

## ケース 31-2019 : 頭痛と傾眠を伴う 45 歳の女性

### 事例の提出

Elinor L. Baron 博士 : 既往歴に多発性硬化症、血清陰性の炎症性多発性関節炎、片頭痛のある 45 歳の女性は、無気力と言語能力の低下を訴え、冬の間にこの病院に入院しました。

患者は、この入院の 13 日前までは通常健康状態にありましたが、突然に頭痛が発症し、その頭痛は徐々に激しくなり、後頭部から後眼窩部および額に放射状に広がっていました。痛みの発症は、周辺視力のぼやけや振動する閃光に伴って発症し、このことはこの患者の頭痛は、患者の既往歴である片頭痛を連想させた。患者の最後の片頭痛は 10 年以上前に起こっていました。この頭痛は偏頭痛とされ、ブタビタールアセトアミノフェン・カフェイン療法で軽減しました。

しかし 5 日後、この入院の 8 日前に、症状は悪化し、患者は別の病院の救急部に来院しました。到着時に、彼女は羞明、吐き気、嘔吐を訴え、また患者には頭部外傷の既往はなく、首の痛み、発熱、悪寒、しびれ、うずき、脱力感、めまいの訴えはありませんでした。検査時の体温は 37.1° C、脈拍は毎分 101 拍、血圧は 147/98 mm Hg、呼吸数は毎分 20 回、酸素飽和度は 99% (room air) で経過しているも、患者は苦悶様で、目を覆って暗い部屋のベッドに横たわっていましたが、意識は清明で従命も可能でありました。身体所見として項部硬直はなく、左眼の眼瞼下垂および縮瞳が認められました。それ以外に神経学的検査は正常でした。ヘマトクリット、ヘモグロビン、および電解質、グルコース、および甲状腺刺激ホルモンの採血検査は正常であり、腎機能および肝機能検査の結果も同様でした。その他の臨床検査結果を表 1 に示します。

頭部のコンピューター断層撮影 (CT) では、急性頭蓋内病変を示さず、下大脳基底核嚢胞を示唆する所見がありました。頭頸部の磁気共鳴画像法 (MRI) および磁気共鳴動脈造影では、慢性化している脱髄プラークが散見されるも、活動的な脱髄病変は見られず、静脈洞血栓症または海綿静脈洞血栓症の所見も見受けられませんでした。患者は、静脈内輸液、オンダンセトロン、ジフェンヒドラミン、メトクロプラミド、硫酸マグネシウム、およびモルヒネを投与されましたが、頭痛は改善せず、その後、ヒドロモルフォン、ケトロラク、およびメチルプレドニゾロンの静脈内投与が行われ、中程度の痛みが改善し、患者は退院可能となり、ジクロフェナクと経口メチルプレドニゾロンを 5 日間服用するよう指示されることとなりました。

退院の 1 日後、この病院への入院の 5 日前に、頭痛と吐き気が再発し、断続的な嘔吐が起きました。この入院の 4 日前に、嗜眠、見当識障害、および言語出力の低下が発生しており、従命は可能でしたが、質問に対する口頭での応答は「はい」と「いいえ」に限定されていました。その時に彼女は発熱、悪寒、胸痛、息切れ、咳、めまい、意識喪失、けいれん運動、失禁はありませんでした。しだいに顔面の下垂、または不明瞭な言葉を受け患者は救急車で他の病院の救急部に運ばれることとなりました。

患者は意識清明ではありましたが混乱している様でありました。その時の体温は 37.3° C、脈拍は毎分 110 回、血圧は 160/110 mm Hg、呼吸数は毎分 18 回、酸素飽和度は 96% (room air) で、従命も可能で、神経学的検査も以前の検査結果から明らかな変化はありませんでした。電解質とブドウ糖の値は正常であり、腎機能検査と肝機能検査の結果も同様でした。尿毒素のスクリーニングでは、カンナビノイドが陽性でした。その他の臨床検査結果を表 1 に示します。頭の CT は 3 日前に行った CT と変わらず、胸部 X 線写真は正常でした。ケトロラク、ファモチジン、パントプラゾールの静脈内投与が行われ、患者は他の病院に転院することとなりました。

