

2020. 1. 21 NEJM 抄読会

Case 40-2019: A 26-Year-Old Returning Traveler with Headache

【Presentation of Case】

Dr. Marcus T. Altman (Medicine): 片頭痛の既往のある 26 歳の女性が、頭痛のため、冬の間この病院の救急部で評価されました。

来院の 3 週間前、患者は休暇で家族と一緒にヨーロッパに旅行していました。19 日前、彼女は山岳地帯で標高 3400m 以上に位置する山小屋に滞在し、雪の中を屋外で過ごしました。山にいる間、彼女は低速度のそりの事故で頭を打ち、頭痛が数時間続きましたが自然軽快しました。寒い中過ごしたことによる軽度の悪寒と咳嗽もありました。

8 日前に、夕食を食べているときに、人生最悪の激しい頭痛が突然発生しました。両頭側部と後頭部にある痛みは、疲労、吐き気、嘔吐と関連していました。患者の典型的な片頭痛とは異なり、頭痛はアセトアミノフェンまたはナプロキセン療法で軽減しませんでした。

5 日前に、首のこわばりと首の可動域の減少が発生しました。地元の救急科で再発性片頭痛の診断を受け、輸液および経口 NSAIDs が投与されました。彼女は家族と一緒に旅行を続けることができましたが、激しい頭痛が続いたため、早めに米国に帰国しました。

来院前日、患者はボストン空港に到着し、別の病院の救急科に運ばれました。彼女は、持続する重い頭痛、光と騒音に対する過敏性、断続的な発熱・悪寒・寝汗の 1 週間の病歴、および数日間続いた便秘を訴えました。バイタルは体温 37°C、HR90bpm、BP119/83 mm Hg、RR15/min、SpO2 96% (RA) でした。意識清明で、覚醒しており、落ち着いていました。頸部は柔軟で、可動域制限はありませんでした。頸部リンパ節腫脹または神経学的異常は認めませんでした。ケトロラク、ジフェンヒドラミン、およびメトクロプラミドの静脈内投与後、頭痛が中程度に軽減しました。その後、経口アセトアミノフェンとイブプロフェンが処方され、症状が治まらなかった場合、彼女はかかりつけに連絡するよう指示を受け退院しました。

翌朝、患者は持続する激しい頭痛、嘔気、嘔吐で目を覚まし、この病院の救急科を受診しました。体重減少、咽頭痛、息切れ、咳、胸痛、排尿障害、発疹、粘膜皮膚潰瘍はありませんでした。彼女と一緒に旅行していた家族には同様の症状はありませんでした。

患者は小児期に水痘に感染していました。彼女はもともと南アメリカ出身でしたが、15 年以上前に米国に移住していました。彼女は結婚し、ニューイングランドの郊外に夫と住んでいて、ヘルスケア業界で働いていました。彼女は単婚で、性感染症の病歴はないと報告しました。予防接種は通常通り打っており、薬物アレルギーはありませんでした。彼女は前年にカナダとメキシコを訪れましたが、過去 3 年間に他の旅行はしていません。彼女は健康な犬を飼っていました。ヨーロッパ旅行中に宿泊した山小屋の

周りにげっ歯類の痕跡を見ましたが、それ以外の動物への暴露やダニの咬傷はありませんでした。彼女は機会飲酒で喫煙はせず、違法薬物を使用していませんでした。両親や他の家族も病気ではありませんでした。

検査では、患者は意識清明で、疎通がとれ、穏やかでした。バイタルは BT36.4°C、HR91bpm、BP133/78 mmHg、RR16/min、SpO2 100%(RA)でした。頸部運動制限はありませんでしたが、屈曲で後頸部に軽い痛みがありました。中咽頭潰瘍または発疹は認めず、残りの検査も正常でした。電解質、腎機能は正常で、カルシウム、リン、マグネシウム、および TSH も正常でした。抗核抗体および抗好中球細胞質抗体の血液検査は陰性で、補体 (C3 および C4) も正常でした。βHCG の尿検査は陰性でした。異好抗体は陰性で、HIV-1 および HIV-2 抗体および HIV-1 p24 抗原のスクリーニングアッセイも陰性でした。HIV-1 RNA も陰性でした。尿検査では、白血球エステラーゼ 1+、潜血 2+、ケトン 1+、pH7.0、比重 1.019 で赤血球も白血球も検出されませんでした。その他の臨床検査結果を表 1 に示します。

Dr. McKinley Glover: 頭頸部 CTangio では、頭蓋内出血、梗塞、腫瘍病変を認めず、動静脈の狭窄はなく正常に見えました。複数の頸部リンパ節が軽度腫大していましたが、それ以外の点では外観は目立たず、反応性リンパ節を示唆する所見でした (図 1)。

