

ISSN 1348-2718

NEUROINFECTION

神経感染症

Vol. 19 No. 2 2014

第19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19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26年9月4日(木)～6日(土)

会 場：金沢歌劇座

〒920-0993 石川県金沢市下本多町6番丁27番地

TEL：076-220-2501

会 長：大原 義朗

(金沢医科大学医学部微生物学)

事務局：金沢医科大学医学部微生物学

〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1丁目1番地

TEL：076-218-8097

URL：<http://www.ninfct19-jsn26.jp>

第19回日本神経感染症学会総会学術集会 「感染と免疫のインターフェース」

この度、第19回日本神経感染症学会総会学術集会を2014年9月4日（木）から6日（土）にわたり金澤で開催させていただくことになりました。既にお知らせしましたように、第26回日本神経免疫学会学術集会（松井真会長）との合同開催です。可能な限り合同のプログラムを組んでありますが、それぞれの学会の持ち味も出していかなければなりません。プログラム編成にご協力いただいた方々には本当に感謝申し上げます。

特別講演の一題目は国立感染症研究所・倉根一郎副所長による「蚊媒介性ウイルス感染症の現状と対策」です。二題目を金沢医科大学・野田洋子感染管理看護師にお話しいただきます。今後の感染管理看護師の方々との連携を見据えた有意義なお話しが聴けることと期待しています。シンポジウムは三題準備しました。第一題目は合同企画「感染と神経免疫」、第二題目は「希少神経感染症」、最後は「超高齢期時代における認知症患者の感染症対策」です。教育講演では岩手医科大学・村木靖教授に「インフルエンザの最近の話題」について、国立感染症研究所・西條政幸ウイルス第一部部長に話題の「重症熱性血小板減少症候群（Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome, SFTS）」について話していただきます。

若手医師・研究者の養成は両学会における共通の重要課題です。合同企画として、「若手医師のための感染と免疫のセミナー」そして「若手研究者による研究紹介」を設けました。また学部学生/初期研修医のセッションも設けましたので、若手の方々の活発なそして積極的な参加を期待します。

このように盛りだくさんの企画ですが、会場の金澤歌劇座は金沢城、兼六園、21世紀美術館にも隣接しています。学会の合間を縫って、9月の金澤を、そして新幹線開通前の金澤情緒を存分に満喫していただければ幸いです。

2014年8月吉日

第19回日本神経感染症学会総会学術集会 会長
大原 義朗

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19回	平成26年9月4、5、6日	大原義朗 (金沢医科大学医学部微生物学)	金沢

第19回日本神経感染症学会総会学術集会のご案内

第19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26年 9月 4日（木）～ 6日（土）

2. 会場：金沢歌劇座

〒920-0993 石川県金沢市下本多町 6 番丁27番地

TEL：076-220-2501

3. 参加受付

1) 参加受付は、9月4日（木）、5日（金）、6日（土）に、午前8時00分から総合受付（1F ロビー）で行います。

2) 総合受付にて、参加費を納入し、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。

参加区分：会員・非会員 10,000円

コメディカル 7,000円

学生 無料

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. クローク

会議棟1Fに設けますのでご利用ください。

【開設時間】

第1日目 9月4日（木） 8：00～19：00

第2日目 9月5日（金） 8：00～19：00

第3日目 9月6日（土） 8：00～16：00

5. 企業展示

大ホール3Fロビーにて行います。

第1日目 9月4日（木） 9：00～17：00

第2日目 9月5日（金） 9：00～17：00

第3日目 9月6日（土） 9：00～15：00

6. 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：7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：金沢歌劇座 会議棟1F

受付時間：8:00～

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_大原義朗)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 2003～2013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用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。

7. ポスターに関するご案内

- ・貼付、閲覧、自由討論、撤去の時間は以下のとおりです。
- ・可能な限り3日間通しての掲示をお願いします。

貼 付：9月4日（木） 10：00～13：00

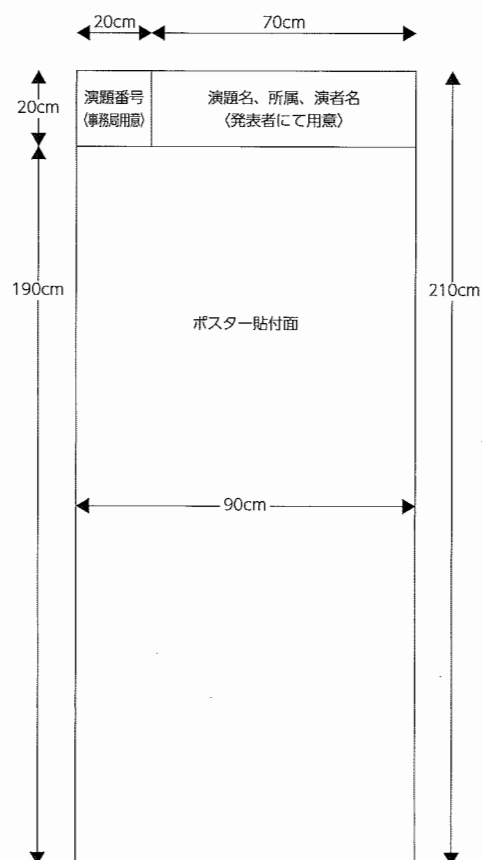
閲 覧：9月4日（木） 13：00～16：50

9月5日（金） 9：00～14：00

自由討論：9月5日（金） 14：00～15：00

撤 去：9月5日（金） 17：00～

- ・ポスターパネルのサイズは縦210cm×横90cmです。演題番号（縦20cm×横20cm）は事務局にて用意いたします。縦20cm×横70cmのサイズに、演題名、所属、演者名を記入したものをご用意ください。
- ・プッシュピンは各ポスターパネル前にご用意しておりますので、のり、セロハンテープ等は使用しないでください。
- ・発表者は、自由討論の時間に各自のポスターパネル前に控え、質疑に応じてください。
- ・ポスターの撤去は、上記の撤去時間に速やかに行ってください。撤去されなかった掲示物は主催者側にて処分いたしますのでご了承ください。



8. 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。

9. 評議員会

9月4日（木） 12時00分から「D会場」で行います。評議員の方はご出席ください。

10. 総会

9月4日（木） 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。

11. 理事会

9月3日（水） 16時から「しいのき迎賓館」にて行います。

12. 昼食

9月4日（木）、5日（金）、6日（土）のランチョンセミナーをご利用ください。

13. 会員懇親会

9月5日(金) 19時15分から金沢城五十間長屋にて行います。

懇親会費は無料です。

14. 学会賞

学会賞授賞演題につきましては5日の会員懇親会で発表、6日の閉会式で表彰式を行います。

15. 第19回日本神経感染症学会総会学術集会 事務局

金沢医科大学医学部微生物学

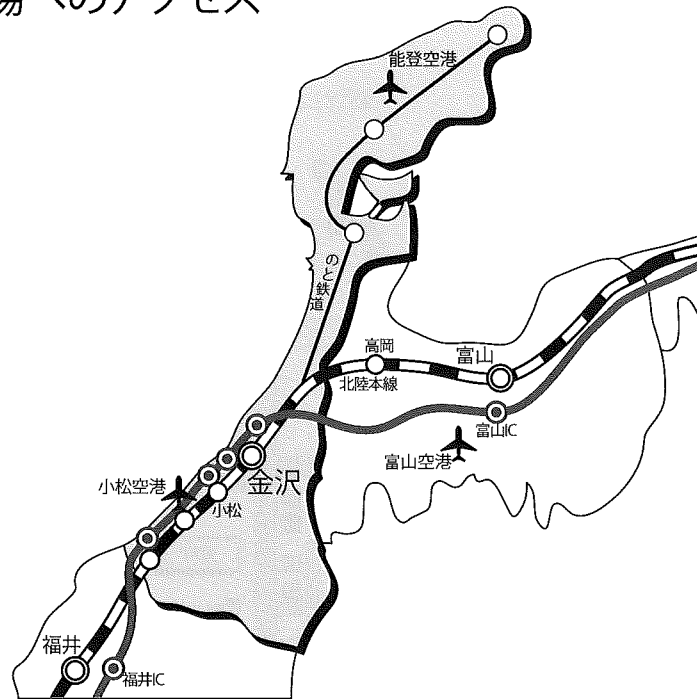
〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1丁目1番地

TEL : 076-218-8097

URL : <http://www.ninfct19-jsn26.jp>

会場へのご案内(アクセスマップ)

会場へのアクセス



飛行機(小松空港着)

札幌から……約 1 時間30分	仙台から……約 1 時間05分
東京から……約 1 時間	福岡から……約 1 時間20分
沖縄から……約 2 時間10分	
小松空港から金沢駅行(市内経由) 空港バスに乗り約60分で金沢駅到着	

鉄道(J R 金沢駅着)

東京から……約 3 時間50分
上越新幹線(越後湯沢のりかえ) maxときーはくたか

大阪から……約 2 時間30分
サンダーバード

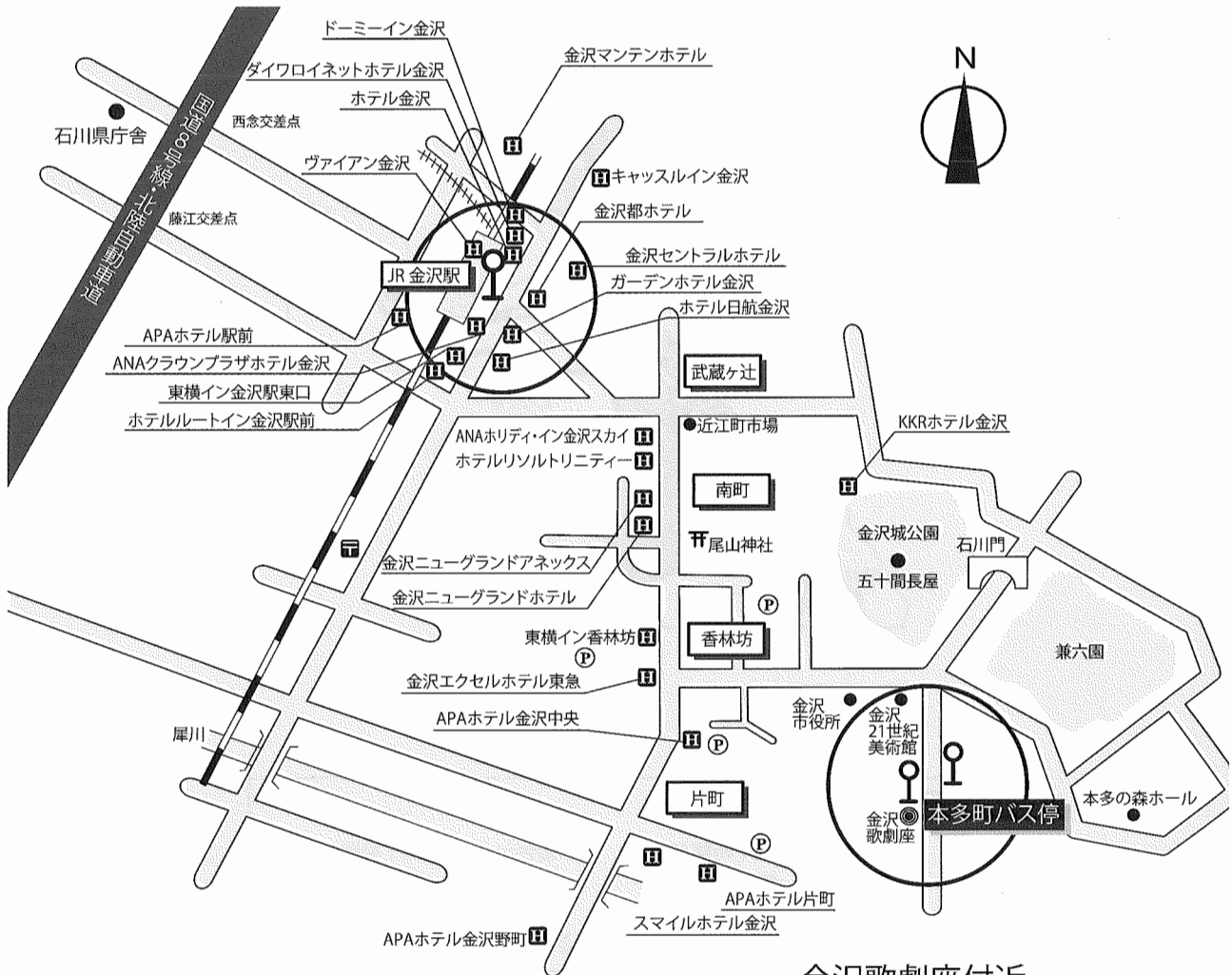
名古屋から……約 2 時間30分(※約3時間)
東海道新幹線(米原のりかえ) ひかりーしらさぎ ※しらさぎのみ

市内路線バス(J R 金沢駅発)

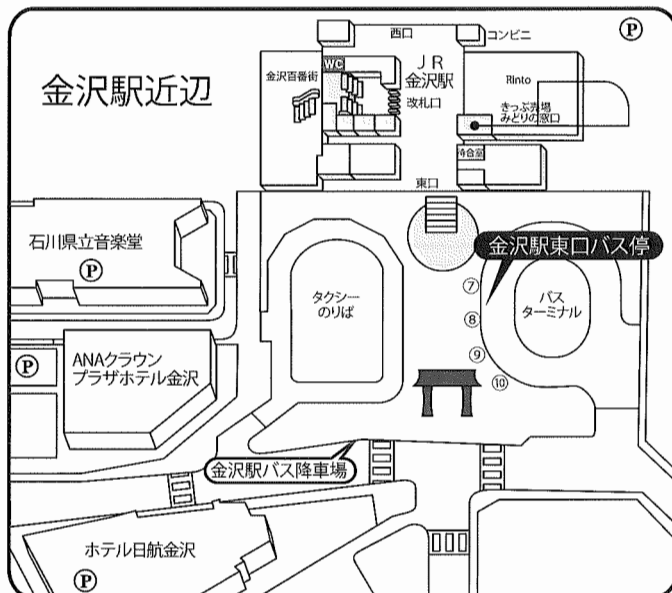
JR金沢駅東口⑩番のりばより
『香林坊経由 東部車庫』バスに乗り『本多町』バス停で下車
JR金沢駅よりバスで20分
JR金沢駅よりタクシー15分

会場へのご案内(アクセスマップ)

金沢市内地図



金沢歌劇座付近



会場案内図

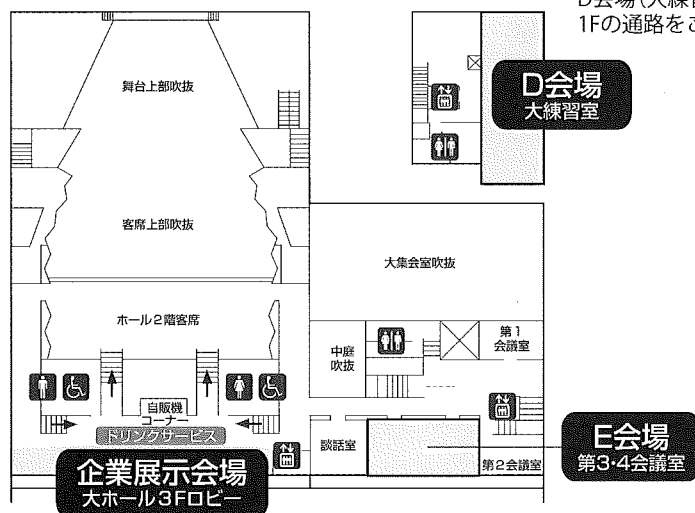
金沢歌劇座

※ホール棟や会議棟3Fから
D会場(大練習室)へはいけません。
1Fの通路をご利用ください。

3F

ホール棟
3F
(2階席)

会議棟
3F

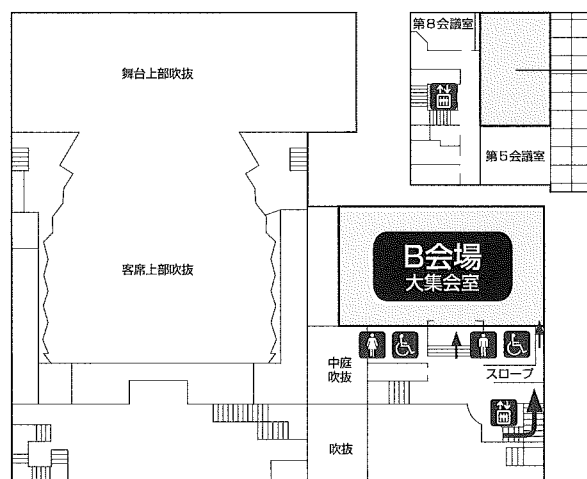


2F

C会場
第6・7会議室

※B会場とC会場は
行き来できません。
C会場へは1Fの通路を
ご利用ください。

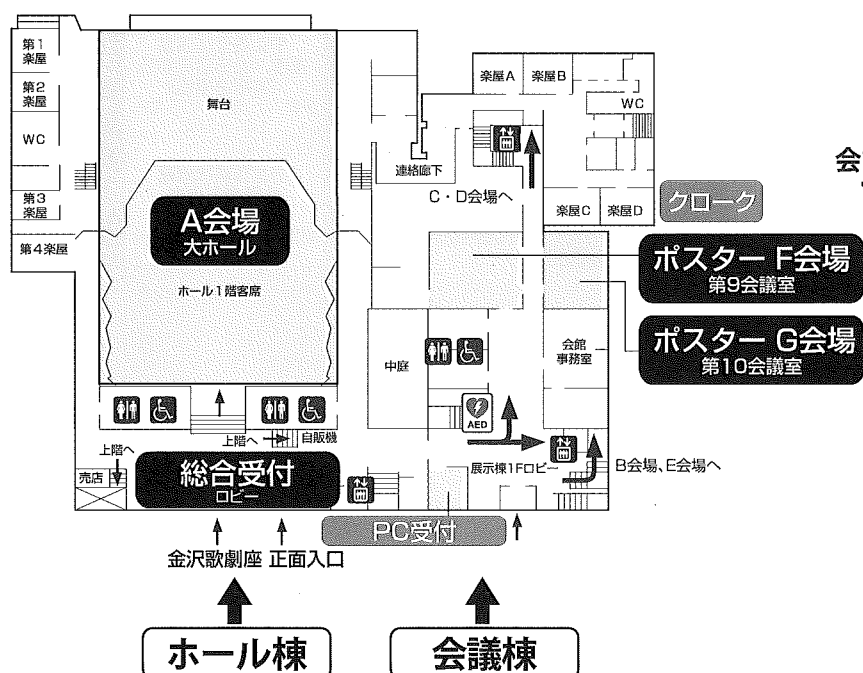
棟議會
2F



1F

ホール棟
1F

棟議會
1F



日程表

第1日 9月4日(木)

	A会場 (大ホール)	B会場 (大集会室)	C会場 (第6・7会議室)	D会場 (大練習室)	E会場 (第3・4会議室)	ポスター会場F+G (第9・10会議室)
8:00						
9:00	開会の辞 9:00～9:50 会長講演 忘れられていく脳と病-野矢の論議と現在- (神経感染症) 座長：水澤 英洋					
10:00	10:00～11:50 合同企画 合同シンポジウム 感染と神経免疫 座長：中川 正法 吉川 哲史		10:00～10:55 細菌感染 (神経感染症) 座長：遠藤 実、武蔵 多津郎 1C1～1C5	10:00～11:50 学会賞受賞候補 セッション (神経免疫) 座長：菊地 誠志 松井 真 Y-1～Y-8	10:00～11:05 HSV、その他 (神経感染症) 座長：黒田 宙、法化園 陽一 1E1～1E6	10:00～13:00
11:00			10:55～11:40 小児脳炎脳症 (神経感染症) 座長：細矢 光亮、塩見 正司 1C6～1C9		11:05～11:50 VZV (神経感染症) 座長：杉浦 嘉泰、吉井 文均 1E7～1E10	ポスター貼付
12:00	12:00～12:50 ランチョンセミナーⅠ 座長：和田 泰三 共催：第一三共株式会社	12:00～12:50 ランチョンセミナーⅡ 座長：海田 賢一 共催：日本製薬株式会社		12:00～13:00 評議員会 (神経感染症)		
13:00	13:00～14:00 総会 (神経感染症)					13:00～16:50
14:00	14:00～14:50 教育講演Ⅰ インフルエンザウイルス- その生態と最近の話題- (神経感染症) 座長：布井 博幸	14:00～14:50 教育講演Ⅱ 小児の免疫性中枢神経疾患 (神経免疫) 座長：藤原 一男				ポスター閲覧
15:00	15:00～16:50 シンポジウムⅠ 希少神経感染症 (神経感染症) 座長：米田 誠 亀井 聡	15:00～16:50 シンポジウムⅡ Molecular mimicry (神経免疫) 座長：松本 陽 山村 隆	15:00～15:45 MG (神経免疫) 座長：村井 弘之、岩佐 和夫 O1-1～O1-4 15:45～16:40 GBS/CIDP (神経免疫) 座長：藤原 聡、海田 賢一 O1-5～O1-9	15:00～15:55 学会賞候補演題 基礎・臨床研究部門 (神経感染症) 座長：辻 省次、池田 修一 1D1～1D5 15:55～16:50 学会賞候補演題 症例報告部門 (神経感染症) 座長：山田 正仁、楠原 浩一 1D6～1D10	15:00～15:55 EAE-1 (神経免疫) 座長：三宅 幸子、宮本 勝一 O1-10～O1-14 15:55～16:50 MS臨床-1 (神経免疫) 座長：清水 優子、岡本 智子 O1-15～O1-19	
16:00						
17:00	17:15～18:30 イブニングセミナーⅠ 座長：山田 正仁 共催：大正富山 医薬品株式会社	17:15～18:30 イブニングセミナーⅡ 座長：齋田 孝彦 共催：ノバルティス ファーマ株式会社				
18:00						
19:00						

日程表

第2日 9月5日(金)

	A会場 (大ホール)	B会場 (大集会室)	C会場 (第6・7会議室)	D会場 (大練習室)	E会場 (第3・4会議室)	ポスター会場F+G (第9・10会議室)
8:00						
9:00	9:00~9:50 教育講演Ⅲ 炎症の増幅回路と Gateway Reflexの発見 (神経免疫) 座長：西澤 正豊	9:00~10:50 合同企画 若手研究者による 研究紹介 座長：山田 正仁 楠原 浩一 池田 修一 原 寿郎	9:00~9:45 MS病態-1 (神経免疫) 座長：新野 正明、佐藤 準一 O2-1~O2-4 9:45~10:50 中枢神経系と免疫 (神経免疫) 座長：南里 和紀 深浦 彦彰 O2-5~O2-10	9:00~10:05 NMO (神経免疫) 座長：田中 正美 朝倉 邦彦 O2-20~O2-25 10:05~10:50 MS病態-2 (神経免疫) 座長：越智 博文、森 雅裕 O2-26~O2-29	9:00~9:45 PML/JCV (神経感染症) 座長：穴戸 辰 由紀子、中道 一生 2E1~2E4 9:45~10:30 ウイルス感染実験モデル (神経感染症) 座長：小池 智、姫田 敏樹 2E5~2E8	9:00~14:00
10:00	10:00~10:50 教育講演Ⅳ 日本における重症熱性血小板減少 症候群とダニ媒介性脳炎の流行 (神経感染症) 座長：大原 義朗					ポスター閲覧
11:00	11:00~12:00 評議員会 (神経免疫)					
12:00	12:00~12:50 ランチョンセミナーⅢ 座長：楠 進 共催：帝人ファーマ株式会社/ 一般財団法人化学及血清療法研究所	12:00~12:50 ランチョンセミナーⅣ 座長：田中 正美 共催：田辺三菱製薬 株式会社				
13:00	13:00~13:50 特別講演Ⅰ 蚊媒介性ウイルス 感染症の現状と対策 (神経感染症) 座長：大原 義朗					
14:00	14:00~15:00 総会 (神経免疫)					14:00~15:00 合同企画 ポスター討論
15:00	15:00~16:50 シンポジウムⅢ Autoimmune channelopathies -update- (神経免疫) 座長：神田 隆 大塚 貴	15:00~16:50 シンポジウムⅣ 超高齢期時代における 認知症患者の 感染症対策 (神経感染症) 座長：荒井 啓行 飯沼 由嗣	15:00~15:45 MG・筋炎 (神経免疫) 座長：清水 潤、吉川 弘明 O2-11~O2-14 15:45~16:40 自己免疫性ニューロパシー (神経免疫) 座長：三澤 園子、中根 俊成 O2-15~O2-19	15:00~15:55 EAE-2 (神経免疫) 座長：中辻 裕司、水野 哲也 O2-30~O2-34 15:55~16:50 MS臨床-2 (神経免疫) 座長：古賀 道明、大橋 高志 O2-35~O2-39	15:00~15:55 結核・真菌・その他-1 (神経感染症) 座長：村田 顕也、道勇 学 2E9~2E13 15:55~16:50 結核・真菌・その他-2 (神経感染症) 座長：下濱 俊、長山 成美 2E14~2E18	
16:00						
17:00						ポスター撤去
17:15~18:30	17:15~18:30 イブニングセミナーⅢ 座長：松井 真 共催：バイエル薬品 株式会社	17:15~18:30 イブニングセミナーⅣ 座長：砂川 慶介 共催：大日本住友 製薬株式会社				
18:00						
19:00						
	19:15~20:45 懇親会 【金沢城五十間長屋】					

日程表

第3日 9月6日(土)

	A会場 (大ホール)	B会場 (大集会室)	C会場 (第6・7会議室)	D会場 (大練習室)	E会場 (第3・4会議室)	ポスター会場F+G (第9・10会議室)
8:00	8:10~8:55 モーニングセミナー 座長：本村 政勝 共催：アステラス 製薬株式会社					
9:00	9:00~10:50 シンポジウムV MS vs NMO (疾患を裏側から見る) (神経免疫) 座長：糸山 泰人 吉良 潤一	9:00~10:50 合同企画 若手医師のための 「感染と免疫」 セミナー 座長：高 昌星 細矢 光亮	9:00~9:55 HTLV-I・HIV -1 (神経感染症) 座長：齊藤 峰輝、久保田 龍二 3C1~3C5	9:00~9:45 CJD・プリオン (神経感染症) 座長：佐藤 滋、犬塚 貴 3D1~3D4	9:00~9:55 合同企画 合同セッション 抗NMDAR脳炎-1 座長：雪竹 基弘、高橋 幸利 SO-7~SO-11	
10:00			9:55~10:40 HTLV-I・HIV -2 (神経感染症) 座長：出雲 周二、山野 嘉久 3C6~3C9	9:45~10:50 合同企画 合同セッション 抗NMDAR脳炎-2 座長：田中 恵子、松尾 秀徳 SO-1~SO-6	9:55~10:50 合同企画 合同セッション ADEM その他 座長：荻野 美恵子、富岳 亮 SO-12~SO-16	
11:00	11:00~11:50 特別講演II From Genetic Variation to Immune Function in Inflammatory Disease (神経免疫) 座長：松井 貞		11:00~11:40 学部学生・初期研修医 セッション (神経感染症)			
12:00	12:00~12:50 ランチョンセミナーV 座長：野村 恭一 共催：バイオジェン・アイ デック・ジャパン株式会社	12:00~12:50 ランチョンセミナーVI 座長：村井 弘之 共催：一般社団法人 日本血液製剤機構				
13:00	13:00~14:50 シンポジウムVI ALSの neuroimmunology (神経免疫) 座長：錫村 明生 祖父江 元	13:00~14:50 合同企画 ケーススタディ 座長：谷脇 考恭 中嶋 秀人 野村 恭一 CS1~CS8		13:00~17:00 プリオン病及び遅発 性ウイルス感染症に 関する調査研究班 SSPE・PML シンポジウム2014	13:00~13:50 特別講演III 血管留置カテーテル 感染防止対策について (神経感染症) 座長：飯沼 由嗣	
14:00						
15:00	15:00~15:15 閉会の辞	神経感染症学会表彰式				
	15:15~15:30	神経免疫学会表彰式				
16:00						
17:00						
18:00						
19:00						

企画プログラム

会長講演

9月4日(木) 9:00~9:50

A会場(大ホール)

座長：水澤 英洋（国立精神・神経医療研究センター）

忘れ去られていく風土病－野兎病の過去と現在－

大原 義朗（金沢医科大学医学部 微生物学講座）

特別講演 I

9月5日(金) 13:00~13:50

A会場(大ホール)

座長：大原 義朗（金沢医科大学微生物学）

蚊媒介性ウイルス感染症の現状と対策

倉根 一郎（国立感染症研究所）

特別講演 II

9月6日(土) 13:00~13:50

E会場(第3・4会議室)

座長：飯沼 由嗣（金沢医科大学臨床感染症学）

血管留置カテーテル感染防止対策について

野田 洋子（金沢医科大学病院 医療安全部 感染制御室）

教育講演 I

9月4日(木) 14:00~14:50

A会場(大ホール)

座長：布井 博幸（宮崎大学小児科学分野）

インフルエンザウイルス－その生態と最近の話題－

村木 靖（岩手医科大学 微生物学講座 感染症学・免疫学分野）

教育講演 II

9月5日(金) 10:00~10:50

A会場(大ホール)

座長：大原 義朗（金沢医科大学微生物学）

日本における重症熱性血小板減少症候群とダニ媒介性脳炎の流行

西條 政幸（国立感染症研究所ウイルス第一部）

合同企画 合同シンポジウム 感染と神経免疫

9月4日(木) 10:00~11:50

A会場(大ホール)

座長：中川 正法 (京都府立医科大学附属北部医療センター)

吉川 哲史 (藤田保健衛生大学小児科学)

病原微生物とギラン・バレー症候群

楠 進 (近畿大学医学部 神経内科)

サイトメガロウイルスが宿主細胞のガングリオシド合成系に与える影響とウイルス感染後ギラン・バレー症候群の発症メカニズム解明のヒント

増田 道明 (獨協医科大学医学部・微生物学講座)

HTLV-I 関連脊髄症に対する新しい治療戦略の開発に向けて

中村 龍文 (長崎国際大学 人間社会学部・社会福祉学科)

多発性硬化症とEBウイルス

田中 正美 (国立病院機構宇多野病院 多発性硬化症センター)

シンポジウムⅠ 希少神経感染症

9月4日(木) 15:00~16:50

A会場(大ホール)

座長：米田 誠 (福井県立大学看護福祉学研究科)

亀井 聡 (日本大学神経内科学分野)

希少神経感染症のoverview

石川 晴美 (日本大学医学部内科学系神経内科学分野)

PMLの非典型例と最近の動向

中道 一生 (国立感染症研究所 ウイルス第一部 第三室)

腸管出血性大腸菌感染症による急性脳症の病態と治療戦略

種市 尋田 (富山大学小児科)

忘れてはいけない感染症—ツツガムシ病—

藤田 信也 (長岡赤十字病院神経内科)

シンポジウムⅣ 超高齢期時代における認知症患者の感染症対策

9月5日(金) 15:00~16:50

B会場(大集会室)

座長：荒井 啓行 (東北大学加齢医学研究所老年医学分野)

飯沼 由嗣 (金沢医科大学臨床感染症学)

認知症患者における呼吸器感染症対策

大類 孝 (東北大学加齢医学研究所 高齢者薬物治療開発寄附研究部門)

認知症高齢者における感染症対策(広域災害時を含めて)と薬物療法総論

高橋 孝 (北里大学・大学院感染制御科学府・感染症学研究室)

高齢者において注意すべき腸管感染症とその対策

馬場 尚志 (金沢医科大学 臨床感染症学)

認知症高齢者における疥癬の感染対策

勝俣 道夫 (NTT東日本伊豆病院)

モーニングセミナー 重症筋無力症を診るために-第3回(3回シリーズ)-

9月6日(土) 8:10~8:55

A会場(大ホール)

座長: 本村 政勝 (長崎総合科学大学工学部電気電子工学科医療電子コース)

重症筋無力症の薬物療法総論

村井 弘之 (九州大学大学院医学研究院 神経内科学)

重症筋無力症の臨床~日常診療のピットフォール~

横山 和正 (順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科)

共催: アステラス製薬株式会社

ランチョンセミナー I

9月4日(木) 12:00~12:50

A会場(大ホール)

座長: 和田 泰三 (金沢大学附属病院感染制御部)

LS1 抗菌薬適正使用のために必要なこと

山本 善裕 (富山大学感染予防医学講座/感染症科)

共催: 第一三共株式会社

ランチョンセミナー II

9月4日(木) 12:00~12:50

B会場(大集会室)

座長: 海田 賢一 (防衛医科大学校内科学講座三神経・抗加齢血管内科)

LS2 ガングリオシド抗体検査からみえる病態と診断: 日々の検査結果から

古賀 道明 (山口大学大学院医学系研究科 神経内科学)

共催: 日本製薬株式会社

ランチョンセミナー III 自己抗体陽性神経疾患の最新知見

9月5日(金) 12:00~12:50

A会場(大ホール)

座長: 楠 進 (近畿大学医学部神経内科)

LS3 自己免疫性小脳失調症の診断と治療-治療可能なふらつき患者を見逃さないために-

南里 和紀 (東京医科大学八王子医療センター 神経内科)

LS3 抗NMDA受容体脳炎の臨床スペクトラム

田中 恵子 (金沢医科大学 総合医学研究所生命科学研究領域・神経内科学)

共催: 帝人ファーマ株式会社/一般財団法人化学及血清療法研究所

ランチョンセミナーⅣ

9月5日(金) 12:00~12:50

B会場(大集会室)

座長: 田中 正美 (国立病院機構宇多野病院多発性硬化症センター)

LS4 グリア細胞からみたMS/NMO

三須 建郎 (東北大学大学院医学系研究科 多発性硬化症治療学寄附講座)

共催: 田辺三菱製薬株式会社

ランチョンセミナーⅤ

9月6日(土) 12:00~12:50

A会場(大ホール)

座長: 野村 恭一 (埼玉医科大学総合医療センター神経内科)

LS5 MSにおける早期治療の重要性 ~患者アンケートから見えること~

中島 一郎 (東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野)

共催: バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社

ランチョンセミナーⅥ

9月6日(土) 12:00~12:50

B会場(大集会室)

座長: 村井 弘之 (九州大学大学院医学研究院神経内科学)

LS6 重症筋無力症における感染症対策

鈴木 重明 (慶應義塾大学医学部 神経内科)

共催: 一般社団法人 日本血液製剤機構

イブニングセミナーⅠ

9月4日(木) 17:15~18:30

A会場(大ホール)

座長: 山田 正仁 (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科脳老化・神経病態学 (神経内科学))

ES1 薬剤耐性菌を考慮した重症感染症の最新治療戦略

飯沼 由嗣 (金沢医科大学 臨床感染症学)

共催: 大正富山医薬品株式会社

イブニングセミナーⅡ 多発性硬化症治療の新しいターゲット～今できること、今後の可能性について～

9月4日(木) 17:15～18:30

B会場(大集会室)

座長：齋田 孝彦（関西多発性硬化症センター）

ES2 河内 泉（新潟大学脳研究所 神経内科）

中原 仁（慶應義塾大学医学部 内科学教室（神経内科））

共催：ノバルティスファーマ株式会社

イブニングセミナーⅢ

9月5日(金) 17:15～18:30

A会場(大ホール)

座長：松井 真（金沢医科大学医学部神経内科学）

ES3 多発性硬化症におけるビタミンDの役割とその治療薬としての可能性

新野 正明（北海道医療センター）

共催：バイエル薬品株式会社

イブニングセミナーⅣ

9月5日(金) 17:15～18:30

B会場(大集会室)

座長：砂川 慶介（北里大学感染制御研究機構）

ES4 我が国における髄膜炎治療の最近の話題

岩田 敏（慶應義塾大学医学部 感染症学教室）

共催：大日本住友製薬株式会社

合同企画 若手医師のための「感染と免疫」セミナー

9月6日(土) 9:00～10:50

B会場(大集会室)

座長：高 昌星（信州大学検査技術科学専攻）

細矢 光亮（福島県立医科大学小児科学）

細菌性髄膜炎の診療について-成人の場合を中心に-

佐光 一也（中村記念病院神経内科）

ウイルス性髄膜炎・脳炎の診断と治療

濱野 忠則（福井大学医学部第二内科）

中枢神経系真菌感染症の治療動向について

松村 晃寛（札幌医科大学 神経内科学講座）

自然免疫ABC

三宅 幸子（順天堂大学医学部免疫学講座）

Molecular Mimicry in the Pathogenesis of Inflammatory CNS Diseases

Kai W. Wucherpfennig (Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School)

合同企画 若手研究者による研究紹介

9月5日(金) 9:00~10:50

B会場(大集会室)

プリオン病の新規診断法・治療法への挑戦

座長：山田 正仁（金沢大学神経内科）

佐藤 克也（長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子解析学）

Saffold virusの病原性解明～ウイルス学のおよび疫学的解析～

座長：楠原 浩一（産業医科大学小児科学）

姫田 敏樹（金沢医科大学 医学部 微生物学講座）

単球亜分画は虚血性脳梗塞患者の臨床経過と関連している

座長：池田 修一（信州大学内科学第三講座）

垣内 無一（金沢医科大学神経内科）

多発性硬化症における免疫セマフォリンSema4～疾患バイオマーカーとしての役割～

座長：原 寿郎（九州大学小児科学）

甲田 亨（大阪大学 大学院医学系研究科 内科系臨床医学専攻 情報統合医学講座 神経内科学）

合同企画 ケーススタディ

9月6日(土) 13:00~14:50

B会場(大集会室)

座長：谷脇 考恭（久留米大学神経内科）

中嶋 秀人（大阪医科大学神経内科）

野村 恭一（埼玉医科大学総合医療センター神経内科）

CS1 多発性の結核腫を認め抗結核薬と副腎皮質ステロイドを長期に使用した難治性結核性髄膜炎の一例

佐藤 滋（広南病院 神経内科）

CS2 潜在性サルコイドシスの発見を契機に診断し得た天幕下進行性多巣性白質脳症 (probable PML)の75歳女性

田川 朝子（国際医療福祉大学病院 神経内科）

CS3 クリプトコッカス髄膜炎の既往があり、HAART開始から3年5ヵ月後に急速進行性の白質病変を呈した63歳男性例

永迫 友規（東京大学 医学部 附属病院 神経内科）

CS4 精神症状の亜急性増悪に抗NMDA受容体抗体の関与が疑われた精神疾患の2症例

藤田 充世（金沢医科大学医学部 神経内科学）

CS5 マイコプラズマ感染症にインフルエンザウイルス感染を合併し、筋炎から横紋筋融解症、急性腎不全を来した1例

堀内 一宏（帯広厚生病院 神経内科）

CS6 IVIgが無効な高度の咽頭麻痺がステロイドにて改善したPCB型GBSとFisher症候群の重複例

宮腰 夏輝（都立神経病院 脳神経内科）

CS7 HTLV-1関連脊髄症の加療中に成人T細胞白血病を合併した症例

深江 治郎 (福岡大学 医学部 神経内科)

CS8 発熱, 紅斑, 好酸球増多, 不随意運動を伴い劇症型Guillain-Barré症候群が疑われた48歳女性

浅見 裕太郎 (東京医科歯科大学 大学院 脳神経病態学 (神経内科))

合同企画 合同セッション 抗NMDAR脳炎-2

9月6日(土) 9:45~10:50

D会場 (大練習室)

座長: 田中 恵子 (金沢医科大学総医研生命科学・神経内科学)

松尾 秀徳 (長崎川棚医療センター神経内科)

SO-1 早期に社会復帰を果たした抗NMDA受容体抗体陽性辺縁系脳炎の男性2例

佐々木 格 (福島県立医科大学 医学部 神経内科)

SO-2 グルタミン酸受容体抗体関連脳症の経過中に純粹失読とForeign accent syndrome様の言語障害を順に呈した一例

徳田 直輝 (京都府立医科大学 神経内科)

SO-3 経時的に脳SPECTで血流評価を行いえた抗グルタミン酸受容体抗体陽性脳炎の1例

黒島 研美 (旭川赤十字病院 神経内科)

SO-4 シェーグレン症候群に合併した辺縁系脳炎の1例

土屋 舞 (山梨大学 医学部 神経内科)

SO-5 extreme delta brushを呈するも積極的な免疫療法が奏功した抗NMDA受容体脳炎の1例

齋藤 磨理 (日本大学 医学部 内科学系 神経内科学分野)

SO-6 血漿交換が奏功した「統合失調症」の一例

蓑手 美彩子 (倉敷中央病院 神経内科)

合同企画 合同セッション 抗NMDAR脳炎-1

9月6日(土) 9:00~9:55

E会場 (第3・4会議室)

座長: 雪竹 基弘 (佐賀中部病院神経内科)

高橋 幸利 (静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部)

SO-7 抗NMDA受容体抗体の至適検出法の確立

筒井 幸 (秋田大学付属病院精神科)

SO-8 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態解明: NMDA型GluR抗体のpassive transfer研究

高橋 幸利 (国立病院機構 静岡てんかん神経医療センター)

SO-9 辺縁系脳炎におけるてんかん発作・精神症状に対する新規抗てんかん薬の効果

黒田 宙 (東北大学 神経内科)

SO-10 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態解明: 正常対照のGluR抗体と年齢

高橋 幸利 (国立病院機構 静岡てんかん神経医療センター)

SO-11 臨床経過が遷延した抗NMDAR脳炎の抗体価

形岡 博史 (奈良県立医科大学 神経内科)

合同企画 合同セッション ADEM その他

9月6日(土) 9:55~10:50

E会場(第3・4会議室)

座長：荻野 美恵子 (北里大学東病院神経内科)

富岳 亮 (金沢医科大学医学部神経内科)

SO-12 急性散在性脳脊髄炎治療後に視神経炎を発症した3例

宮内 彰彦 (自治医科大学 小児科)

SO-13 髄液中アデノシンデアミナーゼ値の上昇を認めた急性散在性脳脊髄炎の3症例

濱谷 美緒 (洛和会 音羽病院 神経内科)

SO-14 多彩な症状を呈し、診断までに時間を要した急性散在性脳脊髄炎の一例

白神 浩史 (独立行政法人 国立病院機構 岡山医療センター)

SO-15 発熱、咽頭浮腫、意識障害のエピソードを繰り返し、高度の脳浮腫にて死亡したSystemic Capillary Leak Syndromeの一例

川本 未知 (神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科)

SO-16 子宮頸がんワクチン接種後の女兒にみられる学習能力低下について：学校に行かなくなる原因

木下 朋実 (信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)

学部学生/初期研修医セッション

9月6日(土) 11:00~11:40

C会場(第6・7会議室)

座長：森田 昭彦 (日本大学医学部内科学系神経内科学分野)

松井 尚子 (徳島大学病院神経内科)

SaffoldウイルスL蛋白の機能解析

清水 愛 (金沢大学 脳病態医学講座)

ペラミビルが誘因と思われた重症筋無力症クリーゼの1例

林 幸司 (金沢大学附属病院臨床研修センター)

大脳から脊髄にかけて広範な病巣を呈し、ステロイド治療開始後に長期昏睡状態が著明に回復したpossible neuro-Sweet病の一例

志鎌 拓 (国立病院機構仙台医療センター神経内科)

一般演題

一般演題 第1日目

一般演題 細菌感染

9月4日(木) 10:00~10:55

C会場(第6・7会議室)

座長：遠藤 実(仙台厚生病院総合健診センター)
武藤 多津郎(藤田保健衛生大学神経内科)

1C1 *Fusobacterium nucleatum*感染による多発脳膿瘍の1剖検例

藤田 恭平(東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科))

1C2 頭部MRIで特徴的な液面形成(fluid-fluid level)を認めた化膿性脳室炎の2例

畠山 公大(新潟大学 脳研究所 神経内科)

1C3 LZDの膿瘍内濃度を計測することが可能であった脳膿瘍の1例

中山 晴雄(東邦大学 医療センター 大橋病院/東邦大学医療センター大橋病院 院内感染対策室)

1C4 髄液アデノシンデアミナーゼ(ADA)高値を呈したリステリア髄膜炎の1例

森 めぐみ(和歌山県立医科大学 神経内科)

1C5 当施設での成人の細菌性髄膜炎における予後不良例の検討

山田 丈弘(京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科)

一般演題 小児脳炎脳症

9月4日(木) 10:55~11:40

C会場(第6・7会議室)

座長：細矢 光亮(福島県立医科大学小児科)
塩見 正司(愛染橋病院小児科)

1C6 亜急性硬化性全脳炎患者に対するリバビリン脳室内持続輸注療法時のリバビリン投与量と髄液中リバビリン濃度の検討

菅野 修人(福島県立医科大学 医学部 小児科学講座)

1C7 HHV-6によるけいれん重積型急性脳症後の難治性てんかんに対してケトン食療法が有効であった1例

千手 絢子(産業医科大学 小児科)

1C8 先天性サイトメガロウイルス感染症における発達特性の検討

稲葉 雄二(信州大学 医学部 小児医学講座)

1C9 福島県過去26年間ににおける小児期発症急性脳炎・脳症260例の疫学的臨床的検討-最近の発症動向と予後関連因子-

川崎 幸彦(公立大学法人福島県立医科大学医学部小児科)

一般演題 学会賞候補演題 基礎・臨床研究部門

9月4日(木) 15:00~15:55

D会場(大練習室)

座長：辻 省次（東京大学神経内科）

池田 修一（信州大学第三内科）

1D1 HAMにおける抗CCR4抗体療法の有用性およびCCR4+CD8+T細胞の異常に関する検討

山内 淳司（聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病因病態解析部門）

1D2 急性脳症を含む中枢神経感染症の髄液サイトカインプロファイリングの検討—Th17系サイトカインとケモカインの変動を中心に—

森地 振一郎（東京医科大学 医学部 小児科学講座）

1D3 内側側頭葉硬化症発症におけるヒトヘルペスウイルス6Bの役割

河村 吉紀（藤田保健衛生大学 医学部 小児科）

1D4 プリオン蛋白遺伝子コドン105変異(P105L)によるGerstmann-Sträussler- Scheinker 症候群の臨床像—GSS(P102L)との比較解析—

古川 迪子（東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野）

1D5 Menin and neural damage in SIV-infected macaques

Xing 恵琴（厦門大学医学院）

一般演題 学会賞候補演題 症例報告部門

9月4日(木) 15:55~16:50

D会場(大練習室)

座長：山田 正仁（金沢大学神経内科）

楠原 浩一（産業医科大学小児科）

1D6 頭部MRIの変化を観察しえた Lissauer型進行麻痺の60歳男性例

石原 智彦（新潟大学 脳研究所 神経内科）

1D7 高齢発症破傷風2例の治療経験を通じた本邦破傷風診療に関する提言

沖 良祐（徳島大学神経内科）

1D8 Mirtazapineとmefloquine治療が有効であった全身性サルコイドーシスに発症した進行性多巣性白質脳症の1例

吉田 健二（福島県立医科大学 医学部 神経内科）

1D9 抗中性糖脂質抗体陽性の脳脊髄根末梢神経炎(EMRN)の1例

植田 晃広（藤田保健衛生大学 医学部 脳神経内科学）

1D10 脳底動脈に巨大な感染性動脈瘤を合併して治療に難渋したサルモネラ髄膜炎の一例

杉山 崇史（聖隷浜松病院 神経内科）

一般演題 HSV、その他

9月4日(木) 10:00~11:05

E会場(第3・4会議室)

座長：黒田 宙(東北大学神経内科)

法化図 陽一(大分県立病院神経内科)

1E1 単純ヘルペス髄膜脳炎の4症例；合併症についての検討

中田 るか(長崎大学病院 第一内科)

1E2 家族内で、頻回に繰り返す単純ヘルペスの免疫・遺伝子要因の解析

姫野 洋平(雪の聖母会 聖マリア病院 神経内科)

1E3 成人ムンプス髄膜炎14例の臨床分析と問題点

竹島 慎一(脳神経センター 大田記念病院 脳神経内科)

1E4 治療が奏功した成人B型インフルエンザ脳症の一例

石橋 正人(大分大学 医学部 神経内科学講座)

1E5 不明脳炎症例の病理組織検体からの原因ウイルスの網羅的検索

高橋 健太(国立感染症研究所 感染病理部)

1E6 先行感染によるフィッシャー症候群の病態・臨床像の多様性

古賀 道明(山口大学大学院 医学系研究科 神経内科学)

一般演題 VZV

9月4日(木) 11:05~11:50

E会場(第3・4会議室)

座長：杉浦 嘉泰(福島医科大学神経内科)

吉井 文均(東海大学神経内科)

1E7 水痘再感染による水痘帯状疱疹ウイルス髄膜炎の1例

小島 雄太(京都府立医科大学 神経内科)

1E8 多発性下位脳神経障害を呈し、水痘・帯状疱疹ウイルスが原因と考えられた1例

細川 隆史(大阪医科大学 医学部 神経内科)

1E9 頭部MRI・MRAにて継時的変化を認めた帯状疱疹罹患後による二次性脳梗塞の一例。

野田 和人(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)

1E10 Ramsay Hunt症候群が当初は示唆された脳幹脳炎の一例

金井 光康(高崎総合医療センター 神経内科)

■一般演題 第2日目

一般演題 PML/JCV

9月5日(金) 9:00~9:45

E会場(第3・4会議室)

座長：穴戸-原 由紀子 (杏林大学病理学)

中道 一生 (国立感染症研究所)

2E1 近年の日本国内発症進行性多巣性白質脳症患者の特徴について

三浦 義治 (がん・感染症センター都立駒込病院 脳神経内科)

2E2 進行性多巣性白質脳症：JCウイルス感染による乏突起膠細胞変性のメカニズム

穴戸-原 由紀子 (杏林大学 医学部 病理学教室／公益財団法人 東京都医学総合研究所 脳病理形態)

2E3 メフロキン治療が有効な進行性多巣性白質脳症における脳の病理学的特徴

三條 伸夫 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 (神経内科))

2E4 肺移植術後に発症した進行性多巣性白質脳症の60歳女性例

山本 詞子 (筑波大学 医学医療系 神経内科学)

一般演題 ウイルス感染実験モデル

9月5日(金) 9:45~10:30

E会場(第3・4会議室)

座長：小池 智 (都医科学総合研究所)

姫田 敏樹 (金沢医科大学微生物学)

2E5 エンテロウイルス71神経感染症マウスモデル

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)

2E6 リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染症に対する非増殖型組換え狂犬病ワクチンの開発

西條 政幸 (国立感染症研究所 ウイルス第一部)

2E7 タイラーマウス脳脊髄炎ウイルス感染における形質細胞様樹状細胞の役割

武田 和也 (金沢医科大学 医学部 免疫学)

2E8 タイラーウイルスの持続感染と脱髄形成に関与するウイルス因子LおよびL*による細胞死制御の分子機構

齊藤 峰輝 (川崎医科大学 微生物学)

一般演題 結核・真菌・その他-1

9月5日(金) 15:00~15:55

E会場(第3・4会議室)

座長：村田 顕也 (和歌山県立医科大学神経内科)

道勇 学 (愛知医科大学神経内科)

2E9 多発性脳梗塞を呈した結核性髄膜炎の2例

小原 啓弥 (奈良県立医科大学 神経内科)

2E10 非結核性無菌性髄膜炎における髄液ADAの検討

藤田 裕明 (獨協医科大学 神経内科)

2E11 顕著な白質病変を伴ったクリプトコッカス髄膜炎の一例

和田 一孝 (天理よろづ相談所病院 神経内科)

2E12 全身性エリテマトーデスの治療経過中に多発脳梗塞様病変を呈したクリプトコッカス髄膜炎の1例

田中 愛 (埼玉医科大学 医学部)

2E13 当科で経験した中枢神経接合菌症の2例

本林 光雄 (信州大学 医学部 小児科)

一般演題 結核・真菌・その他-2

9月5日(金) 15:55~16:50

E会場(第3・4会議室)

座長：下濱 俊 (札幌医科大学神経内科)

長山 成美 (金沢医科大学神経内科)

2E14 結核性髄膜炎の臨床像

喜多 也寸志 (兵庫県立姫路循環器病センター 神経内科)

2E15 急性発症で激しい脳脊髄炎を呈し、結核が疑われた35歳男性例

山下 裕騎 (信州大学医学部附属病院脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)

2E16 閉塞性水頭症に対しMagendie孔開窓術を行ったnon-HIVクリプトコッカス髄膜炎の1例

松島 勇人 (広島大学病院 脳神経内科)

2E17 Garcin症候群を呈したムコール症の1例

安本 明弘 (愛知医大病院 神経内科)

2E18 腰仙髄病変を認めたイヌ回虫脊髄炎の一例

平松 有 (鹿児島大学病院 神経内科)

■一般演題 第3日目

一般演題 HTLV-I・HIV -1

9月6日(土) 9:00~9:55

C会場(第6・7会議室)

座長：齊藤 峰輝（川崎医科大学微生物学）

久保田 龍二（鹿児島大学ウイルス制御センター）

3C1 次世代シーケンサーを用いたHAM疾患感受性遺伝子の探索

野妻 智嗣（鹿児島大学大学院 神経病学講座 神経内科・老年病学）

3C2 HTLV-1 HBZ特異的CTLのエピトープ同定とHAMにおける検出

久保田 龍二（鹿児島大学 難治ウイルス研）

3C3 HAM患者CD4+T細胞表面のN-アセチルラクトサミン-ガレクチン-3格子は細胞外ウイルス会合体かもしれない

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 分子病理）

3C4 後天性免疫不全症候群治療中に多系統萎縮症を発症し、失調症状の急速な進行を認めた64歳男性例

森口 幸太（防衛医科大学校 内科3 神経抗加齢血管内科）

3C5 樹状細胞を介したHTLV-1感染モデルの構築と薬剤スクリーニングへの応用

竹之内 徳博（関西医科大学 微生物学講座／関西医科大学附属枚方病院 神経内科）

一般演題 HTLV-I・HIV -2

9月6日(土) 9:55~10:40

C会場(第6・7会議室)

座長：出雲 周二（鹿児島大学ウイルス制御センター）

山野 嘉久（聖マリアンナ医大難病治療研究センター）

3C6 岩手県内HTLV-1関連ミエロパチーの実態調査

藤澤 豊（岩手医科大学 医学部 内科学講座神経内科・老年科分野）

3C7 過去10年間に当科に入院した連続HAM患者の筋力低下パターン

松浦 英治（鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 神経内科・老年病学）

3C8 ヒトT細胞白血病ウイルス1型（HTLV-1）感染予防法と新規HAM治療薬の検討

齊藤 峰輝（川崎医科大学 微生物学教室）

3C9 ヒストプラズマ脳炎と鑑別が必要だったHIVトキソプラズマ脳炎

森山 宏遠（鹿児島大学 医学部 神経内科）

一般演題 CJD・プリオン

9月6日(土) 9:00~9:45

D会場(大練習室)

座長：佐藤 滋（広南病院神経内科）

犬塚 貴（岐阜大学神経内科）

3D1 MM2型孤発性Creutzfeldt-Jakob病の臨床的特徴について

浜口 毅（金沢大学大学院 脳老化・神経病態学（神経内科））

3D2 特異な画像所見を呈したcodon180 Val/Ile変異のCreutzfeldt-Jakob病の1例

天野 優子（大分大学 医学部 神経内科学講座）

3D3 Creutzfeldt Jakob病のArterial Spin Labeling(ASL)灌流画像所見

北崎 佑樹（福井大学 医学部 神経内科）

3D4 プリオン病患者に対する胃瘻造設

岩崎 靖（愛知医科大学 加齢医科学研究所）

合同企画 ポスター

ポスター会場F+G(第9・10会議室)

- P-1** 脳膿瘍の脳室内穿破を伴った細菌性脳室髄膜炎
篠本 恵介 (札幌東徳洲会病院 救急総合診療部)
- P-2** 精神症状で発症した化膿性脳室炎の稀な高齢男性例
高橋 輝行 (長岡西病院 神経内科/青和クリニック 神経内科)
- P-3** メトロニダゾール追加投与が奏効したKlebsiella pneumoniaeによる多発脳膿瘍の46歳男性例
仲野 達 (横浜栄共済病院 脳卒中診療科・神経内科)
- P-4** 非典型的髄液所見を呈した硬膜下膿瘍の成人発症例
馬島 恭子 (慶應義塾大学 医学部 神経内科)
- P-5** 脳膿瘍、硬膜下膿瘍に対して内科的加療が奏功中に薬剤性好中球減少症を併発し急激な経過を辿った一例
渡部 真志 (名古屋医療センター 神経内科)
- P-6** 実質型神経梅毒である脊髄癆を発症した非HIV感染・若年男性の一例
織田 史子 (松戸市立病院 神経内科)
- P-7** 細菌性髄膜炎に対するセフトリアキソンが原因と考えられた胆石症の2例
中嶋 秀人 (大阪医科大学 内科学I・神経内科)
- P-8** 腰髄神経根に発症し、治療開始後に髄膜炎も呈した帯状疱疹ウイルス(VZV)感染症の1例
佐野 貴紀 (国立病院機構 仙台医療センター 神経内科)
- P-9** 患者血清NMO-IgGを用いたNMOモデルラット作成の試み
黒澤 和大 (東北大学 神経内科)
- P-10** 末梢のアトピー炎症は脊髄ミクログリア活性化とアロディニアを惹起する
王 冰 (九州大学 大学院 医学研究院 神経内科学分野)
- P-11** Modulation of EAE in an animal model of atopic diathesis
方 梅 (九州大学 大学院 医学研究院 神経内科学)
- P-12** 実験的自己免疫性脳脊髄炎に対する血管作動性ホルモン・アドレノメデュリンの治療効果
北村 彰浩 (京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学)
- P-13** 実験的脳脊髄炎の病態におけるプロテオグリカンの検討
上野 莉乃 (近畿大学 医学部 神経内科)
- P-14** 抗IL-6レセプターモノクローナル抗体であるSA237はリサイクリング抗体技術により長半減期を実現
田窪 亮子 (中外製薬株式会社)
- P-15** 実験的自己免疫性脳脊髄炎マウスモデルに対するガレクチン9の治療効果とそのメカニズム
有川 智博 (金沢医科大学 一般教育機構 (生物学))

P-16 神経疾患における抗GM3抗体の検討

桑原 基 (近畿大学 医学部 神経内科)

P-17 ギラン・バレー症候群に対するIVIg前後の血清IgG値の変動と治療効果

松井 尚子 (徳島大学病院 神経内科)

P-18 抗GQ1b IgG抗体が陽性であったインフルエンザウィルス感染後のギラン・バレー症候群の2例

岡崎 真央 (近畿大学 医学部附属病院 神経内科)

P-19 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) における筋萎縮の検討

大山 健 (名古屋大学 医学部 神経内科)

P-20 繰り返す症状再燃に対し定期的な免疫グロブリン静注療法が有効であった好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の一例

高橋 麻衣子 (和歌山ろうさい病院 神経内科)

P-21 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に伴う末梢神経障害の長期予後の解析

佐野 達彦 (東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 (神経内科))

P-22 血管炎性ニューロパチーの治療中に無石性胆嚢胆管炎、胆嚢破裂による腹腔内出血を併発した悪性関節リウマチ

伊藤 英一 (東京女子医科大学 神経内科)

P-23 多発性硬化症の発症に関わるタンパクネットワーク

松下 拓也 (九州大学 神経内科)

P-24 Marburg型多発性硬化症と診断した一例

福留 隆泰 (国立病院機構 長崎川棚医療センター 神経内科・臨床研究部)

P-25 発症早期の多発性硬化症における認知機能障害と影響因子の検討

岡田 和将 (産業医科大学 医学部 神経内科)

P-26 小児多発性硬化症に対する定期ガンマグロブリン療法の再発予防効果について 第2報

八谷 靖夫 (東京都立神経病院 神経小児科)

P-27 緩解期多発性硬化症患者におけるカルニチン値と再発予防薬に関する検討

野原 千洋子 (東京都保健医療公社 荏原病院 神経内科)

P-28 Ibudilast内服によるIL-17に対する影響

川邊 清一 (東邦大学 医療センター 大森病院 神経内科)

P-29 当科においてナタリツマブからフィンゴリモドへ変更した2症例について

水野 昌宣 (岩手医科大学 医学部 内科学講座神経内科老年科分野)

P-30 Fingolimod投与下のMS再発はTh17%・Th1%の一過性増加ではなくCD4+Tcm%が関係

宋 子夜 (九州大学 大学院医学研究院 神経内科)

P-31 二次進行型多発性硬化症 (SP-MS) に対するfingolimodの効果 (続報): 免疫抑制剤の併用

林 幼偉 (独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科診療部/独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部)

- P-32** 各種自己抗体を有する多発性硬化症および視神経脊髄炎の臨床的特徴
栢田 大生 (千葉大学大学院 医学研究院 神経内科学)
- P-33** Cyclosporin Aによる視神経脊髄炎の再発予防効果の検討：続報
景山 卓 (天理よろづ相談所病院 神経内科)
- P-34** Flow cytometryを用いた抗MOG抗体の定量的解析法の開発
神山 邦子 (東京都医学総合研究所 こどもの脳プロジェクト)
- P-35** 抗MOG抗体陽性視神経障害の臨床像
松田 隆作 (東京医大 眼科)
- P-36** 抗MOG抗体陽性の視神経脊髄炎関連疾患における末梢血T・Bリンパ球サブセットの検討
田中 寛 (埼玉医科大学総合医療センター 神経内科)
- P-37** 当院視神経炎症例における抗MOG抗体と臨床的特徴
中嶋 秀樹 (長崎大学病院第一内科)
- P-38** 重症筋無力症骨格筋におけるcaveolin-3の発現について
岩佐 和夫 (金沢大学 医薬保健学域研究科)
- P-39** 重症筋無力症における発症から確定診断までの病期期間
渡辺 源也 (国立病院機構仙台医療センター 神経内科)
- P-40** 重症筋無力症の親子例
南 尚哉 (北海道医療センター)
- P-41** 妊娠を契機としたMGの増悪にIVIGが有効であった症例
清水 優子 (東京女子医科大学 神経内科)
- P-42** 皮膚筋炎患者血清が微小血管構成細胞に与える影響
佐野 宏徳 (山口大学大学院 医学系研究科 神経内科学)
- P-43** 非乾酪性肉芽腫を認め、筋サルコイドーシスと鑑別を要した抗SRP抗体陽性筋症候群の一例
鈴木 淳子 (国立病院機構 宇多野病院 神経内科)
- P-44** NMDA受容体脳炎の治療とその効果に対する検討
武久 康 (岡山赤十字病院 神経内科)
- P-45** 抗NMDA受容体脳炎男性4例についての臨床的検討
金子 淳太郎 (北里大学 医学部 神経内科学)
- P-46** 特異な臨床症候を呈した抗VGKC抗体陽性3症例の検討
土井 光 (広島赤十字・原爆病院 神経内科)
- P-47** 抗LGI-1(leucine-rich glioma-inactivated protein-1)抗体陽性辺縁系脳炎の一例
梶川 駿介 (国立病院機構 宇多野病院 神経内科)
- P-48** 肺小細胞癌に合併した傍腫瘍性脳脊髄炎の二例
吉村 俊祐 (長崎大学病院 第一内科)
- P-49** 膀胱癌合併傍腫瘍性小脳失調症患者における抗神経抗体の検討
香村 彰宏 (岐阜大学大学院 医学系研究科 神経内科・老年学分野)

- P-50** 多彩な不随意運動を呈し免疫治療が奏功した抗ガングリオシド抗体陽性脳幹脳炎の1例
滝山 容子 (北里大学 医学部 神経内科学)
- P-51** 自己免疫性神経疾患における抗神経抗体・抗血管内皮抗体に関する検討
木村 暁夫 (岐阜大学 大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野)
- P-52** 脳アミロイドアンギオパチー関連炎症における臨床および髄液所見の検討
吉倉 延亮 (岐阜大学大学院 医学系研究科 神経内科・老年学分野)
- P-53** 一酸化炭素中毒による遅発性脳症は神経免疫疾患か？
土居 浩 (東京都保健医療公社荏原病院脳神経外科)
- P-54** 両側顔面神経麻痺のみを呈し、無治療で良好な経過を示したサルコイドーシスの1例
三宅 晃史 (埼玉医科大学 神経内科)
- P-55** 両側慢性中耳炎にMPO-ANCA陽性の肥厚性硬膜炎を来した一例
福元 尚子 (長崎大学病院 第1内科)
- P-56** シクロホスファミドパルス後の再燃にメトトレキサート内服が奏効した特発性肥厚性硬膜炎の一例
田原 将行 (国立病院機構 宇多野病院 神経内科)
- P-57** HAMにおけるTh1様異常T細胞の発生機構および病態への関与
佐藤 知雄 (聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病因・病態解析部門)
- P-58** 肺炎球菌性髄膜炎にLCL(long spinal cord lesion)を認めた一例
十川 純平 (大津赤十字病院 神経内科/京都大学大学院医学研究科 臨床神経学)
- P-59** 硬膜外麻酔を契機に長大な脊髄病変を呈した46歳女性例
尾上 祐行 (防衛医科大学校 神経抗加齢血管内科)
- P-60** Long spinal cord lesionを呈した成人発症ADEMの1例
小阪 崇幸 (国立病院機構 熊本医療センター 神経内科)
- P-61** A型インフルエンザ関連脳症が疑われた62歳女性例
齋藤 和幸 (東京医療生活協同組合 中野総合病院 神経内科)
- P-62** M蛋白を有しMGUS-CIDPを疑われた家族性筋萎縮側索硬化症 (ALS) の一例
富永 奈保美 (北里大学 医学部 神経内科学)
- P-63** 感冒様症状の後に激しい後頸―後頭部痛で発症した急性石灰沈着性頸長筋炎の稀な若年女性例
高橋 輝行 (青和クリニック/長岡西病院 神経内科/日野市立病院 内科)
- P-64** 発熱毎に神経障害と筋緊張低下が進行した熱不安定性CPTII変異症例
布井 博幸 (宮崎大学 医学部 小児科)
- P-65** 難治性免疫性神経疾患に対する免疫グロブリン大量静注, シクロホスファミドパルス併用療法
黒田 宙 (東北大学 医学部 神経内科)

会長講演

9月4日(木) A会場(大ホール)

座長：水澤 英洋（国立精神・神経医療研究センター）

忘れ去られていく風土病－野兎病の過去と現在－

大原 義朗

金沢医科大学医学部 微生物学講座

野兎病（ツラレミア、tularemia）はグラム陰性短桿菌である *Francisella tularensis* によって引き起こされる急性熱性疾患である。1912年に米国California州Tulare郡で分離されたため、当初は *Bacterium tularensis* と命名された。Edward Francisがtularemiaの原因菌であることを確認し、詳細な細菌学的研究を行った。一方、Francisの研究とは全く別個に、1924年大原八郎が福島県福島市において数名の患者を診察し、1926年に野兎病という病名で発表した。同年JAMA（86：1329-1332, 1926）において、Francisはtularemiaと野兎病が同一疾患であると報告している。

本邦では、現在まで約1,400例の野兎病患者が報告されている。主として本州北東部が発生域である。福島県が最も多く、宮城県、山形県、千葉県などが続く。戦後の1948年から1955年にかけて最も多発し、その後発生は徐々に減少しており、近年は散発例にとどまる。

潜伏期間は3日をピークとして7日以内に集中している。大多数の野兎病は、悪寒戦慄、発熱および頭痛などの非特異的な感冒様症状で始まり、次いで局所リンパ節の腫脹および疼痛が出現する。わが国の野兎病ではリンパ節の腫脹を伴うものは90%以上を占める。

このように本邦の野兎病は軽症で死亡例はないが、欧米の野兎病は重症例が多く、致死率も高い。このことから生物兵器として注目されてきた。1969年の世界保健機構の予測では、人口500万人の都市上空で50kgの強毒野兎病菌を撒布した場合、19,000人の死者を含む、250,000人の被害が出るとされている。

本講演では、本邦の野兎病研究の歴史、臨床像、診断、治療を解説し、更に近年の研究発展についても言及したい。

大原 義朗（おおはら よしろう）

現職

金沢医科大学医学部 微生物学講座 教授

経歴

昭和50年3月 福島県立医科大学医学部卒業

昭和50年4月～昭和59年7月 東北大学医学部神経内科

昭和59年7月～昭和63年2月 シカゴ大学医学部神経内科

昭和63年2月～平成6年9月 東北大学医学部病態神経学

平成6年9月～（現在に至る）金沢医科大学医学部・大学院医学研究科
微生物学教授

平成16年9月～平成19年8月 金沢医科大学医学部教務部長

平成19年9月～平成21年8月 金沢医科大学医学部長

専門領域

神経ウイルス学

加入学会（役職名）

平成18年3月～（現在に至る）日本神経免疫学会理事

平成22年4月～（現在に至る）日本神経感染症学会理事

平成19年4月 第19回日本神経免疫学会会長

平成18年6月 第10回日本神経ウイルス研究会会長

平成17年11月 第42回日本細菌学会中部支部会会長

主な著書

大原義朗: 野兎病 (Tularemia). 動物由来感染症－その診断と対策－ (神山恒夫, 山田章雄), 真興交易(株)医書出版部, pp209-213, 2003.

Ohara Y, Sato T, Fujita H, Ueno T, Homma M: Clinical manifestations of tularemia in Japan－Analysis of 1,355 cases observed between 1924 and 1987. Infection 19: 14-17, 1991.

Himeda T, Ohara Y: Saffold virus, a novel human Cardiovirus with unknown pathogenicity. J Virol 86: 1292-1296, 2012.