翌朝、最高 38.0° C の発熱が発生しましたが、頭部 MRI を繰り返しても、以前の MRI から顕著な変化は見られませんでした。腰椎穿刺が行われ、開放圧力は 28 cmH<sub>2</sub>O で、6 ml の透明な脳脊髄液 (CSF) が採取され (CSF 分析の結果を表 1 に示します)、自己免疫性および腫瘍随伴性脳症に関連する自己抗体に対する CSF の検査が実施されました。また血液、尿、CSF が培養されることとなりました。その後、患者は経験的な静脈内アシクロビル、バンコマイシン、メロペネムを投与されました。しかしその夜に項部硬直が出現し、次の 3 日間、患者の精神状態は衰え、衰弱し、最高 39.0° C の発熱を示しました。患者はさらなる精査目的のためにこの病院の神経内科に移されました。

この病院への患者の入院に関して、患者の夫は、他の病院への入院以来、彼女の言葉の出力が増加したことを報告しました。患者には多発性硬化症の病歴があり、リツキシマブによる治療で長年安定していましたが、患者は安定のために免疫抑制療法の使用の増加をしていたにもかかわらず、進行性の症状を伴う免疫学的血清が陰性の炎症性多発性関節炎を患っていました。また他の既往歴としては高血圧、うつ病、不安、黒色腫の既往もあり、副鼻腔炎に関しては、この病院への入院の 10 週間前に発生し、ドキシサイクリンの投与後に解消しました。彼女は、炎症性屈筋腱滑膜炎のために、右手首の手根管の長時間の解放と根治的屈筋腱滑膜切除術を受けていました。入院前の薬物には、リツキシマブ、ヒドロキシクロロキン (入院 18 か月前に開始)、レフルノミド (入院 11 か月前に開始)、メチルプレドニゾロン (入院 18 か月前に開始)、ブタビタール・アセトアミノフェン・カフェインの組み合わせ錠剤、ジクロフェナク、ヒドロコドン・アセトアミノフェン、吸入アルブテロール、デュロキサチン、プロピオン、クエチアピン、トラゾドン、リシノプリル、ニフェジピン、コレカルシフェロール、および葉酸となっており、患者はペニシリン、レボフロキサシン、セファロスポリン、およびスルホンアミドを含む薬物に対してアレルギーがありました。

患者は結婚しており、学齢期の子供が 3 人いて、彼女はニューイングランドの郊外で家族と暮らし、マサチューセッツ州のケープコッドで夏を過ごしており、また患者は障害給付を受けていて、ほとんどの時間を屋内で過ごしており、そのために最近の旅行歴はありませんでした。患者はペットを飼っており健康な犬とのことでした。彼女は 7 年間毎日 10 本のタバコを吸っていて、この入院の 22 年前に禁煙していました。彼女は適度にアルコール飲料を飲み、違法薬物の使用はないと言っていました。家族歴としては母親は冠動脈疾患、糖尿病、片頭痛を患っており、父親は高血圧、糖尿病、心房細動、多発性硬化症を患って

いました。

検査時の体温は 36.3° C、脈拍は毎分 90 拍、血圧は 106/65 mm Hg、呼吸は毎分 18 回、酸素飽和度は 98% (room air) で意識は清明でした。強膜と結膜は透明で、瞳孔は直接性・間接性の対光反射を示し、求心性瞳孔欠損はありませんでした。左目での繰り返しのまばたきと目を細めることは認められましたが、明確な眼瞼下垂や顔の垂れはありませんでした。中咽頭滲出液は存在せず、発赤もありませんでした。首の屈曲に対する軽度の抵抗は認められました。肺音は清せした。遠位指に潰瘍があったが、発疹は認められず、筋肉の緊張と強さは正常であり、軽い接触に対する感覚も正常で、反射も正常であり、ミオクローヌスもありませんでした。軽度の姿勢振戦が見られました。患者は彼女の名前を書くように頼まれたとき「魔法」と書きました。彼女は、単純ではあるが複雑ではない命令に従うことができました。臨床検査では、血中ナトリウム濃度が 133mmol/dL で (参照範囲 135~145)、他の電解質、グルコース、クレアチンキナーゼ、および乳酸のレベルは正常であり、腎機能および肝機能検査の結果も同様でした。ヒト免疫不全ウイルス (HIV) タイプ 1 p24 抗原および HIV タイプ 1 および 2 に対する抗体の血液検査は陰性でした。抗生物質の開始前に他の病院で得られた血液、尿、および CSF の細菌培養は、自己抗体の CSF のテストと同様に陰性でした。