頭部造影 MRI で、実質、軟膜、硬膜の造影増強または梗塞は認められませんでした。胸部レントゲンは正常でした。

Dr. Altman: 腰椎穿刺が施行され、脳脊髄液 (CSF) は無色で混濁があり、グラム染色で単核球増多を認め、微生物は見つかりませんでした。1422 個/ μ l の有核細胞があり、85%がリンパ球でした。HSV-DNA の PCR は陰性でした。CSF 分析の追加結果を表 1 に示します。血培を採取し、経静脈的にバンコマイシン、セフトリアキソン、アシクロビル、およびアンピシリンが投与され、輸液、マグネシウム、ジフェンヒドラミン、マグネシウム、およびメトクロプラミドが投与されました。

患者は入院し、検査が追加されました。インフルエンザ A・B、RS ウイルスの PCR は陰性で、ヒトメタニューモウイルス、アデノウイルス、およびパラインフルエンザウイルスも陰性でした。ボレリアおよび梅毒に対する抗体検査も陰性で、β-D グルカン、クリプトコッカス抗原も陰性でした。激しい頭痛が続く、ケトロラク (NSAIDs) とヒドロモルフォン (オピオイド) の静脈内投与が鎮痛目的に使用されました。診断のための検査結果が出ました。

【Differential Diagnosis】

Dr. Geren S. Stone: 片頭痛の既往のあるこの 26 歳の健康であった女性は、ヨーロッパでの冬の休暇中に発症した 8 日間の激しい頭痛のエピソードを示しました。この病院での診察で、彼女は「人生最悪の頭痛」の急性発症を訴えました。さらに、彼女の頭痛は、持続性であり、片頭痛に使用される薬剤では改善しませんでした。彼女はまた、発熱、悪寒、寝汗、首のこわばりなどの全身症状を報告しました。彼女の脳脊髄液所見は髄膜炎と一致していましたが、彼女は臨床的に良好に見えました。頭痛と髄膜炎

が彼女の症状の最も顕著な特徴であったことを考えると、この症状群から最初の鑑別診断を導きます。

○頭痛と髄膜炎

頭痛はよく見られるため、より詳細な評価が必要となる「red flag」の兆候と症状に注意する必要があります。本症例においては、進行する激しい頭痛、治療反応性の欠如、全身症状が red flag となり、彼女の臨床医は腰椎穿刺を施行し、その結果髄膜炎に一致する異常な髄液所見が明らかになりました。最初の最も重要なアクションは、細菌感染や HSV 感染などの急性髄膜炎の治療可能な原因が存在するかどうかを評価することでした。これらの診断を除外するのに役立つデータが得られるまで、Empiric な抗菌薬治療の開始を検討することが適切です。

○細菌性髄膜炎

細菌性髄膜炎患者の約 95%は、頭痛、発熱、頸部硬直、精神状態の変化の 4 つのうち 2 つ以上を認めます。この患者はこのうち 3 つを有していました。しかし、この患者とは異なり、細菌性髄膜炎の人は通常、外観が非常に病的で、症状の発症後すぐに受診します。さらに、急性細菌性髄膜炎において、早期ではリンパ球優位となることがあります。好中球優位の細胞増加がより一般的です。この患者の臨床症状、髄液グラム染色で病原体陰性、および髄液の好中球増多がないことより、急性細菌性髄膜炎の診断は否定的となります。

○髄膜炎のその他の原因

一般的な治療可能な原因が存在するかどうかを評価した後、髄膜炎の精密検査は残りのその他の考えられる原因を鑑別するのにフォーカスを当てる。身体所見、血液検査、画像検査を含んだ、時間経過や病気経過および病状は診断に役立つ。年齢、免疫状態、暴露歴など、患者固有の特性を考慮することが重要である。具体的には、暴露歴には、1年のうちの旅行歴やシックコンタクト、虫刺され、動物との接触、内服薬や薬物使用である。ウイルス感染は急性髄膜炎の最も一般的な原因であり、エンテロウイルスは最も一般的に同定されているウイルス病原体です。エンテロウイルスは季節性があり、夏と秋に最も発生率が高く、糞便によって人から人へ経口感染する。この患者は冬に発症し、シックコンタクトはなかった。さらに、エンテロウイルスによって引き起こされるウイルス性髄膜炎は通常、脳脊髄液中のリンパ球細胞の増加が関連するが、この患者は高リンパ球に加え、タンパク高値および糖が低値であり、エンテロウイルス感染症に対して非典型的であった。

水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) 髄膜炎は、一次感染の合併症として発生する可能性があります。しかし、皮膚病変がなくても、VZV の再活性化に関連していることが一般的です。この患者は子供のときに水痘を患っていたため、再活性化のリスクがあった。しかし、彼女の髄液異常は VZV に対して非典型的であった。