特別講演 I

9月5日(金) A会場(大ホール)

座長：大原 義朗 (金沢医科大学微生物学)

蚊媒介性ウイルス感染症の現状と対策

倉根 一郎

国立感染症研究所

特別講演

蚊媒介性ウイルスには、日本脳炎ウイルス等脳炎を典型的症状とするもの、デングウイルス等出血傾向を典型的症状とするもの、またチクングニアウイルス等関節炎を典型的症状とするものが存在する。脳炎を主症状とするウイルスはヒトにおける血中ウイルス価が低く、ヒトは感染源とならない。一方、デングウイルス、チクングニアウイルス等は血中ウイルス価が高く、ヒトが感染源となり、ヒトと蚊の間で感染環が維持される。

これらのウイルスのうち、わが国で国内感染があるウイルスは日本脳炎ウイルスのみであり、他のウイルスは輸入感染症としての対策が重要となると理解されてきた。特に、デング熱とチクングニア熱は、アジア地域で広く流行し、輸入患者の報告数も増加していること、いずれも日本に常在しているヒトスジシマカを媒介蚊とすることから、輸入患者がヒトスジシマカに吸血された場合には、この患者が感染源となり、国内感染が起こる可能性も考えられていた。実際、平成25年8月下旬に日本を旅行しドイツに帰国した後デング熱を発症した例がドイツの研究所より報告されており、認識されない形でデングウイルス国内感染が起こっていた可能性も否定できない状況となっている。

蚊媒介性ウイルス感染症に対する対策はワクチンの有無、ベクターの生息様式、感染環によって異なる。日本脳炎に関しては、毎年患者発生があるものの、わが国では中和抗体を有していない感受性者にワクチン接種により防御免疫を付与することが対策の主体となる。一方、デング熱、チクングニア熱に関してはワクチンがないことから、啓発等により、流行がある国においては蚊に刺されることを極力防止すること、輸入患者を早期に診断し適切な対症療法を行うとともに、患者を感染源とする流行を防止することが重要となる。

幾つかの蚊媒介性ウイルスに対してはワクチン開発が進められている。特に、世界的に患者数の最も多いデングウイルスに対してはワクチン開発が過去数十年にわたり進められてきたが、いまだ実用化されていない。デングウイルスには4つの型(血清型)があるが、型交叉性防御は成立しないことから、それぞれの型に対して型特異的な防御を期待し、4つの型を混合した多価ワクチンとするという考え方が主流である。最近行われたデングワクチンのフィールドトライアルにおいて、デング2型に対する防御が他の型に比して低かったと報告されている。現在デングウイルスに対する防御を最もよく反映する指標として、中和抗体が考えられているが、上記のトライアルにおいては、デング2型に対する中和抗体は誘導されている。従って、今後防御免疫の本体の解明とともに、現在用いられている中和抗体測定法が適切であるかも再考される必要がある。デングウイルス、チクングニアウイルスの主たる媒介蚊の一つであるヒトスジシマカはわが国に生息し、分布域は北上している。今後輸入患者を感染源とする国内流行の発生も十分考慮した対策を構築する必要がある。

倉根 一郎 (くらね いちろう)

現職

国立感染症研究所 副所長

経歴

昭和53年 東北大学医学部卒業、神経内科研修医
昭和55年 東北大学歯学部口腔微生物学講座 医員
昭和58年 米国マサチューセッツ大学医学部 内科 感染症免疫学部門
講師、助教授、准教授
平成7年 近畿大学医学部細菌学講座 教授
平成10年 国立感染症研究所 ウイルス第一部 部長
平成22年 国立感染症研究所 副所長

専門領域

医学・ウイルス学 (特に蚊媒介性ウイルス感染症)

加入学会 (役職名)

日本ウイルス学会 (理事長)

日本バイオセーフティ学会 (理事長)

日本熱帯医学会 (理事)

日本ワクチン学会 (監事、前理事長)

主な著書

Moi, M.L., Lim, C.K., Kotaki, A., Takasaki, T. and Kurane, I.: Detection of higher levels of dengue viremia using Fc[gamma]R-expressing BHK-21 cells than Fc[gamma]R-negative cells in secondary infection but not in primary infection. *Journal of Infectious Diseases*. 203: 1405-1414, 2011.
Moi M.L., Lim C.K., Chua K.B., Takasaki, T. and Kurane I.: Dengue virus infection-enhancing activity in serum samples with neutralizing activity as determined by using Fc γ R-expressing cells. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 6:e1536, 2012.
Moi, M.L., Takasaki, T., Omatsu, T., Nakamura, S., Katakai, Y., Ami, Y., Suzuki, Y., Saijo, M., Akari, H. and Kurane, I.: Demonstration of marmosets (*Callithrix jacchus*) as a non-human primate model for secondary dengue virus infection: high levels of viremia and serotype cross-reactive antibody responses consistent with secondary infection of humans. *Journal of General Virology*. 95: 591-600, 2014

座長：飯沼 由嗣（金沢医科大学臨床感染症学）

血管留置カテーテル感染防止対策について

野田 洋子

金沢医科大学病院 医療安全部 感染制御室

血管留置カテーテルは現代の医療には不可欠な医療処置であり、多くの患者の治療に使用されている。特に中心静脈カテーテルは重症患者の治療の補助としてしばしば利用され、患者の救命にも貢献しているが、一方で感染症を合併した場合には、逆に患者の予後を悪化させる原因にもなりうる。このため、カテーテル感染防止対策の重要性は近年ますます高まっているといえる。

カテーテル感染防止対策のガイドラインが様々な国や組織から発表されているが、最も広く用いられている「血管内留置カテーテル関連感染予防のためのCDCガイドライン」では、多岐にわたる項目が記載されており、当院でもそれに基づいた対策を実践している。特に、1) 職員教育、2) マキシマル・バリアプレコーションの実施、3) 挿入部の衛生管理、4) 点滴ルートの衛生管理、5) 不要なカテーテルの早期抜去などを重点項目として、適切な衛生管理手技の周知徹底を図ろうとしている。全体講習会による周知とともに、感染制御チーム（ICT）の定期的あるいはカテーテル感染症発生時の臨時のラウンド時に、現場で行われている対策の実施状況の確認を行い、不適切な部分があれば適宜指導をしている。

また、血管留置カテーテル感染予防対策の実施状況を客観的に評価するために、感染症サーベイランスを実施している。これは、重症患者入院病棟（ICUやCCUなど）、カテーテル使用頻度の高い病棟について、日々の患者の観察の記録と、感染症発生に関する情報を収集し、感染率を継続的に評価するものである。日常的には、ICTの指示のもと、各病棟の看護師がカテーテル挿入患者の状態をカルテに記録し、感染症が疑われた場合には主治医の指示のもと血液培養やカテーテル培養などにより感染症発生の有無を確認している。さらに、月に1回、ICTと各病棟の担当者がミーティングを行い、感染管理状況の確認と感染症発生状況の検証を行い、感染率の算出を共同で行っている。このように、ICTによるラウンドチェックとサーベイランスをカテーテル感染予防対策の両輪として、感染率の低下に取り組んでいる。

2012年度診療報酬改定で「感染防止対策加算」が新たに設けられ、専任職員の配備など一定の条件を満たした病院は加算が申請できることとなった。この加算により院内感染対策が強化されつつあるが、一方で患者の感染対策に関する期待も大きくなっている。血管留置カテーテル感染など、様々な医療器具に関連した感染症は、重症患者ほどその発生率は高くなり、また重篤化するリスクも高い。原疾患の治療はもとより、合併症としての感染症の発生を防止するための全病院的な取り組みがすべての医療機関で求められている。

野田 洋子（のだ ようこ）

現職

金沢医科大学病院 医療安全部 感染制御室 課長
感染対策専従看護師

経歴

看護師資格取得後、大垣市民病院（岐阜県大垣市）に入職
整形外科、小児科、消化器内科、消化器外科、呼吸器内科（結核病棟含む）
の各病棟のほか、泌尿器外来（手術室含む）およびICU・CCUなどを勤務
形成外科・眼科・整形外科病棟

2009年 日本看護協会 感染管理認定看護師 資格取得
2012年10月 金沢医科大学病院 医療安全部 感染制御室 課長
現在に至る

その他

石川県院内感染対策支援ネットワーク会議 委員
野田塾 塾長

執筆

インフェクションコントロール
感染対策ICTジャーナル：MRSAへの挑戦「個室隔離への基本的な考え方」
など

座長：布井 博幸（宮崎大学小児科学分野）

インフルエンザウイルスーその生態と最近の話題ー

村木 靖

岩手医科大学 微生物学講座 感染症学・免疫学分野

インフルエンザはA型またはB型インフルエンザウイルスによる急性の上気道感染症であり、呼吸器症状（鼻汁、咳嗽、咽頭痛など）と全身症状（筋肉痛、関節痛、全身倦怠感など）を呈する。ヒポクラテスの時代（紀元前412年）の書物にインフルエンザの流行を思わせる記述があり、古くから人類に大きな影響を与えてきた感染症である。

本講演ではA型インフルエンザウイルスの生態について概説する。A型インフルエンザウイルスの起源は野生水禽が保有するウイルスであると考えられている。またこのウイルスは陸生水禽やブタ、ウマなどからも分離されることから、インフルエンザは人獣共通感染症といえる。このようなウイルスがヒトの世界に侵入する機序の基本的事項を示し、ヒトにおけるA型インフルエンザウイルスの流行の様式を解説する。

それまでに人類が経験したことの無い抗原性（亜型subtype）をもつA型インフルエンザウイルスがヒトの世界へ入ると、世界的大流行pandemicをおこす。すべてのヒトが免疫を欠くためである。われわれ人類は1918年以降、4回の世界的大流行を経験した。このウイルスの出現には遺伝的再集合genetic reassortmentという特徴的な現象が関与している。一方、A型インフルエンザウイルスは毎年主として冬季に流行を繰り返す。これが季節性インフルエンザである。新たに出現したウイルスの数年間にわたる大流行が収まると、ウイルスは少しずつ抗原性を変えながら、ヒトの間に定着しその後も流行を繰り返すことによる。

鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染事例の報告も後を絶たない。1997年に香港でH5N1ウイルスがニワトリからヒトへ伝播した事例を皮切りに、現在もなおこのウイルスのヒトへの感染事例が報告されている。また2013年2月以降、中国南部でH7N9ウイルスのヒトへの感染が報告されている。鳥インフルエンザウイルスのもつ病原性についても言及する。

インフルエンザウイルスの生態を理解することは、インフルエンザを適切に制御する方策を考えるために重要である。本講演がその手掛かりとなれば幸いである。

村木 靖（むらき やすし）

現職

岩手医科大学 教授（微生物学講座 感染症学・免疫学分野）

経歴

1987年3月 山形大学医学部医学科 卒業
1987年6月 東京都立墨東病院 臨床研修医（内科系）
1990年4月 筑波大学附属病院 医員（血液内科）
1992年7月 山形大学 助手（医学部 細菌学講座）
1998年6月 英国・国立医学研究所 研究員
2003年4月 山形大学 講師（医学部 発達生体防御学講座）
2007年8月 山形大学 准教授（医学部 発達生体防御学講座）
2009年11月 金沢医科大学 准教授（医学部 微生物学部門）
2011年7月 金沢医科大学 特任教授（医学部 微生物学講座）
2014年8月 岩手医科大学 教授（微生物学講座 感染症学・免疫学分野）
現在に至る

専門領域

ウイルス学（インフルエンザウイルスの分子生物学）

加入学会（役職名）

日本ウイルス学会（評議員、教育研究支援委員、理事）
日本細菌学会（東北支部・地方委員、中部支部・評議員）
インフルエンザ研究者交流の会（世話人代表）
日本臨床ウイルス学会
日本感染症学会
米国微生物学会
国際呼吸器病ウイルス学会

主な著書

Muraki Y.
Influenza C Virus: Structure and function of M gene and its products.
In: Adoga MP, editor. Molecular Virology 1st ed. Croatia: InTech; 2012.
p.63-74.

教育講演Ⅳ

9月5日(金) A会場(大ホール)

座長：大原 義朗 (金沢医科大学微生物学)

日本における重症熱性血小板減少症候群とダニ媒介性脳炎の流行

西條 政幸

国立感染症研究所ウイルス第一部

2011年4月に中国の研究者らによりブニヤウイルス科フレボウイルス属に分類される新規ウイルスによるマダニ媒介性感染症, severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS, 重症熱性血小板減少症候群, 著者らがこの病名を提唱), の流行が報告された. その病原体をSFTSウイルス(SFTSV)と呼ぶことが提唱された. その報告によると, SFTSは河南省や湖北省の山岳地域で生活している農民の間で流行し, 致死率は12%, フタトゲチマダニ等のマダニがSFTSVの宿主である.

2012年秋に海外渡航歴のない成人女性が死亡し, 2013年1月後方視的にSFTSに罹患していたことが明らかにされた. その後すぐにSFTSに関する後方視的調査が開始され, 比較的早い時期に2012年以前にSFTSで死亡または重症の経過をとって回復した患者10名が同定された. 2013年にSFTSを発症した患者は確認されただけで40名(死亡率は30%)が, 2014年7月の時点で既に20名を超える患者が報告されている. 重症例では神経症状を呈し, 血球貪食症候群, 血液凝固系異常, 多臓器不全が出現し, 死亡することが多い.

今から遡ること20年, 北海道南部で脳炎を発症した患者がダニ媒介性脳炎に罹患していたことが初めて確認された. ダニ媒介性脳炎(tick-borne encephalitis, TBE)は, フラビウイルス科フラビウイルス属に分類されるTBEウイルス(TBEV)による中枢神経感染症で, アジアからヨーロッパにかけて広く流行している. 日本でその流行が確認されてほぼ20年が経過したが, 幸い日本で初めて診断された患者以外に, これまでTBE患者発生は確認されていない.

日本に流行するマダニ媒介性ウイルス感染症はSFTSとTBEのみである. 本講演では演者の経験を含めて, 両疾患(SFTSとTBE)の発見の経緯を紹介する. TBEとSFTSの発見には, ともに患者を診ていた主治医の疾患の診断を突き詰める努力・見識, そして, その診断を担当した研究者の知識と技術の高さが欠かせない.

マダニが媒介する感染症は, 動物由来感染症であり, 患者数こそ比較的少ないが予後不良の感染症である(High Consequence, Low Incidence). 私たちはSFTSVやTBEに感染するリスクから逃れることはできない. つまり, これらの感染症流行の実態を明らかにし, ヒトへの関連リスクを調べ, 治療法・予防法の開発がもとめられる. SFTSについて私たちの行っているSFTSに関する研究成果も紹介し, 今後なされるべき研究課題についても考察する.

西條 政幸 (さいじょう まさゆき)

現職

国立感染症研究所ウイルス第一部長

経歴

1987年3月31日 旭川医科大学医学部 卒業

1987年4月～1997年3月 同大学小児科学教室に在籍

1995年6月～1996年5月 1年間JICAザンビア感染症対策プロジェクトに参画

1997年4月1日 国立感染症研究所ウイルス第一部外来性ウイルス室(現, 第一室) 研究員

1999年4月1日 同ウイルス第一部主任研究官

2007年11月1日 同第三室長

2010年10月1日 同部長に就任し, 現在に至る

専門領域

ウイルス感染症, 小児科学, 感染症学

加入学会(役職名)

日本神経感染症学会(理事), 日本ウイルス学会(理事), 日本感染症学会,

日本小児科学会, 日本小児感染症学会, 日本バイオセーフティ学会(理事), 日本抗ウイルス療法研究会(理事), 日本ワクチン学会

主な著書

1. Takahashi T, Maeda K, Suzuki T, Ishido A, Shigeoka T, Tominaga T, Kamei T, Honda M, Ninomiya D, Sakai T, Senba T, Kaneyuki S, Sakaguchi S, Satoh A, Hosokawa T, Kawabe Y, Kurihara S, Izumikawa K, Kohno S, Azuma T, Suemori K, Yasukawa M, Mizutani T, Omatsu T, Katayama Y, Miyahara M, Ijuin M, Doi K, Okuda M, Umeki K, Saito T, Fukushima K, Nakajima K, Yoshikawa T, Tani H, Fukushi S, Fukuma A, Ogata M, Shimojima M, Nakajima N, Nagata N, Katano H, Fukumoto H, Sato Y, Hasegawa H, Yamagishi T, Oishi K, Kurane I, Morikawa S, Saijo M. The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. *Journal of Infectious Diseases* 209:816-827, 2014

2. Kakiuchi S, Nonoyama S, Wakamatsu H, Kogawa K, Wang L, Kinoshita-Yamaguchi H, Takayama-Ito M, Lim CK, Inoue N, Mizuguchi M, Igarashi T, Saijo M. Neonatal herpes encephalitis caused by a virologically confirmed acyclovir resistant herpes simplex virus type 1. *Journal of Clinical Microbiology* 51:356-359, 2013

合同企画 合同シンポジウム

9月4日(木) A会場(大ホール)

感染と神経免疫

座長: 中川 正法 (京都府立医科大学付属北部医療センター)

吉川 哲史 (藤田保健衛生大学小児科学)

病原微生物とギラン・バレー症候群

楠 進

近畿大学医学部 神経内科

ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome, GBS) は、急性の運動麻痺を主症状とする末梢神経障害であり、自己免疫機序が病態として考えられている。ミエリンを標的とする脱髄型 (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, AIDP) と軸索を標的とする軸索型 (acute motor axonal neuropathy, AMAN) に大別されるが、その他に四肢の運動麻痺が目立たず眼球運動麻痺および運動失調を主症状とするFisher症候群などの亜型が存在する。GBSおよび類縁疾患においては、急性期患者血中に糖脂質の糖鎖に対する抗体が高頻度にみられ、病態への関与が示唆されている。GBSは約70%で発症の1~3週間前に先行感染をみとめる。この先行感染が免疫系を刺激することにより、GBSの病態が形成されると考えられる。先行感染としては呼吸器感染が多いが、明らかな感染因子が同定されることは少ない。同定される先行感染因子としては、消化器感染の原因菌である *Campylobacter jejuni* が多い。*C. jejuni* 感染後のGBSでは、急性期の血中にGM1, GD1a, GalNAc-GD1aなどのガングリオシドに対するIgG抗体が高頻度にみられ、軸索型のことが多く、純粋運動型の頻度が高い。一方、Fisher症候群では、GQ1bガングリオシドに対するIgG抗体が8割から9割の症例でみられる。GQ1b抗体陽性例の先行感染は呼吸器感染が多いが、*C. jejuni* 感染後の症例も存在する。ガングリオシド抗体陽性症例の先行感染の病原菌となる *C. jejuni* 菌体表面には、抗体の標的となるガングリオシドと類似する糖鎖の存在が報告されており、病原菌に対する免疫反応の結果としてガングリオシド抗体が産生されると考えられる。*C. jejuni* のシアル酸転移酵素cst-IIの多型により、菌体表面の糖鎖構造が決まり、感染によって患者血中に上昇する抗体の反応性も決まることが報告されている。CytomegalovirusもGBSの先行感染の原因となることが多く、GM2やGalNAc-GD1aに対するIgM抗体が陽性となることが多い。マイコプラズマ肺炎後のGBSでは、ミエリンの主要な成分である中性糖脂質のgalactocerebroside (Gal-C) に対する抗体が高頻度にみられる。原因となる *Mycoplasma pneumoniae* の菌体表面にはGal-C類似の糖鎖の存在が報告されており、*C. jejuni* の場合と同様に、病原菌に対する免疫反応の結果として抗体が産生されると考えられる。また *Haemophilus influenzae* 感染後のGBSにみられるガングリオシド抗体の産生についても同様の機序の報告がある。一方、多くのGQ1b抗体陽性症例や、GM1などと交叉反応のないGD1bに特異的な抗体が陽性の症例では、呼吸器感染の先行が多いが、原因となる感染因子は不明のことが多い。単独のガングリオシドではなく2種類のガングリオシドの糖鎖が形成する新たなエピトープ (ガングリオシド複合体) に対する抗体がみられることがある。ガングリオシド複合体抗体の産生にも先行感染の原因菌の菌体表面の糖鎖の関与が報告されている。最近の検討により、インフルエンザ感染後に発症するGBSでも糖脂質抗体が陽性となる場合があることがわかった。抗体の種類としてはGQ1b抗体陽性例が多かった。また糖脂質抗体の陽性率はシーズンによって異なっていた。インフルエンザ感染とGBSについてはさらに詳細な検討が必要と考えられる。

楠 進 (くすのき すずむ)

現職

近畿大学医学部神経内科主任教授

経歴

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 (兼務) 現在に至る

専門領域

免疫性神経疾患、末梢神経障害

加入学会 (役職名)

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)

American Neurological Association (Corresponding fellow) など

その他

厚生労働省免疫性神経疾患調査研究班班長 (平成20年4月~平成26年3月)

ギラン・バレー症候群診療ガイドライン作成委員長

サイトメガロウイルスが宿主細胞のガングリオシド合成系に与える影響とウイルス感染後ギラン・バレー症候群の発症メカニズム解明のヒント

増田 道明

獨協医科大学医学部・微生物学講座

サイトメガロウイルス (CMV) はヘルペスウイルス科 β ヘルペスウイルス亜科に属し、ヒトヘルペスウイルス 5 型 (HHV-5) とも呼ばれる。先天性感染による先天性巨細胞封入体症や、日和見感染による肺炎などは臨床的に問題となるが、通常は小児期に不顕性感染を起こし、成人の多くは抗体を保有している。一方、難治性神経疾患であるギラン・バレー症候群 (GBS) には、CMV の先行感染を認める症例が少なからずあり、それらの患者血清中には GM2 ガングリオシドに対する自己抗体が検出される (Irie et al., 1996; Yuki, 2001)。また、CMV 感染ヒト培養細胞の表面に、抗 GM2 抗体と反応する分子の存在が報告されている (Ang, et al., 2000)。従って CMV は、宿主細胞における GM2 産生の変化を介する免疫病理学的機序により、GBS の発症に関与する可能性が示唆されている。

この可能性を検証するため、ヒト由来の MRC-5 細胞や hTERT-BJ1 細胞に CMV (AD169 株) を感染させ、ガングリオシド合成系に与える影響を解析した。その結果、CMV 感染細胞では GM2 合成酵素 (GalNAcT) 遺伝子の mRNA の増加や GM2 の増加が認められることを見出した。また、GalNAcT 遺伝子の転写調節領域が CMV 感染に反応することで、転写活性が上昇する可能性も示された。

実験に用いたウイルス液は、CMV に感染した MRC-5 細胞の培養上清であったため、ウイルス感染に伴って分泌された細胞由来の因子も含まれると考えられた。限外濾過によって培養上清を CMV を含む分画と 100 kDa 以下の分子を含む分画とに分けたところ、CMV を含む分画は GalNAcT mRNA の増加を誘導したが、100 kDa 以下の分子を含む分画では増加が見られなかった。また、UV で不活化した CMV を用いた場合も、GalNAcT mRNA の増加は見られなかった。従って、GalNAcT 遺伝子の活性化は、CMV 感染の直接効果であり、ウイルス DNA の複製が必須と考えられた。

ウイルス感染に伴う細胞のガングリオシド生合成の変化は CMV 以外のウイルスについても知られている。CMV-宿主細胞間の相互作用をさらに解明することにより、CMV や他のウイルスの感染に続発する GBS や関連神経疾患の発症機構の解明に繋がることが期待される。

なお、本研究は結城伸泰博士 (国立シンガポール大学医学部) との共同研究である。

増田 道明 (ますだ みちあき)

現職

獨協医科大学医学部 微生物学講座 教授

経歴

1983年 3 月 東京大学医学部医学科卒業
1987年 4 月 東京大学大学院医学系研究科博士課程修了・医学博士号取得
1987年 4 月 東京大学医学部細菌学教室・助手
1988年 1 月 東京大学医科学研究所細胞遺伝学研究部・助手
1990年 2 月 米国国立衛生研究所・Visiting Fellow
1993年 3 月 同・Visiting Associate
1996年 3 月 東京大学医学部細菌学教室・助教授
1997年 4 月 東京大学大学院医学系研究科微生物学教室・助教授
2001年 4 月 獨協医科大学医学部微生物学講座・教授
現在に至る。

専門領域

ウイルス学、微生物学、感染制御学

加入学会 (役職名)

日本ウイルス学会 (研究教育支援委員会・委員長)、日本環境感染学会 (評議員)、日本医真菌学会 (正会員)

主な著書

1. 増田道明: サイトメガロウイルス, 他32項目, 石川統, 黒岩常祥, 塩見正衛, 松本忠夫, 守隆夫, 八杉貞雄, 山本正幸編集, 生物学辞典, 東京化学同人, 2010.
2. 岩本愛吉, 賀来満夫, 戸塚恭一, 増田道明, 松本哲哉, 山口恵三: すぐわかるイラスト微生物学 (Clinical Microbiology made ridiculously simple, 3rd edition) (訳書), 丸善, 2006年.
3. 増田道明, 荒井梓: ウイルスゲノムと動く遺伝子, ゲノム第3版 (Genomes, 3rd edition) (訳書), 村松正實, 木南凌監訳, 第9章, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2007年.
4. 増田道明: ヒト免疫不全ウイルス感染症: AIDS および関連疾患, ハリソン内科学第4版 (Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th edition) (訳書), 福井次矢, 黒川清監訳, 189章, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2013年.

HTLV-I 関連脊髄症に対する新しい治療戦略の開発に向けて

中村 龍文

長崎国際大学 人間社会学部・社会福祉学科

HTLV-I関連脊髄症 (HAM) は膀胱機能障害を伴った痙性対麻痺を主徴とする神経難病である。本疾患はHTLV-I感染者の極一部にしか発症しないものの、一旦発症すればほとんどが緩徐進行性の経過を辿り、ADL・QOLは著しく阻害される。現在、本疾患に対しては副腎皮質ホルモン・インターフェロン α 療法といった免疫調節療法が主体であるが、長期間に亘る治療を要する本疾患においてはその効果もさることながら、副作用の出現など多くの問題点を抱え、早急なる新しい治療戦略の開発が迫られている。

HAMの治療で求められている条件は、長期間の投与に耐え得る安全性を持ち、下肢運動機能と膀胱機能の改善をもたらす、且つその後の症状進行を阻止出来る治療法の開発である。HAMの神経病理学的基盤は末梢血中のHTLV-I感染細胞が脊髄内に浸潤することによってトリガーされる慢性脊髄炎であるという事実を考える時、HAMの理想的治療はHTLV-I感染細胞を安全な方法で体内から排除することであることは言うまでもない。しかし、HTLV-I感染細胞を選択的に排除出来る治療法が無い今、安全に、出来得る限りHTLV-I感染細胞を減少させ且つHTLV-I感染細胞の脊髄内への浸潤を抑制するといった治療戦略はその選択肢の一つとなり得る。

今回、アポトーシスによる抗HTLV-I効果を持つプロスルチアミンおよび血流改善作用を持つポリ硫酸ペントサン (以下ペントサン) による治療の成果について紹介したい。両者の薬剤は長期間の投与においてその安全性には問題がないとされている既存薬剤である。いずれもオープン臨床試験として施行した。プロスルチアミン治療では12週間の300mg/日の連日経口投与、ペントサン治療では8週間の100mg/1回の週1回皮下投与を行った。その結果、いずれの治療においても下肢の痙縮軽減を基盤として下肢運動機能の明らかな改善が得られた。膀胱機能においては、ペントサン治療では改善は得られなかったものの、プロスルチアミン治療においては、これまでの種々の治療においては決して得られることがなかった著明な改善が得られた。末梢血HTLV-Iプロウイルス量はプロスルチアミン治療では約15%の減少が得られたが、ペントサン治療では有意な減少は得られなかった。しかし、ペントサン治療では血清可溶性VCAM-1値の有意な上昇がみられた。両者の治療において重篤な有害事象は観察されなかった。

今回、短期間の臨床試験成績においてではあるが、両薬剤はHAMに対する新しい治療薬としての可能性を持っていることが示された。プロスルチアミンは抗HTLV-I効果、ペントサンはHTLV-I感染細胞の脊髄への浸潤抑制効果という異なった作用機序が効果発現に関与している可能性が考えられる。さらに、効果発現にもそれぞれ特徴がみられることより、これら2剤による併用療法も考慮出来る。今、これらの薬剤によるHAMに対する治療の実用化に向けて長期投与を含めた多施設による大規模な臨床試験を必要としている。

中村 龍文 (なかむら たつふみ)

現職

長崎国際大学 人間社会学部・社会福祉学科 教授

経歴

昭和53年3月 長崎大学医学部卒業
昭和56年4月 米国NIH、NINCDS (Dr. D. Carleton Gajdusek研究室) 留学 (Visiting Fellow)
昭和62年1月 長崎大学医学部第一内科助手
平成6年4月 同上講師
平成12年4月 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学准教授
平成26年4月 現職

専門領域

神経内科学、神経免疫学

加入学会 (役職名)

日本神経免疫学会 (理事)、日本神経学会 (代議員)、日本老年医学会 (代議員)、日本神経感染症学会 (評議員)

主な著書

1. Nakamura T, et al. Pentosan polysulfate treatment ameliorates motor function with increased serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 in HTLV-1 associated neurologic disease. J Neurovirol 2014; 20:269-277.
2. Nakamura T, et al. Efficacy of prosultiamine treatment in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: results from an open-label clinical trial. BMC Med 2013; 11:182.
3. Nakamura T. HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): the role of HTLV-I-infected Th1 cells in the pathogenesis, and therapeutic strategy. Folia Neuropathol 2009; 47:182-194.

多発性硬化症とEBウイルス

田中 正美

国立病院機構宇多野病院 多発性硬化症センター

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) は遺伝的ななりやすさ (MS susceptibility) を背景に、ウイルスや日光照射、喫煙などの外因 (Mt Sinai J Med 2011 ; 78 : 221-30) が加味されて発症することがさまざまな疫学調査で証明されており、最近では食塩摂取や18歳や20歳での肥満もMS発症のリスクとして注目されている。ウイルスなどの病原体に関しては、第二次世界大戦で英軍が進駐して以来、定期的な流行が認められるようになったFaroe諸島での疫学調査以降、注目されるようになった (神経内科 2005 ; 62 : 90-9 ; 神経内科 2013 ; 79 : 275-84)。

今日ではEpstein-Barr virus (EBV) がMS発症に深く関与していることが多くの傍証で明らかである。特に伝染性単核症罹患後にMS発症リスクが著明に高くなることが知られている。脳に持続感染していることは否定されたが、EBVと病因との関連は明らかではない。高緯度地域でMS有病率が高いことが知られていて、紫外線照射量とほぼ反比例することからビタミンD不足によることがほぼ確立している。われわれは、緯度と有病率との関係は紫外線照射だけでは相関係数が説明できないことを報告している。一方、EBV由来ペプチドに対する抗体活性も一部で認められている脳脊髄液中のオリゴクローナルIgGバンドの陽性率と緯度とが相関するだけでなく、EBVの浸透率も高緯度地域では高いことも示されている。

本口演ではEBVのMS発症との関連について総括し、考察したい。

田中 正美 (たなか まさみ)

1975年 3 月 新潟大学医学部卒業
1982年 4 月 新潟大学医学部付属病院助手
1988年 4 月 - 1990年 4 月 米 国NIH (Neuroimmunology Branch: Dr. Dale MacFarlin) 留学
1995年 7 月 国立療養所西新潟中央病院神経内科医長
2005年 7 月 独立行政法人国立病院機構宇多野病院教育部長
2007年 7 月 同院診療部長

所属学会

日本神経学会代議員、日本神経治療学会評議員、日本神経免疫学会評議員、
日本神経感染症学会評議員、米国アカデミー神経学会fellow
医学博士 FAAN (American Academy of Neurology)

神経内科専門医 日本医師会認定産業医

最近の主な英文

Tanaka M, Park K, Tanaka K. Reduced fingolimod dosage treatment for patients with multiple sclerosis and lymphopenia or neutropenia. Mult Scler. 2013;19:1244-5
Carroll W, Saida T, Kim H, Kira J, Kermode A, Tsai C, Fujihara K, Kusunoki S, Tanaka M, Kim K, Bates D. A guide to facilitate the early treatment of patients with idiopathic demyelinating disease (multiple sclerosis and neuromyelitis optica). Mult Scler 2013;19:1371-80.
Tanaka M, Tanaka K. Anti-MOG antibodies in adult patients with demyelinating disorders of the central nervous system. J Neuroimmunol. 2014; 270:98-9.

シンポジウム I

9月4日(木) A会場(大ホール)

希少神経感染症

座長：米田 誠 (福井県立大学看護福祉学研究科)

亀井 聡 (日本大学神経内科学分野)

希少神経感染症のoverview

石川 晴美, 亀井 聡

日本大学医学部内科学系神経内科学分野

中枢神経感染症は、細菌、真菌、ウイルス、寄生虫、プリオンなどが病因となり得る。臨床型は脳炎、小脳炎、脳幹脳炎、脳室炎、髄膜炎、脊髄炎、脳症、白質脳症、脊髄症、脳膿瘍、硬膜下膿瘍、静脈洞炎など多彩である。感染症は時代の変遷とともに大きく変化しており、新興感染症の出現のみならず、HIV感染の拡大や抗癌剤・免疫抑制剤・生物学的製剤等による宿主免疫不全に関連した感染症の世界的増加傾向、また、本邦においては交通手段の発達に伴う人の移動や物流の拡大による輸入感染症の増加、自然食・生食嗜好に関連した寄生虫感染症の増加などが近年見られている。

細菌性髄膜炎では、改定診療ガイドラインにおいて、起炎菌が同定できなくとも、本邦での年齢階層別疫学データに則り、それぞれのempirical therapyが推奨されている。また、単純ヘルペス脳炎、結核性髄膜炎では、国内外の診療ガイドラインに沿って診断や治療が可能であり、真菌性髄膜炎のうちクリプトコッカス、アスペルギルス、カンジダについても同様である。

今回は、頻度は低いが日常生活の中で感染し重篤化しうろが見落とされやすい中枢神経感染症から、HHV-6脳炎、トキソプラズマ脳炎、進行性多巣性白質脳症について症例を交え解説する。

HHV-6は既感染者からの水平感染と考えられており、乳幼児期後半から2歳までに殆どの小児に初感染し突発性発疹の原因となる。末梢血単核球、唾液腺上皮、中枢神経グリア細胞等に潜伏感染し、脳炎・脳症、肝炎、骨髄抑制などの発症に関与したり、薬剤性過敏性症候群、1型糖尿病等の病態に関連することが知られている。脳炎・脳症は急激に増悪し、治療の遅れにより死亡、記憶障害などの後遺症の割合が高くなる。骨髄移植後の55歳男性例を提示する。

JCウイルスは通常、幼・小児期に上気道・経口から初感染し、殆どが無症候性である。健常者の腎、骨髄、脾臓、消化管、扁桃、脳組織等から検出され、潜伏感染していると考えられている。抗体保有率は年齢とともに上昇し、成人では全人口の70~80%程度である。進行性多巣性白質脳症は、JCウイルスが原因で生じる白質脳症で、細胞性免疫不全を背景に発症することが特徴である。近年AIDSの増加とともに頻度が上昇している。HIV感染を基礎疾患とした38歳男性例を提示する。

トキソプラズマ原虫は、ネコ科の動物を終宿主とし、ヒト等全ての恒温動物を中間宿主とする寄生虫で、人畜共通感染症を引き起こす。感染したブタ・ヒツジの肉を生食したり、ネコの糞便を間接的に摂取することにより、嚢子が消化管から侵入し感染する。妊婦の初感染における胎児への経胎盤感染を除いてはほぼ不顕性感染である。稀に免疫正常者において初感染時に髄膜脳炎や脈絡網膜炎を生じることがあるが、多くは、既感染者の再活性化により脳炎を発症する。悪性腫瘍、臓器移植、膠原病等の治療中に発症する希少疾患であったが、進行性多巣性白質脳症同様、近年AIDSの増加とともに頻度が上昇している。健常高齢者に発症した81歳女性例を提示する。

石川 晴美 (いしかわ はるみ)

現職

日本大学医学部内科学系神経内科学分野 助教

経歴

1990年 日本大学医学部医学科入学
1996年 同卒業
1996年 日本大学医学部神経内科学教室(現内科学系 神経内科学分野) 入局
2000年 日本大学大学院医学研究科入学
2000年 国立精神・神経センター(現国立精神・神経医療研究センター) 微細構造研究部
2001年 同疾病研究第一部
2003年 日本大学医学部内科学系神経内科学分野
2004年 日本大学大学院医学研究科卒業

2012年 日本大学医学部内科学系神経内科学 助教
現在に至る

専門領域

加入学会(役職名)

日本神経学会 専門医・指導医
日本内科学会 認定内科医
日本神経治療学会 評議員
日本神経感染症学会 評議員

主な著書

細菌性髄膜炎の診療ガイドライン, 医学書院, 2007.04
細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会: 日本神経治療学会・日本神経学会・日本神経感染症学会監修

PMLの非典型例と最近の動向

中道 一生

国立感染症研究所 ウイルス第一部 第三室

進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy : PML) は、JCポリオーマウイルス (JCV) による致死的な中枢神経疾患である。JCVは多くの成人において無症候性に持続感染しており、免疫抑制状態等において変異ウイルスが出現し、大脳白質等のオリゴデンドロサイトにおいて増殖することで広範囲の脱髄を引き起こす。

PMLは多様な疾患と合併して発生する希な疾患であり、日本におけるその臨床的・疫学的特徴については不明な点が多い。PMLの診断では脳脊髄液 (CSF) を用いたJCVゲノムDNAのPCR検査が一般的である。当研究室は、リアルタイムPCRによるCSF中JCVの検査系を確立し、医療機関でのPMLの診断を支援している。また、検査を介した実験室サーベイランスによって患者情報のデータベースを構築し、日本国内におけるPMLの発生動向を解析している。

2007年度からこれまで、1,000件以上の検査依頼に応じ、被検者866名のうち99名のCSFにおいてJCVゲノムを検出した。すでにサーベイランスデータをインターネット上に公開した平成19~22年度の4年間では、HIV感染症もしくは血液疾患を有するPML患者の割合が多数を占めていたが、平成23年度以降では、これらの基礎疾患の割合が減少傾向にあり、自己免疫疾患や臓器移植歴を有するPML患者の割合が増加傾向にあることが分かった。

自己免疫疾患を有するPML患者群では、基礎疾患の約56%を全身性エリテマトーデスが占めており、落葉状天疱瘡や多発血管炎性肉芽腫症、皮膚筋炎を有する患者においてもPMLの発生が認められた。また、その他の基礎疾患としては、サルコイドーシスや慢性腎不全、下咽頭癌、もしくは複数の基礎疾患を有する患者においてもPMLが生じていた。日本国内においては、多様な基礎疾患を有する患者においてPMLが発生しており、その動向を把握しておくことは臨床での診断等において有用であると考えられる。

本シンポジウムでは、日本国内におけるPMLの発生状況について、年齢や性別、基礎疾患等のパターン、さらには各疾患のカテゴリーにおける患者の背景等について紹介したい。

中道 一生 (なかみち かずお)

現職

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) 主任研究官

経歴

平成14年3月 東京大学大学院農学生命科学研究科博士課程修了 (修業年限の短縮特例) 博士 (農学)
同年14年3月まで 日本学術振興会特別研究員 (DC2)
平成14年4月 明海大学歯学部口腔微生物学講座助手
平成15年1月 国立感染症研究所ウイルス第一部第三室研究員
平成19年4月 国立感染症研究所ウイルス第一部主任研究官
現在に至る

専門領域

ウイルス学、感染症学

加入学会 (役職名)

日本ウイルス学会
日本神経感染症学会

主な著書

Nakamichi et al., Arch Virol (2014) 159:1687-1696, Nakamichi et al., BMC Neurol (2013) 13:200, Nakamichi et al., Arch Virol (2013) 158: 639-650, Nakamichi et al., BMC Neurol (2012) 12:121, Nakamichi et al., Jpn J Infect Dis (2011) 64: 211-216, Nakamichi et al., Microbiol Immunol (2010) 54:475-482.

腸管出血性大腸菌感染症による急性脳症の病態と治療戦略

種市 尋宙

富山大学小児科

腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症において溶血性貧血、血小板低下、急性腎障害を 3 徴とする溶血性尿毒症症候群 (HUS) を合併することは広く認知されている。一方で予後を規定しているものは急性腎障害ではなく、中枢神経合併症であり、特に急性脳症の合併は生命に関わる危険な合併症である。しかし、この事実はこれまであまり知られることなく、EHEC 感染症と言え、腎臓の病気、HUS に注意することが重要と考えられてきた。それは、2000 年に小児腎臓病学会が公表した診療ガイドラインにおいて、中枢神経合併症に関する記載が限定的であったことにも象徴されている。

2011 年 4 月末、富山県内を中心にユッケ喫食による EHEC O111 集団感染が発生した。小学校に入学したばかりの 6 歳の男児が焼肉店で牛生肉 (ユッケ) を食し、その 1 週間後に死亡するという痛ましい事例が第一報となり、本事例の扇動的な報道合戦が始まった。その結果、一般市民に多くの混乱が生まれ、医療現場もそれに巻き込まれる形となった。

本事例はこれまで報告されてきた EHEC 集団感染とは性質が異なり、HUS の発症率が非常に高く、さらに際立った点は EHEC に関連した急性脳症の発症率の高さであった。食中毒患者総数が 181 人、HUS を発症した患者は 34 人、急性脳症を発症した患者は 21 人であった。さらに小児例に限って検討すると HUS 発症患者における急性脳症の合併率は 80%、死亡率は 30% と驚異的に毒性の強い感染症であった。

このような特異な HUS および急性脳症の発生に直面し、危機感を共有した地域の医師たちは連携を重視した。行政・医療の枠組みを越えて、専用メーリングリストの立ち上げを決定し、各施設での情報を一元的に集約化することで患者管理における重要な情報・方針を共有することが可能となった。また搬送体制の確立など、必要な医療的災害対応を行った。それに伴い、徐々に救命例が報告されるようになり、リアルタイムにそれらは現場で実感されていた。

今回、われわれが経験した本事例は EHEC 感染症のとらえ方に関して多くのメッセージを残している。犠牲となった男児が遺してくれた病理所見をはじめ連携を行った各施設の病態解析 (サイトカインプロファイル、MRI 画像評価など) の結果をもとに EHEC 感染症に伴う急性脳症の病態と最重症型へのアプローチを提示したい。さらに現在のわが国における感染症の制度では、本症に対する治療方針の評価、検討はほぼ不可能と思われ、EHEC 感染症のサーベイランスのみならず HUS の全数サーベイランスを行うべきである。抗菌薬使用の影響や治療法の評価、non O157 感染による HUS の実態などを明らかにし、欧米諸国と異なる視点をもつわが国の EHEC 感染症の治療方針や予防、感染対策を再度評価すべきであろう。さいごに、治療に尽力し、情報収集にもご協力いただいた全国各施設の先生方、また病態解析のために解剖を行い、多くのご助言をいただいた富山大学病態病理学教室笹原正清教授、濱島丈先生、富山大学法医学教室西田尚樹教授に深謝申し上げる。

種市 尋宙 (たねいち ひろみち)

現職

富山大学小児科助教

経歴

1998 年 富山医科薬科大学医学部卒業
1998 年 富山医科薬科大学小児科学教室入局
富山県立中央病院小児科、糸魚川総合病院小児科などに勤務
2007 年 富山大学医学部大学院博士課程修了
2008 年 国立病院機構災害医療センター救命救急科 (東京都立川市) に勤務

主に成人救急、集中治療を研修
2009 年 富山大学小児科助教

専門領域

小児救急・集中治療

加入学会 (役職名)

日本小児科学会、日本救急医学会、日本集中治療医学会、日本小児救急医学会、日本小児感染症学会、日本小児血液・がん学会、日本小児神経学会
日本小児科学会専門医、日本DMAT隊員、PALSインストラクター

忘れてはいけない感染症—ツツガムシ病—

藤田 信也

長岡赤十字病院神経内科

ツツガムシはダニの一種である。この幼虫がヒトに吸着してリケッチアである *Orientia Tsutsugamushi* (*O. Tsutsugamushi*) を媒介し、ツツガムシ病を引き起こす。かつては、信濃川や最上川などの河川敷に生息したアカツツガムシによって新潟・山形・秋田三県の風土病として知られていた (古典型)。現在は、全国の山野に生息するフトゲツツガムシやタテツツガムシからの感染がほとんどである (新型)。ダニの幼虫は、秋から初冬に孵化するので、この時期に関東から九州地方を中心に多くの発生がみられる。一方、東北や北陸地方などの寒冷地では、一部が越冬し、雪解けとともに活動を再開するので春から初夏にも発生が多い。毎年、全国で数百人の発症があり、数人の死亡者が出ている。日本だけでなく、アジア、オーストラリアにも広く存在し、輸入感染症としても重要である。ツツガムシ病は、決して「稀少感染症」ではない。

ツツガムシの幼虫に刺された後、約 1～2 週間の潜伏期を経て、発熱や頭痛で発症する。発熱・刺し口・皮疹が 3 徴である。皮疹は、発症から 1 週間前後で体幹部を中心に紅斑として出現するが、必ずしも出現するとは限らない。刺し口は、必発である。ダニは腋窩部や陰部などやわらかい部分を好むので、刺し口は入念に探さなければならない。刺し口は、潰瘍を形成して、その周囲は発赤し、暗黒色の痂皮で覆われている。刺し口近傍の所属リンパ節の腫脹もほぼ必発であるので、刺し口を探す手がかりとなる。

O. Tsutsugamushi は、細胞外では増殖できない偏性細胞内寄生細菌で、血管内皮細胞やマクロファージ内で増殖して血行性に広がり、全身諸臓器に微小血管炎や血管周囲炎を起こす。血液検査では、病初期から強い炎症反応と血小板減少があり、肝機能障害を認めることが多い。一方、病初期には腎機能障害は目立たず、白血球数はむしろ減少する。重症化すると、播種性血管内凝固症候群 (DIC) をおこし、多臓器不全に陥り致命的となる。診断は、これらの臨床像からツツガムシ病を疑い、山に入ったかの問診と刺し口を見つければ容易である。この時点で、直ちに治療を開始する。β-ラクタム系抗生物質は無効で、テトラサイクリン系の抗菌薬が第一選択となる。早期に治療をすれば、症状は速やかに回復する。ツツガムシ病は、感染症法で第四類感染症に指定されており、保健所への届け出が必要である。このため、血清で抗体価の上昇を確認するか、PCR法による菌の DNA 検出で確定診断をつける。

ツツガムシ病が重症化すると髄膜脳炎となるが、髄膜脳炎で発症するツツガムシ病は稀である。当院に入院したツツガムシ病患者 18 例のうち、髄膜脳炎が先行したツツガムシ病は 2 例であった。いずれも炎症反応が強く、敗血症を疑わせる検査結果があるにも関わらず、髄液所見が軽度であるのが特徴だった。カルバペネム系の抗生剤を使っても症状は悪化の一途をたどるので、髄膜脳炎のピットフォールとして重要である。

参考文献：今野卓哉、藤田信也．寄生虫と神経系—ツツガムシと神経系—．神経内科 77 : 233-237, 2012

藤田 信也 (ふじた のぶや)

現職

長岡赤十字病院神経内科部長

経歴

1984年 3 月 鳥取大学医学部卒業
1990年 3 月 新潟大学医学部大学院卒業
1991年 4 月 日本学術振興会特別研究員

1992年 5 月 米国ノースカロライナ州立大学
1993年 4 月 Human Frontier Science Program Research Fellow
1995年 7 月 長岡赤十字病院神経内科副部長
1997年 4 月 長岡赤十字病院神経内科部長

加入学会

日本神経学会 (代議員・専門医・指導医)
日本神経感染症学会 (評議員)
日本内科学会 (認定医・指導医)

シンポジウムⅣ

9月5日(金) B会場(大集会室)

超高齢期時代における認知症患者の感染症対策

座長：荒井 啓行（東北大学加齢医学研究所老年医学分野）

飯沼 由嗣（金沢医科大学臨床感染症学）

認知症患者における呼吸器感染症対策

大類 孝

東北大学加齢医学研究所 高齢者薬物治療開発寄附研究部門

抗菌薬の開発が目覚ましい現在でも、肺炎による入院および死亡者数は増加傾向にある。厚生労働省の2011年度の疾患別死亡者数の報告によれば、肺炎はついに脳血管障害を抜いて第3位になり正に現代病の様相を呈している。また、近年のデータから肺炎で亡くなる方の約95%が65歳以上の高齢者で占められ、肺炎は高齢者の生命予後を規定する重要な疾患である。高齢者の肺炎の大部分が誤嚥性肺炎であると報告されている。誤嚥とは、雑菌を含む唾液、食物、まれに胃内容物を気道内に吸引することで、結果として生じる肺炎を誤嚥性肺炎という。その危険因子として最も重要なものは、脳血管障害および変性疾患に併発しやすい不顕性誤嚥である。アルツハイマー病（AD）患者では、通常、Advanced stageで嚥下機能の低下から誤嚥性肺炎を来す事が多いが、中等症のAD患者でも合併症として肺炎が重要である。AD患者では病変の主座が脳皮質であることより、軽度～中等度のAD患者では嚥下機能の低下を来すことは少ない。しかし、進行期には脳皮質に加え脳基底核にも病変がおよび不顕性誤嚥から肺炎を発症すると考えられる。また、進行期AD患者では、嚥下反射のみならず嚥下の口腔相にも異常がみられ、食塊形成の障害から食物を簡単に誤嚥して重篤な肺炎を生ずることが多い。さらに、AD患者では、介護負担増に直結するBPSD（認知症に伴う行動障害と精神症状）のコントロールのために、抗精神病薬を処方される事が少なからず経験される。抗精神病薬の大部分が、脳基底核のドーパミンD2受容体の拮抗作用を有する事から、抗精神病薬の投与で嚥下反射が障害され誤嚥性肺炎を来し易くなる。また、ADの終末期患者では摂食障害から経鼻経管栄養を選択せざるを得ない事も多く、チューブのため嚥下機能が障害され肺炎発症のリスクとなる。さらに、AD患者では認知機能の低下とともに歯磨きが疎かになる事が指摘されており、入れ歯の管理もできなくなるなど口腔ケアの不備が指摘され、口腔・咽頭の病原性細菌叢の繁殖が懸念される。以上の理由から、AD患者では誤嚥性肺炎を併発し易く、日常生活における注意喚起およびあらかじめ予防策を講じる事が重要である。予防策として、適応があればACE阻害薬、アマンタジンなどの薬物、食後2時間の座位保持および抗精神病薬の使用頻度の抑制、肺炎球菌ワクチン投与および口腔ケア等がある。

大類 孝（おおるい たかし）

現職

東北大学加齢医学研究所 高齢者薬物治療開発寄附研究部門 教授

経歴

昭和59年3月 東北大学医学部卒業

昭和59年5月～昭和62年3月 秋田県厚生連 平鹿（ひらか）総合病院にて研修

昭和62年4月 東北大学医学部 第一内科入局

平成4年4月～平成6年3月 米国カリフォルニア州立大学サンフランシスコ校 留学

平成6年4月 東北大学医学部附属病院 老年・呼吸器内科 入局

平成7年2月 東北大学医学部附属病院 同 助手

平成12年8月 東北大学医学部附属病院 同 院内講師

平成15年10月 東北大学病院 老年科 助教授

平成20年4月 東北大学加齢医学研究所 老年医学分野 准教授

平成23年7月1日 現職

専門領域

老年医学、呼吸器病学

加入学会（役職名）

日本内科学会

日本老年医学会（評議員）

日本呼吸器学会（指導医）

日本臨床生理学会（評議員）

主な著書

Ohru T, Arai H.: Aspiration Pneumonia. Principles & Practice of Geriatric Medicine 5th Agreement and Instructions. John Wiley & Sons, Ltd. Chichester

大類孝、古川勝敏、荒井啓行：誤嚥性肺炎の診断と治療と予防 認知症学（下）日本臨床増刊号 522-526, 2011

認知症高齢者における感染症対策(広域災害時を含めて)と薬物療法総論

高橋 孝

北里大学・大学院感染制御科学府・感染症学研究室

認知症高齢者を受け入れる施設を対象とした全国調査の結果、集団感染が発生した疾患として①ノロウイルス胃腸炎・②インフルエンザ・③疥癬症・④インフルエンザを除く気道感染症・⑤腸管出血性大腸菌感染症や他の細菌性胃腸炎(食中毒を含む)等の順にその頻度が多いと報告されている。これら施設では、不運なことに感染症の集団発生に伴って死亡例(①・②に伴う呼吸不全等の合併症による)が生じている。2012年、東京都内の精神科病院(認知症病棟)において結核の集団感染事例が発生した事例も記憶に新しい。このような点を踏まえ、認知症高齢者を受け入れる医療機関・施設では各種感染症の集団発生を防止することの困難さが感じ取れる。

認知症高齢者に対してさまざまな感染症の集団発生を防止するために、どのように対応すればよいのであろうか。(1) **感染に係わる中心的職員とその周辺職員との連携**：上記機関・施設内で感染症・感染防止に係わる中心的職員が置かれ、同職員を通じて周囲の職員に対する感染症・感染防止に関する教育・指導を実践してほしい。(2) **積極的な症候サーベイランス**：認知症高齢者は自身の身体的変化を認知するのが難しく、ケアを行う職員が日常生活レベルとは異なる身体的変化(症候)を早期に捉え、感染症・感染防止に係わる中心的職員へ直ちに症候を伝達してほしい。(3) **認知症高齢者を守る家族の理解・協力**：特に流行期において症候を有する家族が感染源となり認知症高齢者へ病原体を伝播せぬよう、家族が感染症・感染防止に関する知識⇒意識⇒実践へと変容するよう上記中心的職員が取り組んで頂きたい。(4) **ワクチンを含む薬物療法による感染防止**：費用対効果に基づき、インフルエンザワクチン/抗インフルエンザ薬・肺炎球菌ワクチンといった薬物投与による感染防止の実践も考慮してほしい。前述のような施設内感染症の集団発生に伴った死亡例の発生を回避したい。本シンポジウムでは、これらの点についてご参加の皆様とディスカッションしてみたい。

厚生労働科学・長寿科学総合研究事業「災害時高齢者医療の初期対応と救急搬送基準に関するガイドライン作成に関する研究」班(森本茂人班長)により、**災害時高齢者医療指針**として**医療従事者用**と**一般救護者用**(ボランティア/ヘルパー/家族/保健師/社会福祉士)が準備された。被災地への医療従事者の派遣は限定的なため、**避難者⇄救護者⇄巡回医療従事者⇄医療避難所へと連携した対応**を確立するために一般救護者用指針の必要性を想定したからである。同指針は①**避難所での高齢者の重要な疾患の特徴と予防法**・②**高齢者急性疾患の症候**・③**高齢者で注意を要する症状**で構成され、一般の方にも理解しやすいよう平易に記載されている。2011年、東日本大震災を受け、同研究班は試作版の両指針を日本老年医学会の協力の元に学会ホームページより入手できるよう手配した。一般救護者用指針は冊子体としても作成し、同学会員や日本医師会より派遣された医師を通じて被災地へ配布された。本シンポジウムでは、このような**広域災害時における感染症対策**に関しても触れてみたい。

高橋 孝 (たかはし たかし)

現職

北里大学・大学院感染制御科学府・感染症学研究室・教授

経歴

1986年3月 群馬大学医学部卒業
1986年6月 群馬大学医学部附属病院臨床研修医「小児科学」
1990年6月 栃木県立がんセンターレジデント研修医(呼吸器科)
1993年6月 群馬大学医学部附属病院医師「第二内科学」
1997年4月 東京大学教務職員医科学研究所附属病院(感染免疫内科)
1998年5月 東京大学助手医科学研究所(感染症研究部)・同附属病院(感染免疫内科)
2003年4月 金沢医科大学医学部専任講師(総合診療科)
2005年4月 金沢医科大学大学院医学研究科生命医科学専攻「総合内科学」担当教員
2006年10月 金沢医科大学医学部臨床助教授「総合内科学」(総合診療科)
2007年4月 金沢医科大学病院感染対策室副室長
2008年4月 金沢医科大学医学部准教授「総合内科学」(総合診療科)
2008年5月 東京都保健医療公社多摩北部医療センター部長(内科)
2008年5月 北里大学大学院感染制御科学府客員教授
2008年10月 金沢医科大学医学部非常勤講師「呼吸器内科学」
2009年10月 北里大学大学院感染制御科学府教授「感染症学研究室」

2010年12月 北里大学メディカルセンター非常勤医師(内科・感染管理室)
2011年4月 金沢医科大学医学部客員教授「総合内科学」
2011年9月 北里大学薬学部兼任教員
2013年4月 北里大学看護学研究科兼任教員

専門領域

①総合内科学、②感染症学、③感染制御学、④呼吸器病学、⑤臨床微生物学

加入学会(役職名)

米国内科学会、日本内科学会、日本感染症学会、日本環境感染学会、日本臨床微生物学会(理事・学会誌編集委員長・倫理委員会委員長・学術奨励賞委員・諸規定検討委員)、日本化学療法学会

主な著書

『感染症事典』溶血性レンサ球菌感染症(含むTSLs)
『呼吸器疾患最新の治療2010-2012』ヒトメタニューモウイルス新興呼吸器感染症
『新老年学第3版』インフルエンザ・ノロウイルス感染症
『呼吸器感染症のすべて〜私の治療のコツ〜』ヒトメタニューモウイルス呼吸器感染症とは?
『感染症内科クリニカルスタンダード』①経験的治療(エンピリックセラピー)が無効な時の考え方、②脳神経外科からのコンサルテーション

高齢者において注意すべき腸管感染症とその対策

馬場 尚志

金沢医科大学 臨床感染症学

我が国は、社会全体の衛生環境や食品衛生水準が高いことに加え、国民の衛生意識も極めて高く、世界の国々の中でも腸管感染症の発生率が低く抑えられている。また発症した場合でも、国民の栄養状態や医療水準の高さから、現代では腸管感染症により生命が脅かされることは極めて稀と言える。しかし、予備能がとぼしい高齢者、特に基礎疾患を抱える場合には、胃腸炎といえども、しばしば重篤な状態となる可能性があるほか、吐瀉物の誤嚥など致死的になりうる2次性病態も引き起こしやすい。

一方、高齢者、特に認知症患者では、衛生状態の維持が困難となることや、衛生意識が低くなりがちであり、罹患時の生命予後リスクだけでなく、罹患リスク自体も上昇する。また、医療関連感染としての要素が強い*Clostridium difficile*関連腸炎でも、病原毒素に対する抗体産生能のレベルが発症に関与することが知られており、若年者と比較し産生能が低い高齢者では明らかに発症リスクが高い。

これら様々なリスクを抱える高齢者、認知症患者の感染を防ぐには、衣食住を中心とした日常生活の維持が重要となり、家族、さらには社会全体の様々な支援が必要となる。また、入院中や療養施設で集団生活を営む高齢者においては、施設内（病院内）における確実な感染対策の実践が重要となる。特に、オムツ使用や便失禁状態などの宿主背景を持つ場合や、病原体としてノロウイルスや*C. difficile*などは感染伝播リスクが非常に高く、発症時に接触予防策を確実に実践するだけでなく、日頃からの手指衛生を中心とした標準予防策の遵守が極めて重要となる。

本シンポジウムでは、これら高齢者で問題となる腸管病原体について、その背景や現状について説明するとともに、各病原体の診断・治療・予防、さらには感染対策上のポイントについて概説する。

馬場 尚志 (ばば ひさし)

現職

金沢医科大学 臨床感染症学 准教授

経歴

平成7年3月 名古屋大学医学部 卒業
 平成7年4月 名古屋第一赤十字病院（臨床研修および内科医員）
 平成10年4月 名古屋大学大学院医学研究科博士課程 入学
 平成14年3月 名古屋大学大学院医学研究科博士課程 修了（医学博士取得）
 平成14年4月 名古屋大学医学部附属病院 難治感染症部 医員
 平成14年10月 名古屋大学医学部附属病院 難治感染症部 助教
 検査部感染症部門主任（兼務）

（平成20年10月～平成22年3月 オーストラリア・クイーンズランド大学
 臨床研究センター 客員研究員）

平成23年4月 金沢医科大学 臨床感染症学 准教授

金沢医科大学病院 感染制御室 副室長（兼務）

中央臨床検査部 副部長（兼務）

現在に至る

専門領域

感染症学、感染制御学、臨床検査医学

加入学会（役職名）

日本内科学会（総合内科専門医）、日本感染症学会（評議員、感染症専門医）、
 日本臨床検査医学会（臨床検査専門医）、日本化学療法学会（抗菌化学療法指導医）、日本臨床微生物学会（評議員）、日本環境感染学会（評議員）、
 日本細菌学会、Infectious Diseases Society of America

認知症高齢者における疥癬の感染対策

勝俣 道夫

NTT東日本伊豆病院

疥癬は認知症高齢者が数多く滞在する病院や福祉施設で時々集団発生が見られる疾患であり、その対策で苦慮することが多い。本シンポジウムでは疥癬に関する基礎知識と感染対策をわかりやすく解説することとした。

1. 疥癬虫について：疥癬は疥癬虫が人の皮膚の角質層内に寄生することにより発症する瘙痒の激しい疾患である。疥癬虫は雌成虫で0.4mmと小さく、雌成虫は指間・陰部等の角質層内に横穴を掘り、1日に1～2個の卵を約2ヵ月間生み続ける。疥癬虫は人体から離れた場合にはほとんど動かず、感染する危険性は少ない。潜伏期間は従来約1ヵ月とされてきたが、最近では2ヵ月以上の例も見られる。

2. 疥癬の臨床型：大部分を占める通常型の皮疹は、臍部を中心に散発する紅色小丘疹、陰囊・腋窩部の褐色調小結節、手の紅色ないしは漿液性小丘疹と線状皮疹（疥癬トンネル）よりなる。まれな角化型（ノルウェー疥癬）は免疫力が低下した高齢者に見られ、その寄生数は通常型では雌成虫が多くは5匹以下であるのに対し、角化型では100万～200万匹にも達し、感染力が強く、集団発生の感染源となることが多い。その特徴は灰白色から黄白色調の牡蠣殻状の角質増殖が体幹・四肢の関節背面や骨の突出した部位を中心に見られる点で、全身が落屑を伴った紅斑で覆われ、爪が侵されることもある。

3. 疥癬の感染経路：人と人との直接接触、寝具を介して、感染力の強い角化型疥癬患者より医療従事者・同室患者・見舞客などが感染する3通りの感染経路がある。

4. 疥癬の診断：手の疥癬トンネル先端部や新しい紅色ないしは漿液性小丘疹より採取した検体を100倍の光学顕微鏡で観察し、虫体・虫卵・抜け殻・糞塊を検出することで確定する。

5. 疥癬の感染予防対策：通常型では集団発生でない限り患者の隔離や周辺環境への殺虫剤散布は必要なく、標準予防策で対応する。ただし、入浴や更衣時に介助を必要とする頻度が高い施設では状況に応じて接触感染予防策も併せて講じる。なお感染が広範囲に及んだ場合には、潜伏期間の存在を考慮し、感染した可能性がある人々に一斉にイベルメクチンの予防投与（職員で疥癬の感染が濃厚な者および高齢者に対しては、体重60kgの場合は4錠を1週間隔で2回投与し、無症状の職員には4錠を1回投与する）を行うことも考慮する。なお、角化型では患者の隔離、布団カバー・シーツの連日交換と50℃以上の湯による処理、乾燥機による布団の熱処理、入室時には着衣をビニールかゴム製の予防着と交換して手袋を着用する等の接触感染予防策も講じる。

6. 疥癬治療の最新の知識：現在使用できる外用薬はイオウ軟膏とクロタミトン軟膏、内服薬はイベルメクチンであるが、イベルメクチンは乳幼児・妊婦・肝機能障害患者には使用できない。過去に使用されたγ-BHC軟膏はストックホルム条約により使用が禁止となり、CDCの推奨治療薬であるペルメトリンクリームも保険適応となる可能性は少ない。なお、近日中に5%スミスリンローションが保険適応となる予定である。

勝俣 道夫 (かつまた みちお)

現職

NTT東日本伊豆病院医療技術協力センター長（皮膚科部長・感染制御室長兼務）
東京医科歯科大学医学部臨床教授

経歴

1979年（昭和54年）3月 東京医科歯科大学医学部医学科卒業
1979年（昭和54年）4月1日 東京医科歯科大学医学部皮膚科学教室入局
1982年（昭和57年）4月1日 関東通信病院皮膚科に出向
1984年（昭和59年）1月31日 日本皮膚科学会認定皮膚科専門医資格取得
1984年（昭和59年）6月15日 東京医科歯科大学医学部文部教官助手
1986年（昭和61年）4月16日 医学博士の学位授与（東京医科歯科大学）
1987年（昭和62年）4月1日 東京医科歯科大学医学部内講師
1989年（平成元年）4月1日 伊豆通信病院皮膚科部長（東京医科歯科大学医学部非常勤講師併任）
1999年（平成11年）10月16日 NTT東日本伊豆病院（旧伊豆通信病院）医療技術協力センター長

（皮膚科部長兼務）

2005年（平成17年）1月1日 ICD制度協議会認定ICD資格取得
2005年（平成17年）4月1日 東京医科歯科大学医学部臨床教授併任

専門領域

皮膚科学全般（特に母斑・皮膚腫瘍の病理組織学的・電子顕微鏡的研究、動物性皮膚疾患）

加入学会

日本皮膚科学会、日本皮膚病理組織学会、日本環境感染学会、日本医真菌学会

主な著書

1) 勝俣道夫：疥癬；モダンクリニックポイント皮膚科，長島正治ほか編，金原出版，東京，1992，206-207。（分担執筆）
2) 勝俣道夫：Ⅱ 皮膚の基礎知識；スキンケア～基本的知識から失禁・褥創・ストーマまで～，高屋通子・徳永恵子編，南江堂，東京，1998，11-26。（分担執筆）
3) 勝俣道夫：疥癬対策；臨床ですぐ使える感染対策エビデンス集＋現場活用術，矢野邦夫・森兼啓太編，MCメディア出版，大阪，2010，117-119。（分担執筆）

モーニングセミナー

9月6日(土) A会場(大ホール)

重症筋無力症を診るために-第3回 (3回シリーズ) -

座長：本村 政勝 (長崎総合科学大学工学部電気電子工学科医療電子コース)

重症筋無力症の薬物療法総論

村井 弘之

九州大学大学院医学研究院 神経内科学

重症筋無力症 (MG) はこの10年ほどで治療方針が大きく変化した疾患の一つである。従来、全身型MGでは、胸腺腫の有無にかかわらず胸腺摘除を行い、ステロイドを漸増し、高容量で維持したあとにゆっくりと減量するのが一般的であり、効果が不十分な場合に免疫抑制薬を追加していた。しかし、長期にわたるステロイド薬の投与は患者のQOLを著しくそこなうことが明らかとなり、副作用も無視できなくなってきた。非胸腺腫例での胸腺摘除については有効性のエビデンスも不明なままである。

本年3月1日に改訂されたMG診療ガイドラインが上梓されたが、そこでは、胸腺摘除については、(特にlate-onset MGでは) first-lineの治療法ではなく、オプションである、という表現となっている。また、一定量以上の経口ステロイドを長期にわたって使用することはQOLを阻害するので避け、血液浄化療法や免疫グロブリンなどの強力な免疫療法を用いて短期間に症状を改善させることを提案している。また、calcineurin inhibitorは病初期から積極的に投与することを推奨した。いずれも長期的な視点で患者のQOLを良好に保つことが重要であることが強調されている。

また、MGにはさまざまな病型があり、病型に応じた適切な治療を選択することが重要である。本講義では抗AChR抗体陽性・全身型の一般的な治療のほか、眼筋型、抗MuSK抗体陽性など、病型に応じた治療法も紹介する。

村井 弘之 (むらい ひろゆき)

経歴

昭和63年 (1988) 3月 九州大学医学部卒業
 昭和63年 (1988) 6月 九州大学病院 研修医
 平成2年 (1990) 6月 広島赤十字・原爆病院神経内科
 平成3年 (1991) 6月 九州大学病院 医員
 平成7年 (1995) 1月 米国ロズウェル・パーク癌研究所 留学 (Department of Neurology)
 平成10年 (1998) 4月 九州厚生年金病院神経内科 医長
 平成12年 (2000) 4月 九州大学病院神経内科 助手
 平成17年 (2005) 8月 同 講師
 平成19年 (2007) 4月 飯塚病院神経内科 部長 兼 脳卒中センター長
 平成24年 (2012) 10月 現職
 現在に至る

専門領域

重症筋無力症の臨床と病態

プリオン病の疫学

加入学会 (役職名)

日本神経学会 (専門医、指導医、代議員)
 日本内科学会 (認定医、指導医)
 日本脳卒中学会 (専門医、代議員)
 日本神経免疫学会 (評議員)
 日本神経感染症学会 (評議員)
 日本認知症学会 (専門医、指導医)
 日本頭痛学会 (指導医)
 日本神経治療学会
 日本末梢神経学会
 日本自律神経学会
 日本医学教育学会
 日本神経学会九州地方会
 American Academy of Neurology (corresponding member)

重症筋無力症の臨床～日常診療のピットフォール～

横山 和正

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

重症筋無力症 (MG; myasthenia gravis) における神経症状は患者内、患者間においてコントロールの良い状態と不良な状態の差が非常に激しい。症状も眼瞼下垂、複視がメインの眼筋型、また全身型においても球症状の有無により大きな差があり、胸腺腫の有無、腫瘍の組織型と傍腫瘍疾患の合併例も報告されている。また診断に重要な血清中の抗体もアセチルコリン受容体抗体陽性、MuSK (musclespecific tyrosine kinase) 抗体陽性、LRP (low-density lipoprotein receptor-related protein 4) 抗体陽性、Seronegative MGに分かれることから抗体による治療法の選択、転換障害との鑑別や他の疾患との合併症例への対応、小児MG、妊娠希望女性MGでの薬剤治療選択、また高齢化社会日本においては高齢発症の患者も増加しており在宅医療やどこまで治療を積極的におこなうかなどの終末期医療など神経内科医が日常外来診療を行う上で、知っておく情報が増加している。我が国の重症筋無力症患者数はMS (Multiple sclerosis) 同様増加しているが治療を行う上で麻酔科、外科や呼吸器内科、産婦人科とのチーム医療など経験がないと対応に難渋することも多い。

また各種免疫抑制剤の開発は治療の選択が増えたということは患者の予後・副作用・合併症も含めて治療を選択する医師に以前より大きな責任がのしかかる。特にステロイド治療におけるうつ、ステロイド筋症、骨粗鬆症、DM、緑内障、白内障、タクロリムス、シクロスポリンの使い分け、他の免疫治療が効果ないときのIVIGやリツキシマブ、アザチオプリン、シクロフォスファミド、ミコフェノール酸モフェチルなどの適応外の治療薬などの選択ストラテジーについて簡単に述べる。軽度の日内変動や易疲労性があるものの重症という文字をとっても良い患者さんも多いが、MGと診断された後に、いかに健常人により近いQOLを維持し患者が満足できる生活を提供できるかが重要となってきた。

今回のセミナーでは、

初期症状からMGらしさという点からの診断・鑑別のための問診とピットフォール

初期外来検査の組み方とらえ方とピットフォール

初期外来治療導入とピットフォール

クリアゼでの診断・治療とピットフォール

合併症対策上とピットフォール (バセドウ病、橋本病、関節リウマチ、シェグレン症候群、赤芽球癆、NMO (neuromyelitis optica)、心筋炎、辺縁系性脳炎)

治療抵抗性患者とピットフォール

禁忌薬剤の使用とピットフォール

薬剤投与中止とピットフォール

などについて自験例を中心に時間の許す限り述べる。

横山 和正 (よこやま かずまさ)

1988年3月 順天堂大学医学部卒
同月順天堂大学脳神経内科入局 研修生
1993年2月 都立松沢病院神経内科医員
3月 国立精神神経センター武蔵病院研究所疾病研究第1部研究
見習い生
1994年6月 同 疾病研究第6部研究生
1996年10月 同 研究員
同年 日本MS協会医学助成金、吉田育英会奨学金を得て11月 米
国Stanford University Microbiology and Immunology 部 門
研究員
1999年11月 同 客員研究員
2000年12月 順天堂大学脳神経内科 助手
2001年6月 越谷市立病院神経内科 医長
2006年4月 同 講師
2008年3月 同 医局長
2011年1月 日本在宅医学会事務局局長併
2012年3月 日本在宅医学会理事

2013年5月 日本神経学会代議員
専門 神経免疫 在宅医療
2010日本神経学会多発性硬化症ガイドライン作成研究協力者
2011 2012 2013免疫性神経疾患に関する調査研究班共同研究者

その他

日本多発性硬化症協会医学顧問MS frontier 編集アドバイザー
PACTRIMS 2013 Local Organizing Committee 委員
第29回日本医学会総会2015関西プログラム委員会ワーキンググループメ
ンバー

所属学会

日本神経学会専門医・指導医 代議員
多発性硬化症診療ガイドライン作成委員会研究協力者
日本神経免疫学会
日本内科学会認定内科認定医、認定内科専門医・指導医
日本パーキンソン病・運動障害疾患学会
日本プライマリケア学会認定医
日本在宅医学会理事 事務局長

座長：和田 泰三（金沢大学附属病院感染制御部）

LS1 抗菌薬適正使用のために必要なこと

山本 善裕

富山大学感染予防医学講座/感染症科

2012年4月から新設された感染防止対策加算の影響もあり、多くの医療機関で感染対策への取り組みがすすみ、わが国における医療従事者の感染対策に対する意識が向上しつつある。一方、高齢化社会による長期療養施設の増加など社会背景の変化の中で感染症を取り巻く環境変化は激しく、特に耐性菌問題は避けては通れない状況となっている。また、新たな抗菌薬の開発がなかなか進まない現状で、国際的にはAntimicrobial Stewardshipが提唱され、わが国においても「抗菌薬の適正使用」という名目で様々な議論がなされている。

このような社会背景の中、感染防止対策加算のため抗菌薬の届出制・許可制に着目している施設が増加していると思われるが、耐性菌対策としては抗菌薬をどのように使用するかだけでなく、その施設での感染対策のレベル向上が必須であり、それらが上手くかみ合うことで真の感染制御と言えることを強く認識すべきであると考えている。

中医協は、MRSA感染者数は感染防止対策加算届出施設では低下してきているのに対し、届け出をしていない施設では増加傾向を示していたとの検証結果を報告している。また、カルバペネム系抗菌薬の使用が増加しているにも関わらず、カルバペネム系耐性グラム陰性菌の頻度が低下してきているという事例が国内および海外でも報告されてきている。これらは正に感染対策のレベル向上が十分に反映されている結果であると考ええる。

我々は今後、どのように耐性菌の発現を防止し、抗菌薬を上手く使用すべきなのでしょう？ 抗菌薬適正使用のためにこれから本当に必要なことは果たして何でしょうか？ 本日の講演ではその一考を当院の状況も交えて論じてみたい。

山本 善裕（やまもと よしひろ）

現職

富山大学大学院医学薬学研究部 感染予防医学講座 教授
富山大学附属病院 感染症科 診療科長
富山大学附属病院感染予防対策委員会委員長・感染対策室長

経歴

1991年（平成3年）3月 長崎大学医学部 卒業
1991年6月 長崎大学医学部第二内科 入局
1993年4月 長崎大学大学院 入学（第二内科臨床大学院）
1997年3月 長崎大学大学院 修了（第二内科臨床大学院）
1997年4月 長崎県立島原温泉病院 内科
1999年7月 佐世保市立総合病院 呼吸器科科長
2006年4月 健康保険諫早総合病院 呼吸器内科部長

2007年4月 長崎大学病院 第二内科（呼吸器・感染症内科） 助教
2007年9月 長崎大学病院 第二内科（呼吸器・感染症内科） 講師
2011年6月 長崎大学病院 第二内科（呼吸器・感染症内科） 准教授
2012年9月 富山大学 感染予防医学講座 教授/感染症治療部 部長
2013年6月 富山大学 感染予防医学講座/感染症科 教授

専門領域

臨床微生物学、感染症学、化学療法学、感染制御学

加入学会（役職名）

日本感染症学会評議員、日本化学療法学会評議員、日本医真菌学会代議員、
日本呼吸器学会代議員、
国立大学附属病院 感染対策協議会 常任会議委員・教育作業部会委員長

ランチョンセミナーⅡ

9月4日(木) B会場(大集会室)

座長：海田 賢一（防衛医科大学校内科学講座三神経・抗加齢血管内科）

LS2 ガングリオシド抗体検査からみえる病態と診断：日々の検査結果から

古賀 道明

山口大学大学院医学系研究科 神経内科学

ガングリオシド抗体が、ギラン・バレー症候群をはじめ様々な自己免疫神経疾患において日常的に測定されるようになって約20年が過ぎた。その間にも、主に本邦の研究者によって新たな標的抗原が数多く同定され、その病的意義も明らかにされてきた。残念ながら本邦では、保険診療としてIgG抗GM1抗体とIgG抗GQ1b抗体の測定だけしか認められておらず、本来得られるべき情報を欠いた状態での日常診療を強いられている。演者は、獨協医科大学に所属していた時期を含め17年間もの間、ガングリオシド抗体の測定を全国の諸先生から依頼されて検査結果をご報告してきた。その経験をもとに、日常の検査結果の解釈で気を付けていただきたい点やみえてくる病態に関して、お話しさせていただく。

古賀 道明 (こが みちあき)

現職

山口大学大学院医学系研究科神経内科学講師

経歴

1994年3月 山口大学医学部医学科卒業
 1994年5月～1995年3月 山口大学医学部附属病院研修医（神経内科）
 1995年4月～1996年3月 山口県立中央病院研修医（内科）
 1996年4月～1999年3月 山口大学大学院医学研究科
 1999年4月～2000年3月 獨協医科大学神経内科助手
 2000年4月～2003年3月 日本学術振興会特別研究員（PD）
 2003年4月～2006年3月 獨協医科大学神経内科助手
 2006年4月～2010年3月 山口大学大学院医学系研究科神経内科学助手（併任講師）
 （2007年4月より助教[併任講師]）

2010年4月～現在に至る 山口大学大学院医学系研究科神経内科学講師

専門領域

自己免疫性末梢神経疾患、分子細菌学

主な著書

Koga M, et al. Nationwide survey of patients in Japan with Bickerstaff brainstem encephalitis: epidemiological and clinical characteristics. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83: 1210-1215.
 Koga M, et al. GQ1b-seronegative Fisher syndrome: Clinical features and new serological markers. J Neurol 2012; 252: 1366-1374
 Koga M, et al. Comprehensive analysis of bacterial risk factors for developing Guillain-Barré syndrome after Campylobacter jejuni enteritis. J Infect Dis 2006; 193: 547-555.
 Koga M, et al. Antecedent infections in Fisher syndrome: a common pathogenesis of molecular mimicry. Neurology 2005; 64: 1605-1611.