**Karen A. Buch 博士**：この病院への入院時に、静脈造影剤の投与後に行われた頭部の MRI は、後頭蓋窩の軟髄膜の微妙な増強を明らかにしました。T2 強調流体減衰反転回復 (FLAIR) イメージングは、側頭葉と後頭葉の溝に信号の高強度を示し、同様に制限された拡散の点状焦点に対応する右後部心房周囲領域の信号の高強度を示しました (図 1)。

バロン博士：ドキシサイクリンによる経験的治療が開始され、アシクロビルとメロペネムの静脈内投与が継続されました。繰り返し腰椎穿刺が行われ (CSF 分析の結果が表 1 に示されています)、その後の 2 日間、患者の精神状態は不良なままでしたが、脳波は、てんかん様の活動を伴わずに、バックグラウンドで拡散 θ 波が遅くなることを示していました。翌日、最高 38.6° C の発熱が発生し、すべての言語出力が失われ、従命能力にも一貫性がなくなりました。

入院 10 日後に追跡 MRI を実施したところ、歯状核、第三脳室、および側脳室 (それぞれ左、中央、および右の列) のレベルで得られた画像で、T1 強調コントラスト強調画像 (パネル A、B、および C) は、新しい水頭症、進行性および広範な軟髄膜の増強、および側脳室の脈絡叢および上衣の異常な増強を示していました。また T2 強調 FLAIR 画像 (パネル D、E、および F) は、大脳半球全体、歯状核、および第 4 脳室周辺の広範な脳室周囲信号の強さ; ならびに両側大脳基底核、両側海馬、脾臓の信号の強さを示しています。(脳梁、および拡散強調画像上の拡散が制限された領域に対応する脳室周囲白質はパネル G、H、および I に記しています)

ブーフ博士：静脈造影剤の投与後に行われた頭部のフォローアップ MRI は、新しい水頭症の存在、進行

性かつ広範な軟髄膜の増強、および側脳室の脈絡叢および上衣の異常な増強を明らかにしました。T2 強調 FLAIR イメージングにより、大脳半球全体、歯状核、および第 4 脳室周辺の広範な脳室周囲信号高強度、ならびに両側大脳基底核、両側海馬、脳梁脾、および脳室周囲白質の信号高強度が示されました。拡散が制限されている領域に対応します（図 2）。

## 鑑別診断

アラン R.タンケル博士：メチルプレドニゾロンとリツキシマブによる治療の結果として免疫不全に陥ったこの患者は、急性髄膜脳炎の徴候と症状を示していました。彼女の一般的な検査では特に注目に値するものはありませんでしたが、腰椎穿刺は、開口圧の上昇を明らかにし、CSF 分析は単核細胞球増加症、正常なグルコース値、およびタンパク質値の上昇が見受けられました。頭部の MRI では、びまん性の硬膜髄膜および軟髄膜の増強、T2 強調 FLAIR イメージングでの基底槽および小脳の溝の高信号、心室サイズの増加、および拡散が制限され増強されていない脾臓の孤立した 5 mm 病変が明らかになっていました。パンコマイシン、メロペネム、アシクロビル、およびドキシサイクリンによる治療にもかかわらず、患者は進行性の悪化を示しており、これらの検査結果は急性髄膜脳炎の特定の原因の特定に役立つ可能性があります。

