

ISSN 1348-2718

NEUROINFECTION

神経感染症

Vol. 18 No. 2 2013

第18回日本神経感染症学会総会
学術集会抄録集

日本神経感染症学会

Japanese Society for Neuroinfectious Diseases

**第 18 回日本神経感染症学会総会学術集会
プログラム・抄録集訂正のご連絡とお詫び**

拝啓

秋冷の候、先生方にはますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

先日お送りいたしました、第 18 回日本神経感染症学会 総会・学術集会のプログラム・抄録集のページ内の表記に誤りがありましたので訂正のご連絡とお詫びを申し上げます。

敬具

誤 Neuroinfection 18 巻 1 号 (2013:10)

正 Neuroinfection 18 巻 2 号 (2013:10)

誤 「Neuroinfection」 第 18 巻第 1 号

発行 平成 25 年 9 月 18 日

正 「Neuroinfection」 第 18 巻第 2 号

発行 平成 25 年 9 月 18 日

この度は大変申し訳ございません。

謹んでお詫び申し上げます。

2013 年 10 月

第 18 回日本神経感染症学会 総会・学術集会 運営事務局

〒112-0012 東京都文京区大塚 3-5-10 住友成泉小石川ビル 7 階

(株)サンプラネット 担当 高橋誠一

TEL 03-5940-2614 FAX 03-3942-6396

E-mail:s3-takahashi-sun@hhc.eisai.co.jp

第18回 日本神経感染症学会総会 学術集会

プログラム 抄録集

会 期：平成25年10月11日(金)、12日(土)

会 場：フェニックス・シーガイア・リゾート
シーガイアコンベンションセンター
〒880-8545 宮崎県宮崎市山崎町浜山
TEL：0985-21-1155

会 長：布井 博幸
(宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野)

事務局：宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野
〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原5200
TEL：0985-85-0989
URL：<http://ninfct18.umin.jp>

第18回日本神経感染症学会総会学術集会 「神経感染症の病原体と宿主の反応を科学する」

この度、第18回日本神経感染症学会総会学術集会を2013年10月11日（金）、12日（土）に宮崎（シーガイアコンベンションセンター）で開催させて頂くことになりました。宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野一同、大変、光栄に思っております。今学術集会では、「神経感染症の病原体と宿主の反応を科学する」をメインテーマとして、病原体と宿主の反応を分子生物学や免疫・炎症学をベースに神経感染症を科学する学術集会にしたいと考えております。

特別講演では、東京都医学総合研究所の小池智先生に「ポリオウイルスの神経指向性のメカニズム」、ハノイ小児病院副院長でハノイ医科大学准教授 Pham Nhat An 先生に「国立ハノイ小児病院での急性脳炎と髄膜炎の5年間の疫学」についてお話いただきます。**教育講演**は、名古屋大学の澤田誠教授に「ミクログリアの七変化」、国立感染症研究所感染病理の長谷川秀樹部長に「脳炎・脳症の病理」、岡山大学大学院・免疫病理の松川昭博教授に「Ras-Raf-ERK経路からみたA型インフルエンザ(H1N1)感染」、兵庫県立こども病院の長嶋達也病院長に「中枢神経系感染症に対する外科的治療」、宮崎大学産婦人科分野の鮫島浩教授に「新生児脳症と周産期医療」、また京都の学会に引き続き宮崎大学放射線科の小玉隆男准教授に「神経感染症の画像診断」の6演題を御願ひしております。**シンポジウム**も、「免疫介在性ニューロパチー」、「神経疾患における抗体療法」、「病原体の新しい診断法」、「代謝性疾患と神経感染症」「遺伝子異常と神経感染症」の5テーマをお願いすることができました。貴重な神経感染症症例につきましても、全国からの90を越すご発表いただけることになりました。すこし張り切りすぎて、ちょっと窮屈なスケジュールになりましたが、皆様のご協力に感謝申し上げます。

本学術集会とともに古事記編纂1300年を経ました宮崎をお楽しみ頂ければ幸いです。

2013年9月吉日

第18回日本神経感染症学会総会学術集会 会長
宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野 布井 博幸

歴代会長

日本神経感染症研究会

第1回	平成8年2月17日	高須俊明 (日本大学神経内科)	東京
第2回	平成9年2月21、22日	塩澤全司 (山梨医科大学神経内科)	東京
第3回	平成10年2月20、21日	庄司紘史 (久留米大学第一内科)	東京
第4回	平成11年7月16、17日	糸山泰人 (東北大学神経内科)	仙台
第5回	平成12年7月14、15日	森島恒雄 (名古屋大学保健学科)	名古屋
第6回	平成13年7月13、14日	富樫武弘 (市立札幌病院小児科)	札幌
第7回	平成14年10月4、5日	岩田 誠 (東京女子医科大学神経内科)	東京

日本神経感染症学会

第8回	平成15年10月10、11日	古川 漸 (山口大学小児科)	宇部
第9回	平成16年10月8、9日	松永宗雄 (弘前大学脳研神経統御部門)	弘前
第10回	平成17年10月20、21日	水澤英洋 (東京医科歯科大学神経内科)	東京
第11回	平成18年10月13、14日	葛原茂樹 (三重大学神経内科)	三重
第12回	平成19年10月12、13日	原 寿郎 (九州大学小児科)	福岡
第13回	平成20年10月10、11日	水谷智彦 (日本大学神経内科)	東京
第14回	平成21年10月16、17日	中野今治 (自治医科大学神経内科)	宇都宮
第15回	平成22年10月8、9日	細矢光亮 (福島県立医科大学小児科)	福島
第16回	平成23年11月4、5日	辻 省次 (東京大学神経内科)	東京
第17回	平成24年10月19、20日	中川正法 (京都府立医科大学大学院 神経内科学)	京都
第18回	平成25年10月11、12日	布井博幸 (宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野)	宮崎

第18回日本神経感染症学会総会学術集会のご案内

第18回日本神経感染症学会総会ならびに学術集会を下記により開催いたします。

1. 会期：平成25年10月11日(金)～12日(土)

2. 会場：フェニックス・シーガイア・リゾート シーガイアコンベンションセンター
〒880-8545 宮崎県宮崎市山崎町浜山
TEL：0985-21-1155

総合受付	2F	ロビー
A会場	3F	瑞洋
B会場	3F	海峰
C会場	2F	オーチャードルーム
PC 受付	2F	ロビー
特設クローク	2F	アトリウム
講師控室	2F	フェニックス（前室）、ジブラルタル
懇親会会場	2F	ファウンテンルーム
学会本部	2F	プライベートレストラン

3. 参加受付

- 1) 参加受付は、10月11日(金)、12日(土)ともに、午前8時30分から総合受付（2F ロビー）で行います。
- 2) 総合受付にて、参加費7,000円を納入し、ネームカード（領収書兼用）に所属・氏名を記入し、必ず着用してご入場ください。
- 3) 学会員の方は、本号「抄録集」を忘れずにご持参ください。（会員の方で未着の場合、学会当日受付デスクにお申し出ください。）非会員の方、及び会員の方で抄録集を複数冊必要な方には、受付にて一部2,000円で販売いたします。
- 4) 年会費7,000円の納入、新規入会手続きについても学術集会当日に総合受付にて行います。演者の方は入会手続きをお済ませください。
- 5) 本学術集会出席は、日本神経学会専門医クレジット（2点）、および日本小児科学会専門医資格更新のための単位（4点）の対象になります。日本神経学会のクレジット登録票は受付にて配布します。日本小児科学会専門医資格更新の際には、ネームカードの領収書をご利用ください。

4. 発表方法

- 1) 発表時間は下記の通りです。座長の指示に従って時間厳守での発表をお願いします。

一般演題 発表：6分 討論3分

- 2) 発表データはPC受付にて受付いたします。

受付場所：シーガイアコンベンションセンター 2F ロビー

受付時間：8:30～

発表の30分前までには、PC受付にて受付および試写を行ってください。

ファイル名は、「演題番号+氏名」(例：2B15 布井博幸)で保存してください。

- 3) 発表形式

発表形式は全てPCを使用した発表に限定いたします。

それ以外の形式(スライド、ビデオなど)には対応いたしません。

- 4) 発表データの持込について

Windows の場合

- 発表データの持込方法はWindowsのメディアに限定します。
- アプリケーションソフトはMicrosoft Power Point 2003～2010をご利用ください。
- 使用フォントはWindowsの標準フォントに限定します。
【日本語】MSゴシック、MSPゴシック、MS明朝、MSP明朝
【英語】Arial、Arial Black、Century、Century Gothic、Times New Roman
- 動画は、Windows Media Playerで動作するファイル形式をご使用ください。
- 音声出力には対応いたしません。
- 事前にご自身でウイルスチェックを行ってください。
- 発表データは、作成したPC以外でも正常に動作することを事前にご確認ください。
- 発表の際は、演台に設置している操作キーパッドを使用して、演者ご自身に操作していただきます。
- 受付を行った発表データは、学会終了後に主催者側で責任を持って消去いたします。

Macintosh の場合

- ご自身のノートパソコンを持参してください。メディアでの持込には対応いたしません。
液晶プロジェクターとの接続はMini D-sub 15pinの外部出力用端子です。専用アダプター等が必要な場合は、必ずご自身で持参してください。また、バッテリー切れを回避するため、必ずACアダプターを持参してください。
- スクリーンセーバーや省電力モードの設定は、事前に解除してください。
- バックアップ用として、発表データをUSBで持参してください。

5. 座長

- 1) 座長・司会の先生は、受付を済ませて、担当されるセッションの開始15分前までに各講演会場内の「次座長席」にご着席ください。
- 2) 時間を厳守して、プログラムの円滑な進行にご協力をお願いいたします。

6. 評議員会

10月11日(金) 12時00分から「C 会場」で行います。評議員の方はご出席ください。

7. 総会

10月12日(土) 13時00分から「A 会場」で行います。会員の方はご出席ください。

8. 理事会

10月10日(木) 16時から2F「フェニックス」にて行います。

9. 昼食

10月11日(金)、12日(土) 両日のランチョンセミナーをご利用ください。

10. 会員懇親会

10月11日(金) 18時00分からシーガイアコンベンションセンター2F「ファウンテンルーム」にて行います。

懇親会費は無料です。

11. 学会賞

学会賞授賞演題につきましては11日の会員懇親会で発表、12日の総会で表彰式を行います。

12. 宿泊の手配について

宿泊が必要な方は学会ホームページの宿泊案内をご利用ください。

13. 第18回日本神経感染症学会総会学術集会 事務局

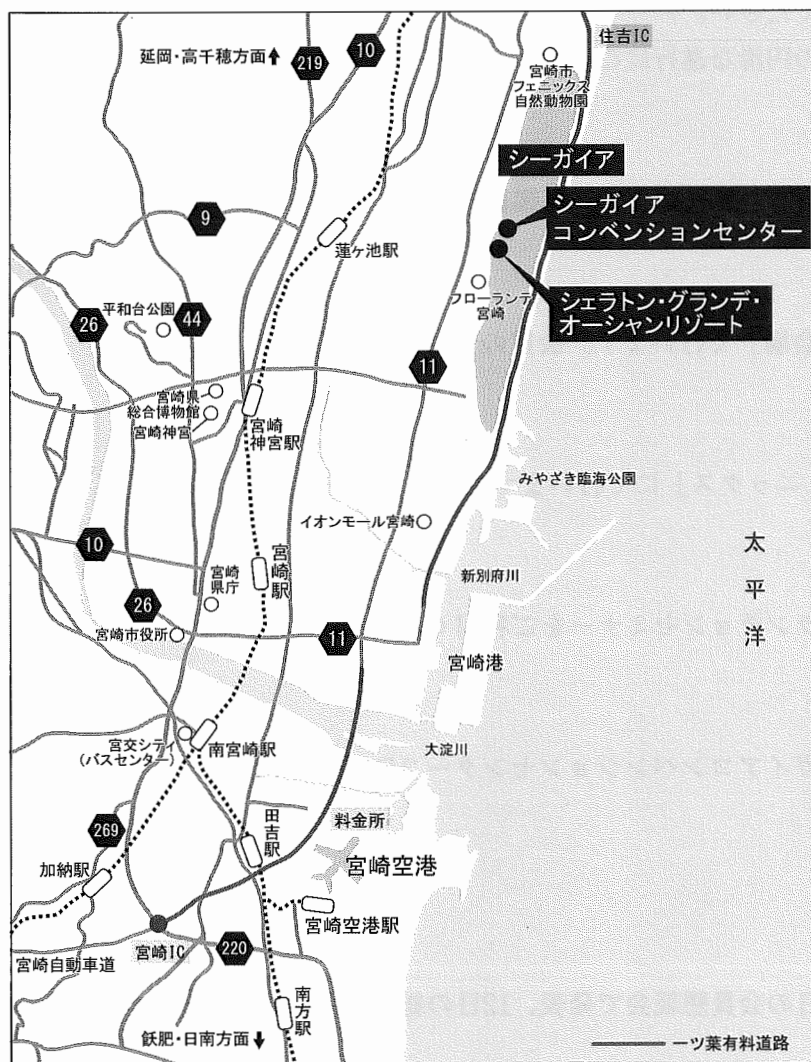
宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野

〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原5200

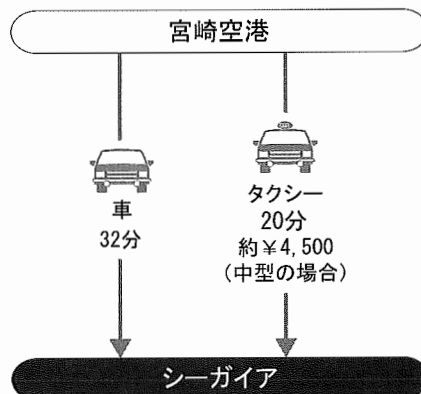
TEL: 0985-85-0989

URL: <http://ninfct18.umin.jp>

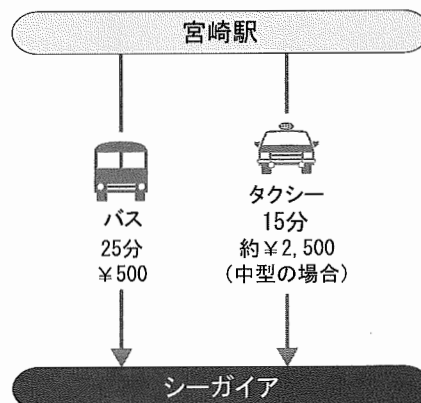
交通案内



宮崎空港から会場へ



宮崎駅から会場へ

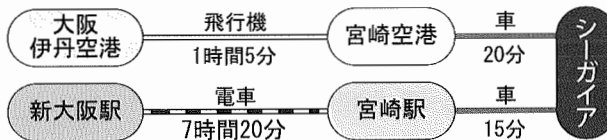


各主要都市から宮崎へのアクセス

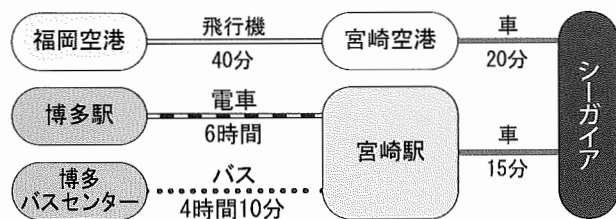
■東京から



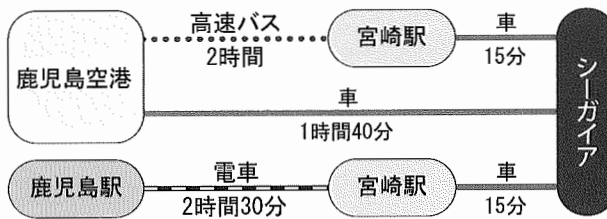
■大阪から



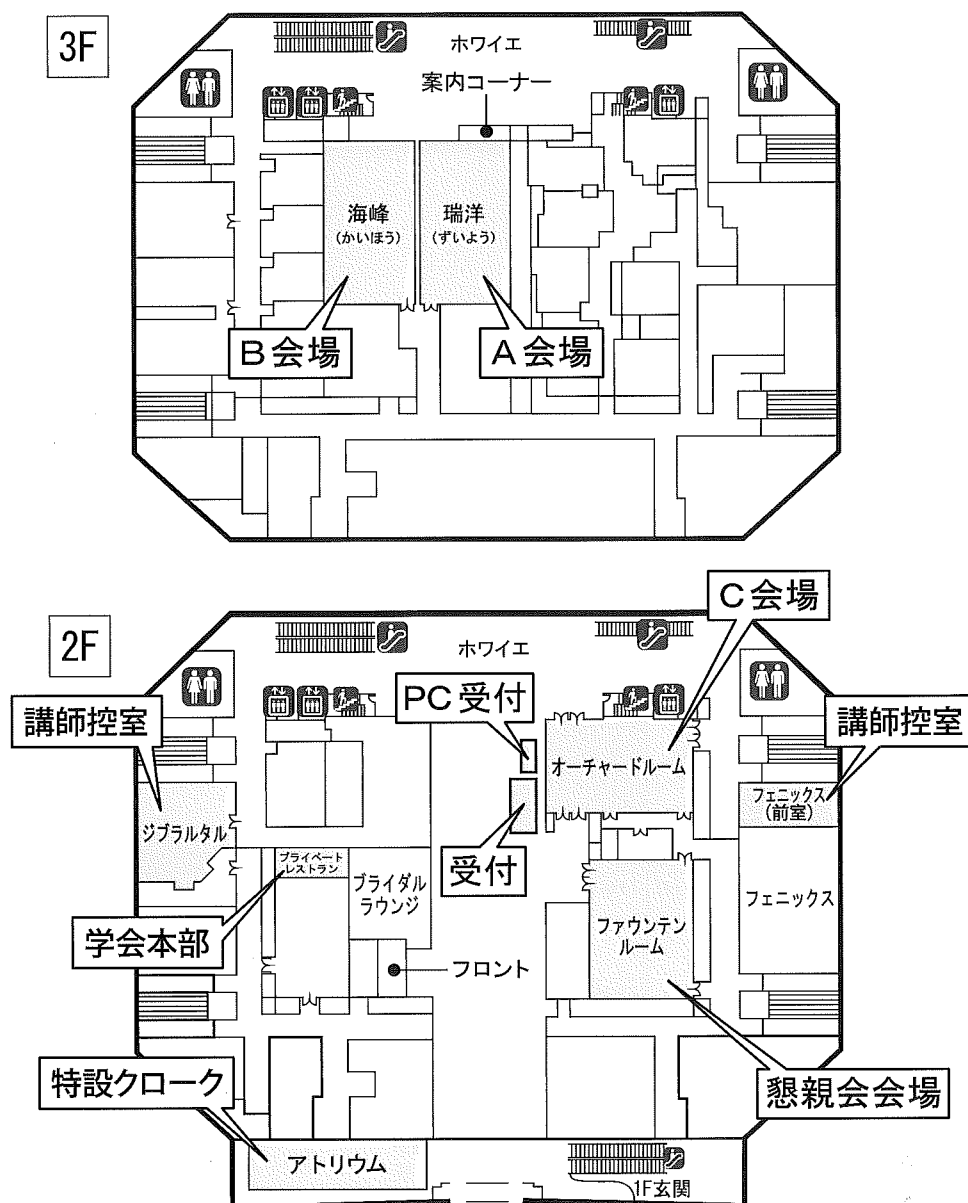
■福岡から



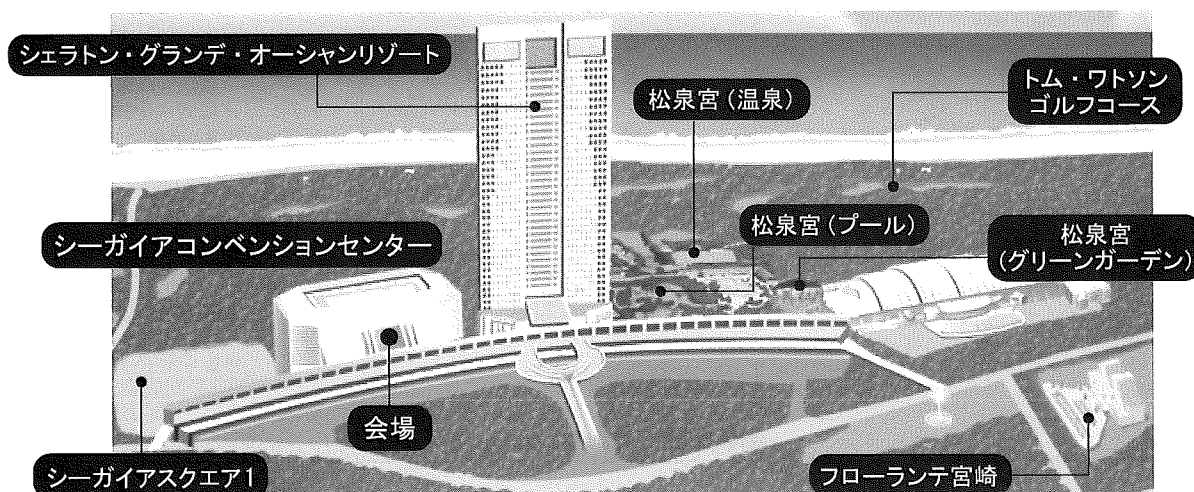
■鹿児島から



会場案内 (シーガイアコンベンションセンター)



会場周辺図



日程表

第1日 2013年10月11日(金)

	A会場 (3F・瑞洋)	B会場 (3F・海峰)	C会場 (2F・オーチャードルーム)
8:30			
9:00	8:55- 開会の辞		
	9:00-9:45 会長講演 「インフルエンザ脳症におけるウイルスと宿主の反応を科学する」 演者：布井 博幸 座長：大原 義朗		
10:00	9:45-10:45 特別講演1 「ポリオウイルスの神経指向性のメカニズム」 演者：小池 智 座長：水澤 英洋		
	10:45-11:30 教育講演1 「ミクログリアの七変化」 演者：澤田 誠 座長：片岡 寛章	10:45-11:30 教育講演2 「神経感染症の画像診断」 演者：小玉 隆男 座長：亀井 聡	
11:00			
12:00	12:00-12:50 ランチョンセミナー1 「意外に広いマイコプラズマによる神経病変スペクトラム —最近問題のマクロライド耐性菌感染症の話題も併せて—」 演者：成田 光夫 座長：楠原 浩一 共催：大正富山医薬品株式会社		12:00- 評議員会
13:00	13:00-13:45 学会賞候補演題 基礎・臨床研究部門 (1A1~1A5) 座長：辻 省次	13:00-13:36 細菌1 (1B1~1B4) 座長：水口 雅	13:00-13:45 教育講演3 「中枢神経系感染症に対する外科的治療」 演者：長嶋 達也 座長：竹島 秀雄
	13:45-14:30 学会賞候補演題 症例報告部門 (1A6~1A10) 座長：山田 正仁	13:36-14:12 水痘・带状疱疹ウイルス (1B5~1B8) 座長：亀井 聡	
14:00		14:12-14:48 脊髄炎 (1B9~1B12) 座長：吉良 潤一	14:00-14:36 PML/HIV (1C1~1C4) 座長：三浦 義治
	14:30-15:40 シンポジウム1 「免疫介在性ニューロパシー」 座長 祖父江 元 シンポジスト 楠 進 小池 春樹 三澤 園子	14:48-15:15 その他のウイルス (1B13~1B15) 座長：吉川 哲史	14:36-15:03 真菌2 (1C5~1C7) 座長：砂田 芳秀
15:00			15:03-15:39 HTLV-1 / その他のウイルス (1C8~1C11) 座長：出雲 周二
		15:30-16:15 教育講演4 「脳炎・脳症の病理」 演者：長谷川秀樹 座長：河内 正治	15:39-16:15 脱髄性疾患 (1C12~1C15) 座長：藤原 一男
16:00	15:50-17:30 シンポジウム2 「神経疾患における抗体療法」 座長 吉良 潤一 シンポジスト 山村 隆 砂田 芳秀 玉岡 晃 漆谷 真		16:15-17:00 細菌2 (1C16~1C20) 座長：佐々木秀直
17:00		16:30-17:15 教育講演5 「Ras-Raf-ERK 経路からみた A 型インフルエンザ(H1N1)感染」 演者：松川 昭博 座長：浅田祐士郎	17:00-17:36 細菌性髄膜炎1 (1C21~1C24) 座長：市山 高志
18:00	18:00- 会員懇親会	於：ファウンテンルーム(2F)	

日程表

第2日 2013年10月12日(土)

	A会場 (3F・瑞洋)	B会場 (3F・海峰)	C会場 (2F・オーチャードルーム)
8:30			
9:00	9:00-10:00 P.115 特別講演2 「ETIOLOGY STRUCTURE OF ACUTE ENCEPHALITIS AND BACTERIAL MENINGITIS IN CHILDREN AT THE VIETNAM NATIONAL HOSPITAL OF PEDIATRICS IN THE LAST FIVE YEARS(2008-2012)」 演者: Pham Nhat An 座長: 布井 博幸		
10:00	10:00-11:30 P.129 シンポジウム3 「病原体の新しい診断法」 座長 林 哲也 シンポジスト 福田 和正 大楠 清文 中島 典子 峰松 俊夫	9:30-10:15 P.168 結核・スピロヘータ (2B1~2B5) 座長: 塩見 一剛	9:30-10:06 P.179 細菌性髄膜炎2 (2C1~2C4) 座長: 庄司 紘史
11:00		10:15-11:45 P.133 シンポジウム4 「代謝性疾患と神経感染症」 座長 大竹 明 シンポジスト 深尾 敏幸 大竹 明 村山 圭 松本 志郎	10:06-10:33 P.181 急性脳炎・脳症1 (2C5~2C7) 座長: 森田 昭彦
12:00	12:00-12:50 ランチョンセミナー2 「非ヘルペス性辺縁系脳炎の最新知識」 演者: 高橋 幸利 座長: 田中 恵子 共催: 一般財団法人 化学及血清療法研究所 帝人ファーマ株式会社		10:33-11:00 P.183 急性脳炎・脳症2 (2C8~2C10) 座長: 細矢 光亮
13:00	13:00-13:30 総会 学会賞表彰式		11:00-11:36 P.185 真菌1 (2C11~2C14) 座長: 中川 正法
14:00	13:30-14:15 P.121 教育講演6 「新生児脳症と周産期医療」 演者: 鮫島 浩 座長: 岡 明	13:45-14:12 P.171 その他の疾患 (2B6~2B8) 座長: 田中 正美	13:45-14:30 P.187 自己免疫疾患/その他の疾患 (2C15~2C19) 座長: 塩見 正司
15:00	14:15-15:45 P.137 シンポジウム5 「遺伝子異常と神経感染症」 座長 原 寿郎 シンポジスト 高田 英俊 日高 文郎 水口 雅 金兼 弘和	14:12-14:39 P.173 CJD / プリオン1 (2B9~2B11) 座長: 山田 正仁	14:30-14:57 P.190 細菌性髄膜炎3 (2C20~2C22) 座長: 岡山 昭彦
16:00	15:45- 閉会の辞	14:39-15:06 P.175 CJD / プリオン2 (2B12~2B14) 座長: 村井 弘之	14:57-15:33 P.192 非ヘルペス性辺縁系脳炎・自己免疫性脳炎 (2C23~2C26) 座長: 高橋 幸利
17:00		15:06-15:42 P.177 ヘルペスウイルス (2B15~2B18) 座長: 綾部 光芳	

企画プログラム

会長講演

10月11日(金) 9:00~9:45

A 会場(3F 瑞洋)

座長：大原 義朗(金沢医科大学 微生物学講座)

インフルエンザ脳症におけるウイルスと宿主の反応を科学する

布井 博幸(宮崎大学 医学部 生殖発達医学講座小児科学分野)

特別講演 1

10月11日(金) 9:45~10:45

A 会場(3F 瑞洋)

座長：水澤 英洋(東京医科歯科大学 脳神経病態学)

ポリオウイルスの神経指向性のメカニズム

小池 智(東京都医学総合研究所 ウイルス感染プロジェクト)

特別講演 2

10月12日(土) 9:00~10:00

A 会場(3F 瑞洋)

座長：布井 博幸(宮崎大学 医学部 生殖発達医学講座小児科学分野)

ETIOLOGY STRUCTURE OF ACUTE ENCEPHALITIS AND BACTERIAL MENINGITIS IN CHILDREN AT THE VIETNAM NATIONAL HOSPITAL OF PEDIATRICS IN THE LAST FIVE YEARS(2008-2012)

Pham Nhat An(National Hospital of Pediatrics)

教育講演 1

10月11日(金) 10:45~11:30

A 会場(3F 瑞洋)

座長：片岡 寛章(宮崎大学 医学部 病理学講座腫瘍・再生病態学)

ミクログリアの七変化

澤田 誠(名古屋大学 環境医学研究所 脳機能分野)

教育講演 2

10月11日(金) 10:45~11:30

B 会場(3F 海峰)

座長：亀井 聡(日本大学医学部附属病院 神経内科)

神経感染症の画像診断

小玉 隆男(宮崎大学 医学部 病態解析医学講座放射線医学分野)

教育講演3

10月11日(金) 13:00~13:45

C 会場(2F オーチャードルーム)

座長: 竹島 秀雄(宮崎大学 医学部 脳神経外科)

中枢神経系感染症に対する外科的治療

長嶋 達也(兵庫県立こども病院 脳神経外科)

教育講演4

10月11日(金) 15:30~16:15

B 会場(3F 海峰)

座長: 河内 正治(国立国際医療研究センター)

脳炎・脳症の病理

長谷川 秀樹(国立感染症研究所 感染病理部)

教育講演5

10月11日(金) 16:30~17:15

B 会場(3F 海峰)

座長: 浅田 祐士郎(宮崎大学 医学部 病理学講座構造機能病態学)

Ras-Raf-ERK 経路からみた A 型インフルエンザ (H1N1) 感染

松川 昭博(岡山大学 大学院 医歯薬学総合研究科 病理学 (免疫病理))

教育講演6

10月12日(土) 13:30~14:15

A 会場(3F 瑞洋)

座長: 岡 明(東京大学大学院医学系研究科 小児科)

新生児脳症と周産期医療

鮫島 浩(宮崎大学 医学部 産婦人科)

シンポジウム1 免疫介在性ニューロパチー

10月11日(金) 14:30~15:40

A 会場(3F 瑞洋)

座長: 祖父江 元(名古屋大学 神経内科)

S1-1 免疫性ニューロパチーと抗糖脂質抗体

楠 進(近畿大学 医学部 神経内科)

S1-2 急性自律性感覚性ニューロパチー

小池 春樹(名古屋大学 神経内科)

S1-3 Crow-Fukase 症候群の治療: 過去・現在・未来

三澤 園子(千葉大学大学院医学研究院 神経内科学)

シンポジウム2 神経疾患における抗体療法

10月11日(金) 15:50~17:30

A 会場(3F 瑞洋)

座長：吉良 潤一(九州大学大学院 医学研究院 神経内科)

S2-1 多発性硬化症と視神経脊髄炎における抗体療法

山村 隆(国立精神・神経医療研究センター)

S2-2 筋疾患に対するマイオスタチン抗体療法の開発と応用

砂田 芳秀(川崎医科大学 神経内科学)

S2-3 アルツハイマー病に対する抗体療法

玉岡 晃(筑波大学 医学医療系 神経内科学)

S2-4 筋萎縮性側索硬化症に対する抗体医療研究の現状

漆谷 真(滋賀医科大学 分子神経科学研究センター 神経難病治療学)

シンポジウム3 病原体の新しい診断法

10月12日(土) 10:00~11:30

A 会場(3F 瑞洋)

座長：林 哲也(宮崎大学 フロンティア科学実験総合センター)

S3-1 16S rRNA 遺伝子クローンライブラリー解析法の臨床応用

福田 和正(産業医科大学 医学部 微生物学)

S3-2 質量分析法 (MALDI-TOF MS) による細菌同定法の現状と今後の展望

大楠 清文(岐阜大学大学院医学系研究科 病原体制御学分野)

S3-3 定量的 PCR によるウイルスの網羅的検出法と病理検体への応用

中島 典子(国立感染症研究所 感染病理部)

S3-4 先天性サイトメガロウイルス感染症における IgG 抗体の Avidity 測定法

峰松 俊夫(愛泉会日南病院 疾病制御研究所)

シンポジウム4 代謝性疾患と神経感染症

10月12日(土) 10:15~11:45

B 会場(3F 海峰)

座長：大竹 明(埼玉医科大学 小児科)

S4-1 ケトン体代謝異常症と急性脳症

深尾 敏幸(岐阜大学 大学院医学系研究科 小児病態学)

S4-2 ミトコンドリア脳筋症についての新しい考え方

大竹 明(埼玉医科大学 小児科)

S4-3 先天代謝異常症と急性脳症

村山 圭(千葉県こども病院 代謝科)

S4-4 メチルマロン酸血症の神経症状に及ぼす感染症の影響ならびに iPS 細胞を用いた病態解明の試み

松本 志郎(熊本大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター)

シンポジウム5 遺伝子異常と神経感染症

10月12日(土) 14:15~15:45

A 会場(3F 瑞洋)

座長：原 寿郎(九州大学大学院 医学研究院 成長発達医学分野 (小児科))

S5-1 IRAK4欠損症

高田 英俊(九州大学大学院 医学研究院 成長発達医学)

S5-2 TLR3遺伝子の LRR ドメインに変異を認めたインフルエンザ脳症症例の考察

日高 文郎(宮崎県 済生会 日向病院 小児科)

S5-3 急性脳症と遺伝子多型・変異

水口 雅(東京大学 大学院医学系研究科 発達医科学)

S5-4 抗体不全症と中枢神経感染症

金兼 弘和(富山大学 医学部 小児科)

ランチョンセミナー1

10月11日(金) 12:00~12:50

A 会場(3F 瑞洋)

座長：楠原 浩一(産業医科大学 医学部 小児科学教授)

意外に広いマイコプラズマによる神経病変スペクトラム
—最近問題のマクロライド耐性菌感染症の話題も併せて—

成田 光夫(札幌徳洲会病院 小児科医長)

共催：大正富山医薬品株式会社

ランチョンセミナー2

10月12日(土) 12:00~12:50

A 会場(3F 瑞洋)

座長：田中 恵子(金沢医科大学 神経内科学 特任教授)

非ヘルペス性辺縁系脳炎の最新知識

高橋 幸利(独立行政法人国立病院機構 静岡・てんかん神経医療センター 副院長)

共催：一般財団法人 化学及血清療法研究所／帝人ファーマ株式会社

一般演題

一般演題 第1日目

一般演題 学会賞候補演題 基礎・臨床研究部門

10月11日(金) 13:00~13:45

A 会場(3F 瑞洋)

座長: 辻 省次(東京大学医学部附属病院 神経内科)

- 1A1** 中枢神経疾患に罹患した小児の血清及び髄液 BDNF 値の変動の検討
- 急性脳症罹患時の変動を中心に - (第2報)
森地 振一郎(東京医科大学小児科学講座)
- 1A2** 肺炎球菌性髄膜炎における循環障害の関与と治療法の検討
杉山 崇史(聖隷浜松病院 神経内科)
- 1A3** 当院に入院した胃腸炎関連痙攣の臨床的検討
伊藤 舞(KKR 札幌医療センター)
- 1A4** 高解像度融解曲線分析による変異型 JC ウイルスゲノムのスキャニング技術の確立および
進行性多巣性白質脳症の検査への応用
中道 一生(国立感染症研究所 ウイルス第一部 第三室)
- 1A5** 内側側頭葉てんかん発症における HHV-6B の役割
河村 吉紀(藤田保健衛生大学 医学部 小児科)

一般演題 学会賞候補演題 症例報告部門

10月11日(金) 13:45~14:30

A 会場(3F 瑞洋)

座長: 山田 正仁(金沢大学 神経内科)

- 1A6** ACTH 単独欠損症に生じたインフルエンザ脳症の2例
瀬川 一(岐阜大学医学部附属病院 神経内科・老年内科)
- 1A7** ブルセラ・カニス脳脊髄炎
石原 正樹(島根大学医学部附属病院 神経内科)
- 1A8** 肺炎球菌髄膜炎の治療経過中に急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) を併発した1剖検例
菅野 陽(川口市立医療センター 神経内科)
- 1A9** 血液培養陽性から16S-rRNA 遺伝子解析を用いて同定した
Helicobacter cinaedi 髄膜炎の一例
渡部 真志(独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 神経内科)
- 1A10** ECD-SPECT eZIS 解析により延髄、両側視床に血流低下を認めた
MM2-thalamic Creutzfeldt-Jakob 病の1剖検例
林 祐一(岐阜大学大学院 医学系研究科 神経内科・老年学分野)

一般演題 細菌1

10月11日(金) 13:00~13:36

B会場(3F 海峰)

座長：水口 雅(東京大学大学院医学系研究科 発達医科学分野)

- 1B1** 中枢神経病変を合併した急性巣状細菌性腎炎の2幼児例
春日 悠岐(日本大学医学部 小児科学系 小児科学分野)
- 1B2** 化膿性脊椎炎、腰椎椎間板炎から感染性心内膜炎を来し心原性脳梗塞を合併した2例
白藤 法道(福井大学 医学部 附属病院 神経内科)
- 1B3** 脳出血と無菌性髄膜炎を呈した感染性心内膜炎の1例
油原 佳子(近畿大学 医学部 神経内科)
- 1B4** 亜急性髄膜炎および肺病変を呈し、髄液16SrRNA 遺伝子解析にて
Cellulosimicrobium 属が同定された成人の1例
林 夢夏(自治医科大学 神経内科)

一般演題 水痘・带状疱疹ウイルス

10月11日(金) 13:36~14:12

B会場(3F 海峰)

座長：亀井 聡(日本大学医学部附属病院 神経内科)

- 1B5** 当院で経験した無疱性带状疱疹 (zoster sine herpete) による髄膜炎の2症例
土佐 素史(日本大学 医学部 内科学系神経内科学分野)
- 1B6** 右第 VII・IX・X 脳神経障害をきたし第 VIII 脳神経は保たれた
Ramsay-Hunt 症候群 variant の1例
長山 成美(金沢医科大学 神経内科学)
- 1B7** 幻視を呈し、水痘・带状疱疹ウイルスが原因と考えられた髄膜脳炎の2例
江橋 桃子(日本大学 医学部 内科学系 神経内科学分野)
- 1B8** S 状静脈洞血栓症を合併した水痘・带状疱疹ウイルス髄膜炎の一例
奥宮 太郎(天理よろづ相談所病院 神経内科)

一般演題 脊髄炎

10月11日(金) 14:12~14:48

B会場(3F 海峰)

座長：吉良 潤一(九州大学 医学部 神経内科)

- 1B9** Brown-Sequard 症候群を呈した带状疱疹後脊髄炎
籾本 恵介(札幌東徳洲会病院 救急総合診療部)
- 1B10** 高感度定量的 PCR 法 (WR-QNRT-PCR 法) の VZV 脊髄炎の診断への臨床応用
高橋 輝行(医療法人崇徳会 長岡西病院 神経内科)
- 1B11** 起立歩行障害、膀胱直腸障害が皮疹よりも先行した水痘带状疱疹ウイルス性脊髄炎の1例
安西 将大(岐阜大学大学院 医学系研究科 神経内科・老年学分野)
- 1B12** 造血幹細胞移植後に脊髄障害で再発した慢性活動性 EB ウイルス感染症の1例
渡邊 将平(兵庫医科大学 内科学 (神経・脳卒中科))

一般演題 その他のウイルス

10月11日(金) 14:48~15:15

B 会場(3F 海峰)

座長：吉川 哲史(藤田保健衛生大学 医学部 小児科学講座)

1B13 Saffold ウイルスの持続感染と神経病原性の可能性

大原 義朗(金沢医科大学 医学部 微生物学)

1B14 両側基底核に対称性異常信号を呈した EBV 脳炎の1例

森 慎一郎(久留米大学医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門)

1B15 エコーウイルス11型により、特異な画像所見を呈した急性脳炎脳症の1例

池田 俊郎(宮崎大学 医学部附属病院 小児科)

一般演題 PML/HIV

10月11日(金) 14:00~14:36

C 会場(2F オーチャードルーム)

座長：三浦 義治(がん・感染症センター都立駒込病院 脳神経内科)

1C1 免疫抑制剤の中止により良好な転帰をたどった HIV 陰性腎移植後 PML の臨床学的検討

小原 啓弥(奈良県立医科大学 医学部 神経内科)

1C2 メフロキンの投与により進行性多巣性白質脳症の進行を抑制し得た1例

柳本 祥三朗(福岡大学 医学部 神経内科)

1C3 非 HIV-PML 2症例の臨床経過

白井 慎一(釧路労災病院 神経内科)

1C4 抗 AQP4抗体陽性を示したヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染を基礎疾患とする進行性多巣性白質脳症 (PML) の1例

石川 晴美(日本大学 医学部 内科学系 神経内科学分野)

一般演題 真菌2

10月11日(金) 14:36~15:03

C 会場(2F オーチャードルーム)

座長：砂田 芳秀(川崎医科大学 神経内科)

1C5 治療中に全身播種性水痘帯状疱疹ウイルス感染症を合併したクリプトコッカス髄膜脳炎の1剖検例

高木 隆助(山梨大学 医学部 神経内科学講座)

1C6 クリプトコッカス髄膜脳炎3例の臨床的検討

太田 雅彦(兵庫県立尼崎病院 神経・脳卒中センター神経内科)

1C7 クリプトコッカス髄膜炎に続発した水頭症に対し、脳室腹腔シャント術が有効であった1例

山田 丈弘(京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科)

一般演題 HTLV-1／その他のウイルス

10月11日(金) 15:03～15:39

C 会場(2F オーチャードルーム)

座長：出雲 周二(鹿児島大学 難治ウイルス病態制御研究センター)

- 1C8** 関西地方における HAM 患者のインターフェロン及びステロイド治療有効性に関する後ろ向き研究
竹之内 徳博(関西医科大学 微生物学講座)
- 1C9** HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 患者 CD4+T 細胞における特異的糖鎖の探索
児玉 大介(鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 難治ウイルス病態制御研究センター)
- 1C10** 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) ウイルスは I 型インターフェロンによる抗ウイルス作用を回避する
佐久間 啓(公益財団法人 東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野 こどもの脳プロジェクト)
- 1C11** BK ウイルス感染による後根神経節炎が疑われた原発性無ガンマグロブリン血症の30歳男性
古川 迪子(東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 神経内科)

一般演題 脱髄性疾患

10月11日(金) 15:39～16:15

C 会場(2F オーチャードルーム)

座長：藤原 一男(東北大学 医学部 多発性硬化症治療学)

- 1C12** 無菌性髄膜炎後に急性散在性脳脊髄炎を発症し免疫療法が奏功した一例
福島 剛志(国保松戸市立病院神経内科)
- 1C13** Mycoplasma Pneumoniae 感染後に重篤な経過をたどった抗 Gal-C 抗体陽性急性散在性脳脊髄炎の一例
深井 雄太(川崎医科大学 神経内科)
- 1C14** 神経感染症と脱髄疾患
吉田 眞理(愛知医科大学 加齢医科学研究所)
- 1C15** 亜急性に劇症の経過をたどった急性散在性脳脊髄炎の剖検例
市野瀬 慶子(東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 (神経内科))

一般演題 細菌2

10月11日(金) 16:15～17:00

C 会場(2F オーチャードルーム)

座長：佐々木 秀直(北海道大学 医学部研究科 神経内科学分野)

- 1C16** 硬膜下膿瘍の自験例4例の臨床的特徴
植田 晃広(藤田保健衛生大学 医学部 脳神経内科学)
- 1C17** 早期診断と治療経過観察に MRI 拡散強調画像が有用であった脊髄硬膜外膿瘍の1例
伊藤 愛(三重大学 神経内科)
- 1C18** 内科的治療にて完治し得た20個を超える多発脳膿瘍、肺膿瘍の1例
大野 英樹(葛西昌医会病院 神経内科)

1C19 基礎疾患などにより外科的に治療できず内科的治療で軽快した脳膿瘍の2例

吉橋 廣一(圭春会 小張総合病院 神経内科)

1C20 脳神経外科領域における敗血症治療の現状

中山 晴雄(東邦大学 医療センター 大橋病院)

一般演題 細菌性髄膜炎 1

10月11日(金) 17:00~17:36

C 会場(2F オーチャードルーム)

座長：市山 高志(鼓ヶ浦こども医療福祉センター 小児科)

1C21 当院における10年間の細菌性髄膜炎のまとめ

樋口 司(長野県立こども病院 総合小児科)

1C22 診断が遅延した細菌性髄膜炎の1例

蓑手 美彩子(倉敷中央病院 神経内科)

1C23 当院における過去40年間の小児化膿性髄膜炎の検討

小平 隆太郎(日本大学 医学部 小児科学系 小児科学分野)

1C24 福島県下過去26年間ににおける小児細菌性髄膜炎223例の経時的発症動向と今後の問題点

川崎 幸彦(公立大学法人福島県立医科大学小児科)

■一般演題 第2日目

一般演題 結核・スピロヘータ

10月12日(土) 9:30~10:15

B会場(3F 海峰)

座長：塩見 一剛(宮崎大学 医学部内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野)

2B1 免疫不全状態で発症した結核性髄膜炎と考えられる1例

保坂 孝史(筑波大学医学医療系神経内科学)

2B2 髄液 ADA 上昇を根拠に早期から抗結核薬を投与し、良好な経過をたどった髄膜炎の一例

高橋 志緒(国立病院機構仙台医療センター神経内科)

2B3 梅毒性脊髄炎は、脊髄長大病変 (LCL) を呈する

藤田 信也(長岡赤十字病院 神経内科)

2B4 若年性脳梗塞で発症した神経梅毒の一例

沼尾 文香(獨協医科大学神経内科)

2B5 当院における神経梅毒5例の検討

高田 忠幸(香川大学 医学部 消化器神経内科)

一般演題 その他の疾患

10月12日(土) 13:45~14:12

B会場(3F 海峰)

座長：田中 正美(宇多野病院 神経内科)

2B6 弛緩性片側顔面神経麻痺を伴った破傷風の40歳女性例

門前 達哉(牛久愛和総合病院 神経内科)

2B7 結核性髄膜炎との鑑別が困難であった脊髄硬膜動静脈瘻の一例

齋藤 磨理(日本大学 医学部 内科学系 神経内科学分野)

2B8 失語症で発症した脳マンソン孤虫症の一例：虫体摘出前後の画像所見を中心に

中川 道隆(信州大学 医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科)

一般演題 CJD／プリオン1

10月12日(土) 14:12~14:39

B会場(3F 海峰)

座長：山田 正仁(金沢大学 医学部 神経内科)

2B9 わが国と海外の硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の比較

浜口 毅(金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(神経内科))

2B10 非痙攣性てんかん重積で発症し QUIC 法が陽性であり孤発性 Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) が疑われた一例

小川 始主夏(佐賀大学 医学部 神経内科)

2B11 クロイツフェルト・ヤコブ病早期診断における H-FABP 簡易測定キットの有用性についての検討

田中 瞳(国立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター 神経内科)

一般演題 CJD／プリオン2

10月12日(土) 14:39～15:06

B 会場(3F 海峰)

座長：村井 弘之(九州大学大学院 医学研究院 神経内科学)

2B12 当施設におけるプリオン病の剖検例および剖検体制についての検討

岩崎 靖(愛知医科大学加齢医科学研究所)

2B13 プリオン病における NMDA 型グルタミン酸受容体抗体のエピトープ分布

藤田 浩司(徳島大学 神経内科)

2B14 南九州に集積する Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) についての臨床的検討

荒田 仁(鹿児島大学 医学部 神経内科老年病学)

一般演題 ヘルペスウイルス

10月12日(土) 15:06～15:42

B 会場(3F 海峰)

座長：綾部 光芳(久留米大学 医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科)

2B15 単純ヘルペス脳炎における脳機能画像を用いた病態の経時的変化の検討

村松 倫子(福井大学 医学部付属病院 神経内科)

2B16 日本脳炎と単純ヘルペス脳炎の重複感染が疑われた75歳女性例

西岡 慧(聖マリア病院 脳血管内科)

2B17 中枢神経感染症における HSV 型特異蛍光 ELISA 法による解析とその診断的意義

藤間 昭勝(北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所)

2B18 単純ヘルペス脳炎後ヒョレオアテトーゼの1例

平野 悟(中川の郷療育センター 小児科)

一般演題 細菌性髄膜炎2

10月12日(土) 9:30～10:06

C 会場(2F オーチャードルーム)

座長：庄司 紘史(聖マリア病院 神経内科)

2C1 気脳症を合併した細菌性髄膜炎の2例

大江 康子(埼玉医科大学国際医療センター 神経内科)

2C2 聴覚障害を合併した肺炎球菌性髄膜炎の一例

道塚 智彦(札幌東徳洲会病院)

2C3 MEPM 耐性 PRSP に対し集学的治療を行い救命し得た1例

山浦 弦平(藤沢市民病院 神経内科)

2C4 髄液の細菌叢遺伝子診断により歯周病菌が証明された
歯性上顎洞炎に続発した重症細菌性髄膜炎の1例

黒島 研美(旭川赤十字病院 神経内科)

一般演題 急性脳炎・脳症 1

10月12日(土) 10:06~10:33

C 会場(2F オーチャードルーム)

座長：森田 昭彦(日本大学 医学部内科学系 神経内科学分野)

2C5 多発性脳梗塞と鑑別が困難だった可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症を
疑われた1例

阿部 英治(大分市医師会立 アルメイダ病院 脳神経外科)

2C6 難治頻回部分発作重積型急性脳炎の一例

白神 浩史(独立行政法人 国立病院機構 岡山医療センター)

2C7 Hippocampal malrotation を伴い、病初期の発作も側頭葉てんかんに矛盾しなかった
難治頻回部分発作重積型急性脳炎の一例

中原 彰彦(宮崎大学 医学部 生殖発達医学講座小児科学分野)

一般演題 急性脳炎・脳症 2

10月12日(土) 10:33~11:00

C 会場(2F オーチャードルーム)

座長：細矢 光亮(福島県立医科大学 小児科)

2C8 非典型的な臨床経過を示した HHV-6B 脳症の4歳女児例

吉川 哲史(藤田保健衛生大学 医学部 小児科)

2C9 亜急性硬化性全脳炎の3例~Jabbour 分類4期への進行の契機を経験して

中村 恭子(名護療育園 小児科)

2C10 質量分析を用いた小児ウイルス関連脳症のバイオマーカーの検索

鳥巢 浩幸(福岡歯科大学 総合医学講座 小児科学分野)

一般演題 真菌 1

10月12日(土) 11:00~11:36

C 会場(2F オーチャードルーム)

座長：中川 正法(京都府立医科大学 神経内科・老年内科)

2C11 眼窩先端症候群にて発症し、後に中枢神経系に浸潤した侵襲性副鼻腔アスペルギルス症

田中 優司(岐阜市民病院 神経内科)

2C12 小脳肉芽腫を形成した慢性肉芽腫症の1例

西村 豊樹(宮崎大学 医学部 小児科)

2C13 両側眼窩先端症候群で発症し多彩な脳血管病変をきたした急性浸潤性真菌性副鼻腔炎の一例

島 淳(天理よろづ相談所病院 神経内科)

2C14 脳血管障害で発症したカンジダ性心内膜炎の1例

喜多 也寸志(兵庫県立姫路循環器病センター 神経内科)

一般演題 自己免疫疾患／その他の疾患

10月12日(土) 13:45～14:30

C 会場(2F オーチャードルーム)

座長：塩見 正司(社会福祉法人石井記念愛染園附属愛染橋病院 小児科)

2C15 繰り返す意識障害が先行した橋本脳症の72歳女性例

豊田 千純子(東京慈恵会医科大学附属第三病院 神経内科)

2C16 不明熱・多発脳梗塞を初発症状とした巨細胞性動脈炎 (GCA) の81歳男性例

川辺 美穂(東京大学医学部附属病院 神経内科)

2C17 急性散在性脳脊髄炎が疑われた神経 Sweet 病の26歳男性例

齋藤 悠(昭和大学 医学部 内科学講座神経内科学部門)

2C18 顕微鏡的多発血管炎関連肥厚性硬膜炎の一例

竹脇 大貴(京都府立医科大学 神経内科)

2C19 濾胞性リンパ腫の治療経過中に多発脳神経障害を認めた neurolymphomatosis の1例

二宮 充喜子(埼玉医科大学 神経内科)

一般演題 細菌性髄膜炎3

10月12日(土) 14:30～14:57

C 会場(2F オーチャードルーム)

座長：岡山 昭彦(宮崎大学 免疫感染病態学分野)

2C20 北海道道北地域における小児の細菌性髄膜炎の検討— Hib と肺炎球菌ワクチンの有効性—

坂田 宏(旭川厚生病院 小児科)

2C21 *Citrobacter koseri* による細菌性髄膜炎に罹患した22歳健康女性の一例

吉本 憲史(一般財団法人神奈川県警友会 けいゆう病院 神経内科)

2C22 ブタ咬傷20日後に両側感音性難聴を伴うブタ連鎖球菌性髄膜炎を発症した1例

岩切 由佳(宮崎大学医学部附属病院 内科 神経呼吸内分泌代謝学分野)

一般演題 非ヘルペス性辺縁系脳炎・自己免疫性脳炎

10月12日(土) 14:57～15:33

C 会場(2F オーチャードルーム)

座長：高橋 幸利(静岡てんかん・神経医療センター)

2C23 抗 NMDA 受容体脳炎の再発と鑑別を要した38歳女性例

二宮 智子(日本大学 医学部 内科学系 神経内科学分野)

2C24 卵巣奇形腫非合併抗 N-Methyl-D-aspartate(NMDA) 受容体脳炎の抗原提示部位：
ウシ未受精卵・卵巣における NMDA 受容体完全型の同定

立花 直子(市立岡谷病院 神経内科)

2C25 抗 GluR 抗体陽性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎におけるサイトカインの経時的変化

井上 裕文(山口大学 大学院医学系研究科 小児科学)

2C26 不随意運動をともなった Bickerstaff 型脳幹脳炎の2例

上利 大(広島市立広島市民病院 神経内科)

会長講演

10月11日(金) A会場(3F 瑞洋)

座長：大原 義朗(金沢医科大学 微生物学講座)

インフルエンザ脳症におけるウイルスと宿主の反応を科学する

布井 博幸

宮崎大学 医学部 生殖発達医学講座小児科学分野

小児感染症はそのものの数が多く、その対策は予防接種に主眼をおいたものであった様に思われます。しかし、1999-2000年のインフルエンザ脳症が患者本人にも社会的にも多くの困難をもたらし、重症感染症、特に神経感染症の病因解明と対策に移り、日本におけるインフルエンザ脳症の病因解明とその対策が本格的に始動し始めたのではないかと考えています。インフルエンザ脳症では、上気道でインフルエンザウイルスが検出されるものの、血中や脳組織ではPCRによるウイルスが検出されないことから、現場にウイルスのいない密室事件と考えられました。細胞が死んで行く訳ですから、何らかのシグナルがあるはずだと思い、血中 cytochrome c を測定したところ、重症のインフルエンザ脳症患者さんでは高くなっていましたので、インフルエンザ感染により、何らかの原因で高サイトカイン血症がおり、結果として組織（特に脳組織における）の細胞死（apoptosis）が誘導されているのではないかと考えました。我々は同様な apoptosis という病態を起こしている疾患の経験を通じて、抗 apoptosis 療法を提案し、methyl prednisolone pulse 療法を病初期に実施すれば、かなりの改善が望めることが明らかになりました。一方、CT や MRI での解析が進み、水口らの急性脳症の全国調査をまとめ、インフルエンザ脳症の約20%が可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症（MERS）、約10%がけいれん重積型急性脳症、遅発性拡散能低下を呈する二相性脳症（AESD）、約6%が急性壊死性脳症（ANE）、約1%が出血性ショックを伴う脳症症候群（HSES）などの病型分類がなされ、種々の病態があることも明らかにされました。ウイルスの側からは HA, PB-F2, NS-1 の変異による鳥からヒトへの馴化やサイトカイン産生を障害する重症化因子などが明らかにされ、宿主側については、インフルエンザ脳症が諸外国に比べ、明らかに日本で多いことから何らかの遺伝的背景があるのではないかと考えられ、我々は経験した脳症患者で TLR-3 遺伝子異常を、また、今日では MAT1, CPTII の遺伝子異常や、米国からは家族性インフルエンザによる ANE を呈する症例で RamBP2 遺伝子異常が報告されてきています。脳症の重症化する病態の解析および、その背景を明らかにすることにより、種々の対応が考案されてくると考えています。

布井 博幸 (ぬのい ひろゆき)

略歴

昭和52年3月31日 熊本大学医学部卒業
 昭和60年3月25日 熊本大学医学博士学位授与
 昭和61年8月1日 アメリカ合衆国国立衛生研究所（国立アレルギー・感染症研究所、細菌感染研究部）客員研究員
 平成元年8月16日 熊本大学医学部助手（小児科）
 平成4年4月1日 東京大学医学部研究所助手（細菌感染研究部）
 平成9年10月16日 熊本大学医学部助手（小児科）
 平成9年12月16日 熊本大学医学部講師（小児科）

平成10年11月1日 熊本大学医学部助教授（小児科）
 平成12年2月1日 宮崎医科大学小児科教授
 平成15年10月1日 宮崎大学医学部小児科教授
 平成18年4月1日 宮崎大学医学部生殖発達医学講座
 小児科学分野 教授 現在に至る

学会役員

日本小児感染症学会（評議員）、日本小児科学会（理事、小児医療委員会担当）、日本遺伝子治療学会（評議員）、食細胞機能異常研究会（世話人代表）、MPO 研究会（幹事）

特別講演1

10月11日(金) A会場(3F 瑞洋)

座長：水澤 英洋(東京医科歯科大学 脳神経病態学)

ポリオウイルスの神経指向性のメカニズム

小池 智

東京都医学総合研究所 ウイルス感染プロジェクト

ポリオウイルス (PV) は急性灰白髄炎の原因ウイルスである。PV はヒトを宿主とし経口的に感染開始し、消化管、リンパ節での増殖を経てウイルス血症となり、免疫を持たないヒトが野生株に感染した場合には1%未満の確率でウイルスの中樞神経系への到達、神経細胞、特に運動神経細胞での効率よい増殖などが起こる。中樞神経系以外では重篤な病変が見られることはなく、PV は高い神経指向性を有しているように思われる。PV がこのようなトロピズムを示すメカニズムについての研究成果を発表する。

PV の宿主域を決定しているのはPV 受容体 (PVR) である。マウス細胞にPV は感染できないが、ヒト CD155遺伝子を発現するとウイルス感受性となる。さらにPVR を発現したトランスジェニックマウス (PVR-tg) を作製し、脳内、筋肉内、腹腔内、静脈内などにウイルスを接種することにより、ヒトのポリオとよく似た症状や病理学的変化を起こすことが明らかになった。しかし、PVR が発現していてもウイルス増殖が顕著でない臓器も存在することからPVR がトロピズムを決定する他の要因が存在することも同時に明らかとなった。我々はこのマウスモデルを用いてPV のトロピズムについて研究を行っているが、いくつかの実験結果からトロピズムの決定には自然免疫系の関与が疑われた。そこでI型IFN受容体を欠損したPVR-tgを作製して、PVの感染防御に関わる自然免疫系の役割を調べた。I型IFN受容体欠損マウスではPVは通常標的とならない肝臓、脾臓、膵臓でも効率よく増殖した。すなわち通常非標的臓器においてもウイルスの感染は可能であるが、IFN応答によって増殖することを強く抑制されており、このためこれらの臓器への指向性がないように見えていたと考えられる。TLR3欠損によりマウスの非標的組織でのPV感受性は高くなることから、PV防御に対してTLR3によるウイルスの検知が重要であることが判明した。これらの結果から、ポリオウイルスは積極的に神経指向性を持っているというよりは、宿主の自然免疫応答とのバランスにおいてウイルス側有利に傾いている中樞神経系を消去法で選択している考える方がより適切であるようにも思われた。

参考文献

1. Ida-Hosonuma M et al. The alpha/beta interferon response controls tissue tropism and pathogenicity of poliovirus. J. Virol 79: 4460-4469, 2005.
2. Abe Y et al. The Toll-Like receptor 3-mediated antiviral response is important for protection against poliovirus infection in poliovirus receptor transgenic mice. J Virol. 86:185-94 2012

小池 智 (こいけ さとし)

略歴

昭和62年 東京大学大学院博士課程修了 (博士)
 昭和62年 (財) 東京都臨床医学総合研究所・研究員

平成5年 パスツール研究所・ポスドク
 平成7年 基礎生物学研究所・助手
 平成10年 (財) 東京都神経科学総合研究所・副参事研究員
 その後改組等により現在所属の名称は (公財) 東京都医学総合研究所

特別講演2

10月12日(土) A会場(3F 瑞洋)

座長：布井 博幸(宮崎大学 医学部 生殖発達医学講座小児科学分野)

ETIOLOGY STRUCTURE OF ACUTE ENCEPHALITIS AND BACTERIAL MENINGITIS IN CHILDREN AT THE VIETNAM NATIONAL HOSPITAL OF PEDIATRICS IN THE LAST FIVE YEARS(2008-2012)

Pham Nhat An^{1,2)}, MD, PhD¹⁾ National Hospital of Pediatrics, ²⁾ Hanoi Medical University**Objectives:**

- To identify the causes of encephalitis and bacterial meningitis in the Vietnamese children.
- To describe the epidemiological causation criteria.