自己抗体陽性神経疾患の最新知見

座長：楠 進 (近畿大学医学部神経内科)

LS3 自己免疫性小脳失調症の診断と治療－治療可能なふらつき患者を見逃さないために－

南里 和紀

東京医科大学八王子医療センター 神経内科

小脳失調症には治療可能な疾患が含まれ、その病因として免疫性小脳失調症（傍腫瘍性失調症、抗GAD抗体陽性失調症、グルテン失調症、橋本脳症）が報告されている。しかし、underdiagnosisされていることも多く、早期にMRI・SPECTを用い小脳萎縮を確認、自己抗体を解析しPurkinje細胞が不可逆性変性に陥る前に免疫治療を開始することが望まれる。

自己免疫性小脳失調症として橋本脳症、抗GAD抗体陽性失調症については本邦において既に認知されているが、グルテン失調症については未だ十分に認知されてはいない。グルテン失調症はセリアック病に合併する小脳失調症である。セリアック病は、小麦に含まれるタンパク質の一種であるグリアジンに対する免疫反応が引き金になって小腸の吸収不良をきたす遺伝性の自己免疫疾患で抗グリアジン抗体が陽性となる。これまで、セリアック病、グルテン失調症は欧米人に多く本邦では稀とされてきたが、近年本邦においても報告が散見される。

当施設における緩徐進行性小脳失調症患者59例について、抗グリアジン・抗GAD・抗甲状腺抗体を測定し、免疫治療の効果について検討した。抗グリアジン抗体については25.4%と高率に陽性であり、免疫治療は12例中7例に有効であった。1例は無グルテン食が有効であった。抗GAD抗体は12.2%に陽性で3例にIVIgを行い2例に有効であった。抗甲状腺抗体単独陽性患者は10例で6例に免疫治療を行ったが3例に有効であった。小脳失調症の54%でいずれかの自己抗体が陽性であり、免疫治療は自己抗体陽性小脳失調症患者の54%に有効であった。

以上より、本邦においてもグルテン失調症を含め自己免疫性小脳失調症は比較的多く存在していると考えられ、その診断・治療は重要と考えられる。

南里 和紀 (なんり かずのり)

現職

東京医科大学八王子医療センター 神経内科 教授

経歴

昭和60年 東京医科大学卒業
平成8年 フランス国立科学研究センター脳血管研究所に留学
平成14年 東京医科大学八王子医療センター 神経内科科長

平成19年 東京医科大学第三内科 准教授
平成21年 東京医科大学八王子医療センター 副院長
平成23年 東京医科大学第三内科 教授
平成25年 東京医科大学神経内科 教授
東京薬科大学薬学部 客員教授
日本神経学会 代議員
日本神経免疫学会 評議員
日本脳卒中学会 評議員

LS3 抗NMDA受容体脳炎の臨床スペクトラム

田中 恵子

金沢医科大学 総合医学研究所生命科学研究領域・神経内科学

グルタミン酸受容体NMDA型（NMDAR）に対する抗体を生じる脳炎は、2007年にJ.Dalmauらにより提唱され、その特徴は、卵巣奇形腫を伴う若年女性に、先行感染を経て亜急性経過の精神症状が出現し、その後呼吸不全、意識障害、けいれん、不随意運動、自律神経症状などを呈して重篤な病態に陥るものの、免疫療法、腫瘍摘出に反応して長期的には予後のよい疾患とされている。本症の認知度が高まるにつれ、広く抗体検査が行われるようになり、複数の臨床亜型；ヘルペスウイルス脳炎罹患に続発して抗NMDAR脳炎を発症する群、統合失調症・うつ・ナルコレプシー様の精神症状を主症状とする群、難治性てんかんの一群、脱髄病変を伴い抗aquaporin 4抗体や抗myelin oligodendrocyte glycoprotein（MOG）抗体が併存する一群などが相次いで報告されている。

これらの多様な疾患群と抗NMDAR脳炎との関連について、抗体の神経症候に及ぼす役割を踏まえて考察する。

田中 恵子（たなか けいこ）

現職

金沢医科大学 総合医学研究所生命科学研究領域・神経内科学 特任教授

経歴

昭和51年3月 福島県立医科大学卒業
同51年5月 福島県立会津総合病院医員
同52年5月 新潟大学医学部附属病院医員
同62年8月 米国国立衛生研究所 Lab. Neurochemistry Research fellow
平成1年6月 新潟大学医学部附属病院助手
同11年1月 新潟大学医学部附属病院講師
同12年10月 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野 准教授
同19年10月 独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院 神経部長

同20年4月 金沢医科大学 神経内科学/総合医学研究所生命科学研究領域 特任教授

同26年5月 金沢医科大学 総合医学研究所生命科学研究領域/神経内科学 特任教授

専門領域

神経内科学, 神経免疫学, 神経生化学

加入学会（役職名）:

- 1) 日本神経学会（評議員）
- 2) 日本内科学会
- 3) 日本神経病理学会
- 4) 日本免疫学会
- 5) 日本神経免疫学会（評議員）
- 6) 日本神経治療学会（評議員）
- 7) 日本感染症学会（評議員）
- 8) 日本てんかん学会
- 9) 日本小児神経学会

座長：田中 正美（国立病院機構宇多野病院多発性硬化症センター）

LS4 グリア細胞からみたMS/NMO

三須 建郎

東北大学大学院医学系研究科 多発性硬化症治療学寄附講座

多発性硬化症（MS）や視神経脊髄炎（NMO）は、広い意味でのグリア細胞を標的とした自己免疫疾患である。MSは、近年相次いで認可されたフィンゴリモド（FTY720）やタイサプリなどの治療薬の優れた薬効からは、主にTヘルパー1（Th1）やTh17等の中枢神経系（CNS）への遊走・活性化を制御することが重要な鍵であると考えられている。一方NMOはアкваポリン4（AQP4）抗体を中心とする液性免疫疾患であり、血管中心性のAQP4やアストロサイトの脱落と抗体・補体の沈着を特徴とするが、AQP4抗体のみでは発症せず、病変局所でリンパ球やミクログリア等の免疫機構による血液脳関門（BBB）の破綻を必要とする。

近年、MSの免疫病態において早期から軸索障害や脳萎縮が起こることが知られ、MSの進行を早くから予防することが重要と考えられているが、FTY720がMSにおける脳萎縮の進行を抑制することが示され期待されている。MSの慢性進行は、血液脳関門の破綻（ガドリニウム造影病変）の程度に依らず脳実質内のミクログリア等による持続的炎症が関与していることが病理学的に示されており、FTY720による末梢血セントラルメモリー T細胞の抑制効果のみでは、MS患者の脳萎縮の抑制効果は十分に説明することはできない。FTY720はBBBを透過し、CNS内において持続的に抗炎症効果を発揮することによって、再発予防効果ないし進行抑制効果を発揮していると考えられている。スフィンゴシン1リン酸（S1P）受容体は1型から5型まであり、CNSにおいてはニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトやミクログリアに発現している。FTY720による実験的脳脊髄炎モデル（EAE）の軽減効果は、末梢血リンパ球数の減少に依らずアストロサイトに対するアンタゴニスト効果に依存することが示されている。EAEにおいてS1Pが抑制されることによってアストログリオシスが抑制されること、BBBの透過性を抑えること、脱髄や軸索障害が軽減されることが示されている。またFTY720はミクログリアに対しても脱髄に関連する腫瘍壊死因子（TNF α ）、インターロイキン6（IL-6）、IL-1 β 等のサイトカイン分泌を抑制することが報告され、CNSにおける持続的な組織傷害の抑制にFTY720が関与していると推定される。このようにFTY720による作用機序はCNSの直接保護作用に依るところが大きいと考えられる。

三須 建郎（みす たつろう）

現職

東北大学大学院医学系研究科 多発性硬化症治療学 助教

経歴

西暦1997年3月～弘前大学医学部医学科 卒業

西暦1997年4月～西暦1998年3月 東北大学医学部付属病院神経内科研修医

西暦1999年4月～西暦2003年3月 東北大学医学部神経内科学大学院

西暦2003年4月～西暦2005年9月 東北大学医学部神経内科医員

西暦2005年10月～西暦2007年4月 東北大学病院卒後研修センター助教

西暦2007年5月～現在 東北大学医学部多発性硬化症治療学

助教

西暦2010年3月～西暦2010年10月 ウィーン医科大学神経免疫学

(Lassmann教授)

専門領域

神経内科学、神経免疫学

加入学会（役職名）

日本神経学会専門医、日本内科学会認定医、日本神経免疫学会評議員、日本神経病理学会

主な著書

1. Misu T, et al. Presence of six different lesion types suggests diverse

mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol* 2013;125:815-27.2. Takai Y, Misu T, Nakashima I, et al. Two cases of lumbosacral myeloradiculitis with anti-aquaporin-4 antibody. *Neurology* 2012;79:1826-8.3. Takano R, Misu T, Takahashi T, et al. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. *Neurology* 2010;75:208-16.4. Bradl M, Misu T, Takahashi T, et al. Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann Neurol* 2009;66:630-43.5. Misu T, Takano R, Fujihara K, et al. Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillar acidic protein in neuromyelitis optica: an astrocytic damage marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:575-7.6. Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 2007;130:1224-1234.7. Misu T, Fujihara K, Nakamura M, et al. Loss of aquaporin-4 in active perivascular lesions in neuromyelitis optica: a case report. *Tohoku J Exp Med* 2006;209:269-275.8. Misu T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;65:1479-1482.9. Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Miyazawa I, Okita N, Takase S, Itoyama Y. Pure optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan. *Brain* 2002;125(Pt 11):2460-8.

ランチョンセミナーV

9月6日(土) A会場(大ホール)

座長：野村 恭一（埼玉医科大学総合医療センター神経内科）

LS5 MSにおける早期治療の重要性 ～患者アンケートから見えること～

中島 一郎

東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野

本年6月にナタリズマブが本邦でも発売となり、日本においても疾患修飾療法（disease modifying therapy, DMT）の選択肢が増えてきた。ナタリズマブは既存のDMTと比べ高い有効性を示す一方、進行性多巣性白質脳症（PML）のリスクが上昇することが知られており、その使用にあたっては十分にリスクとベネフィットを考慮した上で適用患者を選択する必要がある。PML発症のリスク要因として抗JCウィルス抗体陽性、免疫抑制剤による治療歴、ナタリズマブの長期間の投与が挙げられるが、いずれのリスクをも有さない患者においては、PML発症のリスクは極めて低い。そのため、PMLのリスクが低い疾患活動性の高い患者においては、早期にナタリズマブの適用を考慮することが可能と思われる。

MSにおける早期治療の重要性は様々な疫学データから示唆されており、長期予後を大きく左右すると考えられている。しかしながら、日本人MS患者において語るとき、常に欧米と日本人の違いが焦点となるものの日本人における大規模な疫学調査が無く、欧米のデータをどこまで日本人に適用していいか疑念が残っている。日本におけるMS患者は、欧米に比べると重症度が少なく、疾患の進行度も遅いという認識がある。昨年、我々は日本とイギリスのMS患者を比較し日本人MS患者はイギリスのMS患者と比べEDSSスコアが低い傾向があることを発表した。症例数は限られていた（2013ECTRIMS）。またMSの重症度を把握する指標であるEDSSは患者には十分に認知されておらず、患者自身が現在の重症度を把握できていないという実態もある。患者自身が自分の状態を評価するPDDS（Patient Determined Disease Steps）スコアはEDSSスコアと高い相関があることが海外の研究で知られており、疫学調査などで用いられている。これらの背景を踏まえ、日本におけるMSの疾患進行度を明らかにするため、患者自身の視点からMSの重症度を把握するPDDSを用い1089例の患者を対象にアンケート調査を行った。また本アンケートでは、MS患者のQOLについても調査した。本セミナーではアンケート調査の結果から日本人MS患者における早期治療の重要性と共にナタリズマブの適応について述べさせていただく。

中島 一郎（なかしま いちろう）

現職

東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座 神経内科学分野 准教授・副科長

経歴

平成6年3月 東北大学医学部卒業
 平成6年4月 東北大学医学部神経内科入局、初期研修
 平成7年4月 広南病院研修医
 平成7年10月 東北厚生年金病院研修医
 平成11年3月 東北大学大学院医学系研究科修了
 平成11年4月 東北大学病院神経内科医員
 平成13年5月 東北大学病院神経内科助手
 平成19年4月 マギル大学（カナダ、モントリオール）神経学研究所客員研究員
 平成20年4月 東北大学病院神経内科助教
 平成22年10月 東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学助教
 平成23年2月 東北大学病院神経内科講師
 平成25年12月 東北大学病院神経内科准教授

専門領域

臨床神経学
神経免疫学

加入学会（役職名）

日本神経学会（代議員・専門医）
 日本神経免疫学会（評議員）
 日本神経治療学会（評議員）

日本内科学会（認定内科医）
 日本免疫学会
 日本神経感染症学会
 American Academy of Neurology

主な著書

- 1: Sato DK, Callegaro D, Jorge FM, Nakashima I, et al. Cerebrospinal fluid aquaporin-4 antibody levels in neuromyelitis optica attacks. *Ann Neurol*. 2014 Jun 30. doi: 10.1002/ana.24208. [Epub ahead of print]
- 2: Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar Jorge FM, Takahashi T, Nakashima I, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014 Feb 11;82(6):474-81.
- 3: Sato DK, Nakashima I, Takahashi T, et al. Aquaporin-4 antibody-positive cases beyond current diagnostic criteria for NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2013 Jun 11;80(24):2210-6.
- 4: Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012 Jun;135(Pt 6):1834-49.
- 5: Kim W, Kim SH, Nakashima I, et al. Influence of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*. 2012 Apr 17;78(16):1264-7.
- 6: Siritho S, Nakashima I, Takahashi T, et al. AQP4 antibody-positive Thai cases: clinical features and diagnostic problems. *Neurology*. 2011 Aug 30;77(9):827-34.
- 7: Kanamori Y, Nakashima I, Takai Y, et al. Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life: a cross-sectional study. *Neurology*. 2011 Aug 16;77(7):652-8.

座長：村井 弘之（九州大学大学院医学研究院神経内科学）

LS6 重症筋無力症における感染症対策

鈴木 重明

慶應義塾大学医学部 神経内科

重症筋無力症は長期にわたりステロイドなどの免疫療法が必要となる。副作用予防の感染症対策は臨床上極めて重要な問題である。クリーゼの誘因は、感染症、手術や外傷、妊娠や出産、精神的ストレスなどがある。原因として感染症が38%を占め、その中で細菌性肺炎16%、ウイルス性上気道炎8%、細菌性上気道炎5%、敗血症4%との報告がある。

MG増悪の原因薬剤の中に病原微生物に対する薬剤が多く含まれている。アミノグリコシド系、テトラサイクリン系、マクロライド系抗生物質などが知られているが、ニューキノロン系抗生物質も報告されている。したがってMG患者の感染予防内服の実施については慎重な判断を要する。

インフルエンザワクチン接種はMG増悪をきたさないとの報告がある。米国疾病予防管理センターによると免疫抑制剤内服中の患者はインフルエンザワクチン接種を勧告している。しかし、免疫療法を行っている場合にはインフルエンザワクチンなど不活化ワクチンの接種はその効果が発揮できない可能性がある。一方、生ワクチンの接種はステロイドや免疫抑制剤を投与中は原則禁忌である。

胸腺腫関連MGでは運動症状以外にも多彩な非運動症状（non-motor symptoms）が認められる。MGよりも患者QOLや生命予後に大きな影響を与える可能性があり、免疫不全は非運動症状の1つである。胸腺腫に伴う原発性免疫不全症候群はGood症候群として知られている。B細胞の欠如や著減に伴う低 γ グロブリン血症やその他多彩な免疫不全を呈して、日和見感染を繰り返す。胸腺腫関連MGにおいてIgG低値となる可能性を検証したが、胸腺腫関連MGで IgG 1231 $\pm$ 324 mg/dl (n=63)、非胸腺腫MGではIgG 1218 $\pm$ 402 mg/dl (n=154) と有意差はなかった。

MGにGood症候群を合併した症例は1966年以降、自験例を含め散見される。いずれの症例も低 γ グロブリン血症（IgG 500 mg/dL未満）を呈しており、呼吸器感染症や下痢、カンジダ症、結核など日和見感染を繰り返した。そのためMGに対してステロイドなど免疫治療の継続が難しく、生命予後は極めて不良である。適切な診断が見逃されている可能性がありIgGの測定は定期的に行うべきである。

MGにびまん性汎細気管支炎（diffuse panbronchiolitis；DPB）を合併する可能性もある。DPBは副鼻腔炎、びまん性の呼吸細気管支領域の慢性炎症を特徴とする。呼吸不全の原因となり、MGによる呼吸不全との鑑別を要する。特定のHLAとの関連があり東アジア地域で頻度の高い疾患であり、MGの臨床においても注意を要する。

鈴木 重明（すずき しげあき）

昭和43年7月14日東京出身
平成5年3月 慶應義塾大学医学部卒業
平成5年4月 慶應義塾大学内科学教室入局（研修医）
平成7年5月 川崎市立川崎病院内科勤務
平成8年6月 慶應義塾大学伊勢原病院内科勤務
平成9年5月 慶應義塾大学医学部助手
平成15年4月 ニューヨーク医科大学Department of Cell Biology and Anatomy留学
平成19年4月 慶應義塾大学専任講師

賞罰

慶應医学三四会奨励賞（平成18年）、内科学会奨励賞（平成21年）

所属学会

日本内科学会、日本神経学会、日本脳卒中学会、日本脳循環代謝学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会、日本神経感染症学会、日本頭痛学会、日本臨床神経生理学学会

専門領域

神経免疫疾患、免疫性筋疾患における自己抗体
多施設共同研究：Japan MG Registry Group、筋炎の統合的診断研究

イブニングセミナー I

9月4日(木) A会場(大ホール)

座長：山田 正仁（金沢大学大学院医薬保健学総合研究科脳老化・神経病態学(神経内科学)）

ES1 薬剤耐性菌を考慮した重症感染症の最新治療戦略

飯沼 由嗣

金沢医科大学 臨床感染症学

敗血症（Sepsis）や、重症肺炎、髄膜炎などの重症感染症は、予後不良の感染症であるが、近年の薬剤耐性菌の増加は、これらの重症感染症の治療をさらに困難なものとしている。重症感染症の起炎菌として重要なのがいわゆる強病原性の細菌であり、本邦では黄色ブドウ球菌、インフルエンザ菌、肺炎球菌が特に問題となる。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による肺炎や術後髄膜炎は医療関連感染において重要である。抗MRSA薬として、肺炎ではバンコマイシン（VCM）、テイコプラニン（TEIC）、リネゾリド（LZD）が、髄膜炎ではVCM、LZDが第一選択として推奨されている。近年VCMのMIC値が高いMRSAの増加が報告され、予後不良の要因ともされている。MIC値が1 μ を超える場合にはLZDやダプトマイシン（DAP）などの代替薬が推奨されるとの意見もある。インフルエンザ菌は小児では莢膜型bによる髄膜炎が、高齢者では無莢膜型菌による呼吸器感染症が問題となる。近年PBP遺伝子変異に基づくペニシリン耐性（BLNAR）株が増加し、60%以上を占めるとの報告がある。髄膜炎に使用可能で、BLNARに対して比較的感受性な薬剤としてメロペネム（MEPM）およびセフトリアキソン（CTRX）が挙げられる。一方呼吸器感染では、高齢者では誤嚥の関与を考慮し、口腔内嫌気性菌に対しても抗菌活性の高いピペラシリン／タゾバクタム（PIPC/TAZ）やMEPMなどが中等～重症肺炎に対して推奨される。肺炎球菌は、小児では髄膜炎や菌血症、高齢者では重症肺炎の起炎菌として重要である。髄膜炎と非髄膜炎ではペニシリンに対する感受性基準が異なり、髄膜炎ではペニシリン耐性菌（PRSP）が60%を超えるが、肺炎では数パーセント以内である。PRSPに対しては、パニペネム（PAPM/BP）が最も良好な感受性を示し、MEPM、VCMも一般的に有効である。髄膜炎では、セファロスポリン非感受性菌では、CTRXやセフォタキシム（CTX）とVCMの併用あるいは感受性であればカルバペネムが推奨される。高齢者の重症肺炎（特に市中肺炎や医療介護施設関連肺炎）では、肺炎球菌や誤嚥の関与を想定し、アンピシリン／スルバクタム（ABPC／SBT）やPIPC／TAZあるいはカルバペネム、さらにマイコプラズマなどの非定型菌のカバーと予後改善効果を期待してクラリスロマイシン（CAM）などのマクロライドが併用薬として推奨される。

飯沼 由嗣（いいぬま よしつぐ）

現職

金沢医科大学臨床感染症学講座 教授

学歴

昭和61年3月 名古屋大学医学部 卒業

学位

平成9年6月 医学博士 取得

略歴

昭和61年 名古屋大学第一内科入局
市中病院勤務（内科、専門：呼吸器内科）等を経て、

平成10年4月 名古屋大学医学部附属病院検査部 助手

平成14年8月 京都大学医学部附属病院検査部 講師、検査部副部長

平成14年10月 京都大学医学部附属病院感染制御部副部長兼務

平成16年7月 京都大学大学院医学研究科臨床病態検査医学 助教授

平成19年4月 同 准教授

平成22年3月 金沢医科大学臨床感染症学講座 教授、現在に至る

学会資格、社会活動

日本内科学会総合内科専門医、日本感染症学会専門医・指導医（評議員）

日本呼吸器学会専門医・指導医、日本臨床検査医学会専門医（評議員）

日本結核病学会結核・抗酸菌感染症指導医（代議員）、

日本臨床微生物学会認定医（評議員、幹事）、日本老年医学会認定医（代議員）

認定ICD（Infection Control Doctor）

イブニングセミナーⅡ

9月4日(木) B会場(大集会室)

多発性硬化症治療の新しいターゲット～今できること、今後の可能性について～

座長：齋田 孝彦（関西多発性硬化症センター）

ES2 多発性硬化症治療の新しいターゲット～今できること、今後の可能性について～

河内 泉

新潟大学脳研究所 神経内科

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は時間的・空間的多発性を特徴とする中枢神経系自己免疫性脱髄疾患である。長期にわたる有効性と安全性が明らかになっているinterferon β に加え、近年、fingolimodやnatalizumabをはじめとした多くの優れた新規疾患修飾薬が開発されつつある。MS治療の目標は1) 急性増悪期を短縮させ後遺症を軽減させる, 2) 再発寛解型MSの再発頻度を減らし再発の程度を軽減させる, 3) 進行型MSの進行を防止する, 4) 後遺症に対する対症療法や髄鞘再生により障害を軽減させることである。この目標に沿い、疾患修飾薬の開発が進行すべきであるが, 3), 4) を解決する薬剤はいまだ不十分な状況である。

このような中、近年、MSの脳灰白質病変に存在する神経変性と認知機能障害がクローズアップされており、新たな治療ターゲットになる可能性が提起されている。従来、中枢神経の乏突起膠細胞と髄鞘の障害がMSの主たる原因と考えられてきたため、髄鞘が豊富な脳白質こそが病変主座と信じられてきた。しかし近年、脳灰白質（皮質、深部）病変の存在が明らかにされ、認知機能障害との関連を問う報告が相次ぎ、脳灰白質病変も白質病変と同様に重要であると注目されている。MSの脳灰白質病変は、白質の炎症性脱髄病巣による二次的なワーラー変性や経シナプス変性の他に、灰白質に起こる脱髄が主な要因になっていると考えられている。またMSの髄膜に存在する異所性B細胞濾胞構造が、皮質性脱髄の有無に関わらず、皮質の神経細胞障害に寄与する可能性も報告されている。19世紀半ばのCharcot博士によるMSの認知機能の記載から始まり、ようやくその詳細な病態が解明されつつある状況である。若年成人に多いMSでは、身体機能障害だけでなく、認知機能障害や疲労といった‘soft’ symptomsもまた生活の質や社会生活に影響を及ぼす重要な症候である。これまでの身体機能障害のみに重きを置いた創薬から、‘soft’ symptomsを視野に入れた戦略にMSの創薬は舵を切る時代に突入している。

今後、適切な疾患修飾薬を選択するためには患者個別に‘リスクベネフィット’を評価する‘個別化医療’が必要となるであろう。新たな疾患活動性バイオマーカーの開発・身体機能と‘soft’ symptomsの総合的評価方法の啓発・薬剤応答遺伝子多型を含めた患者個人の特性評価方法の革新が、新しいMS診療に求められている。

河内 泉 (かわち いずみ)

現職

新潟大学脳研究所・医歯学総合病院神経内科 病院講師

経歴

1993年 新潟大学医学部卒業、新潟大学脳研究所神経内科入局
 2002年 新潟大学大学院医学研究科博士課程修了
 2003年 米国ワシントン大学医学部免疫学分野研究員 (Marco Colonna教授に師事し、自然免疫学の研究に従事)
 2007年 新潟大学医歯学総合病院神経内科助教
 2010年 同病院講師

専門領域：神経免疫学

新潟大学脳研究所の諸先生ならびにワシントン大学Colonna教授との共同

研究から、免疫学的隔絶部位「脳」における自己免疫病態（多発性硬化症・視神経脊髄炎など）の解明を目指しています。

加入学会（役職名）：アメリカ神経学会、アメリカ免疫学会、国際神経免疫学会、日本神経学会、日本免疫学会、日本神経免疫学会（評議員）、日本神経病理学会、日本神経治療学会、日本内科学会、日本神経感染症学会

主な著書

1. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2013;73:65.
2. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain* 2014;137:520.
3. Pathological and immunological profiles of a limited form of neuromyelitis optica with myelitis. *Neurology* 2009;73:1628.

ES2 多発性硬化症治療の新しいターゲット～今できること、今後の可能性について～

中原 仁

慶應義塾大学医学部 内科学教室(神経内科)

多発性硬化症 (MS) の治療戦略を検討する上で忘却されがちだが、しかし最も重要なポイントは、本症が未だ「原因不明である」ことである。しかるに根治的治療は開発し得ず、我々は病態を修飾する薬剤 (病態修飾薬 (DMT)) を少数有するに過ぎない。

この意味においてMSは依然として不治の病であり、必然として長期予後予測しながら目先の治療戦略を組み立てる必要がある。これまでの疫学調査では多くのMS患者は50～60歳代で歩行不能となり、また平均寿命が健常人よりも5～10年短縮することが繰り返し確認されている。従って単にむこう数年の再発回数を減ずることのみを期待するばかりではなく、長いスパンで障害のない人間的な生活をいかにおくれるか、そして究極的にはその患者の生命予後が健常人と遜色のない水準に近づけられるかが求められる。従ってこのような長期予後を脅かす要素に如何に迅速に反応しその影響を軽減させるべくDMTを最適化するかが我々には求められることになる。根治療法のない現況において、MS患者の長期予後は我々のDMT選択如何に大きく依存していることは間違いのない事実である。

しかしMSといっても、診断基準により導かれる本症はバスケットネームに過ぎず、再発は少なくとも神経障害が進行する症例や、或いは再発が多くとも神経障害が進行しない症例のような両極端のパターンがしばしば経験される。複数のDMTが使用可能になったが、それらは一元的に「強い」「弱い」と割り切れるものではなく、それぞれの薬剤特性や副作用がある。従って、原因不明でかつ個性を有するMS患者個々人の病理病態をつかみとり、DMTの最適化を図ることが我々には求められている。

他方、髄鞘は元来生理的再生能力の高い構造物である。従って中枢神経系では最も再生医療の開発が現実的な標的でもある。MSは単に脱髄が生じるのみではなく神経変性 (脳萎縮) も生じ得ることは周知されてきているが、しかし若し髄鞘再生療法が開発されたのなら、上述のDMT最適化によっても尚進行してしまうMSの障害はある程度緩和し得るかも知れない。或いは我々に強いられるDMT選択の緊張感も少しは緩和されるかも知れない。

本講演においては、MSの長期予後の捉え方を改めて総括し、近未来に登場することが期待される髄鞘再生療法について、その展望を概観する。

中原 仁 (なかはら じん)

学歴

1997年 茨城県私立清真学園高等学校卒業
2003年 慶應義塾大学医学部医学科卒業
2007年 慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程修了

職歴

2003～2004年 慶應義塾大学COE研究員
2004～2007年 独立行政法人日本学術振興会特別研究員 (DC1)
2007～2008年 独立行政法人日本学術振興会特別研究員 (PD)
2008～2011年 慶應義塾大学講師 (医学部総合医科学研究センター)
2011年 慶應義塾大学特任講師 (同上、呼称変更)
2015年 現職

資格

医師免許証 (内科医)、博士 (医学)

受賞歴

2001年：自主学習優秀賞 (慶應義塾大学医学部長)
2003年：塾長賞 (慶應義塾長)
2005年：第55回ノーベル賞受賞者会議 (リンダウ会議) 選抜派遣者 (文部科学省)
2007年：Travel Award (ECTRIMS)
2007年：Best Poster Presentation Award (ECTRIMS)
2008年：Travel Award (WCTRIMS)

2010年：Best Poster Presentation Award (PACTRIMS)
2010年：三四会奨励賞 (慶應義塾大学医学部三四会)
2011年：最優秀口演賞 (日本神経学会)
2011年：Travel Award (ECTRIMS/ACTRIMS)

主たる学術論文

Nakahara J et al, Neurosci Lett 298:163-166 (2001).
Kaifu T and Nakahara J et al, J Clin Invest 111:323-332 (2003).
Nakahara J et al, Neurosci Lett 337:73-76 (2003).
Nakahara J et al, J Neurosci Res 72:279-289 (2003).
Nakahara J et al, Dev Cell 4:841-852 (2003).
Nakahara J et al, Neurosci Lett 379:116-121 (2005).
Nakahara J et al, J Neuropathol Exp Neurol 65:582-591 (2006).
Nakahara J et al, J Clin Invest 119:169-181 (2009).
Nakahara J et al, Expert Opin Ther Targets 13:1375-1386 (2010).
Nakahara J et al, Arch Immunol Ther Exp 58:325-333 (2010).
Nakahara J et al, Clin Rev Allergy Immunol 42:26-34 (2012).

特許

日本国特許第4214249号 (2008年11月14日登録)
米国特許第7901678号 (2011年3月8日登録)
米国特許第8252540号 (2012年8月28日登録)

外来診療

慶應義塾大学病院神経内科

座長：松井 真 (金沢医科大学医学部神経内科学)

ES3 多発性硬化症におけるビタミンDの役割とその治療薬としての可能性

新野 正明

北海道医療センター

多発性硬化症の有病率は一般的に高緯度地域に高いとされ、その原因の一つとして考えられているのがビタミンD値の低下である。これは、生体内におけるビタミンD合成には紫外線が必要で、高緯度地域は紫外線量が低下するためだが、実際、血中ビタミンD濃度の低下が多発性硬化症の発症やその後の進行・活動性のリスクになり得るといったデータが欧米から報告されている。一方で、ビタミンDと紫外線はそれぞれ独立した多発性硬化症のリスクファクターではないかとする論文も見られるが、いずれにしても、血中ビタミンD濃度の低下は、多発性硬化症においては、何らかのネガティブな影響を与える可能性が示唆されている。

一方、ビタミンDはその機能のほとんどはビタミンD受容体を介して行うとされ、Tリンパ球や単球をはじめとする免疫細胞の多くはビタミンD受容体を発現していることが知られている。実際、ビタミンDによるサイトカイン産生抑制や免疫調節作用が報告され、ビタミンDによる多発性硬化症の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) 抑制も証明されている。また、遺伝的側面からの研究では、ビタミンD受容体遺伝子多型の他、欧米におけるゲノムワイド関連解析 (GWAS) では、ビタミンD代謝に関わる酵素の遺伝子がMSの疾患感受性遺伝子の一つとして挙げられている。このように、ビタミンDは免疫学的側面だけでなく、その関連遺伝子の関与も研究されている。

欧米では、ビタミンD大量投与による再発抑制効果を狙った臨床試験が進行中である。多発性硬化症においてビタミンDは多様な影響を与えていることが推測されており、その治療可能性を含めて、本講演でディスカッションしたい。

新野 正明 (にいの まさあき)

現職

北海道医療センター 臨床研究部長

経歴

1993年	北海道大学医学部医学科卒業
2003年～2006年	マギル大学モンリオール神経学研究所 博士研究員
2006年	北海道大学病院 神経内科 助手
2008年	北海道大学大学院医学研究科 神経内科 助教
2009年	北海道大学大学院医学研究科 神経内科 講師
2010年～	独立行政法人国立病院機構 北海道医療センター 臨床研究部長

専門領域

神経免疫、多発性硬化症

加入学会 (役職名)

日本神経学会、日本内科学会、日本神経免疫学会 (評議員)、日本頭痛学会、日本認知症学会、日本神経治療学会、日本免疫学会、American Academy of Neurology、Federation of Clinical Immunology Society

主な著書

1. Niino M, Fukazawa T, et al. Suppression of IL-10 production by calcitriol in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 2014; 270: 86-94.
2. Miyazaki Y, Niino M, et al. Suppressed pro-inflammatory properties of circulating B cells in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod, based on altered proportions of B-cell subpopulations. *Clin Immunol*, 2014; 151: 127-135.
3. Niino M, Mifune N, et al. Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*, 2014; 14: 3.
4. Niino M, Miyazaki Y. Individualizing therapy for multiple sclerosis: a focus on disease modifying drugs. *Clin Pract*, 2014; 11: 105-115.
5. Niino M. Multiple sclerosis patients' quality of life in Japan. In: Michalos AC, editor. *Encyclopedia of quality of life and well-being research*. Berlin: Springer-Verlag GmbH, 2014; pp 4216-4218.
6. Miyazaki Y, Niino M. B cells: A key player in the pathogenesis of multiple sclerosis. In: Montes R and Reyes L, editors. *B cells: Molecular biology, developmental origin and impact on the immune system*. New York: Nova Science Publishers, 2013; pp 75-99.

座長：砂川 慶介（北里大学感染制御研究機構）

ES4 我が国における髄膜炎治療の最近の話題

岩田 敏

慶應義塾大学医学部 感染症学教室

細菌性髄膜炎は、抗菌化学療法の進歩した今日においても治療に難渋することの多い重症・難治性感染症である。発症した場合は早期診断・早期治療により適切な治療が行われる必要があるが、たとえ適切な処置が施されたとしても一定の割合で死亡したり後遺症を残したりとリスクが高いため、適切な治療を行うことに加えて髄膜炎の発症自体を予防することも重要なポイントである。

細菌性髄膜炎の予防を目的としたワクチンには、肺炎球菌結合型ワクチン (*pneumococcal conjugate vaccine* : PCV)、インフルエンザ菌b型ワクチン (*Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine* : Hib ワクチン)、髄膜炎菌ワクチンがあるが、現在国内で承認されているものはPCV とHib ワクチンの2種類に限られる。そのため本邦でも種々のワクチンが早期に承認されることが望まれる。

一方治療においては、患者の有するリスクと年齢別の起炎菌頻度、抗菌薬の耐性化率等を考慮し抗菌薬を選択する必要がある。これらを検討した上で、現在、日本神経治療学会、日本神経学会、日本神経感染症学会の3学会が合同で2007年に発刊した「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン」の改訂作業中である。主な改訂のポイントは下記の通りであり、これらの点を加味してガイドラインとして改訂版をまとめる予定である。

【改訂版ガイドラインのポイント（予定）】

- 国によって髄膜炎を取巻く背景因子が異なる為、原則日本人でのエビデンスを参考にガイドラインを改訂する予定である。本件に関しては最近本邦でも承認されたMEPM6g/日の研究成果も参考とした。
- エビデンスレベルの設定はMindsのガイドライン基準を参考に規定した。
- 古典的3徴（発熱、頭痛、項部硬直）が無くても髄膜炎を疑い診断することを強く勧める。
- 治療開始は1時間以内に行うこととした。
- 診断にはCT画像検査を行うことを強く進めるが、検査に時間を要して治療開始まで1時間以上かかる見込みである場合は、この限りではない。なお、腰椎穿刺による髄液検査も確定診断を行う上で推奨する。
- 年齢別で分離される菌の特徴や耐性率を加味し薬剤を推奨する。
- その他

本セミナーでは、上記の内容を加味し本邦での細菌性髄膜炎の診断・治療・予防に関して述べる。

岩田 敏 (いわた さとし)

1976年～ 慶應義塾大学医学部卒業・同大学小児科学教室訓練医
 1978年～ 平塚共済病院 小児科医員
 1981年～ 慶應義塾大学医学部 小児科学教室助手
 1984年～ 足利赤十字病院 小児科副部長・部長
 1986年～ 国立霞ヶ浦病院 小児科医長
 2000年～ 国立病院東京医療センター 小児科医長
 2004年～ 独立行政法人国立病院機構東京医療センター教育研修部長
 2006年～ 独立行政法人国立病院機構東京医療センター
 総括診療部長／医療安全管理部長／治験管理室長
 2010年～ 慶應義塾大学医学部 感染制御センター 教授／センター長
 2013年～ 慶應義塾大学医学部 感染症学教室 教授
 慶應義塾大病院 感染制御センター センター長（併任）

資格

日本小児科学会小児科専門医・日本感染症学会感染症専門医
 日本化学療法学会抗菌薬臨床試験指導者・ICD・日本感染症学会指導医
 日本化学療法学会抗菌薬化学療法指導医

学位

1985年2月 医学博士（慶應義塾大学）

専門領域

小児科学、小児感染症、抗菌薬、腸内細菌叢、院内感染制御、予防接種

学会

日本感染症学会（理事長）
 日本臨床微生物学会（副理事長）
 日本化学療法学会
 日本環境感染学会
 日本臨床腸内微生物学会
 日本小児保健協会

その他

私立医科大学病院感染対策協議会 議長
 予防接種推進専門協議会 医院長

座長：高 昌星（信州大学検査技術科学専攻）

細矢 光亮（福島県立医科大学小児科学）

細菌性髄膜炎の診療について-成人の場合を中心に-

佐光 一也

中村記念病院神経内科

細菌性髄膜炎（Bacterial Meningitis：BM）は代表的な神経緊急疾患である。全国調査（亀井ら、2000年発表）によると本邦の年間BM発症数は1500人前後であり、そのうち小児例が約7割を占め、成人は400～500人程度と推定される。BMの死亡率は15～35%、後遺症率は10～30%に及び、抗菌薬の進歩した現在においてもBMの予後不良例は多い。この要因の中にはBM診断と抗菌薬投与の遅れ、不適切な抗菌薬選択や投与方法が含まれており、迅速で適切な初期対応が重要である。

BMの3大徴候は発熱、意識障害、項部硬直とされるが、全て揃う例は多くないので、とりわけ頭痛がある時はBMの可能性を認識しないとならない。BMを疑えば、身体・神経診察に引き続き培養を含む血液検査を提出し、ただちに頭部MRI/CTの脳画像検査を行う。脳ヘルニア症候がなければ速やかに腰椎穿刺し髄液検査を施行する。髄液一般検査の他に培養と塗抹検査は必須であり、可能ならPCRや抗原検査も考慮する。グラム染色で原因菌が推定できると抗菌薬選択の大きな助けになる。尚、即座に髄液検査ができない場合は、後に細菌培養検出率を下げる懸念があっても抗菌剤投与開始を優先する。

BMで起因菌未確定時の抗菌剤選択は年齢や患者リスク等で異なり、本邦での薬剤耐性化率を考慮し決定される。肺炎球菌はPC耐性、インフルエンザ菌はBLNAR、ブドウ球菌はMRSAを想定する。4ヶ月未満小児は大腸菌やB群連鎖球菌が多く、リステリア菌も想定して第3世代セフェム系＋ABPCが使われる。4ヶ月以上小児ではインフルエンザ菌が最多で、肺炎球菌が続くためカルバペネム系＋第3世代セフェム系が推奨される。16～50才未満成人の市中BMは、肺炎球菌が最多でインフルエンザ菌が次ぐため、カルバペネム系（PAPM/BPやMEPM）が第一選択で、第3世代セフェム系（CTXやCTRX）＋VCMが代替されうる。成人で免疫不全や慢性消耗性疾患の合併、最近の外科手術後、50才以上等の条件でも肺炎球菌は多いが、ブドウ球菌やリステリア菌の比率が高くなり、3世代セフェム系（CTXやCTRX）＋VCM＋ABPCの3剤併用が推奨される。抗菌剤の効果は臨床症候の他に髄液所見で判断する。投与24時間後に菌が消失し、4日以内に髄液糖が正常化すれば著効である。一方、投与48時間以内に菌が消失しなければ抗菌剤変更が必要となる。

肺炎球菌BMで有効性が示された副腎皮質ステロイド薬（デキサメサゾン）併用がBM治療に推奨される。ただし、外科治療後などに多いブドウ球菌BMでは検討がなく結論できていない。

各抗菌剤はPK/PDパラメーター特徴から適切な投与法にする。BM治療における抗菌剤量は肺炎等の2～3倍使用されることが多く、また治療が奏功した場合に完全に殺菌し再発を防ぐため、臨床症候の改善に加え、一般に髄液所見改善後一週間（期間は原因菌により異なる）は同等量継続が推奨されている。

佐光 一也（さこう かずや）

現職

中村記念病院神経内科 診療本部長

経歴

1987年3月 札幌医科大学 卒業
 1987年5月 中村記念病院神経内科入局
 1991年8月 東北大学医学部病態神経学講座
 1992年8月 同 病態神経学講座助手
 1993年9月 中村記念病院神経内科 医長
 2003年4月 中村記念病院神経内科 副部長

2009年4月 中村記念病院神経内科 部長

2012年4月 中村記念病院診療部 診療本部長

専門領域

神経内科一般：パーキンソン病を含む神経変性疾患、神経免疫疾患、脳血管疾患、てんかん、頭痛疾患、等

加入学会

日本神経学会(専門医、指導医、北海道地区代議員)
 日本内科学会(認定内科医)、日本神経治療学会、日本脳卒中学会、日本核医学会、
 日本定位脳手術学会、世界神経学会、Movement Disorders Society 他

ウイルス性髄膜炎・脳炎の診断と治療

濱野 忠則

福井大学医学部第二内科

「ウイルス性髄膜炎」は、ウイルス感染により髄膜の炎症を生ずるものであり、もっとも頻度の高い原因ウイルスは、エンテロウイルス族である。本邦では1991年にはエコーウイルス30型、2002年にはエコーウイルス13型の大流行がみられた。ムンプスウイルスによる髄膜炎も次いで多い。髄膜刺激症状、羞明をみとめるが、意識障害は通常みられない。腹痛、下痢を伴うことも多い。末梢白血球は正常なことが多い。髄液は水様透明で、細胞数は一般に50～500/ μ Lが多い。病初期は好中球優位のこともあるが、3日以内にリンパ球優位となる。蛋白は40～100mg/dL程度、糖は正常範囲のことが多い。髄液中のウイルスIgM抗体検出、あるいはペア血清によるウイルス抗体価の有意な上昇があれば起炎ウイルスである可能性が高い。そのほか髄液PCR法によるウイルス核酸の検出ができれば、起炎ウイルスを特定できるが、すべてのエンテロウイルス族をカバーすることは一部の施設を除き困難である。原因不明の再発性無菌性髄膜炎はMollaret髄膜炎と呼ばれ、多くは単純ヘルペスウイルス (HSV) -2型が原因である。治療として脱水に対する輸液療法や、頭痛・発熱に対する対症療法を行う。多くは後遺症なく自然治癒する。

「ウイルス性脳炎」では単純ヘルペス脳炎 (HSE) の頻度が、原因のわかっている脳炎で最多である。年長児、および成人では、三叉神経節などに潜在していたHSV-1型が再活性化し、神経を上行し、脳炎を起こすいわゆる回帰型が知られる。新生児ではHSV-2型でも生じうる。本邦での疫学調査では、年間100万人あたり3～4人程度とされている。1週間の経過で、発熱、頭痛、項部硬直、精神症状、記憶障害、意識障害、けいれんなどが起こる。髄液検査にて、細胞数は一般にリンパ球が優位であり、1000/ μ L以下である。蛋白は50～300mg/dL程度、糖は正常である。炎症が著しい場合は赤血球混入や、キサントクロミーを呈する。MRI拡散強調画像、およびT2, FLAIR画像では、側頭葉内側面、前頭葉を中心に高信号域を示し、同部位はCTでは低吸収域となる。脳波では、局所性に徐波が出現し、周期性一側てんかん型放電 (PLEDs) は約30%に認める。頭痛、発熱とともに意識障害、痙攣などが生じ、髄液中のHSV-DNAがPCRで検出される、あるいは髄液HSV抗体価の経時的、かつ有意な上昇がみられた場合、または髄腔内抗体産生を示唆する所見がみられた場合は本症と確定診断される。しかしHSEは高い致死率 (未治療で約60～70%) と、重篤な後遺症 (人格変化、健忘、続発性てんかんなど) を残すことが多いため、疑い例の段階から早期に抗ウイルス薬 (アシクロビル) を投与する。不応例にはビダラビン投与する。発症からアシクロビル開始までの期間が短いほど予後がよい。アシクロビルと副腎皮質ステロイドの併用についてのエビデンスはないが、成人例HSEの予後を改善する因子であるという報告がある (Kamei et al., JNNP 2005)。脳浮腫に対しグリセオール、痙攣には抗けいれん薬を投与する。

濱野 忠則 (はまの ただのり)

現職

福井大学医学部第二内科 准教授

経歴

1984年3月 福井県立藤島高校卒業
1984年4月 福井医科大学医学部医学科入学
1990年3月 福井医科大学医学部医学科卒業
1991年4月 名鉄病院
1995年5月 東京大学脳研究所脳病理学部門 (井原教授)
1997年6月 福井医科大学大学院医学研究科 博士課程 終了
1997年7月 福井医科大学第二内科

2004年4月 Mayo Clinic Jacksonville 神経化学部門

2006年9月 福井大学医学部第二内科講師

2013年4月 福井大学医学部第二内科 (神経内科) 准教授

専門領域

臨床神経学、アルツハイマー病 (タウ蛋白) の生化学的検討
神経疾患の画像診断 高次脳機能障害

加入学会 (役職名)

日本神経感染症学会 (評議員)

日本神経学会 (代議員・専門医) 日本認知症学会 (専門医・指導医)

日本神経治療学会 (評議員) 日本頭痛学会 (専門医・指導医)

中枢神経系真菌感染症の治療動向について

松村 晃寛

札幌医科大学 神経内科学講座

中枢神経系における真菌感染症は頻度の高い疾患ではないが、免疫不全患者に発症することが多く予後不良になることが稀ではない。それゆえ、早期から適切な治療が必要となる。本邦では細菌性髄膜炎とは異なり中枢神経系真菌感染症の独立したガイドラインは存在しないが、今年2月に深在性真菌症のガイドライン作成委員会により「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014年版」が刊行されている。このガイドラインには中枢神経領域という独立した項目はないが、各領域（HIV、臓器移植、その他内科など）に関連した中枢神経系真菌感染症についての記述はあり、最新の知見に基づいた更新がなされている。また海外においては米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America : IDSA）より起因菌別のガイドラインが刊行されており、それぞれ中枢神経感染症についての項目が記載されている。

本邦における中枢神経系真菌感染症の起因菌に関する疫学データには様々なものが存在するが、共通しているのはクリプトコッカスが最多で、次いでアスペルギルスが多いということである。以下はムコールなどの接合菌やカンジダが続く。また頻度は稀だがトリコスポロンやスケドスポリウム、輸入真菌症としてコクシジオイデスやヒストプラズマも報告されている。病態は主に髄膜脳炎、または脳膿瘍などの占拠性病変として発症し、髄膜脳炎ではクリプトコッカス、コクシジオイデス、カンジダ、ヒストプラズマの、占拠性病変ではアスペルギルス、接合菌、カンジダの頻度が高い。

起因菌別の治療方針は新規抗真菌薬の発展に伴い変化しているが、近年の各ガイドラインにおいては共通項が存在する。頻度の高い起因菌に関して列挙すると、例えば中枢神経クリプトコッカス症やカンジダ症に対してはアムホテリシンBもしくはリボソーマルアムホテリシンBとフルシトシンの併用を導入療法とし、フルコナゾールによる地固め・維持療法につなげることを挙げている。またアスペルギルス症に対してはボリコナゾールが推奨されている。中枢神経接合菌症に対するガイドラインは未だ確立していないが、ボリコナゾールは無効とされており、経験的治療としてアムホテリシンBもしくはリボソーマルアムホテリシンBが使用されることが多い。

今回、神経内科医の立場から各種真菌感染症ガイドラインの中枢神経系における治療動向について比較しながらエッセンスをまとめて紹介する。各ガイドラインを比較し、共通点と相違点を浮かび上がらせることで治療上の注意点などについても述べたい。

松村 晃寛 (まつむら あきひろ)

現職

大学院生

経歴

平成13年3月 札幌医科大学医学部医学科 卒業

平成13年～14年 札幌医科大学附属病院 神経内科勤務

平成14～15年 登別厚生年金病院 神経内科・リハビリテーション科

平成15～17年 市立釧路総合病院 内科・神経内科

平成17年～現在 札幌医科大学附属病院 神経内科勤務

* 平成23年～札幌医科大学 大学院医学研究科 神経・筋機能病態学専攻

専門領域

神経内科

加入学会（役職名）

日本神経学会、日本内科学会、日本神経治療学会、日本神経感染症学会、日本神経生理学会 会員

自然免疫ABC

三宅 幸子

順天堂大学医学部免疫学講座

自然免疫はToll様受容体をはじめとして数多くのパターン認識受容体が発見され、この20年で大きく理解が進んだ。最近では自然リンパ球など新しい細胞も同定され、獲得免疫への橋渡し機能についての研究も展開されている。また、自然免疫の研究の進歩により、自己炎症や自然炎症など新しい疾患概念の提唱につながっている。これら自然免疫に重要なプレーヤーや分子について紹介しながら、自然免疫について概説する。

三宅 幸子 (みやけ さちこ)

1987年 3 月 東京医科歯科大学医学部卒業

1987年 6 月～1990年 5 月 順天堂大学医学部付属順天堂医院 内科臨床
研修

1990年 4 月～1994年 3 月 順天堂大学医学部内科系大学院

1994年 3 月 学位(医学博士)取得

1994年 4 月 順天堂大学医学部膠原病内科学教室助手

1995年 6 月～1999年 5 月 米国Harvard大学リウマチ免疫アレルギー科
留学

1997年 6 月～1999年 5 月 米国Harvard大学リウマチ免疫アレルギー科
留学 (指導研究員)

1999年11月 国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部 室長

2013年 6 月 順天堂大学医学部免疫学講座 教授

Molecular Mimicry in the Pathogenesis of Inflammatory CNS Diseases

Kai W. Wucherpfennig

Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School

T cells are thought to play an important role in the pathogenesis of multiple sclerosis and other chronic demyelinating diseases of the central nervous system. An important working hypothesis of the field has been that such myelin-specific T cells are initially activated in the periphery by recognition of microbial antigens, which has been referred to as 'molecular mimicry'. While this hypothesis was initially met with widespread skepticism, it is now firmly established that T cells show extensive cross-reactivity with antigens that have some sequence similarity. We have established the structural requirements for such crossreactivity by examining the requirements for MHC binding and T cell receptor recognition. In the course of these studies, we demonstrated that there can be substantial sequence diversity at the MHC interface among the peptides that activate the same T cell receptor, due to the degenerate nature of MHC binding motifs. In contrast, sequence similarity or identity is essential at the interface with the T cell receptor for at least two to three major contact residues. In recent work performed in collaboration with Dr. Chris Garcia we have shown that myelin-specific T cell receptors can recognize thousands of different peptides from a peptide library. The sequence information extracted from these peptides enables powerful prediction of novel peptide ligands with greater than 90% accuracy. These results are consistent with crystal structures we have determined for the trimolecular complex of human myelin-specific T cell receptors.

座長：山田 正仁 (金沢大学神経内科)

プリオン病の新規診断法・治療法への挑戦

佐藤 克也

長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子解析学

1996年Hsichら²がCJD患者と正常人の脳組織を二次元電気泳動で比較・検討し、14-3-3蛋白を同定し、CJD患者での脳組織・脳脊髄液での特異性を示した。同年Zerrら³がCJD患者の脳脊髄液をHsichと同様な方法で解析し14-3-3蛋白を同定し、脳脊髄液中での14-3-3蛋白の有用性を示した。Sanchez-Juanらはプリオン病患者1739症例について検討を行っている。CJD患者においては1457症例中1240症例で陽性(85%)であり、そのうち、いわゆる古典型では93%の症例で陽性であり、非古典型では85%陽性であった。ヒトプリオン病の髄液検査は1996年より急速に進行してきた。2002年より長崎大学にて14-3-3蛋白のアッセイ系の確立を始めた。

2002年よりプリオン病の髄液中総タウ蛋白に注目し、診断的な意義について検討中、同年Ottoらは297人のCJD患者の脳脊髄液を14-3-3蛋白と総tau蛋白の比較検討結果を発表した。これらの報告では総tau蛋白が感度94%特異度90%であることを示し、14-3-3蛋白より特異度・感度において優れていることを示された。

1997年Ottoらは脳脊髄液中のS-100b蛋白がCJD診断マーカーとして利用可能であり、CJD診断の感度・特異度において他の変性疾患と比べ有意に高く、診断的意義が高いと報告している。

現在、CJD患者での脳脊髄液中では14-3-3蛋白に加え、総tau蛋白、NSE蛋白、S-100b蛋白が重要な診断マーカーとして利用されている。2008年以降14-3-3蛋白を含めた14-3-3蛋白を含めた診断マーカーの特異度・感度について多数例での検討し、感度・特異度はいずれも70-80%程度であった。

一方我々は、最近異常型PrP高感度増幅法(Real-time QUIC法)を開発し、CJD患者由来髄液中の異常型PrPを検出することに成功した。この方法は、異常型PrPを増幅反応の核(シード)として用いて、リコンビナントPrPの凝集反応を連続的に試験管内で行わせ、サンプル中の異常型PrPを増幅して検出するという方式である。我々はこの方法をヒトプリオン病に適用し、CJD患者由来の髄液を用いて、異常型PrPの検出を試み、18症例中15例で確認できた。一方プリオン病以外の疾患由来の髄液35症例ではすべて陰性であった。陽性例には現在のプリオン病の髄液診断マーカーである、14-3-3蛋白や総タウ蛋白陰性症例も含まれており、Real-time QUIC法のプリオン病診断への有効性が示された。

Real-time QUIC法と診断マーカーとの組み合わせにてより正確にプリオン病の診断ができるようになってきている。しかしながら偽陽性・偽陰性もあり、鑑別を行うことは極めて重要である。

最近当教室では現在プリオン病の治療薬の開発を行っています。研究室の成果について報告する。

佐藤 克也 (さとう かつや)

現職

長崎大学医歯薬学研究科 感染分子

経歴

昭和60年3月 福岡県久留米大学附設高等学校卒業

平成7年3月 長崎大学医学部卒業

平成7-8年 長崎大学医学部附属病院・北九州市立八幡病院・長崎原爆病院にて研修

平成10-14年 東北大学大学院講座病態神経講座 大学院

平成15年 長崎大学医学部 第一内科 神経グループ 客員研究生

平成19年 長崎大学医学部・歯学部付属病院 へきち病院再生支援・教育機構・助教

平成20年 長崎大学医学部 第一内科 神経グループ助教

平成21年 長崎大学医歯薬学研究科 感染分子 講師

平成26年 長崎大学医歯薬学研究科 感染分子 准教授

専門領域

神経感染症、神経変性疾患、プリオン病

加入学会(役職名)

- ・日本内科学会
- ・日本神経学会
- ・日本神経治療学会
- ・日本神経感染症学会
- ・日本認知症学会

主な著書

1. Homma T, Ishibashi D, Nakagaki T, Satoh K, Sano K, Atarashi R, et al. Increased expression of p62/SQSTM1 in prion diseases and its association with pathogenic prion protein. *Sci Rep*. 2014; 4 :4504.
2. Sano K, Satoh K, Atarashi R, Takashima H, Iwasaki Y, Yoshida M, et al. Early detection of abnormal prion protein in genetic human prion diseases now possible using real-time QUIC assay. *PLoS One*. 2013; 8 (1) :e54915.
3. Nakagaki T, Satoh K, Ishibashi D, Fuse T, Sano K, Kamatari YO, et al. FK506 reduces abnormal prion protein through the activation of autolysosomal degradation and prolongs survival in prion-infected mice. *Autophagy*. 2013; 9 (9) :1386-94.