## 急性髄膜脳炎の非感染性の原因

自己免疫性および腫瘍随伴性脳症に関連する自己抗体の CSF 検査は陰性であると報告されており、どの特定の検査が行われたかに関する情報はありますが、このレポートに基づいて自己免疫性および腫瘍随伴性脳症の可能性は除外されました。患者の黒色腫の病歴を考慮すると、癌性髄膜炎を考慮する必要がありますが、黒色腫の活発性に関する詳細はなく、患者に癌性髄膜炎があった場合、もっと長期的な症状が出ると予想され、これも可能性は低くなると思われます。片頭痛または片頭痛様症候群は、リンパ球性髄膜炎を引き起こす可能性があります。これは髄膜脳炎に進行するとは予想されません。特定の薬剤は髄膜炎を引き起こす可能性があり、非ステロイド性抗炎症薬が最も注目されており、この患者にもジクロフェナクは開始されていますが、症状は治療開始前より起きているために関連性は少ないと思われます。

## 髄膜脳炎の感染症の原因

### 原虫

特定の原虫は、アメーバ性髄膜脳炎を引き起こす可能性があります。アカントアメーバ種は、免疫不全患者に病気を引き起こし、バラムチアマンドリラリスは、免疫不全患者と免疫適格患者の両方に影響を及ぼす可能性があります。ただし、これらの生物は通常、肉芽腫性髄膜脳炎を引き起こし、MRI では単一ま

たは複数の増強病変が見られます。この患者の場合、このような画像所見は存在しませんでした。また他には、HIVに感染していない患者に非病巣性脳炎を引き起こす可能性のある原虫であるトキソプラズマ・ゴンディの感染は、脳炎を呈する免疫不全患者では考慮すべきでしょう。

#### 真菌類

真菌性髄膜炎は通常、亜急性または慢性です。この患者では、風土病真菌症（ヒストプラスマ症、プラストマイコシス、またはコクシジオイデス症）の診断は、そのような真菌症が風土病である地域への暴露または旅行歴がないため、起こりそうにありません。この場合の真菌症を考えるなら、クリプトコッカスネオフォルマンシの感染は、メチルプレドニゾンによる長期治療があることから考慮する必要があり、クリプトコッカス多糖抗原のCSFテストで除外する必要があるでしょう。

#### 細菌感染

細菌性髄膜炎は、急性髄膜炎を呈する患者では常に考慮すべきです。最も一般的な原因は肺炎球菌ですが、CSF所見には通常、好中球性多細胞症、低グルコースレベル、および高タンパク質値が含まれますし、肺炎球菌および市中感染性細菌性髄膜炎のその他のほとんどの原因は、この患者に投与されるような抗菌レジメンに反応するでしょう。しかし、リステリア菌による感染の可能性はあります。リステリア髄膜炎は、免疫能のある人よりも免疫不全の人に多く見られ、1、生物学的免疫療法は、リステリア髄膜炎の発症に関連しており、生物学的免疫治療を受けている患者で報告された266件のリステリア髄膜炎の症例では、ほとんどの患者（77%）がインフリキシマブで治療されていましたが、4%がこの患者と同様にリツキシマブ療法を受けているという報告もあります。2 非定型CSFの所見は、リステリア髄膜炎患者でも報告されておりこれも考慮しなくてはなりません。ある報告では、患者の23%が細菌性髄膜炎を示唆する個々のCSF所見を持たなかった。3。メロペネムはリステリア症の治療に使用されており、メロペネムに関連する治療の失敗が報告されているものの、この現象は非常に起こりにくい。