Study subjects and methods:

We selected all cases treated at the National Hospital of Pediatrics (NHP) with diagnosis "Acute Encephalitis" and "Bacterial Meningitis" between the January 1, 2008 and December 31, 2012. Viral encephalitis were diagnosed based on the "Guideline for diagnosis and management to acute viral encephalitis in children" issued by Vietnamese Ministry of Health in 2008 and the diagnosis of bacterial meningitis in children based on the "Textbook of Pediatrics" 2008 (written by Vietnamese).

The isolation and identification of infectious agents from body fluids included cerebrospinal fluid (CSF), blood, and serum using the different technologies such as culture, PCR (polymerase chain reaction) and immunological testing.

Results:**Encephalitis:**

During the past five years (from 2008 up to 2013), there were 2,565 children with acute encephalitis being diagnosed and treated at the NHP. The causes were identified in 874 cases (34.07%). The tendency of the encephalitis seems to be not changed with around 500 new cases per year. But the tendency of the virus caused encephalitis was changed separately. The most common cause identified was Japanese Encephalitis Virus (JEV) (encephalitis was done by IgM-capture ELISA, which detects anti-JEV IgM in cerebrospinal fluid (CSF) samples), despite of the tendency JE reducing year by year. The second common viral cause was Herpes Simplex Virus type1 (HSV1), following by Enteroviruses (EV), Cytomegalovirus (CMV) and some others. The epidemiological characters of acute encephalitis were varied according to the causes. The discussion was focused on the tendency of encephalitis by years, the mortality, the sequelae ratio, the value of CT and MRI and the influence of vaccination program in Vietnam on the encephalitis morbidity.

Acute Bacterial Meningitis:

At the same time, 664 children with acute bacterial meningitis were diagnosed and treated at the NHP, with 321 cases (48.3%) were identified the causes. The tendency of the disease seems being reduced, especially in cases due to Hemophilus Influenza type b (Hib) meningitis. The most common cause identified was Streptococcus Pneumonia. Especially, there were some rare bacteria were identified such as Burkholderia Cepacia, Elisabethkingia...The epidemiological characters of acute bacterial meningitis varied by the age and the causes. The discussion was focused on the tendency of each cause and the prognosis factors, the mortality as well as the value of some biotechnical tests used to early identification the cause and complication.

Conclusion:

Acute Encephalitis and Bacterial Meningitis are still serious diseases for Vietnamese children. The etiology of these diseases changed by the time, but these most common causes are still remained, although the vaccine program is available and expanded. Epidemiology, clinical characteristics, prognosis, mortality and sequela ratio...varied by the causes and how early can diagnose and identify these diseases and etiology. The applying of new technological testing is highly valuable to the clinical practices.

Keywords: Encephalitis, Meningitis**Personnel Identify**

Name: Pham Nhat An
Nationality: Vietnamese
Occupation: MD, Pediatrician, High Rank Lecturer

Title:

- Associate Professor of Pediatrics - Head of Pediatrics Department, Hanoi Medical University.
- Vice Director of National Hospital of Pediatrics (from August, 2009)
- Head of Infectious Disease Clinics of National Hospital of Pediatrics, Hanoi, Vietnam.
- Former Vice Rector of Hanoi Medical University (2002 - 2009)

Education:

1976: Graduated Hanoi Medical University for MD
1979: Finished Residency program for the First Level Specialty of Pediatrics - HMU
1991: Finished Ph.D. program - Medical Academy, Sofia Bulgaria

1997: Second Level Specialty of Pediatrics - HMU

2002: Certificate for one year training course of Family Medicine in Boston University Medical Center, USA (ECFMG fellowship program)

2002: Associate Professor of Pediatrics - Hanoi Medical University

Publications - Textbooks

- HIV/AIDS: Pathogen, Clinical Aspects and Prevention (1995), Medical Publisher (contributor)
 - Text Book of Pediatrics, volume 1 (2000; 2008), Medical Publisher (contributor)
 - Text Book of Pediatrics, volume 2 (2000; 2008), Medical Publisher (contributor)
 - HIV/AIDS: Prevention and management at community level (2001), Medical Publisher (contributor).
 - Text Book of Family Medicine Pediatrics (2011), Medical Publisher (Chief Author)
- And more than 70 articles .

教育講演 1

10月11日(金) A会場(3F 瑞洋)

座長：片岡 寛章(宮崎大学 腫瘍・再生病態学)

ミクログリアの七変化

澤田 誠

名古屋大学 環境医学研究所 脳機能分野

ミクログリアはいろいろな特殊な性質を持つ中枢神経系細胞で、脳内サイトカインネットワークの中心的な細胞である。我々はミクログリアが血液脳関門を崩壊させることなく脳に浸潤できることを見いだした。この性質を利用して、外来遺伝子を導入したミクログリアを末梢血管投与して脳に目的遺伝子を発現させることができるようになった。最近ではミクログリアが脳内侵入する様式を模倣することができる分子を単離することに成功し、この分子と薬物、タンパク、遺伝子、人工担体などを結合して脳を標的化した薬物送達を目指した開発を行っている。このシステムを用いると血液脳関門を崩壊させることなく、しかも他の技術に比べ脳選択性が高いほか、高移行率で脳移行させることができるため、脳疾患の新規な診断法としての実用化が期待できる。一方、ミクログリアは種々の疾患により神経細胞などが変性すると活性化され、疾患部分に集積しその一部が増殖することが観察される。このようなミクログリアの反応は病理学的解析で見ると病変後数時間～数日のタイムスケールでおこり、他の変化に対し比較的早い変化を示すため、各種脳病変の病態形成において重要な過程であると考えられている。また、活性化して集積するミクログリアには損傷したり回復不可能な機能不全を起こした細胞を攻撃して排除する細胞（細胞傷害性ミクログリア）と、傷害から細胞を保護する役割の細胞（保護的ミクログリア）があることがわかってきた。そのため最近ではミクログリアが活性化していることが知られているアルツハイマー病やパーキンソン病、脳梗塞、脳腫瘍などの種々の脳疾患で、神経細胞の変性や生存維持に対する活性化ミクログリアの作用について注目されている。最近生体イメージング技術を使って、細胞移動を伴わないミクログリアの突起伸展が損傷後数分～数時間で観察できることが報告された。この突起伸展はミクログリアの集積に先立っておこるため、まず傷害部位の状態をセンシングして、細胞集積の度合いや細胞傷害性のミクログリアと保護的ミクログリアの活性化状態を調節しているのではないかと考えられている。また、記憶や学習に関わるシナプスのスパインの保持／除去に積極的に関わり、神経伝達や神経の可塑性の調節にも関わっていることも示された。さらに、Hoxb8遺伝子ノックアウトではミクログリアのサブポピュレーションの一部が欠損することにより精神機能の擾乱がおこり、骨髄移植によりミクログリアの機能を代償する細胞を脳に移入させることによって症状が緩解することも示された。最近では恐怖条件付けなどの高次脳機能の調節にもミクログリアが深く関わっている可能性について議論されている。このように、ミクログリアは単なる貪食細胞ではなく、脳の高次機能の発現や調節に深く関わっていることがようやく知られ始めるようになってきた。今回はミクログリアの多様性について紹介したいと思います。

澤田 誠 (さわだ まこと)

略歴

勤務先・役職 名古屋大学・環境医学研究所・所長、脳機能分野 教授

大学院医学研究科・細胞情報医学専攻担当

1981年、東京工業大学理学部科学科卒業。

'86年、東京工業大学総合理工学研究科博士後期課程生命科学専攻修了。

理学博士

藤田保健衛生大学総合医科学研究所 助手・助教授・教授 (2000)

米国国立衛生研究所ポストドクトラルフェロー、JST「さがけ 21」研究員、保衛大名古屋大学環境医学研究所脳生命科学教授 (2005)。

副所長 (2008)、近未来環境シミュレーションセンター長 (2010)、所長 (2012- 現在)。

専門は神経化学、神経薬理学。

株式会社ティッシュターゲティングジャパンを設立し代表取締役に就任 (2002)。

プロテウスサイエンス (株) 取締役、同サイエンティフィックアドバイザー、SAB 議長。

教育講演2

10月11日(金) B会場(3F 海峰)

座長：亀井 聡(日本大学医学部附属病院 神経内科)

神経感染症の画像診断

小玉 隆男

宮崎大学 医学部 病態解析医学講座放射線医学分野

中枢神経の感染症は、その原因、部位、波及形式などによって様々な病態を呈しうる。臨床経過や各種検査所見に加えて、CTやMRIなどの画像診断がその診断や加療において重要な役割を担っていることは広く認知されている。しばしば画像所見が質的診断に重要な情報をもたらす、治療法の選択、予後の推定、経過観察にも画像診断が寄与している。一方、髄液検査などの重要性が失われたわけではなく、髄膜炎の診断には髄液検査が必須であり、画像検査では異常を呈さない髄膜炎が存在することも知っておく必要がある。病態ごとの画像診断の適応、検査法や撮像法の選択が肝要である。

組織コントラストの高さや得られる情報の多さからはCTよりもMRIの診断的価値が高い。しかし、CTはより多くの施設で施行可能であり、検査時間も短く、一般状態の不良な患者などで頭蓋内占拠病変や脳ヘルニアの除外のためにまずCTが施行されることもある。また、耳性あるいは鼻性の髄膜炎や脳膿瘍が疑われる場合には、CTによる詳細な骨構造の評価も必要となる。

MRIでは、T1およびT2強調像、FLAIRなどのルーチン検査に加えて、拡散強調像、造影後T1強調像およびFLAIRなどが有用である。造影後のFLAIRは、血管の増強効果が乏しいことや低濃度の造影剤での増強効果が強いことなどから、髄膜炎などに伴う髄膜の異常増強効果の検出に優れている。二次的な動脈炎などに伴う脳梗塞や炎症性の静脈洞血栓症が疑われる場合には、MR angiographyあるいはvenographyが必要となる。

前述のように、髄膜炎であるか否かの診断は臨床症状や髄液検査で可能である。ただ、頭蓋内圧亢進が疑われる症例では、画像診断によって頭蓋内占拠病変などがないことを確認することが必要とされている。また、続発する脳炎、脳梗塞、硬膜下蓄膿、脳室炎、水頭症などの評価には画像診断が重要である。一方、頭蓋内圧亢進や神経学的異常を認めない例では、画像診断は必ずしも必要ではない。

脳膿瘍はその時期によって様々な画像所見を呈しうる。被膜が形成される時期ではリング状の造影増強効果を示し、拡散強調画像での内部高信号およびADC低下が見られることが特徴とされている。拡散強調画像での所見は、膠芽腫、転移性腫瘍、亜急性脳出血などのリング状の造影増強効果を示す他疾患との鑑別に重要な所見である。ただ、起炎菌や発症後の時期によっては典型的な画像所見を示さないこともあり、注意を要する。

脳炎は様々な原因でみられ、急性・亜急性の経過をたどるものと、いわゆる遅発性ウイルス性脳炎として発症するもの(亜急性硬化性全脳炎など)が知られている。また、感染症に伴う二次的変化としての脳症も重要である。脳炎/脳症が疑われる場合、可能であれば早期のMRI検査が望まれる。

本講演では、各病態・疾患における画像所見について、MRIを中心として概説する。

小玉 隆男 (こだま たかお)

宮崎大学医学部 病態解析医学講座 放射線医学分野 准教授

履 歴

昭和56年3月 宮崎医科大学(現宮崎大学) 医学部卒業
同 6月 宮崎医科大学放射線科入局(研修医)
昭和57年6月 同 助手
昭和58年9月 県立宮崎病院へ出向
昭和60年1月 宮崎医科大学放射線医学講座 助手
平成9年6月 宮崎医科大学放射線科 講師
平成12年4月 宮崎医科大学放射線医学講座 助教授
(宮崎大学医学部 病態解析医学講座放射線医学分野 准教授)
平成22年12月 宮崎大学医学部附属病院 病院教授
平成19年9月から1年間、USA のUniversity of Maryland Medical System (Baltimore) に留学。神経放射線を中心とした research fellow。

専門分野

神経放射線診断学
頭頸部放射線診断学

所属学会

日本医学放射線学会
Radiological Society of North America
European society of Radiology
日本神経放射線学会
日本磁気共鳴学会
日本核医学会
日本血管造影・インターベンシナルラジオロジー学会
日本小児神経学会
日本耳鼻咽喉科学会

教育講演3

10月11日(金) C会場(2F オーチャードルーム)

座長：竹島 秀雄(宮崎大学 脳神経外科)

中枢神経系感染症に対する外科的治療

長嶋 達也, 山元 一樹

兵庫県立こども病院 脳神経外科

外科的治療を要する中枢神経系感染症は、先進国ではまれな疾患といえるが、罹病すると重篤な後遺障害の原因となりうる。特に小児期には発達遅滞や水頭症の原因となりうることから、その外科的治療について自験例を示しながら文献レビューする。外科的治療の原則は、他の器官と異なることはなく、排膿、異物除去、死腔の開放に尽きる。しかし、実際の臨床の現場では、手術の時期や方法について evidence に基づいた明確なガイドラインは存在せず、個々の症例に応じた判断が経験的になされているのが現状である。(1) 化膿性髄膜炎に伴う急性水頭症、硬膜下水腫 化膿性髄膜炎は小児科領域ではありふれた疾患であるが、まれに頭蓋内圧亢進症状を呈したり、抗生物質の効果が不良であったりするために、外科的な髄液ドレナージを要する。手術時期が遅れると脳室炎や髄膜脳炎に波及したり、脳ヘルニアをきたしうることから、早期の画像診断と外科的介入が必須である。(2) 脳膿瘍、硬膜下膿瘍、硬膜外膿瘍 脳ヘルニアを経て致命的な経過を取りうるため、緊急手術を要することが多い。脳膿瘍は、局所性神経症状やてんかんを残すことが多く、外科的治療の基本は脳炎期から膿瘍に移行した時点でのドレナージである。脳深部に存在する場合には定位的脳手術が有用である。近年はナビゲーション装置によって小児のフレームレス定位脳手術が可能になった。再発を繰り返す例や脳表に近い膿瘍で mass effect の強いものでは開頭による膿瘍摘出術が選択枝になる。(3) 髄液シャント関連の感染症 小児脳神経外科領域ではもっともありふれた感染症であるが、髄液シャントシステムという異物が存在すること、脳と腹腔が関係すること、基礎疾患によっては脳室内隔壁を形成しやすいなど、病態が複雑で外科的治療に最も難渋することがある。感染症治療の原則に基づく異物除去、死腔の開放が難治化を避ける要点である。(4) 脊髄硬膜外膿瘍 持続硬膜外麻酔の合併症の一つとして知られる。一方、特発性の硬膜外膿瘍は稀であることに加えて腰痛など曖昧な神経症状で発症することが多く、診断が困難である。何れの機序であっても、手術が遅れて不可逆的な神経症状を残してしまうと、医療過誤のそしりを受けかねないため、鑑別診断の一つとして重要である。神経症状を発症した場合には、手術・排膿が原則である。(5) 先天性皮膚洞に伴う中枢神経感染 髄膜炎、脊髄炎をきたして後遺障害を残す。腰仙部の小さくて深い皮膚陥凹の存在が診断の要点であるが、しばしば見逃されたり見過ごされたりして訴訟原因となりうる。小児の髄膜炎の原因としてまず疑わなければならない疾患である。感染を伴う先天性皮膚洞の手術時期については議論の余地があり、感染性の dermoid tumor の摘出術は技術的に困難である。(6) その他の外科的治療を要する稀な疾患 ヘルペス脳炎の中に開頭・減圧手術により救命しうるものがある。先天性トキソプラズマ感染に伴う水頭症は、髄液シャント術あるいは第3脳室底開窓術の選択を要する。

長嶋 達也 (ながしま たつや)

現職

兵庫県立こども病院・院長、神戸大学連携大学院客員教授

略歴

1977年 神戸大学医学部卒業、同脳神経外科研修医
 1978年 九州大学附属脳神経病研究施設・神経内科研究生
 1979-1985年 神戸大学大学院修士課程修了(医学博士)

1985年

National Institutes of Health (NIH) 神経科学研究所

1987年

神戸大学医学部脳神経外科助手、病棟医長

1996年

神戸大学医学部脳神経外科講師

2001年

兵庫県立こども病院脳神経外科部長、神戸大学医学部臨床教授

2013年

兵庫県立こども病院・院長

所属学会

日本脳神経外科学会(評議員)、日本小児神経外科学会(理事)、他

教育講演4

10月11日(金) B会場(3F 海峰)

座長：河内 正治(国立国際医療研究センター 手術部)

脳炎・脳症の病理

長谷川 秀樹

国立感染症研究所 感染病理部

中枢神経系の感染症の病原体にはウイルス、細菌、真菌、原虫、寄生虫、プリオンなどがあるが、本演題では、主にウイルス感染により惹起される脳炎・脳症の病理について解説する。通常、臨床的に神経症状が認められるにもかかわらず病理組織学的に炎症所見が見られない場合に、脳症と表現している。インフルエンザ‘脳症’は、インフルエンザの発症日から痙攣、意識障害などの神経症状が出現し、重症例では24-48時間以内に致死的経過をとる。当初はインフルエンザ‘脳炎’といわれていたが、剖検脳組織では血管からの血漿成分の漏出が顕著である一方、炎症性細胞浸潤はみとめられず、インフルエンザウイルスのゲノムも抗原も脳組織中に検出されないことが明らかになり、インフルエンザ脳症と表現されるようになった。この他の脳症にはJCウイルスにより惹起される進行性多巣性白質脳症(PML)や、細菌では赤痢、サルモネラ、病原性大腸菌 O-111感染症に併発する脳症もある。一方、脳炎において病原体が神経系細胞に感染・増殖した結果、宿主の免疫応答による炎症細胞の浸潤がみられる。原因ウイルスとしてDNAウイルスでは単純ヘルペスウイルス(HSV) 1型と2型、サイトメガロウイルス(CMV)、水痘ウイルス(VZV)、RNAウイルスでは日本脳炎ウイルス(JEV)、ムンプスウイルス、コクサッキーウイルス、エコーウイルスなどが多い。ウイルス性脳炎では、核内・細胞質内封入体、感染細胞の変性、神経食現象(neuronophagia)、脱髄、壊死、血管周囲あるいは脳実質へのリンパ球浸潤、反応性のグリア細胞増生、ミクログリア結節の形成などがみられる。鑑別疾患として脱髄疾患、自己免疫疾患などが挙げられる。中枢神経系のウイルス感染症の診断基準の検査所見の項目に、髄液を用いたpolymerase chain reaction(PCR)法で陽性であることと血清抗体価、髄液抗体価の有意な上昇があるが、両検査とも陰性の場合でも完全に除外することはできない。病原体が不明である脳炎の診断においては、脳組織から核酸を抽出し、我々の開発したmultivirus real-time PCR法を用いてウイルス核酸を網羅的に解析することで原因ウイルスが明らかになる症例も存在する。現在までにおよそ20例を検索し、その約25%で原因ウイルスの同定に至っている。同定されたウイルスは単純ヘルペスウイルスI型、ヒトヘルペスウイルス6やJCウイルス、パレコウイルスなどである。また免疫組織化学による脳組織切片上でのウイルス抗原の検出も診断にきわめて有効である。本シンポジウムでは、インフルエンザ脳症の他、ヘルペス脳炎、エイズなど免疫不全患者に併発したVZV脳炎、CMV脳炎、進行性多巣性白質脳症(PML)について、病理組織像の特徴とウイルスの局在等について解説する。

長谷川 秀樹 (はせがわ ひでき)

略歴

平成5年 北海道大学医学部卒業
 平成5年 北海道大学大学院医学研究科入学
 平成7年～平成8年 米国ロックフェラー大学博士研究員
 平成8年～平成9年 アイルランド、ダブリン大学博士研究員
 平成9年 北海道大学大学院医学研究科博士課程修了(病理学・医学博士)

平成9年

平成15年

平成21年

平成23年

現在に至る

国立感染症研究所感染病理部研究員

同 第2室 室長

国立感染症研究所インフルエンザウイルス研究センター第6室 室長

国立感染症研究所感染病理部 部長

東北大学大学院医学研究科 客員教授

横浜市立大学医学研究科 客員教授

教育講演5

10月11日(金) B会場(3F 海峰)

座長：浅田 祐士郎(宮崎大学 構造機能病態学)

Ras-Raf-ERK 経路からみた A 型インフルエンザ (H1N1) 感染

松川 昭博

岡山大学 大学院 医歯薬学総合研究科 病理学(免疫病理)

「炎症」は生体侵襲に対する最初の生体防御系として働く。しかし、過剰な炎症反応は生体にとってむしろ有害である。炎症反応は、炎症メディエーターの発現や細胞内サイトカイン情報伝達とそのフィードバック制御によって厳密に調整される。制御系の破綻は全身性の炎症に進展し、時に致死的となる。

Ras-Raf-ERK 経路はサイトカインシグナル伝達経路 MAPK の一つであり、インフルエンザウイルスの表面上に存在する抗原性糖タンパク質 Hemagglutinin (HA) の標的細胞表面のシアル酸への結合やウイルス感染による酸化ストレス及びサイトカイン刺激で活性化される。一方、Ras-Raf-ERK 経路は内因性抑制因子 Sprouty/SpreD ファミリーによって制御される。我々は、ERK 経路とその抑制因子 SpreD に焦点をあてインフルエンザウイルス感染の分子基盤を解析している。気道上皮細胞 MLE-12 に A 型インフルエンザウイルス (H1N1) を感染させると、ERK 活性化と SpreD-2 発現上昇がおこる。SpreD-2 を siRNA でノックダウンすると ERK 活性化は増強され、SpreD-2 欠損マウスに H1N1 を感染させると肺での ERK 活性化は増強することから、H1N1 感染時における内因性 SpreD-2 による感染制御機構が示唆される。SpreD-2 欠損マウスにおける H1N1 肺炎は増悪し、マウス死亡率は有意に上昇した。このとき、肺内ウイルス量や IFN、IL-6 産生量も上昇した。SpreD-2 欠損マウスに U0126 (ERK 阻害剤) を投与すると、H1N1 感染後の ERK 活性化は減少し、サイトカイン産生とウイルス量の減少がみられマウス死亡率は改善した。野生型マウスと SpreD-2 欠損マウスの骨髓キメラマウスの実験から、肺胞上皮由来 SpreD-2 が H1N1 感染の重篤度に関与することが示唆された。SpreD-2 をノックダウンした MLE-12 に H1N1 を感染させるとウイルス量は有意に増加した。一方、SpreD-2 をノックダウンした RAW 細胞 (マクロファージ) においても、H1N1 感染後のサイトカイン産生量は有意に増加した。以上より、SpreD-2 は気道上皮細胞でのウイルス増殖抑制とウイルス感染後に二次的に起こる肺胞マクロファージからのサイトカイン産生抑制に関与すると考えられた。我々は、H1N1 感染後に ARDS で死亡した剖検肺においても SpreD-2 の発現を確認している。SpreD-2 はインフルエンザウイルス感染制御の新規ターゲットになる可能性がある。

松川 昭博 (まつかわ あきひろ)

略歴

1987年	熊本大学医学部卒業
1993年	熊本大学大学院医学系研究科博士課程修了 (医学博士)
1993年11月～2002年12月	熊本大学医学部第一病理 助手
2003年1月～2003年3月	熊本大学医学部第一病理 講師
2003年3月～2004年1月	熊本大学大学院医学系研究部機能病理 講師
2004年1月～2005年9月	熊本大学大学院医学系研究部機能病理 助教授
2005年10月～	岡山大学医歯薬学総合研究科病理学(免疫病理) 教授

所属学会

日本病理学会(評議員)、日本炎症・再生学会(評議員)、日本免疫学会、日本臨床細胞学会、International cytokine Society, American Association of Immunologist

受賞歴

2003年 熊本医学会奨励賞
2004年 日本病理学会学術研究賞

専門分野

実験病理学

教育講演6

10月12日(土) A会場(3F 瑞洋)

座長：岡 明(東京大学 小児医学講座)

新生児脳症と周産期医療

鮫島 浩

宮崎大学 医学部 産婦人科

新生児脳症とは、出生時に重篤な神経学的異常症状を呈するもので、臨床症状として、アプガー値の異常、筋緊張低下、神経反射減弱、嗜眠傾向、呼吸障害、循環障害などを呈する。周産期医療で新生児脳症が注目されたのは、主に脳障害の発症時期との関連に於いてである。現在、脳性麻痺の原因の約70%は妊娠中であり、10~20%が分娩時、残りの約10~20%が新生児以降と考えられている。分娩時に明らかな契機があり（大量出血や胎児心拍数モニタリングなどの異常所見）、かつ重篤な新生児脳症がある場合には、脳障害の発症は分娩中と推測される。一方、分娩時に異常がないにも関わらず新生児脳症を発症した場合には妊娠中の発症と考えられる。勿論、MRIなどの画像所見が補助手段として重要となっている。新生児脳症があったからといってその大部分は神経学的に正常発達を示す。しかしながら、分娩時の事象が原因で脳性麻痺になる場合、必ず新生児脳症を発症する。この点で産科医は新生児脳症に着目した。宮崎大学では、宮崎県の全分娩を対象に、1997年から周産期死亡の全例調査を開始し、引き続き1998年からは新生児脳症の全例調査を開始した。これまでの14年間で約15万分娩が行われ、611例の周産期死亡と、274例の新生児脳症が登録されている。その後のフォローで脳性麻痺、精神発達遅延、てんかんと判断された263例を検討した。神経学的予後不良症例の発症頻度は約1.8/1000であり、世界的に見ても発症頻度は標準レベルであった。脳障害に占める成熟児の割合をみると、全体の37%が37週以降であり、早産児が圧倒的に多かった。この背景には周産期死亡が4.1/1000と極めて低いレベルに抑えられ、中でも28週未満の超早産児が増加していることが一因と推測された。次に脳障害の関連因子を検討すると、約30%は染色体異常や奇形症候群等が合併していた。それらを除く70%に対して重複を含め、主なりスク因子を検討した結果、分娩時の低酸素虚血は全体の約11%、TORCH症候群も含めて感染症は約20%、発育遅延が約16%であった。未熟性、奇形、低酸素虚血、感染症、発育遅延のいずれも持たない脳障害は全体の約5%に過ぎなかった。このような宮崎県の population-based 研究から、周産期医療と新生児脳症の課題について、われわれの検討を紹介する。

鮫島 浩 (さめしま ひろし)

学歴

1981年3月 鹿児島大学卒業
1991年11月 医学博士

職歴

1981年6月 鹿児島市立病院産婦人科臨床研修医
1983年6月 アメリカ：ロマリダ大学産婦人科へ留学（～1986）
1995年4月 宮崎医科大学産婦人科講師

1996年7月 宮崎医科大学周産母子センター助教授、産婦人科助教授
2007年4月 宮崎大学医学部産婦人科診療科長
2011年1月 同 産婦人科教授

学会

日本産科婦人科学会 代議員
日本周産期・新生児医学会 理事
日本母体胎児医学会 会長（2013）
日本産婦人科新生児血液学会 理事
日本妊娠高血圧学会 理事

シンポジウム1

10月11日(金) A会場(3F 瑞洋)

免疫介在性ニューロパチー

座長：祖父江 元(名古屋大学 神経内科)

S1-1 免疫性ニューロパチーと抗糖脂質抗体

楠 進

近畿大学 医学部 神経内科

免疫性ニューロパチー、すなわち自己免疫機序による末梢神経障害には、急性単相性の経過をとる Guillain-Barré 症候群 (GBS) およびその亜型である Fisher 症候群、慢性の経過をとる慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP) およびその亜型の多巣性運動ニューロパチー (MMN), IgM パラプロテイン血症を伴うニューロパチー (IgM-N) などが含まれる。細胞性免疫および液性免疫のいずれも病態形成に関与すると考えられるが、近年液性免疫の解析が大きく進歩し、血中の自己抗体がしばしば糖脂質の糖鎖を認識することが明らかとなった。糖鎖に対する抗体がはじめに見出されたのは IgM-N においてであり、患者の IgM M 蛋白が糖タンパクの myelin-associated glycoprotein および糖脂質の sulfated glucuronyl paragloboside の硫酸化グルクロン酸基を標的として結合し、脱髄性ニューロパチーを引き起こすことが示された。その後、GBS でも抗糖脂質抗体が急性期血中に高率に検出されることが明らかになった。とくに、眼球運動麻痺および運動失調をきたす GBS の亜型である Fisher 症候群における GQ1b 抗体の特異性および陽性率は際立って高く、抗原の局在部位を特異的に障害する因子と考えられる。また GM1 と交差反応しない GD1b 抗体は深部感覚障害による運動失調をきたす IgM-N や GBS にみられる。深部感覚を伝える一次感覚ニューロンに局在する GD1b で感作したウサギが運動失調性ニューロパチーをきたすことから、発症機序への直接的関与が示されている。GM1, GalNAc-GD1a, GD1a などに対する IgG 抗体は、Campylobacter jejuni による消化器感染後に発症する、軸索をプライマリーに障害するタイプの GBS にみられることが多く、C. jejuni の菌体のもつ糖鎖に対する免疫反応により抗体が産生されることが示されている。一方、ミエリンの中性糖脂質である galactocerebroside に対する抗体は、Mycoplasma pneumoniae の感染後の脱髄型 GBS にみられることが多い。最近われわれは、単独のガングリオシドではなく、二種類のガングリオシドが形成する新たなエピトープ (ガングリオシド複合体) に特異的に反応する抗体を GBS 血中に見出した。なかでも GD1a/GD1b 複合体等に対する抗体の陽性症例は重症例が多い。一方 GM1/GalNAc-GD1a 複合体に対する抗体は、伝導ブロックが高頻度に見られる純粹運動型 GBS にみられる。また、末梢神経ミエリンに局在する LM1 および LM1 関連複合体に対する抗体は、脱髄型 GBS や CIDP にみられることも明らかになっている。さらに最近では、糖脂質以外の複合糖質に対する抗体活性の意義についても検討されている。糖鎖に対する抗体のさらなる解析が、より有用なバイオマーカーの開発、および新たな治療戦略の構築につながることを期待される。

楠 進 (くすのき すずむ)

略歴

昭和53年 4月 東京大学医学部医学科卒
 昭和55年 6月 東京大学医学部神経内科入局
 昭和60年 7月～昭和62年 7月 米国エール大学留学
 平成11年 4月 東京大学医学部神経内科講師
 平成15年 4月 近畿大学医学部神経内科主任教授
 平成24年10月 近畿大学医学部長
 現在に至る

学会

日本神経学会 (理事)、日本神経免疫学会 (理事)、日本末梢神経学会 (理事)、日本神経治療学会 (理事)、日本内科学会 (評議員)

その他

厚生労働省免疫性神経疾患調査研究班班長
 ギラン・バレー症候群診療ガイドライン作成委員長

S1-2 急性自律性感覚性ニューロパチー

小池 春樹, 祖父江 元

名古屋大学 神経内科

ギランバレー症候群様の急性または亜急性の経過で自律神経障害が出現し、症状が完成するニューロパチーは、感覚障害と筋力低下の合併の程度によって、主に、自律神経障害のみを呈するタイプ、感覚障害を合併するタイプ、感覚障害と運動障害を合併するタイプに分けられる。今回、これらのタイプの自律神経ニューロパチーの中から、感覚障害を合併し、急性の経過で重度の自律神経障害をきたす、急性自律性感覚性ニューロパチー (acute autonomic and sensory neuropathy; AASN) に関して述べる。AASN の発症年齢は幼児から高齢者まで幅広いものの、平均すると20歳台後半であり、男女比は1:2程度で女性に多い。約2/3の例で発症前に先行感染を示唆する症状を認める。上気道炎の頻度が最も高いが、消化器系の感染症状を認める場合もある。Coxsackie B 群ウイルスの先駆感染が報告されている他に、先行感染症状は認めなかったが Epstein-Barr ウイルスを髄液中に認めた例が報告されている。上気道感染症状を認めた例の中で1例は精巣腫瘍を合併していた。また、ニューロパチー発症に先立って皮疹を認めた例も報告されている。さらに、妊娠中絶やインターフェロン療法を契機に発症した例の報告もある。1例はニューロパチー発症時、妊娠第3期であった。先行イベントを多くの例で認めることから、ギランバレー症候群類似の免疫機序の関与が発症に関係している可能性が示唆されるが、先行感染症状の出現から1, 2日でニューロパチーを発症する例があり、潜伏期間は通常のギランバレー症候群と比べて短い傾向がある。自律神経障害は病初期から重篤であり、通常は交感神経系および副交感神経系の広汎な障害を認めるのに対し、感覚障害は病初期には、しびれや痛みのような表在感覚障害とそれに関連した症状が目立ち、時間が経過するとともに深部感覚障害が高度になっていく傾向がある。このため、症状がピークに達するまでの期間が短い例では感覚障害は表在感覚のみに限局しており、比較的軽症であることが多い。これに対して、症状がピークに達するまでの期間が長い例ほど深部感覚障害が高度になり、それに伴った感覚性運動失調のために重症となる場合が多い。腓腹神経生検では小径線維優位の軸索障害型ニューロパチーの所見を呈する。剖検例では後根神経節と交感神経節の神経細胞の高度な脱落を認める。これらの所見から、AASN では、感覚神経および自律神経の神経節障害 (ganglionopathy) が病変の主体であり、小型の神経節細胞から障害され、重症例では大型の神経節細胞の障害に至ると推測される。上気道炎などの先行感染を契機に発症する例が多いことから、AASN の発症にはギランバレー症候群類似の何らかの自己免疫性の機序の関与が推測されるが、現在までのところ AASN の病態に関連した自己抗体は報告されていない。感覚神経節および自律神経節は血液神経関門を欠いているため、この部位の神経細胞には自己抗体などの液性因子が容易に到達可能と推測されることから、このような観点からの今後の研究の発展が期待される。

小池 春樹 (こいけ はるき)

現職 名古屋大学医学部附属病院講師

学歴

昭和61年4月 愛知県立千種高校入学
平成元年3月 同卒業
平成元年4月 東北大学医学部入学
平成7年3月 同卒業
平成10年4月 名古屋大学大学院 医学研究科入学
平成14年3月 同修了 (医学博士)

職歴

平成7年4月～平成9年3月 春日井市民病院臨床研修医

平成9年4月～平成10年3月 愛知県済生会病院神経内科医員
平成14年4月～平成20年3月 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科医員
平成20年4月 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科客員研究員
平成20年10月 名古屋大学医学部附属病院助手
平成21年4月 名古屋大学医学部附属病院助教
平成25年2月 名古屋大学医学部附属病院講師

所属学会：日本内科学会、日本神経学会、日本末梢神経学会
専門分野：神経内科 (末梢神経疾患)

S1-3 Crow-Fukase 症候群の治療：過去・現在・未来

三澤 園子

千葉大学大学院医学研究院 神経内科学

Crow-Fukase 症候群は形質細胞異常を基盤として、末梢神経障害・浮腫・肝脾腫・内分泌障害などの多彩な症状を呈する稀少疾患である。本疾患の生命予後は不良であると考えられており、1980年代に行われていたステロイド単独の治療では平均的な生存期間は2-3年とされる。また、進行性の末梢神経障害に四肢麻痺に至ることも少なくなく、機能予後も不良である。Crow-Fukase 症候群の新規治療は、形質細胞の悪性腫瘍である骨髄腫の治療の進歩とともに進んできた。現在行われている主な新規治療には、末梢血幹細胞移植を伴う高用量化学療法と免疫調整薬 (immunomodulatory drugs, iMiDs) であるサリドマイド・レナリドミドがある。末梢血幹細胞移植療法は65歳以下の若年患者で適応がある。移植後、臨床症状の改善は比較的速やかに生じ、VEGF 値の正常化や M 蛋白の消失が多くの症例で得られる。特に末梢神経障害への効果は劇的で中等度～高度の四肢麻痺を改善しうる現時点では唯一と考えられる治療である。しかし、多臓器合併症を有する本症候群での治療リスクは高く、移植関連の死亡率は3-5%とされる。また、移植後の再発の報告もなされるようになった。現状の問題点を踏まえての今後検討すべき課題は、移植適応の再検討、移植関連死・再発のリスク低減のための移植前治療または維持治療、再発例の治療戦略などである。サリドマイド・レナリドミドはいずれも Crow-Fukase 症候群に対して恐らく有効である。しかし、その効果はいずれも移植療法と比較すると穏やかである。一方、両剤とも高齢の患者や全身状態不良の患者にも比較的安全に使用できる点が、移植療法と比較した利点である。今後は上記の移植の問題点を解消するために、若年症例・移植後再発例などへの両剤の応用が進むと予想される。現在、我々はサリドマイドの適応を骨髄腫から Crow-Fukase 症候群に拡大するための医師主導治験を行っている。本試験は Crow-Fukase 症候群という非常な稀少疾病を対象に、国際的にも初の多施設共同ランダム化プラセボ対照群間比較試験を行うという挑戦的な試みであるとも言える。骨髄腫においては、新規治療薬の開発が急速に進んでおり、第3世代の免疫調整薬・プロテアソーム阻害薬・シグナル伝達阻害薬等の新規薬の臨床試験が次々に行われつつあり、近い将来に臨床の場で用いられるようになると予想される。これらの新規治療薬は恐らく Crow-Fukase 症候群に有効な可能性が高いが、有効性と安全性については稀少疾病であっても可能な限り科学的に検証すべきである。現在、我々が行っている医師主導治験は正式な適応を取得するという視点だけでなく、未来の新規治療薬の有効性を検証する臨床試験の土台を作ったという点において、価値のある試みであると考えている。Crow-Fukase 症候群の生命・機能予後は、新規治療の登場により確実に改善しつつある。今後の目標はさらに長期の疾患コントロールおよび質の高い臨床試験の実施へとシフトしていくものと思われる。

三澤 園子 (みさわ そのこ)

略歴

1999年3月 千葉大学医学部卒業
2006年3月 医学博士号取得 (千葉大学大学院医学研究院)
2008年12月 千葉大学大学院医学研究院神経内科 助教

受賞

国際臨床神経生理学会 Brazier Award (平成18年)、
第52回 日本神経学会学術大会 優秀口演賞 (平成23年) 等

専門領域

臨床神経生理学、神経免疫学
臨床試験 (治験調整医師として医師主導治験 3 試験を運営)

シンポジウム2

10月11日(金) A会場(3F 瑞洋)

神経疾患における抗体療法

座長：吉良 潤一(九州大学大学院 医学研究院 神経内科)

S2-1 多発性硬化症と視神経脊髄炎における抗体療法

山村 隆

国立精神・神経医療研究センター

多発性硬化症 (MS) は、疾患修飾薬 (DMT) による早期治療が予後を改善する疾患であるが、実臨床では治療の遅れや、DMT に対する反応不良、DMT の副作用などのために、治療に難渋する症例も多い。また一次進行型 MS や二次進行型 MS に対する治療については、意見が分かれる。特定分子を標的とする抗体医薬は、難治例に対するセカンドライン医薬としての効果が期待され、内外で開発が進み臨床経験も蓄積されつつある。本講演では MS に対する抗体医薬開発の現状を紹介し、作用機序や有効性に関する知見を整理する。また、MS 関連疾患である視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) における、抗 IL-6 受容体抗体 Tocilizumab の有効性を検証する臨床研究の成果を紹介し、IL-6 シグナルを阻害する治療が NMO で有用であることを報告する。視神経炎や脊髄炎を主な症状とする NMO では、水チャネルであるアクアポリン4に対する自己抗体 (抗 AQP4 抗体) の上昇を伴い、抗 AQP4 抗体がアストロサイトに対する障害活性を示すことが明らかにされている。MS 治療薬であるインターフェロン β 、フィンゴリモド、ナタリズマブは、NMO を悪化させる可能性がある。我々は NMO の末梢血で抗体産生細胞プラズマブラストの異常増加がみられること、PB が抗 AQP4 抗体を産生すること、PB の生存に IL-6 が必須であることなどを明らかにした (Chihara et al. PNAS 2011)。そこで IL-6 シグナル阻害薬として関節リウマチに対する有効性の示されている Tocilizumab が NMO に有効である可能性を想起し、倫理委員会の承認を経て、国立精神・神経医療研究センターにおける臨床研究 (NMO に対する Tocilizumab 治療) を開始した。従来の治療でコントロール不良の5例について1年以上の投与を行ったが、NMO 再発の抑制の他に、神経痛様疼痛の軽減、疲労感の軽減による QOL 改善が見られた (Araki et al. Mod Rheumatol 2013)。IL-6 シグナルはプラズマブラスト増殖、Th17 細胞誘導、神経炎症持続に関与し、NMO の有力な治療標的になりうる。

山村 隆 (やまむら たかし)

略歴

1980年 京都大学医学部卒業
 1981年 財団法人住友病院神経内科医員
 1987年～1989年 西ドイツ Max-Planck 研究所留学
 1989年～1990年 Harvard 大学留学;
 1990年 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第六部第一研究室長
 1999年～ 国立精神・神経センター神経研究所部長

2011年～

国立精神・神経医療研究センター病院多発性硬化症センター長を併任

学会活動

日本神経免疫学会理事、日本臨床免疫学会理事、国際神経免疫学会理事、米国臨床免疫学会 (FOCIS) の運営委員など、2007年には FOCIS 副会長 (Co-Chair) . .

専門

多発性硬化症の病態と治療法開発、神経内科学、神経免疫学、臨床免疫学

S2-2 筋疾患に対するマイオスタチン抗体療法の開発と応用

砂田 芳秀

川崎医科大学 神経内科学

筋ジストロフィーや筋萎縮性側索硬化症などの神経筋疾患のみならず、内分泌・代謝疾患、呼吸器疾患、悪性腫瘍などさまざまな病態で筋萎縮が引き起こされる。また、加齢による骨格筋量減少はサルコペニアという概念で注目されている。筋肉が萎縮すると、運動能力の低下、呼吸機能・心肺機能の低下を来し、ADLの低下ひいては生命予後にも重大な影響が及ぶ。一方、全身のエネルギー代謝の面でも骨格筋は重要な役割を果たしており、インスリン抵抗性にも直接関連する。従って、筋肉量を適正に維持することは、運動能力や心肺機能を維持し健康寿命を延ばす上でも重要な意義がある。近年、骨格筋量を制御する分子機構の解明が進む中で、筋量を増やす薬物治療のターゲットとしてマイオスタチンという分子が注目されている。マイオスタチンはTGF- β ファミリーに属する新たなペプチド性増殖因子Growth Differentiation Factor 8 (GDF8)として1997年に発見された。GDF8遺伝子ノックアウトマウスの表現型は全身骨格筋の著しい肥大を呈したことから、GDF8は骨格筋増殖抑制因子という意味で、マイオスタチン(myostatin)と命名された。その後、肉牛や食用の羊などでマイオスタチン遺伝子の自然突然変異が発見され、マイオスタチン作用を阻害することにより、骨格筋量を増やすことができるのではないかという治療戦略が考えられるようになった。2002年に米国の研究グループがマイオスタチン中和抗体を筋ジストロフィーモデルマウス(*mdx*マウス)に腹腔内投与し、筋肉のジストロフィー変化が改善することを報告した。これを契機に抗マイオスタチン療法が新たな筋ジストロフィー治療法として世界的に注目されるようになった。その後、筋ジストロフィー患者を対象として、Wyeth社が開発したヒト化マイオスタチン単クローン抗体MYO-029の臨床治験が行われたが、試験プロトコルが不適切なこともあり有効性が証明されなかった。残念ながら抗体療法の開発は中断されたが、それ以外にも多様なマイオスタチン阻害戦略が考えられ、現在も開発研究が進行中である。本シンポジウムにおいては、可溶化デコイ受容体、マイオスタチン受容体の低分子阻害薬、マイオスタチンsiRNAなどの開発の現状を紹介する。また、骨格筋はインスリンの標的臓器でもあり、肥満や糖尿病の病態生理にも重要な役割を果たしている。マイオスタチン阻害により骨格筋量が増加するとともに体脂肪量は低下する。マイオスタチンのノックアウトマウスでは、皮下脂肪のみならず、内臓脂肪の量が劇的に減少し、レプチンの低下や脂肪分化に必須の転写因子C/EBP α やPPAR γ の発現低下が報告されている。従って、マイオスタチン阻害はメタボリック症候群の抑制という点でも治療効果が期待される。

砂田 芳秀 (すなだ よしひで)

現職：川崎医科大学副学長、神経内科学教授

略歴

昭和58年岡山大学医学部卒業。国立国際医療センターおよび東京大学神経内科学教室での神経内科臨床のトレーニングを経て、平成5年～8年

米国アイオワ大学医学部留学。

帰国後、帝京大学医学部神経内科講師を経て、平成11年より川崎医科大学神経内科教授。

平成21年4月より川崎医科大学副学長となり、現在に至る。

専門分野は筋ジストロフィーなどの神経筋難病。

平成20～22年度の厚生労働省筋ジストロフィー研究班主任研究者を務める。

S2-3 アルツハイマー病に対する抗体療法

玉岡 晃

筑波大学 医学医療系 神経内科学

Alzheimer 病 (AD) の特徴的病理所見は、老人斑と神経原線維変化であり、それぞれアミロイド β 蛋白質 ($A\beta$) とタウ蛋白が主要構成成分として同定されている。AD の病態において老人斑はより上流の変化であり、 $A\beta$ がより本質的な病因関連物質であると考えられており、このアミロイドカスケード仮説に基づいて、 $A\beta$ に対する免疫療法が行われてきた。

免疫療法には、能動免疫と受動免疫があるが、PDAPP マウス (PDGF- β -APPV717F マウス) に対して $A\beta$ の 1-42 アミノ酸からなる $A\beta_{42}$ を能動免疫することにより老人斑の減少と記憶行動障害の予防・改善をもたらすことが明らかとなった。ヒトに対しては、凝集成成 $A\beta_{42}$ を用いたワクチンが臨床応用を目指して開発された。Phase I の臨床試験で忍容性が示され、multiple-dose Phase I 試験においても副作用はなく良好な免疫反応が示されたが、Phase IIa 試験は脳炎患者が発生したため中止となった。Phase I ランダム化対照比較試験にエントリーされた症例の追跡調査が行われ、最終的に実薬群の 9 例が剖検された。これによると、脳中 $A\beta$ 量はワクチン投与群で有意に低下しており、脳の老人斑の除去程度は血清抗体価に相関していた。しかしながら、ほぼ完全に老人斑が除去された例を含めて、認知機能は改善されておらず、生存率や罹病期間の短縮も認められなかった。

受動免疫については、APP 変異マウスに対して $A\beta_{13-28}$ に対する抗体を投与し、可溶性・不溶性 $A\beta$ 、老人斑の減少をみたのを始め、何種類かの抗体が投与され、効果を上げている。ワクチン療法と比較して、アジュバントが不要である、脳炎などの過剰な免疫反応を引き起こさない、投与量が調節できる、などの利点がある一方、短所としては、抗体価が低い、効果が短期であり費用がかかる、血管浮腫や微小出血が起こりやすい、などが挙げられる。現在、いくつかの治験が進行中であるが、多くは有意な効果が認められていない。また、 γ グロブリン製剤には自然に形成された抗 $A\beta$ 抗体が含まれていることが知られており、こちらもヒトで効果を検討中である。

$A\beta$ ワクチン療法では現在のところ、老人斑は減らすことが出来ても、神経細胞死を防ぎ、認知機能障害を改善することは、ヒトではできない。脳炎や出血などの問題は、抗原の選択や抗体作成法などで克服できるのではないかと思わせるが、最も問題となるのは治療を開始する時期であることが示唆されている。また、アミロイドカスケード仮説には、老人斑と認知症の重症度が一致しない点や、凝集などに必要とされる $A\beta$ の濃度が生理的濃度に比べて高すぎる点、などの問題が指摘されていたが、近年では、より小さな分子種である $A\beta$ オリゴマーがシナプス機能障害の原因であるとの考えが有力である。従って、よりオリゴマー除去に重点を置いた抗体の開発が有効かもしれない。また、タウを標的とする治療法との組合せなども考慮されるべきであろう。

玉岡 晃 (たまおか あきら)

略歴

昭和55年3月 東京大学医学部医学科卒業
昭和57年6月 東京大学医学部附属病院神経内科入局
昭和61年6月 東京都老人総合研究所研究員
平成元年7月 ハーバード大学医学部ブリガム婦人病院

神経疾患センター研究員

平成4年4月 筑波大学臨床医学系神経内科講師
平成9年4月 筑波大学臨床医学系神経内科助教授
平成16年4月 筑波大学大学院人間総合科学研究科助教授
平成17年12月 筑波大学大学院人間総合科学研究科教授
平成22年4月 筑波大学附属病院副病院長 (兼任)

S2-4 筋萎縮性側索硬化症に対する抗体医療研究の現状

漆谷 真

滋賀医科大学 分子神経科学研究センター 神経難病治療学

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は体性運動ニューロンの系統変性を臨床病理学的特徴とする、系統神経変性疾患である。近年の家族性 ALS の原因として多くの遺伝子突然変異が同定され、変異遺伝子産物はアミノ酸置換や欠失などにより異常構造をとるものが多い。さらに興味深いことに、TDP-43、SOD1、Optineurin、VCP や ubiquilin2 のように孤発性 ALS の病巣において家族性 ALS の遺伝子異常に基づく蛋白質が異常蓄積していることから、蛋白質構造異常は家族性と孤発性 ALS 両者における共通病態の一つと考えられている。一方、家族性 ALS において最も頻度の高い変異 SOD1 を導入した ALS モデルマウスの研究から、運動ニューロンやグリア細胞等の単一細胞でミスフォールド蛋白質を発現させても運動ニューロン変性に至らないことが判明し、少なくとも変異 SOD1 において運動ニューロン変性は非細胞自律性であることが明らかとなった。細胞間隙に存在する様々な候補物質が探索されたが、我々は原因蛋白質である変異 SOD1 自体が神経分泌蛋白質クロモグラニンと結合して細胞外分泌され、ミクログリアの活性化と運動ニューロン死を起こすことを報告し、原因蛋白質の細胞外放出が ALS 病態の非細胞自律性の基盤となる可能性を指摘した。さらに近年、病態関連蛋白質のプリオン蛋白質様細胞間伝播を示唆する研究結果が世界中から報告され、神経変性疾患の病巣の拡大の背景機序として注目されており、変異 SOD1 においても培養細胞実験においては細胞間伝播が生じることが示されている。このように細胞外の疾患原因蛋白質は治療標的として注目されており、とりわけ異常構造を特異的に標的としうる抗体を利用する免疫療法は非常に有望な治療戦略である。筆者らは2007年に G93A 型変異 SOD1 トランスジェニックマウスに対する組換え変異 SOD1 蛋白質を用いたワクチン療法と、同蛋白質に対するポリクローナル抗体の脳室内投与が発症を遅延させ罹病期間を有意に延長させることを報告した。その後変異 SOD1 特異認識 mAb の脳室内投与や、SOD1 の二量体接合界面配列に対するペプチド (SEDI) を用いたワクチン療法や、様々な新規の mAb を用いた他動免疫療法の有効性が学術誌・学会報告され、臨床治験に向けた動きが進みつつある。さらに近年、ヒトイムノグロブリン (Ig) mRNA 由来のファージディスプレイや、モノクローナル抗体 (mAb) 産生ハイブリドーマの IgG mRNA を用いて構築した短鎖・長鎖可変領域 (scFv) はベクターに組み込むことにより、細胞内抗体 (intrabody, nanobody) として細胞内の異常構造を標的することが可能である。過去にパーキンソン病、ハンチントン病の細胞モデル、*in vitro* モデルで報告され、近年 SOD1 に対する intrabody の有効性も報告された。本シンポジウムでは、ALS の原因蛋白質に対する免疫療法の開発現状について概説し、我々の研究室で進行中の SOD1、TDP-43 に対する病原構造解析や抗体医療研究の現状について紹介する。

漆谷 真 (うるしたに まこと)

略歴

平成3年 京都大学医学部 卒業
 平成3年 京都大学医学部付属病院 神経内科 入局 (木村 淳教授)
 平成4年 財団法人住友病院 神経内科 医員 (亀山正邦院長)
 平成8年 京都大学大学院医学研究科脳統御医学系 臨床神経学 (医学博士)
 平成12年 理化学研究所脳科学総合研究センター 運動系神経変性研究チーム 博士研究員 (高橋良輔チームリーダー)

平成15年 カナダ・ラバール大学 博士研究員 (CIHR postdoctoral fellow) Jean-Pierre Julien 教授

平成18年 滋賀医科大学・分子神経科学研究センター 神経遺伝子分野 助教

平成22年 同 現職 (研究室主催)

研究内容

1. 筋萎縮性側索硬化症の病原蛋白質の構造解析ならびに抗体を用いた分子標的治療の研究
2. 蛋白質分解系異常に基づく神経変性疾患の病態解析研究

シンポジウム3

10月12日(土) A会場(3F 瑞洋)

病原体の新しい診断法

座長：林 哲也(宮崎大学 フロンティア科学実験総合センター)

S3-1 16S rRNA 遺伝子クローンライブラリー解析法の臨床応用

福田 和正, 谷口 初美

産業医科大学 医学部 微生物学

様々な抗菌薬の開発により細菌感染症の多くは抗菌薬で治療可能と考えられてきたが、薬剤耐性菌等による薬剤無効例や、菌交代症のように治療行為が逆効果になるような治療困難例が顕在化している。また、医療技術の進歩により、極度に免疫抵抗力が低下した状態で生存可能な症例が増える中で、従来感染症起炎菌として認識されていなかった常在性、弱毒性の細菌による日和見感染、嫌気性菌感染、通性菌と嫌気性菌との混合感染などが増加している。このような症例の場合、仮に培養法で検出されたとしても常在菌か起炎菌かの区別は困難であり、起炎菌の正確な推測が難しい症例は今後も増加することが予想される。1980年代に16S rRNA 遺伝子の塩基配列による系統的な生物種分類法が提唱されてから、従来の培養による細菌検出法に加え、培養に依存しない方法を用いた細菌の検出や機能解析研究が発展して来た。特にPCRやDNAシーケンサーの発達と普及は、微生物研究においても革新的進捗をもたらし、培養方法の確立が困難な細菌の検出や、複雑な細菌叢そのものも網羅的に解析することが可能になって来た。現在、遺伝子工学に基づく様々な細菌解析技術が考案され研究手法として広く利用されているが、基本原理や、得られる情報の質等に違いがあり、各手法の特徴を把握した上で目的に応じた手法を選択する必要がある。我々は、新たな病原体の発見や、病態と細菌叢の相関に関する詳細な知見を得る為に、様々な臨床検体を対象とした全菌数計測および16S rRNA 遺伝子クローンライブラリー法を用いた網羅的細菌叢解析を行っている。エチジウムブロミド (EtBr) 蛍光染色法により検体中の細菌数を正確に把握し、16S rRNA 遺伝子のクローニング後のサンガー法による高精度シーケンスに基づく属種レベルでの解析は、検体に含まれる細菌数、菌種およびその存在割合を半定量的に明らかにすることが可能である。本手法は、臨床検体を対象とした細菌叢解析に適した手法の一つと考えられる。本法を起炎菌の検出が困難な症例や治療困難な症例に用いることで、通常の細菌検査で見逃されている嫌気性菌や、常在菌による混合感染、抗原検査で網羅しきれていない病原菌の存在、抗菌薬投与により培養困難になった病原菌等の様々な感染症の実態が明らかになった。また、膣内、口腔内、排泄便等の複雑な常在細菌叢が存在する検体においても、細菌叢の特徴を迅速に把握することが可能であった。本法で得られた知見は、起炎菌を正確に把握し、適切な治療に供することのみならず、病院内感染の誘引となる薬剤耐性菌の増加を抑える上でも有用な情報になると考えられる。さらに、今後の解析例の蓄積により、慢性、難治性疾患等の原因解明および新規治療法の考案にも貢献出来ると考えている。本シンポジウムでは、産業医科大学の呼吸器科、産婦人科、眼科等で得られた臨床検体の解析例の一部について紹介する。

福田 和正 (ふくだ かずまさ)

略歴

平成5年 長崎大学水産学部卒業

平成10年 長崎大学大学院海洋生産科学研究科修了(学術博士)

平成10年 福岡大学資源循環・環境制御システム研究所 博士研究員

平成14年 中央労働災害防止協会 非常勤嘱託研究員

平成16年 産業医科大学・医学部・微生物学 助手

平成19年 産業医科大学・医学部・微生物学 講師

現在に至る。

S3-2 質量分析法 (MALDI-TOF MS) による細菌同定法の現状と今後の展望

大楠 清文

岐阜大学大学院医学系研究科 病原体制御学分野

近年、マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析計 (MALDI-TOF MS) による微生物の新しい同定法が注目を集めている。微生物に由来したタンパク質成分の分子量情報 (マススペクトル) のパターンから、わずか10分足らずで分離菌株の同定ができるようになった。わが国でも2011年から臨床微生物検査の現場での使用が開始されており、今後急速に普及していくことが予想される。本発表では、質量分析技術による微生物同定の原理を概説しながら、日常検査における活用法と今後の展望について紹介したい。

MALDI-TOF MS による微生物同定の基本原理

さまざまな菌種のさまざまな菌株のマススペクトルをデータベースに登録しておき、コンピューターの力を借りて未知の菌株のマススペクトルがどの菌種のパターンと一致しているかをデータベースの中から瞬時に探す。つまり、MALDI-TOF MS を用いた菌種の同定は、「データベースに登録されている菌種とのマススペクトルのパターンマッチング」である。

MALDI-TOF MS システムによる微生物同定の実際

質量分析法による菌株の同定は3つのステップからなる。

1. 菌体とマトリックス試薬を混ぜて乾燥させる。
2. MALDI-TOF MS でマススペクトルを取得する。
3. そのマススペクトルをデータベースに照合してパターンマッチングを行う。

1検体あたりのランニングコストは20円から50円ほどである。なお、測定機器・システムの定価は、MALDI Biotyper が2,800万円、VITEK MS は2,980万円と公開されている。

MALDI-TOF MS システムの活用と今後の展望

MALDI-TOF MS は一般細菌だけでなく、嫌気性菌、抗酸菌、酵母様真菌、糸状菌の同定にも実施できることが大きな利点である。すなわち、同定キットの種類や自動同定機器のパネルを選択することなく、1つのシステムで臨床的に重要なあらゆる菌種を取り扱うことができる。