合同企画 若手研究者による研究紹介

9月5日(金) B会場(大集会室)

座長：楠原 浩一（産業医科大学小児科学）

Saffold virusの病原性解明～ウイルス学のおよび疫学的解析～

姫田 敏樹

金沢医科大学 医学部 微生物学講座

Saffold ウイルス (SAFV) は、ヒトを宿主とするカルジオウイルスである。カルジオウイルスは元来、マウスを宿主とするウイルスと考えられ、多発性硬化症 (MS) や 1 型糖尿病等のマウスモデル作製に用いられてきたウイルスである。1981 年に不明熱女児の便から分離され当時は未知のウイルスであった SAFV は、2007 年にマウスカルジオウイルス (Theiler ウイルス, TMEV) と遺伝的相性の高いウイルスとして同定され、カルジオウイルス属 Theilovirus 種に分類され注目された。その後、胃腸炎、上気道炎、脳炎、脾炎などの様々な臨床検体から検出されているが、SAFV 感染と各疾患との因果関係は未だ不明である。しかし、SAFV をマウスに接種すると、ウイルス抗原は心臓、脳、脾臓に多く検出され、マウスカルジオウイルスと同様の臓器向性を示すことから、心筋炎、脳炎、脾炎 (糖尿病) 等との関わりも予想される。

TMEV 感染により誘導される脱髄 (MS のモデル) には、ウイルスの持続感染が不可欠であるが、SAFV も in vitro で維持型持続感染するウイルスであることを私たちは証明した。さらにその持続感染は、TMEV の I 型インターフェロン依存性維持型持続感染と異なり、感染受容体の発現レベルに依存する持続感染であることを明らかにした。ウイルスの持続感染は、epitope spreading の一因となり自己免疫の誘発に深く関わることから、SAFV 感染と自己免疫疾患の関係が強く示唆された。

そこで現在、SAFV の維持型持続感染に関わる感染受容体の同定を試みるとともに、MS および 1 型糖尿病を対象とし、末梢血単核球における SAFV 感染の疫学的調査、ならびに、剖検例における SAFV 抗原の検出を継続的に実施中である。

本発表では、SAFV の維持型持続感染について紹介するとともに、MS および 1 型糖尿病を対象とした疫学的調査の現状から、SAFV の神経および脾臓に対する病原性を考察する。

姫田 敏樹 (ひめだ としき)

現職

金沢医科大学 医学部 微生物学講座

経歴

平成13年 3月 徳島大学大学院 薬学研究科 博士後期課程 修了 微生物学
 平成13年 4月 金沢医科大学 医学部 助 手 微生物学講座
 平成16年 4月 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 助 手
 徳島大学 薬学部 助 手 (併任) 病態神経薬学教室
 平成20年 9月 テイオーファーマシー株式会社 ジオ薬局 薬剤師
 平成21年 4月 金沢医科大学 医学部 助 教 微生物学講座
 平成22年 7月 金沢医科大学 医学部 講 師 微生物学講座
 平成25年 7月 金沢医科大学 医学部 准教授 微生物学講座

専門領域

ウイルス学 (ピコRNAウイルス)

加入学会 (役職名)

日本ウイルス学会
 日本細菌学会
 日本神経免疫学会
 日本神経感染症学会
 日本神経ウイルス研究会

主な著書

新ミトコンドリア学 (内海耕徳・井上正康 監修) 共立出版, 2001 (分担執筆)
 分子細胞生物学基礎実験法第2版, 南江堂, 2004. (分担執筆)

合同企画 若手研究者による研究紹介

9月5日(金) B会場(大集会室)

座長：池田 修一（信州大学内科学第三講座）

単球亜分画は虚血性脳梗塞患者の臨床経過と関連している

垣内 無一

金沢医科大学神経内科

【目的】単球は脳梗塞後にリンパ球が到達するより前に中枢神経内に遊走する事が知られており、脳損傷や脳修復に関与すると推測されている（*JCBFM* 2007;27:755-63、*J Neuroinflammation* 2010;7:92）が、単球の機能的な動態や役割を示した脳梗塞研究はまだ少なく、不明な点が多い。今回われわれは、急性期脳梗塞患者の単球免疫動態を経時的に解析し、脳梗塞の病態や臨床経過、予後との間に関連性がないかを検討した。また、脳梗塞の予後を規定する重要な要因の一つである、脳梗塞後感染症と関連する因子の分析も併せて行った。【対象】対象は、2010年8月から2011年11月に入院した急性期脳梗塞患者36名である。コントロールは、脳梗塞の既往のない神経変性疾患患者24名とした。【方法】

1) 免疫学的検査：第0～2病日、第3～7病日、第12～16病日、退院時、の計4回、末梢血を採取し、全単球数をモニタリングすると同時に、フローサイトメトリーを用いて単球の機能的亜分画（炎症性CD14^{high}CD16⁻、中間型CD14^{high}CD16⁺、常在性CD14^{dim}CD16⁺）を同定し、その存在率の推移をモニタリングした。また血清中の各種サイトカイン値をビーズアレイ法で測定した。2) 重症度判定：入院時、第7、14病日、退院時に、NIHSSを用いて神経症状の評価を行い、神経学的障害の進行や感染症合併の有無も併せて評価した。3) 脳梗塞はTOAST分類に従って、大血管アテローム性硬化症、心原性脳塞栓症、小血管病変、そのほか、原因不明の5群に分けて評価した。【結果】1) 単球亜分画の変動は、脳梗塞の重症度とは相関しなかった。2) 単球亜分画の変動は、超急性期における心原性脳塞栓症群で顕著に認められた。なかでも中間型単球は超急性期から退院時まで有意な上昇が持続した。3) 脳梗塞進行群において、中間型単球の存在率が有意に上昇した。4) 感染症合併群において、常在性単球の存在率が有意に上昇した。5) 炎症性サイトカインのうちIL-17Aは早期亜急性期にCD16陽性単球と正の相関を認めた。【考察と結論】1) 脳梗塞後のIL-17を介した炎症による進展機序に、CD16陽性単球が関与している可能性があり、なかでも中間型単球が大きな役割を担っている可能性がある。同分画の障害が脳梗塞の進行抑制に有効なアプローチとなるかもしれない。2) 梗塞後感染症には常在性単球が関与している可能性がある。

垣内 無一（かいと むいち）

現職

医療法人人生仁会須田病院 認知症疾患医療センター専任医師

経歴

平成7年4月 金沢医科大学医学部医学科 入学
 平成13年3月 金沢医科大学医学部医学科 卒業
 平成13年5月 金沢医科大学病院 入職（内科研修医）
 平成15年4月 金沢医科大学 神経内科専攻
 平成22年4月 金沢医科大学大学院医学研究科（臨床神経学）入学
 平成22年4月 医療法人人生仁会須田病院 入職
 平成23年5月 医療法人人生仁会須田病院 認知症疾患医療センター 専

任医師 着任

平成25年9月 金沢医科大学大学院医学研究科（臨床神経学）修了
 平成26年より 金沢医科大学神経内科学 非常勤講師

専門領域

神経内科学、神経免疫学、認知症学、不随意運動病、
 資格：医学博士、内科認定医、神経内科専門医、脳卒中専門医、認知症専門医／指導医

加入学会（役職名）

日本内科学会、日本神経学会、日本神経治療学会
 日本パーキンソン病・運動障害疾患学会
 日本認知症学会、日本脳卒中学会、日本精神神経学会

合同企画 若手研究者による研究紹介

9月5日(金) B会場(大集会室)

座長：原 寿郎 (九州大学小児科学)

多発性硬化症における免疫セマフォリンSema4～疾患バイオマーカーとしての役割～

甲田 亨

大阪大学 大学院医学系研究科 内科系臨床医学専攻 情報統合医学講座 神経内科学

多発性硬化症 (MS) は中枢性脱髄疾患の一つで、多彩な神経症状が再発と寛解を繰り返す自己免疫疾患である。その病態には不明な点も多いが、ミエリン反応性ヘルパーT細胞が重要な役割を果たしていることが知られている。治療に関しては早期治療が予後を改善させることが知られており、進行抑制にインターフェロン β (IFN- β) が長年使用されてきたが、一部でIFN- β 治療に不応もしくは増悪する群が存在する。また、最近リンパ球のS1P受容体の機能的antagonistであるFingolimodや α 4インテグリン阻害抗体であるNatalizumabなどの新規疾患修飾薬 (DMD) が承認され、治療選択肢が広がりつつある。今後のMS治療に関しては患者毎に最も適切なDMDを早期から選択するテーラーメイド医療が必要となってくる。しかし、現状ではこれらの治療選択に必要なバイオマーカーは確立していない。

セマフォリンは元々神経軸索ガイダンス因子として同定された分子であるが、近年その一部は免疫制御に重要な役割を果たしていることが明らかとなり免疫セマフォリンと呼ばれている。クラスIVセマフォリンSema4AはヘルパーT細胞の活性化・分化に寄与しており、MSのモデル動物である実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) においてもその病態に関与している。我々は再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) においてSema4Aが血清中で上昇している一群が存在することを見出した。さらに、Sema4A高値MS患者はSema4A低値MS患者に比べより重症であり、IFN- β 治療抵抗性である傾向があることも報告している。また、モデル動物であるEAEにおいてもリコンビナントSema4Aを投与することでIFN- β 治療効果が阻害されることが明らかとなり、ヒトでの結果を裏付けることも確認した。このことからSema4AはMSにおける疾患バイオマーカー及びIFN- β 治療効果予測バイオマーカーとなり得る。

現在のところFingolimodやNatalizumabなどIFN- β 以外のDMDについてはSema4Aとの相関に関して報告はなく、今後これらの薬剤に関してもSema4Aとの相関について検討していくことがこれからのテーラーメイド医療に重要であると考ええる。

甲田 亨 (こうだ とおる)

現職

大阪大学 大学院医学系研究科 内科系臨床医学専攻 情報統合医学講座 神経内科学 医員

経歴

2005年3月31日 大阪大学 医学部医学科 卒業

2005年4月1日～2007年3月31日

大阪府立急性期・総合医療センター 研修医

2007年4月1日～2010年3月31日

大阪府立急性期・総合医療センター 神経内科

2010年4月1日～2014年3月31日

大阪大学 大学院 神経内科 博士課程

2014年4月1日～現在

大阪大学 医学部 神経内科

専門領域

神経免疫 (主に多発性硬化症、視神経脊髄炎)

加入学会 (役職名)

日本内科学会、日本神経学会、日本神経免疫学会

主な著書

(1) Koda T, Okuno T, Takata K, Honorat JA, Kinoshita M, Tada S, Moriya M, Sakoda S, Mochizuki H, Kumanogoh A, Nakatsuji Y. Sema4A inhibits the therapeutic effect of IFN- β in EAE. J Neuroimmunol, 2014; 268: 43-9

座長: 谷脇 考恭 (久留米大学神経内科)

中嶋 秀人 (大阪医科大学神経内科)

野村 恭一 (埼玉医科大学総合医療センター神経内科)

CS1 多発性の結核腫を認め抗結核薬と副腎皮質ステロイドを長期に使用した難治性結核性髄膜炎の一例

佐藤 滋¹⁾, 大沼 歩¹⁾, 藤盛 寿一²⁾¹⁾広南病院 神経内科, ²⁾東北薬科大学病院 神経内科

症例: 症例は27歳の男性。X-1年10月下旬より発熱、その後頭痛、意識障害が出現。11月他院に入院。髄液細胞増多(275/ μ l)を認め、髄液培養にて結核菌が検出され、結核性髄膜炎と診断。HIVは陰性。頭部MRI上、多発性結核腫と脳梗塞を認めた。イソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP)、ピラジナミド、エサンブトールで治療が開始されたが、その後、痙攣、髄液細胞増多(563/ μ l)があり、ステロイドパルス療法、デキサメサゾン点滴、プレドニゾン (PSL) 内服、INH髄注が加わった。髄液細胞数 29/ μ lまで改善し、全身状態が落ち着き、X年4月当科転院。当科転院時の治療は、INH 750 mg/日、RFP 600 mg/日、PSL 40 mg/日だった。神経学的に、軽度意識障害、構音障害、嚥下障害、両側片麻痺、筋力低下を認め、頭部MRI上、側脳室・第三脳室の拡大、造影を伴う結核腫(脳底部、脳幹、基底核、視床、シルビウス裂、両側深部白質)、梗塞巣(基底核、視床)を認めた。全身の炎症反応は落ち着いており、髄液所見は細胞数 3/ μ l、ADA 10.0 IU/L、結核菌のDNA PCRと培養は陰性であった。免疫能低下と肝機能障害増悪を認め、INHを300 mg/日へ減量し、PSLを5 mg/日まで漸減したところ、6月に意識障害、髄液細胞数上昇(39/ μ l)、ADA上昇(15.7 IU/L)、頭部MRI大脳白質・脳幹病変の増悪を認めた。INHを750 mg/日に戻し、髄注を併用した。また、ステロイドパルス療法、デキサメサゾン点滴を行い、その後PSL内服を40 mg/日から漸減した。意識障害、構音障害、嚥下障害、髄液所見は徐々に改善した。頭部MRI上、大脳白質・脳幹病変は改善し、脳室拡大の増悪も認めなかったが、造影を伴う多発性結核腫が残存した。X+1年2月に自宅退院とし、INH 750 mg/日、RFP 600 mg/日の内服を継続した。X+1年9月にPSLを漸減中止、10月にはINH髄注も中止した。造影を伴う結核腫は持続していたが、X+3年10月に改善傾向となり、X+4年4月にはほぼ消失したため、抗結核薬を中止した。高次機能障害(注意障害、脱抑制、記憶力障害)が残存するものの、嚥下障害、構音障害、運動障害は認めていない。復職は出来ていないが日常生活は自立した状態で過ごしている。考察: 結核性髄膜炎の治療は抗結核薬とステロイド併用で行われるが、その使用量、使用期間についての一定の見解はない。本症例では抗結核薬4剤+ステロイド療法で状態が落ち着き、発症4ヶ月後にINH、PSLを減量したところ、症状の再燃を認めた。INHの使用量について、英国のガイドラインでは300 mg/日が推奨されているが、本症例ではより高用量での内服と髄注の併用を行った。副腎皮質ステロイドは水頭症の縮小、脳梗塞の予防、paradoxical progressionに対しては有効だが、結核腫、造影所見、死亡率、後遺症に対しては関与しないとの報告がある。本症例では、後遺症の軽減に関与したと考えられ、抗結核薬で結核菌の制御が可能な場合には、併用が望ましいと考えた。副腎皮質ステロイドの長期使用にて、重篤な副作用を認めなかったが、造影所見の長期化に影響を与えた可能性は否定出来ない。

CS2 潜在性サルコイドーシスの発見を契機に診断し得た天幕下進行性多巣性白質脳症 (probable PML)の75歳女性

田川 朝子¹⁾, 小川 朋子¹⁾, 橋本 律夫¹⁾, 加藤 宏之¹⁾, 齋藤 紀子²⁾, 鈴木 裕³⁾, 黒田 一⁴⁾¹⁾国際医療福祉大学病院 神経内科, ²⁾国際医療福祉大学病院 呼吸器外科, ³⁾国際医療福祉大学病院 外科,⁴⁾国際医療福祉大学病院 病理部

【症例】75歳女性。既往に高血圧。X-1年11月より、歩行のふらつき、構音障害が亜急性に進行、頭部MRIで両側小脳半球にFLAIR高信号域を認め、亜急性小脳変性症を疑い、X年1月、当科へ入院した。入院時、著明な構音障害と四肢体幹の小脳性運動失調、中等度の認知症を認め、歩行は不能。頭部MRIは左右対称性に小脳白質から脳幹に広汎なFLAIR, T2高信号域を認め、両側大脳皮質下白質にも軽度のFLAIR高信号域を認めた。全身造影CTで縦隔、傍気管、肺門リンパ節腫大を認め、FDG-PET/CTでは、縦隔、両側肺門部、腹部大動脈周囲、横行結腸に集積があり、大腸癌が疑われた。ACE値は正常、腫瘍マーカーの上昇はなし。一方、sIL-2R 569 U/mlと軽度上昇。X年3月に大腸癌切除を施行したが、腫瘍組織は粘膜内高分化型腺癌のみで、転移はなし。腹部大動脈周囲リンパ節と別日に施行した気管支鏡下肺門リンパ節の生検では腫瘍性病変なく、非乾酪性肉芽腫を伴うサルコイドーシスと診断された。遠隔効果を惹起する悪性腫瘍は検出されなかったことより、亜急性小脳変性症は否定的であった。未治療の潜在性サルコイドーシスに伴う中枢神経疾患としてPMLの可能性を考慮し、検索した結果、髄液JCウイルスT遺伝子・VP1遺伝子陽性、JCウイルスDNA量1221コピー/mlと判明し、probable PMLと診断。ご家族の希望で脳生検と抗ウイルス薬治療は施行せず、経過を観察した。発症7か月目以降は天幕下の白質病変の進行は止まり、神経症状の明らかな進行も認めなかった。髄液JCV-DNAコピー数はピーク時2331/mlとなったが、その後陰性となった。経過中血液中のCD4⁺T細胞数は155~427/ μ lと軽度減少が持続した。【考察】免疫抑制剤未使用の、潜在性サルコイドーシスを背景に発症したPMLの報告は少なく、本例はPML発症の免疫的機序を考察する上で貴重な症例である。さらに本例の白質病変の主体は天幕下であり、当初PMLの診断が困難であった点も特徴的である。

CS3 クリプトコッカス髄膜炎の既往があり、HAART開始から3年5ヵ月後に急速進行性の白質病変を呈した63歳男性例

永迫 友規¹⁾, 中元 ふみ子¹⁾, 宮川 和子²⁾, 橋本 英樹²⁾, 畠山 修司²⁾, 池村 雅子³⁾, 寺尾 安生¹⁾, 村山 繁雄⁴⁾, 辻 省次¹⁾

¹⁾東京大学 医学部 附属病院 神経内科, ²⁾東京大学 医学部 附属病院 感染症内科,

³⁾東京大学 医学部 附属病院 病理部, ⁴⁾東京都健康長寿医療センター研究所

【はじめに】クリプトコッカス髄膜炎 (Cryptococcal meningitis ; CM) の既往のあるAIDS症例で、HAART開始から3年5ヵ月後に急速進行性の白質病変を呈した症例を経験したので、その治療経過、病態機序についての考察を報告する。

【症例】症例は60歳代男性。入院3年8ヶ月前、ニューモシスチス肺炎を契機にAIDSと診断された。その2ヶ月後、CMを来し、L-AMB、5-FCの2剤で加療を開始した。培養の陰性化を確認し、退院後もFLCZ (200 mg/日) の維持療法を継続した。CM発症1ヶ月後よりHAARTを開始し、以降CD4 陽性T細胞数は150-250個/ μ Lで推移していた。入院4日前、強直間代性痙攣を生じ、他院に緊急入院した。痙攣が頓挫した後postictal stateを疑う一過性の右不全片麻痺、失語を呈し、頭部CTで右側頭葉および左前頭葉に低吸収域を認めた。翌日に片麻痺、失語は改善したが、頭部造影MRIで右側頭葉及び左前頭葉に一部脳表に沿った造影効果を伴う白質病変を認め、精査目的に当院転院となった。転院時、発熱や髄膜刺激徴候はなく、右下肢の筋力はMMT 4レベルだったが、その後、日単位で筋力低下が進行し、MMT 1-2レベルとなった。再検した頭部造影MRIでは、左前頭葉の白質病変が左中心前回まで拡大していた。髄液は初圧17mmH₂O、細胞数9個/ μ L、蛋白82mg/dL、糖58mg/dLで、血液・髄液でクリプトコッカス抗原弱陽性、培養陰性だった。免疫不全状態であり結核、トキソプラズマ感染や進行性多巣性白質脳症、悪性リンパ腫等の可能性も考慮され、診断確定目的に開頭脳生検術を施行した。病理学的所見では髄膜に局限した多数のクリプトコッカスの菌体と、その周囲の著明なリンパ球浸潤・肉芽腫を認め、脳実質内は一部に炎症細胞が浸潤し血管性浮腫が目立っていた。クリプトコッカス髄膜脳炎 (Cryptococcal encephalomeningitis ; CME) と診断し、L-AMB、5-FCを開始した。また、免疫再構築症候群 (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome ; IRIS) の病態の関与も考慮しPSL 50mg/日を併用した。右下肢筋力は治療開始の前日より徐々に改善し、3週間後には屋外歩行可能となった。L-AMB、5-FCは2週間後に腎機能に合わせてFLCZ 200mg/日に変更し、PSLは2週間後40mg/日とし、その後5日毎に10mgずつ減量した。入院2ヶ月後に症状なく退院し、退院後も症状の再燃なく経過し半年後にPSLは終了とした。

【考察】本症例は、脳生検の病理診断結果からCMEと診断された。速やかな回復が観察されたことから、白質病変は浮腫の関与が考えられた。髄液培養陰性、クリプトコッカス髄液抗原低値であった点は、CMEとして非典型的で、HAART開始後CD4 陽性T細胞数が200個/ μ L台と免疫能がある程度回復していたことから、IRISの病態の関与が考えられた。クリプトコッカス感染に伴うIRISは、HAART開始後10ヶ月以内の発症が多く、3年半後の発症は稀である。本症例は二次予防薬内服中の発症であり、再発とIRISの鑑別は難しく、病態については更なる検討が必要である。

CS4 精神症状の亜急性増悪に抗NMDA受容体抗体の関与が疑われた精神疾患の2症例

藤田 充世¹⁾, 田中 恵子¹⁾, 中西 恵美¹⁾, 長山 成美¹⁾, 富岳 亮¹⁾, 木原 弘晶²⁾, 島田 貴充²⁾, 川崎 康弘²⁾, 松井 真¹⁾

¹⁾金沢医科大学医学部 神経内科学, ²⁾金沢医科大学医学部精神神経科学

抗NMDA受容体 (NMDAR) 抗体陽性脳炎の急性期に著明な精神症状をみとめることはよく知られている。一方、長年精神疾患として治療されてきた慢性症例において抗NMDAR抗体陽性例が報告されている。今回われわれは、亜急性の経過でてんかん重積や記憶力障害に起因する混乱などを呈した非典型的な精神疾患において、髄液中に抗NMDAR抗体が検出された2症例を経験した。症例1は36歳女性。21歳時てんかんを発症し、抗てんかん薬単剤で発作は抑制されていた。35歳時に家族の死後出現した不眠とうつ症状に対し精神科治療が開始された。また、同時期よりてんかん重積を複数回起こした。1年後に自殺を図って倒れているところを発見され当院に救急搬送された。搬送時てんかん重積状態であった。発作軽快後、幻聴や注察妄想などの精神症状が顕著となった。卵巣嚢胞と抗NMDAR抗体陽性が判明し、ステロイドパルス療法とIVIg療法を1クールずつ施行し、精神症状は軽快した。症例2は47歳女性。32歳時、流産を契機に幻覚・妄想状態が出現。精神科病院に入院し治療が行われた。その後、記憶力や意欲の低下、情緒不安定をみとめた。自殺企図や暴力行為、幻聴などで精神科病院に入退院を繰り返した。4回目の入院時に非定型的精神症状を呈したのをきっかけに、卵巣嚢胞と抗NMDAR抗体陽性が判明した。しかし、1年後に当院へ転院した際には症状は軽減しており、抗体は陰性化していた。ステロイドパルス療法とIVIg療法を1クールずつ施行したが、精神症状のさらなる改善はみとめなかった。2例とも卵巣嚢胞があり、精神症状の増悪期に一致して抗NMDAR抗体が陽性であった。非典型的な精神疾患患者における原因不明の亜急性増悪には、抗NMDAR抗体が関与している可能性も考慮すべきと考えた。

CS5 マイコプラズマ感染症にインフルエンザウイルス感染を合併し、筋炎から横紋筋融解症、急性腎不全を来した1例

堀内 一宏, 上床 尚, 保前 英希

帯広厚生病院 神経内科

【はじめに】 マイコプラズマ感染症は肺炎などの呼吸器症状のみならず耳、皮膚、リンパ節、神経系、心臓、血液、筋肉、関節、消化器など種々の臓器の病像を呈する。また、マイコプラズマ肺炎に筋炎を合併した症例の報告もある。インフルエンザウイルスによる筋炎では、インフルエンザ感染の主に回復期に下肢に局限した筋痛、歩行困難を来すもので、多くの報告がある。今回、先行するマイコプラズマ感染症に加えてインフルエンザウイルスを合併して感染し、下肢近位筋の筋痛を伴う筋力低下、CK値上昇を認め感染性の筋炎から横紋筋融解症、急性腎不全、DICに至ったと考えられる1例を経験したため報告する。【症例】 48歳、女性。既往歴、家族歴に特記事項なし。入院2週間前より咽頭痛が生じ、その後発熱を認め、持続していた。入院日、起床時より歩行困難となり当科紹介となった。受診時39.2度の発熱を認め、神経学的にはJCSIレベルの意識障害、下肢近位筋筋力低下 (MMT2/5)、同部位の筋の把握痛を認めた。髄膜刺激徴候は認めなかった。採血ではCK3725U/L、LDH3189IU/L、BUN 38.1mg/dl、Cre1.93mg/dlを示し、マイコプラズマ抗体 (PA法) 1620倍と高値であった。尿検査ではミオグロビン尿を認めた。咽頭からのインフルエンザ迅速検査ではインフルエンザA抗原陽性であった。髄液検査では細胞および蛋白の上昇を認めず、脳MRIでは異常所見を認めなかった。経過および所見からマイコプラズマおよびインフルエンザウイルスによる筋炎、横紋筋融解症、急性腎不全と診断した。入院後ICU入室、CHDF導入し、ペラミビル、レボフロキサシンを開始した。しかしながら発熱、無尿は持続し、せん妄状態となった。マイコプラズマ、インフルエンザの合併感染により高サイトカイン血症となっていると考え、ステロイド投与を行ったところすみやかに解熱し、意識障害、筋痛も改善傾向となった。その後自尿も得られるようになったためCHDFを中止した。ステロイド内服を漸減し、筋力も徐々に改善、最終的には自立歩行可能となり入院30日後に自宅退院となった。【考察】 本症例は先行するマイコプラズマ感染症にインフルエンザウイルス感染を合併し感染性筋炎から横紋筋融解症、急性腎不全に至った症例である。マイコプラズマ感染症が長期に治療されず、インフルエンザウイルスに感染することで筋炎症状が出現、さらに重症化したと考えた。マイコプラズマ感染症では細胞性免疫の過剰反応により重症化するとされている。今回入院時にLDHの上昇などをみとめ、高サイトカイン血症を呈している状態であった。抗菌薬、抗ウイルス薬投与のみでは効果乏しく、ステロイド投与を行うことにより免疫反応を抑え、症状の改善が得られたと考えた。【結論】 マイコプラズマおよびインフルエンザウイルスの合併感染により筋炎、横紋筋融解症、急性腎不全、高サイトカイン血症を生じた感染性筋炎を経験した。治療として抗菌薬、抗ウイルス薬、ステロイド投与、CHDFを併用することが有効であった。

CS6 IVIgが無効な高度の咽頭麻痺がステロイドにて改善したPCB型GBSとFisher症候群の重複例

宮腰 夏輝, 藤 陽子, 長尾 雅裕, 中野 今治

都立神経病院 脳神経内科

【背景】 咽頭頸部上腕型Guillain-Barre症候群 (PCB-GBS) とFisher症候群 (FS) は同一スペクトラム上の疾患であることが近年提唱されているが、両症状の治療後経過には差が見られる。今回我々はそのような経過を示した (PCB-GBS) -FS 重複例を経験したので報告する。【症例】 28歳男性。鶏のさみを外食した後、入院17日前より発熱、続いて腹痛と水様便が出現。入院5日前より平衡感覚の障害を自覚。入院3日前には手足のしびれと開鼻声を自覚。入院1日前より嚥下障害と呼吸困難感が出現した。当科外来を受診し、眼球運動障害、軟口蓋挙上不能、高度の開鼻声、腱反射の減弱および消失、体幹の運動失調、四肢体幹の温痛覚低下、振動覚消失を認め入院した。入院後IVIg療法を開始したが、翌日には眼球運動障害と四肢の筋力低下とが増悪した。3日目には左眼瞼下垂が出現し、嚥下障害が増悪したが、四肢の筋力と振動覚は改善した。眼球運動は入院4日目より改善し始め、8日目にはほぼ正常に復したが、構音障害、嚥下障害が高度に残存しステロイドパルス療法を開始。9日目より軟口蓋挙上が徐々に改善し始め、24日目に経口摂食可能となり26日に独歩退院した。入院翌日の神経伝導速度検査に明らかな異常はなかったが23日目には正中神経のCMAP低下を認めた。抗ガングリオシド抗体はGT1bIgG、GQ1bIgG、GAlIgM、GAlIgGが陽性であった。【考察】 IVIg後に高度の咽頭麻痺が残存した (PCB-GBS) -FS 重複例はまれである。本例は (PCB-GBS) -FS重複例と考えられ、IVIg後にも残存した高度な咽頭麻痺がステロイドパルスにて改善した点が特徴である。IVIg無効の顔面神経麻痺がステロイドパルスで改善した (PCB-GBS) -FS 重複例の報告があり、本例の咽頭麻痺がIVIg無効・ステロイド反応性良好であったという点で類似する。【結論】 (PCB-GBS) -FS重複例では咽頭麻痺は他の症状と異なる治療反応性を示す可能性がある。

CS7 HTLV-1関連脊髄症の加療中に成人T細胞白血病を合併した症例

深江 治郎¹⁾, 真島 久¹⁾, 緒方 利安¹⁾, 石塚 賢治²⁾, 正木 充²⁾, 田村 和夫²⁾, 坪井 義夫¹⁾

¹⁾福岡大学 医学部 神経内科, ²⁾福岡大学 医学部 腫瘍血液感染症内科

Human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) による感染は西日本に多く認められる。その感染者の約0.3%にHTLV-1関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM) と呼ばれる脊髄の疾患を、約5%は成人T細胞白血病リンパ腫 (adult T-cell leukemia: ATL) を発症することが判明している。HAMとATLは同一のウイルス感染が引き起こす疾患であるにも関わらず、その両疾患の合併症例の報告は少ない。今回、我々はHAMの加療中に急性型ATLを発症した71歳の女性を経験したので報告する。症例は71歳の女性。■年(66歳時)両下肢の筋力低下が出現し、歩きにくくなった。■年(67歳時)に排尿障害が出現した。原因精査のため当科を受診しHTLV-1抗体が陽性であったことよりHAMと診断された。■年(70歳)に背部痛が出現したことよりHAMの悪化が考えられ入院した。精査の結果、背部痛の原因は第9胸椎の圧迫骨折であったが、圧迫骨折の原因精査を行うもATLを含め悪性腫瘍などは認められず退院となった。■年(71歳時)より倦怠感の増悪などが出現した。血液検査を施行したところ白血球数の上昇を認め、入院となった。入院時の一般身体学的所見として皮疹の出現は認めなかった。神経学的所見は意識清明であり、脳神経に異常は認めなかった。運動系では上肢の筋力低下は認めなかったが、下肢に軽度の痙攣性麻痺を認めた。排尿障害があり、自己導尿を間歇的に行っていた。血液検査では白血球数が22600/ μ lと上昇していた。血液像でflower cellが58.3%を占めていた。生化学検査では肝機能障害を認めたのと同時に可溶性IL-2Rの著明な上昇を認められた。胸部腹部CTでは肝脾腫を認められた。以上の所見よりATLと診断した。HAMは1986年に納らが初めて報告をしてから30年以上経過をしているが、HAMとATLの合併症例の報告は少ない。両疾患の合併例ではHAMが先行し、その後にATLを発症している症例が多い。本症例においても、HAMが先行して発症し、5年経過の後にATLを発症している。HAMはHTLV-1感染細胞を排除するための細胞性免疫が周辺にある神経の軸索や髄鞘まで障害を起こし神経変性を起こすと考えられている。一方、ATLはHTLV-1感染細胞が宿主からの免疫から回避する機構を長い年月をかけ獲得し癌化していくためと考えられている。こうした免疫学的な背景の違いによって発症の時期が大きく変わるものと考えられた。

CS8 発熱、紅斑、好酸球増多、不随意運動を伴い劇症型Guillain-Barré症候群が疑われた48歳女性

浅見 裕太郎¹⁾, 宮下 彰子²⁾, 西 季衣子¹⁾, 小野 大介¹⁾, 能勢 裕里江¹⁾, 古川 迪子³⁾, 三條 伸夫¹⁾, 水澤 英洋^{1,4)}, 横田 隆徳¹⁾

¹⁾東京医科歯科大学 大学院 脳神経病態学(神経内科), ²⁾中野総合病院, ³⁾横須賀共済病院,

⁴⁾国立精神・神経医療研究センター病院

【目的】劇症の経過で急速進行性の四肢・呼吸筋麻痺を呈し、AIDP様所見、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) 様症状、不随意運動を伴い、大量免疫グロブリン療法 (IVIg) とステロイド (CS) が有効であった症例を経験したので報告する。【症例】48歳女性。既往歴は気管支喘息 (30歳発症し悪化傾向) があり、20XX年2月初旬に39度台の発熱、全身性紅斑が出現し2週間程で自然軽快した。2月28日に再度全身性紅斑と頸部リンパ節腫脹、3月3日に39度台の発熱、両下肢異常感覚が出現した。翌日、両下肢脱力感に続き両上肢脱力と構音障害が出現した。3月8日に前医に入院、3月11日に当院転院となった。四肢遠位優位に筋力低下と感覚障害、深部腱反射低下、球麻痺を認めた。四肢麻痺と呼吸不全が急速に進行し人工呼吸器管理を要し、さらにオブソクローヌス、頸部、上肢の振戦用不随意運動を認めた。IVIgにて呼吸状態は改善し人工呼吸器は離脱できた。電気生理学的検査で伝導遅延、F波の消失、伝導ブロック、時間的分散の異常を認め、腓腹神経生検の病理学的検査で脱髄所見を認めたが、発熱、紅斑、リンパ節腫脹、好酸球増多 ($\sim 2000/\mu$ L) を認め、EGPAやEGPA類縁の病態の関与も疑われた。更に以前から数回発熱、紅斑を認めており異型リンパ球を伴っていたことから薬剤過敏性症候群 (DIHS) の関与も考えられた。CSパルス療法にて筋力の改善を認め、追加の治療としてIVIg 1回、CSパルス療法 2回とCS後療法を施行し、筋力低下や感覚障害は徐々に改善した。【考察・結論】本症例の臨床経過、末梢神経伝導検査、末梢神経生検病理は劇症型AIDP型GBSとして矛盾はなかったが、発熱と同時に発熱、四肢・体幹の紅斑や、好酸球増多、異型リンパ球増多などの症状を伴っており、IVIgとCS療法の両者が有効であったことから、EGPAやDIHS様の病態が稀にAIDP型GBS様の神経障害をきたす可能性を考えた。

合同企画 合同セッション

9月6日(土) D会場(大練習室)

抗NMDAR脳炎-2

座長：田中 恵子 (金沢医科大学総医研生命科学・神経内科学)

松尾 秀徳 (長崎川棚医療センター神経内科)

SO-1 早期に社会復帰を果たした抗NMDA受容体抗体陽性辺縁系脳炎の男性2例

佐々木 格, 村上 丈伸, 吉田 健二, 瀬川 茉莉, 杉浦 嘉泰, 宇川 義一

福島県立医科大学 医学部 神経内科

背景：抗NMDA受容体抗体陽性辺縁系脳炎は、Dalmauらによって提唱されたNMDA受容体の細胞外成分に対する抗体を有する自己免疫性脳炎である。本疾患の多くは女性であり、卵巣奇形腫を伴うことが特徴と言われている。また早期の免疫療法や腫瘍切除により、多くは改善すると言われているが、死亡例や長期療養を要する例が少なくない。近年、男性症例の報告も散見され、その大部分は腫瘍を合併していない。しかし、症例数が限られているため、男性症例の予後に関しては、まだ不明な点が多い。今回、我々は早期に社会復帰することができた腫瘍を伴わない男性症例を2例経験したので報告する。症例：1例目：43歳男性。倦怠感の前駆症状の後に支離滅裂言語、多動が出現。痙攣様発作を呈した後に無動性無言、カタトニア、口部ジスキネジアが出現した。呼吸循環不全や発汗過多、唾液分泌亢進を呈した。脳波上高度な全般性徐波を認めたが、発作波を認めなかった。髄液、血清中で抗NMDA受容体抗体が陽性であった。悪性腫瘍は確認されなかった。ステロイドパルス療法を3クール施行し、病状や脳波所見が改善し、発症約4ヶ月後に社会復帰した。2例目：30歳男性。多弁、常同言語、常同運動があり、後に異常行動と無動、カタトニアを繰り返した。明らかなジスキネジアや自律神経症状は認めなかった。脳波にて全般性徐波を認め、髄液中の抗NMDA受容体抗体が陽性であった。悪性腫瘍は確認されなかった。ステロイドパルス療法1クールにて病状は速やかに改善した。発症後2ヶ月目に社会復帰を果たした。考察：抗NMDA受容体抗体陽性辺縁系脳炎の男性症例は稀で貴重である。Novillo-Lópezらの報告と同様に、卵巣奇形腫を合併する女性症例に比べて免疫治療反応性が良好で、比較的早期に改善すると考えられた。

SO-2 グルタミン酸受容体抗体関連脳症の経過中に純粋失読とForeign accent syndrome様の言語障害を順に呈した一例

徳田 直輝¹⁾, 笠井 高士¹⁾, 木村 彩香¹⁾, 近藤 正樹¹⁾, 中川 正法²⁾, 水野 敏樹¹⁾¹⁾京都府立医科大学 神経内科, ²⁾京都府立医科大学附属北部医療センター 神経内科

【はじめに】グルタミン酸受容体抗体関連脳症の経過中に、純粋失読とForeign accent syndrome様の言語障害を順に呈した一例を経験したので報告する。【症例】41歳の右利き女性。既往歴には特記事項なかった。X日より後頭部痛が出現し、X+7日には物忘れを自覚するようになった。X+13日には37~38℃の発熱がみられ、X+14日より突然大笑したり、泣き出したりするようになったため、X+15日にA病院へ医療保護入院した。ハロペリドールやアリピラゾールで精神症状はやや改善したが、X+20日より四肢の硬直が出現した。脳炎を疑われたためX+23日よりアシクロビル1500mg/dayの点滴とステロイドパルス療法 (mPSL 1000mg/day×3日間) を開始され、X+24日に当院へ転院した。入院時には37.6℃の発熱、意識障害、全身の痙攣と筋固縮、四肢のミオクロヌスを認め、髄液検査にて単核球が上昇していた (38/μl)。頭部MRIは正常であったが、IMP-SPECTでは左優位の前頭葉弁蓋部から島皮質、基底核への集積の上昇があり、両後頭葉から頭頂葉下部で集積の低下を認めた。髄液の単純ヘルペスPCRで検出されなかったためアシクロビルは終了した。ステロイドパルス終了後はステロイド内服治療 (PSL 50mg/day) を継続し症状は軽快した。血液、髄液中のグルタミン酸受容体抗体は陽性であったため、最終的にグルタミン酸受容体抗体関連脳症と診断した。卵巣奇形腫やその他の腫瘍性病変は認めなかった。ステロイドは漸減終了し、ほぼ後遺症なくX+72日に退院した。X+90日頃から頭痛や発熱が出現したため、再度ステロイド (PSL 30mg/day) を内服し軽快した。しかし、X+100日より字の読みにくさを自覚するようになった。失書はなく、純粋失読と判断した。同時期のFDG-PETでは両後頭葉から頭頂葉下部で集積の低下を認めた。純粋失読は2週間ほどで軽快したが、その頃より韓国人のようなしゃべり方であると指摘されるようになった。構音障害や顔面麻痺、発語失行はなく、発語は流暢で錯語やアナトリーも認めなかった。復唱や書字にも障害がなかったが、失文法、プロソディーの障害を認めた。聞き手にとっては外国人のような印象があり、Foreign accent syndrome様の言語障害と判断した。同時期のFDG-PETでは両後頭葉の集積低下は軽減していたが、左前頭葉で集積が低下していた。その後、半年程度で先述の言語障害は消失した。【考察】Foreign accent syndromeはアクセントやイントネーションの逆転や移動などによって、外国人様の発話という印象を聞き手に与えるもので、外傷や脳血管障害などでの報告が散見される。責任病巣としては一定したものはないが、優位半球の運動野、運動前野、基底核などが報告されている。本例では頭部MRIでは病巣を確認できなかったが、FDG-PETの結果からは純粋失読の責任病巣として両後頭葉、Foreign accent syndromeの責任病巣としては左前頭葉を考えた。グルタミン酸受容体抗体関連脳症での同徴候の報告は、渉猟した範囲内ではなかった。【結論】グルタミン酸受容体抗体関連脳症の経過中に、純粋失読とForeign accent syndrome様の言語障害を順に呈した一例を報告した。

SO-3 経時的に脳SPECTで血流評価を行いえた抗グルタミン酸受容体抗体陽性脳炎の1例

黒島 研美, 河端 聡, 浦 茂久, 吉田 一人

旭川赤十字病院 神経内科

【はじめに】近年、精神症状をはじめとした多彩な症状を呈する脳炎として抗グルタミン酸受容体抗体に関連した自己免疫性脳炎の報告が散見される。今回、我々は抗グルタミン酸受容体抗体陽性の脳炎患者において、脳SPECTで経時的に脳血流を評価した症例を経験したため報告する。【患者】23歳女性。X-1年11月下旬から38度台の発熱、頭痛が出現。12月中旬から文字や数字が理解できなくなり、思考力低下、自発性低下も出現した。12月21日近医脳神経外科受診し、MRI検査実施したが異常を認めなかった。12月26日近医精神科初診。12月28日統合失調症の疑いで同病院精神科に入院した。12月20日喚声、眼球偏位、舌の不随意運動が出現。X年1月2日より食事摂取不能となった。器質疾患を疑われ1月9日精査科料目的に当科紹介され転入院した。当科初診時、意識障害(JCS3,GCSE4V1M4)、顔面・口部不随意運動、全般性腱反射亢進の神経徴候を認めた。脳MRIでは特記すべき異常はなく、脳SPECTでは大脳皮質平均血流量の低下に加え、両側後頭葉で相対的脳血流低下を認めた。各種ウイルス抗体価、ヘルペスウイルスPCRおよび各種自己抗体に有意な異常はなかった。髄液検査では細胞数の軽度増多があるものの、蛋白は正常であった。亜急性に進行する自発性低下、不随意運動に意識障害を伴い、自己免疫性脳炎を疑った。ステロイドパルス療法、血漿交換療法に加えγグロブリン大量療法を実施。ステロイドパルス療法、血漿交換療法開始数日後から意識障害は改善傾向を認め、発語がみられるようになり不随意運動は消褪した。γグロブリン大量療法後には症状はほぼ消失し、日常生活に支障なしと判断し2月17日自宅退院。以後外来通院となった。経過中抗グルタミン酸受容体抗体を測定し、陽性であることが確認された。退院後2か月後に実施した高次脳機能検査では、記憶力低下が残存していた。退院3か月後に実施した脳血流シンチグラフィでは大脳皮質平均血流量は改善し後頭葉にみられた相対的脳血流低下も改善している。退院6か月後に実施した高次脳機能検査では記憶力低下も改善した。【考察】抗グルタミン酸受容体抗体陽性脳炎患者において相対的な後頭葉脳血流低下に注目した報告は少ない。本疾患ではPETでの相対的な後頭葉の代謝低下の報告があり、グルタミン酸受容体の1つであるNMDA型グルタミン酸受容体機能障害を反映したものと推測されている。本症例では症状改善に伴い相対的脳血流低下の改善を認めており、脳SPECTの変化が病態を反映している可能性が推測された。

SO-4 シェーグレン症候群に合併した辺縁系脳炎の1例

土屋 舞

山梨大学 医学部 神経内科

【はじめに】辺縁系脳炎は帯状回、海馬、扁桃体などの障害により精神症状、意識障害、けいれんなどの症状を呈し、原因によりウイルス性、自己抗体介在性、自己免疫疾患関連性などに分類される。我々は、シェーグレン症候群を基礎疾患とする辺縁系脳炎の一例を経験したので報告する。【患者】52歳、女性。既往歴：シェーグレン症候群。家族歴：特記事項なし。■年1月下旬より38~39℃台の発熱が出現。第6病日より意味不明な言動が認められ、第7病日には呼吸促進、意識レベル低下がみられ近医に緊急入院し、髄液細胞数、蛋白とも正常であった。第8病日には家族が認識できず、左口角中心に顔面の不随意運動が出現した。第10病日の頭部MRIT2WIで両側側頭葉内側に高信号病変が認められたため、辺縁系脳炎としてステロイドパルスおよびアシクロビルの投与が開始され第13病日に当院へ転院した。転院時、発熱、頻脈を認め、神経学的には意識はJCS2~10と変動性があり、左顔面に痙攣を認めた。頸部を含む体幹のオピストトノスを認め、腹部触診により誘発された。尿閉、発汗過多があり、体位交換などで血圧、脈拍の急激な上昇が認められた。髄膜刺激徴候は認めなかった。検査所見では、髄液は細胞数 2/μL (単核球 2)、蛋白 39mg/dLと正常で、単純ヘルペス、水痘帯状疱疹、サイトメガロ、HHV-6、インフルエンザウイルス抗体価に有意な上昇はなかった。胸腹部CTでは、両側胸水貯留と心外膜肥厚が認められた。痙攣に対してホスフェニトイン375mg/日、ミダゾラム30mg/日の持続点滴を開始した。髄液所見は正常で、MRIでの両側側頭葉内側異常信号は左右差がないことからヘルペス脳炎は否定的と考え、第14病日にアシクロビルを中止した。第20病日からステロイドパルス2クール目を施行し、プレドニゾロン60mg/日で後療法を開始した。1回目のパルス療法後から解熱傾向がみられ、2回目終了後には痙攣やオピストトノスが消失し、胸水貯留や心外膜肥厚も速やかに改善した。徐々に日常会話が成立するようになったが、高度の記憶力障害を認め、第41病日のMMSEは19/30点であった。各種抗神経抗体を含め悪性腫瘍の検索を行ったが特記所見は認められず、抗NMDA受容体抗体も陰性であった。血液検査にてSSA/ROAbが64倍と上昇しており、ガムテストおよび唾液腺シンチグラフィで唾液分泌能低下を認め、シェーグレン症候群を確認した。また、エコー、CTにおいて卵巣腫瘍は認めなかった。【考察】シェーグレン症候群に中枢神経障害が合併する事はよく知られているが、辺縁系脳炎の合併例は稀であると考えられる。本例は辺縁系脳炎の原因となりうる他の病態が明らかでなかったことと、基礎疾患としてシェーグレン症候群を有していたこと、および、基礎に肺や心臓疾患が無いにも関わらず胸水や心外膜肥厚などの漿膜炎所見などがみられていたことから、シェーグレン症候群に合併した自己免疫関連性辺縁系脳炎であると考えられた。また、ステロイド治療への反応性も同病態として矛盾のないものであった。

SO-5 extreme delta brushを呈するも積極的な免疫療法が奏功した抗NMDA受容体脳炎の1例

齋藤 磨理, 原 誠, 秋本 高義, 塩原 恵慈, 高橋 恵子, 森田 昭彦, 石川 晴美, 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】抗N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎において、2012年にSchmittらはrhythmic delta波に速波が重畳したextreme delta brush (EDB) 所見を呈した場合に経過が遷延することを報告した。我々はEDBを認めたが早期からの積極的な免疫療法が奏功した非腫瘍合併の抗NMDA受容体脳炎の1例を経験した。【現病歴】23歳の女性。X-1年12月末より感冒症状を認めた。X年1月6日より新しい職場に勤務するも仕事が覚えられないと訴えていた。1月9日に強直性痙攣を呈し、前医に入院し抗てんかん薬を開始したが、痙攣の頻度は増加した。次第に性格の変化や興奮、妄想などの精神症状も加わり自発運動の低下も認めるようになった。頭部MRIに異常を認めなかったが、髄液で単核球優位の細胞増多 ($21/\mu\text{l}$, M:P = 62:2) と蛋白上昇 (37 mg/dl) を認め、急性脳炎の診断で1月16日に当科に転院した。入院時より右半身の強直間代発作が頻発し重積状態となったため静脈麻酔薬 (ミダゾラムとプロポフォール併用) 投与下で人工呼吸器管理とした。入院時よりACV 30 mg/kg/day、副腎皮質ステロイドパルス 1 g/day、IVIg 0.4 g/kg/dayを開始した。骨盤MRIでは卵巣腫瘍を認めず、全身検索で悪性所見を認めなかった。入院9病日よりoral dyskinesiaや右半身のジストニア様の不随意運動を認めた。また同時期より心拍の著明な日内変動やHolter心電図での4.7秒の洞停止所見、流涎や発汗過多などの自律神経症状も認めるようになった。脳波では前頭優位に2-3 Hzのrhythmic delta波に15-30 Hzのbeta波が重畳するEDBを認めた。20病日に抗NMDA受容体抗体の陽性を確認 (Dalmau J研究室) した。25病日よりエンドキサンパルス療法 (700 mg / 4 week) を開始し、30病日頃より流涎が減少し、従命するようになった。48病日に再度のエンドキサンパルス療法を、55病日にIVIg療法を施行した。70病日にはoral dyskinesiaを含めた不随意運動は消失し、人工呼吸器管理下ではあるが、ペンで絵や自分の名前を書けるまでに改善している。【考察】Schmittらは、EDBが本症の約30%にみられ臨床経過の遷延や転帰不良と関連し、EDBの改善を認めた例では積極的な免疫療法がおこなわれていたことを報告している。本症例においては病初期にEDBを認めたが、早期からの積極的な免疫療法が良好な経過に貢献したと考えられた。

SO-6 血漿交換が奏功した「統合失調症」の一例

蓑手 美彩子, 森 仁, 進藤 克郎

倉敷中央病院 神経内科

【はじめに】辺縁系脳炎は、幻聴、幻視などの精神症状を主症状とし、時に、統合失調症に酷似した臨床症状を呈する。髄液検査異常や頭部MRI等の画像異常を認めた場合には、診断は比較的容易だが、自己免疫性辺縁系脳炎では、髄液検査異常は約70%程度、頭部MRI検査においては約30%程度の症例にしか認められないとされている。今回、統合失調症の診断に合致し、一般髄液検査、頭部MRIが正常であるにも関わらず、血漿交換が奏功した一例を経験したため、報告する。

【症例】症例は生来健康の35歳女性。入院の約3週間前から微熱、頭痛が出現した。同時期に実家に帰省した際は、行動や言動の異常は認めなかった。入院約2週間前から夫が、タバコを10本同時に吸うなどの異常な行動に気がついた。その後は離婚し一人暮らしとなったが、仕事は継続していた。入院前日、母親が本人と待ち合わせをしていたところ、警察に保護されたと連絡があり、そのまま実家に帰省、翌日に当院の救急外来を受診した。受診時、37℃台の微熱があり、受け答えは出来るが、突然ベッドから起き上がるといった行動を認めた。髄液検査では細胞数、蛋白ともに正常、頭部MRIでも異常は認めなかった。他覚的には、口周囲の不随意運動、両上下肢のミオクローヌス、左錐体路徴候を認め、脳波異常があることから非ヘルペス性辺縁系脳炎として初期対応を行った。同日からステロイドパルスを施行、2日目には周囲と笑顔で会話し、15分程度の病状説明を座って聞くことができるまでになった。免疫グロブリン大量療法、ステロイド後療法を漸減したところ、入院23日目に微熱、視線が合わない様子を認めた。髄液細胞数は正常、頭部MRIでも変化は認めなかった。ステロイドパルスで一時的には改善するも、ステロイド後療法を20mg/日まで漸減したところ、入院30日目に、39度台の発熱、幻聴、それに伴う行動異常、睡眠・摂食障害を認めた。入院31日目に血漿交換を行い、翌日には、解熱し行動が改善した。5日間血漿交換を行い、免疫抑制剤 (AZP) を導入したところ、幻聴の程度が改善し、PSL 10mg/dayまで漸減することが可能であった。後日、入院2週間前頃から、幻聴 (自分を批判、命令する内容)、思考伝播、思考吹入、考想化声、追跡妄想があったと御本人から確認している。

【考察】本症例は、統合失調症症状のみで発症しており、髄液細胞数、蛋白、頭部MRIでの異常を認めなかった。入院当初から一貫して、髄液中IL-6は高値であり、ステロイドパルス等の治療後には低下を認めており、中枢神経系の炎症の存在が考えられ、「脳炎」と診断した。入院時の血清IgM、IgEが高値であり、症状の変動と一致して変動すること、抗ガングリオシド抗体が陽性であることから、自己免疫学的な機序が想定される。入院当初から「脳炎」として対応し、社会復帰可能な程度の後遺症を残すのみで軽快した。統合失調症様の精神症状の患者で、髄液検査、画像検査で異常を認められない場合でも、辺縁系脳炎の可能性があれば、早期に、かつ積極的な脳炎としての対応が重要と考える。

抗NMDAR脳炎-1

座長：雪竹 基弘（佐賀中部病院神経内科）

高橋 幸利（静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部）

SO-7 抗NMDA受容体抗体の至適検出法の確立筒井 幸¹⁾，神林 崇¹⁾，清水 徹男¹⁾，田中 恵子²⁾¹⁾秋田大学付属病院精神科，²⁾金沢医科大学神経内科学・総合医学研究所生命科学研究領域

【目的】抗NMDA受容体脳炎は特徴的な経過をたどる自己免疫性の脳炎である。経過中精神症状を呈するため神経内科領域のみならず精神科領域にても注目されている。抗NMDA受容体抗体はNR1、NR2の両サブユニットを細胞に共発現させて形成される受容体に対する抗体として確立されたがその後、抗体認識部位がNR1の細胞外に存在することが報告されたためNR1のみを発現させた細胞を抗原とする検出法が多用されている。NR1単独では細胞表面に受容体を形成しないため、抗NMDA受容体脳炎患者に生じる抗体が中枢神経内で実際にどのような抗原を認識するのか不明である。我々はNR1+NR2ヘテロマーとNR1サブユニット単独を抗原とした場合とで本症患者抗体の結合特性を検討した。【方法】NR1,NR2を共発現させたHEK239細胞およびNR1のみをトランスフェクトした同細胞を使用し、cell-based assayにて抗NMDA受容体抗体の抗体測定を行った。検体は典型的な抗NMDA受容体脳炎の患者髄液(N=24)を用いた。FITCをラベルした抗ヒトIgGを二次抗体として反応させ、任意の10視野にある特異的な陽性パターンを呈する細胞の数をそれぞれ計測し比較検討を行った。【結果】NR1のみをトランスフェクトさせたものよりNR1、NR2B双方がトランスフェクトされた方が陽性細胞の数が多く、優位差を認めた。(P=0.002) また染色パターンにも相違があり NR1単独群は核周囲を縁取りするような染色性を示し、NR1とNR2B共発現細胞では核周囲に加えて細胞膜に沿った全周性の染色性が見られた。【結論】抗NMDA受容体抗体の検出には、NR1,NR2を共発現させたHEK239細胞で立体的な受容体構造を保つ抗原を用いた場合に最も検出率が高く、これは本来抗原が存在すると思われる細胞表面への反応として認められた。

SO-8 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態解明：NMDA型GluR抗体のpassive transfer研究

高橋 幸利，西村 成子，高尾 恵美子，笠井 理沙，平松 宏実，井上 有史

国立病院機構 静岡てんかん神経医療センター

【目的】NMDA型GluR抗体は非ヘルペス性急性辺縁系脳炎等の重要な病態因子である。in vitroでは、DalmauらはNMDA型GluR複合体の内在化を報告、我々は内在化がシナプス外NMDA型GluR主体に起こることを示した。In vivoでは、田中らが患者髄液の致死的な作用、患者髄液IgG分画投与では変化がなかったと報告している。今回我々は、NMDA型GluR抗体単独のin vivoの作用を明らかにするために、passive transfer研究を行った。【方法】家兎をGluN2B-NT2ペプチドで免疫し、ポリクローナルIgG抗体（ウサギGluN2B-NT2抗体）を得た。ウサギGluN2B-NT2抗体がGluN2B,GluN1を発現するHEK細胞と反応することを確認したのち、予め脳内にカニューラを留置したマウス脳室内に1週おきに4回投与し、マウスの行動観察（Irwin法）を盲検下にて実施し、中枢神経系への影響を検討した。さらに開始後22日に脳を摘出し、病理組織学的検査を実施した。対照として、生理食塩液、正常ウサギ血清protein A 吸着fraction（以下、正常ウサギ血清）投与群を作った。【結果】組織学的に全例で海馬に投与されていることが判明した。行動観察では、ウサギGluN2B-NT2抗体群でDay1、7、14及び21に挙尾反応の有意なスコア増加が観察され、投与回数を重ねるごとに挙尾反応を示す個体が増加した。病理組織学的検査ではHE染色の結果、投与部位、海馬領域及び脳室への炎症細胞浸潤が生理食塩液群とウサギGluN2B-NT2抗体群でほぼ同程度に認められた。また、抗ウサギIgG抗体によるGluN2B-NT2免疫染色では、大脳辺縁系にウサギGluN2B-NT2抗体の集積は認められなかった。【結論】ウサギGluN2B-NT2抗体がマウスに行動変化をもたらす可能性がある。

SO-9 辺縁系脳炎におけるてんかん発作・精神症状に対する新規抗てんかん薬の効果

黒田 宙¹⁾, 藤原 一男²⁾, 青木 正志¹⁾

¹⁾東北大学 神経内科, ²⁾東北大学 多発性硬化症治療学

【背景・目的】

自己免疫性辺縁系脳炎の診療においては、原疾患への免疫療法とともにてんかん発作や精神症状への対処が必要になる。辺縁系脳炎で見られる症候性てんかんに対して、近年レベチラセタムやラモトリギンなどの新規抗てんかん薬を使用する機会が増えているが、その適応や使用法についてはいまだ一定の基準が存在しない。

【対象と方法】 症例報告

【結果】

症例は21歳女性。発熱・頭痛に引き続き不眠・独語・言動異常が出現した。近医精神科で抗精神病薬と投与され帰宅。3日後に全身性強直性痙攣を発症し前医入院。抗痙攣薬投与を開始したが症状に改善なく当院へ転院した。転院時意識レベルJCS I-3、発作性の過換気と低換気を繰り返し、時に全身性強直性痙攣を認めた。一時的に静脈麻酔持続投与、気管挿管、人工呼吸器管理状態を必要とした。頭部MRIで異常を認めず、髄液検査で細胞数12(単核球)と軽度の細胞増多を認めた。抗NMDA抗体脳炎を疑いCTによる全身検索を行ったところ、左卵巣奇形腫を認めた。後に抗NMDA抗体陽性も判明した。ステロイドパルス療法および左卵巣切除術を施行し、免疫グロブリン大量静注療法を追加で行った。集学的治療後に静脈麻酔を漸減したが痙攣発作の再発なく徐々に意識状態の改善がみられた。プレドニゾロン内服漸減、レベチラセタム内服を行い痙攣発作は抑制されていたが、不穏や易怒性などがみられたためレベチラセタムをラモトリギンへ変更したところ、不穏や易怒性は消失した。その後、薬疹の出現および肝機能障害が出現したためラモトリギンを中止したところ不穏および易怒性・暴力行為などが再度出現した。クエチアピン内服開始および抗てんかん薬をバルプロ酸へ変更し増量したところ精神状態が安定し、その後精神症状の出現を認めなかった。発症3ヶ月後に独歩で自宅退院した。

【考察】新規抗てんかん薬のうち、レベチラセタムは効果の発現が比較的早く抗痙攣作用に優れることから急性期にも使用しやすい薬剤である。しかし副作用に易怒性や性格変化などを有し、辺縁系脳炎患者への投与に際してはそのような症状が原疾患によるものか薬剤の副作用かの判断を困難にする。一方ラモトリギンは抗痙攣作用・抗精神作用に優れるが、急な増量に際して薬疹など副作用の出現リスクが高い。

【結論】

辺縁系脳炎治療に新規抗てんかん薬を使用する場合、各薬剤の特徴を考慮して薬剤選択・投与を行う必要がある。

SO-10 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の病態解明:正常対照のGluR抗体と年齢

高橋 幸利, 西村 成子, 高尾 恵美子, 笠井 理沙, 平松 宏実, 井上 有史

国立病院機構 静岡てんかん神経医療センター

【目的】2002年に我々はイムノブロット法によりNMDA型GluRの一つGluN2B (GluR ϵ 2) に対する抗体を脳炎患者髄液中に見出し、2007年にDalmauらはcell-based assayにより抗NMDA型GluR複合体抗体を有する抗NMDAR脳炎を報告、NMDA型GluR抗体の関与する非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(NHALE)等の特徴が明らかになりつつある。NHALE患者の10%にうつなどの気分障害および精神障害関連が既往歴として見られることから、我々はNMDA型GluR抗体がNHALE発病前から存在するもの(前駆期が存在する)と考えている。前駆期の存在を明らかにするために、対照血清のNMDA型GluR抗体等の年齢変動を検討し、興味ある結果を見出したので報告する。【対象と方法】0-19歳の非炎症性病因のてんかん症例53例(男性24、女性29)と、倫理委員会承認の方法で同意を得られた静岡てんかん・神経医療センター職員103名(男性41、女性62)の血清を用いて、NMDA型GluR抗体(抗原:GluN2BのN末、GluN1のN末)、GluD2のN末抗体を既報のELISAで測定した。自己抗体の値と、年齢および一般臨床検査値(白血球数、リンパ球数、好中球数、血小板数、赤血球数、ALT)との関係を検討した。【結果】女性では、GluN2B-NT2抗体とGluN1-NT抗体は30-40歳にピークとなる回帰曲線分布が見られ、GluD2-NT抗体は40-50歳にピークとなる回帰曲線分布が見られた。男性では、GluN2B-NT2抗体、GluN1-NT抗体、GluD2-NT抗体は40-50歳にピークとなる回帰曲線分布が見られた。女性の20-40歳には、回帰曲線から離れた高いGluR抗体値をとる群が存在した。0-14歳、20-39歳、50歳以上の3群で男女のGluR抗体値(OD)を比較すると、20-39歳の年齢帯でGluN2B-NT2抗体(Mann Whitney test, $p < 0.001$)、GluN1-NT抗体($p = 0.015$)、GluD2-NT抗体($p = 0.030$)が有意に女性で高値で、0-14歳、50歳以上の群では抗体値の性差は認めなかった。女性では、GluN2B-NT2抗体値はリンパ球数と負の相関、好中球数と正の相関を認めたが、GluN1-NT抗体及びGluD2-NT抗体値は、臨床検査値と明らかな関係を認めなかった。男性では、GluN2B-NT2抗体、GluN1-NT抗体及びGluD2-NT抗体値は赤血球数と正の相関を認めた。【考察】20-39歳の健康女性には、GluN2B-NT2抗体値、GluN1-NT抗体及びGluD2-NT抗体が回帰曲線から外れた高い値をとる群が存在し、NHALEの好発年齢帯と一致することから、そのような女性がNMDA型GluR抗体の関与するNHALE等の発病リスクを有すると推測された。NMDA型GluR抗体高値の女性がNHALEの前駆期にあり、前駆期としての軽度の症状も有する可能性があり、今後検討を進める。女性では、GluN2B-NT2抗体値は、GluN2BなどのNMDA型GluRの発現が確認されているリンパ球数と負の相関を認めたことから、リンパ球の細胞死が抗原提示となって抗体を産生させている可能性がある。【結論】NHALEの前駆期(リスク群)と推定される健康女性の1群を見出した。

SO-11 臨床経過が遷延した抗NMDAR脳炎の抗体価

形岡 博史, 小原 啓弥, 江浦 信之, 正畠 良悟, 小林 恭代, 上野 聡

奈良県立医科大学 神経内科

【目的】抗NMDAR脳炎は2007年に発見されて以降、数多くの報告がされ周知の疾患となりつつある。大規模コホート長期観察研究（中央値26ヶ月、16-18ヶ月）により、予後不良例に対し免疫抑制剤の重要性が指摘され（2013年）、髄液抗体価は診断の特異度が高く、予後不良例（mRS 3-6）では良好群（mRS 0-2）より高値であることがわかった（2014年）。しかし、2年以上の臨床経過を示し、抗NMDAR抗体価を追跡しえたのは3症例のみである。我々は5年の経過を示し、発症から4年間抗NMDAR抗体価を測定した抗NMDAR脳炎を報告する。【対象と方法】45歳女性。人の顔がゆがんでみえるといった意味不明な言動がみられ、その数日後に裸で出歩くなど異常行動が出現し、一ヶ月後には全身性痙攣のため入院。入院12日後、抗痙攣剤で軽減しない不随意運動と痙攣が頻繁に起こり、全身麻酔薬を開始した。ステロイドと大量免疫グロブリンの投与、血漿交換を行ったが、大量の全身麻酔薬の持続投与（propofol 4 mg/kg/hrとmidazolam 3.75 mg/kg/hr）と人工呼吸器管理を約3年間要した。脳波はextreme delta brushを示し、FFT解析で全大脳領域にalphaとbeta波の低振幅がみられた。繰り返し行った画像検査で腫瘍はなかった。発症から5年経過しても、大量の抗痙攣剤を必要としmRSが5であった。【結果】入院時の血清と髄液の抗NMDAR抗体価は1：1600と1：320であった。発症後2年で血清1：200と髄液1：80の抗体価は低下した。さらに2年後（発症後4年）の血清1：200と髄液1：80の抗体価に低下はみられなかった。【結論】ステロイド、IVIG、血漿交換といったファーストライン治療に効果が乏しく、臨床経過が遷延する抗NMDAR脳炎では、血清と髄液の抗NMDAR抗体が持続性に上昇しており、セカンドライン治療（免疫抑制剤）が必要である。

ADEM その他

座長：荻野 美恵子（北里大学東病院神経内科）

富岳 亮（金沢医科大学医学部神経内科）

SO-12 急性散在性脳脊髄炎治療後に視神経炎を発症した3例

宮内 彰彦¹⁾，中野 祐子¹⁾，長嶋 雅子¹⁾，門田 行史¹⁾，渡辺 芽里²⁾，谷河 純平³⁾，杉江 秀夫¹⁾，小坂 仁¹⁾，佐久間 啓⁴⁾，山形 崇倫¹⁾¹⁾自治医科大学 小児科，²⁾自治医科大学 眼科，³⁾大阪大学 小児科，⁴⁾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

ADEM後に視神経炎反復した抗MOG抗体陽性例が報告され、また、視神経炎と抗MOG抗体の関連も報告されている。ADEM後に視神経炎を発症した3例の経過を報告する。【症例】（症例1）5歳女児。発熱、意識障害で入院。MRI T2強調像で皮質下白質、視床、中小脳脚に広汎な高信号域ありADEMと診断。大量mPSL（30mg/kg/日、3日間）にγグロブリン療法（1g/kg）を併用し軽快。後療法としてPSL 2mg/kg/dから漸減中止。ADEM発症2か月後に左側視神経炎発症し、大量mPSL 3クール実施し軽快。髄液oligoclonal band（OCB）陰性、血清NMO-IgG陰性。抗myelin-oligodendrocyte glycoprotein（MOG）抗体がADEM時、視神経炎時とも強陽性。（症例2）4歳女児。発熱、頭痛、意識障害で入院。前頭葉、側頭葉白質に多巣性病変あり、大量mPSL3クール施行し軽快。発症3か月後、PSL内服中止後に右側視神経炎発症。大量mPSL 2クールで右視神経の腫脹は改善したが視力障害が残存。（症例3）5歳男児。発熱、意識障害で入院。大脳白質、視床、内包、脊髄の広汎な病変あり。大量mPSL、γグロブリン療法、低温療法併用、PSL内服し漸減中止。軽度の片麻痺が残存。発症5か月後と11か月後に視神経炎発症し、それぞれ大量mPSL 1クールで軽快。アザチオプリン追加後再発なし。OCB陰性、血清NMO-IgG陰性。【考察】3例ともPSLは有効だったが、ADEM発症2-5か月後、PSL中止後早期に視神経炎を発症した。症例1同様、ADEM後に視神経炎を発症し、抗MOG抗体陽性の7例が報告され、抗MOG抗体はADEM後視神経炎発症に関連している可能性がある。ADEM後の視神経炎発症数、ADEMでの抗MOG抗体陽性率、高リスク群、治療法等の検討等が必要である。

SO-13 髄液中アデノシンデアミナーゼ値の上昇を認めた急性散在性脳脊髄炎の3症例

濱谷 美緒¹⁾，小澤 恭子¹⁾，安藤 功一²⁾，木下 智晴¹⁾，丸浜 伸一郎¹⁾，山田 真弓¹⁾，江原 祥子¹⁾，宇佐美 清英¹⁾，猪野 正志¹⁾，中村 重信¹⁾¹⁾洛和会 音羽病院 神経内科，²⁾滋賀県立成人病センター 神経内科

【背景】髄液中アデノシンデアミナーゼ（ADA）値は、結核性中枢神経感染症の診断の際に有用なマーカーとされている。今回我々は、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）と診断した3症例で髄液中ADA値の上昇を認めたため、報告する。【症例】症例1：35歳男性。発熱と上気道症状を認めた一週間後に、倦怠感と全身けいれん発作ならびに意識障害を生じた。頭部MRIで脳梁膨大部、基底核・視床・第四脳室周辺にFLAIR高信号を認め、髄液検査では単核球優位の細胞数増加を認めた。症例2：37歳男性。一週間前からの頭痛と発熱、その後意識障害と吃逆が生じ、経過中に眼振・肢節運動失調が出現した。頭部MRIでは左海馬、基底核・視床・第四脳室周辺にFLAIR高信号を認め、髄液検査でリンパ球優位に細胞が上昇していた。症例3：67歳女性。3-4日前からの発熱と上気道症状に引き続き、右上下肢の感覚障害・運動麻痺と眼球運動障害を呈し、経過中に呼吸障害と意識障害が出現した。頭部MRIでは左頭頂葉と橋・第四脳室周囲にFLAIR高信号を認め、髄液検査ではリンパ球優位の細胞増多を認めた。いずれの症例も経過・画像からADEMと診断し、ステロイドパルスあるいは血漿交換を行い3-4週間で症状は軽快した。髄液中ADA値は全症例で上昇し、経過中に臨床症状の増悪・改善に伴って増減した。症例1では抗結核薬を併用したが、3症例とも抗酸菌塗抹・培養検査や抗酸菌PCR法では結核感染症は証明できなかった。【結論】ADEMと診断した3症例で髄液中ADA値の上昇を認め、全症例でADEMの病勢と髄液中ADA値は相関していた。ADAがADEMの病態に関与している可能性が示唆され、病勢評価の指標としての臨床応用に加え、病態解明につながることを期待される。

SO-14 多彩な症状を呈し、診断までに時間を要した急性散在性脳脊髄炎の一例

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】急性散在性脳脊髄炎では様々な症状を呈するが、今回、多彩な症状を呈し、診断までに時間を要した症例を経験したので、報告する。【対象と方法】症例呈示【結果】症例は6歳女児で、歩行障害、失調で入院となった。入院約1ヶ月前から、嫌だ嫌だと言いつつ不穏状態であり、精神疾患を疑われて抗不安薬や箱庭療法などの治療を受けていたが改善はなかった。入院約3週間前より体幹失調、物がうまく掴めないなどの症状がでてきて、入院3日前に眼科受診した所、うっ血乳頭と診断され、脳外科で頭部MRIを施行されたが異常なかった。症状の改善がないため当院受診後入院となった。入院時、歩行も座位も困難で、視力障害もあり物がうまく掴めない状態であった。眼科受診では視神経炎と診断された。頭部MRIで、両側後頭葉皮質下白質、左基底核、左小脳脚にT2で高信号域を認めた。急性散在性脳脊髄炎と診断し、メチルプレドニゾロンパルス療法を施行した所、数日後からかなり改善を示し、順調に回復した。その後、後療法として、プレドニゾロンを投与し漸減中止したが、再発は見られず、後遺症も見られなかった。【考察】急性散在性脳脊髄炎では様々な症状を呈するので、症状が多彩で診断がつかない時は、本症を考慮する事が重要と思われる。【結論】多彩な症状を呈し、診断までに時間を要した急性散在性脳脊髄炎の症例を経験したので報告した。

SO-15 発熱、咽頭浮腫、意識障害のエピソードを繰り返し、高度の脳浮腫にて死亡した Systemic Capillary Leak Syndromeの一例

川本 未知¹⁾, 別府 美奈子²⁾, 石井 淳子¹⁾, 吉村 元¹⁾, 幸原 伸夫¹⁾

¹⁾神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科, ²⁾千葉大学 医学部 神経内科

【はじめに】Idiopathic Systemic Capillary Leak Syndrome (SCLS; Clarkson's Disease) は、倦怠感、咽頭痛などの前駆症状で始まり、急激に血漿が血管外漏出することにより、数時間から数日で全身浮腫、compartment症候群、hypovolemic shock、低アルブミン血症などを来すエピソードを周期的に繰り返す稀な疾患である。発作間欠期にはM蛋白陽性以外の異常検査所見に乏しく、発作は数日から数週間で適切な治療により軽快するが、時に致死的な経過をたどる。これまでCaucasianを中心に100例余りが報告されているが、高度の脳浮腫を伴った報告は3例にとどまる。我々は4年間に7回の発作を繰り返し、7回目に高度な脳浮腫により死亡したSCLS症例を経験したので報告する。【症例】61歳男性【経過】(57歳時) 嘔声が出現した2日後全身倦怠感出現、3日目夜に応答不良、数時間後意識消失し救急搬送。せん妄状態で四肢麻痺なく眼振を認めた。WBC17700, CRP2.5, Hct58.4。髄液検査、頭部MRI異常なし、各種ウイルス、細菌、真菌、結核PCR陰性、各種自己抗体陰性、脳波にてかんかん性放電なし。2日の経過で急速に意識改善し第3病日には無症状となった。(58歳時) 咽頭痛と口渇に引き続き2日後に異常行動が出現し来院。血液、髄液、画像異常認めず、脳波で徐波化を認めた。翌日に意識変容は改善。(59歳時) 複視、眼振が出現するも3日目には消失。(61歳時) 5月鼻咽喉頭の違和感を呈した数日後より手指振戦、歩行障害出現したが数日で軽快。同年6月、口渇と嘔声の3日後より発熱、傾眠、見当識障害を来し入院。PSL30mg内服開始し翌日には意識清明になるが傾眠傾向は7日間持続。同年7月頭重感、発熱、見当識障害にて来院。入院直後より痙攣重積とともに血圧低下、乏尿、血管内脱水と低アルブミン血症を認め、挿管人工呼吸を要した。MRIにて両側皮質や視床等に散在性の点状高信号を認めた。免疫電気泳動にてIgGλ型のM蛋白を認めたが、骨髄腫やリンパ腫の所見は認めず。ステロイドパルスに速やかに反応し2ヶ月後退院。4カ月後、全身倦怠感、嘔吐、異常行動を繰り返し救急搬送。直後より痙攣繰り返し、同時に頻脈と血圧低下が出現、数時間の経過でHb15.4→22.2, Alb4.5→1.7と急激な血管内脱水とタンパク漏出が進行し、SCLSと診断。カテコラミン投与、輸液等で血圧は80-90台を推移したが入院10時間後には皮髄境界も不明となるほどの脳浮腫を呈し、24時間後には脳浮腫がさらに進行して瞳孔散大。48時間後には全身の循環動態は安定したが脳死状態となり1ヶ月後死亡。【考察】本症例は初期から全身の浮腫よりも中枢神経症状が目立ち、頭蓋内の浮腫が先行していたと考えられる点が他の報告と異なり、診断までに時間を要した。SCLSの5年生存率は70%とされるが、急性期のステロイド治療やIVIG、血漿交換に加え、維持療法としてmethylxanthineやleukotriene inhibitor、bevacizumab、thalidomide、lenalidomide、IL1 receptor agonistなどが試みられており、稀な疾患ではあるがこのような病態を認識することでより適切な治療介入を早期から行えると考え報告した。

SO-16 子宮頸がんワクチン接種後の女兒にみられる学習能力低下について:学校に行かなくなる原因

木下 朋実, 阿部 隆太, 日根野 晃代, 池田 修一

信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

【目的】本邦では子宮頸がん予防HPV (human papilloma virus) ワクチン接種後, 何らかの副反応が出現し, 日常・学校生活が困難となった女兒の報告が多数ある. そして, その半数以上が不登校であるという事実がある. 副反応の詳細は頭痛 (70% : 28人), 全身倦怠感 (53% : 21人), 下肢の冷感 (53% : 21人), 手足の疼痛 (50% : 20人), 朝の起床困難 (48% : 19人) など, 自律神経障害を示唆する所見が多い. その他に, 記憶力が落ちた, 授業に集中出来ない, などの訴えも多く見られた. 多彩な副反応の報告があるが, 本研究は女兒らが不登校となる原因を明らかにすることを目的とした. 【対象・方法】対象は2013年6月~2014年3月の期間に当院を何らかの副反応症状を訴え受診した44人中, 明らかに他の疾患と判断した4人を除外した13歳~19歳 (平均年齢 13.9 ± 1.6 歳) の40人. ノルアドレナリン測定を併用した起立試験等の自律神経機能検査, 学習能力低下を訴える女兒に対し, WAIS (ウェクスラー成人知能検査), を施行し評価を行った. 【結果】記憶障害, 集中力低下などの学習能力低下の訴える女兒は43% (17人) と高頻度であった. 複合性局所疼痛症候群: CRPS (Complex regional pain syndrome) と診断したのは18人, 起立性低血圧 (OH) が8人, 体位性頻脈症候群 (POTS) が4人であった. 症例: 15歳女性, 県内の進学校に通学. 12歳時にHPVワクチン (ガーダシル®) を当時居住していた米国で合計3回接種した. 3回目接種の数日後から下肢の疼痛のため歩行困難となった. その後, 上下肢の異常な難治性疼痛, 筋力低下, 頭痛, 倦怠感, 記憶力の低下などの症状が再発, 寛解していたが当院を受診時には身体症状は改善傾向にあった. 症状, 起立試験の結果から, CRPS, POTSと診断した. WAISでは全検査IQ: 82, 言語性IQ: 88, 動作性IQ: 79と低下を認めていた. 【考察】身体症状はCRPS, 起立性調節障害の範疇として説明可能であった. 慢性疲労症候群と起立性調節障害が合併する例も多く, 学習能力低下は慢性疲労症候群の一症状の可能性もある. 【結論】HPVワクチン接種後の女兒が不登校になる原因としては自律神経障害による身体症状のみならず, 学習能力の低下が不登校の一因となっている可能性が示唆された.