ニューイングランドの患者の位置を考えると、他の細菌も考慮する必要があります。 *Anaplasma phagocytophilum* に感染する可能性はありますが、白血球減少症、血小板減少症、または血中アミノトランスフェラーゼ値の上昇の証拠はないため、この診断は行われません。 *Treponema pallidum*、 *Borrelia burgdorferi*、または *B. miyamotoi* などのスピロヘータに感染する可能性がありますが、この患者はこれらの生物に対して有効な治療を受けていました。結核菌は、患者の免疫不全状態、抗菌薬療法に対する反応の欠如、脳底髄膜炎、水頭症、びまん性硬膜炎のMRI所見を考慮すると、考えなくてははいけません。しかし、結核性髄膜炎の患者のほとんどはCSFのグルコースが低いも、この患者はこの病院への入院時に低くはありませんでした。

#### ウイルス

この患者は、急性髄膜脳炎を引き起こしているウイルス感染を持っているのでしょうか？ 節足動物媒介のウイルスは除外します。患者は冬に症状があり、蚊は寒さのせいで冬にこの地域で活動しない為、米国北東部で病気を引き起こす可能性のある蚊媒介ウイルス-西ナイルウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、ラクロスウイルス、および東部馬脳炎ウイルス-は、可能性が下がります。冬にはダニ媒介性感染が発生することはあるため、ダニ媒介性ポワッサンウイルスはありえますが、可能性は低いです。気温が2°Cを下回ると、ダニは一般に非活動的になります。ただし、地面が雪で覆われておらず、土壌温度が7°Cに達した場合、ダニは血液宿主を探し、温度が氷点下より上であればシカダニは活動的なままです。

ヘルペスウイルスは、髄膜脳炎の重要な原因です。ただし、静脈内アシクロビル投与中にこの患者の病気は進行しており、単純ヘルペスウイルスと水痘帯状疱疹ウイルスの可能性は下がります。エプスタインバーウイルスは考えられますが、通常小脳性運動失調と脳神経麻痺がこのウイルスに存在します。サイトメガロウイルスは、後天性免疫不全症候群（AIDS）の患者で最も頻繁に中枢神経系疾患を引き起こし、通常は広範な疾患の所見があります。ヒトヘルペスウイルス6は、免疫不全の成人に疾患を引き起こす可能性がありますが、通常、造血幹細胞移植を受けた患者に見られます。

インフルエンザウイルスは、急性壊死性脳症などの急性脳症症候群を引き起こす可能性がありますが、そのような状態は成人ではまれであり、通常、髄液細胞増加を引き起こしません。また、この患者には以前も今も気道症状の所見はありません。進行性多巣性白質脳症を引き起こすJCウイルスは、リツキシマブを投与された患者で報告されています。ただし、この患者のMRI所見はこの診断と一致せず、罹患した患者は通常臨床的に重大な髄液細胞増加はありません。非ポリオエンテロウイルス（例：エコーウイルスやコクサッキーウイルス）は髄膜脳炎を引き起こす可能性がありますが、夏の終わりから初秋にかけてより一般的であるため、冬季にはその存在はまれです。長期のリツキシマブ治療が低ガンマグロブリン血症につながるB細胞欠乏を引き起こすことがあるので、リツキシマブで治療された患者で慢性エンテロウイルス性髄膜脳炎が報告されています。ただし、この存在は非常にまれであり、通常、より長期的な症状があります。

最後に、可能性のある診断としてアデノウイルス髄膜脳炎を検討します。アデノウイルスは、原発性感染症として、または免疫不全の成人の全身感染症または呼吸器感染症の合併症として、髄膜炎または髄膜脳炎を引き起こす可能性があります。アデノウイルスは、主に呼吸器および消化管の疾患と関連しており、髄膜脳炎が重度肺炎の合併症としてより頻繁に起こるという事実を考えると、髄膜脳炎のまれな原因です。

この患者の髄膜脳炎の最も一般的な原因を検討した後、アデノウイルス感染は除外のプロセスによる最も可能性の高い診断です。これは私がこの臨床シナリオで通常考慮するウイルス感染ではありませんが、特にアデノウイルスが別の臨床検体（例えば、気道から）で同定された場合、治療する医師によって考慮されたかもしれません。アデノウイルス髄膜脳炎の診断は、血液またはCSFのポリメラーゼ連鎖反応（PCR）