MALDI-TOF MS の活用として最も臨床的に有用性が高いのが、血液培養陽性時の培養液から直接の菌種同定である。既に多くの施設で検討されており、約70~80%の同定精度との報告が多い。

現在のシステムでは 10^5 個くらいの菌量を必要とするため、敗血症の診断に血液から直接に菌種の同定は行うことは困難である。一方、感染時の菌量が多い尿や髄液では検体直接の同定が可能との報告がある。その他、薬剤耐性菌の鑑別については、分離菌株と β -ラクタム薬あるいはカルバペネム系薬を含む培養液で2~4時間培養後にこれらの薬剤が加水分解されるとマススペクトルの波形が変化することを利用して β -ラクタマーゼ産生あるいはカルバペネマーゼ産生の菌株であるかを判定できる。

今後は従来法との同定コストの比較・検討だけでなく、迅速な菌種の同定が最適な抗菌薬への変更にどのくらい結びついたか、入院期間が短縮されたかなどの費用対効果と臨床的なアウトカムについても検討・評価されることに期待したい。

大楠 清文 (おおくす きよふみ)

<略歴>

2001年2月: 杏林大学大学院保健学研究科 保健学博士号修得
2001年7月: 南カリフォルニア大学 臨床医学検査講座 & ロサンゼルス小児病院 ポスドクリサーチフェロー
2006年4月~: 岐阜大学大学院医学系研究科 病原体制御学分野 准教授

<所属学会>

日本臨床微生物学会 (幹事, 学会誌編集副委員長, 国際委員副委員長)
日本感染症学会 (Journal of Infection and Chemotherapy 編集委員)
日本細菌学会 (中部支部会評議員), 臨床微生物迅速診断研究会 (幹事)
米国微生物学会 (ASM), 欧州臨床微生物学会 (ESCMID) 他

<研究領域>

感染症の迅速診断 (遺伝子検査), 細菌の分類・同定

S3-3 定量的 PCR によるウイルスの網羅的検出法と病理検体への応用

中島 典子, 片野 晴隆

国立感染症研究所 感染病理部

病理検体（ホルマリン固定パラフィン包埋標本）から病原体を検出する方法は、形態観察を基本として、特殊染色、免疫染色、場合により、核酸検査といった手順を踏むのが通常である。ウイルス感染症の病理診断は核内封入体の存在など、感染細胞に特異的な形態変化を目安に、免疫染色やPCRなどの核酸検査で確認する方法が取られてきた。しかし、形態変化を伴わないウイルス感染症も多く、免疫染色で確定できるウイルス感染症は限られ、さらには、ホルマリン固定パラフィン包埋標本は、固定時に核酸が断片化することから、PCRなどの核酸検査には限界があると考えられてきた。しかし、近年の核酸検出系の飛躍的な進歩は、病理検体のような条件の悪いサンプルから、病原体核酸の短い断片を、高い特異性を持って検出することを可能としている。近年、われわれが定量的PCR法を応用して開発したウイルスの網羅的検出法（multivirus real-time PCR）は、凍結検体やホルマリン固定パラフィン包埋標本の病理検体から、160種類以上のウイルスを一気に検出することが可能であり、病理検体から病原体を検出する強力なツールとなっている。日本では毎年200例程度の5類感染症としての急性脳炎（ウエストナイル脳炎及び日本脳炎を除く）が報告されており、このうちの約1/3はインフルエンザウイルスの関与する急性脳症とされるが、残り2/3のほとんどは原因微生物の同定に至っておらず、原因不明である。また、5類感染症としての急性脳炎とは別に、ヘルペス脳炎が年間300例ほど発症している。われわれは、これまでに20例を超える原因不明の脳炎・脳症の病理検体に、multivirus real-time PCRを用いてウイルスの網羅的検出を行い、その約1/4で原因ウイルスの同定に至っている。同定されたウイルスは単純ヘルペスウイルスI型、ヒトヘルペスウイルス6やJCウイルス、パレコウイルスなどである。これらの検索からは、髄液からのPCRの結果と齟齬がある症例が存在すること、血清抗体、髄液抗体による判定が困難であることなど、臨床における脳炎診断の問題点が伺えた。また、残念ながら検索した残りの3/4の症例については、このウイルスの網羅的検出法を用いても原因微生物の同定に至っていない。いくつかの症例を呈示しながら、われわれが行っている病理検体からの微生物遺伝子、産物の検出同定の実際を紹介する。

中島 典子（なかじま のりこ）

略歴

平成元年 大阪大学医学部卒業

平成6年 東京大学大学院医学系研究科博士課程 病因・病理学専攻入学

平成10年 東京大学大学院医学系研究科博士課程修了（医学博士）

平成10年 国立感染症研究所 エイズ研究センター 研究員

平成10年 ハーバード大学医学部 Dana-Farber 癌研究所 博士研究員

平成12年 国立感染症研究所 感染病理部 研究員

平成14年 国立感染症研究所 感染病理部 主任研究官

現在に至る

S3-4 先天性サイトメガロウイルス感染症における IgG 抗体の Avidity 測定法

峰松 俊夫

愛泉会日南病院 疾病制御研究所

平成20年～24年度の本邦における23,405人の新生児スクリーニングのコホート研究から、先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症について以下の事が明らかになった。

- 1) 先天性 CMV 感染の発生頻度は0.31%であった。新生児1/300人が先天性感染を起こしており、地域差は認めていない。
 - 2) 感染児の33%が症候性であった。すなわち、新生児1/1000人が先天性 CMV 感染症児であった。
- このように、CMV 感染症は先天性感染症において最も頻度が高く、ダウン症の発生頻度に匹敵することが証明された。

ところで、先天性 CMV 感染では、母体が妊娠中に CMV に初感染した場合は胎児に約40%の確率で CMV が伝播するが、母体が妊娠前に既感染であった場合は、CMV が胎児へ感染する確率は0.2～2%と激減する。したがって、先天性 CMV 感染を推測する上で、母体が初感染なのか、それとも既感染なのかを知ることは極めて重要である。

従来、初感染と判断するには血清学的に IgM 抗体を検出するか、IgG 抗体の陽転を証明する必要がある。しかし、CMV IgM 抗体陽性の約7割は初感染ではなく、再感染や再活性化によるものである。また、妊娠前後のペア血清がないために、抗体陽転を証明できないことがほとんどである。このように、従来の血清学的診断で母体が初感染か否かを判断するのは少なからず困難であった。

現在、IgG 抗体の Avidity を測定して、先天性 CMV 感染児の予後を推測する試みが行なわれている。Avidity とは抗原と抗体の結合力の総和のことである。感染の初期において、まず抗原と結合力が弱い抗体が産生され、感染の経過に従って、しだいに強い結合力を持つ抗体が産生される。つまり、Avidity が弱ければ感染してから時間が間もない時期で、母体は初感染である可能性が高いと言える。すなわち、Avidity を測定することで、IgM 抗体や IgG 抗体陽転の証明なしに、母体の CMV 感染時期を推定することが可能である。

今回は厚労省科研研究班が実施している、抗 CMV IgG 抗体の Avidity 測定法（競合法、遊離法）、および CMV DNA 検査による先天性 CMV 感染の出生前・出生後診断について紹介し、以下を目標とした妊婦・胎児への CMV 検査法を提案したい。

- a) CMV 感染陰性で、より安心して妊娠を継続でき、感染予防啓発が行える。
- b) CMV 感染陽性なら、高次施設へ紹介し、新生児の精査が受けられる。
- c) CMV 感染陽性で症候性の場合には、胎児治療が可能な施設へ紹介できる。

さらに、出生後には先天性 CMV 感染症児の症状精査・フォローアップ・治療へとつなげられる。

峰松 俊夫 (みねまつ としお)

略歴

昭和63年3月 宮崎医科大学医学部医学科卒業

昭和63年4月 宮崎医科大学医学部微生物学講座助手

平成元年8月 ブラジル・日本ウイルス学共同研究に従事（ベルナンブコ州立大学）

平成5年1月 グアテマラ共和国熱帯病研究プロジェクトに係る実施協議調査に従事

平成8年9月 ブラジル連邦共和国ベルナムブコ州立大学免疫病理学研究所ウイルス学研修指導教官

平成15年4月 愛泉会日南病院 疾病制御研究所長

平成22年4月 宮崎県医師会理事（公衆衛生／予防接種／地域医療担当）

シンポジウム4

10月12日(土) B会場(3F 海峰)

代謝性疾患と神経感染症

座長：大竹 明(埼玉医科大学 小児科)

S4-1 ケトン体代謝異常症と急性脳症

深尾 敏幸^{1,2)}¹⁾岐阜大学 大学院医学系研究科 小児病態学, ²⁾岐阜大学 大学院連合創薬医療情報研究科 医療情報学専攻

ケトン体はグルコースの維持において重要であり、特に乳幼児期にはケトン体の産生障害は非ケトン性低血糖をきたす。ケトン体の産生障害には、ミトコンドリア HMG-CoA 合成酵素欠損症、HMG-CoA リアーゼ欠損症があり、広い意味では脂肪酸 β -酸化異常症も含まれる。これらの疾患では、非ケトン性低血糖による意識障害、痙攣などで発症し、急性脳症様の所見を呈する。これらの疾患では低血糖時に代替えエネルギーであるケトン体も存在せず、脳にとってケトン性低血糖よりダメージが大きいと考えられる。HMG-CoA リアーゼ欠損症はライ様症候群の原因疾患として重要である。一方ケトン体利用障害をきたす疾患には β -ケトチオラーゼ欠損症、サクシニル-CoA:3-ケト酸 CoA トランスフェラーゼ欠損症があり、これらの疾患では肝臓で産生されたケトン体を、脳を含む肝外組織が利用できず、ケトン体産生の亢進する飢餓状態、ストレス状態において著しいケトアシドーシス(代謝性アシドーシスを呈し、多呼吸、意識障害をきたし、やはり急性脳症様の所見を呈することになる。このため急性脳症を疑われた際においても、ケトン体代謝異常症はほかの有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、尿素サイクル異常症、ミトコンドリア病などと同様に鑑別疾患の1つとなる。特にロタウイルス感染症などの腸管系ウイルス感染症においては、飢餓、嘔吐などを伴い、これがケトン体産生刺激となり、これらの重篤な脱水状態や脳症は、ケトン体利用障害をきたす疾患と鑑別が難しいほどのケトアシドーシスを呈する。また実際ケトン体利用障害の疾患が急性胃腸炎を契機に重篤なケトアシドーシスを呈して発症することもあり、そのため急性脳症様の発作で受診した場合、ケトン体代謝を評価する上で、初診時(輸液施行前)の血糖、血液ガス、遊離脂肪酸、血中ケトン体分画、急性期尿中有機酸分析が重要である。

深尾 敏幸(ふかお としゆき)

学歴

昭和60年3月 三重大学医学部医学科卒業

平成元年10月 岐阜大学大学院医学研究科博士課程内科系 小児科学専攻 修了

職歴

平成5年4月 県立岐阜病院 新生児科 医長

平成5年10月 岐阜大学医学部附属病院 助手 小児科

平成14年2月 岐阜大学医学部附属病院 講師 小児科

平成16年3月 岐阜大学医学部 小児病態学 助教授

平成19年4月 岐阜大学大学院医学系研究科 教授
岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 担当
(現在に至る)

学会活動

日本小児科学会代議員、日本先天代謝異常学会理事、日本マスキリーニング学会理事、日本人類遺伝学会評議員、日本アレルギー学会代議員、アメリカ人類遺伝学会、ヨーロッパ先天代謝異常学会、日本周産期新生児医学会、日本未熟児新生児学会、日本小児神経学会等所属

S4-2 ミトコンドリア脳筋症についての新しい考え方

大竹 明

埼玉医科大学 小児科

【概念】ミトコンドリアはほとんど全ての細胞に存在する細胞内小器官であり、その最大の役割はエネルギー（ATP）の生合成である。ミトコンドリアの働きが低下することが原因で起こる病気を総称しミトコンドリア病と呼ぶ。ミトコンドリアに発現するタンパク質のうちミトコンドリア遺伝子の働きで作られるものは13種類のみであり、従って従来から言われているミトコンドリア遺伝（母系遺伝）による疾患は少ない。いわゆる「ミトコンドリア脳筋症」は、ミトコンドリア病全体の中では比較的軽症の部類に属し年長・成人発症例に多い。【症状】ミトコンドリア脳筋症は、症状の現れ方によりさらに複数の症候群に細分化される。そのうちミトコンドリア脳筋症の4大病型と言われるものを要約する。慢性進行性外眼筋麻痺症候群（CPEO）は眼瞼下垂で発症し外眼筋麻痺が次第に進行する。これに網膜色素変性と心伝導障害を伴うものを Kearns-Sayre 症候群（KSS）と呼ぶ。卒中様症状を伴うミトコンドリア病（MELAS）は、1) 頭痛／嘔吐、2) けいれん、3) 片麻痺、4) 同名半盲、皮質盲、5) 画像上脳の急性局所異常所見、の5項目中2項目以上を持つ卒中様発作を繰り返すことが診断条件である。ミオクロームスを伴うミトコンドリア病（MERRF）は、ミオクロームス、小脳性運動失調、てんかんを伴う症候群である。Leigh 脳症はもともと亜急性壊死性脳症と言う病理学的疾患単位として報告された。臨床的には以下の4つの条件を満たす疾患と定義される。1) 精神運動発達の退行を伴った進行性疾患、2) 不随意運動、哺乳嚥下障害、呼吸障害、眼球運動障害、運動失調などの脳幹・大脳基底核症状を伴う、3) 血中・髄液中乳酸値上昇、4) 次の内の1つ以上：a. 画像上の対称性基底核・脳幹病変、b. 典型的神経病理学的変性（海綿状壊死）、c. 同様症状の同胞の存在。【検査所見】高乳酸血症あるいは髄液中乳酸高値はミトコンドリア病を強く疑わせる所見であるが、乳酸値の上昇しないミトコンドリア病もあることには注意が必要である。MRS による乳酸ピークの検出も診断に役立つ。CT/MRI を中心とする各種画像診断、症状のある臓器（ミトコンドリア脳筋症では筋肉）の生検による酵素診断・組織診断、そしてミトコンドリアと核の病因遺伝子診断が大切となる。【診断】特定疾患としてのミトコンドリア病認定基準（http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/112_s.pdf）を参照されたい。【経過と予後】各病型により様々であるが、基本的に波動を繰り返しつつ進行する。感染症合併時に急速に進行する危険については注意を払うべきである。【治療】対症療法が中心である。発作時はエネルギー消費を抑えるため安静・睡眠が奨励される。糖質制限と脂質優先摂取、バルプロ酸などのミトコンドリア毒を避けること、発作時には L-カルニチン、コエンザイム Q、ビタミン B1・C を中心とするビタミンカクテル療法を行う。いくつかの原因療法も考案中であり、中でも MELAS に対する L-アルギニン療法はまもなく保険認可される見通しである。他に治験が進行ないし計画中の薬剤として、ピルビン酸ナトリウム、PBI-743、5-アミノレブリン酸などがあげられる。

大竹 明 (おおたけ あきら)

略歴

昭和54年3月 千葉大学医学部卒業後直ちに同小児科学教室入局
昭和63年8月 千葉大学医学部小児科学文部教官・助手
平成4年4月 東京都臨床医学総合研究所臨床遺伝学研究部門主任研究員
平成6年10月 埼玉医科大学小児科学講師
平成14年4月 オーストラリア国 La Trobe 大学客員研究員（生化学）
および 王立メルボルン小児病院客員研究員（遺伝病学）
平成17年2月 埼玉医科大学小児科学助教授

平成19年9月 埼玉医科大学小児科学教授
現在に至る

専門：小児代謝・内分泌疾患 最近の研究の中心はミトコンドリア病
最近の著書（分担執筆）：別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ
No.19&20 先天代謝異常症候群（第2版）上・下 病因・病態研究、診断・
治療の進歩ー 日本臨床社、2012 等
夢：基礎と臨床の架け橋になること
趣味：クラシック音楽鑑賞、夜の観望

S4-3 先天代謝異常症と急性脳症

村山 圭

千葉県こども病院 代謝科

急性脳症は様々な原因により引き起こされる。その中でも小児においては先天性代謝異常症が関与していることもよく経験する。先天代謝異常症による急性脳症は次のような特徴を示すことがある。1. 新生児期や小児期に健康と考えられていた児の場合、前兆がないことが多い。2. 脳症早期のサインは軽度の行動変化のみで、気付かれないことも多い。3. しばしば急速に進行し、変動することが多い。4. 限局した神経症状は呈さないことが多い。先天代謝異常症による急性脳症の早期の兆候は傾眠傾向のみならず行動異常や歩行障害のことがある。急性や断続的な歩行障害は年長の小児における先天代謝異常症による急性脳症の重要な兆候の一つである。嘔吐や意識の悪化を伴う場合は先天代謝異常症の関与を強く示唆する。家族歴を始めとする病歴を詳細に聴取することが重要になってくる。また、早期に治療できる先天代謝異常症をきちんと診断することは非常に重要である。そのために、昏睡や意識障害のある患者には Initial laboratory investigation として次に示す検査を行うべきである。血中電解質チェック、アニオンギャップ、血液ガス分析、アンモニア、血糖、乳酸、ビルビン酸、カルシウム、3-ヒドロキシ酪酸（ケトン体）、尿酸、CK、末梢血一般、尿中ケトン体（アセト酢酸）等である。Initial laboratory investigations で異常を認めた場合には引き続き Secondary laboratory investigations を行い、鑑別を進めていく。先天代謝異常症の診断の助けとなる検査には、血中・尿中アミノ酸分析、尿中有機酸分析、血中カルニチン2分画、血中アシルカルニチンプロファイル（タンデムマス分析）などがある。これらの検査を即時に行える施設は限られている。検査をもれなく行うために可能であれば急性期の血液、尿の検体を適切な保存方法で保存しておくことが重要である。本シンポジウムでは、次に示すいくつかの代表的な脳症を起こす先天代謝異常症をあげて概説していく。1. 高アンモニア血症、2. ロイシン脳症、3. Reye 症候群、4. 脂肪酸代謝異常症、5. ミトコンドリア病。このように代謝異常による急性脳症は様々な原因が考えられる。急性期治療を行いながらも、診断をきちんとつけることが重要である。そのため、原因検索のために急性期の検体を採取し、適切な状態で保存し、適切なタイミングで検査を行うことが必要である。

村山 圭 (むらやま けい)

略歴

平成9年3月 秋田大学医学部卒業
平成9年4月 千葉大学医学部小児科入局
平成11年4月 千葉大小児科代謝グループに所属

平成17年3月 千葉大学大学院医学研究院小児病態学博士課程修了
平成17年4月 千葉県こども病院代謝科医長
平成18年4月 Melbourne Royal Children's Hospital, Murdoch Childrens Research Institute に短期留学
平成25年4月 千葉県こども病院代謝科、千葉県がんセンター研究所主任医長（兼任）

S4-4 メチルマロン酸血症の神経症状に及ぼす感染症の影響ならびに iPS 細胞を用いた病態解明の試み

松本 志郎¹⁾, 三淵 浩³⁾, 中村 公俊²⁾, 江良 沢実⁴⁾, 遠藤 文夫²⁾

¹⁾ 熊本大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター,

²⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部生育再建移植医学講座小児科学分野,

³⁾ 熊本大学医学部附属病院新生児医学寄附講座, ⁴⁾ 熊本大学発生医学研究所幹細胞部門幹細胞誘導分野

メチルマロン酸血症は、先天性有機酸血症の代表的な疾患の一つである。メチルマロニル CoA からサクシニル CoA への代謝を触媒する酵素であるメチルマロニル CoA ムターゼ (MCM) の欠損とその補酵素であるビタミン B12 (コバラミン) の代謝異常に大別される。ミトコンドリア内のプロピオニル CoA およびメチルマロニル CoA が蓄積し、これらに由来する酸が増加して細胞機能を害し、全身臓器にさまざまな障害を引き起こすとされる。典型的には、新生児期から乳児期にかけて低血糖をともなう強い代謝性アシドーシスと高アンモニア血症を呈して発症する。回復後も感染症罹患を契機に急性増悪を繰り返す。慢性的な神経症状としては、接触不良、制吐剤無効の嘔吐の反復、痙攣が続発する。また、慢性的な有機酸毒性により精神発達遅滞をきたし、両側大脳基底病変による不随意運動がおこる。急性期の感染症は、神経症状を示さずアシドーシスのみ呈する場合、骨髄抑制が症状のメインの場合、高アンモニア血症をきたして急性脳症を呈する場合などが臨床的に経験される。今回の報告では、国内外の統計ならびに当院で経験された様々な感染症罹患時に引き起こされる多様な神経症状と回復過程を示す。これらの神経症状は、感染症の原因ウイルス（あるいは細菌）側の要因である臓器嗜好性もしくは宿主側の各臓器の残存酵素活性などに依存していると考えられる。有機酸血症における神経障害の原因として有機酸によるミトコンドリア障害および二次性の高アンモニア血症が考えられるが、各臓器における詳細な病態の把握が、治療戦略を寝る上では非常に重要となる。臓器、組織および細胞レベルにおける正確な病態の把握および治療効果の判定などに有効であると期待されているのが iPS 細胞を用いた研究開発である。我々は、遺伝子診断および酵素診断を行ったメチルマロン酸血症の患者2名の血液（男児1名 mut0, 女児1名 mut0）から疾患特異的 iPS 細胞を作成した。この iPS 細胞を用いて、各臓器に引き起こされる病態を再現し、観察を行っているので報告する。また、結果から期待される治療戦略についても言及する。

松本 志郎 (まつもと しろう)

学歴

昭和59年3月 熊本大学医学部 卒業

学位

平成19年3月10日 博士 (医学) (慶應義塾大学)

職歴

平成10年4月 熊本大学医学部研修医 (小児科)

平成14年4月 熊本大学大学院医学薬学研究部博士課程入学

平成15年4月 21世紀COEジュニアリサーチアソシエイト

平成18年4月 日本学術振興会特別研究員

平成19年4月 熊本大学医学部附属病院NICU診療助手

平成20年4月 熊本大学医学部附属病院新生児医学寄附講座特任助教

平成21年4月 熊本大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター助教

平成22年4月 ドイツハイデルベルグ大学小児病院 特別研修開始

所属学会等

日本小児科学会 (専門医)、日本小児科学会熊本地方会、日本小児内分科学会、日本先天代謝異常学会、日本小児遺伝学会、日本遺伝子治療学会、日本未熟児新生児学会、日本周産期・新生児医学会

受賞歴

平成18年日本小児内分科学会 優秀新人賞

平成19年九州小児科学会 最優秀演題賞

シンポジウム5

10月12日(土) A会場(3F 瑞洋)

遺伝子異常と神経感染症

座長：原 寿郎(九州大学大学院 医学研究院 成長発達医学分野 (小児科))

S5-1 IRAK4欠損症

高田 英俊

九州大学大学院 医学研究院 成長発達医学

原発性免疫不全症候群には様々な疾患が含まれ、その多くの責任遺伝子が解明されてきた。我々は原発性免疫不全症候群の国内患者の臨床像、遺伝的背景、さらに疾患の病態について研究を行っている。自然免疫における分子免疫学的メカニズムが解明されるに伴い、それを構成する分子異常が原因となる原発性免疫不全症も明らかになってきた。2011年の IUIS (International Union of Immunological Societies) の分類によると、自然免疫不全症として9疾患が分類され、それらの責任遺伝子として15遺伝子が同定されている。自然免疫は、好中球、マクロファージ、樹状細胞、NK 細胞等によって担われる早期の生体防御機構であり、病原体に特異的な分子パターンを認識するレセプター (pattern recognition receptor: PRR) によってこれらの細胞内にシグナルが伝達される。Toll-like receptor (TLR) は、PRR の代表的存在であり、自然免疫の中で重要な位置を占めている。TLR からのシグナル伝達経路は TLR の種類によって異なり、myeloid differentiation primary response 88 (MyD88) 依存的経路では、シグナル伝達分子である interleukin-1 receptor associated kinase 4 (IRAK4) と MyD88のいずれの欠損においても、このシグナル経路の障害をきたすことになる。IRAK4や MyD88は、IL-1や IL-18のシグナル伝達にも関与している。IRAK4は、IRAK1の homologue として同定され、2002年にそのノックアウトマウスが発表された。この結果をもとに、ヒトにおける IRAK4欠損症が報告され、グラム陽性球菌、特に肺炎球菌に対する易感染性が見られること、肺炎球菌による化膿性髄膜炎で死亡する例が少ないこと、加齢に伴って易感染性が軽減していくこと、各種の TLR ligand や IL-1に対する反応性が欠損すること等が示された。2008年に、同じく TLR からのシグナル伝達に関与する MyD88欠損症が報告された。いずれも常染色体劣性遺伝形式をとる。今回、IRAK4欠損症の国内症例における臨床像の特徴、遺伝学的特徴を中心に述べる。

高田 英俊 (たかだ ひでとし)

略歴

昭和62年3月 九州大学医学部医学科卒業
 平成3年4月 九州大学大学院入学 (医学系研究科内科系専攻)
 平成7年3月 九州大学大学院 (医学系研究科内科系専攻) 修了
 平成9年4月 九州大学医学部助手
 平成12年5月 九州大学病院講師
 平成12年6月 Amgen Research Institute (カナダ) 研究員

平成19年7月 九州大学病院特任准教授

平成21年6月 九州大学大学院医学研究院成長発達医学准教授

所属学会

日本小児科学会、日本免疫学会、日本血液学会、European Society for Immunodeficiencies、日本臨床免疫学会 (評議員)

平成25年4月 日本小児科学会学術研究賞

S5-2 TLR3遺伝子のLRRドメインに変異を認めた インフルエンザ脳症症例の考察

日高 文郎¹⁾, 西村 豊樹²⁾, 水上 智之³⁾, 布井 博幸⁴⁾

¹⁾ 宮崎県 済生会 日向病院 小児科, ²⁾ 宮崎市 小児診療所, ³⁾ 国立病院機構 熊本医療センター 小児科,

⁴⁾ 宮崎大学 医学部 生殖発達医学講座 小児科学分野

インフルエンザは飛沫感染により伝播する罹患率の高い感染症である。流行の規模やピークの時期はその年によって違うが、毎年11月頃から流行が始まり4~5月にかけて減少していく。発熱、頭痛、関節痛や全身倦怠感などの全身症状に加え、呼吸器症状や消化器症状を伴うこともある。多くは約1週間で回復するが、時に様々な合併症を認めることがある。インフルエンザ脳症はインフルエンザ合併症の中で最も重篤である。5歳以下の乳幼児に多く、年間100~数百例発症していると推定される。発熱後数時間から数日以内に急速な神経障害を来す。近年、治療法の確立により死亡率は8~9%に減少した。しかし後遺症を残す頻度は約25%と変化なく、依然として予後不良な疾患である。そのメカニズムは未だ解明されていないが、高サイトカイン血症が関わっていると考えられている。Toll様受容体 (Toll-like receptor; TLR) は自然免疫系において重要な役割を演じている。細菌、ウイルスなどの病原体の特徴的な構造パターンを認識し感染防御に働く。細胞外領域には病原体の認識に関わるロイシンリッチリピート (LRR) が存在する。TLR2はグラム陽性菌由来のペプチドグリカン、TLR4はグラム陰性菌由来のリポポリサッカライド、TLR3は二本鎖 RNA やインフルエンザウイルスを認識するというように TLR の種類によって特異的に認識する。我々はインフルエンザ脳症が発熱後1~2日で急激に発症すること、日本を含めた東アジアに多いことから何らかの遺伝的背景があるものと考え、特に早期免疫反応に重要な自然免疫系の異常を疑い以下の検討を行った。[方法] インフルエンザウイルスは8分節から成るマイナス鎖の RNA ウイルスで宿主細胞のエンドソームにある TLR3, 7, 8, 9 や細胞内 RNA 受容体である RIG-I, MDA5 などと認識されると考えられている。我々は経験したインフルエンザ脳症3例について TLR を含めたウイルス認識に関わると思われる遺伝子の解析を行い、検出した変異を培養細胞に遺伝子導入することで機能解析を行った。[結果] 3例の内1例 (4歳女児) において TLR3 遺伝子の LRR ドメインにミスセンス変異を確認した。TLR7, 8, RIG-I 遺伝子に変異を認めなかった。HEK293細胞を用いて NF- κ B ルシフェラーゼ活性をマーカーとした TLR3 の機能発現解析を行ったところ、このミスセンス変異 (F303S) は機能喪失変異であることが明らかになった。[考察] 本症例ではミスセンス変異 (F303S) により疎水性アミノ酸から親水性アミノ酸へ置換されるため LRR の構造を変化させ、また TLR ファミリーにおいて LRR 内で保存されているアミノ酸が変化することから機能異常を来すと考えた。機能発現解析の結果、この変異は機能喪失変異であることが確認されたため、変異体 TLR3 によりウイルスの認識が障害され感染初期のインターフェロン産生の抑制を来し、侵入したインフルエンザウイルスの一過性の増殖を認めたと推測した。急速に増殖したウイルスに対し他の TLR や RIG-I などのレセプターによる二次的反応により急激な高サイトカイン血症を来し脳症発症に至るのではないかと考えた。インフルエンザ脳症と TLR の関わりについて文献的考察を加えて報告する。

日高 文郎 (ひだか ふみお)

略歴

平成9年 宮崎医科大学 (現宮崎大学) 医学部卒業
同年 同大学小児科入局
平成10年 宮崎県済生会日向病院小児科
平成11年 宮崎県立宮崎病院小児科

平成12年 宮崎県立日南病院小児科
平成13年 宮崎大学医学部小児科
平成14年 同大学医学部大学院医学研究科博士課程
平成18年 同修了
同年 宮崎市小児診療所
平成19年より 宮崎県済生会日向病院小児科 (現職)

S5-3 急性脳症と遺伝子多型・変異

水口 雅

東京大学 大学院医学系研究科 発達医科学

急性脳症の先行感染はインフルエンザ、突発性発疹など世界中に分布するありふれた感染症であるにも関わらず、急性脳症の罹病率は日本を含む東アジアで著しく高く、明らかな人種差がある。このことから急性脳症を発症しやすい遺伝的素因の存在が疑われる。ただし急性脳症の症例の大多数は孤発例で Mendel 遺伝形式を示さず、遺伝因子以外に感染症や薬物・毒物（サリチル酸、NSAIDs、テオフィリンなど）など環境因子も関与するので、多因子遺伝と推定される。急性脳症は急性壊死性脳症（acute necrotizing encephalopathy, ANE）、けいれん重積型（二相性）急性脳症（acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion, AESD）、難治頻回部分発作重積型脳炎（acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures, AERRPS）などの症候群に分類されてきた。症候群ごとに系統的な遺伝子解析を行い、発症しやすい遺伝的素因（多型・変異）を見いだすことは、病因・病態の理解さらには予防・診断・治療の進歩につながると期待される。私たちは日本人急性脳症患者の末梢血検体を全国共同研究で収集し、ゲノム DNA を抽出して候補遺伝子アプローチによる遺伝子解析を行い、これまでに次のような成果を得た。1. 急性壊死性脳症（ANE）：欧米人の家族性再発性 ANE の病因遺伝子である *RANBP2*（Ran binding protein 2）遺伝子の変異は、日本人の孤発性 ANE 症例には存在しない。日本人 ANE 発症の危険因子として、これまでにサイトカイン *IL6*、*IL10* 遺伝子多型、HLA クラス II、イオンチャネル *SCN1A* 遺伝子変異が見いだされ、免疫と代謝の関与が示唆された。2. けいれん重積型（二相性）急性脳症（AESD）：危険因子としてミトコンドリア酵素 *CPT2*（carnitine palmitoyltransferase II）、神経調節因子 *ADORA2A*（Adenosine A_{2A} receptor）、サイトカイン *IL1B* の多型、イオンチャネル *SCN1A* の変異が見つかった。代謝、神経興奮、免疫など多面的な病態が明らかとなった。3. 難治頻回部分発作重積型脳炎（AERRPS）：危険因子としてイオンチャネル *SCN1A*、*SCN2A* 変異やサイトカイン関連因子 *IL1RN*（IL-1 receptor antagonist）多型が同定された。臨床像から推定されたごとく、てんかん（神経興奮）と免疫（脳炎）の両方の側面があると判明した。急性脳症における遺伝子型と表現型の相関は複雑で、ひとつの遺伝子多型・変異が複数の症候群に関与する一方、ひとつの症候群が複数の遺伝子の多型・変異に影響される。同一の遺伝子変異でも、異なる症候群を生じることがあり、未発症（無症候）の個体も見られる（浸透率が低い）。この複雑な関係が解明されてゆく中で、急性脳症のいろいろな症候群の共通点と相違点が浮かび上がりつつある。

水口 雅（みずぐち まさし）

略歴

1980年 東京大学医学部卒業
1988年 東京大学脳研究所脳病理学助手
1989年 医学博士（東京大学）、British Columbia 大学研究員
1991年 東京大学医学部小児科助手
1993年 国立精神・神経センター神経研究所室長

1996年 自治医科大学小児科助教授

2004年 東京大学小児科助教授

2008年 東京大学発達医科学教授

専門：小児神経、神経病理（急性脳症、結節性硬化症、脳形成異常）

学会：日本小児神経学会（理事）、日本神経病理学会（理事）、日本小児科学会（代議員）、日本結節性硬化症学会（理事）、日本神経感染症学会（評議員）、日本先天異常学会（評議員）、日本レクリンハウゼン病学会（評議員）

S5-4 抗体不全症と中枢神経感染症

金兼 弘和

富山大学 医学部 小児科

原発性免疫不全症は200種類以上知られているが、1) 複合免疫不全症、2) 免疫不全症を伴うよく定義された症候群、3) 主として抗体不全症、4) 免疫調節障害、5) 食細胞の数、機能、あるいはその両方の先天性障害、6) 自然免疫不全症、7) 自己炎症性疾患、8) 補体不全症に分類される。そのうち抗体不全症が約半数と最も頻度が高く、主なものはX連鎖無ガンマグロブリン血症(XLA)と分類不能型免疫不全症(CVID)であり、治療法は免疫グロブリン(IVIG)定期補充療法である。抗体、特にIgGは細菌をオプソニン化して好中球が貪食しやすいようにすることと補体を介する免疫溶菌の他に遊離ウイルスの中和作用を有しているため、抗体欠乏の結果として、化膿菌感染ならびにグラム陰性菌感染の重症化に加えてエンテロウイルス感染症の重症化を来す。抗体不全症の主な症状は上下気道の細菌性呼吸器感染症であるが、時に中枢神経感染症を発症することがある。肺炎球菌やインフルエンザ菌による化膿性髄膜炎を初発症状とすることがあるが、IVIG定期補充後は重症感染症が認められることはない。しかしIVIG定期補充療法中であってはエンテロウイルスによる中枢神経感染症が認められることがある。わが国のXLAにおいて原因ウイルスが不明なものも含めて20例近くのウイルス性中枢神経感染症が報告されている。古い症例が多いが、総じて血清IgGトラフ値が300mg/dL以下と低値であった。したがってウイルス性中枢神経感染症の予防のためには血清IgGトラフ値をできるだけ高値に保つことが重要かもしれない。一方血清IgGトラフ値が十分であってもウイルス性中枢神経感染症を発症することがあるので、細胞融解増殖型ウイルスの抗体による増殖阻止以外のメカニズムが働いている可能性がある。XLAの原因遺伝子であるBTKはB細胞のみならず単球や樹状細胞に発現している。樹状細胞はToll様レセプター(TLR)を介する自然免疫系に重要な働きをしている。近年BTKがTLRのシグナル伝達に関連するとの報告があったため、私たちはXLA患者由来樹状細胞におけるTLRシグナル伝達を調べたところ、健常人由来樹状細胞と比べてTLRリガンド刺激によるTNF- α 産生の低下が観察された。したがって、XLA患者における細菌ならびに一部のウイルス感染の重症化には樹状細胞におけるTLRシグナル異常が関与している可能性が考えられる。本講演では中枢神経感染症を合併した抗体産生不全症の症例を提示しながら、その病態と問題点について述べたい。

金兼 弘和 (かねがね ひろかず)

現職

富山大学附属病院講師 (小児科)

略歴

1986年3月 金沢大学医学部医学科卒業

1991年3月 金沢大学医学部大学院医学研究科修了

1991年4月 新湊市民病院 (現射水市民病院) 医長

1993年4月 金沢大学医学部附属病院医員

1995年4月 U.S.Food and Drug Administration/Center for Biologics
Evaluation and Research Visiting Fellow

1997年4月 富山医科薬科大学附属病院助手

2001年5月 富山医科薬科大学附属病院講師

2005年10月 富山大学附属病院講師 (統合により) 現在に至る

2006年8月 理化学研究所客員研究員 現在に至る

一般演題

10月11日(金) A会場(3F 瑞洋)

学会賞候補演題 基礎・臨床研究部門

座長: 辻 省次(東京大学医学部附属病院 神経内科)

1A1 中枢神経疾患に罹患した小児の血清及び髄液 BDNF 値の変動の検討
- 急性脳症罹患時の変動を中心に - (第2報)森地 振一郎^{1,2)}, 石田 悠¹⁾, 小穴 信吾¹⁾, 山中 岳¹⁾, 柏木 保代¹⁾, 河島 尚志¹⁾¹⁾ 東京医科大学小児科学講座, ²⁾ 高島平中央総合病院小児科

【はじめに】脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor, 以下 BDNF と略) は精神科領域、特にうつ病やアルツハイマーの反応性低下や治療薬に対する薬剤性反応との関連が報告されている。BDNF は脳内でその受容体の TrkB に働き、神経系細胞の存続およびシナプス可塑性のメンテナンスにとって重要な役割を果たすとされ、高次脳機能と関連する。小児科領域では、乳幼児期脳障害の neurotrophin としての作用 (特に自閉症、レット症候群および外傷性脳損傷等) が報告されているが、その臨床的意義には検討の余地がある。前回の当学術集会で、我々は中枢神経感染症 (髄膜炎、急性脳症等) に罹患した患児の血清及び髄液 BDNF の測定結果を報告した。今回は急性脳症罹患児に焦点をあて、第2報として報告する。【対象と方法】対象期間は過去5年間で、当院に入院したウイルス性脳症に罹患した患児24例 (男児15例 女児9例、41.3±34.8か月) である。起因ウイルスの内訳はインフルエンザ (8例)、HHV6 (3例)、RS (10例)、ロタ (3例) である。測定検体の採取は、入院初日に行った。コントロール群は、血清検体は非炎症性疾患にて入院もしくは定期外来に通院中の患児108例 (45.1±46.4か月)、また髄液検体は非中枢神経疾患にて入院した患児38例 (34.9±44.1か月) とした。対象群の血清および髄液の濃度を ELISA 法で測定し、脳症を臨床像・生化学データから3つ (サイトカインストーム型、興奮毒性型、代謝異常型) に分類し、病態及び起因ウイルス別で評価した。なお、本研究は東京医科大学倫理委員会の承認を得た。【結果】コントロール群の血清 BDNF 値は9299.5±6413.0 pg/mL であった。髄液検体でのコントロール群は、38例中31例 (82%) が感度以下であり、25.7±34.2 pg/mL であった。対象群は、血清 BDNF は57.9±27.0 pg/mL で24例中11例 (46%) が感度以下であった。血清 BDNF はコントロール群と比較すると、24例中19例 (81%) でコントロール群より上昇していた (13077.6±4218.9 pg/mL)。起因ウイルス別で比較すると、血清・髄液ともにインフルエンザ脳症群が他のウイルス群と比べて上昇していた。脳症のタイプ毎で比較すると、血清・髄液ともにサイトカインストーム型で有意に上昇していた。興奮毒性型は半数が感度以下であった。【考察・結論】急性脳症の発症には、高サイトカイン血症と血管内皮障害が関連している。この2つの機序が神経栄養因子を誘導し、Neuroprotection と Apoptosis の双方から発症に関与していると推測される。小児領域において中枢神経感染症、特に急性脳症罹患時の血清および髄液 BDNF 値をモニタリングすることは疾患の鑑別、そして病態解明の一助となる可能性がある。

1A2 肺炎球菌性髄膜炎における循環障害の関与と治療法の検討

杉山 崇史, 内山 剛, 武内 智康, 山本 大介, 佐藤 慶史郎, 清水 貴子, 大橋 寿彦

聖隷浜松病院 神経内科

【はじめに】細菌性髄膜炎は死亡率が高く、救命できたとしても重篤な後遺症を残すことが少なくない。肺炎球菌性髄膜炎については、血管炎や脳梗塞の合併が報告されており、予後が不良になる背景に循環障害が関与している可能性がある。【対象と方法】対象は2008年1月から2012年12月までに入院した10例 (男性7例, 女性3例, 年齢70±12歳) の肺炎球菌性髄膜炎症例。予後は治療開始3ヶ月後の Glasgow outcome scale (GOS) で評価し、検査所見、治療との関連を検討した。【結果】<予後の判定>治療開始3ヶ月後の GOS 5 (good recovery) は6例 (年齢70±15歳), 4 (moderately disabled) は2例 (年齢68±16歳), 3 (severely disabled) は0例, 2 (vegetative state) は1例 (年齢69歳), 1 (death) は1例 (年齢73歳) だった。<検査結果と予後との関連>頭部 MRI もしくは CT で広範な脳実質病変を認めたのは、GOS 5では6例中0例, GOS 4以下では4例中3例だった。凝固関連マーカーは、血小板数、D ダイマー、PT-INR、フィブリノゲンでは予後との関連を認めなかった。一方、TAT (トロンビン・アンチトロンビン3複合体) は、GOS 5では測定した5例中3例が10μg/L 未満だったのに対し、GOS 4以下では測定した3例全例で15μg/L 以上だった。<治療の検討>抗菌薬は全例でメロペネムもしくはセフトリアキソンが投与されており、起因菌に対する感受性は良好だった。デキサメタゾン は GOS 5の2例, GOS 4以下の2例で投与され、免疫グロブリンは GOS 5の5例, GOS 4以下の4例全例で投与されていた。抗凝固薬は GOS 5の4例, GOS 4以下の3例で投与されていたが、GOS 5の1例のみ治療開始日から投与され、他症例は2日目以降から投与されていた。ワルファリンを定期内服していた症例が2例 (入院時の PT-INR は2例とも3.25) あり、2例とも GOS 5で TAT 10μg/L 以下だった。脳梗塞の合併を想定して、エダラボンを投与した症例は3例あり、2例は GOS 5だった。もう1例は3か月後の GOS は4で、広範な脳実質病変を合併した難治症例だったが、5か月後には経理の仕事に復帰することができた。一方、同程度の脳実質病変をきたした難治症例でエダラボンを投与していなかった症例が1例あり、3か月後の GOS 2で、最終的には療養型病院に転院することになった。治療を開始して1週間後の Glasgow coma scale は、GOS 5の6例全例が15だったのに対し、GOS 4以下では全例が14以下で意識障害が遷延している傾向があった。【考察】GOS 4以下の予後不良群では、適切な抗菌薬を投与しても意識障害が遷延し、画像で広範な脳実質病変を伴っている傾向があることから、予後が不良になる背景に脳虚血が関与している可能性がある。凝固関連マーカーの中で TAT が予後との関連があり、髄膜炎における微小循環障害を鋭敏に反映する可能性が示唆された。抗凝固療法は2日目以降の投与では、予後との関連は見出せなかったが、病前からワルファリンを内服していた症例では、TAT が低く、予後が良い傾向にあり、早期からの抗凝固療法は微小循環障害の改善に寄与して、予後改善につながる可能性が考えられた。又、エダラボンは予後改善させる一助になるかもしれない。

1A3 当院に入院した胃腸炎関連痙攣の臨床的検討

伊藤 舞, 吉岡 幹朗

KKR札幌医療センター

【はじめに】胃腸炎関連痙攣は一般的には無熱性の痙攣であり、ロタウイルスに伴うものが多いと報告されている。しかし、有熱性であっても、痙攣が群発しジアゼパム系が無効であるなど胃腸炎関連痙攣の特徴を有する症例も存在する。そこで、急性胃腸炎および胃腸炎関連痙攣の原因について比較すること、ジアゼパム系が無効な有熱性の胃腸炎関連痙攣の疑い例も含め、胃腸炎関連痙攣の臨床的特徴を明らかにすることを目的に以下の検討を行った。【対象と方法】対象は2010年4月1日から2013年3月31日までに当院小児科に入院し、急性胃腸炎、胃腸炎関連痙攣の診断となった症例である。原因をそれぞれノロウイルス、ロタウイルス、アデノウイルス、細菌性、原因不明別に集積し、後方視的に比較検討した。【結果】急性胃腸炎の患者数は、2010年度364例（ノロ：13例、ロタ：155例、アデノ：13例、細菌性：30例、原因不明：153例）、2011年度322例（ノロ：8例、ロタ：142例、アデノ：15例、細菌性：22例、原因不明：135例）、2012年度338例（ノロ：84例、ロタ：86例、アデノ：13例、細菌性：19例、原因不明：136例）であった。そのうち胃腸炎関連痙攣とした症例は、2010年度8例（ロタ3例、アデノ1例、原因不明4例）、2011年度12例（ノロ1例、ロタ4例、原因不明7例）、2012年度10例（ノロ4例、ロタ1例、原因不明5例）であった。胃腸炎関連痙攣の特徴としては、12か月から24か月の女児に多い傾向を示した。また、2分以内の短い痙攣が2回以上群発する症例が多かったが、1症例を除き24時間以内に痙攣は頓挫した。治療法としてはジアゼパム系の坐剤は無効で、カルバマゼピン系であるテグレトールが有効と報告されている。当院でもテグレトールを胃管投与された症例のほとんどで痙攣の再発を認めなかった。（ノロ：ノロウイルス、ロタ：ロタウイルス、アデノ：アデノウイルス）【考察】2012年5月から3歳未満の児に対するノロウイルス迅速検査が保険適応となり、当院でも胃腸炎症状を有する児に対し、ロタウイルス、アデノウイルスに加え、ノロウイルスの迅速検査も施行するようになった。一方、2011年11月からはロタウイルスワクチンの任意接種も開始されており、2012年度からのノロウイルス性胃腸炎の急激な増加、ロタウイルス性胃腸炎の減少はこれらの要因が影響した結果と考えられる。【結論】従来胃腸炎関連痙攣の報告はロタウイルスによるものがほとんどであるが、今後はノロウイルスによる報告が増加することが推察される。

1A4 高解像度融解曲線分析による変異型 JC ウイルスゲノムのスキャニング技術の確立 および進行性多巣性白質脳症の検査への応用

中道 一生, 田島 茂, 林 昌宏, 西條 政幸

国立感染症研究所 ウイルス第一部 第三室

【はじめに】進行性多巣性白質脳症（PML）は、免疫不全等に伴って JC ウイルス（JCV）が増殖することで引き起こされる致死的な脱髄疾患である。その診断では脳脊髄液（CSF）中の JCV ゲノム DNA の PCR 検査が有効である。しかし、PCR 検査は持続感染しているアーキタイプ JCV の混入もしくは陽性検体間の汚染によって偽陽性を生じるリスクを有しているため、PCR 検査の結果を迅速に確認するための post-hoc 検査系の開発が必要である。そこで、PML において JCV のゲノムに生じるランダムな変異を標的として、陽性検体中に含まれる JCV を識別するためのスキャニング技術を確立し、PML の検査技術への応用を試みた。【対象と方法】JCV のゲノムにおいて変異が多発する部位の近傍を対象とした in silico 解析を行い、多様な臨床分離株において高度に保存されている配列にプライマー DNA を設計した。標的領域をリアルタイム PCR によって増幅した後、高解像度融解曲線分析（HRM）によって変異のパターンを比較するための検査系を確立した。アーキタイプ JCV および PML 患者の CSF からクローニングされた JCV-DNA のパネル（20種類）および PML 疑い患者の CSF-DNA（PML25名、その他151名）を用いて検査系の有用性を評価した。【結果】JCV-DNA クローンをを用いた HRM 解析の結果、本検査によって JCV ゲノムの調節領域における変異パターンを約1時間でスキャンすることが可能であった。また、本検査はアーキタイプおよび PML 型のウイルスゲノムを判別するだけでなく、PML 型 JCV に生じる様々な変異をクローンレベルで識別するだけの解像度を有した。PML 疑い患者の CSF-DNA を対象として、JCV ゲノムのクローニングやシーケンシングにおいて用いられる Nested-PCR 検査と本検査とを比較した場合、感度および精度はともに100%であった。加えて、JCV 陽性の CSF-DNA を対象とした HRM 解析の結果、本検査は陽性検体に含まれる JCV の変異パターンを患者レベルで判別することが可能であった。【考察】PML の診断では脳組織を用いた病理学的およびウイルス学的な検査が最も確実な根拠となるが、侵襲性の点から CSF 検査に限定せざるをえないケースも多い。通常、PML 患者の CSF には様々な変異を有する JCV が混在しているため、リアルタイム PCR 検査の結果をより詳しく解析するためには、JCV-DNA を増幅した後でクローニングし、ランダムに生じた変異を解読する必要がある。これら一連の解析は時間的・経済的なコストならびに専門的背景を要するため、ルーチンでの実施は困難である。本研究において開発された JCV ゲノムスキャニングは、検体中に変異体が混在した状態であっても変異パターンを患者個人レベルで特定することができるため、PML 診断の確実性および迅速性の向上に貢献する。加えて、演者らは病態の進行に伴って CSF 中の JCV の変異パターンが変化することを明らかにしており、本検査はフォローアップにおけるウイルス学的評価においても有用であることが示唆された。【結論】PML 型 JCV のゲノムに生じるランダムな変異を HRM によって迅速かつ高精度でスキャンするための検査技術を確立した。また、本検査が PML の診断等において有用であることを示した。

1A5 内側側頭葉てんかん発症における HHV-6B の役割

河村 吉紀¹⁾, 三浦 浩樹¹⁾, 松岡 恵里菜¹⁾, 井平 勝²⁾, 高橋 幸利³⁾, 松田 一己⁴⁾, 吉川 哲史¹⁾

¹⁾ 藤田保健衛生大学 医学部 小児科, ²⁾ 藤田保健衛生大学 医療科学部 臨床工学科,

³⁾ 静岡てんかん・神経医療センター 小児科, ⁴⁾ 静岡てんかん・神経医療センター 脳神経外科

【はじめに】HHV-6Bは突発性発疹の原因ウイルスであり、初感染時の熱性けいれん、脳炎だけでなく、内側側頭葉てんかん(MTLE)、特に海馬硬化症(MTS)など様々な神経疾患への関与が報告されている。またHHV-6Bは移植後急性辺縁系脳炎の主要病原体であることも明らかになっており、これらの疾患はともに海馬病変を持つことから、本ウイルスが海馬に潜伏感染、再活性化し疾患発症に重要な役割を果たしている可能性が考えられる。そこで本研究ではMTLEに焦点を当て、患者脳でのHHV-6Bの存在様式を解明するとともに、宿主遺伝子発現解析により、本症の病態に関わるHHV-6Bの役割を解明する。【対象と方法】対象は難治性MTLE患者50名(男16例、女34例、年齢4-58歳)から手術により摘出された患者脳検体(海馬45検体、扁桃体31検体)で、病理診断によりMTS群及び非MTS群に分類した。患者脳組織でのHHV-6 DNA、及びHHV-6B mRNAをreal-time PCR法ならびにreal-time RT-PCR法で定量した。また、患者脳組織においてサイトカイン(IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、TNF- α 、IFN- γ 、ケモカイン(MCP-1、RANTES、MIG)の遺伝子発現をTaq-Man Gene Expression Assay Kitを用いて定量した。【結果】HHV-6B DNA検出率は海馬45検体中11検体(24.4%)、扁桃体31検体中8検体(25.8%)と組織間で有意差を認めなかった(P=0.880)。ウイルスDNA量は21-350copies/ μ gDNAと少量であった。MTS群と非MTS群においてHHV-6B検出率を比較したところ、海馬ではMTS群36検体中10検体(27.8%)、非MTS群9検体中1検体(11.1%) (P=0.285)、扁桃体ではMTS群22検体中6検体(27.3%)、非MTS群9検体中2検体(22.2%) (P=0.576)と共に有意差を認めなかった。またHHV-6B mRNAは全検体で検出感度以下であった。次にMTS群においてHHV-6B DNA検出群と非検出群のサイトカイン、ケモカイン遺伝子発現を比較したところ、海馬においてIL-1 β (P=0.012)、TNF- α (P=0.004)及びRANTES (P=0.016)が検出群において有意に低値であった。【結論】HHV-6BはMTLE患者において海馬、扁桃体への潜伏感染は見られたが、MTSの有無でHHV-6B検出率に差はなく、さらに再活性化も認められなかった。また、MTS患者の海馬において一部サイトカイン、ケモカイン発現の低下が認められたが、今後臨床像及び神経系細胞の遺伝子発現の解析を進めながらその意義について検討する予定である。

一般演題

10月11日(金) A会場(3F 瑞洋)

学会賞候補演題 症例報告部門

座長: 山田 正仁(金沢大学 神経内科)

1A6 ACTH 単独欠損症に生じたインフルエンザ脳症の2例

瀬川 一¹⁾, 林 祐一¹⁾, 吉倉 延亮¹⁾, 櫻井 岳郎¹⁾, 原田 斉子¹⁾, 香村 彰宏¹⁾, 木村 暁夫¹⁾, 牛越 博昭²⁾, 諏訪 哲也³⁾, 犬塚 貴¹⁾¹⁾ 岐阜大学医学部附属病院 神経内科・老年内科, ²⁾ 同 高次救命治療センター循環器内科, ³⁾ 同 免疫・内分泌内科

【はじめに】ACTH 単独欠損症に生じたインフルエンザ脳症の2例を経験したので報告する。【症例1】43歳、女性 主訴:発熱、意識障害 既往歴:白血球減少症(9年前、自然軽快) 現病歴:入院前日より発熱、咳嗽を生じ、インフルエンザ A 型と診断された。翌日より意識障害が出現し、頭部 CT にて著明な脳浮腫を認め入院となった。血液検査では DIC 傾向を呈した。インフルエンザ脳症と診断し、オセルタミビル内服、ステロイドパルス療法、γグロブリン大量療法を施行した。また、脳浮腫、DIC 傾向を伴っていたことから、特殊治療として低体温療法、アンチトロンビン(AT) III 大量療法を施行した。治療は奏功し後遺症なく退院した。入院中に低ナトリウム血症、白血球減少、正球性貧血、コレチゾール低値を認め、MRI 上は empty sella の所見であった。CRH 負荷試験を行ったところ、ACTH、コレチゾールとも反応せず、ACTH 単独欠損症と診断した。入院9年前に白血球減少、体重減少、月経停止を生じた既往からは、ACTH 単独欠損症はインフルエンザ脳症の発症前から存在していたものと推測された。【症例2】37歳、女性 主訴:発熱、意識障害 既往歴:IgA 腎症、気管支喘息、類もやもや病、5年前に消化器症状を伴い一過性の意識障害 現病歴:入院前日より38℃台の発熱があり、入院当日の午前中にインフルエンザ B 型と診断された。同日夕方になって意識障害が出現して入院となった。来院時点で25 mg/dL の低血糖を生じており、糖液静注で補正した。翌朝になっても意識状態は改善せず、MRI 上は広範な脳浮腫を認め、髄液所見は正常であった。病歴よりインフルエンザ脳症と診断し、ペラミビル投与、ステロイドパルス療法、IVIg 療法を開始した。第3病日には徐脈を生じ、心電図異常、心筋逸脱酵素の上昇、左室壁運動の低下よりインフルエンザ心筋炎の合併も疑われたが、保存的な加療のみで改善した。その後意識障害は改善し、第18病日に退院とした。来院時の採血では、ACTH、コレチゾールは双方ともに検出感度以下であり、二次性副腎不全の合併が疑われた。下垂体 MRI では empty sella の所見であった。退院後ステロイドを漸減した後に CRH 負荷試験を行ったところ、ACTH、コレチゾールとも反応せず、ACTH 単独欠損症の診断となった。入院前にも消化器症状を伴い一過性の意識障害を生じたエピソードがあることから、ACTH 単独欠損症はインフルエンザ脳症の発症前から存在しているものと推測された。【考察】成人インフルエンザ脳症は稀な疾患であり、本邦において ACTH 単独欠損症に合併した例は1例が報告されている。今回、2例の ACTH 単独欠損症に生じたインフルエンザ脳症を経験した。ACTH 単独欠損症は、成人インフルエンザ脳症の発症に何らかの関与が疑われる。【結論】ACTH 単独欠損症に生じたインフルエンザ脳症の2例を経験したので報告した。ACTH 単独欠損症は、成人インフルエンザ脳症の発症に何らかの関与が疑われる。

1A7 ブルセラ・カニス脳脊髄炎

石原 正樹, 門田 勝彦, 中川 知憲, 小黒 浩明, 山口 修平

島根大学医学部附属病院 神経内科

【はじめに】ブルセラ・カニスによる脳脊髄炎を経験したので報告する。【症例】75歳男性。主訴は受け答えのおかしさ・歩きづらさ・発熱・悪寒・食欲不振。既往に境界型糖尿病と変形性腰椎症あり。飲酒歴・喫煙歴・漆アレルギーあり。1年前まで犬の飼育歴あり。入院10日前に旅行先から帰宅し下痢などの症状の後に意思の疎通が悪くなった。2日前から左上下肢の脱力が進行し尿失禁を認めて受診した。【入院時現症】身長159cm、体重46.5kg。一般身体所見は37.9℃、130/80mmHg。脊椎の高度変形、神経学的所見は簡単な指示は入るが言葉が出づらく、見当識障害、左上下肢の失調、体幹失調、四肢深部腱反射亢進、尿閉、頭頸部四肢体幹のミオクロヌス様不随意運動、歩行障害、不穏を認めた。【検査所見】WBC 8,720/μl (neutro 64%, eosino 1.7%, Mono 10.1%, lymph 23.7%), CRP 0.23mg/dl。血沈1時間値21 mm.HbA1c 6.1% (NGSP)。FT3 1.2pg/ml, FT4 17mg/dl, TSH 0.55 μU/ml, PCT・可溶性 IL-2 受容体抗体は基準値内。HIV 抗体陰性。β-D グルカンは感度以下。血中クリプトコックス抗原陰性。髄液所見は、初圧100mmH₂O、外観は淡黄色、細胞数110/μl (L:N 4:1)、蛋白46mg/dl、糖66mg/dl (血糖108)。髄液細菌/抗酸菌塗抹・培養陰性。髄液クリプトコックス抗原陰性。髄液結核菌・HSV PCR 感度以下。頭部 MRI で原因を示唆する所見なし。脊椎 MRI で高度の頸・腰部椎体変形と脊椎管狭窄の他に下位胸髄から円錐レベルの表面に淡い造影効果あり。【入院後経過】何らかの感染後脳脊髄炎を念頭に m-PSL1g/day5日間、ACV30mg/kg/day, CTRX2g/day で治療を開始した。ステロイドパルス療法が終了すると発熱・食欲不振・血圧上昇・反応低下が顕在化した。入院16日目にステロイドパルス療法2クール目を施行した。副腎皮質ステロイド1mg/kg/day からの内服を漸減終了するとミオクロヌス様不随意運動を含めた症状があり、PSL10mg の持続内服を行った。病原微生物が同定できず、各種寄生虫・クラミジア科・ボレリア属・ブルセラ属など検索範囲を広げた結果、血清ブルセラ・カニス抗体(試験管凝集反応)が320倍(基準<80)と高値を認めた。ブルセラ・アボルタスは感度以下(<40)であった。正確な感染経路は不明であるが細胞内寄生菌であるブルセラ・カニスが抗原である可能性を考えて入院57日目から DOXY100mg/day (96days) と SM1g/day (16days) を開始した。認知機能は58日に HDS-R18点・MMSE21点→75日目に HDS-R27点・MMSE28点と改善し左上下肢の失調が残存したが95日目に独歩で自宅退院した。脊椎 MRI で造影効果は消失した。10か月後にブルセラ・カニスの抗体は<160となった。現在は再発なく外来通院している。【考察】臨床像は急性散在性脳脊髄炎を疑わせ副腎皮質ステロイドが有効であったが症状の改善に至らず病因の特定が困難であった。ブルセラ症は軽症では感冒様症状など非特異的症状だが中枢神経系症状の報告がある。主な宿主は犬であり潜伏期間は通常数週、ときに数カ月とされ椎体炎・椎間板炎に脳脊髄炎を合併した例が報告されている。本例で犬や脊椎・椎体の高度変形との関連性は断定できない。日本でヒトのブルセラ症は稀とされるが現病歴聴取の上で鑑別の一つに考慮される。