座長：森田 昭彦 (日本大学医学部内科学系神経内科学分野)

松井 尚子 (徳島大学病院神経内科)

SaffoldウイルスL蛋白の機能解析

清水 愛¹⁾, 炭谷 要子²⁾, 川村 沙由美²⁾, 姫田 敏樹²⁾, 大原 義朗²⁾, 山田 正仁¹⁾

¹⁾金沢大学 脳病態医学講座, ²⁾金沢医科大学 微生物学講座

【目 的】 Saffoldウイルス (SAFV) は、ピコルナウイルス科カルジオウイルス属に分類されるヒトカルジオウイルスである。SAFVは、これまで胃腸炎患者を中心に多くの検出例が報告されているが、私たちは無菌性髄膜炎患者の髄液からの分離を報告した。このことは、多発性硬化症のモデル作製に用いられるマウスカルジオウイルス (タイラーウイルス、TMEV) と同様に、SAFVが神経病原性を持つ可能性を示唆している。TMEVの病原性には、ウイルス非構造タンパクであるLのIFN産生抑制が深く関与しており、SAFVも基本構造を保持した同様のLタンパクを有している。そこで本研究では、SAFVの病原性解明を目的とし、SAFVのLタンパクによるIFN産生抑制能を解析した。

【方 法】 野生型SAFV-3、野生型TMEV-DA、LタンパクのZn finger domainを変異させたDALcys、SAFVLcys、さらに、SAFVとTMEVのLタンパクを入れ替えたSAFL/DAおよびDAL/SAFVを、それぞれHeLa細胞に感染させ、RT-PCRにより継時的にIFN応答を解析した。また、TMEVのマクロファージ内増殖に不可欠なタンパクL*を発現させたL*/J774細胞におけるSAFL/DAの増殖をプラーク法により解析した。

【結果と考察】 SAFV感染細胞におけるIFN- β のmRNA発現は6時間後より徐々に誘導された。SAFVLcys感染細胞のIFN- β 誘導は、SAFV感染9時間後より増加しており、さらにDAL/SAFV感染では、SAFVLcys感染よりIFN- β の発現が早期に強く誘導されていた。これらの結果は、SAFV-LがZn-finger motifを責任領域としてIFN応答を抑制することを示している。さらに、SAFV-LのIFN産生抑制能は、TMEV-Lの産生抑制能よりも高いことを示唆している。SAFL/DAの増殖をJ774細胞とL*/J774細胞で解析したところ、どちらの細胞においてもウイルスの増殖が認められた。このことから、L*はSAFL/DAのJ774における増殖には必要ないことが示された。つまり、SAFV-LはTMEVのL*と同様に、アポトーシスを抑制することでウイルス増殖を増進させている可能性が考えられ、さらにSAFL/DAはL*がなくてもマクロファージ細胞に持続感染することが推測される。

【結 論】 SAFV-LはZinc-finger motifを責任領域とし、IFN誘導の抑制、抗アポトーシスかつ、あるいはウイルスの増殖などに関わる多機能タンパクである可能性が示唆された。

ペラミビルが誘因と思われた重症筋無力症クリーゼの1例

林 幸司¹⁾, 森永 章義²⁾, 小野 賢二郎²⁾, 佐村木 美晴²⁾, 岩佐 和夫²⁾, 山田 正仁²⁾

¹⁾金沢大学附属病院臨床研修センター, ²⁾金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(神経内科)

症例は73歳女性。■年6月眼瞼下垂、嚥下障害を自覚。■年3月に構音障害が加わり、■年11月胸腺腫合併重症筋無力症(MG)と診断。胸腺腫摘除術を施行後、プレドニゾロン(PSL)、タクロリムス(TAC)を開始した。■年1月にはPSL 20mg隔日、TAC 3mg/日で、MG-ADLスケール2点、抗アセチルコリン受容体(AChR)抗体は49.2 pmol/mLであった。

■年1月26日より発熱・湿性咳嗽あり、1月28日に独歩で近医受診、体温38.1℃、SpO₂ 92% (室内気)、迅速検査にてインフルエンザA型陽性のため、ペラミビル点滴を開始した。点滴中よりSpO₂低下、点滴終了後意識障害が出現し当院救急搬送。到着時JCS 30、体温 37.5℃、脈拍 150 bpm、血圧 95/78 mmHg、SpO₂ 80% (マスク換気O₂ 5L)。皮膚・粘膜症状なし。一時心肺停止状態になるも、挿管・心肺蘇生にて自己脈回復。胸部CT、喀痰gram染色、尿中迅速抗原検査で肺炎球菌肺炎の合併を確認、抗生剤(CTRX、AZM)を開始。意識回復するも自発呼吸は消失しており、入院時の抗AChR抗体は29.4 pmol/mLだった。呼吸筋麻痺が遷延するためMGクリーゼと判断しPSL 60mg隔日へ増量、単純血漿交換、免疫吸着療法、大量免疫グロブリン療法を施行した。治療後自発呼吸を認め、第9病日に抜管。クリーゼ再発なくMG-ADLスケール2点となり第44病日に退院した。

MGでは呼吸器感染症後にクリーゼを来すことがあり、本症例でもインフルエンザ感染及び肺炎球菌肺炎を合併していた。しかし、入院時の抗AChR抗体が外来経過観察時と比べ減少していた点や歩行可能であった患者がペラミビル点滴中より呼吸困難になったことからペラミビルで誘発されたクリーゼが疑われた。ペラミビルを含むノイラミニダーゼ阻害薬が神経筋接合部に影響したとする報告はない。しかし、ノイラミニダーゼ阻害薬は中枢神経系のNa⁺・Ca²⁺・K⁺チャネル、ドパミン放出などに影響を与えること、ラットは高容量オセルタミビルで呼吸中枢の抑制を来す報告があることより、ノイラミニダーゼ阻害薬により、クリーゼが誘発された可能性がある。インフルエンザ感染後にクリーゼとなる症例の一部には治療薬によるものが含まれる可能性がある。

大脳から脊髄にかけて広範な病巣を呈し、ステロイド治療開始後に長期昏睡状態が著明に回復したpossible neuro-Sweet病の一例

志鎌 拓¹⁾, 光澤 志緒¹⁾, 成川 孝一¹⁾, 突田 健一¹⁾, 久永 欣哉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⁾国立病院機構宮城病院神経内科

症例は特に既往歴のない生来健康な38歳男性。来院当日の朝から、意識が朦朧とし、発熱あり、当院に搬送となる。来院時JCS 3、体温 40.0℃、歩行不可、発語は認められず、不穏、せん妄状態、便失禁も認められた。神経学的には、項部硬直陰性、Kernig兆候陰性であった。深部腱反射の明らかな異常も認められなかった。頭部MRI拡散強調像で脳梁膨大部に卵円形の高信号域を認め、両側頭頂葉深部白質に軽度高信号域を認めた。造影T1強調像で後頭頭頂葉の脳溝内が一部造影効果を認めた。脳脊髄液検査を施行したところ、圧340 mmH₂O以上（測定不能）、色調は淡黄色で、細胞数241/ μ l、多核：単球31：69、蛋白110 mg/dl、糖 30 mg/dl、血糖 103 mg/dlであった。感染性の脳炎や髄膜炎を否定できずアシクロビル、アンピシリン、セフトリアキソン、バンコマイシンを開始。デキサメタゾン13.2 mgも併用した。第2病日にはJCS1に軽快したが、第4病日には意識レベルの低下（JCS 10）、著明な流涎、流涙、いびき様呼吸がみられ、髄液所見の悪化を認めた。第7病日呼吸状態が悪化し、JCS 20。気管挿管、人工呼吸器管理とした。第11病日 気管切開術を施行。第34病日HLA-CW1陽性の結果からneuro-Sweet病が疑われ、ステロイドパルス療法を3クール施行し、その後プレドニゾン60mg内服に変更。以後漸減した。ステロイドパルス療法を終了した頃には、意識障害はJCS 3に軽快、髄液細胞数も正常化し、頭部MRIでも病巣は縮小した。第67病日JCS 0となり経口摂取開始したが、意識障害の回復とともに、両下肢の脱力が顕在化した。脊髄MRIを施行したところ、C2-5の脊髄にT2強調像で高信号を呈する病変を認めた。また、Th9-10の脊髄にT2強調像で高信号域を認めた。第79病日気管カニューレを抜去。リハビリテーションを継続したところ、ADLは軽快し、第127病日にリハビリテーション目的に転院となった。【考察】本症例においてもこれまでの報告と同様にステロイドへの反応性は良好であった。急激な意識障害、呼吸状態の悪化といった劇的な臨床経過という点では典型的なneuro-Sweet病とは異なり、細菌性髄膜炎や辺縁系脳炎を当初は鑑別診断の筆頭に挙げるべき症例と考えた。またHisanagaらによるneuro-sweet病の全国調査によれば、neuro-sweet病の病変分布は中枢神経系のあらゆる部位に起こるとされているが、脳幹に病変を認めたものは44例中9例、脊髄に病変を認めたものはわずか1例のみであり、本例のように大脳から脊髄まで広範に病変が分布した症例は稀であり、ここに報告する。

一般演題

9月4日(木) C会場(第6・7会議室)

細菌感染

座長: 遠藤 実 (仙台厚生病院総合健診センター)

武藤 多津郎 (藤田保健衛生大学神経内科)

1C1 *Fusobacterium nucleatum*感染による多発脳膿瘍の1剖検例藤田 恭平¹⁾, 大久保 卓哉¹⁾, 石原 正一郎^{1,4)}, 今田 安津子²⁾, 水澤 英洋^{1,3)}, 江石 義信²⁾, 横田 隆徳¹⁾¹⁾東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科), ²⁾同病理部, ³⁾国立精神・神経医療研究センター病院,⁴⁾土浦協同病院神経内科

【はじめに】*Fusobacterium*属は無芽胞グラム陰性嫌気性桿菌の一種で口腔や上気道粘膜、消化管の常在菌である。*Fusobacterium nucleatum*による脳膿瘍は早期からの適切な治療で良好な予後を期待できるとされている。今回、我々は*Fusobacterium nucleatum*感染による多発脳膿瘍の治療中に多発脳梗塞を併発し、増悪の経過をたどった剖検例を経験したので報告する。【症例】患者は74歳男性。既往に心サルコイドーシス(心サ症)、慢性腎臓病、糖尿病、高血圧がある。心サ症に対してプレドニゾロン5mgを内服していた。心サ症に起因した房室ブロックにペースメーカー植え込み術を施行していたが感染を繰り返したために抜去し、心室頻拍に対してICDを植え込みしていた。また、右鎖骨下静脈閉塞による上大静脈症候群の既往があり、繰り返すペースメーカーリード感染とそれに対する手術操作が原因で器質化したと考えられていた。4週間の経過で意識障害が進行し、四肢脱力を来したため当院へ搬送された。来院時E4V3M6の意識障害を認める以外、髄膜刺激徴候を含めて特記すべき神経学的所見は認めなかった。血液検査で白血球12000/ μ l、CRP 16.2mg/dl、髄液は黄色混濁で、細胞数6419/ μ l(多核球:94.1%,単核球:5.9%)、蛋白737mg/dl、糖2mg/dl(血糖157mg/dl)であった。頭部造影CTで右頭頂葉、右側頭葉、右後頭葉にリング状造影効果を伴う多発腫瘍性病変認め、多発脳膿瘍と診断した。入院後、セフトリアキソン4g、バンコマイシン1g、アンピシリン12g、メトロニダゾール2g内服、デキサメタゾン26.4mgで治療を開始したが、バンコマイシンは薬剤性腎障害を認めたことから中止した。Empiricに治療を開始し、CRP 0.37mg/dl、髄液細胞数106/ μ l、髄液蛋白294mg/dlまで改善した。来院時の髄液培養から*Fusobacterium nucleatum*が増菌培養で検出されて起病菌と同等したが、髄液以外の培養検査からは検出されなかった。脳膿瘍の感染源を探索したがエコー上で心内疣贅は無く、中耳炎や副鼻腔炎の所見、齦菌や歯肉炎も認めず、侵入門戸は不明だった。第12病日の頭部CTで右小脳半球と左橋底部に新規の低吸収域が出現し、新規膿瘍病変もしくは塞栓と考えられた。その後も全身状態は徐々に悪化し、第31病日に永眠された。病理解剖の結果、右大脳半球の多発脳膿瘍及び側脳室内の膿瘍を認めたが、感染の侵入門戸となり得る所見は認めず、脳膿瘍部位の培養は陰性だった。また、第12病日に施行した頭部CTの低吸収域に一致する両側橋底部、右小脳半球に脳梗塞を認めた他、左側頭葉から後頭葉にかけて新規脳梗塞を認め、複数の血管支配に及ぶ多発脳梗塞を認めた。上大静脈症候群の既往に合致する右鎖骨下静脈の血栓性閉塞も認めた。【考察】本症例では多発脳膿瘍に対して抗菌薬を使用することで一定の効果が認められたにも関わらず全身状態が徐々に悪化し、感染の侵入門戸は病理解剖でも同定が困難だった。経過良好であることが多い*Fusobacterium nucleatum*による脳膿瘍の予後が不良になった要因として、糖尿病があり、また心サ症に対して低用量プレドニゾロン内服中で不顕性感染を生じ、治療開始が遅れたことが考えられた。

1C2 頭部MRIで特徴的な液面形成(fluid-fluid level)を認めた化膿性脳室炎の2例

畠山 公大¹⁾, 金澤 雅人¹⁾, 北原 真紀子¹⁾, 久津間 貴和子¹⁾, 石原 彩子¹⁾, 田邊 嘉也²⁾, 下畑 享良¹⁾, 西澤 正豊¹⁾¹⁾新潟大学 脳研究所 神経内科, ²⁾新潟大学医歯学総合病院 感染管理部

【はじめに】化膿性脳室炎は、比較的に稀な中枢神経系感染症であり、その予後は不良である。早期診断と治療介入が予後改善に重要であるが、その臨床症状は非特異的であり、早期診断が困難な場合がある。今回、我々は頭部MRIで側脳室に液面形成を伴う特徴的な画像所見を認め、早期に発見、治療介入し得た化膿性脳室炎の2例を経験したので報告する。【症例呈示】1例目は77歳女性。74歳頃から細菌性中耳炎を繰り返し、2ヶ月前から左中耳炎が増悪した。近医で鼓膜切開術を実施されたが、その当日に意識障害と発熱を来し、当院へ救急搬送された。受診時、体温40.2℃で、意識障害(JCS I-3)と項部硬直を認めた。脳脊髄液検査で、細胞数増多(444/ μ l;多核球90%)と糖低下(57 mg/dl;血糖145 mg/dl)を認めた。頭部MRIでは、両側側脳室後角の髄腔内に拡散強調画像、T₂強調画像で液面形成を認め、加えて左鼓室・乳突蜂巣炎の所見を認めた。左中耳炎とそれに伴う化膿性脳室炎と診断し、デキサメタゾン8 mg静注後、メロベネム6 g/日で治療を開始した。意識障害、発熱、髄膜刺激徴候は速やかに改善し、MRIでの異常所見も消失した。2例目は63歳男性。7年前に多発性骨髄腫を発症し、化学療法を実施されていた。突然、左上下肢の麻痺を自覚し、翌日当院救急外来を受診した。受診時、体温40.2℃で、髄膜刺激徴候、左側の不全片麻痺と感覚障害を認めた。頭部MRIで右側側脳室後角の髄腔内に、拡散強調画像、T₂強調画像で液面形成を認めた。また、両側大脳半球、両側小脳半球に多発性のリング状Gd増強病変を認めた。片麻痺の原因として、橋右側に新規梗塞所見を認め、MRAで梗塞部より中枢側に脳底動脈解離を認めた。胸部CTで、左肺下葉の浸潤影を認めた。肺炎と、それに伴う多発脳膿瘍、脳室炎、血管炎による動脈解離と橋梗塞を疑い、メロベネム6 g/日、ST合剤4錠/日で治療を開始した。発熱、髄膜刺激徴候は速やかに改善した。第6病日に脳脊髄液検査を実施し、細胞数増多(147/ μ l;多核球54%)、蛋白上昇(169 mg/dl)、糖低下(34 mg/dl;血糖132 mg/dl)を認めた。治療を継続し、頭部MRIでの異常所見は消失した。【考察】化膿性脳室炎の頭部画像所見では、脳室内のdebrisによる液面形成が最も頻繁に認められる所見である。脳室内のdebrisの検出には、拡散強調画像が最も有用であり、FLAIR画像、T₂強調画像がそれに次ぐ。今回、我々が経験した2例では、いずれも拡散強調画像で側脳室に液面形成を認め、化膿性脳室炎を早期から診断し得た。また、化膿性脳室炎の起病菌はグラム陰性菌の比率が高く、化膿性脳室炎の高死亡率の一因と考えられる。化膿性脳室炎を疑った際には、グラム陰性菌を含む広域スペクトラムの抗菌薬による治療を行う必要がある。今回の2例ともに、発症初期から高用量カルバペネム系抗菌薬で治療を開始したことが奏効したと考えた。【結論】液面形成を伴う側脳室の拡散強調画像高信号所見は、化膿性脳室炎の早期診断に有用な所見と考えた。化膿性脳室炎の予後の改善のために、本画像所見を認識し、早期から適切な広域スペクトラムの抗菌薬を高用量選択することが重要である。

1C3 LZDの膿瘍内濃度を計測することが可能であった脳膿瘍の1例

中山 晴雄^{1,2)}, 横佐古 卓^{1,3)}, 林 盛人¹⁾, 岩間 淳哉¹⁾, 佐藤 健一郎¹⁾, 木村 仁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 院内感染対策室,

³⁾東京女子医科大学 東医療センター 脳神経外科

症例は83歳、男性。心不全に対して近医に入院中であつたが、意識障害、左上下肢の脱力が出現し、頭部MRIを施行した結果、右大脳半球に約6cm大の占拠性病変を認め、発熱および炎症反応の上昇も認めたことから脳膿瘍の診断となり精査、加療目的に当院転院となった。転院初日に施行した膿瘍穿刺排膿液の培養結果から、*Bacillus cereus*が同定され、既往症の慢性腎不全や、透析管理中などの患者背景なども加味し、LZD (600mg×2/日) による抗菌化学療法を開始した。その後、脳膿瘍に対する開頭膿瘍摘出術を施行し、抗菌化学療法を継続した。その後、徐々に炎症反応は陰転化し、脳膿瘍も縮小後再増大は認められなかった。なお、胸部CTや心エコーでは明らかな肺内シャントやPFOは認めず明らかな侵入門戸については不明であつた。脳膿瘍の縮小後、神経症状も改善し、前医へ転院となった。本症例における、LZDの血清中濃度は、12.94 $\mu\text{g/mL}$ であり開頭手術の際に摘出された膿瘍内のLZD濃度は、17.61 $\mu\text{g/mL}$ であつた。本症例の測定結果では、血漿中濃度を上回るか、ほぼ同等の結果であつた。これまで、抗菌薬の髄液移行に関する報告は認められるものの、脳膿瘍内にどれ程抗菌薬が移行するかの報告はあまりなく、特にLZDについては皆無である。今回、治療経過中にLZDを使用し、膿瘍内濃度を計測することが可能であつた、稀な1例を経験したので若干の文献的検討を加え報告する。

1C4 髄液アデノシンデアミナーゼ(ADA)高値を呈したリステリア髄膜炎の1例

森 めぐみ¹⁾, 梶本 賀義^{1,2)}, 村田 顕也¹⁾, 伊東 秀文¹⁾

¹⁾和歌山県立医科大学 神経内科, ²⁾和歌山ろうさい病院 神経内科

【はじめに】リステリア髄膜炎は健常成人に発症することは稀で、特異な症状に乏しく診断に苦慮することが多い。近年、髄液ADA値の上昇を伴うリステリア髄膜炎の症例が報告されている。今回、経過中に髄液ADA高値を呈したリステリア髄膜炎の1例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。【症例】症例はC型肝炎の既往のある60歳男性。X年8月に自宅で倒れているところを発見され近医へ救急搬送された。意識障害が遷延し髄膜刺激徴候がみられたため、翌日当院へ転院した。髄液検査は蛋白 502 mg/dL, 細胞数 147 / μL (多形核球 8 / μL , 単核球 139 / μL), 糖 13 (血糖 139) mg/dLであり蛋白上昇, 単核球優位の細胞数増多と糖低下が認められた。細菌性およびウイルス性髄膜炎の可能性を疑い、経験的治療としてメロペネム (6 g/日), バンコマイシン (2 g/日), アシクロビル (1500 mg/日), デキサメタゾン (0.15 mg/kg) の投与を開始した。経過中に髄液ADAが30.3 IU/Lと高値を示したため結核性髄膜炎の可能性も考慮し抗結核薬 (イソニアジド, リファンピシン) の投与を併用した。その後、髄液培養より *Listeria monocytogenes* が同定されたため、リステリア髄膜炎と診断し、抗生剤をアンピシリン (12 g/日) に変更したところ臨床症状、髄液所見は著明に改善した。第25病日目にアンピシリン投与は終了し、後遺症を残すことなく同日退院となった。【考察】髄液ADA値の上昇は結核性髄膜炎の診断に有用とされるが、悪性リンパ腫など他疾患でも高値となることがあり、注意が必要である。リステリアは細胞内寄生菌であり、感染によりTリンパ球が活性化され髄液ADAが高値を示すと推測される。髄液検査にて単核球優位の細胞数増多と糖低下、ADA高値がみられた場合、結核性髄膜炎の他にリステリア髄膜炎も念頭に置き鑑別する必要があると考えられた。

1C5 当施設での成人の細菌性髄膜炎における予後不良例の検討

山田 丈弘, 今井 啓輔, 濱中 正嗣, 山崎 英一, 傳 和眞, 山本 敦史

京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科

【はじめに】細菌性髄膜炎の診断と治療はガイドラインによる標準化がなされてきた。しかし適切な治療を行っても未だに死亡例や予後不良例が多くみられる。当施設での成人の細菌性髄膜炎における予後不良に関連する因子を明らかにする。【対象と方法】2011年4月から2013年12月に当科で入院治療した成人の細菌性髄膜炎連続例を対象とした。退院時の重症度をGlasgow outcome scale (GOS) にて評価し、予後不良群 (P群; GOS=1~4) と予後良好群 (G群; GOS=5) に分類した。両群で患者背景、臨床像、髄液所見、起炎菌、治療法、合併症を後方視的に比較した。【結果】対象は17例であり、P群8例 (死亡3例)、G群9例であった。P/G群で年齢中央値は64歳 (52-84) /66歳 (25-95)、男性は5/4例であった。他院からの紹介例は3/3例であり、基礎疾患がない例は1/2例であった。入院時の意識障害 (GCS 中央値) は10.5/13であり、局所神経症状は2/1例にみられた。初回の髄液検査に関しては初圧200/210 (mmH₂O)、細胞数898/1446 (個/mm³)、タンパク633/334 (mg/dl)、糖10/26 (mg/dl) であり、グラム染色で菌体を確認できたのは4/2例、培養で菌を検出したのは5/5例であった。起炎菌が同定されたのは7/6例、そのうち肺炎球菌は3/2例であった。ガイドラインに準拠した抗菌薬使用は全例であり、抗菌薬以外の抗微生物薬 (抗ウイルス薬、抗真菌薬、抗結核薬) を併用されたのが3/1例、副腎皮質ステロイド薬を併用されたのは3/7例であった。併存症として、P群に硬膜下膿瘍、心内膜炎、眼内炎を、G群に脳膿瘍、肺炎を各1例ずつみとめた。合併症はP/G群において、痙攣2/3例、敗血症性ショック4/0例、DIC 5/1例であった。【考察】ガイドラインに沿った治療を行っていたが、16.7%が死亡、29.4%が予後不良であった。過去の報告と同様に入院時の意識障害、髄液タンパク上昇、髄液糖低下、全身合併症 (特に敗血症性ショックと播種性血管内凝固DIC) は予後不良に関連する因子であった。これら予後不良例の転帰改善には、合併症を予防するための早期の抗菌薬開始と、ショックやDICに対する集学的治療が必要と考えられる。【結論】細菌性髄膜炎の予後不良因子には入院時の意識障害や全身合併症があり、転帰改善には早期診断とガイドラインに沿った適正な抗菌薬使用に加え、集学的治療も重要である。

一般演題

9月4日(木) C会場(第6・7会議室)

小児脳炎脳症

座長: 細矢 光亮 (福島県立医科大学小児科)

塩見 正司 (愛染橋病院小児科)

1C6 亜急性硬化性全脳炎患者に対するリバビリン脳室内持続輸注療法時のリバビリン投与量と髄液中リバビリン濃度の検討

菅野 修人, 宮崎 恭平, 佐藤 晶論, 橋本 浩一, 細矢 光亮

福島県立医科大学 医学部 小児科学講座

【はじめに】亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) は麻疹ウイルス変異株の持続感染による遅発性ウイルス感染症である。国内外ともに有効な治療法はなく治療法の確立が切望されている。抗ウイルス効果のあるリバビリン (Rib) による治療が試みられているが、安全かつ効果的に実施するため投与方法の標準化が必要である。以前報告したオンマヤリザーバーを用いたリバビリン脳室内単回投与方法では、有効濃度の維持が困難であり、細菌性髄膜炎を合併する例もみられた。今回、皮下埋込み型持続輸注ポンプを用いたRib脳室内持続輸注療法を試み、髄液中Rib濃度を検討した。【対象と方法】同意が得られたSSPE患者3例を対象とした。皮下埋込み型持続輸注ポンプ (archimedes, codman社) 埋込み術を施行し、Rib + IFN α の持続輸注療法を開始した。投与サイクルは10日間薬剤投与+10~18日間休薬を1サイクルとして、髄液中Rib目標濃度を50~200 $\mu\text{g/mL}$ に設定し治療した。Rib投与中の髄液中濃度を高速液体クロマトグラフィー (ELITE LaChrom, HITACHI社) を用いて測定した。【結果】症例1 (19歳男性) では始めRib投与量1.5mg/kg/dayで治療開始し、髄液中Rib濃度は30 $\mu\text{g/mL}$ 前後であった。そのため、3mg/kg/dayに増量したところ、50 $\mu\text{g/mL}$ 前後に維持することができた。症例2 (13歳女性) では2mg/kg/dayで治療を開始し、60 $\mu\text{g/mL}$ の髄液中濃度が得られた。目標髄液中濃度を100 $\mu\text{g/mL}$ に設定し、投与量を4mg/kg/dayに増量し、目標濃度まで上昇させることができた。症例3 (14歳男性) は1mg/kg/dayでは50 $\mu\text{g/mL}$ 前後であったため、2mg/kg/dayに増量したところ、倍の100 $\mu\text{g/mL}$ で維持することができた。3症例とも、髄液中Rib濃度は投与量に応じて高まり、概ね治療域濃度で維持することができた。【考察】これまでのオンマヤリザーバーを用いたRib単回投与方法ではRib投与の度に1日2回の穿刺が必要であったが、今回の持続輸注ポンプを用いた治療では、1クールに2回の穿刺で治療が可能だった。治療中、重篤な副反応は認められず、薬剤濃度を調節することにより、髄液中Rib有効濃度の維持が可能であった。臨床的には、実施症例において病状進行の停止、および改善には至らなかったが、髄液中麻疹抗体価が減少し、病状の進行は緩徐となった。投与量と髄液中濃度が安定化するまでは入院での治療となるが、安定化後はRib治療中であっても自宅で過ごすことが可能で、患者・家族のQOLの改善につながった。症例ごとにRib投与量と濃度に違いがみられたが、それは個々の髄腔内体積や脳脊髄液の代謝の違いなどが関係していると推察された。また、Rib濃度の安定化後も体重変化などによると思われるリバビリン濃度の変動がみられ、投与量の微調整が必要であった。よって、安定して外来管理下であっても、継続的にRib髄液中濃度の測定が必要である。【結論】皮下埋込み型持続輸注ポンプを用いたRib脳室内持続輸注療法により、髄液中Rib目標濃度を持続的に維持することができた。これを安全かつ効果的に実施するため、さらなる症例の集積および検討が必要である。

1C7 HHV-6によるけいれん重積型急性脳症後の難治性てんかんに対してケトン食療法が有効であった1例

千手 絢子¹⁾, 下野 昌幸¹⁾, 松田 夢子¹⁾, 石井 雅宏¹⁾, 小川 将人²⁾, 福田 智文³⁾, 佐藤 薫⁴⁾, 保科 隆之¹⁾, 楠原 浩一¹⁾¹⁾産業医科大学 小児科, ²⁾九州労災病院 小児科, ³⁾西日本産業衛生会, ⁴⁾北九州総合病院 小児科

【はじめに】ケトン食療法は様々なてんかん症候群において有効性が示されている。しかし脳炎・脳症後てんかんに対するケトン食療法の報告は過去にほとんどない。今回我々は、HHV-6によるけいれん重積型急性脳症後の難治性てんかんに対して、ケトン食療法が有効であった症例を経験したので報告する。【症例】生来健康な1歳6か月の男児。発熱から5時間後に全身強直間代性けいれんを認め、救急搬送された。ジアゼパム、ミダゾラム、ホスフェニトインを投与したが、全身強直間代性けいれんが群発したため、人工呼吸器管理とし、チアミラルの持続投与を行った。2病日の脳波で全般性高振幅徐波を認めたため、急性脳症と診断し、ステロイドパルス療法、エタラボン、マンニトールの投与を行った。状態が安定したため、6病日にチアミラルを漸減中止し、人工呼吸管理を中止したが、7病日に全身強直間代性けいれんが群発し、再度人工呼吸器管理と、チアミラルの持続投与を行った。1病日と7病日の2相性にけいれん重積を認めており、けいれん重積型急性脳症を示唆する経過であった。また、2病日の頭部MRIでは明らかな異常所見は認めなかったが、9病日の頭部MRI拡散強調画像で両側前頭葉や両側頭頂葉、左側優位の両側後頭葉、左側頭葉に異常信号域が出現したことから、けいれん重積型急性脳症と診断した。解熱後の10病日に典型的な発疹が出現し、血清HHV-6 IgMの陽転化、および血清HHV-6 IgGの上昇 (陰性→1280倍) を認め、原因ウイルスはHHV-6と確定した。脳波では多焦点性の棘波を認め、トピラマートの内服を開始した。けいれん発作は認めず、チアミラルの投与を漸減中止し、24病日に人工呼吸管理を終了した。38病日の頭部MRIでは大脳は広汎に萎縮しており、定額や追視を認めず、重度の後遺症を残した。41病日、脳波所見の悪化を認めたため、レベチラセタムの内服を開始したが効果が乏しく、83病日より全身強直性けいれんが群発し始めた。脳波上、二次性全般化の所見を認め、抗てんかん薬の整理を行うため、静注抗てんかん薬 (ミダゾラム、フォスフェニトイン) を使用したが、てんかん棘波の抑制が困難であった。脳波はヒプスアリスミア様になり、90病日よりケトン食療法とバルプロ酸の内服を併用した。ケトン食療法開始後、けいれん発作は認めなくなり、100病日に施行した脳波は著明に改善していた。家族へケトン食の指導を行い125病日にリハビリ施設に転院した。【考察】ケトン食療法は難治性てんかん症候群の50%に有用と報告され、近年その有用性が再認識されている。その機序は明らかではないが、興奮性物質の中枢での発現を抑えているのではないかと推察されている。今回の症例から、脳炎・脳症後の回復期には神経の再活性化から興奮性物質が制御なく放出されるのではないかと予測され、脳炎・脳症後の難治性てんかんに対してケトン食療法は十分有効であると推察された。今後同様な症例にも試みるべき治療法であると考えられる。

1C8 先天性サイトメガロウイルス感染症における発達特性の検討

稲葉 雄二¹⁾, 本林 光雄¹⁾, 新美 妙美¹⁾, 柴 直子¹⁾, 西村 貴文¹⁾, 西尾 信哉²⁾, 工 穰²⁾, 岩崎 聡³⁾, 宇佐美 真一²⁾, 小池 健一¹⁾

¹⁾信州大学 医学部 小児医学講座, ²⁾信州大学 医学部 耳鼻咽喉科学講座, ³⁾国際医療福祉大学 三田病院

【はじめに】先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症は脳形成異常、脳内石灰化、難聴、ぶどう膜炎、子宮内発育遅延などを来す疾患である。全出生の0.5%で感染を認めるものの症候性感染症はその10%程度で、多くは無症候性感染であるとされてきた。近年、新生児期に異常がなくても微細な神経学的異常や発達障害を来したという報告が散見されるが、まとまった研究はない。本研究では、先天性CMV感染症（以下、本症）と診断された小児の発達特性について検討した。【対象と方法】対象は、当科を受診し本症と診断された小児14名（男5、女9名、平均4.8歳）。乾燥臍帯のCMV-PCR陽性例を本症と診断とし、臨床症状、臨床検査所見、頭部MRI所見、発達特性について検討した。【結果】14名中、皮質形成異常を呈して新生児期に診断されたのは1名で、他は乳児期以降（平均3.0歳時）に難聴や発達遅滞の精査のため受診した。血液CMV-PCRでは6名中3名が陽性、髄液では皮質形成異常症例以外は陰性、免疫学的検査は全例正常であった。難聴は14例全てに認め、4名が両側性、5名で進行を認めた。頭部MRIを施行した12名中、皮質形成異常の1名を含む10例で大脳白質病変を後頭部に認め、内7名では他の部位にも病変を認めた。発達については、正常3名（21%）、運動発達遅滞2名（14%）、言語発達遅滞を含む知的障害6名（43%）、自閉症スペクトラム障害5名（36%）（重複あり）であった。乳児期は運動発達が、幼児期は言語発達の遅れが、学童期は自閉症スペクトラム障害を呈する傾向が示された。発達・知能指数は平均81であった。白質病変の範囲と発達・知能指数が負の相関を呈した。抗ウイルス薬による治療を受けたのはガンシクロビル1名、バルガンシクロビル2名であった。【考察】約9割が無症候性感染症であるとされてきた本症において、微細な神経学的異常や発達障害を来すものは少なくないと考えられた。乳児期から学童期にかけての発達に関しては、初めは運動発達の問題が主体であったものが徐々に言語発達を主体とする知的発達、そして社会性や高次機能の発達が関与する自閉症スペクトラム障害や学習障害がより前面に出る傾向を認めた。発達過程において障害として認知されやすい特性が異なるためと考えられ、発達の段階に応じた縦断的な評価と適切な介入が必要である。画像上は大脳白質病変が参考になり、病変の広がりや知的予後の相関が示されたが、その病態の解析と適切なバイオマーカーの検討が必要である。現在、抗ウイルス薬は本症に対する適応はなく、大多数を占める軽微な神経学的異常を来す患児における有効性に関する確証もない。しかし、乳児期は血中にもウイルスが存在することが複数例で示され、早期の治療的介入とワクチンなどによる母体の免疫獲得を検討することが、今後の重要な課題である。【結論】本症における発達特性について臨床所見とともに検討した。今後、前方視的研究による発症頻度の解析、より早期の診断、詳細な神経学的評価とバイオマーカーの開発、介入による予後改善への効果の検討が必要であると考え、さらなる検討を進めている。

1C9 福島県過去26年間における小児期発症急性脳炎・脳症260例の疫学的臨床的検討-最近の発症動向と予後関連因子-

川崎 幸彦, 陶山 和秀, 鈴木 雄一, 加藤 朝子, 細矢 光亮

公立大学法人福島県立医科大学医学部小児科

【目的】小児期急性脳炎、脳症（本症）の最近の発症動向と予後関連因子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】福島県内で小児の入院が可能な25施設を対象として、アンケート調査を行い、1986年から2012年までの26年間に急性脳炎、脳症で入院加療された260症例を対象とした。本症の診断基準は、急激な経過をとって出現する脳機能の全般的低下と遷延する意識障害を有するものとした。これら患児を、予後の点から神経学的後遺症のなかった1群（n=133）、軽度から重度の後遺症を残した2群（n=86）、死亡の転機をとった3群（n=41）に、観察期間から1986年から1996年発症のA群と1997年から2007年発症のB群、2008年から2012年発症のC群にそれぞれ分類し、疫学、病原、臨床症状、検査成績、治療と予後との関連性を比較検討した。【結果】1) 罹患年齢は患児全体で平均4.1±3.6歳、3歳未満が54.2%を占めていた。2) 病原が判明した症例は108例（41.5%）と低率であった。内訳としては、インフルエンザウイルスA42例、B5例、HHV-6 12例、水痘 8 例、RSV5例、風疹 5 例、百日咳菌 4 例、麻疹 4 例、HSV-1型 4 例、エンテロウイルス 4 例であった。A群では、風疹、麻疹、百日咳菌やマイコプラズマに起因した本症が多くみられたが、BやC群ではインフルエンザ、HHV-6、エンテロウイルスによる本症の増加が認められた。また、A群3群患児は16例（21.6%）、B3群患児は20例（15.6%）、C群3群患児は5例（9.3%）であり、観察期間の推移において死亡率の低下傾向がみられた。3) 初発症状は各群とも発熱が一番多く、以下、痙攣、意識障害、嘔吐の順であった。予後不良群において、意識障害が遷延する症例、呼吸抑制を伴う症例が多くみられた。4) DICを合併する症例、脳浮腫以外の頭部画像上異常所見を有した症例には予後不良群が多く含まれていた。5) 2,3群の予後不良患者はインフルエンザウイルスに起因する本症で43%、HHV-6で50%、HSVで50%に認められた。主な後遺症は、麻痺、てんかん、精神発達遅延の順であった。【結語】観察期間の推移において本症の起因病原因子に変化は認められた。死亡率は近年やや低下傾向にあり、予後不良因子としては、遷延する意識障害、肝腎機能障害やDICなどの多臓器障害を有すること、病初期から頭部画像上異常所見を有することなどが挙げられた。

一般演題

9月4日(木) D会場(大練習室)

学会賞候補演題 基礎・臨床研究部門

座長：辻 省次 (東京大学神経内科)

池田 修一 (信州大学第三内科)

1D1 HAMにおける抗CCR4抗体療法の有用性およびCCR4+CD8+T細胞の異常に関する検討

山内 淳司¹⁾, 新谷 奈津美¹⁾, 安藤 仁¹⁾, アリエラ コラーライリー¹⁾, 國友 康夫¹⁾, 高橋 克典¹⁾, 八木下 尚子¹⁾, 佐藤 知雄¹⁾, 宇都宮 與²⁾, 山野 嘉久¹⁾¹⁾聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病因病態解析部門, ²⁾今村病院分院 血液内科

【はじめに】HAM患者において、HTLV-1感染細胞の量は長期予後と相関するため、感染細胞を標的とした薬剤は有効な治療薬となることが期待されてきたが、これまで実現されなかった。我々は、HAM患者においてHTLV-1は主にCCR4+CD4+T細胞に感染し、その細胞機能は炎症促進的に変化していることを報告してきた。そこで本研究では、ATLの治療薬として既承認である抗CCR4抗体製剤のHAMにおける有用性について検討した。更に、抗CCR4抗体の標的となり得るCCR4+CD8+T細胞のHAM患者における特徴を解析した。【対象と方法】対象はHAM患者11人。患者由来末梢血単核球細胞を、ADCC活性を有する抗CCR4抗体 (KW-0761 or KM-2760 : 10.0 μ g/mLからの10倍段階希釈) あるいはブレドニゾロン1.0 μ g/mLの存在下で、抗原刺激なしで7日間培養し、細胞のプロウイルス量定量をreal-time PCR法、増殖応答を3H-thymidine uptake、上清中の各種サイトカイン (IFN- γ 、IL-2、IL-6、TNF- α) 濃度をcytometric beads array法で測定した。CD8+CCR4+/-T細胞のPMA/イオノマイシン刺激によるIFN- γ ・IL-4の発現率およびHTLV-1Tax特異的細胞傷害性T細胞 (HLA-A*2402/Tax301-309) のCCR4陽性率をフローサイトメトリーで測定した。またCD8+CCR4+/-T細胞をフローサイトメトリーで分離し、プロウイルス量および無刺激培養3日後の上清中IFN- γ 濃度を測定した。【結果】抗CCR4抗体は、プロウイルス量、自発的細胞増殖応答および各種サイトカイン産生を濃度依存的に抑制した。プロウイルス量と自発的細胞増殖応答は、ATL患者への投与量における血中濃度の1/1000の濃度以上で有意に抑制され ($P < 0.01 \sim 0.001$)、サイトカイン産生は1/100の濃度以上で有意に抑制された ($P < 0.05 \sim 0.001$)。CCR4+CD8+T細胞はCCR4-CD8+T細胞と比較して有意にプロウイルス量が高かった。またHAM患者由来のCCR4+CD8+T細胞では、健常者と比較してIFN- γ 陽性細胞が有意に増加しIL-4陽性細胞は有意に減少しており、無刺激で培養すると著明なIFN- γ の産生を認めた。一方、CCR4-CD8+T細胞にはそのような変化は認めなかった。HTLV-1Tax特異的細胞傷害性CD8+T細胞の90%以上はCCR4陰性であった。【考察】HAM患者検体において抗CCR4抗体の抗感染細胞活性、抗炎症活性が認められた。更に、CCR4+CD8+T細胞はHTLV-1感染率が高く機能的にも炎症促進的に変化し、Tax特異的細胞傷害性T細胞をほとんど含まなかった。【結論】CCR4+CD4+T細胞のみならずCCR4+CD8+T細胞もHTLV-1感染率が高く、HAMにおける治療標的である。抗CCR4抗体療法は、HAMの感染細胞を標的とした新規の分子標的治療薬として有望である。

1D2 急性脳症を含む中枢神経感染症の髄液サイトカインプロファイリングの検討—Th17系サイトカインとケモカインの変動を中心に—

森地 振一郎, 森下 那月美, 竹下 美佳, 石田 悠, 小穴 信吾, 山中 岳, 柏木 保代, 河島 尚志

東京医科大学 医学部 小児科学講座

【はじめに】小児領域において、呼吸器・腸管感染に起因する細菌・ウイルスによる中枢神経感染症は集中治療の必要な緊急疾患である。細菌性髄膜炎はインフルエンザ桿菌・肺炎球菌ワクチンの定期接種導入により罹患患者数は減少したが、発症した場合は依然後遺症を残す重篤な疾患群である。またウイルス感染に合併する急性脳症 (に含まれる多くの症候群) は様々な臨床症状を随伴し、病態も混在している。水口らによると主に代謝異常・サイトカインストーム・興奮毒性に分類され、その病態毎の治療が検討されている。今回、急性髄膜炎 (細菌性、ウイルス性) 及びウイルス感染に伴う急性脳症の治療戦略及び予後指標となるバイオマーカーを検索する目的で罹患児の髄液サイトカインプロファイリングを行い、特にTh17系サイトカイン (IL-17)・ケモカイン (IL-8、CCL2、CCL4) に注目して検討した。【対象と方法】対象は髄膜炎群 : 31例 (男児15例、女児16例。細菌性 : 4例、ウイルス性 : 27例)、急性脳症群 : 30例 (男児19例、女児11例) である。急性脳症群の起因ウイルスはインフルエンザウイルス : 9例、RSウイルス : 10例、ロタウイルス : 8例、HHV-6 : 3例である。コントロール群は非中枢神経感染症罹患児 : 27例 (男児12例、女児15例) である。またロタウイルス脳症群とのサイトカイン変動を比較する目的で、軽症胃腸炎関連けいれん群 : 12例 (男児5例、女児7例) も測定対象とした。髄膜炎群では、細菌性群の起因菌はインフルエンザ桿菌・肺炎球菌・緑膿菌で、ウイルス性群で同定された起因ウイルスは、エンテロウイルス・ムンプスウイルスである。Bio-Plex ヒトサイトカインアッセイ (BIO-RAD社) を用いて17種類のサイトカイン (IL-1 β 、-2、-4、-5、-6、-7、-8、-10、-12、-13、-17、G-CSF、GM-CSF、IFN- γ 、CCL2、CCL4、TNF- α) を測定した。【結果】細菌性髄膜炎群は、ウイルス性髄膜炎群・急性脳症群と比較してIL-17・ケモカインが有意に上昇していた。ウイルス性髄膜炎群はIL-8のみ上昇していた。コントロール群と比較して、急性脳症群は全起因ウイルスでIL-8が有意に上昇していた。急性脳症群のうちインフルエンザ脳症群・HHV-6脳症群でCCL2が上昇し、ロタ脳症群でCCL4が有意に上昇していた。またロタ脳症群では軽症胃腸炎関連けいれん群と比較し、IL-17が有意に低かった。【考察】細菌性髄膜炎群におけるIL-8及びIL-17の上昇は、好中球活性と組織浸潤促進による炎症性サイトカインの誘導を示唆している。またCCL2の上昇は血管内皮障害を、CCL4の上昇はマクロファージ活性を示しており、急性脳症の発症機序に関与していると考えられる。サイトカインプロファイリングが中枢神経疾患の鑑別診断及び治療戦略の一助となる可能性がある。

1D3 内側側頭葉硬化症発症におけるヒトヘルペスウイルス6Bの役割

河村 吉紀¹⁾, 三浦 浩樹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】ヒトヘルペスウイルス6B (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、脳炎脳症だけでなく、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MTS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75名 (男32例、女43例、年齢4-61歳) から手術により摘出された患者脳検体 (海馬66検体、扁桃体36検体、扁桃体と鉤の混合検体27検体) で、病理診断によりMTS群52例及び非MTS群23例に分類した。患者脳組織での8つのヒトヘルペスウイルスDNA (単純ヘルペスウイルス1型、2型、水痘帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、EBウイルス、HHV-6、HHV-7、HHV-8) をreal-time PCR法で定量した。HHV-6 DNA陽性例については、PCR産物のrestriction fragment length polymorphism (RFLP) 解析を行いHHV-6AとHHV-6Bの鑑別を行うとともに、ウイルスのU90遺伝子mRNA発現をreal-time RT-PCR法で解析した。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)、神経系マーカー (NF-L、S100B、GFAP、Iba1、PLP1、MBP、NGF、BDNF、c-fos、Fyn、GRIN1、GLUT1) の遺伝子発現をTaq-Man Gene Expression Assay Kitを用いて定量した。【結果】HHV-6 DNAは全129検体中32検体で陽性であり、他のヘルペスウイルスはほとんど検出されなかった。HHV-6 DNAが検出された32検体のうち17検体はRFLP分析にてHHV-6Bと同定できたが残りの15検体は同定できなかった。MTS群は非MTS群に比しHHV-6 DNA量が有意に高値であった (中央値/interquartile range (IQR) : 19.1/0.0-89.2 vs 0.0/0.0-0.0 /106copies 18SrRNA ; P=0.004)。HHV-6B mRNAは全検体で検出感度以下であった。またMTS群の海馬、扁桃体においてHHV-6 DNA検出群と非検出群のサイトカイン、ケモカイン、神経系マーカーの遺伝子発現を比較したところ、扁桃体においてHHV-6検出群でMCP-1 (P=0.029)、GFAP (P=0.043) の発現が有意に高かった。【考察】HHV-6 DNA量はMTS患者において非MTS患者に比し海馬、扁桃体、鉤で有意に高値であったが、再活性化は認められなかった。また、MTS患者のHHV-6 DNA検出群においてMCP-1、GFAPの遺伝子発現の上昇が認められたことから、潜伏感染ウイルスがこれらの遺伝子発現亢進を介してMTSの発症機構に関与している可能性が示唆された。今後突発性発疹に関連した熱性けいれんや脳症などの既往を含めた臨床情報を収集しさらに解析を進める予定である。【結論】HHV-6の MTS発症への関与の可能性が示唆された。

1D4 プリオン蛋白遺伝子コドン105変異(P105L)によるGerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群の臨床像-GSS(P102L)との比較解析-

古川 迪子¹⁾, 三條 伸夫¹⁾, 日熊 麻耶¹⁾, 小林 篤史³⁾, 北本 哲之³⁾, 中村 好一⁴⁾, 村山 繁雄⁵⁾, 辻 省次⁶⁾, 山田 正仁²⁾, 水澤 英洋^{1,7)}

¹⁾東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野, ²⁾金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科),

³⁾東北大学大学院医学系研究科病態脳神経学分野, ⁴⁾自治医科大学公衆衛生,

⁵⁾東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム・神経病理学, ⁶⁾東京大学医学部神経内科,

⁷⁾国立精神神経医療研究センター

【はじめに】Gerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群 (GSS) の中でプリオン蛋白遺伝子のP105L変異は本邦でのみ報告されている変異であり、全例でプリオン蛋白遺伝子 (PRNP) コドン129のバリン側アレルに変異を認める。症例数が少なく、臨床的、病理学的特徴が未だに明らかにされていない。これまでに我が国のサーベイランスで確認された症例の臨床的特徴をまとめ、GSSの代表的疾患であるP102L変異症例と比較検討した。【対象と方法】1999年から開始されたサーベイランス調査で2013年10月までに収集した症例のうちP105L変異を認めたGSSの14例 (男性8例、女性6例) をP105L群とし、各症例のサーベイランス調査票を基に臨床症状・臨床経過・検査所見の特徴をまとめ、P102L変異症例群と統計学的に比較解析を行った。【結果】P105L群では殆どの例で類症の家族歴を認めた。発症年齢は31-62歳 (平均48.1歳) であり、P102L群のGSS型 (平均55.1歳)、CJD型 (平均55.4歳) と比較し発症年齢は低い傾向にあった (Kruskal-Wallis : p=0.09)。初発症状は歩行障害が4例、認知機能障害・錐体外路症候・体の痛み・手指振戦が各々2例、精神症状・不眠が各々1例と多彩な症状を呈していた。臨床経過はP105L群でP102L-CJDと同様に認知機能障害が13例 (93%) とP102L-GSSと比較して有意に多く (Fisher : p=0.002)、その他、錐体外路症候9例 (75%)、精神症状9例 (69%) が有意に多かった (Fisher : 各々p=0.002, 0.048)。小脳症状は5例 (42%) と有意に少なかった (Fisher : p<0.001)。P105L群では初発症状より平均83ヶ月 (25-120ヶ月) で無動・無言状態となり、死亡までの経過は20年を超える症例もあり、有意に進行が緩徐であった (Kruskal-Wallis : p=0.002)。P105L群で髄液所見を確認できた2例で14-3-3蛋白は陰性、QUICによる異常プリオン蛋白は2例中1例で陽性であった。P105L群の頭部MRIは、確認された10例で大脳萎縮を認め、うち5例が前頭葉優位の萎縮であった。拡散強調画像で高信号を呈したのは2例 (14%) と、P102L群と比較して有意に少なかった (Fisher : p=0.002)。脳波のPSDは全例で認めなかった。プリオン蛋白遺伝子検査のコドン129多型はP105L群で全例Met/Valであり、P102L群ではGSS型でMet/Metが33例、Met/Valが4例、CJD型で各々10例、1例であり共にMet/Metが多かった。【考察】P105L群は全経過が20年を超えるものや数年たっても独歩可能な症例の報告もあり全体的に経過が緩徐であった。初発症状も錐体外路症候や精神症状など様々で、臨床像も同一家系内でも多彩な臨床像をとっていた。P102L症例群と比較すると、小脳症状が少なく、脳波でPSDがなく、プリオン蛋白遺伝子検査のcodon129多型が全例Met/Valであるなどの特徴があった。また、異常型プリオン蛋白の泳動パターンでは7kDa程度の低分子量のフラグメントのみが検出され、異常プリオン蛋白の安定性が異なる可能性が示唆された。【結論】P105L-GSSはP102L-GSSと比較し、緩徐進行性で多彩な臨床症状があり、脳波や脳MRIの変化に乏しいという特徴を認めた。遺伝子変異と多型の組み合わせと臨床症状の関連性について、病理学的・生化学的に更なる解析が必要である。共同演者 : 日詰正樹

1D5 Menin and neural damage in SIV-infected macaques

Xing 惠琴¹⁾, 王 俊¹⁾, 鄭 紅花¹⁾, 張 玉^{1,2)}, 邵 一鳴³⁾, 森 一泰⁴⁾, 出雲 周二²⁾

¹⁾厦門大学医学院, ²⁾鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・難治性ウイルス疾患研究センター,

³⁾National Center for AIDS/STD Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention,

⁴⁾AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Shinjuku-ku, Tokyo and Tsukuba Primate Research Center, National Institute of Biomedical Innovation.

Various types of neuronal damage have been reported in Human immunodeficiency virus (HIV) -associated neurocognitive disorders (HAND) , in which the regulatory protein Tat of HIV-1 thought to be the critical factor. However, HIV infects microglia/macrophages, but does not directly infect neurons in the brain. It has been recently reported that HIV-1 Tat transactivation requires menin, suggesting that menin may be involved in HAND pathogenesis. In this study, we analyzed the brain of SIV-infected macaques, and demonstrated up-regulated menin expression in the frontal cortex, especially in neuronal nuclei, using immunohistochemical staining, quantitative real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction, and western blotting. Some menin-positive neurons also expressed caspase3, and the number of menin-positive cells was positively correlated with that of caspase3-positive cells. SIV Tat was in the neuropil and also positive in some neurons, and some menin-positive neurons were also positive for SIV Tat by double label immunohistochemistry. Expression of a menin-associated cytokine, TGF- β , was increased in the large pyramidal neurons, and some of which were positive for SIV Tat. This is the first demonstration of menin expression in AIDS brain, and our results indicate that menin may be involved in the pathogenesis of HAND in relation to TGF- β and HIV-1 Tat.

一般演題

9月4日(木) D会場(大練習室)

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)

楠原 浩一 (産業医科大学小児科)

1D6 頭部MRIの変化を観察しえた Lissauer型進行麻痺の60歳男性例

石原 智彦¹⁾, 石原 彩子¹⁾, 小澤 鉄太郎¹⁾, 三瓶 一弘²⁾, 下畑 享良¹⁾, 西澤 正豊¹⁾¹⁾新潟大学 脳研究所 神経内科, ²⁾新潟県厚生連 佐渡総合病院 神経内科

【はじめに】神経梅毒はTreponema pallidumの中枢神経系への感染により生じる神経感染症の総称である。進行麻痺は代表的な病態であり、脳実質の広範な障害により認知症、症候性てんかんなどの神経症状を来す。進行麻痺の特殊型として、失語、片麻痺などの巣症状を亜急性に発症し、症状に対応する脳萎縮を認める一群が存在し、Lissauer型進行麻痺と呼ばれる。【対象と方法】当科入院された60歳男性のLissauer型進行麻痺症例について、診療経過に文献的考察を加え報告する。【結果】当科入院1年前から物忘れを自覚し、家人からは脱抑制状態に気づかれた。同2ヶ月前に近医を受診し、頭部CTで両側大脳萎縮を指摘された。同10日前に全身痙攣を発症し前医に入院した。その際の頭部MRIにて右側頭葉底部から前頭葉にかけて、軽度のmass effectを伴う広範なT2WI高信号病変を認め、病変範囲は脳血管支配領域と一致せず、左前頭葉底部にも進展を認められた。同病変は拡散強調画像では等信号から淡い高信号にとどまり、造影効果を伴わなかった。痙攣発作は、頭蓋内病変に起因する複雑部分発作の二次性全般化と考えられた。痙攣発作後の意識障害は遷延したが、前医入院8日後からは会話可能となった。神経膠腫疑いとして、当院脳神経外科へ転院した。血清および髄液検査にて血清梅毒反応(RPR)陽性、梅毒トレポネーマラテックス凝集試験(TPLA)陽性より、神経梅毒と診断され、当科転科となった。当科入院時の神経学的所見では、多弁で会話にまともになく、易怒性、脱抑制を認めた。認知症評価スケールは協力が得られず、施行不能であった。四肢腱反射は亢進し、右手掌頤反射陽性であった。把握反射は認めなかった。髄液一般所見は細胞数増多なく、蛋白80 g/dlと軽度上昇を認めた。ペニシリンG 2400万単位で加療開始したが、肝機能障害のためエリスロマイシン2.0gに変更した。また易怒性、徘徊に対しクエチアピン内服を併用した。てんかん発作の再発は認めず、第29病日に治療継続のため前医に転院した。経過を通じて精神症状は改善に乏しかった。退院4か月後の頭部MRIでは、T2WI高信号変化は消退し、同部の著名な萎縮を呈した。【考察】MRIの詳細が記載されている既報例について検討した。急性期を検討し得た例では、本例同様に血管支配に一致しない病変を呈した。治療については、本例同様に駆梅療法後も認知機能低下が進行する例がある一方で、認知機能や片麻痺、上肢の巧緻運動障害の改善例も報告されている。改善例には、感染から神経症状発症までの期間が6年と短期の症例が含まれた。【結論】認知症、痙攣発作に続いて、右前頭葉および側頭葉を中心とする大脳萎縮を来したLissauer型進行麻痺の一例を経験した。病変が拡散強調画像で等信号であった点、病変範囲が血管支配に一致しない点、造影効果を認めない点、経過観察にて病変部の急速な脳萎縮を呈した点が、脳梗塞、脳腫瘍との鑑別に有用であった。本例は感染からの期間が短い症例では駆梅療法に反応する可能性があり、早期の診断が重要である。

1D7 高齢発症破傷風2例の治療経験を通じた本邦破傷風診療に関する提言

沖 良祐, 藤田 浩司, 松井 尚子, 村上 永尚, 宮本 亮介, 宮崎 由道, 和泉 唯信, 梶 龍兒

徳島大学神経内科

【はじめに】小児に対する破傷風トキソイド接種が普及した先進国においては、破傷風は高齢者主体の疾患であり、本邦でも高齢者が6割以上を占めている。今回、我々は75歳以上の高齢発症の破傷風患者を2例経験した。【症例】症例1は80歳男性、池で転倒して左前腕に挫滅創を生じ、近医で創部消毒と抗生剤投与を受けたが、受傷1週間後に嚥下障害・構音障害が出現し、当院に入院した。入院後に開口制限や後弓反張・自律神経障害が出現し重症であったが、人工呼吸管理を含めた集学治療にて発症2ヵ月後から徐々に改善し、3ヵ月後に杖歩行となりリハビリ目的に転院した。症例2は農家の81歳女性、外傷の既往は明らかでなかったが、急性に開口障害・嚥下障害が出現し、1週間の経過で症状の悪化とともに全身の筋緊張が出現し入院した。嚥下障害・開口障害・後弓反張のため気管切開および人工呼吸管理を要したが、発症1ヵ月後から徐々に改善し、2ヵ月後に伝い歩き可能となりでリハビリ目的に転院した。【考察】近年、外傷ケア・抗生剤・破傷風免疫ヒトグロブリン(TIG)や集学治療の確立により破傷風の致命率は大幅に低下したが、発症した場合には後遺症が残存したり高額な医療費を要するなど社会的損失が大きい疾患である。破傷風トキソイドの免疫効果は優れているが、接種後10年以上経過すると破傷風毒素の血中抗体価が発症防御レベルである0.1 IU/mLを下回る。このため欧米では、10年毎の破傷風トキソイド追加接種を奨めている。また、外傷時に創部の性状や受傷前のワクチン接種歴によって、破傷風トキソイドやTIGによる治療法を決定するアルゴリズムを定めている。これらの取り組みにより、アメリカでは高齢者における最近10年以内の破傷風トキソイド接種率が、10年前と比較して10%近く上昇した。本邦では、1952年に破傷風トキソイドが導入され、さらに1968年には予防接種法によるジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチン(DPT)の定期予防接種が開始された。しかし、予防接種事業開始前に生まれた世代への基礎免疫接種や成人以降の追加接種について明確な指針が定められておらず、自験例2例ともワクチン接種を受けていなかった。2008年の年齢別破傷風抗毒素保有状況調査では、高齢者で0.1 IU/mL以上であった割合は10%未満であり、破傷風トキソイドの追加接種率が極めて低いことが明らかとなった。また、外傷時の破傷風トキソイド、TIG使用についても明確な指針はなく、症例1は受傷時に破傷風を念頭に置いた処置が行われていなかった。高齢化社会においては、現状のままでは今後破傷風罹患率が上昇することが懸念される。現在、日本外傷学会が破傷風抗体迅速検査キット(Tetanus Quick Stick: TQS)を使用した破傷風予防に関する研究を進めており、実現すれば破傷風罹患率の減少が期待される。しかし、症例2のように発症時に外傷が明らかでない症例が10%程度存在し、また外傷が明らかな場合でも軽症であれば受診しない可能性もあることから、成人の破傷風トキソイド追加接種率の向上が望まれる。以上のことから、わが国の破傷風発症の現状を考慮したガイドライン策定を提言する。

1D8 Mirtazapineとmefloquine治療が有効であった全身性サルコイドーシスに発症した進行性多巣性白質脳症の1例

吉田 健二¹⁾, 佐々木 格¹⁾, 瀬川 茉莉¹⁾, 村上 丈伸¹⁾, 吉原 章王¹⁾, 星 明彦¹⁾, 杉浦 嘉泰¹⁾, 宇川 義一¹⁾, 守谷 新²⁾, 中村 耕一郎²⁾, 中道 一生³⁾, 西條 政幸³⁾

¹⁾福島県立医科大学 医学部 神経内科, ²⁾福島赤十字病院 神経内科, ³⁾国立感染症研究所 ウイルス第一部

【はじめに】進行性多巣性白質脳症PMLは、免疫不全状態者に発症するJC virus感染による中枢神経脱髄性疾患であり、発症後は長期的な生命予後が期待できない予後不良な疾患である。我々は無治療の全身性サルコイドーシスにPMLが発症し、mirtazapineとmefloquine治療で症状が軽快した症例を経験したので報告する。【症例】60歳女性。既往歴は、55歳で全身性サルコイドーシス（眼・皮膚）、59歳でサルコイドミオパチー。全身性サルコイドーシスは活動性に乏しく、経過観察のみ。サルコイドミオパチーはステロイドパルス療法により改善していた。X年9月、左片麻痺が出現したため近医を受診。頭部MRIで異常信号を認め、神経サルコイドーシスが疑われてステロイドパルスが施行された直後から左片麻痺が悪化したため、10月に当院へ転院した。神経学的所見としてMMSE 17/28、病態失認、左半側空間無視、左痙攣性麻痺（上肢MMT 2/下肢MMT 3）、左上下肢腱反射亢進、左Babinski徴候を認めた。頭部MRIで、脳梁や両側前頭頭頂葉にFLAIR/T2WIで高信号・T1WIで低信号・Gd増強効果なし・DWIで中心部低信号/周囲高信号のリング状異常信号あり。髄液JCV-DNA PCR検査を繰り返し3回行い、3回目でJCV T/VP1遺伝子 157 copies/mlが検出されたため、probable PMLと診断した。Mirtazapine (15mg/日) とmefloquine (初回3日間 275mg/日、以降は275mg/週) 治療を行った。治療開始後に頭部MRIで病巣の拡大を認めたが、髄液JCV-DNAが検出されなくなった。X+1年1月、全身性強直性けいれん重責発作を起こし、levetiracetam (1000mg/日) を開始後は消失した。X+1年3月、MMSE 23/28、左片麻痺は上肢MMT 3/下肢MMT 4、独歩が可能となり自宅退院した。症状の再燃はなく、6か月間mirtazapineとmefloquine併用療法を継続する予定である。【考察】先行する免疫抑制療法を伴わない全身性サルコイドーシスにPMLを発症した報告が散見され、これらはステロイドパルス療法により神経症状が悪化することでPMLが疑われた経緯が多い。病因としてはサルコイドーシスによる免疫系異常が推測されているが結論には至っていない。Mirtazapineは5HT_{2A}セロトニン受容体拮抗薬だが、JC virusが5HT_{2A}セロトニン受容体を介してオリゴデンドロサイトに感染することからJC virus感染を抑制すると考えられる。一方mefloquineは抗マラリア薬だが、in vitroで抗JC virus作用があるとされPML治療に使用されている。本症例では、両者の併用でPMLの進行を抑制し、神経症状改善に繋がると考えられた。【結論】PMLは早期診断と早期治療介入が重要で、疑い症例では繰り返し髄液JC virus測定を行うことが必要である。進行性多巣性白質脳症の症例にMirtazapineとmefloquineの併用を試してみるのには、価値のあることである。

1D9 抗中性糖脂質抗体陽性の脳脊髄根末梢神経炎(EMRN)の1例

植田 晃広, 島 さゆり, 石川 等真, 福井 隆男, 村手 健一郎, 廣田 政古, 引地 智加, 木澤 真努香, 伊藤 信二, 朝倉 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】我々が2013年に初めて報告した急性から亜急性の経過で脳から脊髄、神経根、末梢神経まで広範に障害され、抗中性糖脂質抗体陽性となるEncephaloMyeloRadiculoNeuropathy (EMRN) は、非常に稀な疾患である。今回、我々はさらなるEMRNと考えられる1症例を経験したので報告する。

