

Casa 8-2017:A 39-Year-Old Zimbabwean Man with a Severe Headache

激しい頭痛を有する 39 歳ジンバブエ人男性

Differential diagnosis

本症例は重篤になっていく頭痛の緩徐な発症様式や頸部痛、羞明、その他髄膜炎を示唆する臨床所見を示している。髄膜炎には多くの原因があるが、本症例でのいくつかの特徴は効率的に鑑別疾患を絞るのに有用である。

特徴①この患者はサハラ以南のアフリカ出身者で HIV が大流行しているため、髄膜炎の最も一般的な起炎菌はアメリカや先進国とは異なること。

特徴②腰椎穿刺での初圧上昇や髄液検査所見：白血球数 $5/\text{mm}^3$ 未満、蛋白上昇、正常範囲内の糖が明らかになったこと、髄液中に白血球がほぼ存在しないことは重篤な免疫不全の可能性を示し、HIV 検査の重要性を強調している。

細菌及びウイルス性髄膜炎

髄膜炎が想定される患者において致命的な起炎菌は可及的に除外する必要がある。サハラ以南のアフリカ（サブサハラ）では成人における髄膜炎が細菌感染による割合はアメリカでの割合よりは低くはあるが、細菌性髄膜炎は十分考慮されるべきである。

細菌性髄膜炎の最も一般的な起炎菌は肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌である。髄膜炎菌は、髄膜炎ベルト（サヘル：サハラ砂漠南縁部に広がる半乾燥地域）で知られている地域で髄膜炎の大きなエピデミックを起している。血清型 A 髄膜炎菌結合型ワクチン導入で流行は防いだが、最近では病気のエピデミック出現は血清型 C 髄膜炎菌の登場によりもたらされるとされている。

本症例はジンバブエ出身で髄膜炎ベルト外に位置し、その地域で細菌性髄膜炎の最も一般的な起炎菌は肺炎球菌である。WHO 計画の幼少期定期予防接種においてインフルエンザ菌タイプ b ワクチンと 13 価肺炎球菌結合型ワクチンの導入は子供たちのインフルエンザ菌や肺炎球菌による髄膜炎の症例を十分に減少させた。

細菌性髄膜炎の患者はたいてい突然発症の頭痛、発熱、項部硬直、羞明を示し、髄液検査所見で好中球増加、タンパク上昇、糖上昇（血糖正常）を示す（Table2）。

本症例では何週にもわたる段階的な経過をたどり、髄液検査所見で正常値の糖や髄液細胞の欠如から明らかに細菌性髄膜炎でないことが示されている。

今回の症例でウイルス性髄膜炎の可能性はどうか。急性期 HIV 感染者は、頭痛、頸部痛、羞明を示す。髄液検査所見は主にリンパ球中心の白血球増加、タンパク増加が特徴的である。臨床症状は発疹、発熱、喉の痛み、筋肉痛、また珍しい例では脳炎様の精神状態変化などがある。本症例では急性期 HIV 感染を示唆する髄液中の髄液細胞増加、発疹、咽頭周囲の症候は認めなかった。ウイルス性髄膜炎の一般的な起炎菌はエンテロウイルス、単純ヘルペスウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスといったもので、髄液中にほぼ白血球が存在しないこと、頭痛悪化は 1 か月にわたる段階的な発症であることから否定的であった。

慢性期 HIV 感染

髄膜炎の鑑別疾患は、患者の免疫状態に大きく影響を受ける。アフリカ南部の多くの場所で HIV は流行しており罹患率は成人で 10%、入院患者で 70%を超え、髄膜炎の原因として大きな影響を及ぼしている。サブサハラで髄膜炎に罹患している成人入院患者の 85%以上は慢性期 HIV 患者であり、本症例に HIV 感染の可能性があることを示唆している。HIV 感染例の亜急性髄膜炎で鑑別を考える時、アフリカで最も一般的な起炎菌は *Cryptococcus neoformans* や *Mycobacterium tuberculosis* である。中・東・南部のアフリカでは、クリプトコッカス髄膜炎が他のどの髄膜炎よりも一般的である。よって、この症例で鑑別疾患を考える上で最も重要なことは HIV の状態である。もし彼に HIV 感染あれば最も可能性の高い鑑別はクリプトコッカス髄膜炎または結核性髄膜炎である。検体検査せずにこれらの二つを鑑別するのは困難だが、本症例ではいくつかの所見によって鑑別できるかもしれない。

クリプトコッカス髄膜炎

クリプトコッカスは遍在する酵母様真菌であり、吸入により幼少期に獲得する可能性が最も高い。細胞性免疫異常がない患者において感染は一般的に無症候性であるか、軽い下気道症状でわかることがある。大抵は細胞性免疫により根絶されているが潜伏状態が確立する場合もある。HIV 感染、肝硬変、グルココルチコイドの長期使用などで後天的な免疫不全に陥った場合は血行性散布で中枢神経系へ広がり病気が再活性化する。本症例では最近の NIDDM の診断は必ずしもクリプトコッカス髄膜炎のリスクを増加させている訳ではないが、HIV 感染と DM はこの診断の可能性が十分に高いことを示す。