1A8 肺炎球菌髄膜炎の治療経過中に急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) を併発した1剖検例

菅野 陽¹⁾, 荒木 俊彦¹⁾, 長沼 朋佳¹⁾, 秋本 高義¹⁾, 生沼 利倫²⁾, 斎藤 磨理³⁾, 高橋 恵子³⁾, 石川 晴美³⁾, 三木 健司³⁾, 亀井 聡³⁾

¹⁾ 川口市立医療センター 神経内科, ²⁾ 川口市立医療センター 検査科(病理), ³⁾ 日本大学 医学部 神経内科

【はじめに】急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) は、予防接種後やウイルス感染後などに急性に発症する炎症性脱髄性疾患で単相性の経過をたどる疾患である。今回我々は肺炎球菌髄膜炎の治療経過中に頭部 MRI にて大脳白質に多発性病変を認め臨床的に ADEM と診断し、病理解剖にて同部位の小血管周囲にリンパ球やマクロファージの浸潤と髄鞘の脱髄を認め病理学的にも、肺炎球菌髄膜炎に ADEM を併発した1症例を経験した。【症例】69歳、女性【主訴】意識障害【既往歴】10年前から糖尿病にて経口血糖降下剤にて近院で加療中であった。【家族歴】特記すべきことなし。【嗜好歴】アルコール (-)、喫煙 (-)【現病歴】201X 年 Y 月2日から食欲不振。Y 月3日朝から全身のふるえ、悪寒出現、Y 月4日近院受診したが診察および検査にて異常を認めなかった。Y 月5日朝から呼びかけに反応せず当院受診し神経内科依頼となり髄液検査にて髄膜炎と診断し精査加療目的にて入院となった。【入院時および入院後経過】体温39.1度、血圧141/90mmHg、心拍数121/分整、胸腹部に異常を認めず、意識状態は昏迷 (JCS 20、GCS E3V1M5)、neck stiffness +、Kernig's sign +/+ と髄膜刺激症状を認めた。初診時の頭部 MRI では異常なく、血液生化学検査にて白血球数10800、CRP40.4mg/dl、BUN44.2mg/dl、CRNN0.88mg/dl、AST91IU/L、ALT47IU/L、LDH、CK958IU/L であった。髄液検査にて細胞数473/μl (多核371、単核102)、蛋白272.9mg/dl、糖0mg/dl (同時血糖392mg/dl)、細菌抗原:肺炎球菌+、塗抹:肺炎球菌+;PSP であり、肺炎球菌髄膜炎と診断し、MEPM6g 分3/日、DXM12mg 分3/日 (4日間) より開始した。その後痙攣重責状態となり、抗けいれん薬・気管内挿管・人工呼吸器管理の下、静脈麻酔管理を行った。治療中に腎障害を認めたため、適宜 MEPM の投与量を減量調節した。その後、解熱し、血液炎症所見や髄液細胞数・髄液糖が改善し (髄液蛋白は150mg/dl 前後を推移)、静脈麻酔薬の投与を中止したが、意識障害 (昏睡) は遷延していたため Y 月25日に頭部 MRI の再検査を行い、拡散強調、FLAIR、T2画像にて両側大脳白質に散在性の高信号域を認め、髄液蛋白の高値、臨床経過から ADEM を併発したと診断し、ステロイドパルス療法 (その後 PSL 漸減) を行い髄液蛋白も一時改善した。しかし、意識障害の改善は認められず、Y+1 月下旬に院内肺炎 (人工呼吸器関連肺炎/MRSA) を合併し、ARDS/MOF となり Y+1 月28日永眠された。患者家族の了承を得て病理解剖を行った。病理所見では頭部 MRI の白質病変に対応する大脳白質 (前頭葉、頭頂葉、後頭葉)、橋底部の小血管周囲にリンパ球やマクロファージの浸潤と髄鞘の脱髄を認め、膿瘍などの化膿性病変は認めず病理学的にも ADEM と診断した。【結語】細菌性髄膜炎の治療経過中、炎症所見、髄膜刺激症状、髄液細胞数・髄液糖が改善 (蛋白は高値であった) を認めたが、意識障害の改善を認めない場合には ADEM の併発も考えられる。肺炎球菌髄膜炎に ADEM を併発した症例報告は少なく画像所見の経過を追ったものであり、本症例のように病理所見もあわせた報告例は文献検索したが認められず、臨床病理学的にも重要な症例と考え報告を行う。

1A9 血液培養陽性から 16S-rRNA 遺伝子解析を用いて同定した *Helicobacter cinaedi* 髄膜炎の一例

渡部 真志¹⁾, 若林 由佳¹⁾, 中根 美和¹⁾, 林 直毅¹⁾, 林 祐三子¹⁾, 久保 あゆ香¹⁾, 小林 麗¹⁾, 岡田 久¹⁾, 奥田 聡¹⁾, 鈴木 純²⁾

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 神経内科,

²⁾ 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 総合内科

【はじめに】*Helicobacter cinaedi* (以下、H.cinaedi) 感染症は特有な症状や所見を有さず確定診断には培養により菌を分離することが必須である。今回16S-rRNA 遺伝子解析により H.cinaedi 髄膜炎と診断できた1例を経験したので報告する。【症例】19歳男性。免疫不全の既往なし。特記すべき生活歴なし。20XX 年4月上旬から咳、鼻水、くしゃみ、倦怠感が出現するも風邪と思い経過観察し改善傾向。4月24日、昼食後から徐々に歩くと頭に響く頭痛や寒気が出現。夜に38℃台の発熱があり、食事が5割程度に低下。4月25日に症状増悪したため近医受診。CRP 高値認めると対症療法で対応。4月26日に嘔気、嘔吐が出現し再診し、当院総合内科外来を紹介受診。体温37.2℃ (解熱剤使用下)、悪寒戦慄あり、項部硬直程度あり、Jolt accentuation 陽性、Kernig 徴候陰性、Brudzinski 徴候陰性、四肢末梢冷感あり、神経学的所見に異常なし。採血は、WBC 14,400 /μl (Neutro 72%、Eosino 0.1%)、ESR (1h) 69 mm/h、CRP 15.08 mg/dl、抗 HIV 抗体陰性。髄液は、細胞数1264 /μl (多核球66%、単核球34%)、糖54 mg/dl (同時血糖107 mg/dl)、蛋白50 g/dl。髄液塗抹陰性。Virus 性髄膜炎を第一に疑うが身体所見、採血、髄液所見から細菌性も考慮すべきと判断し、CTRX 2g×2/日、ACV 10mg/kg×3/日で治療開始。第3病日より解熱し食事10割摂取可能。第5病日に髄液再検すると、細胞数101 /μl (多核球0%、単核球100%)、糖56 mg/dl (同時血糖92 mg/dl)、蛋白55 g/dl と改善傾向。第7病日に髄液 HSV-PCR 陰性を確認し ACV は中止。髄液培養は陰性。症状再燃なく第9病日に退院。血液培養採取12日後に血液培養陽性 (2セット、2/4本、好気ボトルのみ) となり、塗抹上らせん菌と判明。16S-rRNA 遺伝子解析を依頼し、H.cinaedi 菌血症と同定。髄液からの菌同定はできなかったが、髄液所見から H.cinaedi 髄膜炎と診断。【考察】H.cinaedi は小腸や大腸に定着する弱毒菌で、蜂窩織炎、関節炎、髄膜炎等の報告がある。免疫不全者で発育する例が大半だが、健康者での感染の報告も見られる。培養発育に平均6日と長い時間を要し、ほぼ全例好気ボトルで検出される。治療はセフェム系抗細菌薬に良好な感受性を示す。本症例では血液培養を長期間継続したため菌同定に至ることができ、血液培養の重要性を示唆する一例といえる。【結論】細菌性髄膜炎を疑う症例では血液培養を少なくとも1週間以上、できれば2週間程度継続する必要がある。

1A10 ECD-SPECT eZIS 解析により延髄、両側視床に血流低下を認めた MM2-thalamic Creutzfeldt-Jakob 病の1剖検例

林 祐一¹⁾, 岩崎 靖²⁾, 吉倉 延亮¹⁾, 波田野 琢³⁾, 辰己 新水²⁾, 佐藤 克也⁴⁾, 北本 哲之⁵⁾,
木村 暁夫¹⁾, 吉田 眞理²⁾, 犬塚 貴¹⁾

¹⁾ 岐阜大学大学院 医学系研究科 神経内科・老年学分野, ²⁾ 愛知医科大学 加齢医科学研究所 神経病理部門,

³⁾ 順天堂大学 医学部 脳神経内科, ⁴⁾ 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 感染分子解析学分野,

⁵⁾ 東北大学プリオン病コアセンター病態神経学分野

【はじめに】MM2-thalamic CJD の臨床診断には SPECT や FDG-PET での両側視床の血流低下、代謝低下が有用である。一方、病理学的にみると病変の首座は延髄の下オリーブ核と視床内側核であるが、生前に延髄病変を画像で捉えた報告はない。我々は、^{99m}Tc-ECD-SPECT の eZIS 解析を用い、延髄病変を捉えることができた MM2-thalamic CJD の1例を報告する。【対象と方法】剖検時46歳男性。家族歴・既往歴に特記すべきことなし。現病歴：■■■■年夏ごろから会社への遅刻をくりかえし、道に迷う、職務遂行不能、不眠がみられた。同年12月から焦燥感がみられ攻撃的となる。■■■■年2月から歩行障害、4月からは不眠・過眠を数日単位で繰り返し、同年5月からは早口で抑揚のない話し方となり、興奮することも増加。IMP-SPECT では両側視床の血流低下を認め、前医で視床型 CJD を疑われた。9月に当科を受診した。神経学的には認知機能低下、保続、前頭葉徴候陽性、睡眠障害、不明瞭な言語、四肢腱反射亢進、足クローヌス陽性を認めた。頭部 MRI 検査では異常なく、^{99m}Tc-ECD-SPECT の eZIS 解析では、延髄および両側視床の血流低下を認めた。髄液14-3-3蛋白や τ 蛋白は正常範囲で、RT-QUIC 法でもプリオン蛋白は増幅されなかった。脳波では PSD はみられなかった。プリオン蛋白遺伝子検査では変異はなく、codon 129 M/M、219 E/E であった。臨床的に視床型 CJD と診断。同年12月、誤嚥性肺炎により永眠。家族の同意を得て病理解剖を行った。【結果】脳重 1290g、外表からの大脳、小脳、脳幹の明らかな萎縮は認めず、断面でも大脳皮質の萎縮を認めなかった。視床内側核は褐色調に萎縮していた。組織学的には、大脳皮質、海馬、海馬支脚、移行嗅内野にごくわずかに海綿状変化を認めるが、神経細胞脱落やグリオシスは明らかではなかった。小脳ではプルキンエ細胞は軽度脱落し、分子層の萎縮や海綿状変化は明らかではなかった。一方、視床内側核や視床前核、下オリーブ核の変性は極めて強く、高度の神経細胞脱落、肥胖性アストロサイトの増生を認めた。抗 PrP 抗体を用いた免疫染色では、大脳皮質にごくわずかに synaptic-type の PrP 沈着所見を認めるのみで基底核、視床、小脳、脳幹には明らかな PrP 沈着所見を認めなかった。ウエスタンブロット解析では、2型 PrP が確認され、MM2-視床型 CJD と確定診断した。【考察】本例では視床内側核と下オリーブ核に強い変性を認める一方、大脳皮質病変は極めて軽い変化であった。プリオン病関連の検査ではいずれも異常なく、^{99m}Tc-ECD-SPECT の eZIS 解析の所見が唯一診断を支持した。これまでの MM2-thalamic CJD の剖検報告例では、生前に延髄病変を捕捉することは困難とされてきたが、本例では、視床の血流低下に加え、延髄にも血流低下の所見を認め、病理学的な病変分布と対応していた。延髄は体積が小さく、病変に対応する SPECT 所見が捕捉され難いが、^{99m}Tc-ECD-SPECT の eZIS 解析を用いれば、視床型 CJD の延髄病変を捉えることが可能であった。【結論】視床型 CJD の診断には^{99m}Tc-ECD-SPECT の eZIS 解析を含めた画像検査が重要である。

一般演題

10月11日(金) B会場(3F 海峰)

細菌1

座長: 水口 雅(東京大学大学院医学系研究科 発達医科学分野)

1B1 中枢神経病変を合併した急性巣状細菌性腎炎の2幼児例

春日 悠岐^{1,2)}, 遠藤 あゆみ¹⁾, 高橋 智子¹⁾, 村井 健美¹⁾, 米沢 龍太¹⁾, 宮下 理夫¹⁾, 小平 隆太郎¹⁾, 淵上 達夫¹⁾, 藤田 之彦³⁾, 高橋 昌里¹⁾¹⁾ 日本大学医学部 小児科学系 小児科学分野, ²⁾ 公立阿伎留医療センター 小児科,³⁾ 日本大学 医学部 医学教育企画・推進室

【はじめに】急性巣状細菌性腎炎 (acute focal bacterial nephritis: AFBN) は、Rosenfield らにより提唱され、液状化を伴わない急性細菌感染による腎実質内腫瘍とされた。また急性腎盂腎炎と腎膿瘍の中間に位置し、腎膿瘍へ移行しうる疾患と考えられている。小児 AFBN はいわゆる尿路感染症を疑わせる所見に乏しいことが多く、不明熱として受診する例も多い。またけいれん、意識障害といった中枢神経症状を伴う症例の報告が散見される。今回発熱、けいれん、意識障害などを主訴に来院し中枢神経病変を合併した小児 AFBN の2例を経験した。中枢神経病変を合併した AFBN の報告は少なく、文献的考察を含め報告する。【症例】症例1: 3歳女児。発熱、けいれんを主訴に来院。入院当日から発熱し、その夜に全身性強直性けいれんが出現し当科救急受診。受診時鎮座していたが、受診後再度全身性強直性けいれんが出現した。頭部硬直は認めず、血液検査にて白血球数 $17,400/\mu\text{l}$ 、CRP 4.16mg/dl と炎症所見を認めた。髄液検査では細胞増多はみられなかった。脳波検査では右中心部に突発波をみとめ、てんかんによるけいれんが示唆された。また尿沈渣で白血球数増多がみられたことより、腹部造影 CT を施行。腎実質内に楔状の造影欠損領域を認めたが、血液、尿の細菌培養では、病原菌は検出されなかった。また入院9日目の頭部 MRI (DWI) にて両側前頭部に高信号域病変を認め、中枢神経病変を合併した AFBN と診断した。抗菌薬の静脈内投与による治療にて全身症状改善し入院18日目に退院となった。退院後の頭部 MRI 検査では、前頭部にみられていた病変は消失していた。症例2: 5歳女児。発熱、意識障害を主訴に来院。入院当日発熱出現、その後会話が噛み合わなくなるなどの意識障害が出現し前医受診。前医での迅速検査にて flu B (+) でインフルエンザ脳症の疑いにて当科紹介入院した。受診時意識状態 JCSI-3。その他神経学的異常は認めなかった。血液検査で白血球数 $7,510/\mu\text{l}$ 、CRP 17.76mg/dl と高度の炎症所見をみとめた。頭部 CT では脳浮腫を示唆する所見があり、髄液検査での軽度細胞数増多を、また脳波では全般性高振幅徐波を認めた。当科受診時での fluA/B の迅速検査は陰性であったが、インフルエンザ脳症も否定できず peramivir、IVIG、m-PSL パルス療法などを開始した。背部叩打痛および尿中 $\beta 2\text{MG}$ の高値から腹部造影 CT で右腎の腫大および造影欠損領域を認め AFBN と診断した。また頭部 MRI (DWI) にて脳梁膨大部に高信号域を認めた。血液および尿培養から大腸菌を検出し、可逆性脳梁膨大部病変を伴う急性脳炎/脳症 (MERS) を合併した AFBN と診断した。抗菌薬の経静脈投与にて症状改善し、入院10日目の頭部 MRI では、脳梁膨大部病変は消失し、入院62日目に全身状態良好で退院となった。【結論】今回経験した AFBN に合併した中枢神経病変は、2例とも MRI 検査にて可逆的な変化を示し、予後良好であった。

1B2 化膿性脊椎炎、腰椎椎間板炎から感染性心内膜炎を来し心原性脳梗塞を合併した2例

白藤 法道¹⁾, 小上 瑛也¹⁾, 神澤 朋子¹⁾, 山村 修¹⁾, 岸谷 融¹⁾, 濱野 忠則¹⁾, 米田 誠¹⁾, 小池 真智子²⁾, 石田 健太郎²⁾, 矢野 啓太³⁾, 田邊 佐和香³⁾, 腰地 孝昭³⁾, 本定 和也⁴⁾, 中嶋 秀明⁴⁾, 今村 好章⁵⁾¹⁾ 福井大学 医学部 附属病院 神経内科, ²⁾ 福井大学 医学部 附属病院 循環器内科,³⁾ 福井大学 医学部 附属病院 心臓血管外科, ⁴⁾ 福井大学 医学部 附属病院 整形外科,⁵⁾ 福井大学 医学部 附属病院 病理

【はじめに】脊椎炎と椎間板炎に伴う感染性心内膜炎を塞栓源とした心原性脳塞栓症の2例を経験したので報告する。【症例】1例目は68歳男性で、主訴は構音障害、右不全麻痺。1年前に腰部脊柱管狭窄症に伴う両側下肢のしびれ、間欠性跛行、膀胱直腸障害が出現した。第2、3腰椎に開窓術を施行されたが、その後右下肢に放散痛が出現し歩行困難となった。MRI で第4腰椎に髄液漏・馬尾神経の硬膜外脱出を認めたため、硬膜縫合術を受けた。3ヶ月前に首の可動が制限されるほどの右肩痛が出現し、頸椎化膿性脊椎炎と診断され入院したが、患者の理解が得られず、十分な抗生剤治療が行えず退院となった。1ヶ月前に腰痛が再燃し、血液検査で炎症反応高値、MRI で腰椎化膿性脊椎炎・椎間板炎と診断された。抗生剤治療にて炎症反応の低下を認めたが、腰痛は軽快がみられなかった。X 日突然構音障害、右不全麻痺が出現し、MRI 拡散強調画像で急性期脳梗塞が認められなかったが、ASL 画像で左中大脳動脈領域に血流低下、MRA で左中大脳動脈の血管閉塞が認められた。経胸壁心エコーで僧帽弁に約 $4.0 \times 12\text{mm}$ 、大動脈弁に約 $2.0 \times 6.7\text{mm}$ の可動性のある疣贅、僧帽弁閉鎖不全症 (III/IV 度)、大動脈弁閉鎖不全症 (II/IV 度) を認め、感染性心内膜炎による脳梗塞と診断した。その後脳梗塞の再発無く、抗生剤治療 (CAZ 200mg/day , LVFX 500mg/day , MINO 200mg/day から LZD 1200mg/day , GM 180mg/day) で炎症所見改善、経食道的心エコーで疣贅の消失が確認された。しかし、高度の大動脈弁閉鎖不全症、僧帽弁開放制限を示唆する所見が認められたため、僧房弁形成術・大動脈弁置換術を施行された。術後経過は良好であった。2例目は71歳男性で、主訴は構音障害、左不全麻痺。糖尿病の既往とステロイド内服歴あり。4ヶ月前から発熱、腰痛を認め、1ヶ月前に腰椎椎間板炎と診断された。X 日構音障害、左不全麻痺が出現、MRI 拡散強調画像にて橋右側、小脳、右深部白質に多発する脳梗塞を認め、血液培養で *Rhodococcus equi* (+)、経胸壁心エコーで僧帽弁後尖に約 $8.0 \times 24\text{mm}$ の可動性のある疣贅を認め、感染性心内膜炎による脳梗塞と診断された。4日後に突然、四肢完全麻痺、垂直性眼振、両側の病的反射陽性、MRI で延髄に脳梗塞再発を認めた。その後肺炎を合併、10日後に死亡した。【考察・結論】脊椎炎と椎間板炎に合併する脳梗塞は重篤化する場合があります。発症初期からの集中的な治療と塞栓源の早期発見が重要と考えられた。

1B3 脳出血と無菌性髄膜炎を呈した感染性心内膜炎の1例

油原 佳子¹⁾, 河合 滋¹⁾, 桑原 基¹⁾, 磯野 員理²⁾, 三井 良之¹⁾, 宮崎 俊一²⁾, 楠 進¹⁾

¹⁾近畿大学 医学部 神経内科, ²⁾近畿大学 医学部 循環器内科

症例は28歳の女性、2週間前からの38℃台の発熱と頭痛があった。既往に完全大血管転位症があり生後5ヶ月で大動脈スイッチ術（ジャテン手術）を施行された。入院時身体所見 血圧:117/67mmHg、脈:82/分（洞調律）、心音:拡張期雑音、呼吸音:清、髄膜刺激症状なし。検査所見では、末梢血中の白血球、CRPの上昇とリウマチ因子陽性を認め、脳脊髄液検査は、細胞数39/μl (mono85%), 蛋白49mg/dl, 糖51mg/dlであった。また、頭部MRIでは頭蓋内に微小出血を認めた。以上より無菌性髄膜炎とそれに伴う血管炎、出血と診断し入院加療となった。アシクロビルで治療開始したが、脳脊髄液、血液中 Herpes simplex virus (HSV), Varicella zoster virus (VZV) 共に陰性であることを確認後、対症療法のみで経過観察とした。入院後フォローの脳脊髄液検査では改善傾向を認めたが、38℃台の発熱と頭痛が持続した。経胸壁心エコーでは異常を認めなかったが、心疾患の既往から感染性心内膜炎を疑い経食道心エコーを施行、大動脈弁に4mm大の疣贅を認めた。同時に施行した血液培養にて口腔内常在菌であるグラム陽性連鎖球菌の *streptococcus sanguinis* が検出され、無菌性髄膜炎及び脳出血は感染性心内膜炎による神経合併症と診断し、ペニシリン G2400万単位/日とゲンタマイシン180mg/日で治療開始したところ、速やかに解熱し炎症反応の改善と疣贅の縮小を認めた。感染性心内膜炎の神経合併症はおよそ40%といわれ髄膜炎、脳梗塞、脳出血で医療機関を受診することも珍しくない。感染性心内膜炎における神経合併症の機序としては、心内膜感染細菌による恒常的な菌血症のため細菌が血液脳関門を越えて中枢神経に侵入する、あるいは疣贅が脳血管を閉塞することによりそこから菌が周囲に広がり細菌性髄膜炎が起こるなどが考えられている。今回の症例の様に感染性心内膜炎に無菌性髄膜炎が合併した報告は少ない。感染性心内膜炎に合併した無菌性髄膜炎及び脳出血について文献的考察とともに報告する。

1B4 亜急性髄膜炎および肺病変を呈し、髄液16SrRNA 遺伝子解析にて *Cellulosimicrobium* 属が同定された成人の1例

林 夢夏¹⁾, 齋藤 浩史¹⁾, 角田 顕子¹⁾, 滑川 道人¹⁾, 藤本 健一¹⁾, 矢野 晴美²⁾, 鶴沼 直穂子²⁾, 松澤 哲宏³⁾, 五ノ井 透³⁾

¹⁾自治医科大学 神経内科, ²⁾自治医科大学 感染症科, ³⁾千葉大学 真菌医学研究センター 微生物資源分野

【はじめに】 *Cellulosimicrobium* 属は土壌や水中に広く存在するグラム陽性桿菌だが感染例は稀で、多くが免疫不全患者で CV カテーテルなどの体内異物を有していた報告である。今回 *Cellulosimicrobium* 属が原因と思われる体内異物のない髄膜炎症例を経験したので報告する。【症例】 62歳女性。高血圧と喘息（吸入ステロイド使用中）の既往がある。入院約10日前から関節痛・悪寒、頭痛が出現した。数日で関節痛と悪寒は軽快したが頭痛は持続した。約1週間後より頭痛と浮動性めまいのため発症約10日目に当院へ救急搬送された。JCS-1、体温37.1度、項部硬直を認めた。血液検査は WBC18900/μl（好中球89%）、CRP29.9mg/dl、髄液検査では細胞数549/mm³（多形核421、単核128）、蛋白74mg/dl、糖33mg/dl（同時血糖151 mg/dl）だった。HbA1Cは6.5%で新規に糖尿病と診断された。髄液細菌抗原検査では髄膜炎菌抗原が陽性で、血液培養は2セット中1セットで *Staphylococcus simulans* が検出されたが、髄液培養は陰性だった。脳MRIで脳表に沿った造影効果と左S状静脈から内頸静脈洞内の血栓がみられた。胸腹部CTでは両肺に多発する結節性病変を認めた。結核、真菌、サルコイドーシス、膠原病、髄膜癌腫症などは各種検査より否定的で、経過は亜急性であるが細菌性髄膜炎と診断した。入院5日目まで AMPC と CTRX 投与し、15日目まで CTRX 単剤投与を続けた。入院15日目には髄液細胞数は97/mm³に改善し、16日目から CTRX 中止した。ところが19日目に38.6度の発熱と頭痛の増強あり、髄液細胞数も576/mm³まで再上昇した。髄膜炎再燃と判断し MEPM 開始したところ翌日には速やかに解熱した。25日目に肝障害のため MEPM 中止、以降抗菌薬フリーとしたが症状の再燃なく、38日目の髄液細胞数は21/mm³まで低下した。肺結節性病変も経過とともに縮小、消失した。入院8日目、19日目に採取した髄液の16S rRNA 遺伝子解析にて、ともに *C. cellulans* または *C. funkei* の塩基配列に一致するRNAが同定された。しかし計6回の髄液培養は全て陰性で起病菌は同定できなかった。後遺症なく48日目に自宅退院し、現在までのところ再発はない。【考察】 入院当初の細菌抗原検査、血液培養はいずれも臨床症状・経過から偽陽性およびコンタミネーションと考えた。PCR 検査結果もコンタミネーションの可能性を否定しきれないが、別検体で複数回陽性であったことから、*Cellulosimicrobium* 属による細菌性髄膜炎と思われた。本菌によるヒトへの感染はめずらしく *C. cellulans* で約20例、*C. funkei* で3例が報告されているのみである。いずれも免疫不全患者か、体内異物を有した症例であった。髄膜炎を併発した2症例（ともに *C. cellulans*）は VP シャント留置例であった。【結論】 髄液の16S rRNA 遺伝子解析にて *Cellulosimicrobium* 属が同定された細菌性髄膜炎の、吸入ステロイド使用および新規診断された糖尿病のある成人例を呈示した。成人での髄膜炎の報告はきわめて稀である。本症は通常の細菌性髄膜炎と比べて亜急性の経過をとり、更に治療期間は一般に最低6ヶ月程度必要であり、注意を要する。

一般演題

10月11日(金) B会場(3F 海峰)

水痘・带状疱疹ウイルス

座長: 亀井 聡(日本大学医学部附属病院 神経内科)

1B5 当院で経験した無疱性带状疱疹 (zoster sine herpete) による髄膜炎の2症例

土佐 素史, 原 誠, 森田 昭彦, 二宮 智子, 塩原 恵慈, 齋藤 磨理, 江橋 桃子, 高橋 恵子, 寺本 紘子, 石川 晴美, 南 正之, 塩田 宏嗣, 大石 實, 亀井 聡

日本大学 医学部 内科学系神経内科学分野

【はじめに】带状疱疹などの水痘-带状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus: VZV) の再活性化による疾患群の一部には、皮疹を欠くものがあり、無疱性带状疱疹 (zoster sine herpete) と呼ばれる。無疱性带状疱疹による髄膜炎の2例を経験したので報告する。

【患者1】21歳・男性。X年4月下旬から倦怠感が出現し、5月1日から頭痛が出現した。5月3日から38度台の発熱を認め、5月4日に当科へ入院した。項部硬直と Kernig 徴候を認めたが、脳神経障害や皮疹を認めなかった。5月4日の髄液で細胞数193 / μ l (M:P 559:21)、蛋白88 mg/dl、糖46 mg/dl (血糖100 mg/dl) を認め、無菌性髄膜炎と診断し保存加療を継続した。入院後、5月4日、5月7日に採取した髄液で VZV-DNA (real-time PCR 法) の陽性が判明したため、頭痛・発熱などの臨床症状は改善していたが、バラシクロビル3000mg/日の内服を開始した。経過良好であり5月14日退院した。

【患者2】27歳男性。Y年9月6日から右顔面の違和感を自覚し、9月11日深夜から頭痛と発熱が出現したため9月12日に当科入院した。右側前頭筋・眼輪筋・口輪筋の筋力低下を認めたが、耳介や外耳道周囲に皮疹を認めなかった。項部硬直や Kernig 徴候を認めなかったが、同日の髄液で細胞数252 / μ l (M:P 186:3)、蛋白57 mg/dl、糖71 mg/dl (血糖127 mg/dl) を認め、Ramsay-Hunt 症候群・VZV 髄膜炎の臨床診断でアシクロビル1500 mg/日、プレドニン50 mg/日、メチコパール1500 μ g/日を開始した。入院後、9月12日に採取した髄液で VZV-DNA (real-time PCR 法) の陽性が判明した。9月24日時点で髄液は正常化しており、9月25日にアシクロビルを終了し退院した。

【考察】VZV 髄膜炎では皮疹を欠く割合が30%程度あり、皮疹を認めず脳神経症状を認めない場合は他のウイルス性髄膜炎と鑑別に苦慮する。VZV 髄膜炎ではヘルペス族以外の髄膜炎と比較すると髄液蛋白が高値をとることが知られている。患者1では髄液蛋白の高値から、患者2では末梢性顔面神経麻痺から VZV 髄膜炎が疑われた。VZV に対してはアシクロビルが著効するため、皮疹を伴わない髄膜炎においても VZV 髄膜炎の可能性を念頭におき診療を進めていく必要があると考えられた。

1B6 右第 VII・IX・X 脳神経障害をきたし第 VIII 脳神経は保たれた Ramsay-Hunt 症候群 variant の1例

長山 成美, 井上 穰, 藤田 充世, 中西 恵美, 富岳 亮, 田中 恵子, 松井 真

金沢医科大学 神経内科学

症例は35歳女性。200X年12月中旬より喉の痛みと右耳の痛みを自覚。3日ほどの間に物の飲み込みにくさが出現・増悪。12月Y日、右顔面のゆがみが出現したため当科紹介入院となった。視力・視野・瞳孔・眼球運動正常。右前額部しわ寄せ不可能。右 Bell 現象を認めた。開口時に下顎は左方へ偏倚。右外耳耳に水疱を認めた。難聴・耳鳴・聴覚過敏なし。構音障害なし、提舌正常。嚥下困難を認めた。右胸鎖乳突筋 MMT=5-。四肢・体幹の筋力低下・感覚異常は認めず、明らかな失調も認めなかった。採血上、血算・一般生化学・糖代謝・甲状腺機能正常、自己抗体陰性。血清水痘・带状疱疹抗体 IgG (EIA) 23.3と高値であった。髄液所見は細胞4/ μ l・アルブミン12mg/dl・糖53mg/dl・IgG2mg/dl、水痘・带状疱疹抗体 IgG (EIA) 0.2未満であった。頭部 MRI では脳底部に軽度の造影効果が疑われた。右顔面神経伝導検査では眼輪筋・口輪筋とも反応は低下していた。水痘・带状疱疹ウイルス感染による多発性脳神経障害 (Ramsay-Hunt 症候群 variant) と診断、4日間の副腎皮質ステロイドパルス療法と10日間のアシクロビル1500mg/日点滴投与を施行、以後は経口副腎皮質ステロイドの中等量投与を継続した。点滴投与中より嚥下障害は改善傾向を認めた。200(X+1)年2月、軽度の嚥下困難と顔面麻痺が残存した状態で退院。この間、血清水痘・带状疱疹抗体 IgG (EIA) は23.3から123と約5倍上昇した。Ramsay-Hunt 症候群の variant について文献的考察を加えて報告する。

1B7 幻視を呈し、水痘・带状疱疹ウイルスが原因と考えられた髄膜脳炎の2例

江橋 桃子, 石川 晴美, 塩原 恵慈, 齋藤 磨理, 二宮 智子, 高橋 恵子, 寺本 紘子,
土佐 素史, 原 誠, 森田 昭彦, 南 正之, 塩田 宏嗣, 大石 實, 亀井 聡

日本大学 医学部 内科学系 神経内科学分野

【はじめに】水痘・带状疱疹ウイルス (VZV) による髄膜炎・脳炎はウイルス性髄膜脳炎のうち単純ヘルペスウイルス、エンテロウイルスに次ぐ頻度であり、単純ヘルペスによる中枢神経感染症と比し、巣症状を来しにくいとされる。幻視を呈した VZV 性髄膜脳炎は稀であり、考察を加え報告する。【症例】症例1 73歳男性 X 年3/4左前胸部に水疱が出現。近医受診し、带状疱疹と診断後ファムシクロビル (FCV) を処方されたが、頭痛、発熱、嘔吐を認め3/7内服を中止。3/9に小動物やコバエの幻視がみられたため、当院を紹介受診した。来院時37℃台の微熱、GCS E4V5M6、HDS-R 19点、髄液検査で単核球優位の細胞数上昇、蛋白上昇を認めたため、ウイルス性髄膜脳炎を考え入院後アシクロビル (ACV) 1500mg/日を投与した。3病日に HDS-R 26点と改善を認め、6病日頃より幻視が消失した。17病日の髄液検査で細胞数、蛋白の改善を認め、18病日に退院となる。症例2 78歳女性 X 年2/18右前腕に水疱が出現し近医で FCV を処方。2/19に側頭部に頭痛を認め、2/21当院皮膚科を受診、带状疱疹と診断され、髄膜炎の併発が疑われたため、当科を紹介受診した。頭痛、37℃台の微熱、髄液検査で単核球優位の細胞数上昇、蛋白上昇を認め、ウイルス性髄膜脳炎と診断、同日入院し、ACV1200mg/日の投与を開始した。夜間に幻視が出現し、HDS-R 23点であった。8病日に髄液 VZV-PCR が陽性を示し、VZV による髄膜脳炎と診断。11病日頃より頭痛は軽快、幻視は改善傾向であった。14病日に ACV の投与を終了、19病日の髄液検査及び、20病日の HDS-R 28点と改善し、翌日退院となる。以上2例を比較検討し症例報告を行う。【考察】症例1は VZV ウイルス抗体価指数が2.0以上を示し、症例2は髄液 VZV-PCR 陽性であり、2例共に VZV によるウイルス性髄膜脳炎と考えられた。VZV のウイルス性髄膜脳炎の主要症状は頭痛、発熱、項部硬直であり、巣症状は来しにくいとされる。今回の2症例は共に発症前の幻視症状はない。また、症例1.2ともに腎機能正常、症例1では FCV 中止2日後、ACV 使用前に幻視が出現し、ACV 投与後に改善していること、症例2では FCV 中止後も症状は速やかに消失することはなく、また、ACV にて加療中に症状が改善傾向であったことより、FCV による副作用や ACV 脳症は考えにくかった。幻視の責任病巣は、一般的には、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、中脳周辺の病変が考えられる。幻視は無定形のことを単純幻視、実在しない物体 (人、動物など) をみるものを複雑幻視という。本2症例は複雑幻視であり、後頭葉病変では単純幻視を生じることから、中脳、側頭葉、頭頂葉病変を考える。発生機序は、責任病巣のてんかん機序、血管炎、刺激性病変による過活動が考えられる。2例共に、脳波所見は正常範囲内であり、画像所見で明らかな異常は指摘されていない。【結論】VZV が原因と考えられる髄膜脳炎で幻視を呈した報告は少ない。本2症例ではいずれも VZV の治療後に幻視が改善しており、抗ウイルス薬の副作用ではなく、VZV 髄膜脳炎により幻視が生じうる可能性が示唆された。

1B8 S 状静脈洞血栓症を合併した水痘・带状疱疹ウイルス髄膜脳炎の一例

奥宮 太郎, 和田 一孝, 田中 寛大, 島 淳, 神辺 大輔, 新出 明代, 景山 卓, 末長 敏彦
天理よろづ相談所病院 神経内科

【はじめに】水痘・带状疱疹ウイルス (VZV) 感染に伴って静脈血栓症を生じることが知られている。しかし脳静脈洞血栓症についての報告は少なく、VZV 髄膜脳炎に合併した脳静脈洞血栓症の報告はない。

【対象と方法】S 状静脈洞血栓症を合併した VZV 髄膜脳炎の1例についての症例報告である。

【結果】症例は64歳、男性。主訴は発熱。入院3日前から発熱を認めた。食事を摂取できなくなり、入院当日に右顔面に発疹を認めたため、当院を受診した。既往歴は、高度アルツハイマー型認知症、症候性てんかん、2型糖尿病、体幹部の带状疱疹であった。内服薬はドネペジル10mg、抑肝散、バルプロ酸500mg、アログリブチン、メトホルミンであった。バイタルサインは体温38.1℃、血圧135/100mmHg、意識レベル E2V2M5であった。身体所見上は項部硬直、Kernig 徴候、Brudzinski 徴候を認め、右耳介の腫脹と右外耳道の発赤、水疱、黄色透明の耳漏を認めた。右顔面、右頸部に水疱を伴う発疹を認めた。腹部にも少数の発疹を認めた。神経学的には、軽度の末梢性右顔面麻痺と、左向きの水平・回旋混合性の自発眼振を認めた。頭部 CT では右乳突蜂巣の含気は良好で骨破壊は認めなかった。頭部造影 MRI 拡散強調画像にて、右 S 状静脈洞に高信号域を認め、造影 T1強調画像にて同部位に造影欠損を認めた。血液検査は白血球数6900/mm³、CRP 14.9 mg/dl、D-dimer 4.4 μg/dl、であった。プロテイン C 活性125%、プロテイン S 抗原量97%であったがプロテイン S 活性は50%であった。脳脊髄液検査では単核球14 cell/mm³、分葉核球7 cell/mm³、蛋白116 mg/dl、糖116 mg/dl (血糖250 mg/dl)、乳酸3.9 mmol/lであった。脳脊髄液から PCR 法により VZV DNA (1.0x10⁴ copy/ml) が検出された。広範囲に発疹を認めたことから播種性带状疱疹と診断し、さらに Ramsay Hunt 症候群、VZV 髄膜炎、プロテイン S 異常症、右 S 状静脈洞血栓症を合併したと診断した。治療はアシクロビル1500mg/日を17日間投与した。入院第4病日には通常の意識レベル (E4V3M5) となった。脳脊髄液所見は入院第4病日には単核球109 cell/mm³、分葉核1 cell/mm³、入院第13病日には単核球7 cell/mm³、分葉核0 cell/mm³と改善した。経過中に吃逆と嚥下障害、嘔吐が出現した。患者は入院25日目に誤嚥性肺炎により死亡した。

【考察】後頭蓋窩の外壁に位置する硬膜は、主に第1・2頸神経により支配されている。本例では、右頸部に带状疱疹を認めたことから、少なくとも第2頸神経を含む带状疱疹であったと考えた。一方、水痘に伴うプロテイン S 異常症が知られている。本例では、糖尿病に伴う免疫不全状態を背景として、水痘に準ずる播種性带状疱疹の状態にあったためにプロテイン S 異常症をきたした可能性が考えられた。以上から、VZV 感染に伴うプロテイン S 異常を背景に、上部頸神経を介して後頭蓋窩の硬膜に炎症が波及したために、S 状静脈洞に血栓を生じたと推測した。

【結論】免疫不全患者が、頸部带状疱疹に髄膜炎を合併すると、S 状静脈洞血栓症を生じることがある。

一般演題

10月11日(金) B会場(3F 海峰)

脊髄炎

座長: 吉良 潤一(九州大学 医学部 神経内科)

1B9 Brown-Sequard 症候群を呈した帯状疱疹後脊髄炎

旗本 恵介, 道塚 智彦

札幌東徳洲会病院 救急総合診療部

【はじめに】Brown-Sequard 症候群 (以下 BSS) は病変部同側性の痙性筋力低下、病変部位以下の固有知覚及び振動覚の低下、及び対側の痛覚・温度覚消失を特徴とし、外傷、腫瘍、多発性硬化症、脊髄梗塞に引き起こされることが多いとされている。ウイルス感染と BSS の関係の報告は少なく、varicella zoster virus (以下 VZV) の再活性化による報告例がある程度である。今回我々は、VZV 感染を契機とした BSS を経験したので報告する。【症例】76 歳男性。ADL は完全自立で大腸癌及び肝癌の手術歴あり。1週間前に妻と買い物後、右下肢が動かなくなり、オムツ排泄となった。翌日から右側腹部に皮疹出現し増悪したが疼痛は訴えなかった。自宅生活が困難となったため、右足の脱力・歩行障害を主訴に救急搬送された。来院時 JCS1、BT 35.9 度、BP 116/92 整、呼吸数 20、SpO2 96% (room air)、右側腹部に皮疹水泡あり、ぴりぴりした感じを訴えていた。頭部 MRI では特記なし、腰椎 MRI では軽度の脊柱管狭窄症を認めた。神経学的所見: 両上肢は MMT5 だが、筋緊張強く他動で抵抗感あり、特に大胸筋と二頭筋で緊張が高かった。両股関節屈曲では自動運動において過収縮となり筋協調性低下が疑われた。下肢 MMT は概ね 2/3-4 と右側の筋力低下を認め、Babinski +/-、PTR 2+/2+、ATR -/-。冷覚は右下肢正常、左体幹から左下肢にかけて脱失。大腿触覚 4-5/10、膝下触覚 1/10 であった。運動神経伝導速度は腓骨神経 47.8/49.8 (m/s)、脛骨神経 50.5/45.6 (m/s)、腓腹神経頂点潜時 3.76/3.48 (ms) と正常と考えられ、末梢神経障害ではなく、Th11 右病変による Brown-Sequard 症候群と診断した。【経過】入院後直ちにバルトレックス内服開始し、第 4 病日からアシクロビル点滴へ変更した。第 5 病日から右下腿の筋力は MMT4 まで回復したが、両大腿後面・足底の過重感覚は脱失したままであった。第 6 病日より陰嚢水腫出現し、水腎症及び膀胱内尿大量貯留から脊髄病変による膀胱障害と考えられた。下肢筋力は回復したが、触角は両下肢重度鈍磨のままであり、排尿障害残したまま第 55 病日リハビリ施設へ転院となった。【考察】本症例は帯状疱疹病変部位及びそれ以下のデルマトームに沿って神経症状が出現した。Young-Barbee らの報告 (Neurology 72: 670-671, 2009) では神経障害部位と発赤出現デルマトームが異なるのは VZV が multiple ganglia で再活性化されるためと説明しているが、本症例では VZV IgM 2.63、IgG 128 以上と VZV 初感染と考えられ、罹患 ganglion が Th11 であり、その後の神経症状の拡大は脊髄炎が進行したと考えられた。観察期間 8 週では運動神経は回復したが、感覚神経障害と膀胱障害は残存した。

1B10 高感度定量的 PCR 法 (WR-QNRT-PCR 法) の VZV 脊髄炎の診断への臨床応用

高橋 輝行^{1,4)}, 田村 正人^{1,2)}, 布村 聡³⁾, 羅 智靖³⁾, 亀井 聡²⁾, 高須 俊明^{1,2)}¹⁾医療法人崇徳会 長岡西病院 神経内科, ²⁾日本大学医学部 神経内科,³⁾日本大学医学部 先端医学系 分子細胞免疫・アレルギー学分野, ⁴⁾日野市立病院 神経内科

【目的】近年、我々は、高感度定量的 PCR 法として、Wide Range Quantitative Nested Real-time PCR (WR-QNRT-PCR: WR) 法を新規に開発し、特許を取得 (第 4989177 号) した。本法は、Nested PCR 法の高感度と Real-time PCR 法の定量性を組み合わせた画期的手法である。本研究にて我々は、WR 法を varicella zoster virus (VZV) 脊髄炎 (VZV myelitis: VZM) の迅速診断に臨床応用し、同法が極めて有用であったので報告する。【対象と方法】髄液中の微量の標的 DNA (VZV-DNA の ORF29 領域) のコピー数を算定するための内部標準として、独自に "Mutation VZV (MZ)" plasmid を作製した。MZ-plasmid では、外側と内側の 2 組の primer pair と TaqMan probe の結合部位の計 5 カ所が、人工的なランダム配列に置換されている。各人工配列は、標的 DNA と配列は異なるが、塩基組成は同じに設定されている。従って、内部標準 (MZ-plasmid) の増幅・検出効率率は標的 DNA と同等と見なす事ができるので、その増幅比から標的 DNA のコピー数の算定が可能である。本研究では、高齢発症した VZM の 3 症例を対象に WR 法を施行し、従来法と比較しつつその有用性を検討した。【結果】WR 法は、統計学的に有意な安定性と正確性 ($F=1.016$, PCR 効率 = 99.9%) を示し、その検出範囲は $1-1.0E+05$ コピーと広汎であった。症例の内、2 例は発症時に皮疹を伴っていたが、1 例は皮疹を伴わない "zoster sine herpete" の症例であった。また、全例で中等度以上の下肢筋力の低下を示し、脊髄 MRI の T2 強調画像上で高信号病変を認めた。入院時 (治療前) に採取した急性期の髄液所見では、全例で単核球優位の細胞増多と蛋白上昇を認めたのに加え、EIA 法で抗 VZV IgG 抗体価の上昇を認めた。VZV-DNA に対する従来の Single PCR 法 (外注) は全て陰性であった。一方、独自に施行した Nested PCR 法は全て陽性で、さらに WR 法では、全例で VZV-DNA の定量的検出 (5863, 3052, 958 及び 6721 コピー/mL) に成功した。全例でアシクロビルと副腎皮質ステロイドの併用治療を行い、症状の改善を認めた。アシクロビル治療の前後で検査成績を比較したところ、抗 VZV IgG 抗体価指数は有意差を認めず、治療後にむしろ増加する傾向を示した。一方、WR 法による VZV-DNA のコピー数は、治療後に急激且つ有意な低下を認め、治療効果の判定に有用であった。【考察・結論】WR 法は、髄液中の微量の標的 DNA に対する、高感度で正確な定量的検出が可能である。本研究にて、同法の VZM の診断における臨床的有用性を実証し得た。同法は、従来法が陰性で診断が困難な症例に対して特にその威力を発揮するので、今後、実地臨床における普及が期待されることである。[本報告の内容は Journal of Medical Virology 誌に掲載予定 (accept) である。]

1B11 起立歩行障害、膀胱直腸障害が皮疹よりも先行した水痘带状疱疹ウイルス性脊髄炎の1例

安西 将大, 林 祐一, 吉倉 延亮, 竹腰 顕, 瀬川 一, 原田 斉子, 香村 彰宏, 木村 暁夫, 犬塚 貴

岐阜大学大学院 医学系研究科 神経内科・老年学分野

【はじめに】水痘带状疱疹ウイルス (VZV) 性脊髄炎の中には、皮疹が遅れて生じる例や皮疹を欠く症例も報告されているが、臨床診断が困難な場合もある。我々は、起立歩行障害、膀胱直腸障害が皮疹よりも先行した水痘带状疱疹ウイルス性脊髄炎の1例を経験したので報告する。【対象と方法】72歳女性。高血圧、2型糖尿病、高コレステロール血症で加療中であった。2012年4月中旬、夜に排尿時の違和感を自覚した。翌朝8時30分ごろから両下肢の筋力低下、しびれ感を自覚し、数時間で起立不能となり前医に入院した。発症当日の胸腰椎 MRI では明らかな髄内の異常を認めず、髄液の細胞数 $1/\mu\text{L}$ で、蛋白の上昇 (TP 98.5mg/dL) を認めた。第6病日に当院に転院した。転院時、一般身体所見には異常なく、神経学的には、両下肢の筋力低下 (MMT 4レベル)、左下肢腱反射消失、左優位の両鼠径部 (L1) 以下の全感覚低下および自覚的なしびれ感、膀胱直腸障害を認めた。抗 AQP4抗体を含め血液検査に異常はなく、髄液細胞数、蛋白はいずれも正常で、オリゴクローナルバンドも陰性であった。第9病日の胸腰椎 MRI の T2強調画像では Th11-12椎体レベルの髄内背側に数珠状の高信号領域を認めた。急性の脊髄症と診断し、ステロイドパルス療法を開始した。第12病日に左臀部 (L2領域) に水疱、軽度の疼痛を伴う紅斑が出現したため、带状疱疹と診断した。脊髄症に対しては、VZV 性脊髄炎と考え、VACV 3000mg/日、ステロイドパルス療法および後療法を行ったところ、下肢筋力はほぼ正常となり、感覚障害も改善を認めた。入院時起立不能であったが、介助歩行可能となった。第30病日に施行した胸腰椎 MRI では脊髄の病変は縮小していた。【結果】皮疹が遅れて生じた VZV 性脊髄炎であるのか、何らかの脊髄症にステロイドパルス療法によって誘発された带状疱疹かの鑑別が問題となった。急性期の髄液 VZV-PCR、VZV-IgM はいずれも陰性で、VZV-IgG (EIA 法) でも有意な上昇を認めなかった。そこで、ステロイドパルス療法前の保存血清および髄液を用いて、VZV 抗体価指数を計測したところ、2.54と有意な上昇 (1.5ないし2.0以上で髄腔内抗体産生を示唆) を認め、VZV 性脊髄炎と診断した。【考察・結論】VZV 性脊髄炎はこれまでに60例以上の報告がある。皮疹が遅れて出現するものや皮疹を欠く例も少なからず報告されており、多くは基礎疾患に AIDS や悪性腫瘍などの免疫抑制状態を有していた。また、耐糖能異常を基礎疾患とする例も報告されており、本例と類似していた。本例のように皮疹が遅れて生じるタイプの VZV 性脊髄炎の場合には、皮疹と脊髄炎の関連の有無が診断上問題となる。特に脊髄炎に対してステロイド療法を行っている場合には、治療による免疫抑制状態が带状疱疹を惹起した可能性があり鑑別が必要となる。この鑑別には、ステロイド治療前の急性期の血清および髄液を用いて VZV 抗体価指数を含めた検索が有用と考えた。

1B12 造血幹細胞移植後に脊髄障害で再発した慢性活動性 EB ウイルス感染症の1例

渡邊 将平¹⁾, 右近 紳一郎¹⁾, 山本 麻未¹⁾, 大西 沙代子¹⁾, 笠間 周平¹⁾, 高岡 俊雄¹⁾, 木村 卓¹⁾, 梶山 幸司¹⁾, 武田 正中¹⁾, 岡田 昌也²⁾, 芳川 浩男¹⁾

¹⁾ 兵庫医科大学 内科学 (神経・脳卒中科), ²⁾ 兵庫医科大学 内科学 (血液内科)

【はじめに】慢性活動性 EB ウイルス感染症 (CAEBV) は発熱、肝脾腫、リンパ節腫大などの伝染性単核球症様の症状が持続あるいは反復する疾患で、T 細胞や NK 細胞のリンパ増殖性疾患と考えられている。治療としては造血幹細胞移植の有用性が提唱されているが、移植後中枢神経系に移植後 EBV 関連リンパ増殖症 (PT-EBV LPD) をきたした症例も報告されており、CAEBV 再発との鑑別が重要である。【症例】症例は38歳男性。X 年 CAEBV と診断され、X+3年9月他医で臍帯血移植を施行された。X+4年5月頸部痛、左上肢筋力低下および感覚障害を自覚。頸髄 MRI にて C3~C5 に造影効果のある異常病変をみとめたため、入院となった。髄液検査にて細胞数 $50/\mu\text{L}$ (単核 100 %), 細胞診 class 2 であったことから、脊髄炎を疑い、ステロイドパルスを施行。左上肢筋力低下は一時改善するも、ステロイドパルス終了5日目から再増悪した。末梢血および髄液の EBV-DNA 陽性と末梢血細胞表面マーカーで CD19 陽性細胞の増加がみられたため、PT-EBV LPD と考え、R-CHOP 治療施行するも神経症状への効果は低かった。その後、髄液細胞表面マーカーで CD3 陽性細胞増加、髄液キメリズムでレシピエント由来細胞陽性が判明したことから、CAEBV の中枢神経系での再発と診断した。Ara-C+MTX+PSL 髄注治療に変更したところ、徐々に神経症状は改善した。【考察・結論】CAEBV の中枢神経系での再発診断には、髄液細胞表面マーカー測定と STR-PCR 法によるキメリズム解析が有用であった。

一般演題

10月11日(金) B会場(3F 海峰)

その他のウイルス

座長: 吉川 哲史(藤田保健衛生大学 医学部 小児科学講座)

1B13 Saffold ウイルスの持続感染と神経病原性の可能性

大原 義朗¹⁾, 姫田 敏樹¹⁾, 大桑 孝子¹⁾, 村木 靖¹⁾, 西山 修平²⁾, 高橋 利幸^{2,3)}, 藤盛 寿一⁴⁾, 三須 建郎^{2,5)}, 中島 一郎^{2,5)}, 藤原 一男^{2,5)}, 糸山 泰人⁶⁾, 青木 正志²⁾, 石崎 義人⁷⁾, 原 寿郎⁷⁾, 中村 龍文⁸⁾

¹⁾金沢医科大学 医学部 微生物学, ²⁾東北大学 大学院 神経内科学, ³⁾国立病院機構米沢病院 神経内科,

⁴⁾東北厚生年金病院 神経内科, ⁵⁾東北大学 大学院 多発性硬化症治療学寄附講座,

⁶⁾国立精神神経医療研究センター病院, ⁷⁾九州大学大学院成長発達医学分野(小児科),

⁸⁾長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学講座

【研究目的】 Saffold ウイルス (SAFV) は、2007年に同定されて以降、主に上気道炎や胃腸炎から検出され、また抗体保有率の調査からは、そのほとんどが不顕性感染であることが示されている。しかし一部では、無菌性髄膜炎および脳炎髄液からも検出され、エンテロウイルスやマウスカルジオウイルス (タイラーウイルスは多発性硬化症 (MS) の動物モデル作製に用いられる) と同様、中枢神経に対して病原性を発揮する疑いが強く持たれている。

そこで本研究では、SAFV の神経病原性を明らかにすることを目的とし、MS を対象として SAFV 感染を調査するとともに、ウイルスの持続感染について解析した。【対象と方法】 MS 23例、視神経脊髄炎 (NMO) 7例および健康者5例の末梢血を材料として、血清および単核球から全 RNA を抽出し、RT-PCR により SAFV 感染の有無を解析した。SAFV 陽性例については、1年後に再度ウイルスゲノム検出を行い、持続感染の可能性を検討した。

次に、SAFV 低感受性 HeLa 細胞 (HeLa-R) を用いて、SAFV 持続感染 HeLa-R の作出を試み、この SAFV 持続感染 HeLa-R に、抗 IFN 抗体を添加することで、SAFV 持続感染が IFN 依存性維持型持続感染であるか否かを解析した。また、持続感染の成立しない SAFV 高感受性 HeLa 細胞 (HeLa-N) と HeLa-R を用いてウイルス結合アッセイおよびトランスフェクションアッセイを行い、感染受容体発現密度と SAFV 持続感染の関係を解析した。

【結果】 MS 1例の単核球から SAFV 遺伝子の 5' UTR 領域が検出された。しかし、血清からウイルス遺伝子は検出されなかった。1年後、同一患者の末梢血単核球を再調査したところ、単核球のみから SAFV の 5' UTR 領域が検出された。

次に、HeLa-R に SAFV を感染させ培養を継続することで、SAFV 持続感染細胞の作出に成功した。この SAFV 持続感染 HeLa-R は、抗 IFN 抗体を添加しても持続感染が破綻することはなかった。また、ウイルス結合アッセイからは、HeLa-N と比較して HeLa-R ではウイルス結合量が著しく少なく、感染受容体の発現密度が顕著に低いことが示された。さらに、両細胞に SAFV 感染性 RNA を導入し産生ウイルス量を比較したところ、産生されるウイルス量に有意な差はみられなかった。これは、感染受容体発現密度の違いが持続感染成立の要因であることを示している。

【考察】 MS 1例の単核球から SAFV 遺伝子が検出され、それは1年後にも検出されたことから、SAFV は単核球に持続感染する可能性が示唆された。しかしウイルス血症は認められず、SAFV 感染と MS の因果関係は依然不明である。

一方、HeLa 細胞を用いた持続感染細胞の作出は、前述の SAFV 持続感染の可能性を強く支持するものであった。また、感染受容体発現密度の違いが持続感染成立の要因であることの証明からは、一部のヒトにおいて SAFV は単核球に持続感染し、その後、何らかの原因で神経病原性を発揮する可能性が考えられた。

1B14 両側基底核に対称性異常信号を呈した EBV 脳炎の1例

森 慎一郎, 頼田 章子, 野田 和人, 山下 謙一郎, 綾部 光芳, 谷脇 考恭

久留米大学医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門

【はじめに】 脳 MRI で基底核に両側対称性の病変を示す成人の疾患は、低血糖、低酸素脳症、Wernicke 脳症、浸透圧性髄鞘融解症、HIV 脳症、日本脳炎、Creutzfeldt-Jakob 病などが知られている。一方、Epstein-Barr virus (EBV) 脳炎では脳 MRI 異常を呈さないことが多い。我々は、両側線条体に対称性病変を来した EBV 脳炎の症例を経験した。

【症例】 21歳男性。1週間前から発熱、顎下のリンパ節腫脹のため耳鼻科に通院中であった。4月7日昼過ぎに気分不良で休息していたところけいれん発作が出現。けいれんは5分程度であったが、近医へ救急搬送された。16時頃に再度けいれんを認め、意識レベル低下、舌根沈下したため気管内挿管され当院救命センターへ転送された。WBC 19,500、異型リンパ球 7%、AST 60 U/L、ALT 107 U/L、LDH 581 U/L で伝染性単核球症と考えられた。髄液検査は、細胞数 79/μL (単核球 74/μL) と軽度の細胞増多を認めた。脳 MRI では線条体および島葉が FLAIR, T2 強調画像で高信号を呈していたが、視床や脳幹には異常信号は見られなかった。EBV 抗 VCA IgG 160倍、EBV 抗 VCA IgM 20倍、EBV 抗 EBNA (FA) 10倍以下で EBV の初感染と考えられた。搬入後、直ちにアシクロビル点滴静注 (750mg/日) を開始したが、EBV 感染症と診断したため5日間で投与を中止した。けいれんの再発なく、発熱、意識障害も徐々に改善したためステロイド投与は行わず、補液などで対症的に対応した。4月18日に独歩で退院した。6月3日に行った脳 MRI では基底核病変は消失していた。【考察】 本例は伝染性単核球症を呈したため EBV 感染症の診断は容易であった。我々が過去に報告した EBV 神経感染症10例には脳炎3例、急性散在性脳脊髄炎2例が含まれており、脳炎例では画像異常は見られず予後は良好であった。EBV 脳炎で基底核に対称性の MRI 異常を示した報告は数例あり、基底核と視床に限局したものや基底核と視床に加えて脳幹に病変を呈していた。本例は線条体と島葉に限局した対称性病変がみられたことが特徴である。MRI 異常の原因として EBV 感染に伴った免疫性脳炎/脳症、低酸素性虚血性脳症、浸透圧異常に伴う髄鞘崩壊症候群などが考えられた。【結論】 脳炎が疑われる患者において両側基底核に対称性の病変を示しているときには EBV 脳炎も鑑別疾患にあげる必要がある。