【症例】84歳、女性。主訴：意識障害、痙攣重積。201X年Y月Z日に呼名反応不良となり当院搬送。入院後、右上下肢の強直間代性痙攣の重積を認めた。JCS300、体温39.8℃、Cheyne-Stokes呼吸。瞳孔は左右同径3.5mm正円で右対光反射遅延。右上肢に強直間代性痙攣を繰り返し認めた。痙攣間欠期は四肢弛緩性麻痺、深部腱反射は消失、病的反射陰性（経過中一時的にBabinski反射両側陽性）。頭部MRIでは左大脳頭頂葉・側頭葉皮質にDWI高信号を認め、同部位に脳血流SPECTで相対的高血流を認めた。脳波はθ波。髄液圧20cmH₂O、蛋白61mg/dl、IgG 11mg/dl、細胞数9/μl (MONO6, POLY3)、糖100mg/dl (FBS 122mg/dl)、ヘルペス属DNA real time PCR法陰性。一般採血では炎症反応軽度高値のみ。傍腫瘍神経症候群で検出される抗体 (Hu, Yo, Ri, CV2, Ma1, Ma2, Amphiphysin.) 及び抗ガングリオシド抗体陰性。末梢神経伝導速度では振幅低下とF波導出不良を認めた。入院後経過は、CO₂ナルコーシスを認めNIPPV管理とし、後に挿管人工呼吸器管理となった。empiricに開始したアシクロビル静注とともに、IVIg治療を3クール施行、ステロイドパルス治療と後療法を施行し、症状は緩徐に改善し、人工呼吸器も離脱でき、会話可能、経口摂取可能となった。髄液・血清中抗NR1抗体は陰性。急性期患者血清中に抗中性糖脂質抗体である抗lactosylceramide (LacCer) 抗体弱陽性、抗glucosylceramide (GlcCer) 抗体陽性であり、回復期には抗体は消失していた。頭部MRIのDWI高信号域も消失、脳血流SPECTの高血流も消失した。回復期の検査ではあるが、head-up tilt試験で起立性低血圧、NA静注試験で昇圧反応、心臓MIBGシンチグラムで集積低下、心臓R-R間隔変動係数低下を認め、自律神経障害の合併も考えられた。

【考察】本例は、症候と検査所見から脳、脊髄、神経根、末梢神経が広範に障害され、免疫療法に反応し、血清中の抗中性糖脂質抗体も急性期に陽性でEMRNの1例と考えられた。EMRNは稀な病態であるが、原因不明の脳炎で、脊髄から根・末梢神経の広範な障害も合併する場合には、EMRNも鑑別診断に含め、抗中性糖脂質抗体を測定する必要がある。

1D10 脳底動脈に巨大な感染性動脈瘤を合併して治療に難渋したサルモネラ髄膜炎の一例

杉山 崇史, 内山 剛, 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】サルモネラ菌による中枢神経系感染症は非常に稀である。又、サルモネラ菌は血管内に化膿性病変をつくり、動脈瘤の原因となることもあるが、その際には内科的治療だけでは予後が不良であるとされている。今回、サルモネラ髄膜炎に巨大な感染性脳動脈瘤を合併して治療に難渋したが、保存的治療のみで良好な転帰が得られた症例を経験したので報告する。【症例】66歳の男性。関節リウマチに対して、5年前から抗TNF- α 製剤を投与されていた。201X年9月20日から頭痛を自覚し、9月24日から38度以上の発熱が生じた。10月1日、発熱と頭痛が悪化したため入院。初診時、体温 38.8℃、胸腹部に異常を認めなかった。神経学的には、意識清明、四肢に粗大な麻痺はなく、項部硬直を認めた。髄液検査では、蛋白 179 mg/dl、糖 45 mg/dl (血糖 91 mg/dl)、細胞数 82 / μ l (単核球 79, 多形核球 3) であり、無菌性髄膜炎と考え、対症療法のみ施行した。しかし、10月3日、体温 40.3℃、GCS E4V1M5になった。血液検査では、白血球 15600 / μ l (好中球 81.5%)、CRP 17.9 mg/dl、髄液検査では、蛋白 259 mg/dl、糖 1 mg/dl (血糖 180 mg/dl)、細胞数 933 / μ l (単核球 80, 多形核球 853) であり、多形核球優位の髄液細胞数の増多、髄液糖の著明な低下があることから細菌性髄膜炎と診断した。培養は血液と髄液からSalmonella sp. O9群を検出した。頭部MRIでは、脳底動脈に壁が厚く不整に造影されるが、内部の大部分が器質化している長径約18 mmの動脈瘤を認めた。初期治療はセフトリアキソン、アンピシリン、バンコマイシンを投与した。しかし、発熱、意識障害が遷延し、髄液所見の改善も見られなかったため、バズフロキサシンを追加したが改善はなかった。10月25日からメロペネムに変更したところ、解熱して意識は清明になった。動脈瘤は破裂や脳幹圧迫のリスクを考慮して、手術も検討したが、脳底動脈をトラッピングすることによる副作用が重篤であることから、保存的に加療することとした。十分に降圧し、経時的にMRIで動脈瘤が大きくなっていないことを確認した。髄液細胞数増多の遷延に対し、12月27日まで抗菌薬を投与して終了した。投薬終了後も臨床所見、髄液所見が悪化していないことを確認し、201X+1年1月12日、後遺症はなく自宅退院。【考察】一般的にサルモネラ菌にはアンピシリン、第3世代セフェム薬、ニューキノロン薬などが有効とされている。本症例では、これらの抗菌薬に対する感受性は良好だったが治療効果は得られず、メロペネムに変更してからも髄液細胞数増多が遷延していたのは、脳動脈瘤に膿瘍を形成しているためではないかと考えた。【結語】抗TNF- α 製剤使用例で、サルモネラ髄膜炎に巨大な感染性動脈瘤が合併し、感染が難治化した点、破裂するリスクがあった点から治療に難渋したが、効果のある抗菌薬の長期投与と降圧を中心とした全身管理により、後遺症なく治療することができた。

一般演題

9月4日(木) E会場(第3・4会議室)

HSV、その他

座長：黒田 宙 (東北大学神経内科)

法化図 陽一 (大分県立病院神経内科)

1E1 単純ヘルペス髄膜脳炎の4症例;合併症についての検討

中田 るか¹⁾, 太田 理絵¹⁾, 前田 泰宏¹⁾, 吉村 俊祐¹⁾, 向野 晃弘¹⁾, 宮崎 禎一郎¹⁾, 中嶋 秀樹¹⁾, 白石 裕一¹⁾, 本村 政勝²⁾, 川上 純¹⁾¹⁾長崎大学病院 第一内科, ²⁾長崎総合科学大学

【目的】単純ヘルペス脳炎はアシクロビルで治療を行っても死亡率や後遺症発生率が依然高い重篤な疾患である。入院中の合併症併発も多く、合併症管理を含めた包括的な治療が必要である。そこで、当科で経験した症例について、合併症、後遺症を中心に検討した。【対象と方法】2009年4月から2014年3月までの5年間に当院で治療を行った単純ヘルペスウイルス髄膜脳炎の4症例を対象とした。臨床症状、検査結果、合併症、予後などについて検討した。【結果】症例は男性3例、女性1例、平均発症年齢は57歳、発症から入院までの期間は平均5日であった。全例で発熱と意識障害を認めた。PCR検査は、3例で単純ヘルペス1型、1例で単純ヘルペス2型とEBウイルスが陽性であった。髄液検査は全例で細胞数と蛋白の上昇を認めた。脳波は3例に異常があり、周期性一側てんかん型放電と徐波を認めた。頭部MRIでは3例で片側海馬、島皮質にT2/FLAIR高信号があり、2例では病変に出血を合併した。うち1例では病変ではない小脳に出血があり遠隔小脳出血と診断した。全例アシクロビルで治療を行い、1例はピダラビンを追加した。合併症については、肺動脈血栓塞栓症2例、SIADH例、遠隔小脳出血1例、急性腎障害1例であった。また、尿路感染症や誤嚥性肺炎も合併した。後遺症については、2例は入院前の生活に戻ることができ、2例は失語と記憶障害が残った。【考察】単純ヘルペスウイルス髄膜脳炎は高率に合併症を起こすため、的確な検索と対応が必要とされる。特に続発するSIADHや、他の感染症の併発、深部静脈血栓症などには注意を要する。

1E2 家族内で、頻回に繰り返す単純ヘルペスの免疫・遺伝子要因の解析

姫野 洋平¹⁾, 庄司 紘史¹⁾, 本藤 良²⁾, 田中 珠美³⁾, 高田 英俊³⁾, 小原 収⁴⁾, 原 寿郎³⁾¹⁾雪の聖母会 聖マリア病院 神経内科, ²⁾日本獣医生命科学大学公衆衛生学,³⁾九州大学大学院医学研究院成長発達医学(小児科), ⁴⁾理化学研究所統合ゲノミクス研究グループ

【はじめに】単純ヘルペスの再活性化・再発は、発熱、紫外線、免疫抑制、ストレスなどさまざまな要因によって引き起こされる。われわれは、口周囲の単純ヘルペス・神経痛を頻回に繰り返す女性と口唇ヘルペスをもつ母親の免疫・遺伝子解析を実施した。ヘルペス性モラレ髄膜炎や成人・高齢者のヘルペス脳炎の発症機序に繋がる症例と考え報告する。【症例・HSV抗体価】発端者は40歳の女性(Pt1)で、20年間再発する口周囲のヘルペスを持つ。201X年1月職場を変わり、4月より会社での嫌がらせが続き、未婚へのストレスも加わり、月に数回以上、左口蓋・鼻入口・顎に水疱出現し、三叉神経痛・不眠・めまいを伴ったヘルペスが再発した。彼女の66歳の母親(Pt2)は、30年間口唇ヘルペスに悩んでおり、祖父も口唇ヘルペスをもっていた。Pt1のWBC 8870/ μ l, RBC 426万/ μ l, IgG 1303mg/dl, IgM 92mg/dl, C3 86mg/dl, C4 20mg/dl, CD4 44.2%, CD8 23.8%, CD/CD8=1.9。急性期過ぎた水疱smearからのherpes simplex virus (HSV) 抗原は陰性であったが、HSV CF 64x, HSV enzyme immunoassay (EIA) IgG 97.2, IgM 0.44, HSV-1, 2型 (gG) 別蛍光ELISA: HSV-1 IgG 1600x, IgM <100x, HSV-2 IgG <100x, IgM <100。【免疫・遺伝子解析】Toll-like receptor (TLR3) シグナルの異常を検出できる可能性があると考え、末梢血NK細胞のCD69の発現をフローサイト解析で評価した。加えて、TLR・シグナル伝達経路に関し遺伝子解析を実施した。【結果】HSV-1, 2型別蛍光ELISAはPts 1および2はHSV-1に起因すると判定、Pt2はHSV-2の保因者であることも判明した。フローサイト解析では、末梢血NK細胞や単球を、TLR3 ligandで刺激し、活性化マーカーであるCD69の発現を調べた結果、発端者Pt1は、末梢血NK細胞や単球の刺激後のCD69の発現がコントロールと比較して有意に低下し、2ヵ月後再検時には正常化していた。低下・正常化した時期は、ストレスが大きくヘルペスが頻発していた時期と、小康状態であった時期と相関していた。Pt1の遺伝子解析では、TLR3におけるシグナル経路の機能的SNP異常を認めた。Pt2では有意な異常は見出されなかった。【考察・結論】近年、乳幼児のヘルペス脳炎を中心に遺伝子異常に起因した発症要因が集積されている。われわれの発端者Pt1の頻回に繰り返す単純ヘルペスの再活性化・再発には、環境要因に加え、遺伝的素因の関与が考えられた。成人・高齢ヘルペス脳炎やモラレ髄膜炎では、HSV潜伏感染からの再活性化によると推定されるが、われわれの解析結果はHSV再活性化へ環境要因に加え、遺伝子素因の関与を提起している。

1E3 成人ムンプス髄膜炎14例の臨床分析と問題点

竹島 慎一¹⁾, 音成 秀一郎²⁾, 姫野 隆洋³⁾, 吉本 武史¹⁾, 河野 龍平¹⁾, 斎藤 明子¹⁾, 岡本 美由紀¹⁾, 高橋 幸治¹⁾, 下江 豊¹⁾, 高松 和弘¹⁾, 栗山 勝¹⁾

¹⁾脳神経センター 大田記念病院 脳神経内科, ²⁾広島大学大学院医歯薬保健学研究院応用生命科学部門脳神経内科学,

³⁾大分赤十字病院

【背景】ムンプスウイルスはパラミクソウイルス科パラミクソウイルス亜科ブラウイルス属に属するマイナス極性1本鎖RNAゲノムを持つエンベロープウイルスである。流行性耳下腺炎は、耳下腺のびまん性腫脹・疼痛、発熱を主症状とし、ムンプスウイルス感染による疾患で一般的に予後は良好である。しかし、脳炎、髄膜炎、感音性難聴、精巣炎、卵巣炎、脾炎など種々の合併症を引き起こし、特に髄膜炎は、約1～2%で発症し、入院加療を要する。現在、本邦では、ムンプスワクチンは定期接種されておらず、流行性耳下腺炎が成人でも発症し、症状の重篤化、後遺症などが懸念されている。しかしながら、成人ムンプス髄膜炎の報告はこれまで極めて少ない。今回、我々は成人ムンプス髄膜炎症例について、後方的に流行性の有無、診断方法、臨床経過、臨床症状などについて検討を行ったので報告する。【対象・方法】2004年1月～2013年12月までの10年間で当院（広島県福山市）において診断した無菌性髄膜炎360例のうちムンプス髄膜炎と診断した症例について、その疫学的調査、臨床症状、検査所見（診断方法など）について検討を行った。【結果】無菌性髄膜炎360例中、ムンプス髄膜炎と診断されたのは14例（男性7例、女性7例）で、3.9%であった。平均年齢は28.2±8.9歳であった。観察期間中には、明らかな流行性や季節性の発症はなかった。すべての症例で、発熱、頭痛、嘔吐などの臨床症状と髄液細胞増多をみとめた。ワクチンの接種歴は1例あり、10例は未接種、3例は不明であった。平均入院日数は8.07±2.46日で良好な経過であり、感染後脳症の併発や再発はみとめなかった。9例に耳下腺腫脹をみとめ、2例（男性7例中）で精巣炎を合併していた。発症前の感染者との接触歴は9例にみとめた。耳下腺腫脹および接触歴のない症例で診断できたのは1例であった。ムンプス感染の確定のための検査は、2例で髄液RNA（RT-PCR法）、1例で髄液ムンプスIgM抗体、12例で血清ムンプスIgM抗体であった。【考察】10年間の成人ムンプス髄膜炎14例を経験し、臨床的検討を行った。流行性、季節性はみとめなかった。症状は比較的軽症であり、精巣炎の合併が2例みとめたが、いずれの症例も1週間程度の入院で退院が可能であった。耳下腺腫脹などの臨床症状もしくは感染者との接触歴を13例でみとめ、症状と病歴からムンプスを疑い検査を行い確定できた。14例中1例のみワクチン接種がなされていたが、その他の症例は未接種もしくは不明であった。ムンプスワクチンは、本邦では1981年より任意接種が開始され、1989年より麻疹の定期接種の際にMMR（Measles-Mumps-Rubella）ワクチンとして接種が行われ、一時的に接種率は上昇した。しかし、無菌性髄膜炎の副作用が問題となり、1993年に中止となった。現在、ムンプスワクチンは個別任意接種であり、4～5年に一度全国的な流行がみとめられる。ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の合併は本邦では2～12万人に1人であるが、ムンプスウイルス自然感染時の髄膜炎合併率は約4～6%であり脳炎の合併も報告されている。今後、予防接種率の調査や正確な接種歴の把握など環境の調査と整備が重要である。

1E4 治療が奏功した成人B型インフルエンザ脳症の一例

石橋 正人, 麻生 泰弘, 藤岡 秀康, 佐々木 雄基, 天野 優子, 木村 有希, 竹丸 誠, 花岡 拓哉, 木村 成志, 平野 照之, 松原 悦朗

大分大学 医学部 神経内科学講座

【はじめに】インフルエンザ脳症はインフルエンザの経過中に急性発症する意識障害を主徴とする症候群と定義される急性脳症の総称である。小児でよくみられ、成人例の報告は少ない。剖検脳では著明な脳浮腫を認めるものの、炎症細胞浸潤やインフルエンザウイルスはみられない。高サイトカイン血症や血管内皮障害などが病態の中心であると考えられており、いくつかのタイプに分かれる。それらを標的とした特異的治療（抗ウイルス薬、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量静注療法）がインフルエンザ脳症ガイドラインでも推奨されているものの有効性が確立されるところまでは至っていない。

【症例】症例は61歳女性。X年Y月22日より高熱があり、かかりつけ医を受診した。迅速診断キットでインフルエンザB型が陽性でありラニナビル吸入で加療された。しかし、その後も発熱は持続し、24日の13時半ごろ自宅で倒れているのを発見され前日に救急搬送された。意識障害を認め、髄液検査では細胞数上昇・蛋白増多を認めたことから急性脳炎を疑われ同日当科搬送となった。意識はJCS 20程度で髄膜刺激徴候を認め、血液検査では全身の逸脱酵素の上昇があり、DIC傾向を呈した。頭部CTや頭部MRIでは明らかな異常所見はなかった。インフルエンザ脳症ガイドラインに沿ってインフルエンザ脳症と診断し、直ちに特異的治療（ペラミビル点滴静注、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量静注療法）を開始した。数日で意識障害は改善し、血液検査や髄液検査の異常も改善傾向となった。約1カ月で後遺症なく治癒し自宅退院した。

【考察】入院時の血清IL-6は高値で、髄液IL-6は著明に高値であった。これらは治療に伴い低下したため特異的治療で高サイトカイン血症を鎮静化できたと考えられた。

【結論】インフルエンザB型に伴う急性脳症は成人での報告は非常に稀である。本症例は速やかにガイドラインに沿った治療を行い、症状は著明に改善し良好な経過をとった。インフルエンザ脳症が疑われた場合は高サイトカイン血症を鎮静化する目的で早期に積極的に特異的治療を検討する必要があると考えられる。

1E5 不明脳炎症例の病理組織検体からの原因ウイルスの網羅的検索

高橋 健太, 福本 瞳, 鈴木 忠樹, 佐藤 由子, 片野 晴隆, 長谷川 秀樹

国立感染症研究所 感染病理部

【はじめに】本邦では年間150-500例程度の急性脳炎、脳症が報告されている。原因が明らかになった症例の多くはウイルス性であるが、約半数は原因病原体が特定できず不明脳炎とされる。ウイルス性を含む不明脳炎の病理診断においては、提出された検体に変性や壊死が強く、形態学的評価が困難な症例がある。また非特異的な組織所見しか呈さない脳炎では、診断に難渋することも多い。本研究では、当部で独自に開発したウイルスの網羅的検出法 multivirus real-time PCR (J Med Virol 2011; 83 : 322-330) により、不明脳炎の病理組織検体から原因ウイルスを同定することを目的とする。

【対象と方法】臨床的あるいは病理学的検索にて原因病原体が明らかでなく、不明脳炎として国立感染症研究所感染病理部に解析依頼のあった剖検脳及び生検脳22例の凍結組織あるいはホルマリン固定パラフィン包埋検体を用いた。これらの組織検体より核酸を抽出し、multivirus real-time PCRにより、163種類の既知のウイルスについて網羅的解析を行った。同法では各ウイルスのprobe-primer setを96 wellプレートに配し、FAMとHEXの二つの蛍光標識probeを使用することで、ひとつのwellで2種類のウイルスを検出できるように設計されている。続いて原因ウイルスが検出された症例では免疫組織化学を追加施行した。

【結果】検索を行った脳組織22検体中、5検体において原因ウイルスと考えられる病原体が検出され、内訳は単純ヘルペスウイルス4例、日本脳炎ウイルス1例であった。免疫組織化学ではこれら症例のうち、単純ヘルペスウイルス感染例3例において、脳実質に原因ウイルスのタンパク質が確認された。

【考察】ウイルス性脳炎の病理診断において基本となるのは形態観察であるが、ウイルス性脳炎が鑑別に挙がる診断困難な不明脳炎の検索にはmultivirus real-time PCRによるスクリーニングが有用と考えられた。一方で、残りの症例では既知のウイルスは検出されず、未知のウイルス感染や、ウイルス感染症以外の原因が考えられた。

【結論】通常の検索にて診断が困難である不明脳炎症例において、multivirus real-time PCRによる網羅的ウイルスの検索は、原因ウイルスの検出に高い有用性をもつと考えられた。

1E6 先行感染によるフィッシャー症候群の病態・臨床像の多様性

古賀 道明, 藤川 晋, 前田 敏彦, 小笠原 淳一, 川井 元晴, 神田 隆

山口大学大学院 医学系研究科 神経内科学

【背景・目的】フィッシャー症候群 (FS) では、先行感染として *Campylobacter jejuni* 腸炎と *Haemophilus influenzae* 感染との疫学的な関連が示されている。本研究では、これらの感染症後に発症するFSの病態・臨床像を明らかにすることを目的とした。

【方法】当科に入院ないし抗ガングリオシド抗体測定依頼のあった症例の中で、神経内科初診時の診断がFS (不全型も含む) であった33例を対象にした。血中抗体と咽頭・便培養の結果により両先行感染の有無を判定した。

【結果】FS 33例中 *H. influenzae* 感染の先行が9例 (27%; Hi群) で、*C. jejuni* 感染が5例 (15%; Cj群) で確認された。Hi群は、上気道感染症状 (100% vs 48%; $P=0.01$) のちに複視 (100% vs 58%; $P=0.03$) で発症することが多く、初診時に顔面神経麻痺のみられることが他群と比べ稀である傾向を示した (0% vs 32%; $P=0.15$)。Cj群は、胃腸炎症状 (100% vs 26%; $P=0.004$) が先行し、初発症状として羞明 (40% vs 3.6%; $P=0.053$) の頻度が比較的高いことが特徴的で、他群よりも初診時に運動失調がみられる頻度は低く (40% vs 89%; $P=0.03$)、Hughes重症度も低かった (中央値1 vs 3; $P=0.004$)。さらにCj群は、経過を通じてFSの三主徴を全てきたすことは稀であり (0% vs 61%; $P=0.02$)、ピーク時の重症度も低かった (中央値1 vs 3; $P=0.02$)。一方、両感染の先行が確認できなかった症例 (N=19: UD群) は、初診時および経過を通じて眼筋麻痺以外の脳神経麻痺症状 (顔面神経麻痺、球麻痺) や四肢筋力低下をきたすことが多く、自力歩行不能になる割合が高い傾向にあった (61% vs 31%; $P=0.058$)。脳脊髄液や神経伝導検査の所見は、各群で差はなかった。ガングリオシド抗体の頻度・パターンも各群で差はなかったが、IgGサブクラス (IgG1-4) の解析において、Hi群とCj群はIgG1が主体であったのに対し、UD群はIgG3が主体であった。Hughes重症度を用いての転帰の評価では、各群のほぼ全例で良好な経過をとっていた。

【結論】ギラン・バレー症候群 (GBS) と同様にFSでも先行感染により臨床像が規定されていることが示唆された。ただし、*C. jejuni* 腸炎の先行が予後不良因子であるGBSと異なり、FS (不全型を含む) として発症した場合には *C. jejuni* 腸炎は転帰不良因子とは言えないと考えられる。ガングリオシド抗体のIgGサブクラスパターンは、*H. influenzae* と *C. jejuni* は類似する機序でFSを惹起している一方で、FSの大部分を占める、原因病原体未同定の症例においては、これら二細菌以外とは異なる病態機序を有していることを示していると考えられた。

一般演題

9月4日(木) E会場(第3・4会議室)

VZV

座長：杉浦 嘉泰 (福島医科大学神経内科)

吉井 文均 (東海大学神経内科)

1E7 水痘再感染による水痘帯状疱疹ウイルス髄膜炎の1例

小島 雄太¹⁾, 徳田 直輝¹⁾, 中川 有夏²⁾, 中井 章淳²⁾, 能登 祐一¹⁾, 村西 学¹⁾, 笠井 高士¹⁾, 中川 正法³⁾, 水野 敏樹¹⁾¹⁾京都府立医科大学 神経内科, ²⁾京都府立医科大学 皮膚科, ³⁾京都府立医科大学附属北部医療センター

【症例】70歳男性。X日より頭重感を自覚した。X+2日より発熱と残尿感を伴う排尿障害が出現した。X+3日にかかりつけのA病院を受診し、急性前立腺炎の疑いで抗生剤の投与を受けた。同時期より全身に紅色の無痛性水疱が出現した。頭重感が持続し下肢脱力感もあったため髄膜炎を疑われた。B病院での髄液検査(X+6日)では細胞数580/ μ L(単核球97.6%)、蛋白359mg/dLであり、皮疹所見を含め水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)髄膜炎の疑いで同日よりアシクロビル点滴静注(1500mg/日)による治療を開始された。X+9日、加療継続目的で当院当科に転院となった。転院時は解熱していたが頭重感と残尿感は持続していた。全身に痲皮化した3mm大の円形皮疹が散在していたが帯状疱疹様の帯状の皮疹配列はなかった。髄膜刺激症状はなく皮疹領域に神経痛様疼痛は認めなかった。明らかな神経学的異常所見は認めなかった。当科入院日に施行した検査では血清VZV IgG高値、IgM陰性、髄液VZV PCR陽性であり、水痘再感染による水痘帯状疱疹ウイルス髄膜炎の確定診断に至った。X+19日の膀胱内圧測定で低緊張性膀胱の所見を認めた。造影MRIでTh12レベルの脊髄左腹側から馬尾にかけて造影効果を認め、この病変と排尿障害との関与が考えられた。自覚症状は徐々に改善を認め、X+16日の髄液検査では細胞数・蛋白の低下を認めた。X+19日にアシクロビルの投与を終了した。経過良好でありX+23日に退院した。【考察】水痘はVZVによる伝染性疾患であり、小児期に罹患して終生免疫を獲得するため再発しない疾患であると理解されてきた。しかし、近年高齢者において水痘患者の報告が散見されるようになっており、その殆どは再感染と考えられている。再感染性水痘の発症機序は以下のようなものである。小児期に獲得したVZVに対する免疫は水痘患者との接触時に生じる不顕性感染などによって維持されるが一般的には加齢性に低下する。この状態に何らかの原因による免疫能低下が重なると、殆どの場合、自身の神経節内に潜伏する内在性VZVが再活性化し支配神経領域における皮疹、すなわち帯状疱疹という形で発症する。しかし、同様の状態において家族内の水痘患者との接触などによって外因性のVZVに感染すると、経気道的に感染したVZVは所属リンパ節を経て肝臓・脾臓で増殖し全身性に散布されるので、支配神経領域に一致しない全身性の皮疹(水痘疹)を生じる。これが水痘再感染である。本症例では水痘感染者との接触は不明であったが、発症早期の血清VZV IgGが異常高値であり、初感染の値とは考えられず再感染であると判断した。水痘再感染例では悪性腫瘍や糖尿病、自己免疫疾患等の基礎疾患を有する症例報告が多いが、本症例では明らかな基礎疾患を認めない免疫能正常者であり、免疫能低下例でなくとも水痘再感染を起こしうると考えられた。高齢者のウイルス性髄膜炎において全身性に散布される小水疱を認めた場合、水痘再感染を考慮する必要がある。

1E8 多発性下位脳神経障害を呈し、水痘・帯状疱疹ウイルスが原因と考えられた1例

細川 隆史, 中嶋 秀人, 宇野田 喜一, 石田 志門, 木村 文治

大阪医科大学 医学部 神経内科

【はじめに】水痘・帯状疱疹ウイルス(Varicella-Zoster Virus: VZV)の感染・再活性化により脳神経障害を呈する病態として、第7脳神経障害、第8脳神経障害、耳介の帯状疱疹を3主徴候とするRamsay-Hunt症候群がよく知られているが、それ以外の脳神経障害を呈する症例も報告されている。今回我々は、多発性下位脳神経障害を呈し、髄液VZV-DNAが陽性であった症例を経験したので報告する。

【症例】64歳女性。既往歴に特記すべきものなし。20XX年12月23日後頭部痛が出現、その後左耳痛、嚥下障害も伴ったため、12月25日近医受診。経過観察されていたが、症状は増悪し経口摂取不能となり12月28日より嘔声も伴ったため、12月29日当院受診・入院。体温36.0℃、意識清明で髄膜刺激症状は認めなかった。視力、視野、瞳孔、眼球運動は正常。顔面筋に筋力低下は認めず、蝸牛症状、前庭症状も認めなかった。軟口蓋の挙上は左で不良でカーテン徴候も陽性、咽頭反射は左で消失していた。左側胸鎖乳突筋、僧帽筋の筋力低下を認めた。舌に萎縮は認めなかったが挺舌は左に偏位。喉頭ファイバーで左声帯の麻痺を認めた。その他の四肢運動系、感覚系に異常なく、深部腱反射の低下・消失も認めず、失調、自律神経障害も認めなかった。血液検査でWBC 7200/ μ L、CRP 0.37 mg/dL。血清HSV、CMV、EBV抗体価は既感染パターンだがVZV抗体価はIgG、IgMとも陽性。髄液検査で細胞数312/ μ L(単核球99%, 多形核球1%)と単核球優位の細胞増多を認め、蛋白も138 mg/dLと上昇していた。髄液HSV-DNAは陰性、VZV-DNAは陽性であった。頭部MRIでは単純・造影とも明らかな異常所見は認めなかった。治療としてパラシクロビル、ステロイドを投与。症状は改善し、経口摂取も可能となり、翌年1月18日軽度の嚥下障害、嘔声を残して退院となった。尚、全経過を通して、耳介、外耳道、頭頸部、咽頭、喉頭を含め皮疹は認めなかった。

【考察・結論】本例はVZVによる髄膜炎、片側性多発性下位脳神経障害と考えられた。本例の特徴として、Ramsay-Hunt症候群の3主徴候である第7脳神経障害、第8脳神経障害、耳介の帯状疱疹はいずれも認めなかったが、病側の耳痛を認めたことが挙げられる。VZV感染による下位脳神経障害に関して、皮疹を伴わなかったとする症例の報告が多数あり、一方で、ほぼ全例に耳痛・咽頭痛を認めたとの報告がある。急性発症の片側性多発性下位脳神経障害で、特に耳痛・咽頭痛を伴う症例では、たとえ第7、8脳神経障害や皮疹が存在しなくても、VZV感染症を疑い検査・治療を行う必要があると考えられた。

1E9 頭部MRI・MRAにて継時的変化を認めた帯状疱疹罹患後による二次性脳梗塞の一例。

野田 和人, 入江 研一, 水田 滋久, 佐野 謙, 頼田 章子, 貴田 浩志, 三浦 史郎, 谷脇 考恭, 綾部 光芳
久留米大学医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門

【はじめに】水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) 感染に伴う中枢神経合併症としては主に髄膜炎や脳梗塞があげられる。脳梗塞の合併については以前から報告されており、片麻痺にて発症した報告が多く、一過性脳虚血発作にて発症する例や再発を繰り返す例も散見される。また、初感染のみではなく、再活性化の際にも生じるとされている。今回、三叉神経第一枝領域の帯状疱疹にて発症され、直接浸潤による視神経症、動眼神経麻痺、滑車神経麻痺を来した後に視床下部への炎症の直接浸潤、二次性脳梗塞を来した症例において頭部MRI・MRAの経時的変化を追うことができたので報告する。【症例】76歳男性。発症より約7年前に健康診断にて慢性C型肝炎と2型糖尿病を指摘されていた。糖尿病は内服加療にてHbA1c 7.5%前後で推移していたが、右顔面の疼痛を伴った皮疹及び右眼瞼下垂、右上転・下転・内転障害が出現し、帯状疱疹の診断にて近医に入院。抗ウイルス剤による点滴加療が行われた。退院後に近医眼科にて加療継続となったが、眼球運動障害が改善しないことから当院眼科受診後に当科紹介受診となった。外来受診時、視神経症、動眼神経麻痺、滑車神経麻痺を認め、発症34日目ではあるが、頭部MRIにて右眼窩内の脂肪織や視神経鞘、眼科先端部、海綿状脈洞にかけて造影効果を伴う異常信号及び右視床下部内側にも僅かに造影効果を伴う異常信号を認めた。採血では、VZV (EIA法) IgM 0.47, IgG 689、髄液細胞数は21 / μ l、蛋白 112 mg/dLと軽度上昇していたが、糖尿病合併例であると共に動眼神経麻痺が改善傾向にあることからステロイドによる加療は行わず、ビタミン製剤にて加療を行った。73日目に経過観察目的に撮影した頭部MRIにて眼窩内及び視床下部の病変は改善傾向にあったが、残存していると共に新たに右後頭葉に異常信号を認めた。発症230日目の診察にて複視および視力の改善を自覚されていたが、更に左手の自発痛を訴えられたことから発症240日目に頭部MRIを撮影。眼窩内および視床下部内側の病変は消失したが、視床下部内側の病変はその外側に組織が脱落したような小病変を呈していた。同日のMRAでは、右後交通動脈の描出が消失し、右後大脳動脈の径の不整を認めたため関連を疑った。採血上、炎症を示唆する所見はなく、動脈硬化のリスク因子が多いため、糖尿病の加療を強化すると共に抗血小板剤の内服を開始した。331日目の頭部MRI検査では、新規病変はなく、MRAにて後交通動脈の描出を僅かに認めるようになった。【考察】VZV感染に伴う脳梗塞の発症時期は、平均7週前後に遅発性に発症するとされているが、皮疹出現から約1年間は関連する脳梗塞のリスクが高いとの報告がある。また、帯状疱疹の発生部位としては三叉神経第一枝領域の帯状疱疹は、他の部位の帯状疱疹よりも脳梗塞が起こりやすいとの報告がある。【結論】時に三叉神経第一枝領域の帯状疱疹後の症例では、時に脳梗塞を合併するため、患者への説明と有症状時には速やかに検査を行う必要がある。

1E10 Ramsay Hunt症候群が当初は示唆された脳幹脳炎の一例

金井 光康, 工藤 千佳

高崎総合医療センター 神経内科

【はじめに】Ramsay Hunt症候群 (Hunt症候群) は水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) 感染によって引き起こされる耳介帯状疱疹、末梢性顔面神経麻痺、内耳神経障害を呈する症候群である。またVZVは髄膜炎や脳炎等の中枢神経系合併症を発症することもある。今回、VZV脳幹脳炎合併を疑われたHunt症候群の一例を経験し、報告する。【症例】患者は70歳の女性。【経過】左耳痛に続いて皮疹が出現し、近医耳鼻科を受診した。帯状疱疹の診断で抗ウイルス薬の処方を受けた。4日後、左顔面麻痺が出現し、Hunt症候群を疑われ、当科へ紹介となった。意識は清明であったが、頭痛および嘔気・嘔吐あり髄膜刺激徴候がみられた。顔面麻痺スコア柳原法で40点中2点であった。脳神経領域では、左耳鳴、難聴の他に味覚低下もみられた。四肢の麻痺は目立たないが、右上下肢で深部腱反射の亢進および病的反射を認めた。脳MRI検査では顔面神経にそってT2強調画像で高信号域をみたが、脳実質に異常信号は確認できなかった。髄液検査を行ったところ、リンパ球優位の細胞増多 (162 / μ l)、蛋白上昇 (121mg/dl) あり髄膜炎の合併を考えた。髄液VZV-IgM抗体価が高値で、VZV感染による髄膜炎と診断した。アシクロビル1500mg、ハイドロコチゾン1000mgの高用量点滴療法を行った。末梢性顔面神経麻痺のみでなく中枢神経症状も示唆されたために脳MRIを再検したところ、FLAIR画像で入院時に認めなかった左橋腹側の高信号域を認めた。同ウイルスによる脳幹脳炎の合併と診断した。抗ウイルス薬およびステロイドパルス療法にて症状の改善を認め、顔面麻痺スコアは40分の27点に改善し、髄液所見も正常化した。【結果】VZV感染による髄膜炎の症例を経験した。抗ウイルス薬およびステロイド投与にて末梢性顔面麻痺および脳神経症状の改善を認めた。【考察】Hunt症候群を示唆する所見において、VZVは末梢のみでなく中枢神経系の合併を伴うことがあり、脳炎、脊髄炎、髄膜炎、小脳失調症などが報告されている。脳炎は重症化しやすく予後も不良であり、積極的な画像および髄液検査を行うべきであると考え。Hunt症候群はBell麻痺に比し後遺症を残すことが多いため、早期からの治療介入が必要と考える。

一般演題

9月5日(金) E会場(第3・4会議室)

PML/JCV

座長：穴戸-原 由紀子 (杏林大学病理学)

中道 一生 (国立感染症研究所)

2E1 近年の日本国内発症進行性多巣性白質脳症患者の特徴について

三浦 義治¹⁾, 岸田 修二²⁾, 中道 一生³⁾, 西條 政幸³⁾, 雪竹 基弘⁴⁾, 水澤 英洋⁵⁾, 山田 正仁⁶⁾¹⁾がん・感染症センター都立駒込病院 脳神経内科, ²⁾初石病院 神経内科, ³⁾国立感染症研究所 ウイルス第一部,⁴⁾佐賀大学医学部 神経内科, ⁵⁾東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学,⁶⁾金沢大学医薬保健研究域医学系 老化・神経病態学

【はじめに】進行性多巣性白質脳症 (PML) は細胞性免疫の低下を基盤にJCポリオマウイルスが活性化されて引き起こされることで知られている。また、高齢男性に多く、臨床症状では片麻痺、脳画像では両側左右非対称性の白質病変で通常ガドリニウム造影効果や大脳萎縮など示さず、一般に髄液異常もないとされてきた。基礎疾患でエイズなどのHIV感染症が有名である。【目的】近年の日本国内発症PML患者の特徴を明らかにする。【方法】厚労科研PML研究班のサーベイランスシステムにて、2010年6月より2013年6月まで国立感染症研究所へ髄液JCV - PCR検査依頼があり、かつ髄液中JCV - PCR陽性例であった39症例に関して調査した。【結果】症例の内訳は男性20例、女性19例、平均57.7歳であった。臨床症状は39例中17例 (43.6%) で認知症状と構音障害、15例 (38.5%) で片麻痺、11例 (28.2%) で失語、9例で小脳症状 (23.1%)、視力障害 (8例、20.5%)、深部腱反射亢進 (7例、17.9%)、不随意運動 (6例、15.4%)、無言無動 (5例、12.8%)、嚥下障害 (5例)、精神症状 (5例)、振戦 (4例、10.3%) を認めた。脳MRI病変は大脳白質が33例 (84.6%)、小脳白質が12例 (30.8%)、脳幹部が10例 (25.6%) であり、またその分布は両側左右非対称性が31例 (79.5%) であった。さらに大脳萎縮は13例 (33.3%)、ガドリニウム造影効果を示したのが4例 (10.3%) であった。髄液検査では、髄液蛋白増加が18例 (46.2%)、細胞増加が13例 (33.3%) であった。基礎疾患としては悪性腫瘍が17例、膠原病・自己免疫疾患が13例、HIV感染10例 (25.6%) であった。日和見感染症では、サイトメガロウイルス合併が6例 (15.4%)、帯状疱疹ウイルス合併が4例、真菌感染症合併が3例であった。PML発症誘発薬剤では、プレドニゾロン使用16例、ビンクリスチン11例、シクロフォスファミド9例、ドキシソルビシン5例、リツキサン5例であった。【結論】年齢、性別ともほぼ従来の報告と同様であった。臨床症状では認知症状、片麻痺、構音障害の頻度が高かった。また、画像も従来の報告同様に大脳白質両側性病変で左右非対称性を示す症例が多く、しかしながら大脳萎縮を示す症例やガドリニウム造影効果を示す症例が目立った。また髄液異常を示した症例も比較的多かった。基礎疾患としては悪性腫瘍や膠原病・自己免疫疾患が多く、HIV-PMLは25.6%と少なかった。またPML発症誘発薬剤ではステロイド使用症例と抗腫瘍薬、エンドキサンやリツキサン使用症例が目立った。これらのことから抗がん剤、生物学的製剤や免疫抑制剤の使用増加に伴って新しい特徴を持ったPML症例が増加してきていると考えられた。

2E2 進行性多巣性白質脳症: JCウイルス感染による乏突起膠細胞変性のメカニズム

穴戸-原 由紀子^{1,2)}, 矢澤 卓也¹⁾, 菅間 博¹⁾, 内原 俊記²⁾¹⁾杏林大学 医学部 病理学教室, ²⁾公益財団法人 東京都医学総合研究所 脳病理形態

進行性多巣性白質脳症は、JCウイルスが中枢神経系の乏突起膠細胞に感染し、髄鞘崩壊を誘導して発症する。JCウイルスは、人口の約70%以上に持続・潜伏感染し、免疫能の低下した宿主において再活性化する。このため、進行性多巣性白質脳症は、悪性リンパ腫や膠原病、AIDSの合併症として知られていたが、近年では免疫抑制剤と関連した発症が問題となった。病理組織学的に、感染した乏突起膠細胞には、腫大核全体を占めるJCウイルス封入体 (full inclusion) が認められ、病理診断の指標とされてきた。さらに近年我々は、感染初期にはドット状の核内ウイルス封入体 (dot-shaped inclusions) も存在することを発見し、これがJCウイルスが宿主細胞のドット状の核内ドメイン、promyelocytic leukemia nuclear bodies (PML-NBs) で複製する為に形成されることを明らかにした。感染後期にウイルスは、PML-NBsを崩壊させてfull inclusionを形成する。PML-NBsの機能破綻は、細胞腫瘍化および変性と関係すると報告されているが、JCウイルス感染におけるPML-NBsの病理学的意義は明らかになっていない。そこで今回我々は、進行性多巣性白質脳症におけるPML-NBsの病理学的意義を解明する為、JCウイルス感染細胞における細胞周期蛋白の発現を解析した。剖検で得られたヒト脳組織は免疫組織化学的に検討し、画像解析ソフトを用いた核面積の計測を行った。乏突起膠細胞の核腫大は脱髄・変性の進行に伴い顕著化し、細胞周期関連蛋白の核面積に相関した発現が認められた。分裂細胞S期に発現するPCNAは、JCウイルス感染細胞の比較的小型核に陽性となり、一方S期～G2期に発現が増加するcyclin Aは大型核に陽性となった。JCウイルスVP1蛋白陽性細胞は、PCNA・cyclin Aと一致した二峰性の核面積ピークを示した。M期を示すcyclinB1の核発現は認めなかった。また、3カラーFISHでJCウイルス感染細胞の8番染色体と18番染色体を検出したが、細胞染色体DNAの複製は認められなかった。超解像顕微鏡 (SIM) で観察すると、JCウイルスVP1蛋白は、G2期類似の腫大核PML-NBsの外側に集積後、PML-NB構造を崩壊させていた。上記結果から、JCウイルスに感染した乏突起膠細胞は、DNAウイルス複製に有利なS期類似の核内環境を提供し、その後G2停止類似の状態で活発にウイルス増殖を支持すると考えられる。しかし、宿主細胞の染色体DNA複製は認められないことから、JCウイルスによるPML-NBsの崩壊が、宿主細胞の正常核機能を破綻させ、乏突起膠細胞の変性をもたす可能性が示唆された。【参考文献】 Shishido-Hara Y, et al : J Neuropathol Exp Neurol. 2014 May ; 73 (5) : 442-53. Shishido-Hara Y, et al : Am J Pathol. 2012 Mar ; 180 (3) : 1095-106.

2E3 メフロキン治療が有効な進行性多巣性白質脳症における脳の病理学的特徴

三條 伸夫¹⁾, 喜納 里子¹⁾, 能勢 裕里江¹⁾, 石橋 哲¹⁾, 穴戸-原 由起子²⁾, 中道 一生³⁾, 西條 政幸³⁾, 前原 健寿⁴⁾, 江石 義信⁵⁾, 水澤 英洋^{1,6)}

¹⁾東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科), ²⁾杏林大学医学部病理学教室, ³⁾国立感染症研究所 ウイルス第一部,

⁴⁾東京医科歯科大学大学院脳神経機能外科学, ⁵⁾東京医科歯科大学大学院人体病理学, ⁶⁾国立精神・神経医療研究センター病院

【目的】生物学的製剤<抗体医薬>の進歩と適応の拡大に伴い、進行性多巣性白質脳症(PML)は今後も増加することが予測される。現在のPMLは、炎症を伴っていない「古典型PML」と免疫再構築症候群(IRIS)による炎症を伴った「PML-IRIS」の2種類に分類する方法が広く用いられている。この分類法にHIV感染の有無を加味して治療法を選択することがガイドライン上推奨されている。また、メフロキンの使用に関しては、有効例と無効例の報告があり、一定の見解が得られていない。今回、我々はIRISとは異なった炎症反応を伴う非HIVのPML症例において、ステロイドを用いない治療法により、認知機能を含めて改善を認めたことより、病理学的特徴に基づいた治療法が重要であると考え、PML症例の病理学的特徴に基づいた分類法と治療反応のメカニズムについて考察を行った。【方法】昨年度、当院にて加療した炎症を伴う非HIVのPMLの53歳男性症例の臨床経過と脳生検の病理学的特徴との関連性を調査し、これまでに「炎症性PML」や「PML-IRIS」として報告されている症例と比較し、治療法と病理学的特徴の関連性について検討した。【結果】本症例では脳MRI上病巣辺縁部に淡い造影効果を認めたが、浮腫は軽度であった。髄液JCVゲノムが陰性であったため脳生検を施行し、腫大した核にdot-shaped inclusionを有し、抗カプシド(VP2/3)抗体による免疫染色で陽性となるオリゴデンドロサイトを多数認めPMLと確定診断した。病巣周辺部でJCVに感染した細胞の分布に一致して、免疫染色でCD8、および多数のCD4陽性T細胞の浸潤を認め、CD8陽性T細胞のみの浸潤を呈するとされるIRISの病理像とは異なった炎症所見であった。治療法として、免疫応答を保ちながら治療することが重要と考え、ステロイドを用いずにメフロキン療法を行ったところ、症状の改善を認めた。既報では、炎症を伴わないPMLではT細胞の浸潤は認めず、PML-IRIS症例ではCD8陽性T細胞のみの強い浸潤と脳浮腫を認める例が多かったが、脳浮腫が軽度の症例も含まれており、異なった病態が混在してPML-IRISとされている可能性が示唆された。【考察・結論】本症例は、CD8陽性T細胞を主体とする無秩序な炎症を伴ったPMLではなく、CD4陽性細胞により制御されている免疫反応を伴ったPMLであったため、ステロイドを使用しないことで炎症の制御が維持され、感染細胞からのJCVの放出を抑制すると考えられているメフロキンが有効であった可能性が示唆された。炎症を伴ったPMLは、炎症の性質を加味して、「PML-IRIS」と「PML with controlled inflammation」のように分けて対応することが、病態の理解と治療法の選択において重要と思われる。

2E4 肺移植術後に発症した進行性多巣性白質脳症の60歳女性例

山本 詞子¹⁾, 石井 一弘¹⁾, 本間 晋介²⁾, 岡田 克典³⁾, 中道 一生⁴⁾, 西條 政幸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 医学医療系呼吸器内科学, ³⁾東北大学 加齢医学研究所 呼吸器外科分野,

⁴⁾国立感染症研究所

【はじめに】進行性多巣性白質脳症(Progressive multifocal leukoencephalopathy, 以下PML)は、ヒトポリオーマウイルス属二重鎖環状DNAウイルスであるJCウイルスがオリゴデンドロサイトに感染し、多巣性脱髄病変を形成する中枢神経感染症である。細胞性免疫の低下した患者に発症しやすく、我が国での原因疾患は、HIV感染と血液系悪性腫瘍がそれぞれ30-40%ずつを占め、肺移植後に発症したPMLの既報告は数例のみである。【対象と方法】当院に入院した肺移植術後に発症したPMLの1例について、臨床経過、治療経過を過去の報告と比較して検討する。【結果】症例は60歳女性、42歳時に肺リンパ脈管筋腫症と診断され、X-5年(55歳)に右肺移植術を施行された。以降免疫抑制剤として、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロンを内服していた。X年Y月より無口になり、活動性が低下した。Y+1月に当科を紹介受診し、入院となった。神経学的所見は、やや傾眠傾向であり、右側優位の深部腱反射亢進を認めた。筋力低下や病的反射は認めなかった。血液検査では、リンパ球297/ μ L、IgG 683 mg/dlと低値であり、抗HIV抗体は陰性であった。髄液検査では細胞数や蛋白の増多はなく、各種ウイルスのPCR陰性、オリゴクローナルバンド陰性、IgG indexは正常範囲であった。頭部MRIでは、両側前頭葉に非対称性に斑状のT2強調像高信号域があり、同部位は拡散強調像では内部が不均一に高信号を示していた。異常造影効果はなかった。当初、インフルエンザワクチン接種後であったことより、急性散在性脳脊髄炎を疑い、ステロイドパルス療法(methylprednisolone 1,000mg/日、3日間)を2クール施行したが、神経症状の改善を認めなかった。入院時に提出した髄液中JCウイルスが322,500 copy/mLと陽性であることが判明し、probable PMLと診断した。PML診療ガイドライン2013に従ってmefloquineの投与を開始したが、徐々に意識障害は進行した。画像所見上も病変の拡大を認め、辺縁部を主として拡散制限を認めるようになった。中枢性無呼吸を呈するようになり、Y+4月死亡した。【考察】本例と同様に、肺移植術後にPMLを発症した症例は、調べ得た範囲では7例が報告されている。発症時に使用されていた免疫抑制剤は多岐に渡っていたが、本例も含めすべての症例で2種類以上の免疫抑制剤を使用されていた。免疫抑制剤減量や中止に加えて治療薬を併用されていたが、神経症状の改善を得た症例はなかった。本例では肺移植術から長期間経過後に発症した点が特徴的であった。【結論】肺移植術後に発症したPMLは報告例が少ない。臓器移植後のPMLに有効性の確立した治療薬はなく予後不良であると考えられ、mefloquineも含めた治療薬の使用症例の蓄積が必要である。

一般演題

9月5日(金) E会場(第3・4会議室)

ウイルス感染実験モデル

座長：小池 智 (都医科学総合研究所)

姫田 敏樹 (金沢医科大学微生物学)

2E5 エンテロウイルス71 神経感染症マウスモデル

小池 智, 藤井 健

東京都医学総合研究所 ウイルス感染プロジェクト

【はじめに】エンテロウイルス71 (EV71) はピコルナウイルス科エンテロウイルス属Species Aに分類されるウイルスで、近縁のCoxsackievirus A16と共にヒトに手足口病を起こす主なウイルスの一つである。手足口病は一般的に予後のよい感染症であるが、EV71による手足口病の場合は稀に急性脳炎、脊髄炎、神経原性肺水腫など重篤な中枢神経合併症を引き起こすことが知られている。近年マレーシア、台湾、中国本土、ベトナム、カンボジアなどアジアにおいて多数の重症例が報告されている。このウイルスに対するワクチンや抗ウイルス薬は実用化されておらず、公衆衛生上の大きな問題となっている。手足口病を起こす近縁のウイルスのなかでEV71だけがなぜ強い神経病原性を示すのかなどは解明されていない。EV71は主にヒトを宿主としており宿主域は狭い。乳飲みマウスには感染する株は存在するが、感染部位等はヒトと大きく異なっているため、適切な動物モデルとは言い難く、有用な小型感染動物モデルが必要である。【対象と方法】我々はScavenger receptor B2 (SCARB2) がEV71受容体として機能することを発見した。ヒトSCARB2をウイルス感受性のないマウスL929細胞で発現させると、細胞はウイルス感受性を獲得するので、マウス個体においてもヒトSCARB2を発現させるとEV71感受性を獲得すると仮説を立て、ヒトSCARB2遺伝子を発現するトランスジェニック (Tg) マウスを作製した。TgマウスにおけるヒトSCARB2の発現の検討、ウイルス感受性の検討を行った。【結果】ヒトSCARB2はTgマウス体内で発現し、発現分布はヒトにおける分布とよく似ていた。さらに、EV71の脳内接種、腹腔内接種、静脈内接種により、Tgマウスはウイルス感受性を獲得し、神経症状を示した。ウイルスは中枢神経系で効率よく増殖し、ヒトと同じように脊髄、脳幹、小脳核などの神経細胞を標的としていた。【考察】SCARB2はウイルスの種特異性を規定する主要な因子であり、その発現によりマウスもウイルス感受性を獲得したと考えられた。SCARB2の分布は広範囲であることからSCARB2単独でウイルス感染部位を規定しているのではなく、その他の要因も関与していることが示唆される。【結論】我々はTgマウスは種特異性を越えたEV71感染モデルの作製に成功した。

2E6 リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染症に対する非増殖型組換え狂犬病ワクチンの開発

西條 政幸¹⁾, 伊藤(高山) 睦代¹⁾, 森本 金次郎²⁾, 垣内 五月^{1,3)}, 山口 幸恵¹⁾, 堀谷 まどか¹⁾, 林 昌宏¹⁾¹⁾国立感染症研究所 ウイルス第一部, ²⁾安田女子大学 薬学部 薬学科 医療薬学講座, ³⁾東京大学大学院 医学系研究科

【はじめに】リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) はラッサウイルスと同じアレナウイルス科に属するRNAウイルスである。げっ歯類が自然宿主であり、しばしば動物実験施設におけるマウス間での汚染が問題になる。ヒトはこれらのげっ歯類の排泄物 (尿, 便, 鼻汁など) に汚染された塵や食物を介して感染するが、ほとんどの人は症状がなく、あっても非常に軽度である。しかしながら、臓器移植患者や妊婦では重篤となり致死率も高くなることが知られており、重要な人獣共通感染症の一つである。LCMVを含むアレナウイルスの感染防御には液性免疫ではなく細胞性免疫が非常に重要である事が分かっている。一方、非増殖性狂犬病ウイルスベクターは遺伝子毒性の低さ、細胞性免疫賦活効果、既免疫個体の少なさなどから有望なワクチンベクターのひとつと考えられている。そこで、本研究ではLCMVの感染防御ワクチンとして非増殖性狂犬病ウイルスベクターが有効な手段となりうるかについて、マウスのモデル系を用いて解析することを目的とする。【材料と方法】本研究室では日本の狂犬病ワクチン株であるHEP-Flury株をベースとして、ウイルスの増殖に必須であるP遺伝子を欠損した非増殖型狂犬病ウイルスベクター系を確立している。そこで、このP欠損ウイルスゲノムにLCMVの抗原遺伝子であるGPC遺伝子を組込んだゲノムプラスミドを構築し、これをヘルパープラスミドとともにP蛋白質発現細胞にトランスフェクトしてGPC発現組換え狂犬病ウイルス (ΔP-GPC株) を作出した。次にこのΔP-GPC株を培養細胞に接種してGPCの発現を蛍光抗体法およびウェスタンブロット法により確認した。また、培養細胞での増殖性についてEmptyのP欠損ウイルス (ΔP株) と比較した。次に作出された組換えウイルスを用いてマウス (C57BL/6j) を用いて防御試験を行った。ΔP-GPCまたはΔP株を1週間隔で2回マウスの腹腔または筋肉内に接種し、その1週間後に約300 LD₅₀のLCMV-WE株を脳内接種し、2週間マウスの生死を観察した。【結果】ΔP-GPC株およびΔP株をP蛋白質発現細胞に接種したところ、ΔP-GPC株感染細胞においてGPCの発現が確認された。一方、ΔP株では認められなかった。P発現細胞における増殖性はΔP株に比べてΔP-GPC株が若干劣っていた。また、両株とも低温 (33~35℃) での長期 (5~7日) 培養で高いウイルス力価が得られることが分かった。マウスでの防御試験ではLCMVに対する感染防御試験において、筋肉内接種群ではΔP株接種群が3匹とも死亡したのに対し、ΔP-GPC株接種群では5匹中4匹が生残した。腹腔内接種群では、ΔP株接種群が3匹中1匹のみ生残したのに対し、ΔP-GPC株接種群では5匹中4匹が生残した。【考察と結論】LCMVのGPCを発現する組換え狂犬病ウイルス (ΔP-GPC株) の作出に成功した。マウスの防御試験においてΔP-GPCはΔPと比較してLCMVに対する高い防御効果を示した。今後、さらにマウスを用いた防御試験を行うとともに免疫反応についての詳しい解析を行う予定である。

2E7 タイラーマウス脳脊髄炎ウイルス感染における形質細胞様樹状細胞の役割

武田 和也¹⁾, 姫田 敏樹²⁾, 大原 義朗²⁾, 中村 晃¹⁾

¹⁾金沢医科大学 医学部 免疫学, ²⁾金沢医科大学 医学部 微生物学

【はじめに】

タイラーマウス脳脊髄炎ウイルス (TMEV) 感染による脱髄疾患 (TMEV-IDD) はヒトの多発性硬化症 (MS) の代表的な動物モデルである。脱髄の発症にはTMEVの持続感染が必須であることから、宿主の抗ウイルス反応が重要と考えられる。形質細胞様樹状細胞 (pDC) は、従来型の樹状細胞 (cDC) とは区別される、生体において最もI型インターフェロン (IFN) 産生能が高い細胞であり、抗ウイルス反応に重要な役割を果たしている。しかしながらTMEV感染やTMEV-IDD発症においてpDCが果たす役割については不明である。そこで本研究においてはTMEV感染におけるpDCの抗ウイルス反応への寄与、特にI型IFNの産生について検討した。

【対象と方法】

TMEVは脱髄を発症する弱毒株DAを用いた。pDCやcDCはマウス骨髓細胞よりFlit3LあるいはGM-CSF存在下で培養、分化誘導して用いた。細胞に対するTMEV刺激後、培養上清中に分泌されたサイトカインをELISA法にて測定した。TMEVの感染や増殖については、そのカプシドタンパク質であるVP1の細胞内での合成をウェスタンブロットにて、またウイルス力価をBHK-21細胞でのプラークアッセイにて検討した。細胞表面へのTMEVの結合は、蛍光標識した抗VP1抗体を用いたフローサイトメトリーで検討した。pDCとcDCの遺伝子発現の比較については、DNAマイクロアレイにより解析した。

【結果】

pDCにTMEVを添加し、培養上清中に分泌されたIFN- α 量を測定した結果、pDCからの産生量はコントロールに比較して顕著に低かった。またIL-12産生量についても同様の結果であった。そこでTMEV感染について検討したところ、腹腔マクロファージやcDCにおいてはVP1の合成の他に、ウイルス力価の上昇も確認されたが、pDCにおいてはいずれも観察されなかった。さらに細胞表面へのTMEVの結合について検討した結果、腹腔マクロファージやcDCへの結合は確認されたが、pDCにおいては観察されなかった。以上のことから、TMEVはpDCに結合せず、感染しないことが明らかとなった。pDCにはTMEV受容体が発現していないと考えられ、現在、pDCとcDCの発現遺伝子を比較し、TMEV受容体の候補遺伝子の探索を行っている。

【考察】

TMEVの持続感染の成立には、これまでLタンパク質などのウイルス産生タンパク質による宿主のウイルス排除機構の抑制が報告されている。今回はこれに加えて、TMEVはpDCに作用しないことにより宿主の抗ウイルス反応から逃れている可能性が示唆された。今後、TMEV受容体の同定に至れば、その制御により、感染や脱髄発症の抑制が可能となることが期待される。

【結論】

pDCはTMEVを認識せず、I型IFNの産生に寄与しないことから、持続感染や脱髄の発症につながっている可能性が考えられた。

2E8 タイラーウイルスの持続感染と脱髄形成に関与するウイルス因子LおよびL'による細胞死制御の分子機構

齊藤 峰輝¹⁾, 姫田 敏樹²⁾, 大桑 孝子²⁾, 大原 義朗²⁾

¹⁾川崎医科大学 微生物学, ²⁾金沢医科大学 微生物学

【はじめに】タイラーウイルス (TMEV) の持続感染マウスにおける脱髄は多発性硬化症の実験モデルとして広く用いられているが、持続感染や脱髄形成機序の詳細は不明である。TMEVはマウスに急性灰白脳脊髄炎を起こす強毒性のGDVⅡ亜群と持続感染・脱髄を起こす弱毒性のDA亜群に分類されるが、持続感染と脱髄形成にはDA亜群でのみ産生されるL'蛋白が重要である。我々はこれまでに、両亜群に共通して存在し、I型IFNの産生抑制活性と強い細胞毒性を持つL蛋白が発現細胞にアポトーシスを誘導すること、L'がLによるアポトーシスを抑制すること、Lがミトコンドリア外膜に局在することを報告した。一方、Lによるアポトーシスはミトコンドリアを介する経路 (intrinsic pathway) で起こることが海外からの報告で示唆されている。本研究では、p53標的遺伝子のプロモーター配列をもつレポータープラスミドを用いて、p53標的遺伝子の転写制御におけるLおよびL'の役割を解析した。【対象と方法】p53標的遺伝子p21のプロモーターをもつレポータープラスミドをp53、L、L'蛋白質の発現プラスミドと様々な組み合わせで培養細胞に共導入してルシフェラーゼアッセイを行った。蛋白間結合は免疫沈降法で検討した。【結果】Lはp53によるp21プロモーターの転写活性化を用量依存的に抑制したが、L'単独ではp53によるp21プロモーターの転写活性化に影響しなかった。p21プロモーター転写活性化のLによる抑制は、L'を共発現しても解除されなかった。L'は細胞内でp53と結合した。【考察】アポトーシス誘導経路には、FasやTRAILといった外部からの刺激に対応するExtrinsic pathwayと内部からの刺激に対応するIntrinsic pathwayが存在する。本研究結果と我々の過去の報告から、LとL'による協調的な細胞死制御は、Lによるintrinsic pathwayの誘導をL'がミトコンドリア外膜において抑制する一方で、アポトーシス抑制活性を持つp21のp53による発現誘導をL'が転写レベルで阻害することによっても担われている可能性が示唆された。引き続きp21以外のp53標的遺伝子プロモーターについても解析中である。【結論】LとL'による協調的な細胞死制御機構の一端を明らかにした。

一般演題

9月5日(金) E会場(第3・4会議室)

結核・真菌・その他-1

座長：村田 顕也 (和歌山県立医科大学神経内科)

道勇 学 (愛知医科大学神経内科)

2E9 多発性脳梗塞を呈した結核性髄膜炎の2例

小原 啓弥¹⁾, 形岡 博史¹⁾, 福盛 隆也²⁾, 三笠 桂一²⁾, 上野 聡¹⁾¹⁾奈良県立医科大学 神経内科, ²⁾奈良県立医科大学 感染症内科

【はじめに】結核性髄膜炎は約30%に脳梗塞を合併し、その脳梗塞は血管炎に伴うことが多く、結核性髄膜炎の予後不良な因子でもある。我々は、塞栓性機序が考えられた多発性脳梗塞を併発した結核性髄膜炎2例を報告する。【症例1】基礎疾患に特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) を持つ72歳女性。X年1月に発熱と頭痛、倦怠感を自覚し、X年2月の胸部CTで肺野に粟粒結核が疑われ入院。血液と胃液の抗酸菌培養、骨髄穿刺や気管支鏡検査で結核菌は検出されなかったが、髄液細胞数 (276 /mm³, 単核球優位) が増多しADA 23 U/Lと高値であった。抗結核薬とステロイド投与を開始した。X年3月に意識が低下し、頭部MRIで右視床に新規梗塞と経食道心臓超音波検査で可動性を有する疣腫を大動脈弁を指摘され、抗凝固療法を開始した。脳梗塞初発から2週間後の頭部MRIで左小脳半球に、その4週間後には左視床に新たな脳梗塞を認めた。繰り返し行った入院2か月後の胃液培養で結核菌を検出した。抗結核薬と抗凝固療法を継続し、意識は改善し入院3か月後に転院となった。【症例2】肺小細胞癌と放射線肺炎があり、少量のステロイドを内服している78歳男性。数か月にわたり反応性の低下があり、Y年8月に左下肢の脱力が出現し入院。頭部CTで右内包後脚から放線冠にかけて淡い低吸収域を認め、抗血小板剤を開始した。入院4日後の頭部MRIで右島と視床、左頭頂葉皮質下に新規梗塞が出現しており抗凝固療法に変更した。経食道心臓超音波検査では疣腫はなかった。その後も徐々に意識状態が悪化したため、髄液検査を行われ細胞数増多 (1037 /mm³, 多核球優位) を認め、結核菌が同定された。抗結核薬とステロイド投与を開始した。経過中水頭症を合併し、持続脳室ドレナージ術も行われたが、呼吸状態悪化し入院15日後に永眠。剖検で心腔内に血栓や肉芽腫はなかったが、肺や肝臓、腎臓に結核菌を伴った乾酪性壊死性肉芽腫を認め粟粒結核であった。【結論】本例の結核性髄膜炎は、多発性の再発性脳梗塞を示し粟粒結核に併発していた。粟粒結核に伴う脳梗塞では、結核性髄膜炎に合併することが多いとされている血管炎性の脳梗塞に加え、塞栓性機序も考慮すべきである。

2E10 非結核性無菌性髄膜炎における髄液ADAの検討

藤田 裕明, 川崎 亜紀子, 定 翼, 岩波 久威, 国分 則人, 平田 幸一

獨協医科大学 神経内科

【目的】髄液アデノシンデアミナーゼ (ADA) の上昇は結核性髄膜炎の補助診断として広く用いられており、近年その有用性が見直されてきている。髄液ADAは細菌性髄膜炎においても上昇することから、その解釈においては細菌性髄膜炎の除外が必要である。また、日本の髄膜炎治療ガイドラインでのADAの位置づけは、診断の助けとなるとの記載のみであり、米国のガイドラインでは髄液ADAの記載はない。結核性髄膜炎の診断は、培養やPCRにより髄液から結核菌を検出するにより確定する。しかし、病初期においてはこれらの検査では診断が不可能な症例もあり、臨床所見による判断が重要となる。そこでわれわれは、臨床的に結核と細菌性髄膜炎が除外された非結核性無菌性髄膜炎症例において髄液ADA値及びその他の検査項目との関連について検討を行った。【方法】2008年6月から2013年10月の期間に当科に入院した髄膜炎、脳炎患者93例中髄液ADAを測定していたのは51人であり、このうち抗結核薬や抗真菌薬を使用せずとも良好な経過をとり、非結核性無菌性髄膜炎と診断された25例を対象とした。髄液ADA >8U/Lをカットオフ値とし高値群と低値群に分類した。意識障害や項部硬直の有無、発症から髄液採取までの期間、髄液中の細胞数、単核球、多核球、蛋白、Cl, LDH, CRPを比較した。また、髄液ADA高値群においては、結核性髄膜炎の臨床診断スコアであるVietnam diagnostic ruleスコアを検討した。【結果】ADA高値群は7例、低値群は18例だった。ADA高値群の髄液ADA最高値は12U/Lであった。ADA高値群はADA低値群と比較すると髄液単核球数が有意に高かった (233±99/μl vs 137±96/μl)。しかしその他の項目に有意差はなかった。髄液ADA高値群でのVietnam diagnostic ruleスコアは、entry criteriaを満たした7例中6例すべてがtuberculous meningitisに分類された (1例はglucoseの髄液/血液が0.5以上であったため除外した)。【結論】良好な経過をたどる非結核性無菌性髄膜炎の中にもADAが高値となる症例があることが示された。結核性髄膜炎の診断における髄液ADAはその他の臨床所見を加味し慎重に判断されなければならない。1例を除きADA高値群はVietnam diagnostic ruleにおいてもtuberculous meningitisと判定された。すなわち臨床的にも結核性髄膜炎が疑われ、髄液ADA高値を呈する症例の中にも、抗結核薬を使用しなくても良好な経過をたどる患者群がある。結核性髄膜炎の診断に対する髄液ADAの評価は、このような症例の存在を念頭に吟味されるべきであり、より感度・特異度の高い診断ツールの開発が望まれる。