クリプトコッカス髄膜炎罹患の HIV 感染者はたいてい重度免疫不全であり、CD4 陽性 T 細胞数が $100/\text{mm}^3$ 以下である。たいていは亜急性から慢性の頭痛を示し、今回の症例の様に数日から数週継続する。悪心・嘔吐は一般的だが発熱は約半数の患者にしか現れないため、本症例では熱が出てないからといってクリプトコッカス髄膜炎を除外はできない。痙攣や局所的な神経学的所見はみられるが、特に病期が進んだ患者で見られる。

クリプトコッカス髄膜炎の患者では髄液検査所見は大きなばらつきがあり、40%もの患者が正常髄液像を示す。髄液中の白血球数は比較的少なく主にリンパ球で構成され、中間値は約 $20/\text{mm}^3$ で、25%の患者に限れば $100/\text{mm}^3$ 以上を示す。ART 療法を受けている患者ではたいてい髄液中の白血球数は高く、糖はやや低いか正常値、タンパクはまれに上昇している (Table2)。本症例では髄液中の白血球数は正常値、タンパク上昇、糖は正常値といった点が、クリプトコッカス髄膜炎の診断と一致している。

結核性髄膜炎

結核性髄膜炎はクリプトコッカス髄膜炎と似た特徴を有している。もし本症例が HIV 感染例だった場合、顕著に結核性髄膜炎再活性化の可能性が上がるため結核性髄膜炎の考慮は重要である。ジンバブエの様な結核や HIV 罹患率の高い国では、結核性髄膜炎は髄膜炎の第二起炎菌になる。結核性髄膜炎患者はたいてい、倦怠感、発熱、数週にわたる頭痛の段階的な発現 (本症例類似) 程度しか症状はなく、特徴的な所見を呈さない。髄液細胞数の増加や糖

の低値はあるが、クリプトコッカス髄膜炎に似た髄液所見を示す(Table2)。クリプトコッカス髄膜炎と比較し、結核性髄膜炎は明らかな髄液中の白血球数増加を起こす。本症例では白血球数 $5/\text{mm}^3$ 未満で糖は正常値であり、クリプトコッカス髄膜炎との診断を優位にする。

医療資源が限られる中での診断的検査

クリプトコッカス髄膜炎の診断はクリプトコッカス抗原テスト、墨汁染色、培養である。最も感度が高いのは lateral flow assay(迅速キット)である。墨汁染色は一般に医療資源が限られた施設で使われているが感度は約 80%しかない。もし症状が軽ければ感度は低下し、髄液中の酵母様細胞が $1000/\text{ml}$ 未満であれば感度は約 40%になる。クリプトコッカス髄膜炎患者の 5~10%は早期にクリプトコッカス感染を起こし、末梢血中に検出可能なクリプトコッカス抗原を示し、変わった性状の髄液を示すが、髄液でのクリプトコッカス抗原テストは陰性を示す。こういった検査法がない場合において、多くの罹患者は結局培養で陽性を示す。結核性髄膜炎の診断はまだ定まっておらず、WHO では Xpert MTB/Rif assay(Cepheid)といった核酸増幅法を勧めている。しかし、この検査の感度は採取された髄液が適切量であるかによるところがあり、陰性であっても除外には至らない。医師の判断に基づいた臨床診断が診断の土台となる。

本症例ではクリプトコッカス髄膜炎の可能性が高いが、特別な診断的検査なしでC髄液所見だけでは結核性髄膜炎と区別するのは困難である。今回の診断は、髄液においてクリプトコッカス抗原陽性であったこと、墨汁染色のように直接に酵母様細胞を観察したこと、どちらにとるものかははっきりわからない。

診断

慢性期 HIVtype1 感染例のクリプトコッカス髄膜炎

Discussion of management

入院二日目、クリプトコッカス抗原の髄液検査を行い陽性であった。ペニシリンとクロラムフェニコールは中止となった。入院三日目、HIV 検査は type1 HIV 陽性で、 $\text{CD4}+\text{Tcell}$ 数は $31/\text{mm}^3$ であった。ニューモシスチス肺炎の予防的治療としてスルファメトキサゾール・トリメトプリルを開始した。

クリプトコッカス抗原テストの結果を受け、推奨されている抗真菌治療が開始された。抗真菌薬の費用面により、治療戦略はアメリカと限られた医療資源しかない所では異なる。アメリカでは基本治療はアムホテリシンBとフルシトシン(5-FC:アンコチル)の14日間使用による導入療法、フルコナゾール高用量使用による地固め療法、フルコナゾール低用量使用による維持療法及び二次感染予防である。フルシトシンをアムホテリシンBに追加することは、予後6ヵ月改善という臨床に重要なことをもたらした。しかしアメリカにおいてフルシトシンは一日2000ドル以上の費用がかかり、医療資源が限られた国では使用できない。そういった国ではデオキシコール酸 アムホテリシンBと高用量フルコナゾールからなる治療が推奨され本症例でもこの治療がなされている。