HIV の初期感染は、髄膜炎の重要かつ忘れられやすい原因となる。さらに、免疫抑制は、一般的な感染症（肺炎球菌など）および日和見感染に対する患者の感受性を高めるため、HIV 検査は髄膜炎患者において重要である。しかし、今回の症例では、患者は HIV 抗体および抗原のスクリーニング検査が陰性であり、血中 HIV RNA ウイルス量が検出不能であり、急性または慢性 HIV 感染は除外された。この場合に考慮すべき髄膜炎の他の原因ウイルスには、西ナイルウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、トスカーナウイ

ルス、ダニ媒介脳炎ウイルスなどのアルボウイルスが含まれる。この患者は米国北東部に住んでいてヨーロッパに旅行したため、これらのウイルスに起因する感染症のリスクがある。ただしこれらの感染症の発生率は夏の終わりと初秋に最も高い。つまり、蚊、ハエ、ダニの季節である。患者は冬に発症したため、これらの曝露のリスクが低いことを考えると、可能性は低い。さらに、患者の著しく増加した髄液中のリンパ球や高タンパク、および低グルコースは、これらのウイルス感染症に関して非典型的である。結核性髄膜炎は、免疫力のある患者よりも免疫不全の患者のほうが一般的であり、一般に慢性の進行性髄膜炎を引き起こす。さらに、結核性髄膜炎の患者は、この患者には見られなかった錯乱、嗜眠、および脳神経障害等の神経学的異常が特徴的である。

Treponema pallidum やボレリア・ブルグドルフェリなどのスピロヘータも髄膜炎を引き起こす可能性があるが、この患者には発疹やこれらの感染症と一致するその他の臨床所見は認めなかった。ライム病は通常、ダニが活動する暖かい季節に発症するが、この患者にはダニ曝露歴がなかった。さらには、梅毒とライム病の検査は両方とも陰性と報告された。患者は、スピロヘータレプトスピラの保菌動物であるげっ歯類への曝露を報告した。レプトスピラ症はヨーロッパの一部で注目されているが、より一般的には熱帯地域で流行しており、しばしば淡水への曝露に関連しています。加えて、この患者は結膜充血や悪寒戦慄、筋肉痛、黄疸、腎不全といった典型的な症状を認めず、この診断が困難となった。

真菌感染症では、免疫力が正常な患者よりも免疫不全である患者に対して、今回の症例よりもより慢性的な症状を引き起こす可能性がある。コクシジオイデス・イミチスは、しばしば認識されない一次感染から数週間から数ヶ月以内に発症する致命的な髄膜炎を引き起こす可能性がある。コクシジオイデスは、米国南西部およびメキシコ北西部の砂漠地帯で見られる。患者が発症した前年にメキシコに旅行しているため、感染の可能性はある。コクシジオイデスによる髄膜炎は、通常、リンパ球の存在と関連しているものの、髄液中の好酸球が上昇する。患者の旅行歴は重要である。患者のカナダへの旅行により、クリプトコッカスガッティに感染する危険性がある。しかし、本症例ではクリプトコッカス抗原検査は陰性であった。よって、彼女の臨床症状、曝露歴、および臨床検査結果に基づいて、真菌性髄膜炎は考えにくい。

最後に、髄膜炎の非感染性の原因として考えられる癌または他の炎症性疾患の病歴を彼女は持っていなかった。経過中、非ステロイド性抗炎症薬が処方されたが、患者の薬物曝露は最小限であった。彼女の臨床検査と画像検査では、反応性の頸部リンパ節腫脹を除いて他になかった。抗体、補体、CRP、赤血球沈降速度など、炎症マーカーと自己免疫マーカーの値は正常だった。したがって、彼女が腫瘍性、自己免疫性、炎症性、または薬物誘発性髄膜炎である可能性は低い。

流行性耳下腺炎とリンパ球性脈絡髄膜炎

本症例の髄液検査結果は、髄膜炎のほとんどの原因となるウイルス感染症に関して非典型的であったが、髄液中のリンパ球増加に関して深く関わる2つのウイルスがある。

ムンプスウイルスおよびリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) である。歴史的に、ムンプスウイルスは髄膜炎の主な原因でした。この患者はおそらくおたふく風邪の予防接種を受けていたであろうが、抗体

価が下がることがある。おたふく風邪の感染は、通常、冬の終わりから春の初めに起こる。潜伏期間は約15～24日。したがって、この患者はおそらく旅行前に感染していただろう。髄膜炎は、おたふく風邪に感染した患者の約10%に発症する。耳下腺の腫脹は症例の約50%に見られるが、髄膜炎は耳下腺腫脹出現の前後、または同時期に発生する可能性がある。ムンプスウイルスによる髄膜炎の患者は、髄液中のリンパ球増加および中程度の糖の低下を示すことがある。髄液核酸検査により診断することができる。しかしながら、本症例患者はムンプスウイルスへの曝露の危険因子を持たないため、ムンプスがこの患者の病気の最も可能性の高い原因であるとは思わない。