1B15 エコーウイルス11型により、特異な画像所見を呈した急性脳炎脳症の1例

池田 俊郎, 中原 彰彦, 布井 博幸

宮崎大学 医学部附属病院 小児科

【はじめに】 エコーウイルス11型は無菌性髄膜炎や脳炎の原因となり得る。今回我々は特異な画像所見を呈したエコーウイルス11型による急性脳炎・脳症の1例を経験した。【対象と方法】 症例は1歳男児で、発熱を伴う強直間代性けいれん、意識障害、上肢のミオクローヌスのため近医に入院した。髄液細胞数は上昇なく、頭部画像でも異常は指摘されなかった。その後、姿勢異常と無呼吸を認め、当科に転院した。当院での頭部CTでは脳浮腫、頭部MRI拡散強調画像では両側前頭葉有意の皮質下白質・皮質の高信号と脳梁膝部の高信号を認めた。【結果】 ウイルス性急性脳炎・脳症として免疫グロブリン、抗脳浮腫治療、フェノバルビタールなどを用いたが、神経学的後遺症を伴った。髄液からエコーウイルス11型を分離同定した。【考察】 診断はけいれん重症脳症、罹患部位として両側前頭葉を考えているが、脳梁膝部にも所見を呈したことが特徴的であった。また髄液細胞数の上昇は証明できていないが、髄液からのウイルスの直接証明はウイルス性一次性脳炎も疑わせる。【結論】 ウイルス性脳炎・脳症には非典型例やオーバーラップ例がある。

一般演題

10月11日(金) C会場(2F オーチャードルーム)

PML/HIV

座長: 三浦 義治(がん・感染症センター都立駒込病院 脳神経内科)

1C1 免疫抑制剤の中止により良好な転帰をたどった HIV 陰性腎移植後 PML の臨床学的検討

小原 啓弥¹⁾, 形岡 博史¹⁾, 中道 一生²⁾, 西條 政幸²⁾, 上野 聡¹⁾¹⁾ 奈良県立医科大学 医学部 神経内科, ²⁾ 国立感染症研究所 ウイルス第一部 第3室

【はじめに】進行性多巣性白質脳症 (PML) は免疫機能低下により惹起された JC ウイルス (JCV) が溶解感染し、中枢神経系に重篤な脱髄を来す疾患である。一方、肺や心臓など他臓器に比べ早くから行われていた腎移植は、医学の進歩により安全で確立した治療になりつつあり、その1つの要因に移植腎の拒絶反応に対し使用している免疫抑制剤の進歩がある。しかし、腎移植後の免疫抑制剤の使用により生命や機能予後が悪くなる症例が少なからずあり、この移植後 PML もあげられる。我々は、腎移植後 HIV 陰性 PML で免疫抑制剤の中止により転帰良好であった自験1例 (51歳、女性) と既報告6例 (PML 発症年齢33±16.5歳、11-52歳、男5例) を検討し、臨床学的特徴を明らかにする。【方法と結果】腎移植から PML 発症までの期間は5.14±4.11年 (1ヶ月-10年) であり、その確定診断法は脳病理4、脳画像1、血清 JCV PCR1例、そして本例で行った髄液 nested PCR 1例であった。頭部画像異常 (n=5) は、テント上7 (頭頂葉4、前頭葉3、後頭葉2、側頭葉1例)、脳幹1、錐体外路系1例に認めた。腎移植後に使用した免疫調節剤は、prednisolone (PSL) 7、mycophenolate mofetil (MMF) 5、cyclophosphamide (CyA) 2、tacrolimus 2、rapamycin 1、basiliximab 1、azathioprine 1例であり、5例が免疫抑制剤を重複使用していた。免疫抑制剤の中止 (MMF 6、CyA 2、tacrolimus 2、basiliximab 1例) と PSL 減量あるいは中止 (n=4) により、14.3±15.3週 (4-44週) 後に臨床症状あるいは頭部画像の改善を認めた。JCV-DNA ウイルス量は既報告1例で血清4012 copies/ml であり、本例は髄液1.26×10E4copies/ml であった。自験例提示: X-28年、慢性腎不全に対して生体腎移植を施行された。拒絶反応のため、X-7年に再移植され、以降は免疫抑制剤 (CyA、MMF) と PSL を開始していた。X 年2月、左顔面の痺れと左上肢の筋力が低下し、頭部 MRI で右前頭弁蓋部と右角回に異常高信号域が出現していた。JCV ゲノムの転写調節領域を PCR 法で増幅した後、プラスミド DNA にクローニングし、塩基配列の決定および in silico 解析を行った結果、大多数のクローンは151から172番の塩基の欠失、および173から191番、55から116番、118から150番の塩基の挿入を有し、PML 型の JCV の出現が確認された。MMF と CyA の中止と PSL を減量し、4週後に臨床症状の改善、4か月後には頭部 MRI で異常信号域の縮小を認めた。発症時の高値であった髄液中 JCV-DNA ウイルス量は臨床像の改善時に陰性化した。【結論】移植から PML 発症までの期間は様々であるが、免疫抑制剤中止により1年以内に改善しうる。HIV 陽性 PML で髄液 JCV-DNA ウイルス量と PML 活動性の相関が指摘されており、HIV 陰性 PML においても定量的 PCR 法が PML の診断と活動性の評価に、頭部画像と臨床症状に加え有用である。

1C2 メフロキンの投与により進行性多巣性白質脳症の進行を抑制し得た1例

柳本 祥三朗, 津川 潤, 深江 治郎, 坪井 義夫

福岡大学 医学部 神経内科

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy:PML) とは、JC ウイルスが免疫不全状態により再活性化し白質脳症を来す極めて予後不良な疾患である。メフロキンは抗マラリア薬として本邦で使用されているが、近年では PML の治療薬として有効であったとの報告が散見されている。今回、我々は亜急性に進行する感覚性失語で発症し、進行性多巣性白質脳症と診断した後にメフロキンにて治療を行った症例を経験したので報告する。【対象と方法】症例は74歳女性。緩徐進行性の感覚性失語の精査目的に入院した。入院時神経学的所見としては感覚性失語および右不全片麻痺が認められた。頭部 MRI で精査をしたところ左側頭葉、頭頂葉の深部白質に T2強調画像/FLAIR にて高信号域を認めた。髄液中の JC ウイルス PCR にてウイルス量が2043コピー/ml (正常:1000コピー/ml) と高値を認めており、PML と診断した。基礎疾患として皮膚筋炎に合併した間質性肺炎の既往があり、間質性肺炎の治療目的にシクロスポリン125mg/日を内服していたため、ネオオラルによる免疫抑制状態が原因で PML を発症したと診断した。治療として、ネオオラルの漸減中止とメフロキン内服治療を開始した。1か月毎に頭部 MRI および髄液中の JC ウイルス PCR の定量で治療効果を評価した。【結果】メフロキン治療開始後も症状は緩徐に増悪を認めた。治療後1か月の時点で、MRI では病巣は前頭葉、頭頂葉まで拡大しており、髄液中 JC ウイルス PCR の定量では34575コピー/ml と増加を認めた。その後も治療を継続したが、失語は感覚性失語から全失語へ増悪し、右不全片麻痺は完全麻痺となった。治療後2か月での頭部 MRI では、病巣は左大脳半球の深部白質はほぼ全域にわたり、右後頭葉にも病巣が拡大をした。髄液中 JC ウイルス PCR の定量では2654コピー/ml と低下していた。転院後もメフロキン内服による治療を6か月間継続したが、全経過10ヶ月で死亡した。【考察】PML の治療に関してはいくつかの手段が報告されているが確立した治療法は未だ存在しない。近年、メフロキンにより PML を治療し得た症例も報告されている。一般に非エイズ性 PML は発症から死亡までの期間が平均3か月程度と短く、極めて予後不良であるとの報告がある。本症例ではメフロキン治療開始後の JCV-PCR のコピー数が治療後1か月をピークとして徐々に減少傾向を認めた。最終的には発症から死亡までの全経過10か月であった。メフロキン治療で PML の根治は困難で症状は増悪したが、生存期間を約3倍に延命できた点はメフロキンの治療効果を支持しうるものと考えた。【結語】PML の早期発見・早期の免疫抑制状態の解除は生命予後・機能予後を改善するために重要である。本症例はメフロキン治療が PML に対して有効であることを示す貴重な症例と思われる。今後も症例の蓄積が大事と考えられる。

1C3 非 HIV-PML 2症例の臨床経過

白井 慎一^{1,2)}, 廣谷 真²⁾, 加納 崇裕²⁾, 南 尚哉³⁾, 中道 一生⁴⁾, 西條 政幸⁴⁾, 畑中 佳奈子⁵⁾, 志賀 哲⁶⁾, 矢部 一郎²⁾, 佐々木 秀直²⁾

¹⁾釧路労災病院 神経内科, ²⁾北海道大学 神経内科, ³⁾北海道医療センター 神経内科,

⁴⁾国立感染症研究所 ウイルス第一部 第三室, ⁵⁾北海道大学病院 病理部, ⁶⁾北海道大学 核医学

症例1: 51歳男性 主訴: ふらつき、歩行障害。年4月にめまい、ふらつきが出現、年5月に当科外来初診。脳MRIで小脳異常信号あり、アンモニア高値もあったため、慢性B型肝炎、肝細胞がんでフォローを受けていた近医入院。年7月には構音嚥下障害、四肢運動失調も進行しMRIで病変拡大も認めた。神経学的には断綴言語、左眼輪筋、口輪筋筋力軽度低下、左痺性不全麻痺、左上下肢反射亢進、左Babinski徴候、Chaddock反射陽性、四肢体幹運動失調、起立不能を認め、採血では軽度肝機能障害 (AST 56U/l, ALT 46U/l, T-bil 1.68mg/dl) PT% 48%, NH₃ 134ug/dl, HBs抗原, HBe抗原陽性、HCV, HIV陰性であった。髄液検査では細胞蛋白の上昇無くJC-virus PCRも陰性であった。左中小脳脚でFDG-PETで低集積、Met-PETで高集積の病変を認め同部位から生検し、免疫染色でJC virusの存在を証明、definite PMLと診断した。メフロキン投与したところ徐々に改善。会話も成立し、食事は自力、日中車いす中心の生活となっており、現時点で進行を認めていない。症例2: 80歳男性 主訴 右上下肢脱力、失語、構音障害。年6月に甲状腺原発MALTリンパ腫に対して、近医血液内科でR-THP-COP療法を施行し完全寛解した。年10月末から徐々に進行する右片麻痺と両側頭頂葉白質病変を認め、近医血液内科入院。化学療法追加した病変は増大し、年2月28日当科転院。神経学的には意識障害JCS I-3A、運動性失語、右半側空間無視、嚥下障害、右片麻痺、両側アキレス腱反射減弱、両側Babinski徴候、Chaddock反射陽性を認めた。採血ではsIL2R 654 U/mlと軽度上昇していたがHBs抗原、HCV抗体、HTLV-I抗体、HIV抗体は陰性であった。髄液検査では細胞蛋白の上昇は無かった。脳MRIでは左優位、両側頭頂葉にT2WIにて高信号の白質病変を認め、DWIでは内部不均一であった。FDE-PETでは同部位の低集積を、Met-PETでは同部位の高集積を認めた。髄液JC-virus PCRは 5.08×10^5 コピー/mlで、probable PMLと診断した。メフロキン投与したが症状は進行し、全介助ADLにて在宅療養中である。考察PMLはJCウイルスが脳のオリゴデンドログリアに感染し多巣性の脱髄病変を呈する感染性中枢神経疾患である。発症すると大多数が進行性経過・致死の転帰を取るが、根治に至る治療法は確立していない。診断は髄液あるいは脳組織内のJCVの証明による。症例1,2においてともに、Met-PETとFDG-PETに特徴的な所見を認めた。特に症例1では髄液検査のみでは診断確定が困難であったが、PET所見を認めた部位の生検で早期診断が可能であった。また、メフロキンは症例1では有効であった。メフロキンをより早期から投与できたことが、その有効性につながった可能性もある。本症例はPMLの早期診断の重要性と、Met-PETとFDG-PETがPMLの早期診断に有用である可能性を示している。

1C4 抗 AQP4抗体陽性を示したヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染を基礎疾患とする 進行性多巣性白質脳症 (PML) の1例

石川 晴美¹⁾, 高橋 恵子¹⁾, 齋藤 磨理¹⁾, 江橋 桃子¹⁾, 塩原 恵慈¹⁾, 南 正之¹⁾, 大石 實¹⁾, 亀井 聡¹⁾, 砂川 恵伸²⁾, 武井 正美³⁾, 中道 一生⁴⁾, 高橋 健太⁵⁾, 鈴木 忠樹⁵⁾, 片野 晴隆⁵⁾, 長谷川 秀樹⁵⁾

¹⁾ 日本大学 医学部 内科学系 神経内科学分野, ²⁾ 日本大学医学部 病態病理学系 病理学分野,

³⁾ 日本大学 医学部 内科学系 血液膠原病内科学分野,

⁴⁾ 国立感染症研究所 ウイルス第一部 第三室(神経系ウイルス室), ⁵⁾ 国立感染症研究所 感染病理部

【はじめに】抗 AQP4抗体陽性を呈し NMO spectrum disorders (NMOSD) との鑑別が困難であった HIV 感染を基礎疾患とする PML (HIV-PML) の一例を経験したので報告する。【現病歴】平成 X 年12月頃より右上肢しびれ、翌年1月後半から右下肢の動かし難さ、2月には複視、歩行障害が出現した為、近医受診。頭部MRI上、左橋にT1WI LIA、T2WI・FLAIR・DWI HIAの病変を認め、脳梗塞の診断で加療開始。採血にて抗カルジオリピンβ2グリコプロテインI複合体抗体(抗CL・β2GPI抗体)が陽性であったため、抗リン脂質抗体症候群が疑われ、3月27日に当院を紹介受診。神経学的には1. 構音障害2. 左眼内外転障害3. 右不全片麻痺4. 四肢協調運動障害5. 右顔面・四肢表在覚低下6. 右上肢腱反射亢進7. 右Babinski, Chaddock陽性8. 歩行障害9. 膀胱直腸障害を認め当科入院。血液検査では、WBC 3300/μl (好中球61.5%, リンパ球28.2%)とやや低下、抗CL・β2GPI抗体 6.3 U/ml, PR3-ANCA 188 IU/mlと上昇、また、抗AQP抗体が陽性であった。頭部MRI上、両側大脳白質、左視床、左中脳～延髄、左小脳半球にT2WI・FLAIR・DWI HIAを示し、ADC mapでは低下を認めず、一部で上昇、造影効果は明らかではなかった。髄液の細胞数6/mm³ (M:P 16:1)、蛋白33 mg/dl、Myelin basic protein 81.9 pg/mlとほぼ正常、IgG index 1.06と上昇、また、Oligoclonal IgG Bandsが陽性であった。1病日よりステロイドパルス療法を施行後、PSL内服し、一時、改善を認めた。26病日より複視、構音障害、右片麻痺の進行を認め、また、頭蓋内病変の拡大と頸髄病変の出現を認めたため、再度ステロイドパルス療法を施行。34病日に口腔内カンジダ症を認め、同日のC7-HRP陽性細胞数21/50000個と陽性、また、リンパ球が減少した為、HIV12抗体(ELISA)を測定したところ強陽性であった。CD4 7% (絶対数25)、CD8 54% (絶対数196)、CD4/8 0.1、HIV RNA 定量 6.3X10⁴ copy/mlでありAIDSと診断。中枢神経病変は拡大傾向であったため、JCウイルス(JCV)遺伝子検査を施行、髄液 real-time PCRにて20 copy未満/反応と陰性。57病日に脳生検を施行。病理所見にて、脱髄巣および慢性炎症変化を背景に、bizarre astrocyteと核内封入体を有する乏突起膠細胞を認めた。また、大脳組織を用いたJCV real-time PCRにて251 copy/cellが検出されPMLと診断。80病日よりラルテグラビルカリウム、フマル酸テノホビル ジソプロキシル、エムトリシタビンにてAIDSの加療を開始。【考察】HIV陽性患者において様々な自己抗体が陽性になることは知られているが、HIV脳症の大脳でAQP4が増加するとの報告はあるものの、抗AQP4抗体が陽性であったという報告例はない。ステロイドを中断したにも関わらず、HIVの加療のみで臨床症状の改善を認めた全身性エリテマトーデスの報告もあり、HIV感染により、生体のTリンパ球による免疫監視機構の乱れとBリンパ球の活性化が生じ、自己抗体の発現がもたらされる可能性が示唆される。【結論】抗AQP4抗体陽性を示したHIV感染を基礎疾患とするPMLの1例を経験した。抗AQP4抗体陽性でNMOSDが疑われたとしても、HIV-PMLを鑑別する必要があると考える。

一般演題

10月11日(金) C会場(2F オーチャードルーム)

真菌2

座長: 砂田 芳秀(川崎医科大学 神経内科)

1C5 治療中に全身播種性水痘带状疱疹ウイルス感染症を合併した
クリプトコッカス髄膜脳炎の1剖検例高木 隆助¹⁾, 大石 直輝²⁾, 高 紀信¹⁾, 三輪 道然¹⁾, 新藤 和雅¹⁾, 加藤 良平²⁾, 瀧山 嘉久¹⁾¹⁾山梨大学 医学部 神経内科学講座, ²⁾山梨大学 医学部 人体病理学講座

【はじめに】水痘带状疱疹ウイルス (Varicella-zoster virus: VZV) による感染症は、成人での初感染発症時や易感染状態で発症した場合は、しばしば重症化することがある。クリプトコッカス髄膜脳炎、全身播種性水痘带状疱疹ウイルス感染症とともに、健常者でも起こり得るが、主に日和見感染症としての頻度が高い疾患である。今回我々は、クリプトコッカス髄膜脳炎の治療中に VZV 感染が重症化し、急速な転帰をとった症例を経験したので、報告する。

【症例】症例は77歳男性。76歳時より、顕微鏡的多発血管炎でステロイド、メトトレキサートで加療中であった。3か月前より、亜急性に進行する歩行時のふらつき、意欲低下、食思不振を主訴に当院受診した。入院時、JCSI-2、HDS-R 10点と認知機能障害あり、錐体路徴候、四肢、体幹の運動失調を認め、立位歩行不能であった。髄液検査は、細胞数42個/μl (M13,P29) と多核球優位の上昇、蛋白139mg/dl と上昇、糖8mg/dl と減少を認めクリプトコッカス抗原陽性であり、墨汁染色でクリプトコッカスの菌体を認めた。頭部 MRI では大脳白質に多発性の高信号域を認めた。以上より、クリプトコッカス髄膜脳炎と診断し、アムホテリシン B 200mg/day 投与を行った。髄液検査では細胞数4個/μl (M4)、蛋白87mg/dl、糖48mg/dl と改善傾向を認めていた。しかし、臨床症状の改善は乏しく、食思不振、意識障害は JCSI10-30 と増悪、緩徐に進行する肝機能障害を認めるようになった。第45病日には体幹に散在性に紅色丘状の皮疹が出現し、第46病日には、劇症肝炎、DIC、多臓器不全となり、第49病日に死亡した。剖検の所見では、肝臓に Cowdry A 型封入体を伴うウイルス感染細胞の出現、高度の出血、壊死を認め、劇症肝炎の所見であった。その他、肺、脾臓、脾臓、副腎、食道、骨髄などの全身諸臓器に同様の病変を認め、PCR の結果、水痘带状疱疹ウイルスが同定された。また、クリプトコッカス髄膜脳炎については、組織学的には髄膜に菌体の残存を認めた。

【考察】本症例は、認知機能障害、意欲低下、食思不振で発症したクリプトコッカス髄膜脳炎の加療中、肝機能障害の緩徐進行を認め、原疾患による症状のため、肝障害による倦怠感、食思不振、意識障害の症状を捉えることが難しく、劇症肝炎となり、数日の経過で死亡した。本症例は、当初皮膚症状はなく、内臓播種性水痘带状疱疹ウイルス感染症で発症し、死亡数日前より皮膚症状出現し、全身性に進展したと考えられた。皮膚症状がない内臓播種性の場合、PCR による血中の VZV の検出が唯一の有用な方法であり、早期のアシクロビル開始が重要である。ステロイド投与は VZV 感染症の頻度、重症度共に増加するとの報告があり、注意を要する。本症例は、クリプトコッカス髄膜脳炎と全身播種性带状疱疹ウイルス感染症という日和見感染症同士の稀な合併例であり、診断確定に難渋した。免疫抑制状態時では、日和見感染症の重複を考慮する必要があると考えた。

1C6 クリプトコッカス髄膜脳炎3例の臨床的検討

太田 雅彦¹⁾, 山田 隆平²⁾, 松本 圭司²⁾, 影山 恭史¹⁾¹⁾兵庫県立尼崎病院 神経・脳卒中センター神経内科, ²⁾兵庫県立塚口病院 神経内科

【はじめに】クリプトコッカス髄膜脳炎は稀な疾患だが致死率が高く、慢性髄膜炎や亜急性の認知症の原因となる。多彩な臨床像・臨床経過を呈し、各種検査の陽性率は低い。治療は長期治療を要し、副作用に対するマネージメントも必要とされる。今回われわれの施設で経験した3例のクリプトコッカス髄膜脳炎の診断治療経過を報告する。【対象と方法】2010年1月から2013年6月の間に兵庫県立尼崎市内にある県立尼崎病院と塚口病院へ入院したクリプトコッカス髄膜脳炎3例を後方視的に検討した。【結果】症例1: 50歳男性。基礎疾患なし。初発症状は発熱。初発から初診まで8か月。主訴は意識障害。MRI にて右視床、左尾状核、脚間槽に病巣を認めた。髄液細胞数増加 (単核球197/3、分葉135/3)、蛋白増加、糖低下。髄液塗抹陰性、血液・髄液培養陰性。クリプトコッカス抗原価上昇 (血清2048倍、髄液256倍)。治療は L-AMB4mg/kg/日 と 5-FC100mg/kg/日 を約18週間。生理食塩水2L/日点滴とカリウム製剤を投与。後療法は FLCZ200mg/日。治療経過は髄液細胞数と髄液中抗原価を指標とした。高次脳機能障害残存。3年後抗原価は血清4倍、髄液は陰性化。症例2: 75歳女性。自己免疫性肝炎にて PSL 内服。糖尿病、アルコール多飲者。初発症状は認知障害。発症から初診まで3か月。主訴は意識障害と右片麻痺。MRI にて左基底核部に新規脳梗塞巣を認めた。脳室周囲に信号変化を、側脳室下角周囲にはのう胞性様構造を認めた。左尾状核と脳底部髄膜に造影効果を認めた。単核優位の髄液細胞数増加 (単核334/3、分葉8/3)、蛋白増加、糖低下。髄液塗抹陰性、髄液培養陽性 (クリプトコッカス菌体検出)、血液培養陰性。クリプトコッカス抗原価上昇 (血清512倍、髄液1024倍)。治療は L-AMB3mg/kg/日 と 5-FC100mg/kg/日。生理食塩水1L/日とカリウム製剤を投与。治療期間は4週間。後療法なし。血清抗原価をフォロー。1年10か月後16倍まで低下。症例3: 発症時74歳。女性。悪性関節リウマチ、間質性肺炎で PSL と免疫抑制剤を内服中。糖尿病あり。初発症状は意識障害。発症から初診まで3日。主訴は意識障害。記憶力障害、前頭葉機能障害、幻覚を認めた。MRI 上脳実質に信号変化なし。髄液細胞数正常 (単核14/3、分葉0/3)、蛋白増加、糖低下。髄液塗抹陰性。髄液・血液培養陽性 (クリプトコッカス菌体検出)。クリプトコッカス抗原価上昇 (血清512倍、髄液32倍)。治療は L-AMB4mg/kg/日 と 5-FC100mg/kg/日。治療開始後に間質性肺炎が出現増悪し、9日目に呼吸不全が進行し永眠。【考察】3症例はそれぞれ異なる背景・診断までの経緯を辿り、診断方法に関しても多様であった。唯一抗原価が全てにおいて一致して上昇を認めた。治療はクリプトコッカス症治療の実践的臨床ガイドライン: 米国感染症学会2010年改訂版を元に導入療養・維持療法を実施したが、長期治療を要した例、短期治療で経過良好な例、早期に併発症で亡くなる例と三者三様であった。

1C7 クリプトコッカス髄膜炎に続発した水頭症に対し、脳室腹腔シャント術が有効であった1例

山田 丈弘¹⁾, 今井 啓輔¹⁾, 濱中 正嗣¹⁾, 山崎 英一¹⁾, 傳 和真¹⁾, 山本 敦史¹⁾, 辻 有希子²⁾, 梅澤 邦彦³⁾, 木村 聡志³⁾, 竹上 徹郎⁴⁾, 黒崎 邦和³⁾, 亀山 昌幸³⁾

¹⁾ 京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科, ²⁾ 京都府立医科大学 神経内科, ³⁾ 京都第一赤十字病院 脳神経外科,

⁴⁾ 京都第一赤十字病院 救急科

【はじめに】クリプトコッカス髄膜炎では、水頭症を合併することがあり、腰椎ドレナージを要する例もみられる。今回、我々は水頭症を合併し、脳室ドレナージ術に続き脳室腹腔シャント（VP シャント）術が有効であった1例を経験した。VP シャント術の報告例は散見されるのみであり、文献的考察を加えて報告する。

【症例】症例は既往疾患のない50歳女性。2か月前から、頭痛、嘔吐、めまい、歩行障害を来した。A 病院に入院したが、傾眠と発熱がみられるようになった。1か月前からは意識障害が悪化したため、B 病院に転院した。頭部 MRI で脳室拡大をみとめ、髄液検査で単核球優位の細胞増多、タンパク著明高値、糖低下がみられた。ヘルペス脳炎あるいは細菌性髄膜炎を疑われ、ステロイド、アシクロビル、セフトリアキソン、ドリベネムの投与が開始された。その後 MRI で脳室拡大の進行がみられたため、腰椎ドレナージを施行された。また結核性髄膜炎の可能性も考慮され、抗結核薬4剤の併用が開始された。意識障害が改善したため、ドレナージチューブを抜去されたが、その翌日に意識障害が再増悪した。1日前に腰椎ドレナージを再留置後、当科に転院した。

来院時、意識障害（JCS 10, GCS E3V1M5）、著明な項部硬直、両側 Babinski 徴候をみとめた。髄液検査にて外観は黄色混濁、細胞数19個/μl（単核球100%）、タンパク226mg/dl、糖63mg/dl（血糖157mg/dl）であり、グラム染色では菌体を検出しなかった。頭部 MRI で交通性水頭症をみとめた。アシクロビル、抗結核薬を再開し、腰椎ドレナージ圧を10cm-H₂O で管理した。入院2日目に昏睡となり間欠的無呼吸を来した。頭部 CT で水頭症が進行していたため、脳室ドレナージに変更した。脳圧は8cmH₂O であり、徐々に圧を下げるように調節して排液を行った。4日目の髄液墨汁染色でクリプトコッカス菌体が検出され、クリプトコッカス抗原も陽性であった。真菌性髄膜炎の診断にてL-AMB と5-FC の投与を開始した。5日目から意識状態は次第に改善した。しかしその後、髄液排出量を減少させると、水頭症と意識障害の悪化がみられるようになった。髄液排出がシャントに依存している状態と考え、髄液墨汁染色が陰性であることを確認した後、入院28日目に VP シャント術を施行した。その後から次第に意識清明となり項部硬直も消失した。L-AMB と5-FC の投与を6週間で終了し、続いて FLCZ の投与を開始した。症状の悪化はなかったが、髄液タンパクが再上昇したため、VRCZ に変更した。その後、神経学的所見の悪化はみとめず、VRCZ の投与を継続しながらリハビリテーションを行っている。

【考察】本例での正常圧水頭症では、髄液タンパク高値あるいは炎症性癒着によるブロックのため、腰椎ドレナージが無効となり脳室ドレナージへの変更を要した。最終的には、ドレナージに依存する状態が続き、シャント術まで施行した。脳室ドレナージのみでは患者の安静度を拡大することができず、シャント術を行うことで、髄液管理を容易にした上で、積極的なリハビリテーションを行うことができた。

【結論】クリプトコッカス髄膜炎に合併した水頭症の治療に難渋した際には、VP シャントを要することもある。

一般演題

10月11日(金) C会場(2F オーチャードルーム)

HTLV-1/その他のウイルス

座長: 出雲 周二(鹿児島大学 難治ウイルス病態制御研究センター)

1C8 関西地方における HAM 患者のインターフェロン及びステロイド治療有効性に関する後ろ向き研究

竹之内 徳博^{1,2)}, 藤澤 順一¹⁾, 中川 正法³⁾, 日下 博文²⁾¹⁾ 関西医科大学 微生物学講座, ²⁾ 関西医科大学附属枚方病院 神経内科, ³⁾ 京都府立医科大学

【はじめに】 HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の治療薬にインターフェロン (IFN) とステロイドがあるが、これらの薬剤には使用時期や期間、用法用量についての適切なガイドラインが存在しない。そこで本研究では、IFN もしくはステロイドを用いた HAM 患者の治療方法やその有効性について検討し、ガイドライン作成に資することを目的とした。【対象と方法】 2009年1月～2012年12月の間に、HAM の治療目的で IFN and/or ステロイドを投与された14名の HAM 患者を対象とした。IFN 投与例は、300万単位皮下注、週3回、10週間 (計30回) を1クールとし、1クールもしくは2クールを脱落なく行われた症例を選別した。内5名は1クール終了後、300万単位皮下注、週2回投与を継続されていた。ステロイド投与例は1日1回1000mg 静注、3日間連続が行われた症例を選別した。各々の症例の納の運動障害度 (OMDS)、HTLV-1プロウイルス量についてカルテベースで後ろ向きに情報収集し、IFN 及びステロイドの有効性を評価した。【結果】 IFN のみの投与例は7例、ステロイドのみの投与例は2例。両方が投与された症例は5例であった。IFN 投与例において、経過中に OMDS が1回以上1度以上の改善があった症例は、12例中5例であったが、IFN 中止後に5例中3例に症状の再燃を認めた。ステロイド投与例においては、7例中3例が経過中に OMDS が1回以上1度以上の改善があった。同一症例において当初 IFN が有効でも、再燃後に無効であった症例や、ステロイドにおいても時期によって有効であったり無効であったりする症例も存在した。【考察】 IFN もステロイドも一部の症例で効果を認め、有効率はいずれも40%程度であった。この数値は従来の報告よりも若干高い印象にあるが、今回治療を受けた HAM 患者は全て2～3ヶ月毎の継続的な follow を受けていた患者であったため、症状増悪早期を速やかにキャッチ出来ていた可能性が高い。IFN もステロイドも早期治療が効果的であると考えられているため、この結果を反映していると思われる。【結論】 IFN もステロイドも一定の有効性が認められたものの、症例ごとの差が大きく明確なエビデンスを形成するには不十分であった。症例の蓄積が必須であり、今後は得られた情報を共同研究施設間で共有し共同解析することが必要と思われる。

1C9 HTLV-1関連脊髄症 (HAM) 患者 CD4+T 細胞における特異的糖鎖の探索

児玉 大介¹⁾, 出雲 公子¹⁾, 久保田 龍二¹⁾, 松崎 敏男²⁾, 出雲 周二¹⁾¹⁾ 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 難治ウイルス病態制御研究センター, ²⁾ 三州会 大勝病院

【はじめに】 細胞の最外側には糖鎖 (グリカン) およびガレクチン-グリカン格子が存在し、細胞-細胞間情報伝達やサバイバルに関与することが知られている。最近 HAM 患者の CD4+T 細胞では、バイオフィーム様細胞外ウイルス・アセンブリーと呼ばれる糖鎖関連因子からなる構造が報告された。そこで我々は HAM 患者の CD4+T 細胞の特異的な糖鎖があるのか、またその担体蛋白はあるのかを探索した。【対象と方法】 HAM、無症候性キャリア (AC)、ウイルス陰性者 (NC) 各4例の PBMC を用いレクチンアレイで検討し、その結果を用いてさらに少数例で試験的に質量分析、レクチンフローサイトメトリー、レクチン染色などを用いて糖鎖担体蛋白の探索を行った。【結果】 レクチンアレイではジャガイモレクチン (STL)、西洋イラクサレクチン (UDA) でのシグナルが有意に HAM で高値だった。これらが認識する N-型糖鎖 N-アセチルラクトサミンはガレクチン-1、-3が結合することが知られている。ガレクチン-3と UDA でレクチンフローサイトメトリーを行ったところ、HAM では二重陽性細胞が約55%と多かったが、N-型糖鎖生成阻害剤ツニカマイシン2μg/mL 下に48時間培養後では二重陽性細胞は1.9%と著明に低下し、また細胞数も減少した。【考察】 ガレクチン-3は HTLV-1感染細胞で Tax により CREB 経路でトランス活性化され高発現であることが知られる。また同時に bcl-2ファミリーに属し抗アポトーシス因子でもある。感染細胞で高発現されている N-型糖鎖はガレクチン-3が認識、結合しサバイバルに関与しているのかもしれない。【結論】 HTLV-1感染細胞には STL、UDA レクチンにより認識される N-型糖鎖が高発現しているかもしれない。

1C10 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) ウイルスはI型インターフェロンによる抗ウイルス作用を回避する

佐久間 啓^{1,2)}, 林 雅晴¹⁾, 三宅 幸子²⁾, 中川 栄二³⁾, 須貝 研司³⁾, 佐々木 征行³⁾

¹⁾公益財団法人 東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野 こどもの脳プロジェクト,

²⁾国立精神・神経医療研究センター神経研究所 免疫研究部, ³⁾国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経科

【はじめに】亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) は変異した麻疹ウイルス (SSPE ウイルス) による中枢神経系の遅発性ウイルス感染症である。SSPE ウイルスは免疫系の監視を逃れて中枢神経系に持続感染し、また野生型麻疹ウイルスに比べてウイルス M 蛋白をコードする M 遺伝子に多くの変異が生じていることが知られている。一方 SSPE では血清ならびに髄液中麻疹抗体価の著明かつ持続的な上昇が見られ、SSPE ウイルスに対する液性免疫は十分生じている。このように SSPE ではウイルスに対するアンバランスな免疫応答が起これ、これが持続感染の成立を可能にしている可能性があるが、その詳細な機序は不明である。本研究では SSPE 患者における免疫能を I 型インターフェロン (IFN) を中心とする自然免疫系に注目して解析した。

【方法】1) IFN α 等の免疫調整療法が開始される前の髄液が検索可能であった2名の SSPE 患者で、髄液中のサイトカイン (IFN γ , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12p70, TNF α)・ケモカイン (IL-8, IP-10, MCP-1, MIG, RANTES)・IFN α 濃度を cytometric bead array 法により測定し、非炎症性／炎症性神経疾患患者と比較した。2) 4名の SSPE 患者の末梢血単核球を各種の Toll 様受容体リガンドで刺激し、上清中の IL-6 および IFN α 濃度を ELISA 法により測定した。なお本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承諾を得ており、患者家族から書面による同意を取得した。

【結果】1) SSPE 患者髄液中のサイトカイン・ケモカイン・IFN α はいずれも非炎症性神経疾患群と同等であり、明らかな上昇は認められなかった。2) SSPE 患者末梢血単核球の lipopolysaccharide, poly (I:C), CpG-ODN 刺激に対する IL-6 および IFN α 産生能は対象と比較して有意差を認めなかった。

【考察】1) 細胞内に感染したウイルスに対しては IFN α を含む I 型 IFN とその下流分子である IP-10, MIG 等のケモカインが誘導されるはずであるが、SSPE 患者ではこのような I 型 IFN の反応が十分起こっておらず、これが細胞内のウイルスを駆除できない原因であると考えられた。抗体産生は起こっていることから SSPE ウイルスに対する獲得免疫は十分機能しており、自然免疫系の選択的な機能不全が SSPE の病態形成に重要と考えられた。2) 単純ヘルペス脳炎の一部で Toll 様受容体 (TLR) -3 関連分子の先天的異常が認められることから、SSPE における自然免疫系の選択的機能不全の背景に類似の免疫不全が存在する可能性を考えたが、SSPE 患者単核球では核酸リガンドに対する反応性は保たれていた。宿主側の要因ではなく、biased hypermutation などウイルスの変容が自然免疫系による認識を困難にしていると推測された。

【結論】SSPE ではウイルス側の要因によると見られる I 型 IFN 反応の低下が見られ、疾患に対する IFN α 療法の妥当性を支持する所見である。

1C11 BK ウイルス感染による後根神経節炎が疑われた原発性無ガンマグロブリン血症の30歳男性

古川 迪子¹⁾, 三條 伸夫¹⁾, 工藤 俊介¹⁾, 中道 一生²⁾, 鈴木 忠樹³⁾, 吉岡 耕太郎¹⁾, 石橋 賢士¹⁾, 石原 正一郎¹⁾, 石橋 哲¹⁾, 大久保 卓哉¹⁾, 森尾 友宏⁴⁾, 江石 義信⁵⁾, 西條 政幸²⁾, 横田 隆徳¹⁾, 水澤 英洋¹⁾

¹⁾東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 神経内科, ²⁾国立感染症研究所ウイルス第一部第三室,

³⁾国立感染症研究所感染病理部第四室, ⁴⁾東京医科歯科大学大学院発生発達病態学 小児科,

⁵⁾東京医科歯科大学大学院病理部・病理診断科学 病理部

【はじめに】BK ウイルスは JC ウイルスと同じポリオーマウイルス科に属しているが、HIV 感染や白血病患者以外では、進行性多巣性白質脳症 (PML) を含め、中枢、および末梢神経系の感染症の原因としての報告は稀である。今回我々は、調節領域に変異を有する BK ウイルスが血液中に検出され、後根神経節炎との関連性が疑われた症例を経験したので報告する。【症例】症例は30歳男性で、5歳時に髄膜炎で発症し、他院で先天性無ガンマグロブリン血症と診断され、■■■■年より当院小児科で免疫グロブリン補充療法を受けていた。■■■■年に下肢の異常感覚が出現し、■■■■年より下肢の深部感覚障害が徐々に増悪した。当初は原発性無ガンマグロブリン血症に伴う萎縮性胃炎から VitB12 吸収障害を来たし、亜急性性連合性脊髄変性症を呈していると考え、VitB12 筋注開始し、症状の改善を認めていたが、■■■■年9月上旬から歩行障害が増悪し、同時期より歩行困難のため車いすによる移動となっている。神経学的には左優位に両下肢に高度の深部感覚障害を認め、脊椎 MRI では頸胸髄後索に広範囲に T2 強調画像高信号を認め、末梢神経伝導検査では四肢で感覚神経優位な活動電位の低下を認めた。進行性の感覚優位な神経障害の原因検索のため、血液・髄液中のウイルス検索、全身 PET、鼠径リンパ節生検、末梢神経生検、後根神経節生検等を施行した。【結果】血液中からは BK ウイルス DNA が検出された。ウイルス DNA をプラスミドベクターにクローニングし、塩基配列の決定および in silico 解析を行ったところ、15 クローンのうち7 クローンにおいて調節領域の変異が認められた。末梢神経、後根神経節、リンパ節、髄液からは BK ウイルスは検出されなかった。また、血液検査、尿検査で腎機能障害は認めなかった。後根神経節では軽度のリンパ球の浸潤を認め、先天性無ガンマグロブリン血症に伴う後根神経節炎の診断でステロイド療法を開始した。【考察】BK ウイルスの神経系への病原性に関しては、一定の見解が得られていないが、本症例では HIV 患者における BK ウイルス髄膜脳炎などで報告されているものと同様の調節領域の変異を認めていたことより、感染症としての活動性は確認できないとはいえ、感染巣が存在する可能性が否定できない。ポリオーマウイルスは T 細胞により活動性が抑制される性質を有することより、ステロイドの使用により PML などの発症の危険性があるため、現時点で唯一 PML に対する治療効果の可能性が指摘されているメフロキンを併用した。【結論】持続的に検出される BK ウイルスの病原性を判断するために、末梢、中枢神経系や腎機能を注意深くフォローする必要がある

一般演題

10月11日(金) C会場(2F オーチャードルーム)

脱髄性疾患

座長: 藤原 一男(東北大学 医学部 多発性硬化症治療学)

1C12 無菌性髄膜炎後に急性散在性脳脊髄炎を発症し免疫療法が奏功した一例

福島 剛志¹⁾, 伊藤 敬志¹⁾, 栢田 大生²⁾, 小島 重幸¹⁾¹⁾ 国保松戸市立病院神経内科, ²⁾ 千葉大学大学院神経内科学

【はじめに】急性散在性脳脊髄炎(ADEM)は特発性、感染後、ワクチン接種後に急性に発症する脳、脊髄の中枢神経系に散在性の脱髄・炎症をきたす疾患で時に神経根や末梢神経も障害される。今回我々は無菌性髄膜炎後に発症したADEMに対しステロイドパルス療法(mPSL)と大量免疫グロブリン療法(IVIg)を併用し奏功した一例を経験したので報告する。

【症例】生来健康な38歳女性。某年1月上旬より前額部を中心とした頭痛と発熱が出現し、近医受診。インフルエンザ感染が疑われ検査を施行したが陰性であり感冒に伴う頭痛として1週間経過を診ていたが頭痛や発熱の悪化があり、当科を紹介され受診。入院時の体温は37.9度、頭痛を認め項部硬直(+)、高次機能を含めた他の神経学的異常所見なし。一般血算・生化学検査は正常。脳脊髄液(CSF)検査は細胞数221/mm³(単核99%)、蛋白120mg/dl、糖47 mg/dl(血糖89 mg/dl)であった。膠原病関連の血清自己抗体(抗核・抗DNA・SS-A/B・RNP・SM抗体)はいずれも陰性であった。CSF中HSV/EBV/CMV/HHV-6/エンテロ/アデノウイルスPCRはいずれも陰性、結核菌PCRやクリプトコッカス抗原、トキソプラズマIgGもいずれも陰性であった。入院時の頭部MRIに特記所見なく、無菌性(ウイルス性)髄膜炎と診断しアシクロビルやグリセオールによる治療を開始したが、入院後も頭痛・発熱の増悪があり傾眠が加わるようになった。入院8日後には異常眼球運動(追視中に出現する左右方向のfibrillation様の揺れ)が見られ、指鼻試験では両側に運動分解やterminal oscillationを認め、小脳・脳幹病変が疑われた。また明らかな感覚障害は認められなかったが、両下肢の腱反射消失を認め、神経根もしくは末梢神経の障害と考えられた。CSF所見では細胞数・蛋白いずれも悪化はなかったが、頭部MRIではT2WI/FLAIRで橋底部の高信号と両基底核にモザイク状の高信号を認めた。Bickerstaff脳幹脳炎あるいは橋中心髄鞘崩壊症を疑ったが、神経症状と血清GQ1b陰性等から無菌性髄膜炎後ADEMと診断し、mPSL2クールそしてIVIg2クールを行い後療法としてPSL60mg/日の内服治療を行ったところ臨床症状、画像所見いずれも改善した。

【考察】ADEMの予後因子のうち高齢者、女性、CSF蛋白上昇、脊髄・末梢神経病変の合併は予後不良との相関があると報告されている(Marchioni et al. 2005)。またステロイド治療に反応しないADEM患者ではIVIgが有効であるとの報告もある(Marchioni et al. 2005, Ravaglia et al. 2007)。本例ではmPSLのパルス療法を2クール施行したが効果が十分でないため、さらにIVIg2クールを追加し、良好な結果が得られた。ADEM患者の中でmPSL十分な効果が得られない場合はIVIgを交えた積極的な治療を行う必要性があると考えた。

【結論】無菌性髄膜炎後に神経根・末梢神経病変を伴うADEMを発症し、mPSLにIVIgを加えた免疫療法を行い良好な経過が得られた1例を報告した。

1C13 Mycoplasma Pneumoniae 感染後に重篤な経過をたどった抗Gal-C抗体陽性急性散在性脳脊髄炎の一例

深井 雄太, 久徳 弓子, 白河 俊一, 永井 太士, 力丸 満恵, 逸見 祥司, 大澤 裕, 黒川 勝己, 村上 龍文, 砂田 芳秀

川崎医科大学 神経内科

【症例】14歳女性。主訴は視力低下。X年9月6日に38~39℃の発熱があり、近医を受診した。10日頃から咳嗽があり、マイコプラズマIgM簡易EIAキットで陽性であったことから、マイコプラズマ感染症が疑われた。アジスロマイシンを処方され、13日に解熱した。15日起床時より両眼の視力低下、歩行時のふらつきが出現した。18日に視力低下のため階段が降りられなくなり、近医を受診した。頭部MRIで異常信号を指摘され、精査・治療目的で当科に紹介入院した。入院時発熱はなく、咳嗽もなかった。神経学的所見では、意識障害(JCS I-2)、両側視力低下(右: 指数弁、左: 手動弁)、排尿障害を認めた。髄膜刺激徴候はなかった。採血検査ではWBC 8970個/μl、CRP 0.03 mg/dl、血清抗マイコプラズマ抗体(PA法)160倍、後日提出した抗ガラクトセレブロシド(Gal-C)抗体が陽性であった。髄液検査では細胞数48.3個/μl(単核球99.3%)、蛋白66 mg/dl、IgG index 0.9、IL-6 26.0 pg/ml、MBP 989 pg/ml、オリゴクローナルバンド陽性、マイコプラズマDNA PCR陰性であった。胸部X線で異常はなかった。眼窩部MRI STIRで両側視神経に高信号が見られ、頭部MRIではDWI、FLAIRで延髄、橋、中脳、大脳皮質下白質、脳梁膨大部に高信号域を認めた。マイコプラズマ感染後急性散在性脳脊髄炎と診断し、入院よりステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1000mg/day 3日間)を行った。しかし、意識障害、四肢麻痺が急速に進行したため、21日から血液浄化療法を開始した。9月24日にはJCS III-300まで悪化し脳幹反射消失したため、気管内挿管・人工呼吸管理を開始した。ステロイドパルス療法計5クール、血液浄化療法3回、IVIg療法計2クールを行ったが明らかな治療効果は得られず、遷延性意識障害、脳幹反射消失、弛緩性四肢麻痺となった。入院約2ヶ月後、遷延性意識障害に対してTRH療法を行ったが、重度の後遺症を残し、他院に転院した。【考察】マイコプラズマ感染後に脳炎や急性散在性脳脊髄炎(ADEM)などの中枢神経障害やギラン・バレー症候群(GBS)などの末梢神経障害の報告がある。ミエリンの主要な糖脂質であるGalactocerebroside(Gal-C)に対する抗体が、マイコプラズマ感染後のADEMやGBSで高率に見られ、神経障害への関与が指摘されている。治療としてステロイドパルス療法、IVIg療法などが試みられているが、重篤な後遺症を残している例があり、本例でも治療に難渋した。【結論】治療抵抗性で重篤な経過をたどったマイコプラズマ感染後抗Gal-C抗体陽性急性散在性脳脊髄炎の一例を経験した。

1C14 神経感染症と脱髄疾患

吉田 眞理¹⁾, 辰己 新水¹⁾, 三室 マヤ¹⁾, 岩崎 靖¹⁾, 落合 淳²⁾, 氏平 伸子³⁾, 榊原 聡子⁴⁾

¹⁾ 愛知医科大学 加齢医学研究所, ²⁾ 名古屋掖済会病院 神経内科, ³⁾ 名古屋掖済会病院 病理診断科,

⁴⁾ 国立病院機構東名古屋病院 神経内科

【はじめに】脱髄疾患は、多発性硬化症 (MS)、視神経脊髄炎 (NMO)、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) などに分類され、MS と NMO の臨床病理像に比して、良性単相性経過をとることが多い ADEM の臨床病理像に関する情報は限られている。【対象と方法】愛知医科大学加齢医学研究所の4864剖検例中、病理学的に脱髄疾患と診断された25例中、ADEM と診断された2例、ADEM との関連が疑われ MS と診断した1例、ノカルジア脳膿瘍にともない脱髄性病変の随伴を認めた1例を臨床病理学的に検討した。【結果】症例1: 64歳男性。弛張熱が出現し肺非定型好酸菌 (M. avium) の加療中であったが、第14病日より眼前暗黒間、歩行困難が出現し、視力障害、眼球運動障害、四肢麻痺、意識障害を呈し、頭部 MRI では右中小脳脚、両側大脳脚、両側内包、視床、左頭頂葉皮質下白質に T2 高信号域を認め全経過38日で死亡。病理学的には視神経、脳梁、脳室周囲白質、脳幹部、脊髄などに境界明瞭な不規則地図状の大きな脱髄巣が散在し、ADEM と急性 MS との異同が問題となった。症例2: 56歳男性。頭痛、非回転性眩暈、嘔気、歩行時ふらつきで発症し、頭部 CT でリング状造影効果を伴う小脳虫部の低吸収域を認め脳膿瘍を疑い脳外科で排膿目的でドレーン留置。排膿の細菌検査よりノカルジア脳膿瘍と診断。全経過約2ヶ月で多臓器不全で死亡。病理所見では小脳にノカルジア脳膿瘍を認めると共に、膿瘍病変とは別に脳幹部被蓋や底部に多発性の脱髄性病変を認めた。感染症に関連する脱髄性病変像と考えられた。症例3: 63歳男性。発熱後四肢麻痺、意識障害を呈し、MRI FLAIR 画像で大脳白質、基底核、視床、脳幹部に散在する高信号域を認めた。ステロイド治療に反応し軽快するも、全経過5ヶ月で突然死。病理学的には小静脈周囲性の小脱髄巣と炎症細胞浸潤、境界不明瞭、不規則な小脱髄巣の多発散在を大脳白質、基底核、視床、脳幹部、小脳、脊髄に認め、脳幹部・脊髄に病変が強く、髄膜の軽度の炎症細胞浸潤を認め、ADEM と診断した。症例4: 60歳女性。発熱、咽頭痛で入院後、意識障害、四肢麻痺を呈し、頭部 MRI T2強調画像で脳幹部に多発性の高信号を認めた。ステロイドパルス治療により意識障害などに改善を認めるも全経過約3週間で死亡。病理学的には大脳、脳幹部、脊髄に小静脈周囲性の小脱髄巣と炎症細胞浸潤を認め ADEM と診断した。症例1、3、4では髄液検査、血清、病理で細菌や真菌、ウイルスなどの病原体は陰性であった。【考察と結論】症例3と4は小静脈周囲性の脱髄巣が主体で ADEM に矛盾しない病理像と考えられたが、症例1では感染を契機としながら、境界明瞭不規則地図状の脱髄巣が形成され急性 MS の範疇と診断した。ノカルジア脳膿瘍の症例は、感染症に関連して脱髄性病変が出現する可能性を示唆する点で重要である。

1C15 亜急性に劇症の経過をたどった急性散在性脳脊髄炎の剖検例

市野瀬 慶子¹⁾, 大久保 卓哉¹⁾, 裴 有安²⁾, 新井 文子³⁾, 横田 隆徳¹⁾, 水澤 英洋¹⁾

¹⁾ 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 (神経内科), ²⁾ 東京医科歯科大学医学部附属病院病理部,

³⁾ 東京医科歯科大学医学部附属病院血液内科

【はじめに】急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM) は、若年に好発する、ワクチン接種やウイルス感染罹患後に発症する中枢神経系の多巣性炎症性脱髄性病変である。数日の経過で極期に達し単相性の経過を呈することが多く、病巣は白質病変が中心で、自己免疫機序が病態といわれている。今回我々は健康成人に発症し、亜急性に劇症の経過をたどった ADEM の剖検例を経験したので報告する。【症例】患者は58歳男性。既往はなし。感冒症状のち、歩行時ふらつきが出現し、4週間の経過で、腰背部痛、右上肢の異常感覚や脱力、便秘と切迫性尿失禁、両下肢異常感覚、口角下垂等多多彩な症状が出現・進行し当院精査入院。身体所見上、多発脳神経障害および四肢体幹の筋力低下と感覚障害を認めた。血液検査上 EBV-VCA-IgG 抗体価5120倍以上、EBV-EA-IgG 抗体価320倍以上と高値を認め、髄液検査では、蛋白・細胞数上昇に加え EBV-VCA-IgG 抗体価および EBV-EA-IgG 抗体価、EBV-VCA-IgG index の高値を認めた。胸腹部 CT では両側肺野に多発する浸潤影、脾臓の瀰漫性腫大を認めた。脳 MRI で橋腫大、橋および大脳白質に T2WI 高信号かつ造影効果を伴う病変の散在を認め、脊髄 MRI では頸胸髄内に T2WI 高信号かつ造影効果のある散在性病変を認めた。各種原因検索を行うも、Epstein-Barr virus (EBV) の抗体価の高値による既感染あるいは再活性化が同定されたのみであった。入院後も徐々に四肢の運動感覚障害、多発脳神経障害が進行し、第6病日に、傾眠となり肺炎像も悪化した。第7病日よりステロイドパルス (mPSL 1g×3days) およびアシクロビル1500mg/day 点滴静注を開始。第8病日に傾眠傾向は改善し、第12病日には右上肢深部感覚障害は改善、右上肢の筋力も僅かながら改善をみせた。しかしながら、第15病日に、下部消化管内視鏡の前処置の直後に激しい頭痛を訴えた後、深昏睡となった。頭部 CT で橋出血を認め、第18病日永眠された。病理解剖の結果、脳と脾臓の腫大が著明であり、また大脳白質、脊髄、肺、脾臓、肝臓など多臓器に T 細胞優位のリンパ球浸潤を認めた。また、T リンパ球中にはごく少数の EBV 陽性細胞が存在していた。炎症による組織の脆弱化から惹起された橋出血が直接死因となった点、炎症が多臓器にわたっていた点は明らかとなったものの亜急性散在性脳脊髄炎の原因を同定することは困難であった。【考察】本症例では微熱の症状が先行し、多彩な神経症状が6週間の経過で亜急性に進行した。抗 VCA 抗体、抗 EA 抗体価高値を示していたものの、EBV 感染が原因となったのか、続発的に再活性化したものであるかは同定困難であった。症状が6週間にわたり進行した点、炎症が多臓器にわたっていた点については ADEM としては非典型的である。

一般演題

10月11日(金) C会場(2F オーチャードルーム)

細菌2

座長: 佐々木 秀直(北海道大学 医学部研究科 神経内科学分野)

1C16 硬膜下膿瘍の自験例4例の臨床的特徴

植田 晃広, 島 さゆり, 村手 健一郎, 福井 隆男, 廣田 政古, 引地 智加, 石川 等真,
河村 直樹, 宮下 忠行, 木澤 真努香, 竹内 誉子, 松本 慎二郎, 伊藤 信二, 浅倉 邦彦,
武藤 多津郎

藤田保健衛生大学 医学部 脳神経内科学

【はじめに】硬膜下は潜在的間隙空間であり、そこに生ずる硬膜下膿瘍は急激な症状の進行を来す緊急疾患でもある。これまでの当神経内科で治療を担当した症例のうち4例について症候・検査所見・治療経過を検討し、その実態を明らかにすると共に文献的考察を加え報告する。

【症例】

症例1: 47歳、男性。自発性低下、仕事上のミスの増加から、うつ病と診断され精神科通院治療を4ヶ月継続したが改善なく当院を受診した。両側前頭頭頂葉脳表と大脳縦裂に硬膜下膿瘍を、篩骨洞に副鼻腔炎を認め、副鼻腔炎から波及した硬膜外膿瘍と診断した。各種は培養陰性であった。薬疹と培養陰性のため多剤使用を余儀なくされたが、2ヶ月間のMEPM、CTRX、CTX、VCM、MNZ、F-FLCZなどによる抗生剤治療のみで徐々に改善し、後遺症なく退院した。その後1年半の経過で硬膜下膿瘍は自然に縮小した。

症例2: 34歳、男性。4日前からの発熱、頭痛で当院を受診した。右前頭頭頂葉脳表に硬膜外膿瘍を認め脳浮腫と軽度気脳症も認めた。両側前頭洞・篩骨洞・右上顎洞の副鼻腔炎も認め、副鼻腔炎から波及した硬膜外膿瘍の診断で入院した。MEPM、VCM、CLDM、VRCZなどによる抗生剤治療を施行するも、意識レベルの低下あり、緊急副鼻腔開放排膿術施行し、意識レベル改善・炎症反応も低下した。副鼻腔膿瘍から *S. anginosus* を検出し、抗生剤感受性は良好であったが、その後も硬膜下膿瘍は増大し midline shift も認めたため、開頭膿瘍ドレナージ術を施行し改善傾向となった。後遺症なく退院した。

症例3: 54歳、男性。9日前から発熱、右耳痛あり、入院当日に意識障害が出現し搬送された。大脳間裂に硬膜下膿瘍を認め、さらに右小脳半球膿瘍、化膿性髄膜炎、右真珠腫性中耳炎、右S状静脈洞血栓症も認めた。右真珠腫性中耳炎からの炎症の波及が原因と判断し、MEPM、CTRX、ABPC、VCM などによる抗生剤治療と共に、乳突峰葉削開術、小脳膿瘍穿刺ドレナージ+外減圧術を施行し改善した。真珠腫から *Pseudomonas aeruginosa*、穿刺膿瘍から *Prevotella disiens* を検出した。軽度の小脳失調が残存し、リハビリ目的で転院した。

症例4: 79歳、男性。胆石胆嚢炎の治療経過中に突然意識レベル低下、痙攣が出現した。両側大脳脳表に広範に硬膜下膿瘍を認め、胆石胆嚢炎発症時の血液培養から *E. coli* が検出され、血行性伝播による硬膜外膿瘍と診断した。抗生剤をMEPM、F-FLCZに変更し、膿瘍は縮小傾向となったが、心不全、腎不全、麻痺性イレウスを繰り返し全身状態不良で手術療法選択ができず死亡した。

【考察】文献例と同様に急性経過を示した症例2-4では、手術療法を選択できたものは救命し得たが、選択できなかった症例4は予後不良であった。硬膜下膿瘍は稀な疾患であるが、早期診断と内科治療・外科手術の集学的治療で予後が改善できる可能性が大きい。症例1は慢性経過の硬膜外膿瘍で、内科的治療のみで治療出来た稀な症例と考えられた。慢性の精神症状を主体とする症例が存在するなど、本疾患では多様な症候を呈し得る点に留意すべきであると考えられた。