テストによって確認できます。 診断は培養によって確立される場合もありますが、髄膜脳炎を呈する患者では、CSF ウイルス培養は一般的に推奨されません。 10

アラン・R・タンケル博士の診断

アデノウイルス髄膜脳炎。

#### 病院経過と診断検査

バロン博士：約 8 日間のインキュベーションの後、他の病院の最初の腰椎穿刺で得られた CSF のウイルス培養物はアデノウイルス 2 型を増殖させました。この結果が得られたので、CSF、血液、および尿のアデノウイルスの PCR テスト実施しましたが、すべてのテストは陽性でした。 CSF ウイルス培養の結果が判明した日に、患者はシドフォビルを 1 用量（体重 1Kg あたり 5 mg）投与されました。彼女はまた、一般的なアデノウイルスの血清型に対する高レベルの中和抗体を持つと予想された静脈内免疫グロブリン（5 日間、1 日 1 キログラムあたり 0.5mg）で治療されました。これらの治療法の使用にもかかわらず、患者の臨床状態は悪化し続けました。実験的な抗ウイルス薬であるプリンシドフォビルの使用申請は、プリンシドフォビルがシドフォビルよりも中枢神経系への浸透性が高いという仮説に基づいて、拡張アクセスプロトコルを通じて提出されました。患者が製薬会社からプリンシドフォビルの到着を待っている間、彼女の状態は悪化し続けました。入院 10 日目に、頭部のフォローアップ MRI を実施しました。

患者の重度の神経学的障害と画像検査の所見の悪化を考えると、彼女は気休めの測定のみに移行し、入院 12 日目に死亡しました。剖検が行われました。

マリア・マルティネス＝ラーズ博士：死後の検査で、脳の重量は 1260g でした（基準範囲、1250 から 1400）。軟髄膜血管のうっ血とクモ膜下腔の軽度の局所的な灰色の混濁がありました（図 3A）。脳梁はもろくて壊死していました（図 3A）。半球の冠状断面は、脳室周囲および深部白質に散在する、はっきりと境界を定められた灰色の病変を示しましたが、これは脱髄の斑と一致する所見でした。脳梁、半卵円中心、海馬、小脳歯状核、および基底橋に、軟化および壊死の不明確な、左右対称のやや対称的な領域が存在していました（図 3B）。脈絡叢は側脳室の側頭角で顕著であり、上衣の内層は局所的に破壊されていました。

顕微鏡検査では、大脳白質、新皮質、海馬の錐体層、および小脳歯状核を含む小膠細胞結節を伴う広範な単核炎症が認められ（図 3C）、脳幹および脊髄のすべての検査領域も同様でした。くも膜下腔と脊髄根に斑状の浸潤が見られました。脳梁および脈絡叢を含む一部の領域では（図 3D）、病変は顕著に破壊的であり、多数の泡状マクロファージがありました。核内包物は容易に特定されませんでした。リンパ球浸潤は、主に CD3 + T 細胞で構成され、血管周囲および実質分布を有していました（図 3E）。CD163 の免疫組織化学染色により、豊富なミクログリア結節、活性化ミクログリア、およびマクロファージが強

調されました（図 3F）。アデノウイルスの免疫組織化学染色は陰性でした。しかし、パラフィン包埋組織ブロックの電子顕微鏡により、平均直径 81.5 nm のエンベロープを持たない二十面体細胞内ウイルス粒子が多く、アデノウイルスと一致する所見が明らかになりました（図 3G および 3H）。免疫組織化学染色の結果は、潜在的なサンプリングに起因して、偽陰性であると見なされました。

一般検死により、壊死性間質性腎炎および限局性腸炎の所見が明らかになり、アデノウイルスの免疫組織化学染色は陽性でした。肺や肝臓を含む他の臓器は関与していません。

この知見は、多発性硬化症と関連したアデノウイルス髄膜脳脊髄炎（アデノウイルス腎炎および腸炎を伴う）と一致しています。アデノウイルス脳炎は非常にまれであり、ほぼ完全に免疫不全の宿主で見られます。