2E11 顕著な白質病変を伴ったクリプトコッカス髄膜炎の一例

和田 一孝, 古川 公嗣, 田中 寛大, 島 淳, 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

【症例】67歳男性。【既往歴】以前より左側感音性難聴あり、高血圧で内服加療中、家族歴に特記事項なし、タイ、ネパールなどへの海外渡航歴がある。【現病歴】X-2年2月頃から両側の難聴が増悪したことを周囲に指摘されるようになった。徐々に歩行が遅くなり、意欲の低下が目立ち、数か月で10kg程度の体重減少認めた。他院で頭部MRIを施行され、軽度の白質病変を指摘されたが経過観察とされていた。X-1年11月末より嘔吐を認め、12月に頻回になった。風呂場から動けなくなり、服が着られない、失禁をするようになった。悪心のために動けなくなり、精査加療のため入院した。【入院時現症】一般身体所見は体温36.8℃、血圧126/85mmHg、心拍数68回/分、心肺腹部に異常はなかった。神経学的所見は意識は清明、見当識は保たれていた。記憶力低下、失算を認め、MMSE20/30点、FAB11/18点であった。失語、失行、失認はなかった。明らかな髄膜刺激徴候なく、脳神経系では両側性の難聴を認める以外異常はなかった。右上肢の軽度固縮、歩行時の動揺認めた。【検査結果】血液検査上、血算、生化学検査に異常を認めなかった。可溶性IL-2受容体は217U/ml、 β 2ミクログロブリンは1.0 μ g/mlと正常範囲であった。髄液検査上は単核球(144/3 μ l)、蛋白(324mg/dl)の上昇と糖(32mg/dl)の低下を認めた。髄液の可溶性IL-2レセプター1434U/ml、 β 2ミクログロブリン19.02 μ g/mlと著明な上昇を認めた。細菌、真菌培養は陰性であった。頭部造影MRIでは脳室内、脳幹の脳表に造影効果を認めた。両側大脳白質のT2強調画像での高信号域を左右対称性に認め、X-2年時と比較して、白質病変の進行していた。【経過】初回の髄液検査で、培養陰性であったが、再検でクリプトコッカス抗原が1024倍と高値で、培養からCryptococcus neoformansが検出された。12月25日に右前頭葉白質のステレオ生検施行し、病理所見で一部血管周囲に軽度の炎症細胞の滲出と真菌様の構造物を認めた。血液フローサイトメトリでは有意な所見得られず、皮膚ランダム生検は陰性、FDG-PETの全身スクリーニングにおいても有意な集積像はなかった。クリプトコッカス髄膜炎と診断し12月25日よりリボソーマルアムホテリシンB150mg/dayの投与を、26日よりフルシトシン6g/dayの投与を開始した。2月には意欲低下あり、MMSE8/30、FAB4/18点であったが、3月にはMMSE19/30点、FAB13/18点に改善した。歩行障害と聴力が改善した。髄液検査で原因菌の検出はできなくなり、細胞数(33/3 μ l)及び蛋白(178mg/dl)は低下し、白質病変のMRIの改善はみられなかった。【考察】大脳白質にMRIで異常信号を呈したクリプトコッカス髄膜炎の症例報告は過去に散見され、病理学的に脳実質に炎症性変化が報告されている。本症例の進行する白質病変は、臨床経過と併せて、クリプトコッカス髄膜炎と関連するものと考えたが、MRI画像は報告例と類似していたものの、生検の病理組織では脳実質の炎症所見は明らかではなかった。進行する白質脳症を認めた場合はクリプトコッカス髄膜炎を鑑別に挙げる必要がある。初回の髄液検査で墨汁染色や培養結果が陰性となることがあるので注意を要する。

2E12 全身性エリテマトーデスの治療経過中に多発脳梗塞様病変を呈したクリプトコッカス髄膜炎の1例

田中 愛, 中里 良彦, 田村 直俊, 荒木 信夫, 山元 敏正

埼玉医科大学 医学部

【はじめに】全身性エリテマトーデス(SLE)患者に中枢神経病変が生じた場合には、血管炎による脳梗塞などがまず考慮される。今回、我々はSLE患者の治療経過中に意識障害を呈し、MRIで多発脳梗塞様の病変を認めたが、脳梗塞ではなくクリプトコッカス髄膜炎であった症例を経験したので報告する。【症例】68歳、女性。20XX年頃からSLE、シェーグレン症候群合併の診断で当院の膠原病内科に通院加療されていた。プレドニゾロン(PSL)9mg/日の内服でSLEはコントロールされていた。20XX年3月上旬ころより、会話が単純化し、簡単な受け応えしかできなくなった。3月27日、インフルエンザ感染で近医に入院した。入院を契機に活動性低下、認知症が進行したため、4月12日、当院膠原病内科に転院した。転院時の意識はJCS200、脳MRIで左視床～内包後脚近傍に拡散強調像で高信号を認め、脳梗塞急性期と診断、加療開始され、意識はJCS20に改善した。4月16日、両上肢に痙攣が出現し、症候性てんかんとして抗てんかん薬を開始された。4月18日の頭部MRIで左側頭葉、右視床内側に新出病変を認めたため、当科にコンサルトされた。神経所見ではJCS20、項部硬直、運動麻痺は明らかでなく、病的反射なし。血液検査では、WBC 9990/mm³、Hb 9.8 mg/dl、AST 82 IU/L、ALT 87 U/L、ALP 378 IU/L、Cr 0.29 mg/dl、BUN 12 mg/dl、Na 130 mEq/L、Cl 101 mEq/L、K 3.7 mEq/L、APTT 29.0 sec、D-Dimer 5.17 μ g/ml、 β -Dグルカン 6.0未満pg/ml。意識障害の原因として髄膜炎を疑い髄液検査施行したところ、細胞数 85/mm³(すべて単球)、蛋白109 mg/dl、糖 29 mg/dl(血糖163 mg/dl)で、墨汁染色陽性だった。IL6 688 pg/ml、抗ribosomal P抗体6.0未満、Cryptococcus neoformans抗原 256倍、培養にてCryptococcus neoformansを同定した。クリプトコッカス髄膜炎と診断し、L-AMB + 5-FC治療を開始した。治療開始後も両側小脳半球、左側頭葉外側皮質に病巣が出現した。意識障害も改善せず、腎機能障害、全身性浮腫が急速に進行し多臓器不全のため5月16日死亡した。病理解剖所見では、髄膜空内に炎症細胞浸潤と多数のクリプトコッカス胞体を認め、脳実質病巣についても泡沫細胞浸潤を伴う壊死巣と少数のクリプトコッカスを確認した。【まとめ】クリプトコッカス髄膜炎ではMRIで腫瘍性病変、血管周囲腔拡大、多発性結節性粟状病変を呈することが知られているが、多発脳梗塞様病変を呈することもある。

2E13 当科で経験した中枢神経接合菌症の2例

本林 光雄, 重村 倫成, 倉田 敬, 平林 耕一, 齋藤 章治, 西村 貴文, 中沢 洋三, 坂下 一夫, 稲葉 雄二, 小池 健一

信州大学 医学部 小児科

【はじめに】深在性真菌症は易感染性宿主に見られる日和見感染症であり、しばしば致死的な経過をとる。起因真菌としては酵母状真菌 (*Cryptococcus*, *Candida*) や糸状菌 (*Aspergillus*) が多い。接合菌 (*Rhizopus*, *Absidia*, *Rhizomucor* など) は比較的稀な起因真菌であり、菌を同定した報告は少ない。当科で経験した中枢神経接合菌症の2例を提示し、文献的考察とともに報告する。【症例1】3歳男児。慢性肉芽腫症に対して非血縁者HLA完全一致同種骨髄移植を施行した。移植片対宿主病予防としてタクロリムスとメソトレキセートを使用した。移植後3日目から発熱が見られ、各種抗微生物薬 (メロペネム、テイコプラニン、リネゾリド、ミカファンギン) に抵抗性であった。 β -D-グルカンは陰性であった。移植後15日目に腹痛と血尿が出現し、造影CTで左腎梗塞と診断した。移植後32日目に意識障害と痙攣が出現し、頭部MRIで両側前頭葉を中心に広汎性の出血性梗塞を認めた。抗脳浮腫療法を開始したが改善なく、梗塞巣も急速に拡大し、移植後49日目に死亡した。死亡後、経皮的に採取した左腎組織より接合菌症と診断され、千葉大学真菌医学研究センターで*Rhizomucor*が検出された。当科で施行したReal time PCRでも、血清から*Rhizomucor*を同定した。【症例2】17歳男性。急性リンパ性白血病 (ALL) の治療中に発熱、咳嗽、頭痛を訴えた。呼吸器症状は徐々に悪化し、BiPAPによる呼吸補助を要した。胸部CTで多発結節影を認め、頭部MRIでは小脳に膿瘍形成が見られた。 β -D-グルカンは陰性であった。画像所見と各種抗微生物薬 (メロペネム、バンコマイシン、フルコナゾール、ミカファンギン) に不応な臨床経過より接合菌症を疑い、アムホテリシンB (L-AMB) を開始したところ徐々に改善し、発症3か月後に合併症なく退院した。なお、L-AMB投与中に急速な低カリウム血症の進行とそれによる不整脈の出現、および腎機能障害を認めたため、L-AMBの休薬を要した。退院後に当科で行った血清および髄液のReal time PCRで*Absidia*を同定した。接合菌症発症後1年6か月が経過した現在は、外来でALLの治療を行いながら抗真菌薬治療を継続している。イトラコナゾールやボリコナゾールの内服は無効であったため、短期間の入院によるL-AMBの断続的な投与を繰り返している。肺と小脳の結節性病変は残存しているがゆっくりと改善傾向を示し、神経学的異常所見は見られていない。【考察】接合菌症は極めて重篤な感染症であり、死亡率は76~96%と報告されている。接合菌は*Aspergillus*と同様強い血管侵襲性を示し、症例1のようにしばしば血栓形成による脳梗塞や大出血を引き起こすため注意が必要である。また、*Aspergillus*で第一選択となるボリコナゾールが無効であることも臨床上重要である。症例2では膿瘍内腔に向かった壁の不整が見られ、既報告と矛盾なかった。膿瘍内腔のADC値は病期によって異なり、慢性期は低値を示したが、急性期は軽度高値であった。症例2では、根治には至っていないがL-AMBによる内科的治療のみで良好な経過をとっている。L-AMBで重篤な副作用が見られているため、今後も慎重に治療を継続していく必要がある。

一般演題

9月5日(金) E会場(第3・4会議室)

結核・真菌・その他-2

座長：下濱 俊 (札幌医科大学神経内科)

長山 成美 (金沢医科大学神経内科)

2E14 結核性髄膜炎の臨床像

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

【目的】結核性髄膜炎の診断に寄与する髄液所見の感度や抗結核剤効果などの臨床像を検討する。【対象および方法】2005年～2014年に結核性髄膜炎と臨床診断し当科入院8例を対象とし、基礎疾患、神経症候、血清CRP、クオンティフェロン/T-SPOT、肺病変、髄液一般・ADA・結核菌nested PCR・塗抹および培養、頭部MRI&MRA、抗結核剤治療、転帰を後方視的に調査した。【結果】1) 男性6例、女性2例、平均年齢60歳±12.0歳 2) 基礎疾患：糖尿病2例、慢性C型肝炎1例、副腎皮質ステロイド剤長期内服1例 3) 発熱6例、神経学的所見：意識障害5例、項部硬直5例、痙攣重積・ギランバレー症候群1例、尿崩症1例、精神病1例、水頭症・中枢性呼吸不全1例 4) 検査所見：血清CRP<1：5例、クオンティフェロン/T-SPOT：陽性3例、肺病変合併：3例 5) 髄液所見：細胞数増多は7例、蛋白上昇8例、糖/血糖40%未満の低下2例、Cl低下5例、ADA>8U/L上昇7例、結核菌nested PCR 8例中2例(25%)で陽性、結核菌塗抹・培養いずれも陰性、単純ヘルペスウイルスPCR・クリプトコッカス抗原いずれも陰性 6) 頭部MRI&MRA：多発性脳病変1例、痙攣重積に伴う辺縁系病変1例、MRAは全例正常 7) 抗結核剤治療：全例内服 8) 退院時Glasgow outcome scale (GOS)：5が4例、4・3が各1例、1(死亡)が2例 【結論】結核性髄膜炎は肺病変合併やT-SPOT陽性が少なく、既往がなくても疑う事が重要である。髄液結核菌nested PCRはsingle PCRより高感度であるが本検討では陽性率が25%と低かった。一方、髄液の古典的マーカーのうちCl低下、ADA>8U/Lの上昇は本症に特異性が高い事が指摘されており今回の検討でも有用であった。早期よりの抗結核剤多剤併用治療が有効であるが、肝障害の副作用で3例は早期中止したが現在まで再燃はない。

2E15 急性発症で激しい脳脊髄炎を呈し、結核が疑われた35歳男性例

山下 裕騎, 宮崎 大吾, 小平 農, 池田 修一

信州大学医学部附属病院脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

【背景】結核性髄膜炎は一般に亜急性～慢性髄膜炎の経過を取り、頭痛、発熱、悪心などの症状から二次性水頭症、血管炎による脳梗塞、結核腫など様々な病態を引き起こす。今回、急性の髄膜炎症状で発症しウイルス性髄膜炎として治療されたが、経過中に激しい脳脊髄炎を併発して四肢の弛緩性麻痺と脳浮腫による呼吸停止を来した症例を経験した。抗結核薬に反応して臨床症状と髄液所見の改善が得られ、結核感染が強く疑われた。本例について文献的考察を加えて報告する。【症例】35歳男性、生来健康。当科転院7日前より頭痛と発熱が出現。転院5日前に近隣の病院に入院し、ウイルス性髄膜炎としてアシクロビルを投与された。転院2日前から意識障害と異常行動を認め、髄膜炎として当科に転院した。転院時は不穏状態で項部は板状硬、髄液検査で細胞数406/μl(単球379/μl)、糖20 mg/dl(血糖121 mg/dl)、蛋白477 mg/dlと単球優位の細胞数増加と髄液糖の低下を認めた。頭部MRIで橋・延髄腹側に強い髄膜の増強効果を認め、右被殻外側と橋右側にT2高信号病変を認めた。MEPM、抗結核薬(SM+RFP+INH)、デキサメサゾンの投与を開始した。しかし、脳浮腫の悪化により入院翌日に呼吸停止を起こし、気管内挿管、人工呼吸器管理を開始した。また、同日から四肢の弛緩性麻痺が出現。脊髄MRIで上部頸髄～下部腰髄に及ぶ広範な髄内T2高信号変化を認めた。転院時の髄液ADA 13.5 U/l(転院10日後の髄液ADA 28.8 U/l)と異常高値で結核感染が疑われた。以後、抗結核薬を継続し、現在はSM+RFP+EBで治療中である。複数回の髄液、喀痰、胃液での結核菌検索は塗抹、PCRとも陰性であったが、治療開始後は臨床症状の改善を認め、細胞数194/μl、糖52 mg/dl、ADA 4.7 U/lまで改善し抗結核治療が奏功した。現在意識は清明で人工呼吸器から離脱している。両下肢の弛緩性麻痺は残存しているものの上肢運動機能は回復しており、日常生活復帰を目指してリハビリ中である。【考察】結核性髄膜炎でも亜急性発症の中に1～2週程度の比較的早い経過で発症する例もあり、ウイルス性髄膜炎との区別が必要である。本例では単球優位の細胞数増加と髄液糖の低下、髄液ADA高値が診断に有用であった。脊椎・脊髄などに広範な病変を呈した結核性髄膜炎の症例は散見されるが、髄膜炎発症後1～2ヶ月での発生が多く、本例のように髄内病変が急性期に出現する報告はなかった。結核性髄膜炎の経過中に感覚障害や運動障害が現れた場合は脊髄MRIを施行すべきである。結核性髄膜炎の診断は髄液からの抗酸菌を証明することでなされるが、全例で陽性になるわけではない。このため、結核性髄膜炎の診断において、髄液ADA値の有用性が見直されており、髄液ADA値が8U/L以上で結核感染が疑われる(特異度>96%)。本例では転院直後の髄液ADA 13.5 U/Lと高く、一時28.8 U/Lまで上昇しており、診断に有用であった。【結論】結核性髄膜炎でも本例のように急性髄膜炎に似た発症形式をとることがあり、ウイルス性髄膜炎との鑑別が必要である。髄液ADA値、髄液糖などが診断の参考になり、早期診断と速やかな抗結核薬の導入を行うことが重要である。

2E16 閉塞性水頭症に対しMagendie孔開窓術を行ったnon-HIVクリプトコッカス髄膜炎の1例

松島 勇人¹⁾, 土肥 栄祐¹⁾, 太田 陽子¹⁾, 久保川 佳子¹⁾, 碓井 智²⁾, 上野 弘貴¹⁾, 越智 一秀¹⁾, 富永 篤²⁾, 丸山 博文¹⁾, 栗栖 薫²⁾, 松本 昌泰¹⁾

¹⁾広島大学病院 脳神経内科, ²⁾広島大学 脳神経外科

症例は55歳男性。主訴は全身倦怠感と食欲不振。60日前 倦怠感と食欲不振が出現し、仕事は可能だが、食事以外では自室にて寝込む様になった。45日前に構音障害、右不全麻痺が出現し、左橋梗塞で近医へ入院。30日前 症状は改善し独歩退院したが、翌日よりふらつきが増悪し他院へ入院。前医の頭部MRIから約1ヶ月で進行する水頭症を認め、精査を行うも原因不明の無菌性髄膜炎を認めるのみであった。髄液細胞数は改善傾向であったため、4日前に一時退院となった。退院後、摂食不良が続き当院を受診し意識障害を認め入院。意識レベルはJCS I-2、HDS-R 10点、MMSE 14点、指鼻試験は右で軽度拙劣、項部硬直は±、Kernig徴候が陽性。血液検査では、HbA1c 6.8%と糖尿病を認め、T-spot、抗HIV抗体、抗HTLV-1抗体は陰性。頭部MRIでは、第4脳室より脳室拡大を認め、造影FLAIRにて脳幹部髄膜は濃染し脳底型髄膜炎を認めた。髄液検査では色調は淡黄色、初圧 19.5cmH₂O、細胞数 149/μl (単核球 136/μl、多型核球 13/μl)、蛋白 218mg/dl、糖 33mg/dl (血糖118mg/dl)、結核菌PCR陰性、墨汁染色にて酵母様真菌を認め、Cryptococcus抗原陽性から、クリプトコッカス髄膜炎および閉塞性水頭症と診断 (後にCryptococcus neoformansと判明)。L-AMB + 5FCによる加療を開始したが、2日目よりJCS I-3~JCS II-10と変動を伴う意識障害の増悪を認めた。水頭症が意識障害の一因と考え、経過や画像所見から完全閉塞では無いと判断し、髄液圧20cmH₂O以下を目標とした腰椎穿刺を連日施行した。7日目 髄液圧は20cmH₂O前後と高値で推移したため、腰椎持続ドレナージを行った。髄液圧は14cmH₂Oと低値であり、排液も無く10日目に抜去した。16日目の髄液圧は22cmH₂Oと高く、圧コントロールのための腰椎穿刺を再開。21日目 HDS-R 14点、MMSE 20点、髄液所見は初圧23cmH₂O、細胞数 61/μl、蛋白 101mg/dl、糖 43mg/dl (同時血糖 124mg/dl)、頭部MRIでは水頭症は遷延し第4脳室底の膜様構造物が観察された。そのため脳室鏡によるMagendie孔開窓術を試みた。開窓術が困難な場合はVP-shunt予定としたが、開窓術は成功した。脳室内の髄液所見は正常であった。入院30日目にはHDS-R 24点、MMSE 29点まで改善し、60日目にはADL自立となり、64日目に髄液Cryptococcus抗原は陰性化した。77日目 全身状態は良好なものの髄液所見は初圧15.5cmH₂O、細胞数 37/μl、蛋白 121mg/dl、糖 46mg/dl (血糖 107mg/dl) であった。79日目より腎機能低下 (eGFR 39ml/min/1.73m²) はあるが経口FLCZ 600mg/日へ変更した。82日目の髄液所見は初圧19cmH₂O、細胞数 53/μl、蛋白 153mg/dl、糖 45mg/dl (血糖 163mg/dl) と増悪を認め、再度L-AMB + 5-FCでの加療を行った後、100日目に経口VRCZ400mg/日へ変更した。110日目の髄液所見は初圧15cmH₂O、細胞数 32/μl、蛋白 112mg/dl、糖 44mg/dl (血糖 98mg/dl) と改善傾向なため114日目に退院とした。退院時、HDS-R 29点、MMSE 29点であった。クリプトコッカス髄膜炎へMagendie孔開窓術が成功した貴重な症例と考えられ報告する。

2E17 Garcin症候群を呈したムコール症の1例

安本 明弘¹⁾, 福岡 敬晃¹⁾, 丹羽 淳一¹⁾, 角田 由華¹⁾, 泉 雅之¹⁾, 中尾 直樹¹⁾, 道勇 学¹⁾, 小嶋 美蓉子²⁾, 西村 邦宏³⁾, 平井 潤⁴⁾

¹⁾愛知医大病院 神経内科, ²⁾愛知医大病院 腎臓内科, ³⁾愛知医大病院 耳鼻咽喉科, ⁴⁾愛知医大病院 感染症科

【はじめに】ムコール症は比較的稀であるが、最も悪性かつ致死的な侵襲性真菌症の1つである。典型的な鼻脳型、肺型のほか、消化管型、皮膚型、播種型などがある。感染は急速に近接部位に進展し、進展する部位に応じて様々な症状をきたす。我々は、左Garcin症候群を呈し、早期からの集学的治療が奏功した劇症型鼻脳型ムコール症の1例を経験したので報告する。【症例】59歳の男性。糖尿病腎症で血液透析導入、X年6月に生体腎移植を受け、以後ブレドニゾロン (PSL) 9mg/日+タクロリムス (TAC) 8mg/日+ミコフェノール酸モフェチル (MMF) 1500mg/日を内服していた。同年9月上旬より発熱と頭痛が出現し、当院腎臓内科を受診、副鼻腔炎と診断された。2日後には嘔吐も出現したため再診、左鼻腔内に黒色痂皮を認めた。肺病変はなく、同日髄膜炎の鑑別のため神経内科へ紹介されたが、この時点では項部硬直はなく、複視を伴わない軽度の左外転神経麻痺を認めるのみであり、経過観察入院となった。病棟に移動した30分後から複視が出現、1時間後には左外転神経麻痺の悪化に加え、左視力低下・瞳孔散大・眼瞼下垂、左全外眼筋麻痺、左V2領域の異常感覚、舌左偏倚が出現。採血ではWBC8,400/μl、Hb12.2g/dl、PLT16.4×10⁴/μl、BUN31.1mg/dl、Cre1.48mg/dl、CRP6.19mg/dl、β-D-グルカンは陰性、赤沈は1時間値で94と亢進していた。脳脊髄液は、総細胞数41/μl (単核球10、分葉核球31)、蛋白63mg/dl、糖108mg/dlであった。CTやMRI画像上では明らかな頭蓋内病変を認めなかったが、ムコール症の可能性を強く念頭に置き、可及的速やかに耳鼻科による開窓ドレナージ術を施行した。術中の肉眼的所見では、骨破壊像や真菌塊は認めなかった。第3病日には左側II~XII脳神経全ての障害に進展、Garcin症候群を呈した。同日、左鼻腔より採取した黒色粘膜痂皮からムコールが検出され (後の培養結果では*Rhizopus oryzae*が同定された)、劇症型鼻脳型ムコール症と診断、本例の病態が副鼻腔から頭蓋底部へのムコールの浸潤であると考えられた。直ちに外科的病変切除およびアムホテリシンB (AMPH-B) による頻回の吸入と鼻洗浄、AMPH-Bとミカファンギン (MCFG) の各種抗真菌剤静注にて加療を行った。第4病日、症候は総じて改善傾向を示したが、左V1領域の感覚低下が新たに出現、頭部MRIT2強調像で橋左側に高信号病変を認め、Gd造影では硬膜の軽度肥厚を認めた。さらに、第26病日には左上下肢の軽度失調が出現、MRIT2強調像で左小脳半球に高信号病変を認めた。その後、神経症候は徐々に軽快し、左失明、左全外眼筋麻痺、左顔面神経不全麻痺ならびに左上下肢の軽度失調は残存したが、左V1およびV2領域の感覚低下や左口角下垂は軽快、舌偏倚も改善して経口摂取可能となった。【考察】ムコール症は通常重篤で致死性が高く、鼻脳型の死亡率は約25~50%、肺型では約80%とされているが、本例において我々は、黒色痂皮と急性に拡大進行する多発性脳神経麻痺の存在からムコール症を強く疑い、早期から集学的治療を行ったことが治療効果に結びついたと考えられた。

2E18 腰仙髄病変を認めたイヌ回虫脊髄炎の一例

平松 有, 吉村 道由, 荒田 仁, 松浦 英治, 高嶋 博

鹿児島大学病院 神経内科

【症例】60歳男性, 【主訴】歩けない, 両足がジンジンする, 【既往歴】左被殻出血, 高血圧, 【家族歴】父, 叔父: 大腸癌, 母: リウマチ, 妹: 乳癌, 姉: クモ膜下出血, 叔母: 糖尿病, 【生活歴】職業: 農業, 飲酒: 焼酎2合/日, 喫煙: 10本/日×40年間, 【現病歴】X-1年6月下旬, 両足の倦怠感が出現. 立とうとした際に突然力が入らなくなり座り込んだ. 症状改善せず下肢のジンジン感も出現し, 近医に救急搬送され入院. 頭部MRIで異常は指摘されず, 下肢の脱力は1週間程度でやや改善し歩行可能となり退院した. ところが11月頃より再び下肢のジンジン感が悪化, 精査目的に11月21日A病院を受診. 腰髄MRIにて髄内病変を指摘され, 12月2日当院整形外科外来紹介. 脊髄腫瘍が疑われ手術予定となったが, 12月下旬から便秘や頻尿など膀胱直腸障害が出現し, しびれの範囲も上行し下肢の筋力低下も再増悪した. X年1月7日のMRIでは髄内病変の悪化があり, 星細胞腫や悪性リンパ腫, 転移性腫瘍などの可能性も指摘され, 1月24日当院脳神経外科へ紹介. 炎症性疾患も否定できず1月29日当科紹介され精査・加療目的に1月30日入院となった. 【身体所見】一般身体所見は特記事項なし. 神経学的には, 意識清明, 髄膜刺激徴候なし. 脳神経は右の中枢性顔面神経麻痺, 明らかな嚥下・構音障害なし. Barre徴候は右の回内のみ, 右握力低下, 右下肢優位の筋力低下, 右優位の腱反射亢進, 病的反射は認めず. 感覚系は右優位の下肢触覚低下, 鼠径部以下のジンジン感, 膀胱直腸障害は便秘と頻尿・残尿感を認めた. 【入院後経過】入院時の脊髄MRIでは腰仙髄髄内T2高信号域認め, 一部に淡い造影効果を認めた. 髄液検査では細胞数8個/ μ Lと軽度上昇および髄液中好酸球21%と著明な上昇を認めた. 牛レバーや鶏の生肉の摂取歴があり, 寄生虫性脊髄炎も鑑別にあがった. 炎症性疾患の診断的治療も含めてステロイドパルス療法施行したが, 明らかな症状の改善は認めなかった. 寄生虫抗体検査で血清・髄液ともイヌ回虫, プタ回虫がともに陽性で, イヌ回虫がより高値でありイヌ回虫脊髄炎の診断とした. アルベンダゾール600mg/dayを開始し, 開始時点でMRI上髄内異常信号の軽減があり, 再度ステロイドパルスも併用した. その後リハビリテーション併用し下肢筋力の改善を認め, 杖歩行も徐々に安定した. 膀胱直腸障害についても改善した. 髄液の好酸球も改善し, 脊髄MRIでは更に浮腫と異常信号の改善が得られ, 治療の効果と考えられた. 【考察】過去の報告では回虫性脊髄炎は非圧迫性脊髄症の約6%を占め重要な鑑別疾患の一つである. アトピー性脊髄炎との鑑別も重要となるが, アトピー性疾患の先行や, 頸髄病変が多いこと, 当症例での牛レバー・鶏の生食など生活歴などが相違点となる. 過去の回虫性(イヌ・プタ)脊髄炎の報告では, MRI上の障害部位は, 頸髄・胸髄のみで, いずれも腰髄以下の病変は認めなかった. 当症例では腰仙髄に病変を認める点が異なっていた. 腰仙髄に病変を認めた症例は稀有であり, 文献的な考察も含め報告する.

一般演題

9月6日(土) C会場(第6・7会議室)

HTLV-1・HIV -1

座長：齊藤 峰輝（川崎医科大学微生物学）

久保田 龍二（鹿児島大学ウイルス制御センター）

3C1 次世代シーケンサーを用いたHAM疾患感受性遺伝子の探索

野妻 智嗣¹⁾、松浦 英治¹⁾、久保田 龍二²⁾、児玉 大介²⁾、松崎 敏男²⁾、渡邊 修¹⁾、三井 純³⁾、石浦 浩之³⁾、高橋 祐二³⁾、山野 嘉久⁴⁾、森下 真一⁵⁾、辻 省次³⁾、出雲 周二²⁾、高嶋 博¹⁾¹⁾鹿児島大学大学院 神経病学講座 神経内科・老年病学、²⁾鹿児島大学大学院 難治ウイルス病態制御研究センター 分子病理病態研究分野、³⁾東京大学医学部 神経内科、⁴⁾聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病院病態解析部門、⁵⁾東京大学大学院 新領域創成科学研究科 情報生命科学専攻

【はじめに】HAMの発症因子や抑制因子としていくつかの宿主遺伝子が報告されており、HAMの発症には遺伝的背景があると考えられている。近年、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析の進歩により、多因子疾患においても疾患感受性遺伝子の解明が進んでおり、特に家族内集積例を解析することが病態解明につながるとされる。われわれは以前、家族内に複数のHAMを発症した家系を報告した。今回、HAM発症の疾患感受性遺伝子を同定するために、次世代シーケンサーを用いてHAM疾患感受性遺伝子の探索を行った。

【対象と方法】32例の家族性HAM、20例の孤発性HAM、20例の無症候性キャリアの全エクソーム解析を行った。候補変異の対象をアレル頻度が5%未満と定義したrare variantとし、Polyphen-2による変異機能予測、家系内で共有する変異、キャリアに比べ家族性HAMに有意に多い変異を考慮に入れたフィルターを用いた。この方法により候補遺伝子を抽出し、別の孤発性HAM 200例、キャリア200例を患者・対照群として関連を検定した。またHTLV-1ウイルスの塩基配列解析も行った。

【結果】家族性HAMの中で、最も多く共通に変異を持つ人数は11人であった。少なくとも家族性HAMの中で5人以上共通に持つ変異を解析対象とし、21個を候補遺伝子とした。その中で、5個は免疫系に関係し、2個はcell communicationに関係し、1個は神経系に関係するものであった。候補遺伝子を新たな孤発性HAM群、キャリア群で検討したところ、1個の遺伝子が有意に孤発性HAM群に多く（オッズ比 3.3、 $P=0.04716$ ）、また他の1個の遺伝子も有意に多い傾向を示した（オッズ比 2.3、 $P=0.05855$ ）。HTLV-1ウイルスは家族性HAMに有意にTaxサブタイプAが多かった。

【結論】HAM発症に関わる疾患関連遺伝子を同定した。候補遺伝子数が少なく、今後さらに症例数を増やして検討する方針である。

3C2 HTLV-1 HBZ特異的CTLのエピトープ同定とHAMにおける検出

久保田 龍二¹⁾、松崎 敏男²⁾、高嶋 博²⁾、出雲 周二¹⁾¹⁾鹿児島大学 難治ウイルス研、²⁾鹿児島大学 医学部 神経内科

【はじめに】HTLV-1特異的細胞傷害性Tリンパ球（CTL）は、HAMの発症および生体内でのウイルスのコントロールに重要である。近年、HTLV-1遺伝子のマイナス鎖にコードされるHTLV-1 HBZ遺伝子が同定され、感染細胞内でHBZ mRNAはtax mRNAより恒常的に発現していることが報告された。今回HBZエピトープを同定し、HAMとHTLV-1キャリア（AC）でHBZ特異的CTLの検出を行った。【対象と方法】インターネット上の4つのエピトープ予測プログラム（NetCTL、NetMHC、BIMAS、SYFPEITHI）を用いて、HLA-A*0201に強く結合するHBZ蛋白の9merのアミノ酸をエピトープ候補とした。6個の候補ペプチドを合成しHBZ1からHBZ6と名付けた。HLA-A*0201陽性の11例のHAM患者および10例のACの末梢血リンパ球（PBMC）を用いて、各ペプチド存在下で6時間培養し、IFN- γ 陽性細胞を検出した。主要エピトープを決定後エピトープ/HLA-A*0201ペプチドを合成し、12例のHAMおよび11例のACでHTLV-1 HBZ特異的CTLを検出した。【結果】IFN- γ 検出実験より、HBZ1とHBZ6が主要なCTLエピトープであることがわかった。次にこの2つのエピトープが結合したクラスIペプチドを合成し、HAMおよびACでのHTLV-1 HBZ特異的CTLの頻度を検討した。HLA-A*0201拘束性HBZ1、HBZ6、Tax11-19特異的CTLのCD8陽性細胞中の頻度は、HAMおよびACでそれぞれ、 0.38 ± 0.50 vs 0.14 ± 0.07 ($P=0.02$)、 0.46 ± 0.94 vs 0.16 ± 0.08 ($P=0.12$)、 1.56 ± 1.95 vs 0.27 ± 0.32 ($P=0.08$) であった。また、HAM患者でのTax11-19特異的CTLの頻度は、HBZ1特異的CTLの頻度より高値であった（ $P=0.047$ ）。【考察】現在まで他のレポートでHLA-A*0201拘束性の他のHBZエピトープが1つ報告されているが、末梢血中にはこのエピトープ特異的CTLは検出されていない。また我々の検討でも同エピトープでは検出できなかった。今回新たにHBZ特異的CTLが検出されたことより、生体内のHTLV-1感染細胞はHBZ蛋白を発現していることが示された。今後、HBZ特異的CTL細胞が、HAM患者のPBMC中の新鮮感染細胞を殺傷するかにつき検討が必要である。また、HTLV-1ウイルス量とHBZ特異的CTLとの間に相関があるのかにつき検討が必要である。【結論】生体内でHBZ蛋白の発現があることが示された。HLA-A*0201に拘束された主要なHBZエピトープが2つ同定された。HBZ1特異的CTLの頻度はHAMでACより高値であった。

3C3 HAM患者CD4+T細胞表面のN-アセチルラクトサミン-ガレクチン-3格子は細胞外ウイルス会合体かもしれない

児玉 大介¹⁾, 久保田 龍二¹⁾, 松崎 敏男²⁾, 高嶋 博³⁾, 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 分子病理,

²⁾医療法人三州会大勝病院 神経内科, ³⁾鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 神経病学

【目的】昨年我々はHTLV-1関連脊髄症 (HAM/TSP、以下HAM) 患者由来CD4+T細胞はN型糖鎖N-アセチルラクトサミンにより有意に修飾を受けている可能性をレクチンアレイにより示唆した。一方、糖鎖と共に感染細胞の細胞膜表面でレクチン-グリカン格子を構成していると思われるガレクチン-3はTaxによりトランス活性化をすること、N-アセチルラクトサミンのリガンドであることが知られている。今回我々はレクチンアレイで絞り込んだN型糖鎖、N-アセチルラクトサミンの修飾量のELLA (Enzyme-linked lectin assay) による比較、ウイルス粒子との共局在などを検討した。

【方法】ELLA: HAM、無症候性キャリア (AC)、陰性対照 (NC) 各10例からマイクロビーズで取得したCD4+T細胞から塩析法で膜蛋白を精製し、UDA固相化マイクロプレートとペロキシダーゼ標識ヤギ抗ヒトIgG (H+L) 抗体、Multiskan GO (Thermo) でTMBの発色を測定した。

免疫染色: CD4+T細胞貼付標本をビオチン化UDA、抗HTLV-1 p19マウスMAb (TP-7)、ヤギ抗ガレクチン-3 (N-20) 抗体などによる重染色を検討した。

【結果】ELLAでHAM患者由来CD4+T細胞の膜蛋白は有意にUDAの発色を認めた。免疫染色ではN-アセチルラクトサミン、ガレクチン-3とHTLV-1 p19Gagが共局在している可能性が示唆された。

【考察】ELLAの結果からUDAと特異的に結合するN型糖鎖N-アセチルラクトサミンはHAM患者CD4+T細胞膜蛋白を有意に修飾している可能性が示唆された。免疫染色の結果を合わせて考えると、N-アセチルラクトサミンとそのリガンド、ガレクチン-3は感染細胞表面でレクチン-グリカン格子を構成し、Cell-to-cell spreadにおける細胞外ウイルス会合体としてHTLV-1粒子に足場を提供しているのかもしれない。

3C4 後天性免疫不全症候群治療中に多系統萎縮症を発症し、失調症状の急速な進行を認めた64歳男性例

森口 幸太¹⁾, 前田 卓哉²⁾, 池脇 克則¹⁾, 川名 明彦²⁾, 海田 賢一¹⁾

¹⁾防衛医科大学校 内科3 神経抗加齢血管内科, ²⁾防衛医科大学校 内科2 感染症呼吸器内科

【背景】多系統萎縮症は進行性のパーキンソンニズム、小脳失調、自律神経障害を呈する神経変性疾患である。今回我々は後天性免疫不全症候群治療中に多系統萎縮症を発症し症状の急速な進行を認めた症例を経験したので報告する。

【症例】症例は64歳男性。■年梅毒性ぶどう膜炎の発症を契機にHIV感染症ならびにHCV感染症が判明した。駆梅療法のうち、■年3月よりcART (TDF/FTC, RAL) が開始された (診断時 HIV-RNA; 8.3 x 10³, CD4 354/uL)。同時期に左肺腺癌を指摘され左上葉、胸壁合併切除を施行された。■年に歩行時ふらつきが出現し、他院でパーキンソン病の疑いにて同年9月よりL-dopa/DCI、dopamine agonist を投与されたが反応不良であった。同年12月、腎機能低下のため、cARTをABC/3Tc, RALに変更した。■年9月より立位保持困難、つたい歩きとなり、排尿障害のためカテーテル留置管理となった。■年1月 (発症後2年) には、起立性低血圧及び低活動性膀胱、眼振、四肢体幹の失調による立位保持困難、両上肢の筋強剛及び姿勢反射障害、軽度前頭葉徴候を認めた。頭部MRIにて小脳脳幹萎縮及び橋十字信号、SPECTで同部位の血流低下を認め多系統萎縮症 (MSA) と診断した。髄液STS陰性、抗神経抗体 (Hu, Yo, Ri, Ma2/Ta, CV2, Amphiphysin, recoverin, SOX1, titin) 陰性であり神経梅毒、傍腫瘍症候群は否定された。髄液中HIVウイルス量は900 copy/mlであり、IgG index 0.92、MCP-1 499 ng/mlであった。失調関連臨床評価スケールはUMSARS part 1+2 46/104、ICARS 44/100であり小脳失調が中核症状であることが示唆された。高次機能評価では、MOCA-J 20/30、FAB 12/18、MMSE 26/30、IHDS (International HIV Dementia Scale) 9/12であり前頭葉機能低下、短期記憶障害を認めた。MSAと認知症は合併しうるが稀であること、髄液中HIVウイルス量が血中ウイルス量より高値であることよりHIV関連認知障害 (HAND) の合併と判断した。

【考察】HIV治療中にMSAを発症し、MSAとしては急速な進行を認めた。MSAの進行を速めた要因として、HIVによる持続的中枢神経感染状態、cARTによるミトコンドリアのCOQ2代謝障害、あるいはHIV感染により α -synuclein の細胞内蓄積が促進された可能性を考えた。これまでにHIVとMSAの合併の報告はなく、HIV感染の神経変性疾患の経過に及ぼす影響についても一定の見解は示されていない。本症例の経過の詳細な観察・解析に加えて、同様の症例の蓄積がこれらの解明に必要である。

3C5 樹状細胞を介したHTLV-1感染モデルの構築と薬剤スクリーニングへの応用

竹之内 徳博^{1,2)}, 上野 孝治¹⁾, 荀 潤澤¹⁾, 田中 正和¹⁾, 藤澤 順一¹⁾

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

【目的】HAMは慢性進行性の難治性神経疾患であり、根治的な治療法が未だ無い。故に、発症予防と症状の進行防止が重要である。HTLV-1感染細胞数の上昇がHAM発症・進行の大きなリスクと考えられており、感染者個体内でのHTLV-1感染拡大の抑制が求められている。しかしながら、対症的に用いられるIFNやステロイドは多少の感染細胞数の低減効果が認められるものの効果は不十分であり、新たな治療薬が求められている。一方で、治療候補薬のスクリーニングに資する至的なHTLV-1感染モデルは存在しない。近年、感染者個体内では樹状細胞が感染リザーバーとして働いている可能性が示唆されている。よって本研究では、樹状細胞を介したHTLV-1感染モデルの構築と、作製されたモデルをHAMの治療や予防に有用な薬剤のスクリーニングに資することを目的とした。【方法】1) NOGマウスへヒト臍帯血由来造血幹細胞を移植しヒト化マウスを作製後、HTLV-1産生細胞株を接種することでHTLV-1を感染させた。作製されたHTLV-1感染マウス脾臓よりHTLV-1感染樹状細胞 (HTLVDC1) を抽出した。2) ヒト臍帯血より単球を分離し、サイトカインを添加培養し樹状細胞へ分化させた後、HTLV-1 molecular cloneをelectroporationすることでHTLV-1産生樹状細胞 (HTLVDC2) を作製した。3) 作製されたHTLVDC1 or HTLVDC2とHTLV-1 LTR (U3) -Lucを安定的に組み込んだJurkat細胞 (JUL) を共培養し、ルシフェラーゼ活性を測定することでHTLVDCからJULへのHTLV-1感染の評価を行った。さらに、各種抗体 (抗CD4抗体、抗TSLC1抗体) を共培養へ添加し、感染阻止実験も行った。【結果】HTLVDC1とHTLVDC2のいずれにおいても、ルシフェラーゼ活性は陰性対照に比べて、3～5倍と上昇していた。感染阻止実験においては、ルシフェラーゼ活性の上昇率の抑制が認められた。【結論】ルシフェラーゼ活性の上昇は、HTLVDCからJULへのHTLV-1感染を示しており、樹状細胞を介したT細胞系へのHTLV-1感染モデルが樹立出来たと考えられた。抗体による感染抑止効果も認められたため、今後はこの系を薬剤のスクリーニングに応用可能かさらに検証していく予定である。

一般演題

9月6日(土) C会場(第6・7会議室)

HTLV-I・HIV -2

座長：出雲 周二（鹿児島大学ウイルス制御センター）

山野 嘉久（聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター）

3C6 岩手県内HTLV-1関連ミエロパチーの実態調査

藤澤 豊, 石塚 直樹, 水野 昌宣, 米澤 久司, 寺山 靖夫

岩手医科大学 医学部 内科学講座神経内科・老年科分野

【はじめに】盛岡赤十字のデータでは、岩手県内における献血・妊婦検診でのHTLV-1抗体陽性者は0.4%前後と報告されている。岩手県の人口は131万人であり、予測されるHTLV-1関連ミエロパチー（HAM）症例数は11人程度となる。しかし岩手県のHAM有病率については十分な調査がなされていない。今回我々は、岩手県におけるHAMの実数を把握しその特徴について考察した。【対象と方法】岩手県を行政地区別（内陸部3地区・沿岸部4地区）に分け、岩手県全般に分布する岩手医大関連の神経内科施設（中規模病院15施設）・当神経内科の開業医院（6医院）に対し、カルテベースでのHAM通院者について調査を行った。【結果】岩手県には計26例のHAM患者が認められた。26例中22例は沿岸部在住であり、内陸部の病院への通院者の中にも沿岸出身者がみられた。最も多かったのは釜石・大槌地区、大船渡・気仙地区の両方で全体の58%と高率であった。一方内陸は15%で、明らかな地域性が認められた。また釜石・大槌地区、大船渡・気仙地区にはその他に4例のHTLV-1関連筋炎の発症例が認められた。【考察・結論】岩手県ではHAM発症者は沿岸部に集簇していること、予測される症例数よりも多く存在することが分かった。

3C7 過去10年間に当科に入院した連続HAM患者の筋力低下パターン

松浦 英治¹⁾, 野妻 智嗣¹⁾, 松崎 敏男²⁾, 渡邊 修¹⁾, 久保田 龍二²⁾, 出雲 周二²⁾, 高嶋 博¹⁾¹⁾鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 神経内科・老年病学,²⁾鹿児島大学大学院 難治ウイルス病態制御研究センター 分子病理病態研究分野

【背景】HTLV-1ウイルス感染による脊髄炎であるHAMは、両下肢の痙性脊髄麻痺を主症状とする一方、多発性筋炎や封入体筋炎との関連も疫学的に示唆されてきた。脊髄炎に筋炎（筋症）を合併していることもありうるがそのような検討はない。【目的】HAM患者における筋症状の関わりを明らかにする。【方法】過去10年間に鹿児島大学に入院したHAM患者144人の徒手筋力テストの結果を用いてHAM患者の筋力低下のパターンを解析する。【結果】HAM患者の筋力低下は腸腰筋の筋力低下がほぼ全例に認められ、ハムストリングスか大腿四頭筋の筋力低下を伴うことが多かった。一方、上肢の筋力低下は近位筋のほうが遠位筋に比べてより障害されている傾向を認め、特に大胸筋の筋力低下を呈した割合は4割を超えた。しかし上肢の筋力低下は神経診察により検出されるレベルで自覚的にADLが障害されるほどの筋力低下を呈した患者はほとんどいなかった。【結論】HAMは上下肢の近位筋の筋力低下を特徴とすることが判明した。患者が上肢の筋力低下を訴えないため、上肢の筋力がきちんと評価されていないことが多く、近位筋筋力低下が見過されている場合も少なくないと考えられた。

3C8 ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)感染予防法と新規HAM治療薬の検討

齊藤 峰輝¹⁾, 塩浜 康雄¹⁾, 後川 潤¹⁾, 田中 勇悦²⁾

¹⁾川崎医科大学 微生物学教室, ²⁾琉球大学大学院 医学研究科 免疫学講座

【はじめに】HTLV-1関連脊髄症 (HAM) に対しては副腎皮質ホルモン剤やインターフェロン- α による治療が行われているが、長期投与における副作用の問題があり、より安全な薬剤が切望されている。免疫修飾、神経保護効果が報告されている各種薬剤および新規に作製した単クローン抗体について、HTLV-1遺伝子発現抑制効果を指標にHTLV-1感染予防・HAM治療薬としての可能性を検討した。【対象と方法】HAM患者の末梢血単核球 (PBMC) を短時間培養して、生体内で抑制されているウイルス遺伝子発現を一過的に解除・再活性化させた。この系にHTLV-1により活性化されるシグナル伝達経路を阻害する各種薬剤またはHTLV-1感染細胞特異的に発現する分子に対する単クローン抗体を添加し、HTLV-1 Tax蛋白発現誘導に対する効果とその機序を解析した。一方、高度免疫不全マウス (NOG) の脾臓内に直接HTLV-1非感染ヒトPBMCとマイトマイシン処理したHTLV-1感染T細胞株を同時移植する「脾臓直接接種法」を用いてHTLV-1感染マウスモデルを作製した。非感染PBMCとHTLV-1感染細胞株の接種前後に、抗HTLV-1中和単クローン抗体またはHAM患者血漿から分離したIgGを投与して感染抑制効果を検討した。【結果】ある種の免疫抑制薬はウイルス遺伝子発現を濃度依存的に増強した。長期の使用実績がある安全性の高い薬剤の中に、サイトカイン発現抑制効果があるものを見出した。HTLV-1中和単クローン抗体、HAM患者血漿IgGおよびHTLV-1感染細胞特異的に発現する分子に対する単クローン抗体は、ADCCによりHTLV-1感染細胞を減少させた。【考察】HTLV-1中和抗体はin vivoでのヒトT細胞に対する細胞間HTLV-1感染を完全に阻止した。受動免疫による母子感染阻止等への応用が期待される。サイトカイン発現を抑制する薬剤、HTLV-1感染細胞を減少させる単クローン抗体は、いずれもHAMの新規治療薬候補と考えられる。長期の使用実績があり安全性が確立した薬剤の中に、サイトカイン産生阻害活性があるものを見出した。HAM患者に対して長期投与可能な病態修飾薬となる可能性がある。

3C9 ヒストプラズマ脳炎と鑑別が必要だったHIVトキソプラズマ脳炎

森山 宏遠, 牧 美充, 吉村 道由, 荒田 仁, 松浦 英治, 東 桂子, 岡本 祐嗣, 高嶋 博

鹿児島大学 医学部 神経内科

患者は45歳男性。海外渡航歴あり、15年前に米国に4年半居住し、3年間ほどAIDSホスピスで看護師として働いていた。その他に南アフリカ共和国、ルワンダ、インド、カンボジア、ブラジル、香港、台湾への渡航歴がある。数年前から脳ドッグを受けており、X年1月には異常を指摘されなかった。7月に発熱のある日があり、8月から全身倦怠感と食欲不振が出現した。10月にも発熱あり、受診した病院で非Hodgkinリンパ腫の可能性を指摘された。精査目的に11月に施行されたPETでは、右側頭葉から島を中心に高度集積を数カ所認め、頭部MRIでも同部位に異常を認め、12月に脳生検が施行された。広範な凝固壊死を伴うリンパ球・形質細胞を主体とした炎症細胞浸潤を認め、悪性所見が認められなかったために、12/20当科に転科となった。現症としては、6カ月で15kgの体重減少があり、37℃台の発熱が持続していた。神経学的には明らかな異常を認めなかった。病歴からHIV感染の可能性を考え、検査したところ陽性であり、CD4は105/ μ lであった。トキソプラズマIgGは20IU/ml、CMVアンチゲネミア陽性、カンジダ抗原陽性だった。脳生検病理では、グロコット染色でリンパ球よりも小さい物質が一面にみられ、マクロファージに貪食されているようにもみられ、海外渡航歴も合わせると、ヒストプラズマ感染症の可能性を考えた。1/7よりアンホテリシンB、ST合剤で治療を開始した。HIVにおいては抗体価だけでは疾病の病勢は判断できないため、真菌や原虫に対するnested-PCR法で検討を行ったところ、髄液を用いた検体では陰性であったが、生検した脳組織ではトキソプラズマが検出された。HIV感染症をベースとした感染性脳炎の鑑別は、海外渡航歴があると格段に困難になり、感染症の種類によってその後のHIV治療の開始時期も異なってくる。確定診断のためには、生検組織でのnested-PCR法は有効である。

一般演題

9月6日(土) D会場(大練習室)

CJD・プリオン

座長: 佐藤 滋 (広南病院神経内科)

犬塚 貴 (岐阜大学神経内科)

3D1 MM2型孤発性Creutzfeldt-Jakob病の臨床的特徴について

浜口 毅¹⁾, 坂井 健二¹⁾, 野崎 一郎¹⁾, 篠原 もえ子¹⁾, 三條 伸夫²⁾, 中村 好一³⁾, 北本 哲之⁴⁾, 村山 繁雄⁵⁾, 佐藤 克也⁶⁾, 原田 雅史⁷⁾, 水澤 英洋²⁾, 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⁾東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科),³⁾自治医科大学公衆衛生, ⁴⁾東北大学大学院プリオン蛋白研究部門,⁵⁾東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム・神経病理学, ⁶⁾長崎大学医歯薬学総合研究感染分子,⁷⁾徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野

【背景】孤発性Creutzfeldt-Jakob病(sCJD)は、プリオン蛋白(PrP)遺伝子コドン129の多型[メチオニン(M)とバリン(V)]と脳のプロテアーゼ抵抗性PrPのウェスタンブロットのパターン(1型、2型)によって6型に分類されている。sCJDの約70%は典型的なsCJD病像を呈し、その多くはMM1型、MV1型に含まれる。その他は非典型的な病像を呈し、わが国で最も多い非典型例であるMM2型sCJDは、皮質型と視床型の2型に分類され、いずれも臨床診断法が確立していない。【目的】MM2型sCJDの臨床的特徴を明らかにし、その診断基準案を作成する。【方法】これまでにCJDサーベイランス委員会に登録されたMM2型sCJD確実例および英文論文としてMM2型sCJD確実例と報告された症例の臨床的特徴を検討する。【結果】7例の皮質型、20例の視床型のMM2型sCJDを検討した。皮質型の発症年齢は67.6±6.3歳(57-75歳)で、多くは発症時より認知機能障害を認め、認知機能障害以外の神経症候に乏しいが、検査された全例で頭部MRI拡散強調画像の皮質高信号病変を認めた。視床型の発症年齢は47.7±14.9歳(24-72歳)で、初発症状は、不眠7例、小脳症状7例が最も多く、全例で経過中に認知機能障害を認めた。頭部MRI拡散強調画像では異常を認めないが、脳の血流または糖代謝が調べられている8例中7例で視床の血流または糖代謝低下を認めた。【結論】以下の診断基準案を提案する。今後、他の病型のプリオン病やプリオン病否定例を含めた検討が必要である。A. MM2皮質型sCJDの臨床診断基準(案)(以下の1-6を全てを満たす): 1. 進行性の認知症、2. 発症1年以内に、A. ミオクロームス、B. 錐体路/錐体外路障害、C. 小脳症状/視覚異常、D. 無言・無動状態、の4項目中2項目以上を認めない、3. PrP遺伝子コドン129多型がMMで変異なし、4. 脳血流SPECTにて両側視床の血流低下、5. 発症1年以内に頭部MRI拡散強調画像で異常がない、6. 発症1年以内では脳波上PSD陰性、7. ルーチン検査で他の疾患を除外できる。B. MM2視床型sCJDの臨床診断基準(案)(以下の1-7を全てを満たす): 1. 進行性の認知症、2. 発症6ヶ月以内に、A. ミオクロームス、B. 錐体路/錐体外路障害、C. 小脳症状/視覚異常、D. 無言・無動状態、の4項目中2項目以上を認めない、3. PrP遺伝子コドン129多型がMMで変異なし、4. 脳血流SPECTにて両側視床の血流低下、5. 発症1年以内に頭部MRI拡散強調画像で異常がない、6. 発症1年以内では脳波上PSD陰性、7. ルーチン検査で他の疾患を除外できる。

3D2 特異な画像所見を呈したcodon180 Val/Ile変異のCreutzfeldt-Jakob病の1例

天野 優子, 木村 成志, 佐々木 雄基, 石橋 正人, 木村 有希, 花岡 拓哉, 麻生 泰弘, 竹丸 誠, 平野 照之, 松原 悦朗

大分大学 医学部 神経内科学講座

【はじめに】今回我々は経過を通して著明な左右差のある大脳皮質病変を呈し、プリオン蛋白遺伝子解析でcodon180 Val/Ileの変異を認めたCreutzfeldt-Jakob病(CJD)の1例を経験したので文献的考察を加え報告する。【症例】78歳男性。兄が認知症。X月より歩行障害が出現し、近医の頭部CTで正常圧水頭症を疑われた。タッグテストが施行されたが歩行障害の改善はなかった。X+1月より左上肢の使いにくさが加わり、頭部MRIを施行された。脳梗塞の疑いで点滴加療されたが改善はなく、X+2月に当科入院となった。入院時、神経学的にMMSE23点、左手の肢節運動失行、左上肢優位のGegenhalten、四肢深部腱反射亢進、左下肢のすくみ足、小刻み歩行を認めた。髄液蛋白が軽度増加していたが、14-3-3蛋白、タウ蛋白、QUIC法は陰性で、脳波検査ではPSDは認めなかった。MRI拡散強調画像で右片側性の大脳皮質高信号を認め、FLAIR画像でも一部右大脳皮質に高信号を認めた。以上より画像所見からはCJDを最も疑ったが、症状と大脳皮質病変に著明な左右差があり、髄液検査にて14-3-3蛋白、タウ蛋白、QUIC法のいずれも陰性であったため診断に苦慮した。抗Tg抗体が陽性であったことより橋本脳症の除外のため、ステロイドパルスを2クール施行したが改善はなく、臨床症状は増悪傾向であった。髄液検査を経時的にフォローしたところ、X+3月には14-3-3蛋白が陽転化し、X+4月にはタウ蛋白が陽転化した。MRI拡散強調画像では3か月の経過で皮質高信号が右大脳半球全体に広がり、一部左大脳皮質にも高信号を認めた。その後のプリオン蛋白遺伝子解析でcodon180のValからIleへの変異が検出され、遺伝性CJDと診断した。【考察】一般的なcodon180変異の遺伝性CJDは進行性の認知症で発症し、拡散強調画像で左右対称的な大脳皮質と基底核の高信号を認めるといわれている。本症例は歩行障害で発症し、神経所見と大脳皮質の高信号に著明な左右差を認めた点が特徴的であった。左右差のある大脳皮質病変を呈した報告例では多くが孤発性として報告されており、codon180変異は3例の報告があった。これまでの報告では遺伝子検査を施行されている症例が少なく、codon180変異の有無に関しては不明であるため、左右差のある画像所見がcodon180変異に特徴的であるかは今後の症例の蓄積が必要と考えられた。さらに14-3-3蛋白とタウ蛋白は経過とともに陽性となっており、本症例と同様の症例を診断する際に重要な所見と考えられた。【結語】経過を通して著明な左右差のある大脳皮質病変を呈し、プリオン蛋白遺伝子解析でcodon180 Val/Ileの変異を認めたCJDの1例を経験した。4か月の経過でミオクロームス、PSDは認めなかった。病初期には14-3-3蛋白、タウ蛋白、QUIC法とも陰性であったが、経過とともに14-3-3蛋白とタウ蛋白が陽転化した。今後のcodon180変異のCJDの診断において貴重な症例と考えられた。

3D3 Creutzfeldt Jakob病のArterial Spin Labeling(ASL)灌流画像所見

北崎 佑樹¹⁾, 山口 智久¹⁾, 山手 康司¹⁾, 神澤 朋子¹⁾, 榎本 崇一¹⁾, 岸谷 融¹⁾, 白藤 法道¹⁾, 松永 晶子¹⁾, 林 浩嗣¹⁾, 山村 修¹⁾, 木村 浩彦²⁾, 濱野 忠則¹⁾

¹⁾福井大学 医学部 神経内科, ²⁾福井大学医学部 放射線医学講座

【目的】 Arterial spin labeling (ASL) 灌流画像は、造影剤を用いることなく、脳灌流画像を撮像することができる。さらに、MRI撮影時に簡便にフォローアップ検査を繰り返し行うことが可能なため、主に脳血管障害での有用性が示されてきた (Kimura H, et al, J Magn Reson Imaging 22 : 189, 2005 ; Hamano T et al, J Neurol Sci 298 : 124, 2010)。しかし、近年は脳血管障害以外にも、アルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患でも診断に有用であることが示されるようになった (Mak HK et al, J Alzheimers Dis 2014)。孤発性Creutzfeldt Jakob病 (CJD) は、急速に認知症、意識障害、小脳失調、錐体路、錐体外路症状、ミオクロヌスが進行するプリオン病である。CJDの早期診断にMRI拡散強調画像 (Diffusion weighted imaging: DWI) 所見が有用であることが強調されてきた。我々は、CJDの比較的早期にASL画像を撮像し、低灌流域を検出することができた2症例を経験したため報告する。症例1 : 65歳、男性。運転中に距離感を取りにくくなったことを主訴に受診した。神経学的に右上1/4盲、および右優位の四肢失調、ならびに体幹失調を認めた。一般採血では異常を認めなかった。頭部MRI拡散強調画像では、左後頭葉優位、両側尾状核、被殻の高信号域を認めた。これらの部位はADC値は低値であった。さらに左後頭葉を中心としたASL画像での低灌流域を認めた。本例のちにミオクロヌスも出現し、脳波検査でのperiodic synchronous discharge (PSD) も認めた。さらに、髄液中タウ蛋白、および14-3-3蛋白の高値を認め、RT-QUIC法で異常プリオン蛋白が陽性であることが確認され、孤発性CJDと診断した。なお、ASL画像での低灌流域は病期の進行とともに拡大した。症例2 : 57歳男性。歩行時のふらつきを主訴に受診した。神経学的には、認知機能低下、眼球運動制限、saccadic eye movement、四肢失調、体幹失調、ジストニアを認めた。一般採血では異常なし。頭部MRI DWIでは、尾状核、被殻、後頭葉皮質に高信号域を認めた。ADC値は同部位で低値であった。ASL画像では両側後頭葉での灌流低下を認めた。本例は意識障害、認知機能低下が進行し、ミオクロヌスも出現し、のちに無言性無動状態となった。また脳波検査でPSDも確認された。髄液タウ蛋白、および14-3-3蛋白の高値を認め、さらにRT-QUIC法で異常プリオン蛋白が陽性であり、孤発性CJDと診断した。本例でもASL画像での低灌流域は徐々に拡大した。【結論】 症例1でのASL画像での低灌流域は右半盲という神経学的異常所見と合致していた。また症例1, 2のASL画像での低灌流部位は、MRI DWIで高信号を示していた。またADC値も低下していた。さらなる症例の蓄積が必要であるが、ASL画像は、MRI DWIと組み合わせることにより、CJDでの機能低下部位を早期に検出できるとともに、CJDの進展様式の解明にも有用である可能性が示唆された。

3D4 プリオン病患者に対する胃瘻造設

岩崎 靖¹⁾, 森 恵子²⁾, 伊藤 益美²⁾, 吉田 眞理¹⁾

¹⁾愛知医科大学 加齢医科学研究所, ²⁾小山田記念温泉病院 神経内科

【目的】 本邦のプリオン病症例の全経過は欧米例に比して長い。理由としてプリオン病患者が経口摂取困難に至った場合、本邦では経管栄養が施行される症例が多いことが推定されている。一方で、プリオン病患者に経管栄養を施行する場合、侵襲的手技に伴う感染対策から、胃瘻よりも経鼻経管栄養が選択される症例が多いと思われる。我々は、胃瘻造設術を施行したプリオン病症例を経験し、プリオン病患者に対する経管栄養についての考察、他の自験症例との比較検討も加え、プリオン病患者の胃瘻造設について検討した。【対象と方法】 2007年以降に小山田記念温泉病院に入院したプリオン病患者で、胃瘻造設術を施行した症例について、患者背景、臨床所見や経過、予後等について後方視的に検討した。【結果】 プリオン病患者は17例の入院があり (孤発性CJD 12例、GSS 1例、遺伝性CJD 4例)、無動性無言状態に至ってからは全例で経管栄養が施行されていた。胃瘻造設術を施行した症例は3例で (17.6%)、いずれもV180I変異を伴う遺伝性CJDであった。経管栄養の導入、経鼻経管栄養と胃瘻の長所および短所については家族に文書を用いて説明されていた。胃瘻造設術は、家族による文書同意を得た後に、経費内視鏡的に消化器内科医により施行された。3例とも胃瘻造設術に伴うトラブル、合併症はなく、経管栄養に伴う合併症や導入後のトラブルもなかった。症例1は78歳時に見当識障害で発症し、約18ヶ月後にはほぼ無動性無言状態となった。経口摂取が次第に困難となったため発症30ヶ月後に胃瘻造設術を施行した。術後は経管栄養で安定した状態が続いたが、全経過33ヶ月で呼吸不全のため死亡した。症例2は76歳時に行動異常で発症し、約17ヶ月後にはほぼ無動性無言状態となった。発症34ヶ月後に誤嚥性肺炎を併発し、以後は経口摂取困難となったが、当初は家族が中心静脈栄養法を希望したため、以後4ヶ月は点滴管理した。カテーテル感染による敗血症を2回併発したため、家族が胃瘻造設を希望され、全身状態改善後 (発症38ヶ月後) に胃瘻造設術を施行した。症例3は69歳時に言語障害で発症し、約13ヶ月後にはほぼ無動性無言状態となった。当初から家族は胃瘻造設を希望し、誤嚥性肺炎を2回発症したため、末梢持続点滴による肺炎治療後に胃瘻造設術を施行した (発症14ヶ月後)。症例2と症例3はそれぞれ発症45ヶ月後、発症17ヶ月後の現在も安定した状態で経管栄養を継続している。1例目の胃瘻造設術で使用した内視鏡をプリオン病患者専用とし、2例目、3例目は同一の内視鏡を使用した。使用した内視鏡の洗浄は手洗い洗浄後に、通常の洗浄法で対応した。胃壁固定具は鮎田式ディスクボーズキットを用いた。【結論】 V180I CJDは比較的緩徐な進行を呈し、長期経過例が多いことも、家族が胃瘻造設を希望した理由として考えられた。経鼻経管栄養と比較して、胃瘻は管理が容易である印象はあったが、合併症の頻度や生命予後に関しては明らかな優位性を指摘できなかった。プリオン病患者における胃瘻造設は対症療法の選択肢として考慮してもよいと思われるが、施行に当たっては家族への十分な説明と同意が重要であると思われる。

P-1 脳膿瘍の脳室内穿破を伴った細菌性脳室髄膜炎

篠本 恵介¹⁾, 菊池 航紀²⁾, 七尾 恭子²⁾, 佐土原 道人²⁾

¹⁾札幌東徳洲会病院 救急総合診療部, ²⁾札幌東徳洲会病院 総合診療部

【はじめに】細菌性髄膜炎は進行が早く重い後遺症を残すことが多い。今回われわれは、脳膿瘍の脳室内穿破を伴った細菌性髄膜炎でもあるにもかかわらず、CRPは低値のままであり、頸部痛と発熱のみの症状で、抗生剤投与にて良好な経過を取った症例を経験したので報告する。【症例】63歳男性。慢性B型肝炎で消化器内科にてウルソと抗ウイルス薬エンテカビルを処方されている。年9月某日、前頭部痛が緩徐に発症し、翌日頭痛にて車内で動けなくなり救急搬送された。来院時意識清明、BT 38.4度であったが頭痛は自製内であり採血検査ではT-Bil 2.9 mg/dL、CRP 3.80 mg/dLであること、腹部CTにて胆石を確認したが熱源とは考えにくく、熱中症疑いで帰宅となった。3日後頸部痛主訴に整形外科受診したが発熱の持続と頸部屈曲制限から、髄膜炎疑いで内科紹介となった。項部硬直ははっきりせず、胆嚢炎所見から消化器科入院となり、CTR 2g/day投与され翌日MRCPにて胆石胆嚢炎は否定され、髄液穿刺目的に当科転科となった。【経過】髄液検査では外観清濁、細胞数5024/3 μ L、多核球90%、タンパク 180.1 ng/dL、糖 4mg/dLであり、直ちに細菌性髄膜炎と診断しCTR 4g/day、アシクロビル 500mg/day、VCM 1g/dayの静脈内投与を行った。救急搬送時の頭部CTでは左前頭葉に境界不明瞭なlow density area認め、脳梗塞が疑われていたが、第3病日のMRIでは同部は陳旧性拘束と判断されたが、側脳室下角から後角にかけてDWIにてhigh intensityの異常信号が認められたが脳実質の浮腫性変化は認めなかった。第8病日には前記の抗生剤投与により解熱したが、頭部CTでは側脳室内に液体貯留が認められた。第9病日の2回目の髄液検査では外観清、細胞数536/3 μ L、多核球46%、タンパク 119.9 mg/dLと改善していたものの、糖は16mg/dLと低値のままであった。第14病日の頭部MRIにて左前頭葉病変の縮小と脳室内への連続が確認され、脳膿瘍の穿破と考えられた。第17病日抗生剤内服処方にて自宅退院となった。髄液、血液、尿、喀痰培養からは病原菌は検出されなかった。【考察】胆嚢炎疑いに対して抗生剤が投与されていたため、起因菌の同定には至らなかったが、細菌性髄膜炎治療としては髄液検査前に抗生剤投与が行われていた。初回の頭部CTでは脳膿瘍を疑えず、追加のMRIでも脳梗塞と考えられた。経過中max CRPは3.80 mg/dL、max WBC 6600/ μ Lと低値のまま推移したことは、細菌性髄膜炎の経過としては非典型的であり、前角近傍の脳膿瘍が脳室内に穿破し、炎症産物が脳室内でニボー形成したことから脳膿瘍の脳室髄膜への炎症の波及が髄膜炎を起こしたと確信が得られた。

P-2 精神症状で発症した化膿性脳室炎の稀な高齢男性例

高橋 輝行^{1,2)}, 田村 正人^{1,3)}, 三木 健司^{1,3)}, 山口 舞^{1,3)}, 亀井 聡³⁾, 高須 俊明^{1,3)}

¹⁾長岡西病院 神経内科, ²⁾青和クリニック 神経内科, ³⁾日本大学医学部 神経内科

【はじめに】脳室炎は、新生児では化膿性髄膜炎に併発することが多く、成人では外傷・脳膿瘍・手術による脳室周囲の処置等を契機に発症し、比較的稀ではあるが、その経過は重篤で致死率が高い。今回、我々は、精神症状で発症した化膿性脳室炎の稀な一例を経験したので報告する。【症例】73歳、男性。自営業。脳梗塞後遺症と軽度の認知症で当院の神経内科にかかりつけてであった。年12月15日、午前中は普通に自宅で仕事をしていて、午後1時頃に体調不良を訴え、風邪薬を服用して横になった。午後5時頃、家族が呼びかけても反応が鈍く、時に意味不明の言葉をつぶやき、歩行も困難であったため、当院を受診した。その際、呼名には答えるが会話は成立せず、不穏で体動も活発であり、安静が保てなかった。体温 36.5℃で軽度の左麻痺の他、項部硬直等の髄膜刺激症状は認めず、血液検査では白血球数 11700/ μ L、CRP 0.45 mg/dLであった。このため、認知症の悪化による「せん妄」の診断で経過観察目的に入院した。しかし、翌日に施行した頭部MRIにて、両側の側脳室後角から三角部にかけて、T1-WIで等信号、DWIとFLAIRで高信号を呈し、上面でニボーを形成する膿性髄液の貯留を認めた。また、T2-WIでは正常髄液に比べて低信号のニボーを形成し、2相に分離した像を呈した。その後、激しい頭痛が出現し、高度の項部硬直とケルニッヒ徴候を認め、体温も39℃に上昇した。このため緊急で腰椎穿刺を施行したところ、髄液は淡黄混濁し、細胞数 4266/ μ L、単核球：多形核球 149：4117、蛋白 384 mg/dL、糖 44 mg/dL（同時血糖 139 mg/dL）であった。加えて、血液検査でもCRP 12.7 mg/dLと高度の上昇を認めた。以上より、化膿性脳室炎及び化膿性髄膜炎と診断し、セフトリアキソン 4 g/日、デカドロン 6.6 mg/日の点滴を開始し、加えてアミカシン 100 mgの髄腔内投与を行った。治療が奏功し、19日には平熱に戻り、高度の頭痛や髄膜刺激症状は消失した。再検した頭部MRIでも、両側側脳室内のニボーを形成する膿性髄液の貯留像は改善した。髄液の培養は全て陰性であり、髄液所見も25日には細胞数 20/ μ L、蛋白 81 mg/dLまで改善した。しかし、食思不振と嘔吐が続くため精査目的に上部消化管内視鏡を施行したところ、中～下部食道に出血と高度の狭窄を伴う食道癌が認められた。そのため年1月6日に外科に転科となった。【考察・結論】一般に、成人の化膿性髄膜炎は抗生剤治療により良好な経過を得るため、脳室炎に進展することは少ない。本症例の様に化膿性髄膜炎に先行して化膿性脳室炎を発症するのは極めて稀である。加えて、髄膜刺激症状に先行してせん妄等の精神症状で発症した化膿性脳室炎の報告はこれまでない。本症例では、セフトリアキソンの全身投与に加えて、アミカシンの髄腔内投与が奏功し、臨床症状は速やかに改善した。また、本症例の様な稀な病態の出現には、食道癌による免疫力の低下が背景にあったものと考えられる。化膿性脳室炎は稀ではあるが、高齢者におけるせん妄の鑑別診断の1つとして念頭に入れておく必要がある。