デオキシコール酸 アムホテリシンBの毒性を和らげるために点滴での水分補充と電解質の調整を行う。この治療を受けている患者間では、アムホテリシンが腎毒性を誘発することは累積の毒性効果としてよく知られている。急性腎不全は5%未満と比較的珍しいが、重度低カリウムになることが一般的で生活に支障を来しうるものである。デオキシコール酸 アムホテリシンB投与5日後に尿中カリウムとマグネシウムの低下を起こす。限られた医療資源では、採血にて管理し電解質調整を行うことで30日生存が25%上昇した。

本症例では、頭蓋内圧亢進 (>20 cm H20) を示していたため、治療目的の腰椎穿刺が繰り返された。頭蓋内圧亢進は一般的にクリプトコッカス髄膜炎罹患者の65%強で起こる。圧上昇の原因は、大きな莢膜を持つ酵母型真菌による髄液が脈絡膜を流れることへの機械的な妨害であり、大きな多糖膜が酵母型真菌を困っていることが高い頭蓋内圧と関連している。内圧コントロールが可能であれば死亡率は減少する。クリプトコッカス髄膜炎では症状がある時に頭蓋内圧を正常化するために必要な髄液の水引きの中間量は20mlである(第1四分位数15-20)。もし二回目の治療目的腰椎穿刺が行われたら、はじめの10日間の死亡率は70%まで減少する。本症例では抗真菌治療と腰椎穿刺での頭蓋内圧コントロールの両方を行い、幸運にもこの患者は臨床的に回復し、後遺症も残らなかった。

本症例の治療における最終考察は抗レトロウイルス薬治療介入のタイミングである。日和見感染と50/mm³未満のCD4+Tcellを示す多くの患者において、HIV治療の早期介入は生存率を高めるが、逆説的にIRIS(免疫再構築症候群)に発展する危険性も高めてしまう。クリプトコッカス髄膜炎患者での明らかな例外だが、IRISのせいでHIV治療の早期介入がはじめの30日間に死をもたらす確率を約15%増加させる。そういった患者ではHIV治療の即時介入や入院2週目での介入は死亡率を増加させる。もし抗真菌療法終了後にHIV治療が10日以内に始まれば、髄液中白血球数がかなり低い(<5/mm³)患者では高い死亡率を有する。アメリカのガイドラインでは抗真菌療法介入後、4~6週までHIV治療を延ばすことを推奨している。

こういった考察に基づいて、本症例では抗真菌療法後、約4週で抗HIV療法をするべきであるのは明らかであった。退院前にHIVについて説明を受け、HIV治療外来に登録、その後フォローアップとなった。退院2週後にHIV外来を再び受診(原疾患診断から4週後)、スタブジン(サニルブジン)、ラミブジン、ネビラピンでARTが開始された。ART開始から9か月後、CD4+Tcellは218/mm³まで増加し、2年半後には244/mm³まで上昇していた。同時期にフルコナゾールによる二次予防は終了した。4年後、受診は継続しておりテノホビル、ラミブジン、エファビレンツの1日1回投与で治療を行い、HIV-1のウイルス量は20コピー/ml未満である。

Final diagnosis

慢性期 HIV 感染例のクリプトコッカス髄膜炎

Table 2. Typical Laboratory Features of Bacterial, Tuberculous, Cryptococcal, and Viral Meningitis.*

Variable	Reference Range	Bacterial Meningitis	Tuberculous Meningitis	Cryptococcal Meningitis	Viral Meningitis
Cerebrospinal fluid					
Protein (mg/dl)	15–45				
Median		250	100–200	80	75
Interquartile range		90–700	80–490	40–130	40–180
White-cell count (per mm ³)	<5				
Median		500–2500	200	20	80–100
Interquartile range		350–20,000	40–700	<5–120	5–500
Neutrophils (%)	0	90	35–40	<15	<35
Frequency of clear color (% of patients)	100	2	60	>95	>95
Microscopic testing					
Traditional test		Gram's stain	Acid-fast bacilli stain	India ink stain	—
Sensitivity of the test (%)		60–90 without antibiotics	<15	80	—
Diagnostic testing					
Recommended test		Culture	Nucleic-acid amplification test, such as Xpert MTB/Rif	Cryptococcal antigen test	Polymerase-chain-reaction assay
Sensitivity of the test (%)		>95 without antibiotics	30 with 2-ml sample; 70 with 6-ml sample	>95	Varies
Cerebrospinal fluid:blood glucose ratio					
Median	0.55–0.70	0.20	0.28	0.40	0.65
Interquartile range		0.03–0.50	0.10–0.50	0.25–0.50	0.40–0.80
Serum C-reactive protein (mg/liter)					
Median	<8	140	60	40	<20
Interquartile range		50–400	20–120	20–80	0–20

* Data are from Durski et al.,³ Bahr et al.,⁴ Marais et al.,⁷ and Jarvis et al.⁸