アデノウイルスの 50 を超える血清型のうち、血清型 2（この患者で同定された）は、髄膜脳炎および播種性疾患に関連すると報告されている最も一般的な血清型です。アデノウイルス性髄膜脳炎の神経病理学的特徴の公開された報告書は、不足していますが、報告のケースは、正中と傍正中構造（例えば、内側側頭葉、前脳基底部、脳幹）および心室系に顕著な偏在のある、両側の、時には対称な、壊死性病変を示しました。リンパ球浸潤、ミクログリア結節、および核内封入体が最も一般的な顕微鏡所見ですが、このケースでは核内封入体は顕著な特徴ではありませんでした。この患者に見られるように、脊髄と神経根の関与が単一の症例で報告されています。 19

## 経営の議論

フランシスコ M. マーティ博士：アデノウイルス関連感染症の予防または治療のための承認された抗ウイルス剤はありません。アデノウイルス血清型 4 および 7 に対する経口の弱毒生ワクチンは、米軍での使用にのみ利用可能です。アデノウイルス関連感染症の予防は、手洗い、接触予防策、および水塩素処理を含む個人衛生に依存しています。 20

シドフォビルは、エイズ関連サイトメガロウイルス網膜炎の治療の承認以来、免疫不全宿主 21,22 のアデノウイルス関連感染症の治療に適応外で使用されてきました。 23,24 シドフォビル療法は、尿管細胞傷害および腎毒性と頻繁に関連しています。シドフォビル投与のプロトコルには、積極的な静脈内水分補給とプロベネシドの併用が含まれ、尿管細管内のシドフォビルの濃度上昇を防ぎ、腎障害のリスクを最小限に抑えます。シドフォビルは、液相エンドサイトーシスの寄与を伴う濃度勾配により細胞に進入するため、臨床的にまで、重度のアデノウイルス関連感染症の患者を治療する場合、腎機能に関係なく、臨床徴候と症状が解消し、血液アデノウイルスが検出できなくなるまで、週 1 回 1 キログラムあたり 5mg の用量でシドフォビルを処方します。アデノウイルスを検出する分子法の開発により、PCR 検査による DNA 監



視およびシドフォビルによる先制的な適応外治療が、高リスクの免疫不全集団でますます使用されています。

プリンシドフォビルは、天然痘に対するバイオテロ対策として開発された治験薬であるシドフォビルの脂質結合体です。これは経口投与され、有機陰イオン輸送体 1 を介して腎尿細管に排出されません。これは、腎毒性を引き起こす可能性を最小限に抑える特性です。同種造血細胞移植を受けた患者におけるサイトメガロウイルスおよび他の二本鎖 DNA ウイルスの予防についてプリンシドフォビルを評価するために、用量範囲試験およびその後のフェーズ 3 試験が実施されました。フェーズ 3 試験の結果は、プリンシドフォビルはサイトメガロウイルスに対して抗ウイルス活性を有していましたが、消化管移植片対宿主病と見分けがつかない消化管毒性作用に関連していたことを示しました。 3

重度のアデノウイルス感染症の子供に対するプリンシドフォビルへのアクセスを拡大するため実施されたソーシャルメディアキャンペーンは、2014 年にアデノウイルス治療におけるプリンシドフォビルの使用に関するオープンラベルプロトコルの開発および食品医薬品局の承認をもたらしました。いくつかの研究の結果は心強いものでしたが、アデノウイルス関連感染症の治療のためのプリンシドフォビルの開発は最近終了しました。プリンシドフォビルは、特定の患者におけるアデノウイルス関連感染症の治療のための拡張アクセスプログラムを通じて引き続き利用できます (ClinicalTrials.gov 番号、 NCT02596997. opens in new tab ) 。 サードパーティの細胞傷害性 T 細胞を用いた養子免疫療法によるアデノウイルス関連感染症の治療は追求されていますが、研究中です。

#### 解剖学的診断

アデノウイルス (血清型 2) 髄膜脳炎。