LCMVは顕著な髄液中のリンパ球増加を示すウイルスでありアレナウイルスの一つである。歴史的に、LCMVは髄膜炎罹患者の髄液から直接分離された最初のウイルスであった。ハツカネズミは自然感染しており、米国のハツカネズミの推定5%が感染している。げっ歯類の尿または糞便の直接接触または空気感染によりヒトに感染する。マウスが屋内にいる冬に感染するのが最も一般的である。LCMV感染はヨーロッパで報告されている。感染症の潜伏期間は約1～2週間であり、ほとんどの感染症は軽症であり、自然治癒する。

髄膜炎を発症する患者に関して、感染症の典型的な症状はこの患者で見られる症状と似ており、インフルエンザ様症状とそれに続く髄膜炎の発症前数日間の回復期を特徴とする二相性病変である。診断は、病気の急性期の髄液中のLCMV核酸の検出、または急性期および回復期中の抗体検出により診断することができる。本症例において、げっ歯類暴露歴、髄液所見（グルコースレベル、高タンパク質をきたすリンパ球増加所見）を考慮すると、LCMV感染が最も考えられる。

診断

リンパ球性脈絡髄膜炎。

細菌培養、真菌培養、抗酸菌培養は陰性であった。血液生化学検査では西ナイルウイルス、ポワッサンウイルス、脳炎ウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルスなどの一般的なアルボウイルスについては陰性であった。血清および髄液サンプルは、ELISA法によるLCMV特異的免疫グロブリンの測定のために疾病管理予防センター（CDC）に提出された。ELISA法ではIgMおよびIgG抗体（血清、IgM 21：6400 および IgG 21：1600；CSF、IgM および IgG 21：1280）が陽性であり、LCMV感染と一致していた。CDCにおいてのみLCMVのELISA法が利用可能である。通常、民間の検査室で実施される免疫蛍光アッセイによる血清学的検査は、LCMVの検出に関してELISA法よりも感度が低い。

この患者の髄液検査ではウイルス核酸は検出されなかった。しかし、腰椎穿刺はインフルエンザ様の症状が見られた3週間後に行われた。LCMV核酸検査においてウイルス核酸を検出するのはインフルエンザ様の症状が始まってから最初の2週間のみである。腰椎穿刺が行われた6週間後、回復期のLCMV IgM および IgG 両方とも1：6400以上でした。これらの結果はIgGの増加を反映しており、最近のLCMV感染の診断を決定づけるものである。

ニコラウス・ジル博士：最初の髄液検査の結果から髄膜炎とされた後、LCMV の検査結果が陽性であると知るまでは他にもさまざまな鑑別診断があがった。細菌、ウイルス、真菌の感染症に加えて、最初に鑑別にあげていた癌や自己免疫疾患などが考えられた。発熱がなく、比較的中程度の症状が1週間以上持続したこと、髄液でリンパ球優位であることから急性細菌性髄膜炎は否定的であった。そのため、バンコマイシンとセフトリアキソンによるエンピリック療法は中止された。髄液中のHSV の核酸検査が陰性であることが判明した後、アシクロビルの投与は中止された。細菌性髄膜炎と異なり、結核性髄膜炎およびリステリア髄膜炎は通常、髄液中のリンパ球優位になる。この患者には結核を示唆する所見や病歴はなく、これまでの検診における皮膚検査で陰性であった。リステリアの診断は、グラム染色および培養では見逃される可能性がある。リステリア髄膜炎と髄膜脳炎は、無症状から劇症化まで幅広い臨床像持っているため、アンピシリンの静脈投与によるエンピリック治療が開始された。彼女は旅行中にチーズとスモークサーモンを食べた。これらはリステリア症のリスクとなる。リステリア症は健康な人にも発生する可能性があり、この患者は免疫抑制はなくまた、妊娠もしていなかった。細菌培養陰性が1週間継続したため、リステリア症の可能性は非常に低くなり、アンピシリンによる治療は中止された。入院中、彼女は頭痛が持続したが、治療され1週間ほどで症状は落ち着いた。LCMV 感染患者に対する確立された治療法はなく、対症療法のみである。バイタルサインは正常で発熱もなかった。最終的には項部硬直は消失し、1週間後に退院した。

退院後、LCMV の結果が陽性であることがわかった。タンパク質の割合が高値であること LCMV 感染患者の二次的な正常圧水頭症においてよく見られるため、はじめは高タンパク質レベルが心配であった。しかし、退院後のフォローアップの髄液検査でタンパク質の割合が低下した。退院後3週間で頭痛と疲労感は消失した。

最終診断

リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染。