1C17 早期診断と治療経過観察に MRI 拡散強調画像が有用であった脊髄硬膜外膿瘍の1例

伊藤 愛, 伊井 裕一郎, 富本 秀和

三重大学 神経内科

【はじめに】脊髄硬膜外膿瘍は比較的稀な疾患であるが、しばしば重篤な神経障害を呈することがあり、早期診断治療が重要である。今回われわれは、頸椎化膿性脊椎炎からの炎症波及による脊髄硬膜外膿瘍の1例を経験し、その早期診断と治療経過観察にMRI拡散強調画像(DWI)が有用であったので報告する。【症例】74歳男性。紅皮症、日光過敏性皮膚炎で皮膚科に通院し、副腎皮質ホルモン剤を外用していた。2012年10月X日、後頭部痛を自覚した。翌朝には、38度台の発熱、後頭部痛と排尿困難がみられ、同日の夜より四肢・体幹のしびれを感じるようになった。X+3日には、嚥下時や咳嗽時の咽頭痛、両下肢の脱力感と歩行時のふらつきが出現し、尿閉となった。翌日、近医内科で導尿されたが、その後も全く自尿がなく、X+5日に同院を再診した。血液検査で白血球とCRPの上昇、髄液検査で細胞数と蛋白の増加を認め、細菌性髄膜炎の疑いでX+6日に当科へ紹介入院となった。入院時の体温は36.5度で顔面紅斑を認めた。神経学的所見では、意識清明で頭部回旋および前屈時に強い疼痛のため可動域制限があり、特に前屈時に強かった。両手握力の低下、四肢痙攣性、四肢、体幹の感覚障害、体幹失調、失調性歩行および尿閉を認めた。血液検査では、WBC8,780/μl(好中球73.4%), CRP19.52 mg/dl, 赤沈43 mm/hであった。髄液検査では、細胞数302/mm³(好中球170, リンパ球46, その他86), 蛋白502 mg/dl, 糖45 mg/dl(同時血糖114 mg/dl)であった。入院当日に撮影した脳MRIは異常なく、頸髄MRIではC6, 7椎体はT2WIとDWIで高信号を呈し造影T1WIで造影効果を認めた。また、C6, 7椎体レベルの前方硬膜外腔および後咽頭部にもDWIで高信号病変を認めた。以上より化膿性脊椎炎からの炎症波及による脊髄硬膜外膿瘍および咽後膿瘍と診断した。細菌性髄膜炎の合併も考慮し、MEPM2g×3/日とデキサメタゾン6.6 g×3/日を開始し、ネックカラーを装着して局所安静とした。血液培養からMSSAが検出された。第2病日には後頭部痛は軽減し、頸部可動域制限、四肢痙攣および四肢体幹の感覚障害は改善傾向がみられ、保存的治療を継続した。画像上は椎体と椎間板の変性が進行したが、神経症状の悪化はみられなかった。第26病日のDWIでは、椎体のわずかな信号変化は残存するも硬膜外腔の高信号は消失しており、第34病日には椎体の信号変化も消失した。第40病日に抗菌薬投与を終了した。その後も発熱や神経症状の悪化はみられず、第70病日のDWIで膿瘍の再燃は認めなかった。軽度の失調性歩行、痙攣性、排尿障害が残存し、第77病日にリハビリ病院へ転院した。【考察】近年、膿瘍病変の診断と治療効果判定におけるDWIの有用性が認識されつつあるが、脊髄硬膜外膿瘍でのDWIに関する報告は少ない。本例は、頸椎化膿性脊椎炎からの炎症波及による脊髄硬膜外膿瘍と診断したが、その早期診断および治療効果判定にDWIが有用であった。【結論】脊椎感染性疾患が疑われる症例では、DWIを含めた脊髄MRIが早期診断および治療効果判定に有用である。

1C18 内科的治療にて完治し得た20個を超える多発脳膿瘍、肺膿瘍の1例

大野 英樹¹⁾, 山崎 貴博¹⁾, 三宅 結依²⁾

¹⁾ 葛西昌医会病院 神経内科, ²⁾ 葛西昌医会病院 リハビリテーション科

【症例】63歳男性。【主訴】発熱、意識障害。【既往歴】20年前からの糖尿病、内服治療中。【現病歴】3日前から発熱、咳嗽を自覚、その後歩行できず、尿便失禁あり、言動がおかしいなど意識障害を認めたため、救急搬送され入院。翌日神経内科診察。【身体所見】血圧164/85 脈拍114BPM 体温38.0℃ O2sat 95% (room air) 来院時意識レベルE4V4M6/G.C.S. 翌日診察時E1V1M3/G.C.S. 著明な項部硬直あり、除皮質肢位。口腔内歯を複数認める。【検査所見】血液: WBC 13600/ μ l (好中球91%), CRP 13.74 髄液: 細胞数228/ mm^3 (多核球79%), 蛋白155mg/dl, 糖66mg/dl (同時血糖164mg/dl) 胸水: 粘度の強い膿性胸水、細胞数16533/ mm^3 (ほぼ好中球), 蛋白5600mg/dl, CEA 221.4ng/ml, ADA 252.0U/L, LDH 21010U/L 培養検査: 血液、髄液陰性 穿刺胸水で嫌気性陰性桿菌 *fusobacterium* sp. 検出。頭部MRI: テント上下に、ring enhancement を伴う病変を多数認める。脳室拡大無し。全身CT: 右肺背側に膿瘍形成、腫瘍性病変やリンパ節腫大は認めず。心エコー: 弁膜症、壁運動異常認めず、心内膜炎を疑う異常所見無し。TCD bubble study (右MCA): valsalva 負荷無しでのMESは認めず、負荷にて数個のMESが認められる。【入院後経過】入院翌日に昏睡、除皮質肢位を呈しており、予後不良を想定した。髄液、MRI画像所見より多発脳膿瘍と診断し、ABPC2g/4hr, CTRX2g/12hr, VCM0.5g/6hrの投与を開始した。胸水培養より *fusobacterium* sp. を検出したため、ABPC、VCMを中止、薬剤感受性を考慮しCTRXに加え、CLDM600mg/8hrを追加し投与継続。治療反応性が得られ、徐々に意識障害は改善、第20病日からST開始。第30病日から簡単な会話が成立したが、MMSEは0点。第40病日に経口摂取を再開、徐々にADLも拡大し、第60病日から歩行可能、MMSEは28点と大幅に回復した。第145病日に独歩退院、抗生物質は経口投与に切り替え継続。記憶力低下と錯覚中心の高次脳機能障害が遷延したが、それらも徐々に改善し、RCPM, WAIS-3も年齢平均相応に回復した。第230病日に造影効果のある病変は全て消失し、治療を終了した。以降再発はみられない。【考察】口腔内常在菌である嫌気性陰性桿菌 *fusobacterium* sp. を肺膿瘍から検出したことにより、治療反応性のある薬剤投与を効率よく行うことができ、良好な転帰が得られた。PFOに歯周病や歯を伴った脳膿瘍の連続症例の報告もあり、本例も右左シャント血流の存在が確認され、口腔内感染を原因とした多発脳膿瘍、肺膿瘍と考えられた。治療は比較的長期に至ったが、病変の縮小に相関して高次脳機能障害が明らかに改善しており、活動性病変消失までの抗生物質投与が有用であったと考えられた。

1C19 基礎疾患などにより外科的に治療できず内科的治療で軽快した脳膿瘍の2例

吉橋 廣一^{1,3)}, 山川 一夫¹⁾, 津田 浩昌^{2,3)}, 原 誠^{1,3)}, 亀井 聡³⁾

¹⁾ 圭春会 小張総合病院 神経内科, ²⁾ 東京都保健医療公社 豊島病院 神経内科,

³⁾ 日本大学 医学部 内科学系 神経内科学分野

【はじめに】硬膜下や脳室内に穿破した脳膿瘍は外科的治療が考慮されるが、外科的治療不能例では予後不良である。今回、基礎疾患などのため外科的治療できず内科的治療により軽快・治癒できた2例を報告する。【対象と方法】超高齢の両側側脳室穿破した脳膿瘍例および肝硬変・重症糖尿病で硬膜下穿破した脳膿瘍例の治療と臨床経過を後ろ向きに検討した。【結果】症例1: 86歳女性。主訴: 頭痛、意識障害。病歴: 既往は胆嚢摘出胆道形成術。アルツハイマー型認知症で施設入所中。2ヶ月前より全身倦怠感、前日から発熱嘔気、歩行不能を認め、内科救急受診し軽度意識障害で入院。単純CTで右頭頂部左前頭部深部白質にリング状病変を認め、翌日MRIでDWI上脳内病変内部は高信号で、左側脳室内に鏡面形成を伴う高信号病変を認め、右頭頂部左前頭部深部白質の脳膿瘍と脳室内穿破と診断。腰椎穿刺で多形核球優位の細胞数増多 (3413/ μ l)、糖低下 (髄液糖39; 血糖169) を認め、細菌抗原と塗抹培養は陰性であった。経験的に脳室内穿破による細菌性髄膜炎と診断して、ABPC 12g/日、VCM 1500mg/日、CTRX 8g/日で治療し神経内科へ転科。傾眠傾向と左片麻痺、髄膜刺激徴候を認めた。両側側脳室穿破となり意識障害悪化。脳外科的治療を検討したが超高齢者で適応がないとされ抗菌薬治療を継続。発熱、意識障害は徐々に軽快し、経口摂取可能となり左片麻痺も改善。膿瘍は縮小し、3ヶ月後にはDWI上の高信号病変も消失。髄液細胞数も正常化し後遺症なく退院。症例2: 52歳女性。主訴: 頭痛、痙攣。病歴: 多量飲酒歴あり今は禁酒。既往は十二指腸潰瘍穿孔、肝膿瘍。うつ病で他院精神科受診。肝硬変、糖尿病で外来加療中も血糖管理は不良。3日前から頭痛あり数分続く痙攣発作を認め、痙攣・意識障害にて救急受診し右共同偏視を認め内科に入院。頭部MRIでDWI上左後頭葉皮質下と頭頂部傍矢状洞に高信号病変を認め、神経内科依頼。軽度意識障害と髄膜刺激徴候、軽度右片麻痺を認め、後頭部脳膿瘍と硬膜下穿破、症候性てんかんと診断。血小板減少のため腰椎穿刺はできなかった。肝不全のため内科主治医にコンサルトしVCM 1500mg/日、ABPC 12g/日、MEPM 3g/日およびレベチラセタムで治療を開始。脳外科で外科的治療を検討したが重症糖尿病、肝不全、血小板減少のため適応がないとされた。家族は積極的治療を希望されず、肝不全など継続しVCM、ABPCを中止しMEPM 3g/日のみで加療を継続。硬膜下膿瘍を形成し意識障害も一時悪化した。1ヶ月後には意識清明になり、3ヶ月後に後遺症なく軽快し後頭葉の膿瘍は消失、硬膜下膿瘍は縮小し後遺症なく軽快した。【考察】両例は手術不能で内科治療の継続を余儀なくされ、抗菌薬治療にて軽快した。両例は細菌性髄膜炎に準拠した治療で予後が改善したと考えた。併発症も考慮された外科的適応を含めた脳膿瘍についての診療ガイドラインが必要と考えた。【結論】脳膿瘍で手術不能例でも内科的抗菌薬で軽快・治癒が可能な症例もある事を呈示した。

1C20 脳神経外科領域における敗血症治療の現状

中山 晴雄^{1,2)}, 岩間 淳哉¹⁾, 藤田 聡¹⁾, 石井 匡¹⁾, 平元 侑¹⁾, 平井 希¹⁾, 佐藤 健一郎¹⁾, 原科 純一¹⁾, 齋藤 紀彦¹⁾, 林 盛人¹⁾, 伊豆蔵 英明¹⁾, 木村 仁¹⁾, 櫻井 貴敏¹⁾, 青木 和哉¹⁾, 岩淵 聡¹⁾

¹⁾ 東邦大学 医療センター 大橋病院, ²⁾ 東邦大学医療センター大橋病院ICT

はじめに高度医療の普及にも関わらず、重症敗血症による死亡率は約60%にも上るとされている。これに対し、敗血症の治療成績向上に向けて2004年に Surviving Sepsis Campaign guidelines (SSCG) が発表され、本年度中には改訂版である SSCG2012が発表される予定である。一方、本邦における敗血症に関する診療ガイドラインについては、2012年3月、日本集中治療医学会学術集会において、日本版敗血症診療ガイドラインの概要が発表され、救急・集中治療領域のみならず各診療領域において、敗血症に対する関心が高まっている。中でも、新薬のために「科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス」に含まれていなかった遺伝子組換え型ヒトトリポンボモジュリン製剤 (recombinant human soluble TM: rTM) が2B と推奨されていることから、今後の敗血症治療において rTM は重要な役割を果たしていくと期待される。しかしながら、rTM は Phase III と科学的根拠となる情報に乏しく、実臨床における敗血症に対する有効性については更なる検討と解析が必要なのが現状である。一方、脳神経外科領域は、手術侵襲が過大となることに加え、意識障害等の神経障害が高率に合併することから、その周術期管理は強い侵襲を伴うものも多い。しかしながら重篤な合併症とくに、敗血症を併発する症例も多く、より一層の監視が必要とされている。したがって、外科・集中治療領域に限ってみても敗血症に対して最も留意が必要な診療科の一つである。そこで、本検討では、脳神経外科周術期における敗血症治療における rTM の有効性について検証した。対象と方法 DPC 分析ツールである「DPC EVE」を用いて、東邦大学医療センター大橋病院脳神経外科における平成23年4月から平成24年3月までの1年間に DPC 該当入院患者全445例のうち、リコモジュリンもしくはエフオーワイの登録がなされていた症例9例を抽出し、診療録を用いて治療の詳細を把握することが可能であった7例を対象とした。この7例を、rTM を使用した3例 (rTM 群) と rTM を使用しなかった4例 (非 rTM 群) の2群に分け、治療開始時の DIC score、DIC 離脱に要した日数、90日後の死亡率などの臨床効果と、増減比 (包括報酬額 / 出来高換算報酬額) を用いた経済効果について後方視的に検討を行った。結果2群間において、治療開始時の DIC score については有意な差は認められなかったが、DIC 離脱に要した日数は、rTM 群の方において少ない傾向が認められた。また、90日後の死亡率に関しては、rTM 群全例が0% (死亡0例 / 生存3例) なのに対し、非 rTM 群では、75% (死亡1例 / 生存3例) と有意に高いことが示された。考察非 rTM 群では増減比 (包括報酬額 / 出来高換算報酬額) が低く、その内訳として注射比率が高い傾向が認められた。したがって、DPC データを用いた本検討からは、脳神経外科領域における敗血症治療においては、rTM が臨床効果のみならず経済効果の面においても有効であることが示唆された。

一般演題

10月11日(金) C会場(2F オーチャードルーム)

細菌性髄膜炎1

座長:市山 高志(鼓ヶ浦こども医療福祉センター 小児科)

1C21 当院における10年間の細菌性髄膜炎のまとめ

樋口 司¹⁾, 南 希成¹⁾, 笠井 正志¹⁾, 庄司 康寛¹⁾, 長野県小児臨床 研究グループ²⁾¹⁾長野県立こども病院 総合小児科, ²⁾長野県小児臨床研究グループ

【はじめに】細菌性髄膜炎は抗菌薬や支持療法の発達した現在でも、死亡あるいは重大な神経学的後遺症を残す可能性の高い重症感染症である。本邦でもヒブワクチン、肺炎球菌ワクチンが導入され、その減少が報告されつつある。当院の位置する長野県は県境を山に囲まれているため、周囲の県とは独立した医療圏としての疫学的データが得られる。当院は其中で小児専門の高次医療機関として機能している。昨年長野県小児臨床研究グループではヒブワクチン、肺炎球菌ワクチンが普及する以前の2001年～2010年の10年間に当院を含めた長野県内の小児細菌性髄膜炎について調査を行ったが、その際に得られた当院症例の臨床像を長野県内症例と比較検討した。【対象と方法】2001年1月から2010年12月までの10年間に当院において入院診療を行った細菌性髄膜炎症例を診療録から後方視的に検討した。さらに長野県内全体での同時期のデータと比較検討した。【結果】対象は男児23例、女児19例の計42例、うち15例が何らかの基礎疾患を併存していた。基礎疾患にはVPシャントを留置されていた例や早産児が複数例のほか、LCH+慢性GVHD、重症アトピー、心不全などの症例がそれぞれみられた。発症年齢は生後6か月未満が13例、6-11か月が14例、1歳児が9例であり、この3群で全体の85.7%を占めていた。起病菌はインフルエンザ菌17例、肺炎球菌8例であり、両者で全体の59.5%を占めていた。初発症状(複数回答)は発熱36例、嘔吐12例、意識障害11例、けいれん10例などであった。末梢血白血球数は4,100-28,530/ μ L(中央値12,845/ μ L)、CRPは0.03-28.5 mg/dL(中央値12.1mg/dL)、髄液細胞数は0-17133/ μ L(中央値706/ μ L)であった。転帰としては後遺症なしが14例、軽度19例、重度5例、死亡2例であった。【考察】当院で2001～2010年の期間に経験した細菌性髄膜炎のうち、何らかの基礎疾患を有する症例が3分の1を占め、高次医療機関としての当院の特殊性が認められた。発症年齢は1歳以下が大多数であったが、長野県内の発症年齢分布は全国の既報と大差ないため、この年齢層では当院への搬送の対象となる重症児が多いと考えられた。当院症例の起病菌のうちインフルエンザ菌と肺炎球菌の占める割合は従来の報告とはほぼ同等であった。当院症例では後遺症症例が3分の2にのぼり、長野県内症例では21%と全国の既報と同等であったことから、当院には重症例が多いことに関連していると考えられた。【結論】高次医療機関である当院においても細菌性髄膜炎の予後は厳しいものがある。特に基礎疾患のある児では早期診断とともに集中治療を含めた治療は必須である。長野県内では重症例は当院へ搬送・治療される体制が整ってきており、高次医療機関としての役割を果たしていると考えられた。今後ヒブワクチン・肺炎球菌ワクチン普及後の細菌性髄膜炎症例の対照とすることで、細菌性髄膜炎の動向を把握するとともに両ワクチンの重要性を検討する一助となるとと思われる。

1C22 診断が遅延した細菌性髄膜炎の1例

蓑手 美彩子¹⁾, 藤井 大樹¹⁾, 森 仁¹⁾, 進藤 克郎¹⁾, 山崎 尚也²⁾¹⁾倉敷中央病院 神経内科, ²⁾倉敷中央病院 血液内科

【はじめに】細菌性髄膜炎は、初期の感染巣から中枢神経へ感染が急性に波及して発症する急性疾患である。通常は発熱から数日あるいは数時間で細菌性髄膜炎に至ること、臨床徴候から、診断が遅延することは少ない。原因菌が肺炎球菌の場合、尿中迅速抗原検査が陽性となることが多く、原因推定に困ることも少ない。来院時尿中肺炎球菌抗原検査が陰性で、発熱から約1週間経過した時点で細菌性髄膜炎の診断に至った症例を経験したため、報告する。【症例】症例は48歳男性。アルコール性肝硬変、慢性副鼻腔炎が既往にある。入院6日前から発熱・咳嗽を呈し、入院2日前から膿性鼻汁・後鼻漏・前額部痛が出現し、入院当日(day0)には呼吸困難、意識レベルの低下を認めたため、当院救急外来を受診した。来院時、意識レベルはJCS1、発熱、酸素化不良があり、胸部CTで浸潤影を認めたため急性肺炎と診断された。この時点で髄膜刺激徴候はなく、尿中肺炎球菌抗原検査は陰性であった。救急外来で精査中に意識、呼吸状態の悪化があり、気管内挿管、人工呼吸器管理となり入院した。血圧低下を認め、肺炎、副鼻腔炎を背景とした敗血症と考え、CTRX2g/day、ABPC/SBT12g/dayで加療されたが、発熱・意識状態・血圧低下は改善しなかった。高アンモニア血症も認めたため、肝性脳症の加療も行われたが意識レベルの改善はなかった。血液培養、喀痰培養からCTRXやABPC/SBTに感受性のある肺炎球菌が検出されたが、臨床所見の改善はなかった。体重123kgと肥満体型で髄液検査困難であったが、熱原精査目的でday2に髄液検査が施行された。この時点では項部硬直を認めた。初圧15cmH₂O、細胞数629/ μ L(単核球22%, 多核球78%)、蛋白151mg/dl、糖47mg/dl(同時血糖131mg/dl)を認め、細菌性髄膜炎と診断し、精査加療目的に当科へ転科となった。MEPM 6g/dayを中心として治療を開始したところ、翌日の髄液検査では細胞数166/ μ L、蛋白130mg/dlと髄液所見が改善し、血圧低下も改善した。髄液培養では菌の検出は得られなかったが、髄液の肺炎球菌抗原検査(Binax NOW Streptococcus pneumoniae)は陽性であり、PCR検査も陽性であり、肺炎球菌による髄膜炎と後日診断が確定した。MEPMによる加療を継続し、day8には37℃台まで解熱し、day13に人工呼吸器を離脱した。【考察】細菌性髄膜炎は急性の経過で発症するとされているが、本症例では「発熱から約1週間経過後に」「感受性のある抗生剤を使用中」にもかかわらず細菌性髄膜炎を発症した。本症例でpitfallとなる箇所を、文献的考察も踏まえて報告する。また、肺炎球菌抗原検査は、抗生剤加療後数日経過した髄液検体であっても有用であった。

1C23 当院における過去40年間の小児化膿性髄膜炎の検討

小平 隆太郎¹⁾, 桃木 恵美子¹⁾, 神山 八弓¹⁾, 河村 由生¹⁾, 石井 和嘉子¹⁾, 遠藤 あゆみ¹⁾, 富尾 則子¹⁾, 荒川 千賀子¹⁾, 洲上 達夫¹⁾, 藤田 之彦²⁾

¹⁾ 日本大学 医学部 小児科学系 小児科学分野, ²⁾ 日本大学 医学部 医学教育企画・推進室

【目的】化膿性髄膜炎は治療時期を逸するといまだに重篤な後遺症を残すため、近年、ワクチンによる予防の重要性が定着しつつある。今回、当院における過去40年間の小児化膿性髄膜炎の動向を検討し、今後への改善すべき点を考察したので報告する。【方法】対象は昭和49年(1974)から平成25年(2013)の40年間に、NICUを除く日本大学板橋病院小児科で入院・加療された化膿性髄膜炎の140例に対し、診療録をもとに後方視的に検討した。シャントを伴う先天性心疾患、既存の脳室内シャントへの二次感染、免疫不全、悪性疾患の化学療法中に合併したものは除外した。【結果】40年間に140の化膿性髄膜炎患者を経験し、男女比は1.9:1(男91・女49)であった。観察期間を10年毎に1期から4期に分割すると、各々の発症数は58, 20, 43, 19であった。また、死亡は全体で13(男9・女4)、致死率は9.3%であった。4期毎に発生をみると8, 2, 1, 2であった。全体の年齢分布は、平均2.0歳(日齢12~12歳10ヶ月、中央値1歳1ヶ月)、3ヶ月未満15(11%)、3ヶ月以上6ヶ月未満19(14%)、6ヶ月以上1歳未満28(20%)、1歳以上3歳未満51(36%)、3歳以上6歳未満19(13%)、6歳以上8(6%)であった。4期毎にみると、1期から3期までは1歳以上3歳未満にピークがあり、4期では3ヶ月以上6ヶ月未満と3歳以上6ヶ月未満に2峰化した。発生季節をみると、全体では冬季(12, 1, 2月)30%と春季(3, 4, 5月)29%とに分布し、4期毎にみると1期春・冬ともに32%、2期冬35%、3期春35%であったが、4期では秋(9, 10, 11月)42%に推移した。起炎菌は、全体ではインフルエンザ菌49%、肺炎球菌19%、B群連鎖球菌(以下、GBS)6%、大腸菌4%、リステリア菌およびブドウ球菌3%、以下、髄膜炎菌・結核菌・緑膿菌・プロテウス・Streptococcus constellatusが1%ずつで、12%では菌が検出不能であった。上位3種の菌の期間別分布をみると、1期から3期ではほぼ同じ傾向だが、4期では相対的に肺炎球菌の割合(16%)が減りインフルエンザ菌(74%)が増加し、また、GBS(11%)が徐々に比率を伸ばしていた。死亡13のうち、起炎菌は肺炎球菌6、インフルエンザ菌2、リステリア・ブドウ球菌・GBSが1ずつで、2例で菌は不明であった。肺炎球菌は敗血症性ショックで短期間に死亡することが多く、長期間生存後に死亡したのはインフルエンザ菌59日(横紋筋融解に伴う腎不全・長期透析)、菌不明での63日(脳室内出血)などがあった。合併症では硬膜下水腫が33と最も多く、11に対して外科治療が行われ大半はクロラムフェニコールの併用を要した。他に水頭症11、脳梗塞7、頭蓋内出血3および脊髄梗塞1がみられ、重症例では同一患者に複数病変が共存した。全期間で脳外科的治療は20に対して行われており、2期以降導入されたデキサメサゾン併用療法によって外科的合併症の頻度は減少していなかった。【結論】ワクチン導入や、初期の敗血症性ショックへの治療は進歩したが、GBSやワクチン株以外の台頭、耐性菌と硬膜下水腫への薬剤移行の問題、毒素による汎血球凝集・腎障害への対策など、改善すべき問題は多いと思われる。

1C24 福島県下過去26年間に小児細菌性髄膜炎223例の経時的発症動向と今後の課題

川崎 幸彦, 鈴木 雄一, 宮崎 恭平, 佐藤 昌論, 橋本 浩一, 細矢 光亮

公立大学法人福島県立医科大学小児科

【はじめに】近年、ABPC耐性インフルエンザ菌(Hi)やペニシリン耐性肺炎球菌などの耐性菌に起因した細菌性髄膜炎(本症)の難治例が報告されている。また、2008年12月以降 Hib ワクチンや2010年2月に PCV-7 が任意導入され、その後の本症発症動向に関心が集められている。私達は、本症の経時的発症動向と予後を明確にするために、その疫学的臨床的検討をおこなった。【対象と方法】福島県内の小児の入院が可能である25施設に本症に関するアンケート調査を行い、1987年から2006年までの20年間に187例の患児(前期群)を、2007年以降2012年までは福島県内本症発症例の全数把握のための前方視的検討を行い36症例の患児(後期群)を集積した。これら前・後期群患児を神経学的後遺症のなかった1群、軽度から重度の後遺症を残した2群、死亡の転機をとった3群に分類し、疫学、起炎菌、臨床症状、検査成績と予後との関連性を比較した。【結果】1) 前期群では、罹患年齢は1群 2.5 ± 3.2 歳、2群 1.4 ± 3.0 歳、3群 1.3 ± 2.4 歳であり2群や3群などの予後不良群程低年齢での発症がみられた。前期群では1群が137例(73%)、2群が41例(22%)、3群患児が9例(5%)で、後期群では1群が31例(91%)、2群が3例(9%)で3群患児は認めなかった。2) 前期群で87%に起炎菌が判明し、インフルエンザ菌が、肺炎球菌、GBS、大腸菌の順であった。後期群では、92%に細菌の検出がみられインフルエンザ菌が14例、肺炎球菌が10例であった。耐性菌の出現頻度の増悪はなく、2010年以降、インフルエンザ菌や肺炎球菌による本症の発症頻度の減少がみられ、2012年度では本症罹患患児は年間2人でインフルエンザ菌や肺炎球菌による本症罹患患者はみられなかった。3) GBSに起因した本症の発症頻度の減少はなく、予後も依然として不良であった。4) 予後不良群において痙攣、意識障害や脳浮腫を有する症例やCRP値や髄液蛋白濃度が高く、DICを合併する症例が多く認められた。【考察】2011年以降、インフルエンザ菌や肺炎球菌に起因した本症の発症頻度は、低下しており、予後不良群や死亡患者数の減少がみられたが、一方でGBSに起因した本症の発症頻度の減少はなく、今後の解決すべき問題点の一つであると思われる。

一般演題

10月12日(土) B会場(3F 海峰)

結核・スピロヘータ

座長：塩見 一剛(宮崎大学 医学部内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野)

2B1 免疫不全状態で発症した結核性髄膜炎と考えられる1例

保坂 孝史¹⁾, 山口 哲人¹⁾, 石井 一弘¹⁾, 福島 敬²⁾, 今村 俊彦³⁾, 八角 高裕⁴⁾, 玉岡 晃¹⁾¹⁾筑波大学医学医療系神経内科学, ²⁾筑波大学医学医療系小児科学, ³⁾京都府立医科大学小児科学, ⁴⁾京都大学小児科学

【はじめに】結核性髄膜炎は肺外結核例の約3.5%と稀ではあるが死亡率は40%に上り非常に重篤な疾患である。確定診断は髄液検査によってなされるが、塗抹検査での陽性率は58%と低く、髄液 PCR 検査陰性例もある。治療開始時期や治療開始時の意識障害の程度が生命予後、機能予後と関連しており、結核性髄膜炎の早期診断、早期治療は重要である。【対象と方法】NK 細胞活性低下から免疫不全状態が疑われ、抗結核薬に対する治療反応性から結核性髄膜炎と考えられた症例の臨床所見、画像所見、治療経過を検討する。【結果】症例は22歳男性。X-1年11月頃より間欠的頭痛を認め、徐々に増強した。X 年1月23日より発熱を契機に29日に近医を受診し、血液検査で炎症反応の高値や髄液検査で単核球優位の細胞数増加を認め、髄膜炎の診断で入院した。入院後、アシクロビルおよび抗菌薬（メロペネム）の投与を行うが症状は改善せず、自己免疫性の髄膜炎を疑い、2月1日より mPSL（メチルプレドニゾロン1g/日×3日間）パルス療法を施行した。症状は一時的に改善したが、2月6日より意識障害を認めた。mPSL パルスを追加療法したが意識障害が進行し、頭部 MRI で拡散強調画像、FLAIR で両側側頭葉、左頭頂後頭葉、左基底核に高信号病変が出現した。髄膜脳炎治療目的に2月8日当院当科に転院した。転院後の頭部 MRI で血管支配に沿った異常信号域、病変の Gd 増強効果から結核や真菌による髄膜脳炎を考えた。抗真菌薬・抗結核薬を開始したところ、意識障害が著明に改善した。β-D グルカン陰性、髄液中 CN 抗原や真菌培養も陰性であることから抗真菌薬を中止したが、症状の再増悪は認められなかった。抗酸菌 PCR（WR-QNRT-PCR 法）と抗酸菌培養ではともに検出できず、髄液 ADA も正常であったが、単核球優位の細胞数増加、髄液 Cl の低値などを認め、抗結核薬に対する治療反応性より結核性髄膜炎と診断した。3ヵ月後、頭部 MRI で病変の著明な縮小を認め、ごく軽度の運動性失語を残すのみとなり退院した。既往に小児期の結核性骨髄炎、反復性中耳炎、ワクチン接種後の発熱や皮疹のエピソードがあったことや、3ヵ月に亘る NK 細胞活性の低下を認めたことから、背景に何らかの先天性免疫異常が存在すると考えられた。perforin 蛋白の欠損は認められず、現在、MUNC13-4遺伝子、Syntaxin 11異常症の遺伝子検査などを行っている。【結論】PCR や培養で結核菌が証明されなかったが、抗結核薬の反応性から結核性髄膜炎と診断した。通常 NK 細胞活性は結核患者で上昇し、結核感染防御に重要な役割を担っているが、本症例のように、病歴から先天性免疫異常が疑われる場合、安易なパルス療法を行うことで更なる NK 細胞活性低下を生じ、病勢を遷延・悪化させることがあるので注意が必要である。また、抗菌薬や抗ウイルス薬で改善しない髄膜炎には、結核性髄膜炎の可能性を考え、結核治療を早急に開始することが重要である。

2B2 髄液 ADA 上昇を根拠に早期から抗結核薬を投与し、良好な経過をたどった髄膜炎の一例

高橋 志緒¹⁾, 赤石 哲也¹⁾, 高井 良樹¹⁾, 加賀谷 由里子¹⁾, 田代 亮介¹⁾, 浅生 恵理¹⁾, 宮林 広樹¹⁾, 小川 涼¹⁾, 突田 健一¹⁾, 千葉 哲也¹⁾, 渡邊 源也¹⁾, 成川 孝一¹⁾, 鈴木 博義²⁾, 鈴木 靖士¹⁾¹⁾国立病院機構仙台医療センター神経内科, ²⁾国立病院機構仙台医療センター病理診断科

症例は、53歳男性。数日前から発熱と倦怠感があり、■■■■年2月 X 日に5分程度の強直性痙攣を来し、救急搬送された。来院時39℃の発熱があった。血液検査上、炎症反応は認めず、髄液検査にて、圧110mmH₂O、細胞数752/3（多：単=11：89）、蛋白232 mg/dl、糖51 mg/dl（血糖121 mg/dl）、Cl⁻ 112mEq/L と単核球優位の細胞数増加を認め、当初ウイルス性脳炎が疑われ、アシクロビル投与で治療を開始した。頭部 MRI では T2/FLAIR で両側大脳半球皮質下白質、脳溝内、小脳裂内、脳幹周囲などに造影増強効果のある点状の高信号域が多発していた。その後、第3病日に髄液検査を再施行したところ細胞数が568/3まで減少しており有効に思えたが、第4病日に非痙攣性てんかん重積による呼吸停止をきたし、人工呼吸器管理、抗けいれん薬として、CBZ400mg/day、LEV3000mg/day を開始するとともに全身麻酔管理とした。第6病日に入院時の髄液で ADA が15 U/L と高値であることが判明し、結核性髄膜炎として、INH、RFP、SM、PZA を開始した。ステロイドも数日間併用投与した。第25病日より髄液所見も順調に改善した。痙攣および呼吸状態が改善傾向であり、意識レベルも改善したため第26病日に人工呼吸器から離脱した。推奨どおり、60日間の抗結核薬4剤投与の後、第78病日から INH、RFP の2剤に変更したが、その後も経過は順調であり、就労が望める状態である。結核性髄膜炎は死亡率が20～30%、後遺症が残る確率は約25%とされている。本症例は、ツ反陰性、QFT 陰性、結核菌培養（血液・胃液・髄液）陰性でありながら、髄液 ADA 上昇のみで抗結核薬を開始し、緩徐に解熱、意識レベルが改善した。ADA>8 U/L とすると、感度<56%、特異度>96%で結核性髄膜炎の診断となるという報告がある。本症例は ADA 高値をもって、高い特異度で結核性髄膜炎の診断となり、早期に治療を開始し、大きな後遺症も無く回復し得た症例である。ただし、髄液 ADA 陽性を示す疾患としてリステリア髄膜炎や CMV 髄膜炎、カンジダ髄膜炎、サルコイドーシス、悪性リンパ腫などの報告もあるが、本症例では、髄液細胞診および培養検査では細菌、真菌ともに認められず、血清や髄液中の β-D グルカンも陰性であった。血清・髄液中の CMV IgM 抗体も陰性であった。肺門リンパ節の腫大はなく、血清 Ca や ACE 値の上昇も認めなかった。髄液 IL-2R 抗体が900U/ml と軽度高値を認めていたが、髄液細胞診上、異型リンパ球は認めず、全身の CT でリンパ節腫大の所見も認めなかった。抗結核薬投与後の臨床経過や髄液所見の改善を考えると、他の鑑別疾患よりも結核性髄膜炎の可能性が高いと思われた。臨床経過や髄液検査所見、治療反応性などから、結核性髄膜炎が疑われた場合、血液や髄液、胃液の培養で結核が検出されなかった場合でも早期から抗結核薬に対する治療を行うことで良好な予後転帰につながる可能性があると考えられたので報告する。

2B3 梅毒性脊髄炎は、脊髄長大病変 (LCL) を呈する

藤田 信也, 相馬 規子, 梅田 能生, 梅田 麻衣子, 須貝 彰弘, 小宅 睦郎

長岡赤十字病院 神経内科

【症例】38歳、男性。20歳代に結婚、5年前に離婚。5～6年前から不特定多数の女性との性交渉があった。20XX年10月中旬に両下肢の脱力感と感覚鈍麻、残尿感を自覚した。11月上旬に尿閉となり、12月上旬より背部痛が出現。前医で脊髄梗塞が疑われ、当科を紹介され入院となった。入院時神経学的所見では、意識は清明で、高次機能障害はなく、瞳孔所見を含めて脳神経系に異常所見を認めなかった。両下肢の近位屈曲筋に3レベル、近位伸展筋で4レベルの筋力を認めた。深部腱反射は、両下肢で亢進しバビンスキー反射も陽性であった。感覚系ではTh9以下の温痛覚が低下していたが、振動覚の低下は認めなかった。Romberg 徴候は陰性であった。歩行は右側に強い痙攣性歩行であった。尿閉と便秘を認めた。検査所見では、CRPは0.34mg/dl、白血球は8,200/mm³、貧血はなく、肝機能、腎機能は正常であった。CK、ACE、リゾチーム、s-IL2R、免疫グロブリンの上昇はなく、補体も正常で、各種抗核抗体は陰性であった。血清のTP抗原が陽性で、RPRが2+で、HIV1/2抗原、HTLV抗原は陰性であった。髄液検査では、細胞数が507/μl (単核球491/μl)、蛋白は110mg/dlと増加、糖は35mg/dl (血清糖92mg/dl)と低下していた。梅毒反応は、髄液でもTP抗原が陽性で、RPRが2+であった。脊髄MRI T2強調画像で、C3～Th10まで広範囲にわたり脊髄は腫大しており、均一な高信号病変を呈していた。ガドリニウム造影では矢状断でまだらに造影効果を認め、横断像でも脊髄の辺縁の一部が造影された。頭部MRI画像では、明らかな異常所見は認めなかった。神経梅毒による横断性脊髄炎と診断し、ベンジルペニシリンカリウムを2400万単位/日 (15日間) 点滴静注を開始し、ブレドニゾロン30mg/日を経口で5日間併用して漸減中止した。治療により、臨床症状と髄液所見は著明に改善した。また、治療11日目の脊髄MRIでも長大な高信号病変は一部を残して消失し、造影病変も消失した。【考察】本症例は、比較的急速に進行した痙攣性対麻痺で、髄液の細胞増多があり梅毒反応が陽性であったことから神経梅毒による横断性脊髄炎と診断した。梅毒性脊髄炎の脊髄MRI画像所見として、本症例のような全脊髄に及ぶ長大な病変 (いわゆる long cord lesion; LCL) の報告が散見されており、特徴的な所見と考えられる。脊髄のLCLをきたす神経疾患には、脊髄動脈静脈奇形 (dAVF)、視神経脊髄炎 (NMO)、悪性リンパ腫などがある。脊髄dAVFでは、本症例のような腫大を伴うLCLを呈するが、T2強調画像で拡張し蛇行した静脈が低信号として認められるのが特徴的である。梅毒性脊髄炎とNMOでは、ガドリニウムでの造影パターンが異なる。NMOでは中心管周囲に沿って造影されるのに対して、梅毒性脊髄炎では、本症例のように辺縁に造影されることが多い。梅毒性脊髄炎では髄液所見と梅毒反応が診断の決め手となるが、LOCを見たときに、梅毒性脊髄炎も鑑別に挙げて、血清の梅毒反応をスクリーニングすることが重要である。

2B4 若年性脳梗塞で発症した神経梅毒の一例

沼尾 文香¹⁾, 国分 則人¹⁾, 鈴木 圭輔¹⁾, 岩波 久威¹⁾, 竹川 英宏²⁾, 伊澤 直樹^{1,3)}, 平田 幸一¹⁾

¹⁾ 獨協医科大学神経内科, ²⁾ 獨協医科大学神経内科脳卒中部門, ³⁾ 足利赤十字病院第二神経内科

【はじめに】神経梅毒は梅毒スピロヘータの神経系への感染により、数ヶ月から数年して出現する神経障害である。症状のない無症候型、脊髄癆や視神経萎縮といった実質型を呈するもののほか、髄膜血管型として髄膜炎を発症する例や血管障害を来す症例もある。通常実質型が約50%と多く認められるが、髄膜血管型も約2割の症例で存在し、若年性脳梗塞の原因として精査が必要になる。

【症例】31歳日本人男性。既往歴や家族歴に特記事項は認めなかった。嗜好として機会飲酒はあったが喫煙歴はなく、海外渡航歴はなかった。現病歴は某年11月に左後頭部痛が出現し、約2週間後に左三叉神経第II、III枝領域の疼痛が出現した。その後左不全片麻痺と麻痺性構音障害を認め、近医で脳梗塞と診断され、アスピリンとシロスタゾールを処方された。発症1ヶ月後に当院紹介となった。来院時所見は脈拍不整や心雑音、頸動脈雑音はなく、皮疹や全身リンパ節腫脹も認めなかったが右眼硝子体混濁と網膜炎があった。神経所見は意識清明で、神経脱落徴候はなく髄膜刺激症候もみられなかった。頭部MRI、FLAIR像では左橋上部および右大脳白質に虚血性病変を認めた。MR angiographyでは脳内主幹動脈に高度狭窄はなかった。血液生化学検査および凝固系検査では、赤血球沈降速度の延長以外に異常は認めなかった。胸部レントゲン、心電図検査、心臓ならびに頸動脈エコー検査で壁運動障害や動脈硬化を示唆する所見はなかった。しかし免疫学的検査では梅毒が疑われ、さらに髄液は細胞数の増多に加え、RPR定量が60.9RU、TPHA定量が1569 U/ml、FTA-ABSが80倍であり、髄膜血管型の神経梅毒による血管障害と診断した。さらに血液生化学検査ではHIV陽性であることが判明した。梅毒に対してペニシリンG1800万単位/日で治療を開始し、髄液の細胞数は低下した。HIVに関してHAART療法を施行した。

【考察】本症例では梅毒による皮膚症状、リンパ節腫脹、口腔内所見などは伴わず、HIV陽性のため梅毒感染から比較的早期での中枢神経系への波及が考えられた。早期梅毒における神経梅毒の合併率はHIV感染例では2.1%と、HIV非感染例の0.9%より高率である。HIV陰性例では、髄液のVDRL陽性、髄液細胞数が5 μl/l以上、FTA-ABSが陽性、髄液蛋白が45mg/dl以上で神経梅毒と診断するが、HIV陽性例では、髄液VDRL陽性または髄液細胞数が20 μl/l以上 (または5 μl/l以上かつ髄液FTA-ABSが陽性) で診断確定となり、自験例はHIV陽性例における神経梅毒の診断基準を満たしていた。またHIV感染者に合併する梅毒は神経梅毒が多く、その移行も早期であり、本症例においても同様であった。

【結論】原因不明の脳梗塞、特に若年者では鑑別として神経梅毒やHIV感染の可能性を考慮する必要があると考えられた。

2B5 当院における神経梅毒5例の検討

高田 忠幸¹⁾, 久米 広大¹⁾, 池田 和代²⁾, 鎌田 正紀²⁾, 出口 一志¹⁾, 峠 哲男³⁾

¹⁾ 香川大学 医学部 消化器神経内科, ²⁾ 香川大学 医学部 神経難病講座, ³⁾ 香川大学 医学部 健康科学

【はじめに】梅毒は、スピロヘータの一種である *Treponema pallidum* (TP) によって引き起こされ、その後慢性の経過をとる全身感染症である。進行期に至らずとも神経系への浸潤があれば、早期においても神経学的所見を呈し得る。

【対象と方法】本報告では5例の神経梅毒症例を提示し、それぞれの症状や検査結果、治療時の副反応を比較しつつ、報告する。

【結果】症例1：34歳男性、主訴は異常行動、間欠的な痙攣発作と認知機能の低下を認めた。頭部造影 MRI にて同部位の委縮と、中頭蓋底や大脳辺縁系にも異常信号認めた。脳血流シンチにて左前頭葉、側頭葉に血流の低下認めた。症例2：36歳男性、主訴は理解力の低下、右下肢の MMT4 程度の筋力低下と振動覚低下、両下肢の腱反射亢進を認めた。開脚歩行、Romberg 徴候陽性であった。計算と文章の復唱が困難であった。頭部 MRI にて FLAIR 法で大脳白質に高信号域多発を認めた。SEP にて P40 の振幅低下と潜時延長認めた。症例3：66歳男性、主訴は歩行困難、対光反射の減弱と両下肢触覚と振動覚低下、失調認めた。Romberg 徴候陽性、つぎ足歩行は不可能であった。認知機能に遅延再生の軽度低下を認めた。SEP にて P40 誘発不可であった。症例4：30歳男性、主訴は視力低下、左瞳孔の散大認められた。脳血流シンチにて前頭葉の血流の低下を認めた。症例5：42歳男性、主訴は両下肢の痛み、右上下肢に腱反射亢進、両足底に痛覚過敏と、同部位のアバディー徴候認めた。認知機能に遅延再生の軽度低下を認めた。いずれの症例も HIV の感染は認められなかった。症例4以外で程度は異なるが認知機能の低下を認めた。ペニシリンによる治療開始後、症例1と2の2例に Jarisch-Herxheimer reaction を認めた。5症例いずれもペニシリン静注の治療後、外来経過観察にて数ヵ月単位での改善傾向認めている。

【考察】我々が報告する5例中4例が30歳台での若年発症であった。本報告では皮膚症状等の梅毒症状について所見が確認できず、言及することが困難であったため、5例とも神経症状からの発症であった。症例1、2のような、患者自身からの問診が困難な症例も経験した。神経梅毒の瞳孔異常として、Argyll Robertson 瞳孔が有名であるが、我々が経験した瞳孔異常は症例4で片側瞳孔の散大であった。症例4についてはその他の症例に比較し症状が単一であり、発症期の神経学的所見として注目すべきである。症例5も複数の医院を受診しており、積極的に梅毒を疑わなければ診断が困難な1例であった。

【結論】TP 感染による臨床症状は、神経系への浸潤により、早期・進行期にかかわらず多彩な初発症状を呈する可能性がある。患者背景や年齢からも梅毒も念頭に置いて検査する必要がある。

一般演題

10月12日(土) B会場(3F 海峰)

その他の疾患

座長: 田中 正美(宇多野病院 神経内科)

2B6 弛緩性片側顔面神経麻痺を伴った破傷風の40歳女性例

門前 達哉, 吉田 佐好子

牛久愛和総合病院 神経内科

【はじめに】弛緩性顔面神経麻痺を伴った破傷風はしばしば報告されている。今回、我々は、顔面を含め明らかな外傷なく、開口障害、弛緩性左顔面神経麻痺が出現、早期に治療開始し、全身痙攣、呼吸困難や後弓反張に至らなかった破傷風の40歳女性例を経験したので報告する。【症例】生来健康の40歳女性。年9月24日飲食店の前の道路で転倒し、左膝を負傷。出血わずかで、傷の処置は放置。10月20日朝より、口が開けられない症状出現し、顔がおかしいと家族から指摘される。夕食は、ちぎって摂取。10月21日朝からは、口が空かない、右耳下の疼痛が出現。昼からは、鼻が右側に下がっている、えくぼがないところにえくぼがあると自覚し、犬の吠える声やドアの閉まる音で歯を食いしばるようになる。また、飲みこむぞと思わないと飲みこめないといった嚥下障害が出現し、午後当院受診。受診時、神経学的には、開口障害5mm程度、弛緩性左顔面神経麻痺あり(まつ毛徴候あり、鼻唇溝浅い、額のしわ寄せ低下)、右顔面けいれん様症状あり(鼻唇溝深く、時に左顔面ひきつる)、診察中に約1分間舌咬あり、提舌不可能、嚥下障害、四肢反射亢進を認めた。一般尿検査、血液生化学検査では明らかな異常所見を認めなかった。破傷風第二期と考え、ペニシリンG800万単位/日を10日間、破傷風のトキシノイド、抗破傷風ヒト免疫グロブリン(TIG)の投与を開始、暗所個室管理を行った。痙攣が増強したため、症状の経過をみながらTIG追加投与を連日行った(計9250単位)。第9病日より明らかな改善の兆候があり、第13病日経口摂取ができるまでになり補液中止、第32病日自宅に退院。【考察】本症例は発症27日前に受傷歴があったが、一般的には、破傷風は受傷後3日~3週間で発症するといわれている。明らかな外傷がはっきりしない症例や弛緩性顔面神経麻痺を伴った症例の報告はあり、早期に治療を開始することが勧められているが、初診時に破傷風と診断する上で迷わせる所見であった。テタノスパスミンは神経シナプスのガングリオシドに不可逆的に結合し、ひとたび結合した毒素は中和できないとされている。重症化してからのTIG追加投与では効果が期待できないことを考えると、TIGの推奨投与量は存在するものの、早期に治療開始できた軽症例の中には、重症化する症例が含まれていることを考え、症状のピークがいつになるかなどの経過を注意深く見ながら、TIGの追加投与を行うことが必要であると考えた。【結論】明らかな外傷を伴わない、弛緩性顔面神経麻痺を伴った破傷風があることを念頭に置き、早期に治療開始する必要がある。

2B7 結核性髄膜炎との鑑別が困難であった脊髄硬膜動静脈瘻の一例

齋藤 磨理¹⁾, 石川 晴美¹⁾, 塩原 恵慈¹⁾, 江橋 桃子¹⁾, 二宮 智子¹⁾, 高橋 恵子¹⁾, 寺本 紘子¹⁾, 土佐 素史¹⁾, 原 誠¹⁾, 森田 昭彦¹⁾, 南 正之¹⁾, 塩田 宏嗣¹⁾, 大石 實¹⁾, 亀井 聡¹⁾, 新見 康成²⁾¹⁾ 日本大学 医学部 内科学系 神経内科学分野, ²⁾ 聖路加国際病院 神経血管内治療科

【はじめに】髄液糖低値を呈し、結核性髄膜炎との鑑別が困難であった脊髄硬膜動静脈瘻(dural arteriovenous fistula, dural AVF)の一例を経験したので報告する。【現病歴】平成X年7月26日より排尿障害、8月1日に尿閉となり近医受診。同日、右下肢麻痺が出現。8月4日には対麻痺となり同院入院。入院後も症状は進行し、8月7日当院転院。転院時、完全対麻痺、両下肢腱反射消失、Th10以下の全感覚脱失、膀胱直腸障害を認めた。髄液は単核球優位の細胞数増多(48/mm³)、蛋白増多(212 mg/dl)、糖低下(39 mg/dl、髄液/血糖=0.38)。Prednisolone 60 mg/日、aciclovir 1,000 mg/日の投与を開始したが、症状の改善はなかった。また、脊髄MRIでT2WIにて円錐部に高信号病変と脊髄背側表面のflow voidを認めたため、dural AVFを疑い、第31病日に脳神経外科にて脊髄動脈造影を行ったが明らかな異常血管は指摘できなかった。第38病日の髄液所見では、さらに細胞数増多、糖低下(髄液/血糖=0.24)を認め、結核性髄膜炎を考慮し、抗結核薬による治療を開始。その後の髄液検査で細胞数・蛋白の改善は認めるが糖低値(髄液/血糖=0.30)は不変。第76病日に3D-CTAを行ったところ、右L3より栄養されるdural AVFの所見があり、脊髄MRI(第116病日)では髄内T2高信号病変はC5レベルまで拡大。血管内治療の専門機関へコンサルトし、dural AVFと診断され、転院し血管内治療を行った。転院後の脊髄MRIでは病変部は下部脳幹に進展していた。第130病日に血管内治療を行い、第135病日に当院に再転院となった。第154病日に行ったMRIでは病変部はTh2まで、第179病日にはTh6以下まで縮小し、背部痛は改善。第152病日に薬疹を生じたため抗結核治療は終了。その後も発熱、髄膜刺激兆候はなかった。抗結核治療中止後も、髄液検査で細胞数、蛋白の悪化はなかったが、退院約3ヶ月後に行なった髄液検査においても髄液糖/血糖=0.37と依然低値であった。【考察】髄液糖低値をきたす原因として、感染病原体及び悪性腫瘍による糖の消費亢進、または血液脳関門(BBB)の破壊による糖移送能障害が挙げられる。BBBでの糖輸送にはglucose transporter type 1 (GLUT-1)が関与しており、GLUT-1異常症では髄液糖値<40 mg/dl、髄液糖/同時血糖<0.4であることが知られている。本症例では、当初細胞数増多に加え、著明な髄液糖低下を認め、亜急性の経過であったため、結核性髄膜炎にdural AVFが合併した可能性が考えられた。また、アルブミン指数は36.34と上昇していることよりBBBの破壊が示唆。血管内治療後、細胞数や蛋白には改善が認められたものの、糖は治療後約5ヶ月後においても髄液糖/血糖<0.4であったことを考慮すると、別の機序として、脊髄浮腫によりBBBが破壊され、その結果GLUT-1の障害が生じたと考えられた。【結論】脊髄硬膜動静脈瘻では、髄液糖低値となる可能性が示唆された。

2B8 失語症で発症した脳マンソン孤虫症の一例：虫体摘出前後の画像所見を中心に

中川 道隆¹⁾, 後藤 哲哉²⁾, 池田 修一¹⁾

¹⁾ 信州大学 医学部 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科, ²⁾ 信州大学 医学部 脳神経外科

症例は71歳男性。X年2月から思った言葉が声に出しにくくなった。その後も症状が続くため近医受診、軽度の運動性失語を認めた。頭部MRIで左前頭葉に造影効果のある結節状陰影と周囲の浮腫性変化を認め、脳腫瘍が疑われ当院脳外科紹介となった。4月左前頭葉から脳生検を施行したが病理組織像では腫瘍は否定的であったため外来経過観察となった。経過中に症状は若干改善、6月に施行した頭部MRI T1強調画像では最初に認めた結節状陰影は縮小したが、その内側に新規に結節状陰影が出現した。8月に施行した頭部MRIではさら内側に陰影が出現し、その周囲に浮腫性変化を認めた。結節状陰影の精査目的に8月18日当科紹介受診、8月22日当科入院となった。

一般身体所見には異常なく、神経学的所見では言葉の出にくさを認める以外には異常を認めなかった。また、血液検査、髄液検査に異常は認めなかった。頭部MRI画像では、造影T1強調画像で周囲に造影効果のある内部低信号な陰影を認め、FLAIR画像では周囲に高信号を認めた。また、頭部CTでは同部位に点状の高信号を認め、周囲の低吸収像を認めた。臨床症状や各種検査では所見に乏しかったが、画像検査を時系列的に比較すると結節状陰影が徐々に内側に移動していると考えられ、寄生虫による病変を疑った。そこで、改めて生活歴を聴取したところ、鹿の生肉や鯉の洗いをよく生食していたことが判明した。生活歴、画像的特徴からマンソン孤虫症を疑い、血清中の抗マンソン孤虫抗体を検査したところ陽性であった。9月7日マンソン孤虫症に対する摘出術を施行、長さ約13cmのマンソン孤虫を摘出した。術後の経過に問題はなかったが、軽度の運動性失語の残存を認めた。摘出術後2年の経過では、言語機能は横ばいであった。また、頭部CTでは左前頭葉の低吸収域に著変はなく、虫体残存を疑う変化は認めなかった。

一般演題

10月12日(土) B会場(3F 海峰)

CJD／プリオン1

座長：山田 正仁(金沢大学 医学部 神経内科)

2B9 わが国と海外の硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の比較

浜口 毅¹⁾, 坂井 健二¹⁾, 野崎 一郎¹⁾, 篠原 もえ子¹⁾, 太組 一郎²⁾, 三條 伸夫³⁾, 中村 好一⁴⁾, 北本 哲之⁵⁾, 斉藤 延人⁶⁾, 水澤 英洋³⁾, 山田 正仁¹⁾¹⁾ 金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(神経内科), ²⁾ 日本医科大学 武蔵小杉病院 脳神経外科,³⁾ 東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学(神経内科), ⁴⁾ 自治医科大学 公衆衛生,⁵⁾ 東北大学大学院 プリオン蛋白研究部門, ⁶⁾ 東京大学 医学部附属病院 脳神経外科

【目的】わが国では、現在までに多数の硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) が発症しており、全世界の硬膜移植後 CJD の6割を超えている。非常に多くの硬膜移植後 CJD が発症した原因は、多くの硬膜移植が行われたことにあると考えられているが、何故多くの硬膜移植がわが国で行われたかは明らかではない。今回、我々は、何故わが国で多くの硬膜移植が行われたかを明らかにするために、わが国と海外の硬膜移植後 CJD の違いを検討した。【方法】2012年6月までにわが国の CJD サーベイランス委員会に登録されたわが国の硬膜移植後 CJD と英文論文で報告された海外の硬膜移植後 CJD の臨床および病理学的特徴を比較した。【結果】2012年6月までにわが国の CJD サーベイランス委員会に登録された142例の硬膜移植後 CJD と海外から報告された53例を比較した。硬膜移植を受けた原因疾患は、本邦例、海外例とも腫瘍が最も多かった(わが国43.7%、海外53.1%) が、それに次いでわが国では、血管障害 (28.9%) や顔面神経・三叉神経 (18.3%) が多かったが、海外では少なく (血管障害6.1%、顔面神経・三叉神経2.0%)、その割合に有意な差があった ($p<0.001$)。また、原因疾患もわが国では髄膜腫や片側顔面攣縮、三叉神経痛といった生命予後が良い疾患の頻度が高かった。【結論】硬膜移植の対象疾患の違いが、わが国で硬膜移植が多く行われたことや、硬膜移植後 CJD が多く発症したことに影響を与えた可能性がある。

2B10 非痙攣性てんかん重積で発症し QUIC 法が陽性であり孤発性 Creutzfeldt-Jakob disease(CJD) が疑われた一例

小川 始主¹⁾, 江里口 誠¹⁾, 岡 孝之¹⁾, 小杉 雅史¹⁾, 佐藤 克也²⁾, 雪竹 基弘¹⁾, 原 英夫¹⁾¹⁾ 佐賀大学 医学部 神経内科, ²⁾ 長崎大学 医歯薬総合研究科感染分子学

【はじめに】Creutzfeldt-Jakob disease(CJD)において痙攣発作の頻度は比較的稀である。今回我々は非痙攣性てんかん重積状態で発症し髄液 QUIC 法が陽性であり CJD が疑われた一例を経験した。髄液 QUIC 法を繰り返し施行し経過観察を行った。

【対象】症例は84歳女性。2年前より軽度の認知症と診断されていたが、独居可能で ADL は自立していた。20XX 年自宅で倒れているところを発見され、緊急入院となった。診察上、意識は JCS III-200、左半身の弛緩性麻痺、右への共同偏視および右方への水平性眼振を認めた。髄液では細胞数正常、蛋白・IgG の上昇もなかったが NSE が70ng/dl と著明高値であった。頭部 MRI 拡散強調画像では右大脳半球皮質、右視床に高信号病変を認め、同部は ASL 灌流画像で高血流信号を呈した。脳波上、右半球に周期性一側てんかん型放電 (periodic lateralized epileptiform discharges: PLEDs) を認めた。非痙攣性てんかん重積状態と考え、抗てんかん薬、静脈麻酔薬投与を行い PLEDs は一過性に抑制された。その後、意識は徐々に改善したが離床は困難であり、常時看護・介護が必要な状態となった。

【結果】抗てんかん薬の効果が乏しく臨床的な改善がみられなかったこと、髄液 NSE が著明に高値であったこと、脳波および頭部 MRI の経時的変化などからプリオン病を疑った。髄液 Tau, 14-3-3蛋白が陽性であったことに加え、髄液 QUIC 法で陽性であり異常プリオン蛋白の存在が示唆された。また、プリオン遺伝子解析では遺伝子変異は認めず、コドン129は Val/Met, コドン219は Glu/Glu であった。発症4ヶ月後の髄液 NSE 8.4ng/ml, QUIC 法は陰性であった。

【考察】Creutzfeldt の報告した原著例では末期に全身に広がるてんかん発作がみられているが、多数例の報告では比較的稀で10%前後との報告されている。近年本例と同じように非痙攣性てんかん重積状態の診断で加療され、最終的に孤発性 CJD と診断された報告も散見される。孤発性 CJD の診断には髄液 QUIC 法は有用であるが、痙攣発作がみられた患者で偽陽性例が報告されている。本例においては痙攣発作を認めた急性期は QUIC 法陽性であったが、発症4ヶ月後には陰性であった。

【結論】非痙攣性てんかん重積で発症し QUIC 法が陽性であり、孤発性 CJD が疑われた一例を経験した。髄液 QUIC 法はけいれん発作発症時に偽陽性となる場合があり、症状安定後に再検査を行うよう勧められる。

2B11 クロイツフェルト・ヤコブ病早期診断における H-FABP 簡易測定キットの有用性についての検討

田中 瞳, 富村 光, 久賀 淳一郎, 末田 芳雅, 鳥居 剛

国立病院機構 呉医療センター・中国がんセンター 神経内科

【はじめに】

クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease : CJD) は亜急性に進行する有効な治療法のない致死性疾患である。診断特異的なバイオマーカーはないが、髄液中14-3-3蛋白の増加は診断の一助となり WHO 診断基準にも含まれている。しかし14-3-3蛋白の測定方法は煩雑であり、限られた施設でのみ実施され結果を得るのに時間がかかるのが現状である。2003年に Guillaume らは、孤発性 CJD 患者の脳脊髄液中で、心筋梗塞の早期診断に有用なマーカーである心臓由来脂肪酸結合蛋白 (Heart-type fatty acid binding protein : H-FABP) が増加することを確認し CJD の早期診断に有用であると報告した。また2010年には Matsui らが、H-FABP 簡易測定キットが CJD の早期簡易診断法となる可能性を報告している。

