM 抗体を検出した。東部ウマ脳炎に特異的な抗体は検出されなかった。

これらの所見から、西ナイルウイルス神経浸潤性疾患の診断が確定した。

この場合に使用された診断戦略は、西ナイルウイルス感染患者のウイルス血症および抗体産生の動力学に対する知識によるものであった。

ウエストナイルウイルスを昆虫から感染した後、約 10 日間ウイルス血症が続き、ウイルスは CSF において 2~3 日間検出される。CSF におけるウイルス複製は臨床症状の発症と一致する。ウエストナイルウイルス特異的体液性応答は、感染の 11 または 12 日後に CSF で発生し、その後抗体は血液中で検出可能になる。CSF におけるウイルス複製は短時間で起こるため、ウエストナイルウイルスに対するポリメラーゼ連鎖反応アッセイは、患者の臨床症状が出るまではしばしば陰性である。しかしながら、発症時にほとんどの患者に IgM 応答が発現している。従って、CSF 中の IgM 抗体の検出のための ELISA は、ウエストナイルウイルス感染のための確定診断である。この患者では、CSF 検査リンパ球よりも好中球優位であった。ウイルス性髄膜炎は典型的にはリンパ球性であるが、CSF 検査では感染後早期に混合されるか、好中性優位である可能性がある。

議論

この患者は、入院後の混乱、昏睡および急性の弛緩性麻痺、神経・筋・呼吸器の衰弱および人工呼吸器管理が必要であり、急速に進行する神経学的異常を示した。彼の家族は、予後についてさらに知りたがった。入手可能な文献によると、西ナイルウイルス神経浸潤性疾患、特に西ナイルウイルス脳炎の予後は、いくつかの要因に関連している。西ナイル脳炎は院内死亡率約 20% である。50 歳以上・併存症の有無は、罹患率および死亡率の増加と関連している。昏睡状態と脳神経障害はそれぞれ脳幹機能障害と関連し、悪い転帰を示す。急性の弛緩性麻痺は、歴史的に、50% もの高い死亡率に関連しており、大部分は、神経筋呼吸不全のためである。しかし、西ナイルウイルスの神経浸潤性疾患における経過は非常に変化しやすい。この患者は高齢および急性弛緩性麻痺の陰性の予測因子を有していたが、最初の MRI は不可逆的な軽度の所見しか示さなかった。

ウエストナイルウイルス神経疾患における神経学的傷害を緩和する有効な抗ウイルスまたは抗炎症療法はない。動物での研究では、西ナイルウイルス抗体が豊富な静脈内免疫グロブリン (IVIG) の使用による改善された転帰が示唆されているが、IVIG の無作為化比較試験は有益ではなかった。しかし家族の希望もあり患者は IVIG 治療を受けた。

西ナイルウイルスの神経疾患の管理は、支持療法が主要である。この患者は気管切開および胃瘻造設術を施行した。残念ながら、神経学的改善がなく、麻痺および重篤な合併症を有していた。病院からリハビリテーションケアへの退院時に、彼は間欠的な視追がたまに見られたが、それ以外の神経学的回復はなかった。

ロビンス博士、この患者の経過を教えてください。

—その後 2 ヶ月間、神経学的改善はなかった。退院後 2 カ月、彼は誤嚥性肺炎とクロストリジウム・ディフィシル感染のために入院した。その後再度リハビリテーション病院に転院したが、神経学的改善はなかった。2 ヶ月後、再び肺炎のため入院した。治療目標を家族と話し合った結果 DNAR となり、患者は死亡した。

最終診断

西ナイルウイルス脳炎。