【対象と方法】

当院において孤発性 CJD (probable) と診断した患者2名、急性の意識障害で発症した脳炎・脳症の患者3名の脳脊髄液を用いて、簡易測定キットによる H-FABP 測定を定性的に行い、添付文書に記載された判定基準に基づいて陽性・陰性を判断した。

【結果】

CJD 患者のうち1名と、脳炎患者のうち1名で H-FABP 陽性であったが、残りの患者では陰性であった。

陽性の CJD 患者と、陰性の CJD 患者の臨床的な差を検討したところ、症状・脳波・画像所見には目立った特徴はなかったが、陽性患者の方が発症から無言無動状態になるまでの期間が短かった。また14-3-3蛋白は陽性患者では上昇していた一方、陰性患者では感度以下だった。

陽性だった脳炎患者では CJD も鑑別として考えたため14-3-3蛋白の測定を行ったが、CJD 患者と同様に上昇していた。

【考察】

2010年に Matsui らは、CJD 患者の脳脊髄液では、H-FABP 簡易測定キットによる測定結果が感度87.9%、特異度96%であり、14-3-3蛋白と同程度であったと報告しているが、今回は CJD 患者2名中1名で陽性だった。

簡易測定キットは H-FABP > 6200 pg/ml で陽性になるよう設計されているため、陰性患者では H-FABP 上昇はあっても検出感度以下だった可能性が考えられた。

対象数は少ないが、髄液中 H-FABP 測定は、14-3-3蛋白と同様に細胞障害を反映して陽性となり、CJD の診断目的以外にも神経細胞障害の進行速度を予測したり、脳炎・脳症における神経細胞障害の程度を評価したりするのにも有用である可能性が考えられた。H-FABP 簡易測定キットは定性検査であり、その結果から特異的診断にはいたるわけではないが、簡便であり、キットがあればどこでも短時間で評価ができるという点で優れており、CJD や脳炎・脳症の診断・障害評価に有用である可能性について多数例での検討が望まれる。

一般演題

10月12日(土) B会場(3F 海峰)

CJD/プリオン2

座長: 村井 弘之(九州大学大学院 医学研究院 神経内科学)

2B12 当施設におけるプリオン病の剖検例および剖検体制についての検討

岩崎 靖, 辰己 新水, 三室 マヤ, 吉田 眞理

愛知医科大学加齢医科学研究所

【目的】本邦におけるプリオン病の剖検率は欧米に比して低いことが指摘されている。当施設では積極的にプリオン病の剖検、病理学的検索を行っており、現在までのプリオン病剖検例および剖検体制について検討した。【方法】当施設において病理学的検索を行ったプリオン病症例を検討対象とし、剖検施行年、臨床診断、遺伝子解析等の後方視的検討に加えて、当施設による剖検支援体制や凍結組織の保存状況についても検討した。【結果】1976年から現在までに113例のプリオン病を病理検索した。検索症例は近年増加傾向で、最も多かった2012年には10例の検索を行った。113例の内訳は孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) が95例、家族性 CJD が5例 (V180I 変異 3例、M232R 変異 2例)、硬膜移植後 CJD が7例、Gerstmann-Straussler-Scheinker 病が6例であった。107例はプリオン病と臨床診断されていたが、臨床的にプリオン病が疑われておらず、剖検にて診断された例が6例あった (臨床診断は皮質基底核変性症、認知症を伴うパーキンソン病、進行性多巣性白質脳症、脊髄小脳変性症など)。また、プリオン病と臨床診断されていたが、病理学的検索で否定された症例は10例あった (最終病理診断は進行性核上性麻痺、脳原発悪性リンパ腫、脳動静脈奇形、レビー小体型認知症など)。孤発性 CJD と診断された95例において、プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子解析が施行されていたのは69例で、他の26例に遺伝性 CJD が紛れている可能性が否定できないと思われた。孤発性 CJD におけるコドン129多型は Met/Met が66例、Met/Val が3例で、Val/Val の症例はなく、コドン219多型は全例が Glu/Glu で、Lys を持つ症例はなかった。孤発性 CJD の中で66例はプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタン・ブロット解析も施行されており、Parchi らの分類に当てはめると MM1型が52例 (78.8%)、MM1+2型が4例 (6.0%)、MM2-皮質型が4例 (6.0%)、MM2皮質+視床型が1例 (1.5%)、MM2-視床型が2例 (3.0%)、MV1型が2例 (3.0%)、MV2型が1例 (1.5%) で、VV1型と VV2型の例はなかった。2013年は3例の剖検例を検索し、2例は他院から当施設への持ち込み剖検で、他の1例は当施設スタッフが出張して剖検を行った。2012年は持ち込み剖検4例、出張剖検5例、2011年は持ち込み剖検5例、出張剖検1例、2010年は持ち込み剖検1例、出張剖検4例であった。当施設で保存されている凍結脳組織は75例あり、いずれも専用冷凍庫において厳重に保存され、一部症例で全身諸臓器、血清、髄液も保存されている。【結論】当地域においては我々の積極的な剖検支援により、プリオン病の剖検率が高いことが示唆された。プリオン病においては病理所見の検索に加えて、臨床所見、PrP 遺伝子解析、プロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタン・ブロット解析も含めた総合的な検索とデータの蓄積を行っていくことが重要であると考えられ、またプリオン病剖検率向上のための剖検可能施設の整備、財政的なバックアップが重要であると考えられる。当施設では引き続きプリオン病の剖検、病理検索を積極的に行い、さらなる剖検支援体制を確立すると共に、プリオン病ブレイクバンク構築に向けた準備を進めていきたいと考えている。

2B13 プリオン病における NMDA 型グルタミン酸受容体抗体のエピトープ分布

藤田 浩司¹⁾, 湯浅 龍彦²⁾, 高橋 幸利³⁾, 岩崎 靖⁴⁾, 吉田 眞理⁴⁾, 松井 尚子¹⁾, 和泉 唯信¹⁾, 梶 龍児¹⁾¹⁾徳島大学 神経内科, ²⁾鎌ヶ谷総合病院 難病脳内科, ³⁾静岡てんかん・神経医療センター,⁴⁾愛知医科大学 加齢医科学研究所

【はじめに】Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の血清・髄液において、NMDA 型グルタミン酸受容体抗体が陽性となることが報告されている。すなわち、抗 NMDA 受容体抗体 (cell-based assay) や抗 GluRε2 (GluN2B) 抗体 (immunoblot または ELISA) などである。しかし、受容体のどの部位が抗体の主たる標的かは不明である。

【対象と方法】対象は WHO 基準を満たす孤発性 CJD 14例 (definite 6例、probable 8例)、急性辺縁系脳炎13例、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 9例、健常者13例 (血清)、非炎症性てんかん19例 (髄液) とした。GluN2B の N 末端 (細胞外)、M3-4 (細胞外)、C 末端 (細胞内)、GluN1 の N 末端、C 末端のペプチドを合成し、ELISA によって各ペプチドに対する抗体 (血清および髄液) を測定した。CJD 群、脳炎群、ALS 群、対照群 (血清: 健常者、髄液: 非炎症性てんかん) 間で抗体価を比較した。

【結果】血清では CJD 群で有意な上昇を示す抗体は認めなかった。髄液では GluN2B N 末端、M3-4、C 末端に対する抗体が、CJD 群において対照群に比し有意に上昇していた (それぞれ $p < 0.01$)。一方、髄液抗体の多くは脳炎群、ALS 群においても高値で、CJD 群との間に有意差は認めなかった。

【結論】孤発性 CJD において、GluN2B サブユニットの細胞内・細胞外ドメインに対する髄液抗体が対照群に比し有意に上昇していた。

2B14 南九州に集積する Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) についての臨床的検討

荒田 仁, 大窪 隆一, 高嶋 博

鹿児島大学 医学部 神経内科老年病学

【はじめに】プリオン病はその発症機序から特発性、遺伝性、感染性の3つに分類されるが、このうち遺伝性のものはプリオン病全体の約15%を占めるとされ、遺伝性 CJD、GSS、FFI に分けられる。そのうち GSS は常染色体優性遺伝形式のプリオン病であり、P102L 変異によるものが大多数を占めている。サーベイランスの結果からは本疾患は九州北部と九州南部に集積しているとされている。これまで GSS は疾患頻度が低いと考えられてきたため、本邦における多数例に関する臨床的検討は十分になされているとは言えない。我々の施設では徐々に症例が蓄積されてきており、本邦における GSS の臨床像、特徴的な検査所見についてまとめる。【対象と方法】我々の施設で遺伝子診断で確定した GSS 患者のうち臨床像が明らかになっているものについて検討した。症例は27例で男性14例女性13例であった。全例が P102L 変異によるものであった。発症早期における臨床症状、主な臨床経過、特徴的な検査所見についてまとめる。【結果】多くの症例で家族歴を認め、初発症状は歩行障害が21例、構音障害が3例、認知症が2例、下肢しびれが1例であった。発症早期から下肢腱反射が消失していた例が24例、正常ないし亢進が3例であった。多くの症例では2~6年の経過後に認知症が出現し、急性の経過で無言無動状態となった。認知症で発症した2例では発症早期から急性の経過をとり無言無動状態となった。画像所見では頭部 MRI では早期には特異的な異常所見を認めないが、認知症が出現してからの急性増悪期では孤発性 CJD と同様に拡散強調画像での大脳皮質高信号を認めた。またアミロイド PET の所見についても検討した。【考察】過去の報告では GSS102では脊髄後角の障害が先行するため、早期から下肢腱反射消失や下肢筋力低下、下肢異常感覚を認めるとされてきた。しかし一部の症例では腱反射が保たれたり、認知症で発症するなど、その臨床的多様性が指摘されている。今回の我々の検討でもそれを裏付ける結果であり、想定よりも多くの患者が存在する可能性がある。また GSS102は遺伝子検査やアミロイド PET を用いて発症予測をすることが可能であり、今後抗プリオン活性をもつ物質による新たな治療法の開発につながる可能性があると考えた。【結果】本邦における GSS102の多数例における臨床的検討を行った。早期に GSS の診断を行うことは、今後プリオン病全体の治療法につながる可能性があり重要である。

一般演題

10月12日(土) B会場(3F 海峰)

ヘルペスウイルス

座長: 綾部 光芳(久留米大学 医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科)

2B15 単純ヘルペス脳炎における脳機能画像を用いた病態の経時的变化の検討

村松 倫子¹⁾, 井川 正道¹⁾, 山元 龍哉²⁾, 榎本 崇一¹⁾, 岸谷 融¹⁾, 神澤 朋子¹⁾, 松永 晶子¹⁾, 山村 修¹⁾, 岡沢 秀彦³⁾, 木村 浩彦²⁾, 米田 誠^{1,4)}, 濱野 忠則¹⁾¹⁾ 福井大学 医学部付属病院 神経内科, ²⁾ 福井大学 医学部付属病院 放射線科,³⁾ 福井大学 高エネルギー医学研究センター, ⁴⁾ 福井県立大学 看護福祉学部

【はじめに】単純ヘルペス脳炎(HSE)は、現在でも、後遺症の残存率や死亡率が高い疾患である。これまでは、臨床症状や髄液所見をもとに病態の変化を推測し、治療の延長や終結を決定していた。しかし、臨床症状と髄液検査所見が乖離する例では治療方針に悩むことも少なくない。近年利用可能となった、arterial spin labeling (ASL) 法は、放射性同位元素や造影剤を用いず簡便に脳灌流画像を得ることのできるMRI撮影法である。また、¹H-MR spectroscopy (MRS) 法は局所の代謝状態を、apparent diffusion coefficient (ADC) map は細胞障害による浮腫性変化を画像化でき、かつ定量によって経時的な変化を追跡することができる。今回、HSE患者に対し、治療経過中にこれらの撮像法を連続的に撮影し、病巣における血流変化や組織破壊などの病態の経時的变化を検討した。【対象と方法】対象はHSE患者3名(56-64歳、いずれも男性)。急性期に全例に髄液検査、および脳MRI検査を施行した。2例には脳IMP-SPECT検査も施行し、ASLと比較した。また2例ではMRIを経時的に施行し、病巣におけるASLでの脳血流変化、MRSでの代謝状態、ADC mapでの細胞障害の経時的变化と、臨床症状、髄液所見、MRI画像との比較を行った。【結果】3例とも急性発症の意識障害を呈し、髄液細胞数の増多を認め、髄液HSV-PCRは陽性であった。MRIでは、側頭葉内側にFLAIR画像で高信号と腫脹を認め、同部位はASLでも高信号を呈し、高灌流状態が示唆された。SPECT検査を施行した2例では、ASLでの高信号部位に一致して集積増加が認められた。MRSでは、脂質・乳酸の出現、コリンの上昇、Nアスパラギン酸(NAA)の低下といった組織破壊を示唆する所見が認められた。経時的にMRIを撮影した2例では、髄液所見や解剖学的MRI画像の改善に比べ、ASLの高信号やADC値、MRS所見の改善は遅く、アシクロビルの投与延長やステロイドの追加投与後にASLなどの改善が認められ、この2例はいずれも再燃なく社会復帰を果たせた。【考察】急性期のSPECTとASLは一致して病巣の血流増加を示しており、ASLはHSEにおける病巣の血流変化を評価するのに有用と考えられた。髄液所見や解剖学的画像での病巣の腫脹が改善しても、MRS・ADC mapでの組織破壊所見の残存に加えASLでの高信号の持続が認められたが、追加治療後にASLで信号値の改善が認められ、炎症が完全に鎮静化したと考えられた。このような、病巣におけるASLでの高信号の持続は、感染自体に感染後免疫反応が重畳して炎症が持続している状態を示唆し、再燃を防ぐための治療追加・延長を検討すべき所見と考えられた。【結論】ASLやMRSを用いたHSEの病巣における経時的变化の追跡は、HSEの病状・病態の評価と適切な治療選択に有用である。

2B16 日本脳炎と単純ヘルペス脳炎の重複感染が疑われた75歳女性例

西岡 慧^{1,2)}, 立花 正輝¹⁾, 松下 知永¹⁾, 福嶋 由尚¹⁾, 庄司 紘史²⁾, 藤間 昭勝³⁾, 高野 貴士⁴⁾, 高崎 智彦⁵⁾¹⁾ 聖マリア病院 脳血管内科, ²⁾ 聖マリア病院 神経内科, ³⁾ 北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所,⁴⁾ 日本獣医生命科学大学 獣医公衆衛生学教室, ⁵⁾ 国立感染症研究所 ウイルス第1部

【緒言】脳炎/脳症、髄膜炎など神経感染症には、髄液所見、ウイルスPCR、抗体価検索、画像所見などからアプローチするが、一側優位の側頭葉病変を示す場合、単純ヘルペス脳炎(HSE)が疑われる。髄液PCRでは日本脳炎ウイルス(JEV)が陽性で、日本脳炎(JE)とHSEの重複感染が疑われた症例を報告する。

【症例】75歳女性例

【既往歴】高尿酸血症、■年には椎骨動脈狭窄を指摘されアスピリンの内服が開始されている。近隣に養豚所はないが、蚊にはよく刺される。

【現病歴】■年9月初旬 頭痛、倦怠感が先行し、2日後の起床後、洗面所で虫がいる、髪の毛をまきとるなどの幻覚・異常行動がみられ、同日午前当院救急搬入となった。

【現症】血圧130/80mmHg、体温38.1℃、神経学的所見 JCS 3、右半側空間無視、左への共同偏視を認め、項部硬直は陰性。四肢では、運動麻痺は明らかでなく、腱反射の左右差は認めず、病的反射は両側陰性であった。

【検査所見】WBC 10180/μl、RBC 418万/μl、AST 18U/l、ALT 11U/l、CPK 1122U/l、HbA1c 5.7%、CRP 1.3mg/dl。頭部MRI DWにて左側頭葉内側に高信号域を示し、脳波では、低振幅α波を少量認め、4Hzの徐波が混在し、周期性異常なし。髄液検査: 初圧17cmH₂O、細胞 101/μl、単: 分 77/23、蛋白 111.8mg/dl、糖量 65mg/dl (血糖値131mg/dl)。心電図・胸写で異常なし。

【ウイルスPCR・抗体価検索】髄液 herpes simplex virus (HSV) single & nested PCR 陰性、血清 HSV EIA IgG >128 (<0.20)、HSV EIA IgM 0.48 (<0.80)、髄液 HSV capture IgG 2.60 (4+, N<0.20)、髄液 HSV IgM 0.27 (<0.80)、血清の型別 ELISA 解析では、HSV-1 IgM <100, IgG 3200, HSV-2 IgM 100, IgG 6400 と HSV-2型で IgM 抗体陽性を示した。一方、JEV 血清抗体価: CF <4, HI 80x, 2ME 処理で 10x、2週後、CF 16x, HI 320x, 2ME 処理 160x で、保存していた髄液からの JEV に対するリアルタイム PCR (TaqMan 法) は陽性、髄液中の IgM 抗体陽性 (IgM 補足 ELISA 法) であった。

【臨床経過】HSEを疑いアシクロビル投与を開始し、意識レベルなど改善し、MRI所見は消褪・神経学的後遺症なく、1ヵ月後自宅退院した。

【考察】高齢女性例で、頭部MRI DWで左海馬領域に高信号域を認めた。HSEに関して、PCR陰性で、HSVへのEIA capture 価において髄液陽性値、血清の型別 ELISA 解析では HSV-2 IgM 抗体の変動を認め、単なる保因者ではなく、軽症 HSV-2型 HSEの可能性を考えた。一方、JEV 抗体は有意な上昇、髄液PCR陽性でJEの診断を確定したが、JEでは血行性伝播が推定されており、画像所見において両側性を示す点でやや非定型的と思われる。

【結論】MRI海馬領域におけるHSE・JEの重複感染が疑われた75歳女性例を報告した。エイズなどでウイルスによる重複感染の報告があるが健常人では稀と思われる。機序的には、一方のウイルスが血液・脳関門へ侵入し易くするなどの説がある。

2B17 中枢神経感染症における HSV 型特異蛍光 ELISA 法による解析とその診断的意義

藤間 昭勝¹⁾, 和山 行正¹⁾, 立花 正輝²⁾, 福嶋 由尚²⁾, 庄司 紘史³⁾, 江島 泰志⁴⁾, 鈴木 馨⁵⁾, 高野 貴士⁶⁾, 落合 由嗣⁶⁾, 植田 富貴子⁶⁾, 本藤 良⁶⁾

¹⁾ 北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所, ²⁾ 聖マリア病院脳血管内科, ³⁾ 聖マリア病院神経内科,

⁴⁾ 千鳥橋病院神経内科, ⁵⁾ 杉田玄白記念公立小浜病院内科, ⁶⁾ 日本獣医生命科学大学獣医公衆衛生学教室

【はじめに】

これまでに、HSV が関与すると思われる中枢神経感染症の診断に、第一選択肢として、脊髄液や血清等の検体から PCR 法による HSV ゲノムの検出、第二選択肢として我々の開発した HSV 型特異抗体の検出と抗体価での判定可能な蛍光 ELISA 法での解析を進めることが、診断的に有意義である知見を得ている。

本研究では、2010から2012年に聖マリア病院を中心に受診された、HSV の関与が強く示唆される中枢神経感染症11症例について、高感度で特異性の高い HSV 型特異蛍光 ELISA 法による検出抗体の動態からその起因性を解析した。

【対象と方法】

1) 対象：中枢神経感染症11症例（脊髄根炎1例、髄膜炎3例、脳炎7例）の経時的血清と脊髄液および対照検体として、家族性の回帰性ヘルペスと VZV 髄膜脳炎症例の血清検体。2) 方法：HSV-1,2型のウイルス構造糖蛋白 G (gG) を用いた蛍光 ELISA 法 (Akikazu FUJIMA, et al: Journal of Clinical Microbiology 46 (1), 56, 2007) で、IgM 抗体、IgG 抗体の保有動態を解析した。

【結果】

1) 中枢神経感染症11症例での解析では、脊髄根炎1症例で HSV-1型単独陽性、髄膜炎3症例では HSV-2型単独陽性で、1症例から2型 IgM 抗体も検出された。また、脳炎5症例では全てで HSV-1型陽性であった。これにより、HSV 中枢神経感染症では、髄膜炎で2型起因が優位で、脳炎では1型起因が優位であることが示唆された。2) 脳炎症例の1型2型重複感染症例において、脊髄液から2型抗体が検出され、また血清での2型抗体の検出動態から、2型を起因とした HSV 脳炎の局在を明らかにした。3) 脳炎の1症例では、その検出抗体の動態から1型2型の重複感染の2型再活性化および PCR 法により脊髄液から日本脳炎ウイルスゲノムが検出された。これにより、本症例は HSV と日本脳炎ウイルスの複合感染に起因することが示唆された。

【考察】

HSV 中枢神経感染症における確定診断は、1型2型感染の識別、潜伏感染を起こすウイルスの特性、またその再活性化などの点から非常に困難である。今回の解析から、高感度で特異性の高い HSV 型特異蛍光 ELISA 法による検出抗体の動態解析が本疾患の起因性を解明する上で意義あるものと考えられる。

【結論】

2010から2012年に集積された中枢神経感染症11症例（脊髄根炎1例、髄膜炎3例、脳炎7例）の経時的血清と脊髄液を検体とし、HSV 型特異蛍光 ELISA 法による検出抗体の動態解析から、本疾患における HSV-1型2型感染の起因性を解明した。

2B18 単純ヘルペス脳炎後ヒョレオアテトーゼの1例

平野 悟^{1,2)}, 福山 哲広²⁾, 平林 伸一²⁾

¹⁾ 中川の郷療育センター 小児科, ²⁾ 長野県立こども病院

【はじめに】 単純ヘルペス脳炎 (HSE) の後にまれにヒョレオアテトーゼが出現することが知られている。われわれは、HSE 後に人工呼吸管理を必要とする激しい不随意運動を合併し、出現から約9ヵ月後に消退した小児例を経験したのでその臨床経過について報告する。【症 例】 患者は1歳2ヵ月時、発熱、嘔気で発症し、第2病日に左半身けいれん重積が出現、第3病日に意識障害を主訴に入院となった。入院時の頭部 MRI では右側頭葉から前頭葉に病変を認め、脳波では右側頭部に周期性片側性てんかん性発射が出現し、髄液細胞数は27.3個/μl と増加していた。臨床的に単純ヘルペス脳炎と診断され、アシクロビル30mg/kg/日の静注が21日間行われた。その他、フェノバルビタール内服、セフォタックス静注、マンニトール静注が行われ、発熱やけいれんは軽快した。髄液と血液の定性 PCR では HSVI は検出されなかったが、血清と髄液の HSVI 抗体価の上昇が確認され、HSE と確定診断された。HSE 発症3週後から激しい不随意運動 (ヒョレオアテトーゼ、バリスムス) が出現し、睡眠や嚥下、呼吸が障害され、持続的な鎮静と人工呼吸管理 (気管切開)、経腸栄養が必要となった。頭部 MRI では右側の側頭葉、島、視床後部などに破壊性病変が認められた。脳波では明らかでないかん性異常を認めなかった。髄液の定性 PCR では HSVI は検出されず、血液・髄液の抗体価の上昇も認められなかった。この不随意運動はハロペリドールやバルプロ酸 Na などの内服では抑制できなかった。免疫介在性脳炎による HSE 後ヒョレオアテトーゼを考え、HSE 発症5週後からγグロブリン400mg/kg 静注 (5日間) を施行したが不随意運動に対しては効果がなかった。HSE 発症8週後 (不随意運動出現から5週後) にプレドニゾン2mg/kg の14日間内服 (のち漸減) を行ったところ徐々に不随意運動は軽減したが、頭部 MRI では両側の広汎な脳萎縮を認めた。HSE 発症3.5ヵ月後に鎮静および人工呼吸管理から離脱し、5ヵ月後に在宅療養が可能な状態となり、退院となった。HSE 発症10ヵ月後に不随意運動がほぼ消失したため、気管切開孔を閉鎖し、経口摂取を再開した。その後、難治性の症候性てんかんを合併した。【考 察】 単純ヘルペス脳炎後の不随意運動の発症機序は不明だが、これまでの報告では HSE の再燃、免疫介在性脳炎、抗基底核抗体、びまん性白質病変、視床病変などの諸説があり、最近では抗 NMDA 受容体脳炎との関連を示唆する報告もある。本症例ではアシクロビルの投与にも関わらず右半球の限局性脳病変からびまん性の脳病変へと進展する過程で大脳基底核回路の障害が起こり、不随意運動が発生したと推測されるが、抗神経抗体やサイトカイン、リアルタイム PCR 等によるウイルス同定、宿主因子などの検索は実施されておらず病変拡大の機序は不明である。プレドニゾン投与は不随意運動の軽減に効果があったと推測されるが、自然経過である可能性もある。HSE 後の不随意運動に遭遇した場合、どのような方策で対応していくべきか検討が必要である。

一般演題

10月12日(土) C会場(2F オーチャードルーム)

細菌性髄膜炎2

座長: 庄司 紘史(聖マリア病院 神経内科)

2C1 気脳症を合併した細菌性髄膜炎の2例

大江 康子, 林 健, 長嶺 唯斗, 佐野 博康, 堀内 陽介, 丸山 元, 出口 一郎, 福岡 卓也, 加藤 裕司, 棚橋 紀夫

埼玉医科大学国際医療センター 神経内科

【はじめに】気脳症は外傷後や腫瘍性病変に伴うことが多く、髄膜炎との合併例では、ガス産性細菌、免疫不全や小児例での報告がほとんどである。我々は気脳症を合併したStreptococcus属髄膜炎の成人2例を経験したので報告する。【症例】症例1は、60歳の男性。自宅にて昏睡状態で発見され、当院に搬送された。既往歴は、特記事項なし(中耳炎・副鼻腔炎・齲歯なし・外傷歴なし)。血液、鼻腔液培養からStreptococcus pneumoniae (PSSP) が検出、髄液検査にて肺炎球菌抗原が陽性であった。入院時頭部MRIにて蝶形骨洞の副鼻腔炎を認めた。またCTにて脳底槽に多発性の空気像と斜台の菲薄化を認めた。肺炎球菌髄膜炎と診断、副鼻腔炎による肺炎球菌髄膜炎から二次的に気脳症が発症したと推定された。抗生剤治療(CTR 8 g/day, ABPC 8 g/day)と免疫グロブリン治療を施行した。第3病日に経鼻的に切開排膿術を施行した。第11病日に多発性脳梗塞を合併、四肢麻痺が出現した。その後も症状は改善せず、臥床状態のまま第32病日に他院に転院した。症例2は、34歳の男性。2-3ヶ月前から食欲不振と右耳の疼痛が出現、症状は徐々に悪化しほとんど寝たきりの状態となった。発語がなく、応答不能な状態となったため、当院に搬送された。既往歴では、HbA1c (JDS) 6.1%と未治療の糖尿病を認めた。髄液培養でStreptococcus anginosus が検出された。入院時頭部CTにて脳溝と脳底槽に広範囲に多発性の空気像を認めた。MRIでは右乳突蜂巣炎を認め、含気の低下を認め、気脳症の原因と考えられた。またMRAでは内頸動脈C1部から中大脳動脈にかけて狭小化を認め、血管攣縮が疑われた。抗生剤治療(CTR 4 g/day, Vicillin 6 g/day)とステロイド治療(dexamethasone 9.9 mg/day, methylprednisolone 500 mg/day)を施行した。治療後、症状は改善し、第15病日MRIでは気脳症は消失していた。また、左内包膝部にDWI高信号を認め、脳梗塞合併と考えられたが、新たな臨床症状は認めなかった。第23病日造影3DCTAでは内頸動脈C1部から中大脳動脈にかけての血管の狭小化は改善していた。第140病日に自宅退院した。【考察】細菌性髄膜炎において、気脳症の合併は非常にまれである。しかし、蝶形骨や乳突蜂巣では、その構造上骨欠損しやすい部分があり、炎症病変の波及により欠損部が生じると、明らかな髄液漏を伴わなくても気脳症を合併することがある。これは咳や鼻をかむなどの動作により頭蓋外圧が頭蓋内圧より一過性に高くなることで欠損部を通じて空気が入り込むためであると考えられている。炎症の部位によっては、髄膜炎における炎症の波及から中枢神経と感染巣とが交通しやすく、気脳症や血管炎による脳血管障害を引き起こす。気脳症を合併した髄膜炎では合併症により予後不良となることが多く、十分な注意が必要である。

2C2 聴覚障害を合併した肺炎球菌性髄膜炎の一例

道塚 智彦, 旗本 恵介, 佐土原 道人, 松田 知倫

札幌東徳洲会病院

【目的】61歳女性の聴覚障害を残した肺炎球菌性髄膜炎を経験したので報告する。【症例】症例は61歳女性。来院前日の夕方から全身倦怠感を自覚し就寝。来院当日の起床後からの発熱、嘔吐、意識障害を主訴に当院に救急搬送された。既往には糖尿病があり、αグルコシダーゼ薬とDPP-4阻害薬でHbA_{1c}7.1% (NGSP)と近医にてコントロールされていた。また、未治療の左慢性副鼻腔炎も指摘されていた。来院時のバイタルはJCS3、GCS13 (E4V3M4)、BT:38.0℃、BP:164/90mmHg、HR:91/min、RR:24/min、SpO₂95% (room air)。身体所見では項部硬直とJolt陽性を認めた。採血結果では炎症反応の著明な上昇と肝胆道系酵素の上昇を認めた。また、尿からは尿中肺炎球菌抗原陽性を認めた。身体所見等から細菌性髄膜炎を疑い、抗生剤とステロイド投与後に頭部CTを施行し腰椎穿刺を施行した。髄液圧は400mmH₂Oと上昇し、髄液中の細胞数39/μl、総蛋白398mg/dlと著明な上昇を認め、糖に関しても35mg/dl (血糖値210mg/dl)と著明な低下を認めた。髄液のグラム染色にてGPC (肺炎球菌)を認めた。また、血液培養からも肺炎球菌が検出された。以上より肺炎球菌性髄膜炎の診断となった。【経過】来院時には細菌性髄膜炎に対する初療として、血液培養を施行してデカドロン4mgを投与し、CTR2g×2/dayとVCM1g×2/dayを開始した。また、髄液圧の亢進と脳浮腫を疑わせる頭部CT所見を認めたため、グリセレブ200mg×3/dayを開始した。以上を当院の救急外来で行い、当院総合診療部に入院となった。入院後の経過は、第2病日から意識状態、発熱、炎症反応の著明な改善を認め、第3病日にはグリセレブとVCMを終了した。第3病日の夕方には意識障害も軽快したが、それに伴い、難聴の症状を訴えるようになった。当院の耳鼻科を受診したところ、右優位の両側性感音性難聴の診断となり、細菌性髄膜炎の合併症の可能性が高いという判断で、補聴器の装着となった。その後順調に経過し、第17病日にCTRを終了、第21病日に退院となった。自宅退院後は近医にてフォローされているが、細菌性髄膜炎の再発は認められていない。【結論】細菌性髄膜炎は3年間で763例の報告があり、患者分布としては0-4歳が約60%を占め、どの年代においても男性に多く認められる。今回の患者は61歳女性であり発生頻度としては少ない。しかし、既往の糖尿病により感染しやすい状態であったこと、慢性副鼻腔炎も指摘されていたことを考えると、これらの複合作用によって肺炎球菌性髄膜炎を発症してしまったと考えられる。また、発症後の感音性難聴に関しては、細菌性髄膜炎の合併症と診断した。細菌性髄膜炎に感音性難聴を合併する割合は9-13%と言われている。右はスケールアウト、左も50dB程度の低下が認められた。人工内耳の適応は両側90dB以上の聴力低下であるので、今回の症例では適応とはならず、補聴器の適応となった。

2C3 MEPM 耐性 PRSP に対し集学的治療を行い救命し得た1例

山浦 弦平¹⁾, 仲野 達¹⁾, 横山 睦美¹⁾, 田中 章景²⁾, 小山 主夫¹⁾

¹⁾ 藤沢市民病院 神経内科, ²⁾ 横浜市立大学 神経内科

【はじめに】肺炎球菌は近年ペニシリンに対し耐性をもち PRSP (Penicillin-resistant *S.pneumoniae*) として有名となった。ガイドライン上ではグラム染色で肺炎球菌が想定された場合は PISP (Penicillin-intermediate *S.pneumoniae*) あるいは PRSP でも MEPM、PAPM/BP または CTRX+VCM となっている。今回、髄液塗抹標本にてグラム陽性双球菌が検出され、肺炎球菌と想定されたにもかかわらず、MEPM 耐性であり MEPM 単剤では致死性的となっていたと思われる症例を経験したので報告する。

【症例】65歳の男性。既往歴として16歳時に副鼻腔炎に対し手術をし、また境界型糖尿病、焼酎300ml/日の飲酒歴がある。X年Y月15日0時頃、寝室で意味不明な発言をしているところを家族に確認されている。15日12時頃に寝室で意識混濁の状態で見送られ当院搬送された。来院時意識レベル JCSIII-100、GCS E1V1M3、体温38.3℃、髄膜刺激徴候陽性であった。髄液所見は外観はキサントクロミー、初圧81cmH₂O、細胞数712個/μl(多形核球白血球92%)、蛋白質964mg/dl、糖<5mg/dlであり細菌性髄膜炎の診断とした。髄液塗抹標本ではグラム陽性双球菌が検出、肺炎球菌尿中抗原陽性で *S.pneumoniae* による髄膜炎を疑った。ABPC12g/日、CTRX4g/日、VCM2g/日、デキサメサゾン0.1mg/kg・1日4回で治療開始した。また呼吸状態も不安定であり気管挿管、人工呼吸管理とした。翌16日には血液培養・髄液培養から *S.pneumoniae* が検出され、翌17日に薬剤感受性 (PCG: MIC=2.0μg/dl, MEPM: MIC=1.0μg/dl) が判明した。SIRSの診断基準を満たし Sepsis の診断。また急性期 DICの診断基準を満たし AT-III 製剤、トロンボモデュリン、γグロブリン製剤を追加した。また肝機能障害、腎機能障害出現し多臓器不全の状態に至った。画像検索では明らかな感染源は不明であった。全身状態の安定化を図った後、感受性を考慮して VCM トラフを頻回に測定し TDM を行い、血中濃度を維持するように調整した。血液また髄液所見では徐々に改善を認めた。意識障害は徐々に改善したが、右不全片麻痺、高次機能障害が残存しリハビリテーションを行った。

【考察】今回、MEPM 耐性の PRSP を経験した。今症例で使用した抗生剤では基本的に VCM のみ有効であった。VCM 耐性の *S.pneumoniae* は日本ではまだ報告例はないが、VCM を頻用すれば耐性菌の出現も早まる。しかし、細菌性髄膜炎という致死性の感染症においては優先して投与されるべきであり、肺炎球菌と判明した後も VCM の投与を考慮する必要があると思われる。

【結語】MEPM 耐性の肺炎球菌はまだ報告例は少ないが今後増えることが予想され、肺炎球菌と判明後も MEPM 単剤での治療には注意を要する。

2C4 髄液の細菌叢遺伝子診断により歯周病菌が証明された 歯性上顎洞炎に続発した重症細菌性髄膜炎の1例

黒島 研美¹⁾, 河端 聡¹⁾, 浦 茂久¹⁾, 吉田 一人¹⁾, 谷口 初美²⁾

¹⁾ 旭川赤十字病院 神経内科, ²⁾ 産業医科大学 医学部 微生物学教室

【はじめに】化膿性髄膜炎は抗菌薬治療の進歩にもかかわらず、死亡率が高く、重篤な後遺症を残す疾患である。近年の歯科医療の充実により、重篤な歯性感染症に伴う上顎洞炎に続発する細菌性髄膜炎を見ることは稀である。今回我々は髄液中から細菌叢遺伝子診断により口腔内常在菌が証明された、歯性上顎洞炎に続発した重症細菌性髄膜炎の1例を経験したため報告する。【症例】症例は60歳の男性。初診2日前より頭痛が出現し、初診当日、意識障害に気づかれ当院へ救急搬入された。初診時、神経学的には意識障害 (JCSIII-300)、瞳孔散大、対光反射消失、項部硬直、一般現症では40.4℃の発熱、髄液所見では初圧220mmH₂O、外観黄色混濁、細胞数6912/μl (好中球6656/μl、リンパ球170/μl)、蛋白769.9mg/dl、糖6mg/dl (同時血糖130mg/dl)、頭部 CT では脳室、脳槽に気泡が散見され気脳症を、両上顎洞、蝶形骨洞、篩骨洞、右前頭洞に粘膜肥厚、軟部組織濃度を認め副鼻腔炎を、両側上顎洞内側壁、上・中鼻甲介、下部の篩骨蜂巣は同定できず、骨破壊像を認めた。上記所見より上顎洞炎直達に伴う細菌性髄膜炎と考え、メロペネム6g/日の経静脈投与と、内視鏡的汎副鼻腔根本手術を実施した。この際に右上6, 7歯根尖病変を認め抜歯、上顎洞との交通が確認された。髄液、動脈血、静脈血、鼻水培養等を施行したが起病菌の同定はできなかった。そのため髄液について細菌叢遺伝子解析を行い、抗菌薬投与前では *Porphyromonas endodontalis*, *Dialister pneumosintes*, *Peptostreptococcus stomatis* が同定された。抗菌薬投与後の髄液ではさらに *Streptococcus intermedius*, *Parvimonas micros*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella heparinolytica* が同定された。多数の嫌気性菌と *Streptococcus* 属菌で、いずれも歯周病菌であり、これらの混合感染と考えられた。上記結果より、本症例は歯周病を原因とした歯性上顎洞炎に続発した細菌性髄膜炎と診断した。その後入院16日目に呼吸状態が悪化し人工呼吸器、ICU 管理となり、脳 MRI では多発性脳膿瘍も疑われ、薬疹も出現した。遺伝子検査結果と多発性脳膿瘍が疑われたことから、抗菌剤をベンジルペニシリンカリウム2400万単位/日経静脈投与+メトロニダゾール経口投与に変更し、意識は痛み反応する程度の改善のみだが、髄液所見は細胞数 51/μl、蛋白 160.5mg/dl、糖 72mg/dl にまで改善し、治療継続中である。【結論】本症例は画像所見、術中所見から感染経路を歯性上顎洞炎からの直達感染と推測し、細菌叢の遺伝子解析結果から多種の歯周病菌が証明され診断を確定した。細菌叢遺伝子検査は診断に有用であり、原因菌が判明することにより抗菌剤を変更する際により適切な薬剤を選択することが可能であった。

一般演題

10月12日(土) C会場(2F オーチャードルーム)

急性脳炎・脳症1

座長: 森田 昭彦(日本大学 医学部内科学系 神経内科学分野)

2C5 多発性脳梗塞と鑑別が困難だった可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症を疑われた1例

阿部 英治, 郷田 周, 中野 俊久

大分市医師会立 アルメイダ病院 脳神経外科

＜はじめに＞可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症 (clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion: MERS) は発熱後1週間以内に異常言動や意識障害などで発症し、MRI で急性期に脳梁膨大部に可逆性拡散低下を呈し、多くは1週間以内に消失する予後良好な疾患である。我々は高齢女性に発症し、経過より MERS を疑われた症例を経験した。＜症例＞症例は75歳、女性。現病歴は自宅で倒れているところを発見され当院救急搬送。発見まで数日経過し、感染兆候も強く、入院時は肺炎や横紋筋融解症を疑われ救急科で全身管理を行われた。全身状態改善後、意識障害の精査目的で当科転科。MRI (DWI) で脳梁膨大部、左側頭葉に散在性に high spot あり。転科後当初は多発性脳梗塞とし点滴内服加療を行いつつ、原因検索を行った。頸部エコーは明らかな主幹動脈の高度狭窄や閉塞なし。経胸壁心エコーや Holter ECG も明らかな異常を認めなかった。一方、下肢深部静脈エコーではヒラメ筋および腓腹筋静脈に多数の器質化した血栓あるものの、経食道心エコーにては明らかなシャント形成なく、バルブテストでも陰性であった。さらに2週後の MRI では DWI や FLAIR でも明らかな器質的病変も認めず、MRA も著変なし。ここで、炎症性疾患を疑い、第35病日に腰椎穿刺を施行。髄液検査で外観は水様透明で細胞数は9/μl、髄液糖: 94mg/dl、髄液蛋白: 45mg/dl であり髄液培養やウイルス検査も陰性であった。また、髄液所見より多発性硬化症は否定的であった。また、麻痺はないものの、軽度高次脳機能障害があり、リハビリを行い経過良好である。＜考察＞MERS は小児での報告例が多く散見されるが、本例のように成人例も疑われ、画像所見や鑑別疾患も含め、文献学考察を加え報告する。

2C6 難治頻回部分発作重積型急性脳炎の一例

白神 浩史

独立行政法人 国立病院機構 岡山医療センター

〔はじめに〕回復期の解熱にステロイドが効果ありけいれんも減少し、両下肢弛緩性麻痺を残した難治頻回部分発作重積型急性脳炎の症例を経験したので報告する。〔症例〕8歳女児で、主訴は発熱、意識障害、けいれん。現病歴は、入院6日前より発熱あり、入院当日、意識障害、けいれんが出現し入院となった。入院後、けいれん重積となり、ICUで呼吸管理した。けいれんは、ミダゾラム、リドカイン、フェニトイン、フェノバルビタール、チアミラールの持続静注などで抑制されなかった。イソフルラン吸入を施行した所、けいれんは一時的に抑制されたが、じきにけいれんが再燃し、イソフルランを増量したが、完全には抑制できなかった。けいれんは残存したが、けいれん重積からは脱却したとの判断で、イソフルランからの離脱を試みたが、けいれんが再燃した。種々の注射薬を使いながら、イソフルランからの離脱を行い、その後は、フェノバルビタール大量投与、ゾニサミド、クロナゼパム、臭化カリウムなどの内服を行いながら、注射薬も中止できた。しかし、その後も1日に10回位のけいれんは持続した。急性脳炎の治療としてγグロブリン大量療法、ステロイドパルス療法を行ったが、けいれんを抑制する効果は認められなかった。回復期に、発熱が持続したため、ステロイドを使用したところ、解熱するとともに、けいれんも減少した。また、後遺症として両下肢弛緩性麻痺を残した。誘発筋電図では M 波は導出できず、軸索障害と思われた。〔考察〕回復期の発熱にステロイドが効果ありけいれんも減少し、本疾患の原因として免疫異常が指摘されているが、それを示唆するものと思われる。また、後遺症として軸索障害としての両下肢弛緩性麻痺を残したが、このような報告はみられず、やはり本疾患の原因としての別の免疫異常を示唆するものと思われる。

207 Hippocampal malrotation を伴い、病初期の発作も側頭葉てんかんに 矛盾しなかった難治頻回部分発作重積型急性脳炎の一例

中原 彰彦, 唐澤 直希, 永山 倫子, 管 博美, 木許 恭宏, 長野 理恵, 池田 俊郎,
布井 博幸

宮崎大学 医学部 生殖発達医学講座小児科学分野

難治頻回部分発作重積型急性脳炎 (AERRPS : acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures) は、先行感染の2~10日後に難治性の複雑部分発作が頻発持続するようになり、難治性てんかんへと移行する症候群である。先行感染の病原体として特定のものが報告されているわけではない。脳炎により獲得されたてんかん原性が、silent period を伴うことなく、そのまま難治性部分てんかんとして慢性化する点が最大の特徴と考えられている。今回、我々の施設では側頭葉てんかんの素因を画像上認め、発症時の脳波も側頭葉てんかんに矛盾せずに、AERRPS の臨床像を辿った症例を経験した。

症例は10歳女児。38℃台の発熱、咽頭痛の感冒症状出現後、精神神経症状を伴うことなく、7日目には概ね治癒しかけていた。しかし、8日目 (第1病日) 早朝に意識混濁状態から全身強直性けいれんへと進行するエピソードが出現した。近医搬送時、けいれんは自然消失していたが、JCSI-3の意識状態が持続し、1分程度のけいれんが反復した。同日当科紹介入院となり、入院時よりミダゾラム (MDZ) 持続静注を開始した。その後はけいれんを反復することなく、「おしっこ」「いや、離して」などの合目的発語をみとめるようになったため、第2病日に MDZ 漸減のうえ脳波検査を施行した。脳波上、左側頭後部から起始し二次性全般化する発作性活動を認め、その際、一点凝視と両側上肢強直を伴う意識減損発作が出現した。同日の頭部 MRI 検査にて左海馬の hippocampal malrotation が確認され、左側頭葉てんかんと判断した。しかし、数日間の経過で、MDZ 持続静注やフェノバルビタール (PB) 大量療法施行下でもコントロール困難な顔面間代発作を10分間隔で反復するようになり、38℃台の発熱も認めるようになった。ここに至って AERRPS と診断し、第8病日よりチアミラール持続静注のもと、脳波を complete suppression に二週間にわたり維持した。第22病日よりチアミラール漸減開始し、漸減過程で複雑部分発作の再燃を認めたものの、PB 血中濃度を上昇させることで対応でき、漸減終了することができた。発症から一年経過した時点で、月に一回程度の複雑部分発作を認めるものの、抗てんかん薬の多剤併用療法で日常生活ができており、普通学級への復学も果たしている。

AERRPS は発熱や先行感染を伴うことから、本邦では免疫介在性脳炎ではないかと考えられている。血液・髄液中の炎症性マーカーに異常を認めることが多く、NMDA 型グルタミン酸受容体に対する抗体が陽性となる症例があることも根拠となっている。一方、欧州では免疫介在説を否定しきれないながらも、基本的な病態はてんかんであると考えられている。脳生検例で炎症細胞浸潤が認められなかったことや、ステロイドパルスをはじめとする抗炎症療法の効果が薄いことが根拠となっている。我々の施設で経験した上記症例の経過からは欧州型の病態が示唆された。

一般演題

10月12日(土) C会場(2F オーチャードルーム)

急性脳炎・脳症2

座長: 細矢 光亮(福島県立医科大学 小児科)

2C8 非典型的な臨床経過を示した HHV-6B 脳症の4歳女児例

吉川 哲史¹⁾, 河村 吉紀¹⁾, 松岡 恵里奈¹⁾, 松本 祐嗣¹⁾, 大橋 正博²⁾, 加藤 伴親²⁾¹⁾ 藤田保健衛生大学 医学部 小児科, ²⁾ 豊川市民病院小児科

【はじめに】HHV-6は現在 HHV-6A と B の2つの species に分けられ、HHV-6B は乳幼児のコモンな熱性発疹症である突発性発疹(突発疹)の起因ウイルスであることが明らかになっている。HHV-6B 初感染は生後6カ月から2歳頃までに多く認められ、稀に脳症を起こすことが知られている。本ウイルスは、我が国の小児脳炎/脳症の起因病原体としては第2位の頻度で、最近の報告では重症型脳症の臨床経過をとることが多いとされている。今回、4歳と比較的年長で、けいれんを伴わず軽度の意識障害と小脳失調症状という非典型的な臨床経過を示した HHV-6B 脳症を経過した。本患児は、症状が一旦軽快した後、ロタウイルス胃腸炎罹患時に再度症状が増悪した。よって、患児の全経過を報告するとともに、血清中の種々のバイオマーカーの推移についても合わせて報告する。【症例】症例は4歳女児。発熱3日目から呂律が回らなくなり、座位保持困難のため当院受診。意識状態は GCS 4-3-6、頭部 CT、髄液検査は異常なかった。第4病日、解熱とともに体幹に発疹が出現し、入院時血清中 HHV-6B DNA 陽性、HHV-6 IgG 抗体価の有意上昇から HHV-6B 脳症と診断。mPSL パルス、 γ グロブリン大量療法を行った。第6病日の脳波では全般的な徐波化が認められた。その後、次第に意識障害は改善し、発語増加、座位が安定し、支えがあれば歩行可能にまで回復した。しかし、第22病日から、嘔吐、下痢、高熱を認め、ロタウイルス胃腸炎を発症(便中ロタウイルス抗原陽性)。それに伴い再び座位保持が困難となり、振戦も出現した。意識障害は認めなかった。第25病日に解熱しその後は徐々に運動機能が回復、第34病日には独歩可能となった。頭部 MRI は、第1病日、第6病日、第30病日に撮影したがいずれも異常なかった。発症から5か月の時点で、言語運動発達は年齢相当に回復している。経時的に採取した血清、発症時髄液について、種々のサイトカイン、ケモカインを測定した結果、血清中 IL-8、IP-10、MIG が HHV-6B 感染急性期(発症時)、ロタウイルス胃腸炎時(増悪時)に上昇していた。また、急性期の髄液と血清を比較すると、髄液中 IL-8、MCP-1 が血清と比べ高値だった。【考察】HHV-6B 初感染に伴い小脳失調症状と意識障害を呈し、一旦症状が回復した後ロタウイルス胃腸炎罹患時に症状が増悪した。また、この臨床経過に合わせて複数のバイオマーカーが増減したことから、これらのバイオマーカーが患児の病態形成に何らかの役割を演じていることが示唆された。患児年齢が4歳だったことも合わせ、本症例の臨床経過は HHV-6B 脳症としては極めて特異な経過と思われる。【結論】4歳の非典型的な臨床経過を示した HHV-6B 脳症患児を経験した。一部バイオマーカーの推移と臨床経過は良く相関しており、これらバイオマーカーの病態への関与が考えられた。

2C9 亜急性硬化性全脳炎の3例～Jabbour 分類4期への進行の契機を経験して

中村 恭子¹⁾, 平安 京美²⁾, 仲本 千佳子¹⁾, 勝連 啓介¹⁾, 泉川 良範¹⁾, 浜田 和弥³⁾, 玉城 邦人³⁾, 太田 孝男³⁾¹⁾ 名護療育園 小児科, ²⁾ 沖縄整肢療護園 小児科, ³⁾ 琉球大学 医学部 成育学講座

【はじめに】沖縄県では1990年、1993年、1999年、2001年に麻疹の流行を認めている。2006年の調査では、亜急性硬化性全脳炎(以下 SSPE)は1990年に麻疹に罹患した児から9人発症しているが以後は散発的である。当施設には麻疹ワクチン接種歴のない3例の SSPE 患児がおり臨床経過を報告する。(症例1) 23歳男性。1歳6ヶ月時に麻疹罹患。7歳時に SSPE 発症。診断後インターフェロン(IFN)脳室内注入、イノシンプラノベクス開始されたが約2ヶ月後脳室炎によりリザーバー抜去。注入中止4ヶ月後より進行し日常生活全介助の状態となり当施設へ入所。Jabbour 分類2期。リザーバー抜去14ヶ月後に再留置し IFN 再開。1年後より呼名にて発声、ときに笑顔様表情あり。注入再開11年後より脳室炎を認めリザーバー抜去も呼名反応は認めていた。喘息の治療経過中に顔色不良、活気低下、頻脈および血圧上昇、急性呼吸不全となり他院で人工呼吸管理、気管切開施行され退院。昏睡状態となり Jabbour 分類4期へ進行。(症例2) 24歳女性。1歳時に麻疹罹患。6歳で SSPE 発症。診断後 IFN 脳室内注入、イノシンプラノベクス開始。15歳時に細菌性肺炎罹患後より意識レベルの低下あり人工呼吸器による管理、離脱を反復。気管切開を施行され当施設へ入所。呼吸不全に加え反復性尿路感染症、洞性徐脈、切開を要する会陰部膿瘍、膀胱周囲膿瘍など多彩な症状を呈した。20歳時に人工呼吸器管理となり IFN 終了し Jabbour 分類4期へ進行。(症例3) 12歳女児。生後3ヶ月時に麻疹罹患。2歳8ヶ月時に SSPE 発症。診断後 IFN 脳室内注入、イノシンプラノベクス開始されリバビリン療法も追加。気管支炎を反復し4歳10ヶ月時に気管切開、人工呼吸器管理となった。リザーバーの感染を繰り返し11歳時に抜去。その後は Jabbour 分類4期で安定し12歳時に当施設入所。(考察) 生後3ヶ月で麻疹に罹患し SSPE 発症までが2年5ヶ月と短い症例3は早期に気管切開、人工呼吸器管理となり Jabbour 分類2期から4期へと急速に進展。生後6ヶ月以下で麻疹に罹患した場合 SSPE が早期に発症するという報告もあり免疫能の脆弱性、神経系の未熟性が発症、経過に関連している可能性があると思われた。一方、麻疹罹患から SSPE 発症までが5、6年と典型的な症例1と症例2は Jabbour 分類3期が長く安定し、特に症例1は呼名反応が長期にみられていた。しかし2例とも呼吸器感染症を契機に病態が急速に進行し病期が進行。慢性的な SSPE ウィルスによる中枢神経への持続感染に加え、別の病原体による急性の新たな感染は中枢神経系への免疫応答の変動等を惹起した可能性が考えられた。

2C10 質量分析を用いた小児ウイルス関連脳症のバイオマーカーの検索

鳥巢 浩幸^{1,2)}, 楠田 剛²⁾, 李 守永^{2,3)}, 賀来 典之^{2,3)}, 磯部 菜摘¹⁾, 石崎 義人²⁾, 酒井 康成²⁾, 原 寿郎²⁾

¹⁾福岡歯科大学 総合医学講座 小児科学分野, ²⁾九州大学大学院 医学研究院 成長発達医学分野,

³⁾九州大学病院 救命救急センター

【背景】小児のウイルス関連脳症は、けいれんや意識障害などの非特異的な急性中枢神経症状で発症することから、検査所見によって熱性けいれんや熱せん妄を鑑別し、発症早期に急性脳症の重症度の評価することは臨床的に重要な課題である。我々は、患者髄液を用いて、小児のウイルス関連脳症のバイオマーカーの検索を行った。【方法】対象は、2009年4月1日から2011年7月31日に九州大学病院に入院した、急性の中枢神経症状を呈する発熱小児。急性脳症患者と、熱性けいれん重積例を含めた非脳症患者より採取された髄液検体（急性脳症15例 対照15例）を用いて、液体クロマトグラフ質量分析を実施した。なお、高速液体クロマトグラフは、Agilent 1200 Series (Agilent Technologies 社) を用い、質量分析は esquire 6000 (Bruker 社) を用いた。【結果】各検体から得られたスペクトルに対して、以下の手順で検討を行った。1) 各急性脳症検体でそれぞれ10-15個の major fragment を決定。2) 各検体の major fragments のうち、3個以上の急性脳症検体で認められた fragment を選別。3) 選ばれた fragments のうち、全対照群での最大値の2倍以上の intensity を示す検体が3個以上ある fragment を抽出。この結果、最終的に6個の fragments (F1-F6; m/z=1156.2, 1239.2, 1300.0, 1330.0, 1343.9, 1421.4) を抽出した。F1 (m/z=1156.2) は、急性脳症群7例 (47%) で、F2 (1239.2) は3例、F3 (1300.0) は5例、F4 (1330.0) は4例、F5 (1343.9) は5例、F6 (1421.4) は3例で、対照群と比較して明らかな高値を示した。【考察】本結果は、急性脳症に関連した髄液バイオマーカーの存在を示すものと考えられる。今後、測定検体を増やすと同時に、病態を含めた詳細な解析が必要と考えられる。

一般演題

10月12日(土) C会場(2F オーチャードルーム)

真菌1

座長: 中川 正法(京都府立医科大学 神経内科・老年内科)

2C11 眼窩先端症候群にて発症し、後に中枢神経系に浸潤した侵襲性副鼻腔アスペルギルス症

田中 優司¹⁾, 里見 和夫¹⁾, 川上 秀昭²⁾, 横田 陽一³⁾, 山田 鉄也⁴⁾¹⁾ 岐阜市民病院 神経内科, ²⁾ 岐阜市民病院 眼科, ³⁾ 岐阜市民病院 耳鼻咽喉科, ⁴⁾ 岐阜市民病院 病理診断科

【はじめに】今回、我々は眼窩先端症候群にて発症し、抗真菌剤が一時的に効果はあったが治療抵抗性となり、その後に中枢神経系に浸潤し髄膜脳炎をきたし、硬膜肥厚、脳梗塞に至った侵襲性副鼻腔アスペルギルス症を経験したので報告する。【症例】73歳男性。73歳時の11月に右眼の視野異常を自覚し眼科受診。右視力低下、右視野狭窄、両白内障を認めたが、頭部CT、頭部MRI（造影）では異常は認めなかった。その後症状は一旦回復したが1ヵ月後に再度の右視力低下をきたし右前額部のしびれ感も出現した。神経所見では右視力低下、右眼球運動障害（全方向性）、右V1領域の麻痺を認め、眼窩先端症候群と診断した。頭部CT、頭部MRI（造影）の再検では篩骨洞、蝶形骨洞、海綿静脈洞に造影増強効果のある病変を認めた。当初、副腎皮質ステロイドを投与したが症状は改善しなかった。そのため蝶形骨洞の試験開洞と生検を施行し病理検査にてアスペルギルスを確認した。血中アスペルギルス抗原陰性であったがβ-D-グルカンの増加を認めた。後に包埋切片を用いた遺伝子検索にて *Aspergillus fumigatus* を同定した。以上から眼窩先端症候群をきたした侵襲性副鼻腔アスペルギルス症と診断した。治療としてVRCZを投与開始したが著明な黄疸、肝機能障害をきたしMCFG・ITCZに変更した。右眼瞼下垂と右前額部のしびれ感は改善したが右視力低下と右眼球運動障害は残存した。画像上の改善は認めなかったがβ-D-グルカンは低下した。その後、小康状態を維持していたが、74歳時11月に易転倒性となった。頭部CT、頭部MRI（造影）では病変の拡大、中枢浸潤を認め、さらに硬膜肥厚、濃染像を認めた。髄液検査では細胞数増加、蛋白増加、髄液中アスペルギルス抗原陽性、β-D-グルカン増加を認めた。中枢神経系への浸潤、アスペルギルス性髄膜脳炎と診断した。徐々に傾眠傾向となり意識障害が進行、翌年1月初旬には左片麻痺をきたし、頭部CTでは右MCA、PCA領域の梗塞を認めた。その後、徐々に全身状態が低下し永眠した。【考察】本例では眼窩先端症候群で発症し初期には画像で異常所見を認めず、初期診断に難渋した。治療方針について最初の抗真菌剤が肝機能障害で使用できず長期的な治療戦略に難渋した。さらに侵襲性副鼻腔アスペルギルス症の中枢浸潤の合併症として硬膜肥厚、脳梗塞をきたした。【結論】非定形的な病変についてはアスペルギルス症などの真菌感染症の可能性を十分に考慮した鑑別をすることが重要と考えた。

2C12 小脳肉芽腫を形成した慢性肉芽腫症の1例

西村 豊樹¹⁾, 水上 智之²⁾, 日高 文郎³⁾, 此元 隆雄¹⁾, 布井 博幸¹⁾, 浜田 恵亮⁵⁾, 尾上 泰弘⁵⁾, 杉本 哲朗⁴⁾¹⁾ 宮崎大学 医学部 小児科, ²⁾ 国立病院機構 熊本医療センター, ³⁾ 宮崎県済生会日向病院,⁴⁾ 宮崎大学 医学部 脳神経外科, ⁵⁾ 宮崎県立宮崎病院 小児科

【はじめに】慢性肉芽腫症は食細胞の活性酸素産生障害を来す遺伝性免疫不全症である。乳幼児期より重症細菌や真菌感染を繰り返し、重篤な細菌感染症により死亡する。また、あらゆる臓器に肉芽腫を形成し、器質的、機能的障害を来すことでも知られている。近年、ST合剤や新しい抗真菌剤の開発と予防投与に加え、IFN γ 投与により感染症による生命予後は改善し、慢性肉芽腫症の平均寿命は延びてきている。しかし肉芽腫形成についての機序は明らかになっておらず、内科的治療法も確立されていない。また肉芽腫内の菌体は肉芽腫から播種し、全身のあらゆる臓器に新たな病変を形成する可能性も秘めており、嚴重にコントロールしなければならない側面も持っている。慢性肉芽腫症は免疫不全症にも関わらず、クローン病様腸炎など過剰炎症症候群を合併することが知られている。その機序の一つとしてIL1 β やTNF α など炎症性サイトカインが慢性肉芽腫症において過剰に産生されることが示唆されている。慢性肉芽腫症は先天性免疫不全症であるが、意外にも中枢神経系の重症感染症合併は比較的稀とされている。今回我々は慢性肉芽腫症患者におけるアスペルギルスの中枢神経感染症を経験した。【症例】11歳男児【既往歴】生後7ヶ月で頸部化膿性リンパ節炎を発症。1歳9ヶ月でX連鎖性慢性肉芽腫症と診断。【現病歴1】2011年7月に頭痛と嘔気を認め頭部CT検査、頭部MRI検査で左小脳に膿瘍を疑わせるような所見があり抗生剤投与。徐々に膿瘍の大きさは縮小傾向を示し、症状改善したため11月に一旦退院。以後外来にて経過観察。【現病歴2】2012年11月初旬より頭痛出現。頭部CT検査上再度小脳に腫瘍性病変を認め精査加療目的に入院。【経過】画像検査で膿瘍、肉芽腫病変が考えられ、保存的加療が行われた。しかし治療への反応は不良で、2013年1月に外科的摘出術施行された。術後経過は良好で2013年2月退院となった。腫瘍性病変は病理学上肉芽形成を伴い、内部にアスペルギルスと考えられる菌体を認め、アスペルギルス脳膿瘍、肉芽腫形成が考えられた。【退院後経過】2013年に腸間膜リンパ節膿瘍、肛門周囲膿瘍が出現。2014年に同種骨髄移植を施行。その後間質性肺炎などGVHD合併症を起こし、入退院を繰り返していたが、現在病勢は落ち着いている。【考察】Toll Like Receptor (TLR) のシグナル伝達系の下流に存在するMyD88やIRAK4が欠失した免疫不全症では、髄膜炎など中枢神経系への重症感染症をきたしやすい。このTLR, MyD88, IRAK4の下流にはNF κ Bなど炎症性サイトカイン産生転写因子が存在していて、IRAK4欠損症では、IL1 β やIL6, TNF α などの炎症性サイトカイン産生が低下する。慢性肉芽腫症で中枢神経系感染症が比較的少ないのはこれら炎症性サイトカイン産生がむしろ、過剰に産生される状態（過剰炎症症候群）が関わっているのではないかと考えられた。炎症シグナルレベルでの異常が中枢神経感染症への易感染性を制御しているのではないかと考え、文献的考察を含めて報告する。

2C13 両側眼窩尖端症候群で発症し多彩な脳血管病変をきたした急性浸潤性真菌性副鼻腔炎の一例

島 淳, 和田 一孝, 田中 寛大, 奥宮 太郎, 神辺 大輔, 新出 明代, 景山 卓, 末長 敏彦
天理よろづ相談所病院 神経内科

【はじめに】両側眼窩尖端症候群で発症し静脈性梗塞をはじめとする多彩な脳血管病変をきたした急性浸潤性真菌性副鼻腔炎の一例を経験したので報告する。【症例】66歳男性。コントロール不良の2型糖尿病、アルコール依存症の既往がある。X年2月26日(第1病日)起床時より左眼の眼瞼が腫脹していた。第3病日には複視が出現、右側の眼瞼も腫脹を認めた。ステロイド薬を処方されたが増悪、第4病日には右側の眼は開けられなくなった。第5病日には受け答えが悪くなり、発熱も認め来院した。来院時、体温は38.2度と上昇し見当識障害を認めた。明らかな髄膜刺激徴候を認めなかった。両側眼瞼の浮腫及び紅斑を認めた。右眼は光覚弁以下であり右眼瞼下垂を認めた。瞳孔径は右でやや散瞳していた。右眼の眼球運動は全方向性に制限され右角膜反射は消失していた。血液検査では白血球は18800/μl、CRPは11.6 mg/dlと上昇していた。プロカルシトニン、β-D グルカン陰性、アスペルギルス抗原はわずかに上昇していた。髄液検査は細胞数381/3と上昇し多形核球が優位であった。蛋白は76 mg/dlと上昇していたが糖の低下はなかった。頭部MRIでは両側上顎洞から蝶形骨洞に至る拡散強調画像での高信号病変を認め、特に右眼窩尖端部に炎症波及が示唆された。また、対側である左前頭葉に拡散強調画像で高信号を示す病変を認めた。入院日に急性浸潤性副鼻腔炎として排膿術を施行された。しかしながら抗真菌薬を併用して治療を行うも徐々に意識レベルの低下を認め両側の眼窩尖端症候群を呈した。第8病日に撮影したMRIでは左前頭葉を中心とした拡散低下病変は動脈血流支配に一致しない領域に進展を続けた。また拡散強調画像での静脈内点状高信号病変を認めた。その後も炎症の改善は認めず、第9病日のMRIでは右内頸動脈の異常拡張像が認められ、左前頭葉を中心とした病変はさらに拡大した。呼吸不全のため人工呼吸管理とし、その後も継続して治療を行ったが播種性血管内凝固症候群、右内頸動脈瘤破裂に伴うくも膜下出血を発症し永眠された。病理解剖は希望されなかった。培養結果からは明らかな病原体は確認できなかったが副鼻腔の生検から糸状菌の集塊が確認された。しかし詳細な真菌の同定は困難であった。【考察】複数部位で静脈性梗塞を来とし、動脈瘤形成によってくも膜下出血を生じた中枢神経真菌感染症であった。中枢神経における真菌感染に伴う血管障害に於いて、動脈病変に関してはアスペルギルスやムコールを病原体とする動脈瘤形成を生じた症例が報告されている。一方、静脈病変に関しては、アスペルギルスによる静脈梗塞を生じた症例は既報告に認められたが、本症例のように複数部位に渡って静脈血栓症を認めた症例報告はアスペルギルス、ムコールともに認められなかった。血清学的には、入院時のアスペルギルス抗原は陽性であったが、状態悪化に伴い再検を行ったアスペルギルス抗原、β-D-グルカンは陰性であった。これらのことから原因菌に関してアスペルギルスが起因菌であると断定するのは困難であった。

2C14 脳血管障害で発症したカンジダ性心内膜炎の1例

喜多 也寸志, 寺澤 英夫, 清水 洋孝
兵庫県立姫路循環器病センター 神経内科

【はじめに】脳血管障害で発症する真菌性心内膜炎の報告例は稀であり症例呈示を行う。【対象と方法】該当例を報告し文献的考察を加える。【結果】[症例]66歳男性[主訴]左こめかみ痛・複視・歩行障害[既往歴]56歳：両眼瞼下垂・複視あり当科受診、眼筋型MGの診断でプレドニゾロン(PSL)80mg隔日内服にて症状消失。59歳時同剤中止も10月眼症状再現しPSL再開、65歳～：PSL15mg/日で維持。62歳：大動脈弁閉鎖不全症(AR)の加療開始。65歳：うっ血性心不全・PAfで循環器内科入院。AR4度に対しX年1月：大動脈弁置換術(生体弁)・拡大胸腺摘出術施行、止血に難渋し8日後胸腔ドレーン抜去。ワーファリン3mg/日開始、PSL15mg/日続行し同月退院。3/2～：タクロリムス2mg/日開始。[現病歴]X年3月7日夜：左こめかみ部激痛、複視、歩行障害あり。8日QQ外来受診、頭部MRI所見より中脳梗塞を疑い当科入院。[内科学的所見]BT37.9℃、BP110/75mmHg、HR96/分(整)、心雑音(-)、肺野：清、胸骨正中切開術後[神経学的所見]1)眼瞼下垂(-)、右眼優位の両側垂直方向運動制限、瞳孔不同(3mm>2.5mm)2)軽微な中枢性左顔面麻痺3)左顔面・左上下肢痛覚低下4)歩行時左偏倚で不安定5)左こめかみ部神経痛6)深部腱反射：下顎反射亢進、BBR・PTR軽度亢進、TBR・ATR正常、病的反射(-)7)項部硬直(-)[検査所見]WBC13800、CRP6.9、Hb12.0、Plt9.5万、PT-INR1.65、D-dimer3.3、LDH462、CRE1.0、Glu147、FT41.25、TSH1.885、抗AchR結合抗体8.6、IgG807、IgA300、IgM69、β-D glucan30.6[髄液]細胞数：単核球6.3/μL、多形核球7/μL、蛋白28.5mg/dl、糖70mg/dl[頭部MRI]拡散強調画像で右中脳被蓋・蓋に高信号域、両側大脳白質に陳旧性小梗塞散在、軽度の両側前頭葉萎縮・脳室拡大[頭頸部MRA]脳主幹動脈狭窄(-)[血液細菌培養]Candida albicans[UCG]A弁に可動性mass echo[経過]小血管病による脳梗塞と考え加療開始。発熱や血炎症反応の上昇より感染性心内膜炎による可能性も疑った。血液培養でカンジダが検出され、心エコーでは置換弁に疣贅が疑われ抗真菌剤投与開始。第6病日に左大脳表層部にくも膜下出血を認めたが、脳血管造影では感染性動脈瘤は確認できず感染性脳動脈瘤形成を経て出血したと推測。抗凝固剤中止し抗真菌剤投与を続行。第18病日大動脈弁再置換術を行い、弁の光顕病理よりカンジダ性心内膜炎と診断。全身状態は軽減していたが第26病日に敗血症性ショック、その後播種性血管内凝固症候群や多臓器不全を併発し第53病日に死亡。【考察及び結論】弁置換術後の心内膜炎のうち真菌性は2～10%と報告され経年的に増加している。弁置換術と抗真菌剤全身投与が治療の基本であるが、死亡率は細菌性に比し高い。自験例は弁置換術既往、重症筋無力症に対する免疫抑制療法、細菌性心内膜炎の既往が発症の誘因になったと思われる。

一般演題

10月12日(土) C会場(2F オーチャードルーム)

自己免疫疾患／その他の疾患

座長：塩見 正司(社会福祉法人石井記念愛染園附属愛染橋病院 小児科)

2C15 繰り返す意識障害が先行した橋本脳症の72歳女性例

豊田 千純子, 梅原 淳, 岡 尚省

東京慈恵会医科大学附属第三病院 神経内科

【はじめに】橋本脳症は抗甲状腺抗体陽性の自己免疫性脳症で、ステロイドを主体とした免疫療法に効果があるがその臨床症状は多彩である。今回我々は繰り返す意識障害と共に症状が緩徐に進行し、発熱を機に急性増悪した橋本脳症の症例を経験したので報告する。

【症例】症例は72歳女性。自己免疫性肝炎、肝硬変、橋本病、糖尿病のためプレドニン5mg/日、チラージン50mg/日を内服中だったが病状は安定していた。2012年1月頃から立ち上がり困難で転倒したり、計算ができないことが度々あった。8月頃からは失禁や失便、両手指をゆっくり動かす不随意運動、歩行時の右への傾きが出現した。12月中旬から日中も寝ていることが多くなった。12月19日の午後、両手をゆっくり動かしながら仰向けに倒れているのを発見され、呼びかけに反応がなく救急搬送された。発熱、意識障害、項部硬直、両上肢の筋トームス亢進を認め、髄膜炎と考慮し髄液検査を施行したが、細胞数は14/μl、蛋白40mg/dl、糖81mg/dlと正常で、頭部MRIでも急性期病変は認めなかった。血中NH3も18μg/dlと低値で肝性脳症も否定的だった。脳波検査を施行したところ、びまん性に基礎波の徐波化がみられたが明らかでないかん発作波は認めなかった。症候性てんかんの可能性を考え抗てんかん薬を投与したが意識状態は変動しながら徐々に悪化した。脳血流SPECTではmCBFは43.31で低下はみられなかった。採血上甲状腺機能は正常だったが抗TPO抗体が71IU/ml、抗サイログロブリン抗体が1530IU/mlと異常高値であり、橋本脳症を考慮し27日からステロイドパルス療法を行い30日からプレドニン40mg/日の後療法を開始した。その後徐々に意識障害は改善し1月19日から5mg/週で漸減し2月23日から10mg/日まで減量した。4月23日には抗TPO抗体は39IU/ml、抗サイログロブリン抗体は218IU/mlまで低下した。抗NAE抗体は強陽性だった。廃用症候群に対してリハビリテーションを行い6月6日に自宅へ徒歩で退院した。

【考察】橋本脳症にはいくつかの病型が存在するが、本症例は約1年の経過で症状が繰り返された後に急速に悪化しており、慢性型から急性型へ移行した病態と考えられた。慢性長期経過後だったが、画像変化に乏しく脳血流が保たれていたことから、不可逆的な変化は生じておらず、ステロイドが著効した可能性があった。

【結論】繰り返す意識障害が先行し、発熱と共に急性増悪した橋本脳症の一例を経験した。橋本脳症の発症様式は非常に幅広く、甲状腺機能異常とは関係なく発症するため、原因不明の意識障害の際には橋本病の既往の有無に関係なく、積極的に抗甲状腺抗体を検索するべきである。

2C16 不明熱・多発脳梗塞を初発症状とした巨細胞性動脈炎(GCA)の81歳男性例

川辺 美穂, 八坂 京子, 安田 勉, 花島 律子, 寺尾 安生, 辻 省次

東京大学医学部附属病院 神経内科

【はじめに】巨細胞性動脈炎(GCA)は高齢者に比較的多く見られる疾患であり、浅側頭動脈などの大～中血管を障害する自己免疫性の血管炎である。脳梗塞の原因疾患としては稀であり0.15%を占めるのみである。したがって、浅側頭動脈の腫脹・圧痛などの特異的な所見を欠き、不明熱や脳梗塞で発症する症例では診断に時間を要することが多い。

【対象と方法】不明熱、頭痛で発症し、約1ヶ月後に多発脳梗塞を指摘され、他院で精査したが診断に至らず、当院でGCAと診断された症例について、臨床経過を詳細に検討する。

【結果】症例は81歳男性。X年12月に体温上昇あり、頭部皮膚の疼痛が出現した。回転性めまい、ふらつきが出現し、X+1年1月に他院神経内科で頭部MRIを施行し、両側小脳半球・中脳左側・左視床に多発する脳梗塞を認めた。MRAでは左椎骨動脈閉塞、右椎骨動脈・脳底動脈・左中大脳動脈の狭窄あり、aspirinの内服を開始した。37度台の発熱と易疲労感が持続し、他院に入院した。血沈70mm/hと著明な亢進あり、感染症・悪性腫瘍・自己免疫疾患を疑い精査したが診断に至らなかった。X+1年2月には頸部痛が出現し、他院へ転院した。頭部MRIでは、両側中大脳動脈領域に新規梗塞巣を認めた。血清sIL-2Rが1190 U/mlと高値であったが、血管内悪性リンパ腫は否定的であり、さらなる精査のため5月に当院当科へ転院となった。入院時、37℃台の発熱あり、右肩関節・手関節の圧痛、両足関節の腫脹を認め、血沈93mm/hとさらに亢進していたため、巨細胞性動脈炎・リウマチ性多発筋痛症(PMR)の可能性を考えた。頭部MRAおよびCT angiographyでは左内頸動脈サイフォン部に新規の狭窄部位を認め、病勢は進行していた。FDG-PETでは胸部大動脈から両側総頸動脈・椎骨動脈および複数の関節に集積増加あり、GCA+PMRを示唆する所見であった。側頭動脈生検では、外膜・内膜へのリンパ球浸潤あり、巨細胞様の細胞が散見された。PSL1mg/dayの内服を開始し、炎症反応の低下を認めている。

【考察】本症例では浅側頭動脈の腫脹・圧痛、眼症状などのGCAに特徴的な所見を欠き、不明熱・多発脳梗塞で発症したため診断が困難であった。全身倦怠感、体重減少などの症状が各種感染症や悪性腫瘍においてもしばしばみられる症状であることも、不明熱の精査に時間を要した一因となっていた。本症例では複数の関節で疼痛を認め、血沈の著明亢進を認めたことからPMRを合併したGCAが鑑別に挙がり、FDG-PETなどの画像所見が診断の一助となった。GCAでは頭蓋外の椎骨動脈に狭窄を認めることはあるが、本症例のように前方循環も含めた複数の頭蓋内主幹動脈に高度狭窄をきたすことは稀である。また、大動脈におよぶ広範な血管炎を認める症例はステロイド治療に抵抗性を示す場合が多く、脳梗塞や大動脈瘤の合併が多いとされている。

【結論】複数の頭蓋内主幹動脈の狭窄を呈し、多発脳梗塞を認めたGCAの一例を経験した。発熱、頭痛、関節痛、血沈上昇を伴う高齢者の多発脳梗塞ではGCAを鑑別に含め、早期診断・治療を目指す必要がある。特に広範な血管炎を認める症例では治療に難渋する場合が多く、慎重な経過観察が必要である。

2C17 急性散在性脳脊髄炎が疑われた神経 Sweet 病の26歳男性例

齋藤 悠, 加藤 大貴, 大湾 喜行, 河村 満

昭和大学 医学部 内科学講座神経内科学部門

【はじめに】 Sweet 病は有痛性で境界明瞭な浮腫性紅斑、発熱、全身倦怠などを呈する全身性炎症性疾患で、紅斑は顔・頸部・体幹上部・四肢に好発する。気道・胃腸感染や膠原病などの炎症性疾患や悪性腫瘍などに続発・合併する。Sweet 病には神経合併症の報告も散見され脳炎や髄膜炎の臨床像を呈する。【症例】 特発性てんかんでは他院に通院中の26歳男性。20XX年5月10日頃より咽頭痛が出現し、5月13日に咽頭痛の増悪と38度台の発熱を認めた。5月14日下顎に毛嚢炎様の皮疹、5月18日には左頬部に結節性の紅斑が出現した。5月20日当院耳鼻咽喉頭科を受診し、精査加療目的で5月21日に入院した。セフトリアキソン2g/日で点滴加療されたが改善はなく、急激に意識レベルが低下し当科を受診した。一般身体所見は体温38.2℃、口腔内にアフタ様潰瘍を認めた。神経学的には、両側外転神経麻痺、右上下肢運動麻痺、右上肢深部感覚障害を認めた。頭部MRI T1Gd造影強調画像では左視床で低信号域を呈していたが、明らかな造影増強効果はみられなかった。FLIAR画像では、左視床および両側大脳半球、小脳半球に高信号域を認めた。血液・生化学検査所見にてWBC11700/ μ l (好中球88.2%、リンパ球7.2%)、CRP7.84mg/dlと上昇を認め、髄液検査で細胞数48/ μ l (分節核球14%、リンパ球81%)、蛋白50mg/dl、糖65mg/dl (随時血糖133mg/dl)であった。急性散在性脳脊髄炎を疑いステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン1g $\times$ 3日間)を開始した。細菌性髄膜炎、単純ヘルペス脳炎も否定できないことからメロベネム6g/日、アシクロビル1500mg/日を併用した。特徴的皮膚所見から Sweet 病を鑑別に HLA タイピングを行ったところ B54、Cw1が陽性であり、神経 Sweet 病が疑われた。ステロイドパルス療法開始翌日から、顔面の結節性紅斑は消退傾向を示し、意識障害も改善した。後療法としてPSL30mg/日を開始し、5月25日の髄液検査では細胞数19/ μ lと改善が見られた。しかし、頭部MRIでは異常信号域の改善は見られず再度ステロイドパルス療法を施行した。頭部MRIと髄液細胞数11/ μ lに改善が見られたため退院した。【考察】ステロイド著効する神経症状と特等的な皮膚所見を認め、B54、Cw1陽性から possible 神経 Sweet 病と考えた。【結論】神経 Sweet 病は原因不明とされる脳炎または脳症の一部を説明しうる可能性がある。

2C18 顕微鏡的多発血管炎関連肥厚性硬膜炎の一例

竹脇 大貴¹⁾, 辻 有希子¹⁾, 佐藤 悠¹⁾, 林 由布子¹⁾, 能登 祐一¹⁾, 大原 亮¹⁾, 村西 学¹⁾, 笠井 高士¹⁾, 吉田 誠克¹⁾, 中川 正法¹⁾, 古野 優一²⁾, 笹島 浩泰²⁾, 小牧 和美³⁾

¹⁾ 京都府立医科大学 神経内科, ²⁾ 京都府立医科大学 脳神経外科, ³⁾ 京都府立医科大学 循環器内科・腎臓内科

【はじめに】 ANCA 関連血管炎は続発性肥厚性硬膜炎の原因の中でも比較的頻度の高い疾患の一つである。しかし、そのほとんどは Wegener 肉芽腫症によるものであり、顕微鏡的多発血管炎が原因となる事は稀である。今回、我々は顕微鏡的多発血管炎に関連する肥厚性硬膜炎の一例を経験したので、文献的考察を踏まえて報告する。【症例】 76歳男性。既往に右耳難聴、幼少期に結核の曝露歴があった。X-2年3月頃に複視を認めたが、3ヶ月で消失した。X-1年には前頭部の鈍痛と、嘔声、挺舌時の舌右偏倚、嚥下障害を認めた。同年12月頃に左眼瞼下垂と複視が徐々に出現し、左耳難聴と頭痛の増悪を認めた。X年1月に食欲不振が出現し、精査加療目的に当院に入院した。来院時には左動眼神経麻痺、右外転神経麻痺、右舌咽神経麻痺、右舌下神経麻痺を認めた。血液検査では軽度の炎症反応を認めMPO-ANCAは10.5U/mlと上昇していた。S-IL2Rは上昇を認めなかった。尿検査は定性で蛋白2+、赤血球+であった。髄液は無色透明で、蛋白は320mg/dlと上昇、細胞数、糖は正常範囲であった。髄液培養は一般細菌、好酸菌共に陰性であった。QFTは陽性であったが、髄液結核菌 nested PCRは陰性であった。頭部MRI (造影 T1強調画像)では左側優位に小脳テント、脳底部に造影効果を伴う強い硬膜肥厚を認めた。左側頭部の硬膜生検では血管周囲を中心にリンパ球の集積を認めたが、肉芽腫や血管炎を示唆する所見はなかった。浸潤細胞はCD4陽性 T cellが優位であった。Grocott 染色、Ziehl-Neelsen 染色を行ったが、真菌感染・結核感染は認めなかった。腎生検では半月体形成を伴う糸球体を認めた。ANCA 関連肥厚性硬膜炎と診断しステロイドパルス療法を4日間施行し、ステロイドの内服を45mg/日から開始した。治療に反応して前頭部痛、複視、嚥下障害は軽快した。再度ステロイドパルス療法を3日間施行し、さらなる症状の改善を認めた。血液検査上、CRP、MPO-ANCAは治療経過と共に減少し、頭部MRIで硬膜肥厚も改善し、ステロイドの内服量を漸減していったが、経過中に症状の再燃はなく、入院10週間で自宅退院した。【考察】本症例はCHCC分類における Wegener 肉芽腫症の定義および同症の代用マーカーを満たさないが、腎血管炎の代用マーカー所見は満たしていることから原発性全身性血管炎診断アルゴリズムに基づく分類基準では顕微鏡的多発血管炎に相当する。Wegener 肉芽腫症に続発した ANCA 関連肥厚性硬膜炎は各国から多数の報告があるが、顕微鏡的多発血管炎に続発した肥厚性硬膜炎の報告は現段階で7例のみであり稀である。これらの報告は全て本邦からのものであった。顕微鏡的多発血管炎によって生じる肥厚性硬膜炎は東アジアの遺伝的環境的背景因子によって生じる特殊な phenotype であるのかもしれない。【結論】顕微鏡的多発血管炎関連肥厚性硬膜炎を経験した。顕微鏡的多発血管炎関連肥厚性硬膜炎は稀であるが、本邦からは報告が散見されている。特殊な phenotype として今後、東アジア地域からの症例の蓄積が期待される。

2C19 濾胞性リンパ腫の治療経過中に多発脳神経障害を認めた neurolymphomatosis の1例

二宮 充喜子¹⁾, 中里 良彦¹⁾, 田村 直俊¹⁾, 脇本 直樹²⁾, 荒木 信夫¹⁾

¹⁾ 埼玉医科大学 神経内科, ²⁾ 埼玉医科大学 血液内科

【はじめに】Neurolymphomatosis (NL) は悪性リンパ種 (ML) の末梢神経へ直接リンパ球浸潤で発症するまれな病態である。今回、我々は ML の経過中に多発脳神経障害をきたした NL の1例を経験したので報告する。【症例】63歳、女性。■■■■年、左鎖骨上に腫瘤が出現し、■■■■年に生検で濾胞性リンパ腫と診断された。■■■■年、多発リンパ節腫大を来し、骨髓浸潤が判明して、R-CHOP 療法が開始され、8コース施行された。■■■■年、■■■■年にリンパ節の再増大に対して RB (rituximab, bendamustine) 療法と放射線照射を受けた。■■■■年11月、後頸部に带状疱疹を合併したが、抗ウイルス薬で改善した。■■■■年1月、声が出にくくなり、2月には声がかすれて食事を飲みこみにくくなった。耳鼻科を受診したところ、右声帯の正中固定を指摘された。反回神経麻痺を疑われて頸胸部造影 CT 検査などを受けたが、腫瘍・リンパ節腫大など腫瘍病変はなかった。水分・食事が飲みこめなくなったため血液内科に入院した。脳 MRI 検査や髄液検査でも明らかな異常はなく、この時点では带状疱疹ウイルス感染による脳神経障害が疑われた。入院後に複視が出現、右眼の閉眼が徐々に困難となり、右口角から唾液がこぼれる様になったので3月に当科を紹介された。意識は清明。髄膜刺激症状なし。右外転障害、左眼上転制限、右末梢顔面神経麻痺、右に聴覚過敏あり、軟口蓋挙上不良、右声帯が正中固定、左声帯も可動性低下、挺舌は左へ偏倚。腱反射正常。運動・感覚系異常なし。経過中、脳神経障害は右9・10・12→6・7、左7・9・10・3と進行した。髄液細胞数1/mm³ (多核球1)、蛋白108mg/dl、糖81mg/dl (血糖66mg/dl)、病理細胞診で class3・異形リンパ球を認めた。造影脳 MRI で多発する脳神経の肥厚、造影効果を認めたため NL と診断した。Rituximab 治療を行ったが効果はなかった。緩和医療を行ったが、両側声帯固定による呼吸不全が原因で入院1か月半後に死亡した。【考察】systemic ML の化学療法後に多発脳神経障害を来した場合には NL も念頭におく必要がある。診断には脳神経の造影 MRI が有用であった。

一般演題

10月12日(土) C会場(2F オーチャードルーム)

細菌性髄膜炎3

座長：岡山 昭彦(宮崎大学 免疫感染病退学分野)

2C20 北海道道北地域における小児の細菌性髄膜炎の検討
— Hib と肺炎球菌ワクチンの有効性—

坂田 宏

旭川厚生病院 小児科

【目的】インフルエンザ菌 type b (Hib) ワクチンと7価肺炎球菌結合型ワクチン導入後、細菌性髄膜炎の発症が著しく減少している。演者は1991年以降、北海道道北地域の細菌性髄膜炎の調査を行ってきたので、この地域での髄膜炎の動向を報告する。【背景】北海道道北地域は北海道に14ある行政区域のうち、上川と宗谷を併せた地域であり、面積約13902km²、人口約60万人(2010年国勢調査)である。面積は北海道全体の9.8%、人口は11%に相当する。入院が可能な小児科の医療機関は1991年には9つであったが、2013年現在では8つ存在する。【方法】各医療機関に毎年アンケート調査を行い、診療した細菌性髄膜炎患者の年齢、原因菌、予後をまとめた。1991年から2000年までは5年ごとに患者数を集計し、直近の国勢調査の成績をもとに5歳未満の人口10万人あたりの発症率を算定した。【成績】22年間で73例の髄膜炎が集積された。原因菌ではインフルエンザ菌が最も多く45例(61.6%)、ついで肺炎球菌が11例(15.1%)、B群溶連菌が9例(12.3%)であった。新生児は7例、生後1か月から1歳までが26例、1歳から2歳までが14例、2歳から3歳までが8例、3歳から4歳が8例、4歳から5歳までが4例、5歳以上が6例であった。5歳未満の例で5年毎の発症率はインフルエンザ菌は4.3、4.6、15.7、5.5、肺炎球菌は1.4、2.3、3.3、0.9、全体では9.3、9.3、22.3、9.2であった。2011年はインフルエンザ菌9.2、肺炎球菌4.1であったが、2012年はインフルエンザ菌、肺炎球菌ともに患者の発生は認めなかった。【考察】2008年12月にHibワクチン、2010年2月に肺炎球菌ワクチンが開始されたが、当初は公的補助がなく、公的補助が開始されるとまもなく同時接種による問題から2011年3月に接種が一時見合わせられるなど、接種率の増加がのびなかったため、2011年でも例年と変わらない発症率であった。しかし、その後接種率が増加した効果で2012年以降2013年6月までインフルエンザ菌、肺炎球菌の髄膜炎は発生しておらず、ワクチンの有効性が確認された。

2C21 *Citrobacter koseri* による細菌性髄膜炎に罹患した22歳健康女性の一例

吉本 憲史, 小林 香織, 小堺 有史

一般財団法人神奈川県警友会 けいゆう病院 神経内科

【はじめに】*Citrobacter koseri* による髄膜炎は新生児に脳膿瘍を伴って起こることがあるが、健康成人が罹患することは極めて稀である。今回われわれは健康成人の一例を経験したので報告する。【症例】22歳女性。主訴：発熱、頭痛、嘔気。経過：生来健康。X年8月下旬頃より下痢、腹痛を認めるようになったため整腸剤で加療され小康状態となった。9月8日より38度台の発熱、頭痛、嘔気を認めるようになったため近医を介して同日当院救急外来を紹介受診した。既往歴：虫垂炎、生活歴：タバコ(-) アルコール(-)、海外渡航歴なし、職業：保育士。来院時項部硬直を認めたため髄液検査を施行、細胞数140個/μl(多核球60%)、総蛋白36mg/dl、糖54mg/dl(血糖96mg/dl)、採血検査で白血球数11000/μl、CRP 2.38mg/dlを認めた。また、入院日に施行した髄液のグラム染色でグラム陰性桿菌を認め、後日*Citrobacter koseri*と判明した。細菌性髄膜炎疑いで入院、MEPM 2g/dayを開始した。第5病日に施行した頭部造影MRIでは異常所見を認めなかった。第3病日より再び下痢がひどくなったため整腸剤を投与、第13病日まで症状消失した。第5病日に施行した便培養からは*Enterococcus faecalis*のみ検出され、CDトキシンは陰性であった。各種採血検査で免疫不全の所見を認めなかった。頭痛、発熱は軽快し、第13病日の髄液検査で髄液の正常化を認め、第15病日に後遺症なく退院となった。【考察】*Citrobacter koseri*は普段は腸内に常在し、高齢者の尿路感染症の原因菌となる。髄膜炎は生後2か月未満で発症することが多く、平均は生後7日である。75%に脳膿瘍を起こし、しばしば後遺症を残す。成人に近い年齢の健康人への感染は検索し得た限りでは12歳、63歳の2例のみであり、いずれも後遺症なく治癒している。健康成人の*Citrobacter koseri*による細菌性髄膜炎は稀ではあるが存在し、予後は良好であると考えられた。

2C22 ブタ咬傷20日後に両側感音性難聴を伴うブタ連鎖球菌性髄膜炎を発症した1例

岩切 由佳

宮崎大学医学部附属病院 内科 神経呼吸内分泌代謝学分野

細菌性髄膜炎は日常臨床においてしばしば遭遇する疾患である。成人に発症する細菌性髄膜炎の原因菌の多くは肺炎球菌、インフルエンザ桿菌などであるが、起因菌としてはまれなブタ連鎖球菌による髄膜炎の一例を経験したので報告する。症例は53歳の養豚業に従事する女性である。ブタによる咬傷を契機に、その20日後に人獣共通感染症菌の1つであるブタ連鎖球菌による髄膜炎を発症した。治療開始時より適切な抗菌薬投与に加えてステロイド剤を併用したが、入院7日目より両側の感音性難聴が生じた。難聴に対しステロイドパルス療法を行ったものの左耳聴力障害は残存した。豚肉産業従事者における就業中の外傷に対してはブタ連鎖球菌感染を念頭に積極的な抗菌薬投与を検討すべきで、髄膜炎を発症した場合は聴力障害の出現に留意する必要があると考えられた。

一般演題

10月12日(土) C会場(2F オーチャードルーム)

非ヘルペス性辺縁系脳炎・自己免疫性脳炎

座長：高橋 幸利(静岡てんかん・神経医療センター)

2C23 抗 NMDA 受容体脳炎の再発と鑑別を要した38歳女性例

二宮 智子¹⁾, 森田 昭彦¹⁾, 平良 直人²⁾, 原 誠¹⁾, 土佐 素史¹⁾, 塩原 恵慈¹⁾, 江橋 桃子¹⁾, 齋藤 磨理¹⁾, 高橋 恵子¹⁾, 寺本 紘子¹⁾, 石川 晴美¹⁾, 南 正之¹⁾, 塩田 宏嗣¹⁾, 大石 實¹⁾, 亀井 聡¹⁾¹⁾ 日本大学 医学部 内科学系 神経内科学分野, ²⁾ 天久台病院精神科

【はじめに】抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎の急性期症状や治療に関する報告は多数あるが、その慢性期後遺症に関する報告は少ない。今回、抗 NMDA 受容体脳炎の再発をくり返す患者で脳炎の再発と鑑別を要した一例を経験したので報告する。【患者】38歳・女性。[第1回入院] X-4年5月1日から右半身の脱力と書字困難を、同月7日から発熱と意識レベルの低下 (JCS I-3)、混乱した言動を認め同日入院。入院時の髄液検査で軽度の細胞増多 (7 /μl) を認めた。入院第4病日から強直性痙攣を、入院第6病日から oral dyskinesia を認めた。入院第12病日からガンマグロブリン大量療法 (IVIg) を施行し、入院第30病日には痙攣と不随意運動は消失、入院第78病日に退院した。入院第66病日に抗 NMDA 受容体抗体の陽性を確認した。本患者において、卵巣や子宮を含め腫瘍を認めていない。[第2回入院] X-3年3月下旬から幻視や感情障害が、4月3日から発熱が出現した。髄液細胞増多 (4 /μl) と併せて抗 NMDA 受容体脳炎の再発の診断で IVIg とステロイドパルス療法を施行、幻視と感情障害の改善を認め、入院第13病日に退院した。[第3回入院] X-3年7月下旬に職場復帰した直後から興奮と被害妄想が出現し、抗 NMDA 受容体脳炎の再発の診断で IVIg が施行された (髄液細胞数 1 /μl)。精神症状に対して抗精神病薬を継続し、入院第64病日に退院した。[第4回入院] X-2年1月上旬から不眠と興奮、妄想が悪化し、当院精神科に入院 (髄液細胞数 1 /μl)。抗精神病薬で加療され、症状は改善し入院第114日目に退院した。[第5回入院] X 年5月上旬から構音障害と書字障害が出現し、同月21日に当科に入院。意識清明。頭部 MRI と髄液に異常なく (髄液細胞数 1 /μl)、脳波に徐波や発作波を認めなかった。しかし、ジアゼパムの投与により書字障害と構音障害の改善を認めたため、カルバマゼピンを開始し、入院第5病日に退院した。【考察・結論】抗 NMDA 受容体脳炎患者の15~25%でその再発を認めることが知られている。一方、抗 NMDA 受容体脳炎の経過中に76%の例で痙攣発作が出現することが報告されており、非痙攣性のてんかん発作と抗 NMDA 受容体脳炎との鑑別は容易でない。意識障害を伴わない精神神経症状を呈した患者において、抗てんかん薬がその鑑別に有用である場合がある。

2C24 卵巣奇形腫非合併抗 N-Methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎の抗原提示部位：ウシ未受精卵・卵巣における NMDA 受容体完全型の同定

立花 直子¹⁾, 木下 通亨²⁾, 亀谷 富由樹³⁾, 田中 恵子⁴⁾, 小松 洋太郎⁵⁾, 池田 修一²⁾¹⁾ 市立岡谷病院 神経内科, ²⁾ 信州大学 脳神経内科,³⁾ 東京都医学総合研究所 認知症高次機能研究分野 認知症プロジェクト, ⁴⁾ 金沢医科大学 神経内科,⁵⁾ 長野県 畜産試験場

【目的】抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎は NMDA 受容体の NR1/NR2ヘテロマーに対する抗体が出現することにより発症する自己免疫性辺縁系脳炎である。本症は卵巣奇形腫内の神経組織が抗原として提示され発症する傍腫瘍性症候群の一型であると強調されてきた。しかし577例を検討した Dalmau らの報告 (Lancet Neurol, 2013) によると、本症女性例の約6割は脳炎発症時に卵巣奇形腫を伴っていない。このような卵巣奇形腫非合併患者における NMDA 受容体抗体の提示部位を明らかにする目的で、我々は正常のヒト・ウシ卵巣を免疫組織化学的に検索し、正常のヒト・ウシの原始卵胞内に NMDA 受容体関連タンパクが存在することを示してきた。今回、ウシ未受精卵と卵巣を用いて NMDA 受容体タンパクを分離同定し、ウシ未受精卵の細胞表面における NMDA 受容体の発現を検討したため報告する。【対象】対象はウシ未受精卵802個とウシ卵巣。【方法】1. ウシ未受精卵・卵巣内 NMDA 受容体タンパクの同定 ウシ未受精卵と卵巣をそれぞれ PBS 溶液でホモゲナイズし遠心分離。沈殿分画をさらに RIPA 溶液でホモゲナイズし遠心上清を NMDA 受容体サブユニットの各抗体で免疫沈降した。得られた沈降物を用いウェスタンブロッティングを行った。2. ウシ受精卵内 NR1・NR2A・NR2B タンパクのアミノ酸分析1. と同様にウシ未受精卵を準備し、沈降物をトリプシン消化した後、液体クロマトグラフィー質量分析器で分析した。3. ウシ未受精卵細胞表面の NMDA 受容体の発現の検討 ウシ未受精卵と抗 NMDA 受容体脳炎患者の髄液を反応させ、蛍光抗体法で細胞表面に NMDA 受容体が存在するか検討した。【結果】1. および2. ウェスタンブロット法で NR1・NR2A・NR2B 各サブユニットと考えられる陽性バンドが得られ、液体クロマトグラフィー質量分析器では Glutamate 受容体の遺伝子情報と一致する、上記3つのペプチドの一部が同定できた。3. ウシ未受精卵は抗 NMDA 受容体脳炎患者の髄液中 IgG と反応し、細胞膜表面に抗 NMDA 受容体が発現していることが示唆された。【考察】今回の一連の検索で、ウシ未受精卵には Glutamate 受容体を構成する NR1・NR2A・NR2B の各タンパクが存在することが示され、また、それらは NMDA 受容体としてウシ未受精卵細胞表面に発現していることを示し得た。これまで抗 NMDA 受容体脳炎の抗原提示部位は卵巣奇形腫内の神経組織または脳内とされてきたが、正常卵胞に NMDA 受容体の発現が示されたことから、本症女性例では卵巣奇形腫の合併・非合併を問わず卵巣における何らかの刺激が抗原提示を誘発し抗 NMDA 受容体抗体の産生、脳炎の発症につながると考えられた。【結論】抗 NMDA 受容体脳炎女性例では、卵巣に対する何らかの刺激が卵胞自体の NMDA 受容体を抗原として提示し発症する可能性が示された。

2C25 抗 GluR 抗体陽性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎におけるサイトカインの経時的変化

井上 裕文¹⁾, 梶本 まどか¹⁾, 松重 武志¹⁾, 百中 宏¹⁾, 片野 晴隆²⁾, 高橋 幸利³⁾, 長谷川 俊史¹⁾

¹⁾ 山口大学 大学院医学系研究科 小児科学, ²⁾ 国立感染症研究所 感染病理部,

³⁾ 静岡てんかん・神経医療センター 小児科

【はじめに】抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体陽性急性辺縁系脳炎では、 γ グロブリン大量療法 (IVIG) やステロイドパルス療法、血漿交換療法などの治療の有効性が報告されているが、その機序は不明である。今回我々は IVIG、ステロイドパルス療法施行した抗 GluR 抗体陽性非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の症例において治療前後の血液・髄液の抗 GluR 抗体価、サイトカインの動態について検討したので報告する。【症例】14歳男児。既往歴特記事項なし。入院13日前に発熱、頭痛、嘔吐が出現し、入院10日前から記憶障害を認めるようになった。入院当日に有熱性痙攣が2回出現したため、当院へ救急搬送され入院した。頭部 MRI で左海馬や左側頭葉に異常信号を認め、髄液細胞数も上昇していたため辺縁系脳炎と診断し、アシクロビル、IVIG を開始した。しかし、微熱や健忘性失語が遷延し、髄液細胞数もさらに上昇、頭部 MRI でも病変部の改善は認められなかった。髄液 HSV-DNA PCR 陰性であり、自己免疫性脳炎を疑って、入院4日目からステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン1g/日、3日間) を追加した。症状及び頭部 MRI 所見は速やかに改善傾向を認め、ステロイドパルス療法2クール終了時には語想起の障害が軽度残存するものの、日常生活動作は病前の状態に回復した。入院時の咽頭ぬぐい液、便、尿、血液、髄液からは有意なウイルスは検出されなかった。入院時、IVIG 後、ステロイドパルス療法後の血液・髄液からそれぞれ GluR ϵ 2-NT2, GluR ϵ 2-CT1, GluR ζ 1-NT, GluR δ 2-NT (ELISA 法) を検出した。IVIG 後に髄液優位に抗体価の上昇を認め、ステロイドパルス療法後に抗体価の低下を認めた。髄液中のサイトカインは、入院時から IL-6 の上昇を認め、IVIG 後にさらに上昇したが、ステロイドパルス療法後に著明に低下した。髄液中 IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-4, IL-10 の有意な上昇は認められなかった。また血液中サイトカインの上昇は認められなかった。【考察・結語】単球/マクロファージ系の抑制効果が想定されている IVIG では、抗 GluR 抗体や IL-6 の産生抑制効果は認められなかった。一方、ステロイドパルス療法は、施行までに発症から2週間経過していたものの、抗 GluR 抗体価や髄液 IL-6 の低下とともに臨床症状・画像所見も速やかに改善し、病勢や治療効果と一致する経過だった。髄液 IL-6 の著明な上昇があるにもかかわらず、IL-10 の上昇が認められず、本疾患の病態を考える上で重要と考えた。

2C26 不随意運動をともなった Bickerstaff 型脳幹脳炎の2例

上利 大¹⁾, 六車 一樹¹⁾, 原 直之¹⁾, 田路 浩正¹⁾, 神崎 昭浩²⁾, 郡山 達男³⁾, 山脇 健盛¹⁾

¹⁾ 広島市立広島市民病院 神経内科, ²⁾ 千鳥ヶ丘病院 神経内科, ³⁾ 広島市総合リハビリテーションセンター

【はじめに】Bickerstaff 型脳幹脳炎は先行感染に伴う自己免疫的な機序でおこる脳幹脳炎で、複視や構音障害、運動失調、意識障害などを呈する。今回我々は経過中に不随意運動を呈した Bickerstaff 型脳幹脳炎の2例を経験したので報告する。【症例】症例1は30代男性。発熱、頭痛、咳嗽が出現し、7日後に複視、呂律困難、歩行障害が出現し、翌日当院救急外来を受診し入院となった。入院時、眼球上転障害、構音障害、四肢失調、深部反射の減弱を認めた。やや傾眠傾向であったが見当識は保たれていた。Fisher 症候群もしくは、Bickerstaff 型脳幹脳炎を疑い免疫グロブリン大量静注療法を開始したが、同日夜間より次第に不穏が出現し、以後持続の鎮静を必要とした。鎮静薬を減量すると、大声をあげ、安静が保てず、発作的に右上肢に著明なバリエーション様の不随意運動を認めた。ステロイドパルス療法を2クール施行したが意識障害や不随意運動は不変であった。第11病日に血漿交換療法を開始し、第13病日、2回目血漿交換を終えた後に声かけに反応を認め、不随意運動は消失した。血漿交換を4回施行した後、第17病日頃から意識障害は著明に改善したため第21病日には鎮静薬は中止した。その後、眼球運動障害が残存したため第34病日から免疫吸着療法を行い、症状は改善傾向を認めた。血清抗 GQ1b 抗体が陽性、経過中の頭部 MRI では異常所見を認めなかった。症例2は30代女性。下痢が出現して7日後にふらつき感がつよくなり当院受診。意識清明、眼球運動はほぼ正常であったが、上方向、左方向視時に複視を認めた。四肢失調を認め、深部反射は減弱もしくは消失していた。入院2日目より四肢失調は増悪したため免疫グロブリン大量療法を開始したが、同日より意識障害が増悪し、JCS3桁となり Bickerstaff 型脳幹脳炎と診断した。入院13日目頃より顔をしかめ、目を見開いて大声をあげる、舌を突出させ頸部を強く後屈させるような運動を認めた。四肢はヒョレア様に不規則に動かすようになった。ステロイドパルス療法を行うとすぐに意識障害が改善し、不随意運動は次第に改善を認めた。眼球運動障害が残存し免疫吸着療法を施行したところ速やかに改善した。血清抗 GQ1b 抗体は陽性で、頭部 MRI では異常所見を認めなかった。【考察】2症例ともに Fisher 症候群の症状からはじまり、急激に意識障害が増悪した。また経過中に呈した不随意運動に関して症例1はバリエーション様、症例2はジストニア、ヒョレア様で異なった。MRI では異常所見を認めなかったが、脳幹のみならず視床下核や線条体などの中枢まで障害を伴った可能性が示唆された。

編集責任 布井 博幸
編集 第18回日本神経感染症学会総会学術集会事務局
〒889-1692
宮崎県宮崎市清武町木原5200
宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野

「Neuroinfection」第18巻 第1号
発行 平成25年9月18日

発行者 水澤 英洋
発行所 日本神経感染症学会事務局
〒169-0072 東京都新宿区大久保2-4-12
新宿ラムダックスビル
株式会社春恒社 学会事業部 内
TEL : 03-5291-6231 FAX : 03-5291-2176
印刷所 株式会社サンプラネット
〒112-0012 東京都文京区大塚3-5-10
住友成泉小石川ビル7F
TEL : 03-5940-2614 FAX : 03-3942-6396

後 援

宮崎県小児科医会
宮崎大学医学部小児科同門会
社会福祉法人 愛泉会日南病院

協賛企業

大正富山医薬品株式会社
一般財団法人化学及血清療法研究会
帝人ファーマ株式会社
第一三共株式会社
旭化成ファーマ株式会社
田辺三菱製薬株式会社
アステラス製薬株式会社
大日本住友製薬株式会社
ジェンザイム・ジャパン株式会社
武田薬品工業株式会社
日本イーライリリー株式会社
一般社団法人 日本血液製剤機構
協和発酵キリン株式会社

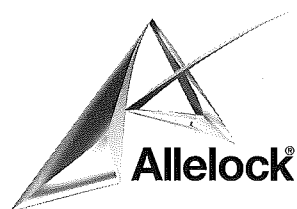
(順不同)

(平成25年9月1日現在)

第18回日本神経感染症学会総会学術集会開催にあたり、宮崎県小児科医会、宮崎大学医学部小児科同門会の先生方、愛泉会日南病院のご後援をいただくとともに、上記企業からのご支援をいただきました。
ここに厚くお礼申し上げます。

第18回日本神経感染症学会総会学術集会
会長 布 井 博 幸

KYOWA KIRIN



アレルギー性疾患治療剤

〈薬価基準収載〉

アレロック® 顆粒 0.5%
ALLELOCK® Granules 0.5% オロバタジン塩酸塩顆粒

製造販売元 **協和発酵キリン株式会社**
〔資料請求先〕 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 〒100-8185
www.kksmile.com

「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等は製品添付文書をご参照ください。

2012年10月作成
®登録商標

善意と医療のかけ橋

善意の献血による血液製剤を通じ
高い倫理観と使命感をもって人びとの健康に貢献します

血漿分画製剤(液状・静注用免疫グロブリン製剤)

献血 ウェノグロブリン® IH 5% 静注
0.5g/10mL・1g/20mL・2.5g/50mL・5g/100mL・10g/200mL

(生物学的製剤基準 ポリエチレングリコール処理免疫グロブリン) [献血]

血漿分画製剤[静注用免疫グロブリン製剤(液状)]

日赤ポリグロビン® N5% 静注 0.5g/10mL
2.5g/50mL
5g/100mL
日赤ポリグロビン® N10% 静注 5g/50mL
10g/100mL

生物学的製剤基準「pH4処理酸性免疫グロブリン」[献血]

血漿分画製剤(血液凝固阻止剤)

ノイアート® 静注用 500単位
1500単位

(生物学的製剤基準 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ) [献血]

血漿分画製剤

クロスエイトMC 静注用 250単位
500単位・1000単位

生物学的製剤基準「乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子」[献血]

血漿分画製剤

献血 アルブミン® 25% 静注 5g/20mL「ベネシス」
12.5g/50mL「ベネシス」

献血 アルブミン® 5% 静注 5g/100mL「ベネシス」
12.5g/250mL「ベネシス」

(生物学的製剤基準 人血清アルブミン) [献血]

血漿分画製剤

赤十字アルブミン® 20% 静注 4g/20mL
10g/50mL

赤十字アルブミン® 25% 静注 12.5g/50mL

赤十字アルブミン® 5% 静注 12.5g/250mL

生物学的製剤基準「人血清アルブミン」[献血]

[薬価基準収載] [特定生物由来製品] [処方せん医薬品] (注意-医師等の処方せんにより使用すること)

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等につきましては、添付文書をご参照ください。

[資料請求先]

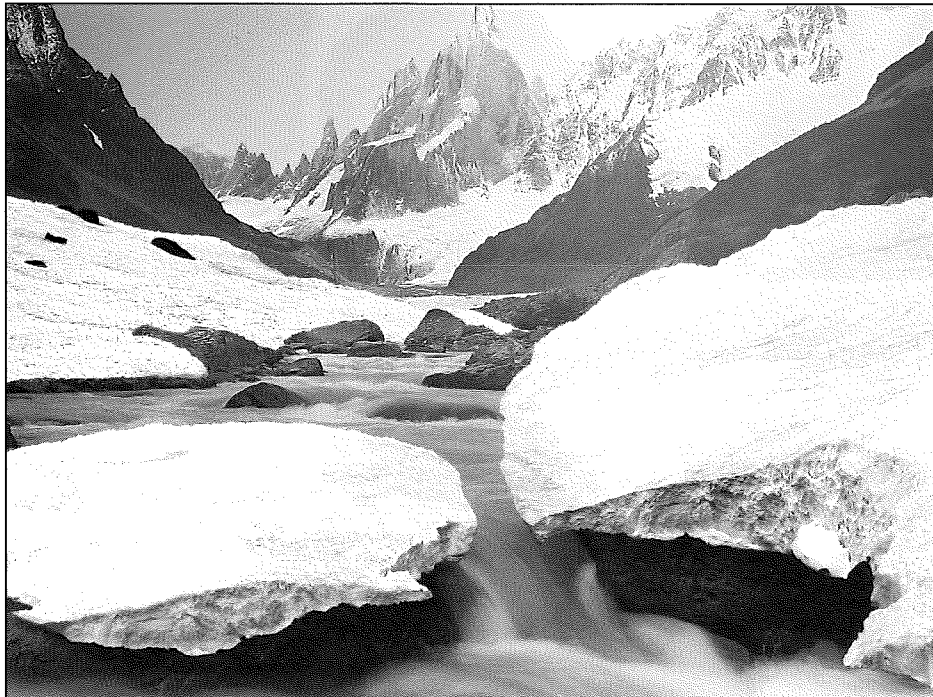
一般社団法人
日本血液製剤機構

〒105-6107 東京都港区浜松町二丁目4番1号
世界貿易センタービル7階 <http://www.jbpo.or.jp>

2013年6月作成

JBPO
Japan Blood Products
Organization

旭化成ファーマ



血液凝固阻止剤
リコモジュリン® 点滴静注用12800
Recomodulin® Inj. 12800
 トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え) 製剤
 生物由来製品、処方せん医薬品※ ※注意—医師等の処方せんにより使用すること

薬価基準収載

■「効能・効果」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「禁忌を含む使用上の注意」等については添付文書をご参照ください。

製造販売元 (資料請求先)

旭化成ファーマ株式会社
 〒101-8101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地
 URL: <http://www.asahikasei-pharma.co.jp>

2011.06

astellas



新緑 (Goldcrest)

感染症領域は、アステラス。

経口用セフェム系製剤 (日本薬局方 セフジニルカプセル、セフジニル細粒) [薬価基準収載]

セフゾン® 細粒小児用 10%
 カプセル 50mg
 100mg

処方せん医薬品

(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

Cefzon®

(略号:CFDN)

カンディン系抗真菌剤 (注射用ミカファンギンナトリウム) [薬価基準収載]

ファンガード® 点滴用
 25mg
 50mg
 75mg

劇薬、処方せん医薬品

(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

Funguard®

(略号:MCFG)

合成セファロスポリン製剤 (注射用セファゾリンナトリウム水和物) [薬価基準収載]

セファメジン® 点滴用キット 1g/2g
 注射用 0.25g/0.5g/1g/2g
 筋注用 0.25g/0.5g

処方せん医薬品

(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

Cefamezin®

(略号:CEZ)

ウイルスワクチン類

生物学的製剤基準 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

エンセバック® 皮下注用

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品

(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

ENCEVAC

(略号:VNS)

アステラス製薬株式会社

東京都板橋区蓮根3-17-1

[資料請求先] 本社 / 東京都中央区日本橋本町2-5-1

■ご使用に際しましては、製品添付文書をご参照ください。

2013/04作成 A41/2.A.01



酵素補充療法製剤

数万人に一人。その人のために、ジェンザイムが必要です。



薬価基準収載
遺伝子組換え ゴーシェ病治療剤
生物由来製品・創薬・処方せん医薬品^①
セラザイム® 静注用 400単位
イミグルセラゼ (遺伝子組換え)
静注用凍結乾燥製剤



薬価基準収載
遺伝子組換え ゴーシェ病治療剤
生物由来製品・創薬・処方せん医薬品^①
セラザイム® 注200U
イミグルセラゼ (遺伝子組換え)
静注用凍結乾燥製剤



薬価基準収載
遺伝子組換え ファブリー病治療剤
生物由来製品・創薬・処方せん医薬品^①
ファブラザイム® 点滴静注用 5mg・35mg
アガルシダーゼ ベータ (遺伝子組換え)
静注用凍結乾燥製剤



薬価基準収載
遺伝子組換え ムコ多糖症Ⅰ型治療剤
生物由来製品・創薬・処方せん医薬品^①
アウドラザイム® 点滴静注液 2.9mg
ラロニダーゼ (遺伝子組換え)
点滴静注用製剤



薬価基準収載
遺伝子組換え 糖原病Ⅱ型治療剤
生物由来製品・創薬・処方せん医薬品^①
マイオザイム® 点滴静注用 50mg
アルグロコシダーゼ アルファ (遺伝子組換え)
点滴静注用



薬価基準収載
遺伝子組換え ムコ多糖症Ⅱ型治療剤
生物由来製品・創薬・処方せん医薬品^①
エラプレース® 点滴静注液 6mg
イデュルスルファーゼ (遺伝子組換え)
点滴静注用製剤

*注) 注意一医師等の処方せんにより使用すること。「効能・効果」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、製品添付文書をご参照ください。
① 製剤は Genzyme Corporation の登録商標です。

製造販売元
(資料請求先)

genzyme
A SANOFI COMPANY

ジェンザイム・ジャパン株式会社 くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号 TEL:0120-255-011 <http://www.genzyme.co.jp/>

2012年11月: T-GJP-250A

Inavir

長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤 **イナビル® 吸入粉末剤 20mg**

処方せん医薬品: 注意一医師等の処方せんにより使用すること
一般名/ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

●「効能・効果」、「用法・用量」、「警告」、「禁忌」を含む使用上の注意、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」等の詳細については製品添付文書をご参照ください。

イナビル吸入方法の解説動画およびインフルエンザに関する情報は、インフルエンザ情報webサイト「インフル・ニュース」をご覧ください。

<http://www.influ-news.info>



製造販売元 (資料請求先)
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

2012年2月作成



LEUPLIN 20th ANNIVERSARY

優しく、易しく。
患者さんへの想い、医療現場への想い。
「想い」を込めるタケダの製剤技術。

LH-RH誘導体 マイクロカプセル型徐放性製剤

劇薬、処方せん医薬品（注意・医師等の処方せんにより使用すること）薬価基準収載

リュープリン 注射用 1.88・3.75
注射用キット 1.88・3.75
リュープリンSR 注射用キット 11.25

（注射用リュープロレリン酢酸塩）

効能・効果、用法・用量、禁忌・使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

2012年4月作成



（資料請求先）

武田薬品工業株式会社

医薬営業本部
〒103-6668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号



選択的ヒスタミンH₁受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤 [薬価基準収載]

タリオン® 錠5mg・錠10mg
OD錠5mg・OD錠10mg

TALION® Tablets 5mg・Tablets 10mg（ペボタスチンベシル酸塩製剤）

TALION® OD Tablets 5mg・OD Tablets 10mg（ペボタスチンベシル酸塩口腔内崩壊錠）

（処方せん医薬品）（注意・医師等の処方せんにより使用すること）

※効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については、
添付文書をご参照ください。

提携
宇部興産株式会社



製造販売元（資料請求先）
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区北浜2-6-18

2009年10月作成



● シンプルなアナログ式

アナログ式だから見やすく、操作が簡単になりました。

● 製剤含量 (6mg/12mg) 別の専用ペン

それぞれのカートリッジをペンにセットするだけ。複雑な初期設定は要りません。

● 詳細な投与量設定刻み

投与量は6mg用ペンなら0.025mg刻み、12mg用ペンなら0.05mg刻みになりました。

患者さんの体重に合わせ、より適切な投与量を設定できます。

● 1回最大投与量は3.00mg

12mg用ペンなら、1回の最大投与量が3.00mgです。

体重60kgまでのターナー症候群および軟骨異栄養症の患者さんにも対応できます。

● 安全性と患者心理に配慮した針隠しカバー標準搭載

患者さんの注射に対する恐怖心を軽減し、安全性に配慮した針隠しカバーを標準搭載しました。

管理医療機器

医薬品ペン型注入器

ヒューマトローペン® 6mg

HumatroPen® 6mg

ヒューマトローブ®注射用6mgカートリッジ専用

認証番号: 221ADBZX00111000

ヒューマトローペン® 12mg

HumatroPen® 12mg

ヒューマトローブ®注射用12mgカートリッジ専用

認証番号: 221ADBZX00112000

*ヒューマトローペン®6mgおよび12mgのご使用に際しては、添付文書および取扱説明書をよくお読みください。

*ヒューマトローブ®注射用6mgおよび12mgの「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「副作用」等の詳細については添付文書をご参照ください。

ヒューマトローペン®6mg・ヒューマトローペン®12mgは、日本イーライリリー株式会社のヒト成長ホルモン製剤カートリッジ専用の医薬品ペン型注入器です。

製造販売元〈資料請求先〉

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

Lilly Answers リリーアンサーズ

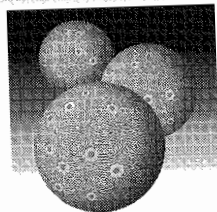
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605^{※1}(医療関係者向け) 受付時間: 月曜日～金曜日 8:45～17:30^{※2}

※1 通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます。 ※2 祝祭日および当社休日を除きます。



大日本住友製薬



ポリエンマクロライド系抗真菌性抗生物質製剤
毒薬・処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

薬価基準収載

アムビゾーム® 点滴静注用50mg
注射用アムホテリシンBリポソーム製剤（略号：L-AMB） **AmBisome®**

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

製造販売元（資料請求先）

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉

くすり情報センター

☎0120-034-389

受付時間／月～金 9:00～18:30（祝・祭日を除く）
【医療情報サイト】<http://ds-pharma.jp/>

提携



GILEAD

2010.4月作成