P-3 メトロニダゾール追加投与が奏効したKlebsiella pneumoniaeによる多発脳膿瘍の46歳男性例

仲野 達¹⁾, 山浦 弦平²⁾, 横山 睦美³⁾, 田中 章景²⁾, 小山 主夫³⁾

¹⁾横浜栄共済病院 脳卒中診療科・神経内科, ²⁾横浜市立大学神経内科学・脳卒中医学, ³⁾藤沢市民病院 神経内科

【症例】46歳 男性。【既往歴】アルコール性肝機能障害を指摘されていたが治療歴なし。【生活歴】喫煙歴：10本/日 (20～46歳)。飲酒歴：焼酎2合/日 (20～46歳)。【現病歴】X-4日より39℃台の発熱あり、その後頭痛も出現して次第に増強した。近医受診して感冒の診断で抗菌薬 (セフトレキシム) の処方を受けたが改善なし。X日に発熱、頭痛の改善がないため当院救急外来を受診した。【入院時現症】意識清明で、頭痛、37.7℃の発熱があったが、項部硬直はなく、jolt accentuationを認めるのみであった。神経所見の異常はなかった。【検査所見】血算では血小板の減少 (7.1万/ μ L)、生化学では肝逸脱酵素の上昇、CRPの異常高値 (20.41 mg/dL) を認めた。髄液検査では初圧24 cmH₂O、細胞数1,304/ μ L (単核球4%、多核球96%)、蛋白97 mg/dL、糖42 mg/dL (血糖154 mg/dL) であった。脳MRI DWI、FLAIRでは大脳半球に散在性に微小高信号域を認め、造影効果はなかった。胸部CTでは右下葉に結節影、腹部造影CTでは腎実質の造影欠損、腎周囲の膿瘍を認めた。髄液ならびに血液培養でKlebsiella pneumoniae (KP) が検出された。経胸壁心エコーでは異常所見はなかった。【経過】検査所見から、細菌性髄膜炎、septic embolismと考えられる多発脳膿瘍、肺病変ならびに腎盂腎炎、腎周囲膿瘍と診断しKP Renal Abscess Syndromeと診断した。ステロイド (dexamethasone)、抗菌薬 (MEPM+VCM) 投与により髄膜炎症状、髄液、血液所見は速やかに改善したが、13病日のMRIでは脳病変の拡大を認め、その後も病変の拡大を認めた。抗菌薬の治療はこの間も継続していたが、25病日からはメトロニダゾール750mg/dayの内服を追加した。その後は画像所見の改善を認め、58病日にMRI 拡散強調画像で高信号域が消失したことを確認して治療を中止した。その後も再発はなかった。【考察】KPは腸内細菌科のグラム陰性桿菌、通性嫌気性菌であり、莢膜を有する。肝膿瘍から肺、眼、頭蓋内等の全身に感染巣をつくることもあり、Liver abscess syndromeと呼ばれる。腎膿瘍から感染巣が広がる例も少数で報告されていてRenal Abscess Syndromeと提唱されている。基礎疾患は糖尿病が最も多く、次いで肝硬変症、アルコール依存症である。本例ではアルコール性肝機能障害を基礎疾患として発症。腎盂腎炎、腎膿瘍から肺、頭蓋内に血行性に菌が広まったものと考えられRenal Abscess Syndromeと一致すると考えた。KPは多臓器に感染巣をつくることもあり全身検索が必要で、本例の様に髄膜炎改善後にも脳膿瘍の形成、増悪があることから画像検査のfollowが必要である。メトロニダゾールは嫌気性菌に有効で、髄液移行性にすぐれるため脳膿瘍に有効な薬剤であり、本邦でも2012年に適応症に脳膿瘍が追加された。本例では抗菌薬投与を継続したにもかかわらず脳膿瘍の画像的増悪が認められたが、メトロニダゾールを追加投与することにより改善傾向となった。難治性の脳膿瘍にはメトロニダゾール追加投与を考慮することが必要と考えられた。

P-4 非典型的髄液所見を呈した硬膜下膿瘍の成人発症例

馬島 恭子, 玉井 直敬, 土屋 光正, 大木 宏一, 鈴木 重明, 柴田 護, 高橋 慎一, 鈴木 則宏

慶應義塾大学 医学部 神経内科

【はじめに】硬膜下膿瘍は、成人では比較的稀な疾患であるが、時に致命的となりうる中枢神経系感染症である。今回我々は、非典型的髄液所見を呈しながら頭部MRIで診断に至った成人硬膜下膿瘍の一例を経験した。【症例】症例は生来健康な43歳女性。当院入院の7日前から頭痛と38度台の発熱を認めた。入院5日前に近医を受診し、インフルエンザ迅速検査は陰性であったが、周囲に罹患者がいたことから、治療量の抗インフルエンザ薬を処方された。しかし症状の改善なく、入院当日未明より頭痛が増悪したため、当院へ救急搬送された。来院時、項部硬直とJCS1桁の意識障害を認め、採血で白血球14500/ μ L、CRP 17.85 mg/dL、髄液検査で初圧7 cmH₂O、淡黄色で透明、細胞数70個/ μ L (単核球64個・多核球6個)、蛋白282 mg/dL、糖42 mg/dL (同時血糖108 mg/dL) を認めた。髄液糖は軽度低下していたが、発症1週間後の髄液が単核球優位であることからウイルス性髄膜炎を疑い、入院時よりアシクロビル1.5g/dayを投与開始した。しかし頭痛と発熱は遷延し、意識障害の進行と運動麻痺を認めた。第2病日の頭部MRIでは両側高位円蓋部に髄膜の高信号を認めた。第5病日の髄液検査では、細胞数249個/ μ L (単核球149個、多核球100個)、蛋白313 mg/dL、糖34 mg/dL (同時血糖75 mg/dL) と多核球の増加を認めた。同日より細菌性髄膜炎の可能性を考え、ドリベナム (DRPM) 3.0g/dayを投与開始し、以降、症状は緩やかに改善傾向となった。第13病日の頭部MRIでは、両側前頭部高位硬膜下腔の拡散強調画像高信号が増強し、その後の造影MRIで同部位はring状の増強効果を認めたため硬膜下膿瘍と診断した。また血液培養・髄液培養検査はいずれも陰性であったが、尿中・髄液中肺炎球菌抗原が陽性であったことから、起病菌と考えた。症状および髄液所見が改善傾向にあるため、ドレナージュは行わず、抗生剤治療を継続した。第60病日の頭部MRIで硬膜下膿瘍はほぼ消失し、DRPMの投与を終了した。上顎・下顎に齲歯を認め、抗生剤治療中に抜歯等の歯科処置を行った。明らかな後遺症は認めなかった。【考察】硬膜下膿瘍ではほとんどの症例で細菌性髄膜炎の典型的な髄液所見を呈すると報告があるが、本症例は細菌性髄膜炎としては非典型的な髄液所見を呈した。入院後の髄液所見・画像所見の変化、抗生剤治療の反応性、及び肺炎球菌抗原陽性より診断に至ったが、髄液所見・画像所見より硬膜下膿瘍の形成過程を初期から経時的に観察し得た貴重な症例と考えた。一般的に硬膜下膿瘍の発症機序は、(1) 血行性 (2) 頭蓋近傍の感染症からの直接波及 (3) 頭部外傷、脳外科手術の合併症の3種類に分けられる。未治療の齲歯からの直接波及を硬膜下膿瘍の原因として疑った。また感染の主座は硬膜下であり、クモ膜下腔には2次的に炎症が波及したのみであったために、髄液培養陰性の非典型的髄液所見を呈したと考えた。【結語】頭蓋近傍の感染症からの直接波及による硬膜下膿瘍の場合は非典型的な髄液所見を呈することもあり、中枢神経系の感染症においては、本疾患の可能性も念頭におき、診断・治療を行う必要がある。

P-5 脳膿瘍、硬膜下膿瘍に対して内科的加療が奏功中に薬剤性好中球減少症を併発し急激な経過を辿った一例

渡部 真志, 榊原 健二, 若林 由佳, 高谷 美和, 原田 祐三子, 林 直毅, 久保 あゆ香, 小林 麗, 岡田 久, 奥田 聡

名古屋医療センター 神経内科

【はじめに】頭蓋内膿瘍は致死率が10-20%と高く内科的緊急疾患で早期のドレナージ術が勧められている。今回、急性腎盂腎炎から菌血症を認め、血行性の脳膿瘍・硬膜下膿瘍となり、内科的加療が一時奏功するも薬剤性好中球減少症を併発し死亡した一例を経験したので報告する。【症例】高血圧症と慢性腰痛症を既往に持ちADL自立している88歳女性。20XX年9月29日、腰痛、嘔気、嘔吐、下痢が出現。9月30日から食欲低下あり経口摂取困難で近医受診。翌日の採血で炎症反応高値と脱水あり当院へ搬送。体温37.1℃、SpO₂ 95%（室内気）、呼吸数24回/分、血圧90/50mmHg、脈拍数80回/分。意識はJCS-3、肺音・心音に異常なし、腹部全体に著明な圧痛あり、腸音は亢進、肋骨脊柱角叩打痛陰性、棘突起叩打痛陰性、皮疹なし。神経学的所見は意識障害下だが明らかな脳神経系に異常なく、四肢に明らかな麻痺なし。血液検査は、WBC 33,100/ μ l、Plt 8.5万/ μ l、肝胆道系酵素の著明な高値、CPK 643 IU/l、BUN 71 mg/dl、Cr 4.60 mg/dl、CRP 30.12 mg/dl、APTT 49秒、PT比 1.28、Fib 438 mg/dl、FDP 92 μ g/ml、D-dimer 34.84 mg/ml。胸腹部CTでは小腸内に腸液貯留像があり、頭部MRI DWIでは左前頭頂部に大脳鎌に沿って皮質・皮質下に多発する高信号域を認め、急性腸炎、脱水症、腎前性腎不全、DIC、DIC由来の多発性脳梗塞として消化器内科で入院し、CTRX 2g/日、トロンボモジュリン、ヘパリンで初期治療を開始。第2病日に右上肢優位に麻痺が出現しMRI DWIで上記高信号域の拡大あり。第3病日に右上肢優位の全身性強直性痙攣が出現し抗痙攣薬で対応。第4病日に尿培養と血液培養から菌がE.coliとStreptococcus agalactiaeと同定され、急性腎盂腎炎由来の菌血症が主病態と判明。第7病日まで徐々に解熱し採血結果も改善を認めたが、第8病日に抗生剤をCEZに変更後から発熱が再燃し、MRI DWIで大脳鎌から左頭頂部の脳表に膜状の高信号域を認めた。髄液検査は細胞数23/3 μ l、糖81 mg/dl、蛋白43 mg/dlであり、脳膿瘍+硬膜下膿瘍と確定診断した。CTRX 2g $\times$ 2/日で加療するも病状は増悪し、外科的治療を検討したが手術困難と判断。ABPC 2g $\times$ 4/日も加え加療継続すると徐々に全身状態は改善。しかし第27病日から全身性紅斑が出現し、第39病日からWBC 2,300（Neutro 48%、Eosino 14.6%）と好中球減少と好酸球増多を認め、第42病日にはWBC 1,300/ μ l（Neutro 2.1%）と無顆粒球症に移行。全身性紅斑と好酸球増多症から薬剤性を第一に疑い、被疑薬を中止又は変更し無顆粒球症は改善するも、第45病日に蜂窩織炎を合併し感染コントロールできず、第51病日から意識レベル低下、低体温、乏尿が出現。第52病日に永眠。【考察】外科的治療を選択できず、単剤の抗生剤治療で増悪を認め、2剤併用で対応したが薬剤性好中球減少症により状態悪化し救命できなかった一例を経験した。文献的には感染性塞栓症では痙攣発作を伴いやすく、本症例では菌血症も伴うため感染性塞栓症を疑うべきである。高齢女性や β ラクタム系抗生剤使用者では薬剤性好中球減少症の頻度が多く、治療薬剤は極力限定して使用した方がよいと考える。

P-6 実質型神経梅毒である脊髄癆を発症した非HIV感染・若年男性の一例

織田 史子

松戸市立病院 神経内科

【はじめに】実質型神経梅毒は梅毒スピロヘータ感染後15-20年ほどで脳・脊髄実質内への障害がみられることが知られ、中高年の男性に多く認められる。また最近ではAIDS合併症として注目を浴びている。今回、我々は非HIV感染で脊髄癆を発症した29歳の若年男性例を経験したので報告する。

【症例】患者は29歳男性。X年6月より両下肢に発作性の電撃様の痛みが出現し、NSAIDsを服用していた。その後、両上肢にも同様な痛みが出現し、某大学病院等を受診するも異常を指摘されず、対症的に経過をみられていた。同年10月には両下肢のしびれ感、じんじんとした異常感覚が出現。X+1年1月、尿失禁や残尿感が出現し、同時期より階段下降時に不安定になり、同年夏には手すりが必要になった。平地歩行も不安定になり、同年9月に当科を初診し、10月上旬に入院。神経学的所見では、四肢（下肢優位）の電撃痛、両下肢の筋緊張低下（被動性の亢進、過伸展性）と腱反射の消失、軽度の開脚位かつ不安定方向、Romberg徴候（+）、両下肢の全感覚鈍麻（いわゆる深部感覚優位）、Abadie徴候（+）、拳丸把握痛の消失、不整円形瞳孔などを認めた。一般血液検査ではRPR 147.3、TPHA 19355、HIV-Ag・Ab（-）であり、免疫グロブリン、ACE、リゾチーム、甲状腺機能は正常、膠原病の各種自己抗体は陰性であった。脳脊髄液（CSF）検査は細胞数84/mm³（単核98%）、蛋白99mg/dl、糖37mg/dl、FTA-ABS 320、TPHA 5120、IgG index 1.78、OCB（+）、MBP（-）であった。以上より、非HIV感染者の脊髄癆と診断し、駆梅毒療法（PCG2400万単位/日 分6 DIV）を計28日間施行した。なお、下肢の電撃痛に対しては、少量のカルバマゼピン投与で対応した。その結果、感覚性運動失調、下肢の電撃痛、下肢の痛覚鈍麻等は改善し、CSF所見の改善を確認し、X+1年11月退院した。なお、脊髄MRIでは腰髄レベルを中心に、脊髄後根での造影増強効果が認められた。脳血流SPECTでは有意な血流低下・増加の所見は認めなかった。眼科・耳鼻咽喉科的な異常所見は認めなかった。

【考察】一般に、梅毒はその発症時期により初期梅毒と後期梅毒に分類されており、中枢神経系へのスピロヘータの侵入を示唆する神経梅毒は後期梅毒に属する。すなわち、実質型神経梅毒である進行麻痺や脊髄癆はスピロヘータ感染後15-20年ほどで発症することが知られる。本症例では、梅毒の感染源や感染時期が不確定であったが、10歳代で感染した可能性が高い。

梅毒および神経梅毒はPC治療が確立されて以来減少傾向にあったが、近年、本邦を含めて世界的にHIV感染が蔓延しており、AIDS合併症として神経梅毒が再び注目されてきている。従来、神経梅毒は、無症候型神経梅毒、髄膜血管型神経梅毒、実質型神経梅毒と臨床病型が分類されてきたが、AIDS合併症の時代である近年では移行型や混合型が存在し、典型的な神経梅毒の症例が少なくなっている。その一方で、本症例のように典型的な脊髄癆の臨床病型を呈する神経梅毒が、梅毒感染後比較的早い時間で発症する可能性（若年発症例）もあり、神経梅毒の診断には十分な注意が必要である。

【結論】非HIV感染による神経梅毒、脊髄癆を発症した29歳男性例を報告した。

P-7 細菌性髄膜炎に対するセフトリアキソンが原因と考えられた胆石症の2例

中嶋 秀人, 細川 隆史, 太田 真, 塚原 彰弘, 廣瀬 昂彦, 山根 一志, 宇野田 喜一, 石田 志門, 木村 文治

大阪医科大学 内科学I・神経内科

【はじめに】第3世代セフェム系抗菌薬のセフトリアキソン (CTRX) はグラム陽性菌, グラム陰性菌に広域のスペクトルを有し, 細菌性髄膜炎の治療における主要な抗菌薬の一つである。副作用としてCTRX成分が胆石, 胆嚢内沈殿物を形成し, 胆嚢炎, 胆管炎, 膵炎等を起こすことが報告されているが, 多くの症例は小児の重症感染症への大量投与例であり, 成人例での報告はまれとされる。今回われわれは細菌性髄膜炎治療としてCTRX投与中に胆石症を合併した2例を経験したので報告する。【症例】症例1: 65歳男性。主訴は発熱, 意識障害。発熱, 頭痛が出現した翌日に不穏, せん妄状態となり前医に救急搬送された。JCS3, 項部硬直陽性, 脳神経麻痺や四肢運動麻痺認めず。一般血液検査では白血球数 $17000/\text{mm}^3$, CRP 36.7 mg/dL , BUN 34.3 mg/dL , クレアチニン 1.49 mg/dL 。髄液検査は細胞数 $58/\text{mm}^3$ (単核球97%), 蛋白 434.8 mg/dL , 糖 13 mg/dL 。細菌性髄膜炎の診断で当院に転院となった。PCR検査で*Streptococcus pneumoniae* DNAが検出され, メロペネム投与により一旦改善したが, 発熱, 腰痛, 炎症所見の再燃がみられ, CTRX (4g/日) + バンコマイシン + アンピシリンに変更された。2週間後の腹部CTで胆嚢内に入院時には認めなかった高信号域を認め, 胆石・胆泥と考えられたが, CTRXを中止して経過観察し, 胆石は縮小消失した。症例2: 66歳男性。主訴は発熱, 頭痛。既往歴は2型糖尿病と慢性腎不全。外傷性硬膜下血腫後に腎不全が悪化し人工透析導入のため当院腎臓内科に入院したが, 1週間後に発熱, 頭痛が出現。一般血液検査では白血球数 $5580/\text{mm}^3$, CRP 8.4 mg/dL , 髄液細胞数 $256/\text{mm}^3$ (単核球46%, 多形核球54%), 蛋白 74.3 mg/dL , 糖 39 mg/dL 。細菌性髄膜炎の診断でCTRX (4g/日) の治療が開始され解熱したが, 2週間後に39度の発熱, AST 201 IU/L , ALT 112 IU/L , T-Bil 2.0 mg/dL , WBC $8980/\text{mm}^3$, CRP 10.2 mg/dL と肝胆道系酵素と炎症反応の上昇を認めた。腹部CTで胆嚢内と総胆管内の結石, 総胆管の拡張を認め, 閉塞性胆管炎と診断。ERCPで下部胆管に結石による透亮像を認め, ドレナージチューブを留置するとともに, CTRXを中止。その後, 炎症所見は改善し, 胆嚢内と総胆管内の結石も縮小消失した。【結論】CTRXの投与量が増加する細菌性髄膜炎の治療においては, 副作用として胆砂や胆石を生じる可能性がある。CTRXによる胆石は一過性で自然消失すること多いが, 腹痛, 発熱, 嘔吐, 黄疸などの症状が出現し, 急性胆嚢炎や閉塞性胆管炎を発症することもあり, CTRX投与には十分な注意が必要であると考えられた。

P-8 腰髄神経根に発症し, 治療開始後に髄膜炎も呈した带状疱疹ウイルス(VZV)感染症の1例

佐野 貴紀, 秋山 徹也, 突田 健一, 成川 孝一, 渡辺 源也, 千葉 哲矢, 鈴木 靖士

国立病院機構 仙台医療センター 神経内科

【はじめに】带状疱疹に脳炎・髄膜炎を合併することは稀であるが, 带状疱疹の生じた部位によらず合併することがあり, 鑑別の重要性を再認識したため報告する。

【対象】症例は頭痛, 右下肢の痛みを主訴に受診した71歳男性。

【現病歴】入院5日前より右大腿部内側寄りに痛みを自覚した。数日間様子をみるも症状の改善無く, 腰痛も伴ったため入院2日前に近医整形外科を受診した。右L2からL3領域のデルマトームに沿うように, 疼痛を伴う浮腫性紅斑及び小水泡の集簇を認めた。带状疱疹の診断として, 同日よりバラシクロビルの内服治療を開始した。治療開始後, 入院前日になって, 前額部の全体の痛み, 食欲低下, 発熱, 嘔気が出現した。症状が増悪したため前医を再受診。頭部CTを施行するも異常所見を認めず, 原因精査目的に神経内科紹介となった。

【入院時現症】受診時JCS 1, 傾眠傾向を認めた。体温 37.5°C の微熱, 右L2~3領域に疼痛および潰瘍形成を伴う小水泡を多数認めた。神経学的には項部硬直, 及び右膝蓋腱反射の消失を認めた。筋力低下は認められなかった。

【検査所見】血液検査ではCRPの軽度高値を認めるのみで, その他血算, 生化学に異常は認めなかった。髄液検査では圧の上昇・単核球優位の細胞増多・髄液蛋白量の増加を認めた。頭部MRIでは異常なく, 腰椎MRIでTh 11からL2高位で右側のL2及びL3脊髄後根から後根入口部にかけて一部造影増強効果を伴う異常信号領域を認めた。

入院当日の検査所見では, 髄液中のVZV-IgG, VZV-IgMは感度以下であり, 抗体価指数 (antibody index) は計算不能 (約8未満と軽度の上昇を疑う) で, IgG index は0.58と上昇は認めなかった。その後の検査では血清VZV-IgM, VZV-IgGの上昇, 髄液のVZV-IgGの上昇を認めた。

【臨床経過】腰椎領域の带状疱疹及び頭痛と発熱の症状から, 髄膜炎を疑った。髄液検査で矛盾しない所見が得られ, アシクロビルの点滴に変更して治療を行った。加療開始後は頭痛, 発熱, 嘔気症状は速やかに改善し増悪無く経過した。

【考察】今回の症例では, 带状疱疹に対して治療介入を行った後の症状増悪を認め, 薬剤性を含めた他疾患の鑑別を要した。最終的には带状疱疹ウイルス性髄膜炎の診断に至った。過去, 脳髄膜炎の発症機序として複数の経路が考察されているが, 本症例では画像所見, 及びIgG index が経過により上昇を認めたことから, 神経向性の侵入を疑った。一般に带状疱疹では髄液検査での異常のみを示す無症候性の脳髄膜炎は認められるものの, 顕症化する髄膜炎・脳炎は非常に稀とされる。また, 顕症化する場合でも三叉神経第1枝領域における併発が危険視されることや, 発生頻度として, 下部胸椎及び下部頸椎領域に相対的に多いとする報告はあるものの, 腰椎領域における報告は稀である。带状疱疹の出現する領域によらず, 脳髄膜炎の併発に注意した治療, 経過観察の重要性を再認識する症例となった。

【結論】带状疱疹を発症した患者においては, 皮疹の出現した領域によらず髄膜炎を呈する可能性があり, 発熱・頭痛・意識障害などの中枢神経症状の出現に注意を要する。

P-9 患者血清NMO-IgGを用いたNMOモデルラット作成の試み

黒澤 和大¹⁾, 三須 達郎^{1,2)}, 高橋 利幸¹⁾, 中島 一郎¹⁾, 藤原 一男²⁾, 青木 正志¹⁾

¹⁾東北大学 神経内科, ²⁾東北大学 多発性硬化症治療学寄附講座

【目的】 NMOモデルラットの再現と臨床病理評価

【対象と方法】 Protein Aカラムを用いNMO患者血清からNMO-IgGを精製し、週数8-12週の雌のLewisラット10匹を 1) control群 2匹, 2) MBP-EAE群 (day0に1匹あたりMBP 100 μ g+CFA100 μ gのエマルジョンを両側後肢の足背に皮下注射した群) 2匹, MBP-EAE誘発後day10と12に10mgずつ腹腔内注射した 3) control IgG群 3匹と 4) NMO-IgG群 2匹の4群に分け、急性期の臨床・病理評価を行った。

【結果】 MBP-EAEでは、いずれも尾から後肢へと進行する麻痺を呈したが、症状は全般に軽微でNMO-IgGの有無によって重症度や局在に明らかな差異は認められなかった。病理学上、MBP-EAEでは大脳・脳幹・脊髄に共通して静脈周囲性の炎症細胞浸潤が認められ、脱髄所見はごく軽度認められた。脊髄では脊髄髄表から放射状に静脈周囲性に炎症細胞が浸潤し、一部は実質内へと直接浸潤していた。NMO-IgG群では静脈周囲の炎症を中心にAQP4の広範な脱落を認め、多くは灰白質ないし近傍優位の病変分布を示した。また、髄表から連続し炎症細胞の浸潤部位と一致した巣状のAQP4の脱落も確認した。肺・胃・腎臓については共通して間質側基底膜にAQP4の発現が認められ、炎症細胞浸潤は非特異的で、明らかなAQP4の脱落は認めなかった。

【考察】 本モデルラットでは典型的な脊髄病変に加え、既報にない脳幹部のAQP4の脱落を認め、ヒトNMO類似病変の特徴を呈した。血管周囲性病態の他、髄膜側からの病態が存在することが示唆された。

【結論】 NMO-IgGを投与したラットでは中枢神経にアストロサイトパチーを示唆する所見が認められ、急性期のNMO病変を検討する上で有用と考えられた。

P-10 末梢のアトピー炎症は脊髄ミクログリア活性化とアロディニアを惹起する

王 冰¹⁾, 山崎 亮²⁾, 城戸 瑞穂³⁾, 真崎 勝久¹⁾, 吉良 潤一¹⁾

¹⁾九州大学 大学院 医学研究院 神経内科学分野, ²⁾九州大学 大学院 医学研究院 神経治療学寄附講座,

³⁾九州大学 大学院 歯学研究院 分子口腔解剖学分野

【目的】：アトピー性脊髄炎は気管支喘息などのアレルギー素因を持つ患者で見られる脊髄炎で、感覚異常や神経障害疼痛を主徴とする。しかし、末梢のアトピー素因がどのように脊髄炎を誘発するのか不明である。私たちはマウスに末梢のアトピー炎症を誘導してこの疾患の病態の再現を試みた。【実験方法】：生後6週齢C57Bl6マウスを利用し、ovalbumin (OVA; 50 μ g, i.p) とaluminum hydroxide (Alum; 2 mg, i.p) を週に一回注射し (O+A group)、3週間または6週間連続処置した。Phosphate-buffered saline (PBS) を注射したマウスはcontrolとして使用した。O+AまたはPBSを注射した後、OVA (2.5 mg/mL) を4日間連続で鼻腔内吸入させ、気管支喘息モデルを作製した。さらに、von-Frey filamentsを利用し、接触性アロディニアを観察した。脊髄、肺、リンパ節を免疫染色で検討した。ミクログリアの形態学的変化を円形度で解析した。【結果】：PBS群と比較し、O+A喘息群は0.04-gと0.07-g filamentの刺激下で、顕著なアロディニアを呈した ($P<0.05$)。O+A群はPBS群より、脊髄における活性化ミクログリアの数が有意に増加した。O+A (i.p.) plus OVA吸入処置により、気管支周囲の好酸球塩基性蛋白沈着が高度に見られ、脊髄ミクログリアの円形度がPBS群より有意に上昇し、ミクログリア活性化の増強が示唆された。【結論】：アトピー素因は脊髄ミクログリアの活性化と接触性アロディニアを誘発する。このミクログリアの活性化は、アロディニアの機序として重要な可能性がある。

P-11 Modulation of EAE in an animal model of atopic diathesis

方 梅¹⁾, 山崎 亮²⁾, 王 冰¹⁾, 城戸 瑞穂³⁾, 吉良 潤一¹⁾

¹⁾九州大学 大学院 医学研究院 神経内科学, ²⁾九州大学 大学院 医学研究院 神経治療学,

³⁾九州大学 大学院 歯学研究院 分子口腔解剖学

Purpose : To investigate the modulation of EAE in an animal model of atopic diathesis. **Methods :** Female C57BL/6J mice > 7 weeks of age were used in this study. For each mouse in the O+A group, 50 µg of ovalbumin was dissolved in 2 mg of aluminum hydroxide gel in a total of 200 µg of 0.01 M phosphate-buffered saline (200 µl). Mice were divided into two groups and respectively pretreated with an intraperitoneal injection (200 µl) of either O+A (to induce atopic diathesis) or 0.01 M PBS (control) on days 0, 7, 14, and 21. On day 22, mice in both groups were subcutaneously immunized with myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide₃₅₋₅₅ (300 µg/mouse) and complete Freund's adjuvant. Pertussis toxin was administered (200 ng/mouse) on days 0 and 2 to induce EAE, which was scored as follows : 0, no disease ; 1, limp tail ; 2, abnormal gait and hind limb weakness ; 2.5, paralysis of one hind limb ; 3, complete hind limb paralysis ; 3.5, ascending paralysis ; 4, tetraplegia ; and 5, moribund. Mice were sacrificed and brain, spinal cord, optic nerve, spleen, and lymph nodes harvested for immunohistochemical analyses of the acute phase of EAE. **Results :** EAE developed earlier in the O+A group. Immunohistochemical analyses of the fourth lumbar segment and optic nerve revealed enhanced immune cell infiltration and activated microglia in the O+A group. We also observed more eosinophil cationic protein-positive cells in spleen red pulp of mice from the O+A group than in mice from the control group. **Conclusion :** Atopic diathesis appears to aggravate EAE in this animal model.

P-12 実験的自己免疫性脳脊髄炎に対する血管作動性ホルモン・アドレノメデュリンの治療効果

北村 彰浩¹⁾, 富岳 亮²⁾, 高橋 良輔¹⁾, 松井 真²⁾

¹⁾京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学, ²⁾金沢医科大学神経内科学

【背景】多発性硬化症 (MS) の炎症性脱髄性変化は活性化T細胞が末梢血から脳内へ移行することから始まる。末梢で抗原提示細胞から刺激を受けたT細胞がVLA-4やLFA-1を強く発現し、血管内皮上に発現したVCAM-1やICAM-1等の分子と結合することで血液脳関門の通過が可能となる。VLA-4に対するモノクローナル抗体であるNatalizumabは強力なMSの再発・進行抑制効果を示したが、免疫能が過度に低下し進行性多巣性白質脳症の発症を認め必ずしも安全な治療法とは言えない。一方、血管作動性ホルモンであるアドレノメデュリン (AM) は血管新生・血管保護等の作用に加え、VCAM-1やICAM-1の発現を抑制する作用が明らかとなった。AMを用い、血管内皮側の接着因子を抑制して活性化T細胞の脳内移行を阻害し、MSの新たな治療法の開発に取り組む。**【方法】**MSのモデル動物である実験的自己免疫性脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis : EAE) をC57BL/6JマウスにMyelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 35-55ペプチドを免疫して作成した。EAE感作と同時に浸透圧ポンプを用いて組換え型ヒト成熟型AM (6匹) または生理食塩水 (5匹) の腹腔内14日間持続投与を開始し経時的に行動解析を施行した。**【結果】**生理食塩水投与群は、感作後11日から症状が出現 (clinical score 0.2 ± 0.12) し、13日 (0.90 ± 0.10)、16日 (2.6 ± 0.10)、21日 (2.7 ± 0.20) と急激に増悪した。一方、AM投与群では、感作後13日 (0.37 ± 0.16 , $p < 0.05$) から16日 (1.1 ± 0.30 , $p < 0.05$) まで有意な症状の軽減を認めたが、AM投与終了後、症状は急激に増悪し (21日 2.6 ± 0.16) 有意差は消失した (いずれも分散分析法による)。**【結論】**AMによるEAE抑制効果が明らかになった。今後、細胞浸潤・脱髄・接着分子発現等の組織学的検索、末梢血・脾細胞を用いて抗原特異的リンパ球増殖反応、免疫学的解析を経時的に施行し、AMがMSの新たな治療薬となる可能性を検索する。

P-13 実験的脳脊髄炎の病態におけるプロテオグリカンの検討

上野 莉乃¹⁾, 宮本 勝一¹⁾, 森口 幸太²⁾, 門松 健治³⁾, 楠 進¹⁾

¹⁾近畿大学 医学部 神経内科, ²⁾防衛医科大学校 第三内科, ³⁾名古屋大学 医学部 分子生物学

【目的】プロテオグリカンは細胞骨格の主要成分で、共有結合したコアタンパク質と硫酸化多糖類から成る糖タンパク質の一種である。関節軟骨をはじめ脳・脊髄にも存在し、中枢神経系の軸索再生阻害因子として知られている。プロテオグリカンの一種であるコンドロイチン硫酸 (CS) は、中枢神経傷害後の神経可塑性における抑制性分子の一つである。一方、ケラタン硫酸 (KS) は、中枢神経系における含有量はCSと比較し極めて少ないが、CSと同じく神経再生阻害作用を有する。多発性硬化症 (MS) とプロテオグリカンの関連性は不明であるが、最近我々はMSの動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の病態に CSが関与している事を報告した。今回我々は、KSの生合成に必要なGlcNAc6-O-硫酸基転移酵素 (GlcNAc6STs) が欠損したマウス (KS-KO) を用いて、EAEにおけるKSの病態関与について検討を行った。【方法】マウスはB6バックグラウンドである。EAEはMOG₍₃₅₋₅₅₎ペプチドを用いてKS-KOおよび野生型マウス (Wt) に誘導した。MOG 特異的リンパ球のrecall response は、MOG感作12 日目に脾臓と所属リンパ節を摘出し、single cell 状態のリンパ球をMOG再刺激下で48時間培養し、細胞増殖を [³H] 取り込みにて評価した。また、培養上清のサイトカインをフローサイトメーターで測定した。病理学的評価は、EAE感作後20日目に脳脊髄を採取し、病理切片を作成した。【結果】KS-KOのEAEスコアはWtに比べて有意に軽症であった。MOG 特異的リンパ球のrecall responseは、KS-KO由来のリンパ球はWt由来のリンパ球に比べて、細胞増殖反応は低下し、サイトカイン産生はIL-6、IFN- γ が有意に減少していた。病理学的には、KS-KOの脳脊髄の炎症所見はWtに比べ軽度であった。【考察】KSはEAE induction phaseで病態促進的に作用していると推測された。KSを抑制することでEAEの治療ができる可能性がある。

P-14 抗IL-6レセプターモノクローナル抗体であるSA237はリサイクリング抗体技術により長半減期を実現

田窪 亮子¹⁾, 石田 潔正¹⁾, 白源 正成²⁾, 花田 隆造³⁾, 都留 智巳⁴⁾, 山田 暁律¹⁾, 東 佐由美¹⁾, 寛 高裕¹⁾, 寺尾 公男¹⁾, 菊池 隆一¹⁾

¹⁾中外製薬株式会社, ²⁾医療法人相生会 博多クリニック, ³⁾医療法人相生会 墨田病院,

⁴⁾医療法人相生会 ピーエスクリニック

【背景】

近年、日本及びドイツのグループからIL-6シグナルを阻害するトシリズマブの視神経脊髄炎 (NMO) 患者における臨床使用結果が報告され、再発の顕著な抑制が認められている (Araki et al 2014; Ayzenberg et al 2013; Kieseier et al 2013)。我々は抗体工学技術を適応し、血中半減期の長いSA237 (ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体) を開発しており、SA237は利便性も高い薬剤として、NMO患者の治療に貢献できると期待される。今回、我々は健康成人男性を対象に第I相単回投与試験を実施したので、その薬物動態 (PK) 及び薬力学 (PD) の結果を報告する。

【方法】

日本人健康成人男性にプラセボ又はSA237 30, 60, 120, 240 mgを単回皮下投与し、投与後のPK及びPDを検討した。PDマーカーとして、血清中可溶性IL-6レセプター (sIL-6R) 濃度について評価した。

【結果】

120及び240 mg投与時の血清中SA237濃度は、一カ月後Day 29においてそれぞれ4.51 $\pm$ 1.54及び17.9 $\pm$ 4.80 mcg/mLであった。sIL-6R濃度は、SA237投与直後から上昇し、120及び240 mgの投与グループにおいては、Day 15でほぼ同様のピーク濃度を示したことから、全てのsIL-6Rに結合したものと考えられた。その後、両グループでは1カ月以上ピーク濃度付近を推移した後、血清中SA237の濃度低下に伴い、sIL-6R濃度も次第に減少した。

【結論】

健康成人男性でのSA237皮下投与時のPK及びPDの結果から、120 mg以上の投与により1カ月間以上ターゲットを飽和することが確認された。現在、SA237はNMO患者を対象とする有効性及び安全性を確認する第III相試験をグローバルで実施している。

P-15 実験的自己免疫性脳脊髄炎マウスモデルに対するガレクチン9の治療効果とそのメカニズム

有川 智博¹⁾, 大水 総一²⁾, 東海林 博樹¹⁾, 平島 光臣^{3,4)}

¹⁾金沢医科大学 一般教育機構(生物学), ²⁾香川大学 医学部 免疫病理学, ³⁾香川大学 医学部 消化器・神経内科,

⁴⁾徳島文理大学 香川薬学部 生体防御学講座

【目的】近年、ヒト多発性硬化症の一部の神経細胞や組織に浸潤した免疫担当細胞がガレクチン9を発現していることが報告されたが、その機能的な詳細については不明であった。今回我々は実験的自己免疫性脳脊髄炎を用いて、どのT細胞サブセットからガレクチン9は分泌されるのか、そしてその生理作用を明らかにするため解析を行った。【背景】ガレクチンは β -ガラクトシド(糖鎖)に特異的に結合性を示す分子量14~36 kDaのレクチンであり、その構造によりプロトタイプ(ガレクチン1)、キメラタイプ(ガレクチン3)、タンデムリピートタイプ(ガレクチン4, 8, 9等)の3種に分類される。基本的にガレクチンはジスルフィド結合、付加糖鎖、分泌シグナルを持たず、細胞内タンパク質としての性質を備えており細胞質にも存在するが、一部が“非古典的な経路”で分泌され、サイトカインと同じように細胞間情報伝達因子として機能していると考えられている。【方法】実験的自己免疫性脳脊髄炎マウスを用いてガレクチン9の薬理効果を解析し、さらにIL-17を産生するTh17細胞分化をin vitro系で評価した。【結果】今回、ガレクチン9を細胞表面に発現するIL-10分泌T細胞サブセットからガレクチン9が産生されることが明らかになり、さらに分泌されたガレクチン9、あるいは細胞表面上のガレクチン9がTim-3非依存的にFoxP3+制御性T細胞(Treg)の分化を誘導し、Th17サブセットの分化を抑制することがわかった。ガレクチン9の分泌はIL-6シグナルで抑制されることから、炎症シグナル制御下でガレクチン9分泌そのものも、糖鎖修飾と同様、適切に制御されていることが示唆された。

P-16 神経疾患における抗GM3抗体の検討

桑原 基, 濱田 征宏, 寒川 真, 上野 莉乃, 高田 和男, 楠 進

近畿大学 医学部 神経内科

【目的】Guillain-Barré症候群などの免疫性ニューロパチーでは糖脂質に対する抗体が検出されることがある。これまで多くの糖脂質に対する抗体とその意義が明らかになっているが、GM3に対する抗体については十分に検討されていない。そこで、今回我々は神経疾患における抗GM3抗体について検討した。【方法】2006年11月から2012年11月の間で当科に抗糖脂質抗体の測定依頼があった神経疾患の中でIgMまたはIgG抗GM3抗体が陽性であった症例を抽出した。抗GM3抗体が陽性であった疾患とそれらにおけるGM3以外の糖脂質(GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GT1b, GQ1b, Gal-C)に対する抗体の有無を調査した。【結果】抗GM3抗体が陽性であった症例はIgM抗体陽性が36例、IgG抗体陽性が54例、IgMとIgG抗体陽性が1例であった。疾患はGBS44例、Fisher症候群19例、Bickerstaff脳幹脳炎4例、CIDP9例、MMN3例、その他のニューロパチー8例、ALS1例、Tolosa-Hunt症候群1例、インフルエンザ脳症1例であった。抗GM3抗体が単独で陽性であった症例はIgM抗体陽性が9例、IgG抗体陽性が14例であり、そのOD値はIgM抗体が0.2 [0.12-0.27]、IgG抗体が0.25 [0.15-0.37]であった。その他、同時に検出された抗糖脂質抗体はIgM抗GM3抗体陽性例ではGM1に対する抗体が13例(35%)、IgG抗GM3抗体陽性例ではGQ1bに対する抗体が26例(46%)と多かった。【結論】抗GM3抗体は免疫性ニューロパチーで検出されることがあるが、他の抗糖脂質抗体と同時に検出されるケースが多く、単独陽性例では抗体価が比較的低値の症例が多い。神経疾患におけるGM3に対する抗体活性の多くが非特異的な抗体反応である可能性が考えられるが、GM3はGM1などと比べシンプルな糖鎖構造であり、他の標的抗原に交差した抗体反応として検出されている可能性もある。今後、糖タンパクやGM3を含む糖脂質複合体に対する抗体なども含めて検討する必要がある。

P-17 ギラン・バレー症候群に対するIVIg前後の血清IgG値の変動と治療効果

松井 尚子, 宮崎 由道, 大崎 裕亮, 宮城 愛, 森 敦子, 丸山 恵子, 島谷 佳光, 藤田 浩司, 野寺 裕之, 梶 龍児

徳島大学病院 神経内科

【目的】ギラン・バレー症候群 (GBS) における大量免疫グロブリン静注療法 (IVIg) 後の血清IgG値は、健常者に比べその上昇に乏しく、また重症患者において低下傾向が強いとされている。GBS患者におけるIVIg治療後の血清IgG値の上昇が、IVIgの再投与の必要性や投与量に関する指標の一つになりうるかを検証する。【対象・方法】当施設にてIVIgを施行したGBS13例とFisher症候群 (FS) 4例。GBSについては電気生理学的診断をもとにAcute motor axonal neuropathy (AMAN) とAcute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) に分類した。IVIg治療前と治療後 (治療開始より2週後) の血清IgG値を測定し、その上昇 (Δ IgG値=治療後IgG-治療前IgG) を測定した。Hughes functional grade、人工呼吸器使用の有無、神経伝導検査との関連についても検討した。【結果】全GBS/FS症例の Δ IgG値は平均1132.8mg/dlであった。 Δ IgG値を1000mg/dlをカットオフ値とし2群間比較を行ったところ、 Δ IgG値1000mg/dl未満群 (n=5) では人工呼吸器使用例が2例 (40%) であったのに対し、1000mg/dl以上群 (n=12) では0例であった。また Δ IgG値1000mg/dl未満群ではピーク時の重症度が全例でHughes 4以上であったのに対し、1000mg/dl以上群ではピーク時も歩行可能な症例 (Hughes 2以下) が3例 (25%) みられた。神経伝導検査では伝導ブロック様所見を呈するAMAN群よりもAIDP群で Δ IgG値が低値となる傾向にあった。【結論】GBS患者で Δ IgG値が著しく低下する症例では、予後の不良が予測され、IVIgの再投与をより早期に行うなどの対応を検討することが必要である。

P-18 抗GQ1b IgG抗体が陽性であったインフルエンザウィルス感染後のギラン・バレー症候群の2例

岡崎 真央, 桑原 基, 加藤 茉莉, 鈴木 秀和, 三井 良之, 楠 進

近畿大学 医学部附属病院 神経内科

【はじめに】ギラン・バレー症候群 (以下GBS) の約7割に先行感染がみられるが、先行感染因子としてインフルエンザウィルスの頻度は稀である。今回、インフルエンザウィルス感染後に発症した抗GQ1b IgG抗体陽性のGBSを2例経験したので報告する。

【症例】症例1は31歳、女性。インフルエンザウィルスA型に罹患後2週間ほどで四肢筋力低下が出現した。第1病日の神経学的所見は、両側瞳孔の散大、運動失調、軽度の開鼻声、下肢腱反射の消失を認めた。血液検査では明らかな病的所見を認めず、脳脊髄液検査は細胞数1/mm³、総蛋白38mg/dlと正常所見であった。電気生理学的検査では明らかな遠位潜時の延長や速度の低下は認めず、反復誘発筋電図でもwaningやwaxingは認めなかった。しかし、第2病日には開鼻声の増悪、頸部と両側三角筋の筋力低下、嚥下困難の出現を認め、臨床所見からGBSと診断し免疫グロブリン大量静注療法 (以下IVIg) を開始した。その後、ガングリオシドのGQ1b、GT1aに対するIgG抗体陽性が判明した。治療開始後に両側眼球の外転障害、複視の出現を認めたが、徐々に症状は改善傾向を認め独歩可能となったため第28病日に退院となった。症例2は40歳、男性。インフルエンザウィルスA型罹患の18日後に左眼球の外転障害が出現し近医を受診。メチルプレドニゾロンパルス療法 (以下mPSL) を施行されたが改善は認めなかった。症状は進行を認め四肢脱力が出現したが同病院を第4病日に退院となった。嚥下困難の出現、筋力低下の増悪を認め第6病日に別の近医に救急搬送となった。両側眼球の外転障害、四肢筋力低下、腱反射低下を認めたため、GBSと診断され第7病日にIVIg開始となった。治療開始後も症状の進行を認めたため、第8病日に当科へ転院となった。転院直後の脳脊髄液検査では細胞数0/mm³、総蛋白40mg/dlであった。またガングリオシドのGQ1b、GT1a、GD1bに対するIgG抗体陽性を認めた。神経伝導検査では、運動神経では振幅の低下、遠位潜時の延長を認め、感覚神経は上肢で導出困難であった。当院転院前にIVIgは1日だけ施行されており、当院に転院後IVIg+mPSLハーフパルス療法を施行し徐々に症状の改善を認め、四肢近位筋の筋力改善はやや乏しかったものの今後のリハビリ目的で第51病日に近医へ転院となった。

【考察】これまでインフルエンザウィルスを先行感染とするGBSの報告例は少なく、その臨床的な特徴や抗ガングリオシド抗体については十分に検討されていない。既報告では抗ガングリオシド抗体は陰性例が多く、抗GQ1b IgG抗体が陽性であった症例は近年報告されたフィッシャー症候群の1例のみである。抗GQ1b抗体の産生とインフルエンザウィルス感染が関連する可能性もあり、今後の症例の蓄積が必要である。

P-19 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) における筋萎縮の検討

大山 健, 小池 春樹, 勝野 雅央, 高橋 美江, 川頭 祐一, 飯島 正博, 渡辺 宏久, 祖父江 元
名古屋大学 医学部 神経内科

【目的】慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) 患者にみられる筋萎縮は、筋力低下の程度の割に軽度である場合が多く、その分布や出現時期などについては不明な点が多い。今回、我々はCIDPにおける筋萎縮についてCTを用いて評価した。【方法】European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Societyの診断基準をみたす typical CIDP 31例を対象とした (男性21例、女性10例、年齢 42.2 ± 18.5 歳、平均 $\pm$ SD)。CTを用いて筋萎縮の評価を行い、筋萎縮の有無で二群に分類し臨床病理学的な特徴について検討した。【結果】CIDP患者と31例のうち11例でCTにおける筋萎縮を認めた。筋萎縮は一部の症例では発症早期から出現し、下肢遠位部に多くみられ、特に底屈筋群に目立った。筋萎縮がみられなかった群では、上下肢ともに同等の筋力低下を認める傾向があったが、筋萎縮がみられた群では、筋萎縮を反映して上肢よりも下肢においてより顕著な筋力低下を認めた。神経伝導検査では、筋萎縮がみられた群での後脛骨神経の複合筋活動電位は、筋萎縮がみられなかった群と比較して優位に低下していた ($p < 0.05$)。腓腹神経生検所見は両群で明らかな差は認めなかった。筋萎縮がみられた群では免疫治療に対する反応性が不良であった。【結論】Typical CIDPにおいても筋萎縮を伴う一群が存在することが明らかになった。これらの患者では、下肢優位の筋萎縮および筋力低下を呈し、免疫治療への反応性が不良であった。

P-20 繰り返す症状再燃に対し定期的な免疫グロブリン静注療法が有効であった好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の一例

高橋 麻衣子¹⁾, 石本 進士²⁾, 梶本 賀義¹⁾

¹⁾和歌山ろうさい病院 神経内科, ²⁾河西田村病院

症例は64歳女性。38歳から気管支喘息にて近医内科に通院していた。47歳時に、両手指の力の入りにくさ、歩きにくさ、両手指、両足のしびれ、疼痛を認め、当科を紹介受診した。四肢遠位部の筋力低下、表在感覚低下を認め、神経伝導速度検査にて異常を認め、多発神経炎と診断した。血液検査では著明な好酸球増加、IgE上昇、赤沈亢進が認められた。また生検にて血管周囲に好酸球の浸潤を認め、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) と診断した。ステロイドパルス療法および後療法としてプレドニン60 mg/日の内服を行い、以降漸減した。表在感覚低下およびしびれ、疼痛は部分的に改善が認められていたが、プレドニン17.5 mg/日に減量した際に症状が再燃したため20 mg/日に増量し継続していた。X年4月より免疫グロブリン大量静注 (IVIg) 療法を施行したところ、施行数日後から効果が認められ、筋力、表在感覚、しびれ、疼痛は著明に改善した。しかし1~2ヶ月間の経過でこれらの症状は再燃し、ステロイドを40mg/日まで増量するも症状の改善は得られなかった。ステロイド抵抗性と考え、4ヶ月後に2度目のIVIg療法を施行したところ、再度症状の改善が認められた。その後も定期的にIVIg療法を行っている。通常EGPAの治療はステロイド剤であり、軽症~中等症例であればステロイド剤のみで効果を得ることができるが、重症例ではステロイドパルス療法に加えて免疫抑制療法も必要となる。しかし、EGPAの末梢神経障害に対しては、ステロイド剤や免疫抑制剤の治療効果が乏しいという報告も散見される。近年、IVIg療法により、施行後、寛解に至ったEGPAの報告例がある。本症例ではステロイド漸減中に繰り返し再燃を認めたEGPAに対して定期的なIVIg療法が有効であった。IVIg療法は従来のステロイド療法に加え、相補的な治療効果が期待される。EGPAに対する治療について文献的考察を加え、報告する。

P-21 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に伴う末梢神経障害の長期予後の解析

佐野 達彦¹⁾, 西 李衣子¹⁾, 三條 伸夫¹⁾, 水澤 英洋²⁾, 横田 隆徳¹⁾

¹⁾東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(神経内科), ²⁾国立精神・神経医療研究センター病院

【目的】好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(Eosinophilic Granulomatosis with Polyangitis: EGPA)患者における末梢神経障害に対する神経学的、および電気生理学的長期予後を明らかにする。

【方法】2000年9月から2013年1月までに当院当科に入院加療したEGPA患者のうち、2014年3月時点で当科外来に継続通院している症例を対象とし、自覚症状、好酸球数、IgE、CRP、電気生理学的所見および治療経過について解析した。

【結果】全20症例のうち、9症例を対象とした。平均年齢 58 ± 13.7 歳で男性4人、女性5人であった。全例神経生検を施行され、3例で好酸球の浸潤を認め、3例でANCA陽性で、five-factor scoreが1以上だったのは1例であった。末梢神経障害が初発であった症例が5例で、急性期治療として全例にステロイド・パルス療法が行われ、全例で速やかな好酸球数の正常化とIgEの正常化を認めた。慢性期治療として8例で経口ステロイドを使用し、prednisolone換算で平均 26.8 ± 15.0 mgであり、そのうち4例でazathioprine 平均 62.5 ± 28.0 mgを併用していた。1例はcyclophosphamideを併用していた。下肢感覚障害については、改善が3例、不変が3例、増悪が3例であった。1年6ヶ月～7年4ヶ月後の電気生理学所見では5例で改善を認め、4例は不変または増悪していた。電気生理学的所見の改善群と増悪群の比較では、有意ではないものの、前者では発症時の年齢が若く($p = 0.46$)、治療開始まで短期間($p = 0.11$)で、発症時の好酸球数が低値($p = 0.66$)であった。改善群のうち特に改善度が良かった症例は発症時年齢が21歳と他の患者に比べ若年であることが影響していると考えられた。

【考察・結論】EGPAに伴う末梢神経障害の長期予後関連因子として、早期の治療介入、発症時の年齢が若いことなどが良く影響している可能性が示唆された。

P-22 血管炎性ニューロパチーの治療中に無石性胆嚢胆管炎、胆嚢破裂による腹腔内出血を併発した悪性関節リウマチ

伊藤 英一¹⁾, 吉本 暖加¹⁾, 青木 千春²⁾, 小田 英明²⁾, 呉 侑樹³⁾, 鈴木 美紀¹⁾, 堀場 恵¹⁾, 清水 優子¹⁾, 飯嶋 睦¹⁾, 北川 一夫¹⁾

¹⁾東京女子医科大学 神経内科, ²⁾東京女子医科大学 第二病理学, ³⁾日本医科大学 神経内科

症例は84歳男性、当科入院2年前より多発関節炎が出現し、関節リウマチと診断された。7ヶ月前より進行性の四肢疼痛、脱力を自覚、3ヶ月前より紫斑、下腿浮腫、蛋白尿、血尿を認め、当科に入院。神経症候および電気診断は進行性の運動感覚性軸索型多発単ニューロパチーであった。入院第6病日に腓腹神経・筋生検を施行し、細動脈のフィブリノイド壊死を伴う血管周囲への炎症細胞浸潤と急性軸索変性像が認められ、悪性関節リウマチ、血管炎性ニューロパチーおよび紫斑性腎炎と確定診断した。入院第7病日よりステロイドパルス療法、後療法としてプレドニゾロン60mg/日の経口投与を開始した。治療開始後、四肢疼痛や脱力は改善、蛋白尿および血尿は消失し治療に反応していた。しかし入院第12病日より発熱、血中総ビリルビン値、肝胆道系逸脱酵素値の急激な上昇を認めた。腹部CTでは胆嚢胆管内に結石は認めなかった。感染性胆管胆嚢炎を疑い抗菌薬を投与したが奏効せず、入院第15病日より貧血とショック、DICを併発、胆嚢へのドレナージなど観血的治療は困難と判断し入院第48病日に多臓器不全で死亡した。剖検の結果、末梢神経や腎臓は治癒後血管炎像を示し、ステロイド治療が末梢神経や腎臓には奏効していたと考えられた一方、胆嚢の穿孔、腹腔内に大量の血清腹水を認め、出血の原因は胆嚢破裂に伴う腹腔内出血と推測された。胆嚢壁にフィブリノイド壊死を伴う細動脈の活動性細動脈炎像が認められ、胆嚢破裂は無石性血管炎による胆嚢壁壊死が疑われた。血管炎に伴う無石性胆嚢胆管炎、胆嚢穿孔は極めて稀であるが、合併した場合の予後不良因子として重要であり、感染性胆管胆嚢炎と慎重に鑑別を要する病態として今後認識されるべき教訓的な症例であった。

P-23 多発性硬化症の発症に関わるタンパクネットワーク

松下 拓也¹⁾, 佐藤 真也¹⁾, 山本 健²⁾, Lohith Madireddy³⁾, Sergio Baranzini³⁾, Jorge Oksenberg³⁾, 吉良 潤一¹⁾, 日本多発性硬化症 コンソーシアム⁴⁾

¹⁾九州大学 神経内科, ²⁾九州大学生体防御医学研究所 トランスオミクス医学研究センター,

³⁾カリフォルニア大学サンフランシスコ校 神経内科, ⁴⁾日本多発性硬化症コンソーシアム

【背景】

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) の発症には遺伝的・環境的因子の双方が関与していることが知られているが、ヨーロッパ人種とアジア人種では罹患率が異なり、人種も発症リスクの一つである。ヨーロッパ人種においては大規模な全ゲノムSNP関連解析 (genome-wide association study: GWAS) がすでに行われており、すでに110の非MHC領域のSNPがリスクとして報告されている。また、近年日本人MSを対象としたGWASも行われ、発症リスクと考えられるSNPが同定されている。【目的】

タンパク相互作用ネットワークに基づいたパスウェイ解析を用い、ヨーロッパ、日本人種の双方において、MS発症に関わるネットワークを明らかにする。

【方法】

日本人については日本人MS 553例、健常者1798例によるGWASの結果を用いた。またヨーロッパ人については2011年に報告された大規模GWASの結果を用いた。タンパク相互作用ネットワークはiRefIndexをもとに構成した。各データセットについて、SNPのP値を用い遺伝子単位P値を計算、タンパク相互作用ネットワークに基づいたパスウェイ解析により有意なネットワークを抽出した。ネットワークの和集合を作り、各データセット間の積集合についてさらにパスウェイ解析を行った。最終的に抽出されたネットワークについては、遺伝子オントロジー解析を行った。

【結果】

ヨーロッパ人、日本人MSの双方に関わる二つのネットワークが抽出された。ひとつは主にHLAにより構成される8つの結節をもつネットワーク、もう一方は40の結節で構成されるネットワークであった。後者のネットワークについて遺伝子オントロジー解析を行ったところ、補体の活動性制御との関連が示唆された。

【結論】

HLAだけではなく、補体制御系に関するネットワークも異なる人種間でMS発症と関連があり、同ネットワークに含まれるタンパクはMS発症に主要な役割を果たしている可能性がある。

P-24 Marburg型多発性硬化症と診断した一例

福留 隆泰¹⁾, 成田 智子¹⁾, 権藤 雄一郎¹⁾, 永石 彰子¹⁾, 中根 俊成¹⁾, 松尾 秀徳¹⁾, 浦崎 栄一郎²⁾, 井関 充及³⁾, 三須 建郎⁴⁾

¹⁾国立病院機構 長崎川棚医療センター 神経内科・臨床研究部, ²⁾国立病院機構 長崎川棚医療センター 脳神経外科,

³⁾佐世保共済病院 病理診断科, ⁴⁾東北大学医学部 多発性硬化症治療学・神経内科

症例は35歳女性。平成X年Y月の初め頃からイライラ感が出現。Y月19日、めまいのため歩けなくなり近医へ搬入。頭部MRIで急性散在性脳脊髄炎が疑われステロイドパルス療法を施行。開始後から異常言動が出現したが25日に歩けるようになり退院。Y+1月2日、食事摂取量が少ない、立位困難、情緒不安定で安静が保てないといった症状で当院へ入院。意識清明だが失見当識あり。指示が十分に入らず脳神経系は評価できなかった。筋力に左右差なく深部反射は正常だった。血中IgE=1150IU/ml、好酸球15%。髄液の細胞数198/3、蛋白64.9mg/dl、OB陽性、MBP陽性。頭部MRIで左延髄や右小脳脚、橋、右基底核、両側脳室周囲深部白質、両側頭葉、前頭葉、両後頭葉などに拡散強調画像やFLAIRおよびT2強調画像で高信号病変が散在しGd増強効果を認めた。精査のためにGd増強効果を認める前頭葉の脳病変を生検した。病理所見では髄鞘を貪食するMyelinophagesが多く観察される一方軸索は温存されていた。脱髄巣ではMAGの染色性低下がMBPより広範であった。血管周囲にリンパ球や組織球、形質細胞の浸潤を認め、好酸球やマクロファージは実質内にも浸潤していた。小径血管に炎症所見を認め、一部の血管にはフィブリン沈着を認めた。AQP4の染色性は不変ないし増加していた。ステロイドパルス療法で脳病変の増悪は一時的に抑えられたが、インターフェロンβ1aやプレドニゾロン、シクロフォスファミドおよび血液浄化療法では明らかな効果を認めなかった。病理所見から脳病変は脱髄性疾患でLucchinettiによるMS病変形成のIII型に相当すると考えられた。また、多彩な細胞浸潤や炎症所見を認めることからMarburg型MSと診断した。脳組織への好酸球浸潤は一部のMarburg型MSで報告されている。また急性期の多発性硬化症では末梢血で好酸球増多を伴う例が報告されている。好酸球増多を伴う脳病変を呈する例ではMarburg型MSも鑑別疾患として考慮すべきと考えられた。

P-25 発症早期の多発性硬化症における認知機能障害と影響因子の検討

岡田 和将

産業医科大学 医学部 神経内科

【目的】多発性硬化症 (MS) では発症早期から遂行機能を中心に認知機能の低下が出現し、脳病変や脳容量との相関が報告されている。発症早期MSにおける認知機能、臨床像、脳脊髄液所見の関連性を検討した。【方法】Clinically isolated syndrome (CIS) と再発寛解型MS (RRMS, 罹病期間 $\leq$ 3年または再発回数 $\leq$ 1回) を対象として Wechsler Intelligence Scale (WAIS) -III, CSF, MRI を解析した。CSF 中のNO_xをELISAで測定した。認知機能低下群と正常群の臨床像及びCSF所見を統計学的に比較検討した。【結果】症例数はCIS 3例とRRMS 9例 (男:女=4:8), 発症年齢は 32.5 ± 13.1 (21-62) 歳, 罹病期間は 1.5 ± 1.6 (0.1-4.5) 年, 発作回数は 1.6 ± 0.7 (1-3) 回, EDSSは 1.3 ± 0.7 (0-2) であった。CSFは細胞数 6.7 ± 9.9 (1-30) / μ l, 蛋白 38.3 ± 17.7 (17.2-84) mg/dl, IgG index 0.79 ± 0.46 (0.42-2.18), oligoclonal band陽性率75% (9名) であった。11例 (91.7%) に大脳病変を認めた。5例 (CIS1例, RRMS4例) でFIQが低値 (-2SD) で、正常群 (CIS2名, RRMS7名) より発症年齢が有意に低かった (28.8 ± 12.9 歳 vs 35.1 ± 13.6 歳)。両群で発症年齢, 罹病期間, EDSS, CSF所見, NO_xに有意差はなかった。WAIS-IIIと臨床像及びCSF所見の相関では群指数の処理速度のみがEDSS ($r=-0.42, p<0.05$) とCSF細胞数 ($r=-0.58, p<0.05$) と負の相関を示した。認知機能とNO_xに相関はなかった。【結論】早期MSでは既に認知機能低下を生じている症例が存在し、認知機能低下が発作回数や罹病期間と相関していないことから、認知機能低下から発症している可能性がある。

P-26 小児多発性硬化症に対する定期ガンマグロブリン療法の再発予防効果について 第2報

八谷 靖夫¹⁾, 内野 俊平¹⁾, 白井 育子¹⁾, 熊田 聡子¹⁾, 佐藤 ダグラス²⁾, 高橋 利幸²⁾, 中島 一郎²⁾, 藤原 一男³⁾, 栗原 栄二¹⁾

¹⁾東京都立神経病院 神経小児科, ²⁾東北大学医学部 神経内科, ³⁾東北大学大学院医学系研究科 多発性硬化症治療学

【背景・目的】小児多発性硬化症 (MS) における再発予防を目的とした確立された治療ガイドラインはない。昨年の当学会で、我々は、定期ガンマグロブリン療法 (IVIg) により再発予防効果が得られている小児再発寛解型MS 3例の経過を報告した。この3例で、再発時・寛解期における抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (MOG) 抗体の解析を行い、小児再発寛解型MS におけるIVIg療法での治療効果を検討する。【方法】小児再発寛解型MS 3例で、IVIg治療導入前の再発時の血清中の抗MOG抗体を、ヒトMOG全長を発現させたHEK293細胞を用い、間接蛍光抗体法で測定した。抗MOG抗体陽性例では、IVIg定期療法導入後の寛解期の血清での抗MOG抗体測定を追加した。【結果】2例で再発時の血清で抗MOG抗体が陽性であった。なお、3例とも抗AQP4抗体は陰性であった。抗MOG抗体陽性の2例で、IVIg定期導入後の寛解期血清での追加解析で、1例で抗MOG抗体は陰性、1例は抗体陽性であった。抗MOG抗体が陰性化した13歳女児例は、6歳時に大脳白質病変+右視神経炎で発症し急性期にはメチルプレドニゾロン (mPSL) パルス療法が無効でIVIg有効であった。6年後に右視神経炎で再発しMS再発と診断した。IVIgを行い症状改善し、以降定期IVIgを開始し3年間再発なく経過している。抗MOG抗体持続陽性の12歳男児例は、6歳時に発熱のみで発症し、大脳白質病変を認めたが無治療で改善した。発症5ヵ月後に右視神経炎を発症し、画像上の新たな大脳白質病変を認めMSと診断した。mPSLパルス療法で改善した後、定期IVIgを開始し、5年以上にわたり再発はない。【結論】抗MOG抗体は、小児MS、急性散在性脳脊髄炎、視神経脳脊髄炎などでみられる。今回の解析で、抗MOG抗体の陰性化は、IVIg療法の治療効果を反映している可能性がある。抗MOG抗体陽性を示した小児MS2例は、いずれも再発時に視神経炎を生じており、IVIg治療導入を検討する上で注目すべきと思われた。

P-27 緩解期多発性硬化症患者におけるカルニチン値と再発予防薬に関する検討

野原 千洋子, 田久保 秀樹

東京都保健医療公社 荏原病院 神経内科

【背景】カルニチンは古くからビタミン関連物質として知られており、長鎖脂肪酸のミトコンドリア内外への輸送に必要とされている。以前よりカルニチンが異常を示す疾患として脂肪酸代謝異常症等が知られている。最近では慢性疲労症候群の病態としてアシルカルニチンの脳内の取り込み低下が指摘され、疲労とカルニチン低下は相関しているとの報告がみられる。一方、近年バルプロン酸などの抗痙攣剤やピボキシル基を持つ抗生剤服用時や経腸栄養剤等による医原性低遊離カルニチン血症が注目されている。【目的】多発性硬化症患者の全身倦怠感は頻度の高い全身症状であり、ADLを低下させる要因の一つである。実臨床でも、再発は再発予防薬により抑制出来たが、全身倦怠感等が長期継続し元の生活に戻れない患者がみられる。そこで今回緩解期多発性硬化症患者のカルニチン値と再発予防薬に関して検討した。【対象】最近1年間は再発のない緩解期多発性硬化症患者21名（男女比9:12、平均年齢42歳）で検討した。カルニチン値に関係すると思われる、低栄養や筋萎縮、悪性腫瘍合併、低カルニチン値を起こす薬物の服用、重篤な肝機能障害の患者は除外した。又再発予防治療薬を使用している患者は同一の薬を5ヶ月以上服用している患者を対象とした。対象患者の平均罹病期間は9年11ヶ月、平均EDSSは2.5、平均Motor FSは0.8、現在の治療は無治療1名、IFN β 1a11名、IFN β 1a+PSL1名、IFN β 1b4名、Fingolimod3名、治験薬1名で治療期間は5ヶ月から13年5ヶ月であった。【結果】21名中4名の患者（19%）で総カルニチン値、遊離カルニチン値の低下を認めた。いずれの患者もIFN療法（内1名は途中でFingolimodに変更）を行っていた。4名中3名の患者は強く慢性的な疲労を訴えており、慢性的な全身倦怠感の一つの原因として再発予防薬による低カルニチン血症の可能性が示唆された。

P-28 Ibudilast内服によるIL-17に対する影響

川邊 清一, 柳橋 優, 池田 憲, 岩崎 泰雄

東邦大学 医療センター 大森病院 神経内科

【目的】Interleukin (IL) IL-17は多発性硬化症など自己免疫疾患の発症に関連が示唆されている。また、近年脳梗塞の二次的な炎症や動脈硬化にも関連があると報告されている。Ibudilastは現在本邦で脳梗塞後のめまい症状と気管支喘息に保険適応がみとめられている薬剤で、今までの報告でtumor necrosis factor-alpha, IL-1-beta, IL-6, and interferon-gammaの産生を抑制することが知られている。さらに近年、いくつかの報告で多発性硬化症に対する再発抑制効果もあることが知られている。今回我々はibudilast内服によって血液中のTh17細胞にどのような影響があるか検討を行った。【方法】脳梗塞後の患者5人にibudilastを内服前と投与開始後一ヶ月に採血を行った。投与前後の血液からPBMCを分離しstaphylococcal enterotoxin Bとanti-CD28を添加した培養液中に5日間培養を行い培養液上清中のIL-17をELISA法を用いて測定した。【結果】培養上清中のIL-17の濃度もibudilast投与後のPBMCを用いた方で有意に低下していた (550 pg/ml vs. 448 pg/ml)。【考察】Ibudilastは非特異的phosphodiesterase阻害作用を有し、細胞内シグナル伝達を抑制することでIL-17の産生に影響を与えることが考えられた。IL-17の産生を抑制するimmunomodulation作用があり、多発性硬化症などの自己免疫疾患に効果を示すと考えられた。

P-29 当科においてナタリツマブからフィンゴリモドへ変更した2症例について

水野 昌宣¹⁾, 鈴木 真紗子¹⁾, 深浦 彦彰²⁾, 寺山 靖夫¹⁾

¹⁾岩手医科大学 医学部 内科学講座神経内科老年科分野, ²⁾埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

【目的】ナタリツマブ（現在治験中）は、 $\alpha 4 \beta 1$ インテグリンに対するヒト化モノクローナル抗体で、再発寛解型多発性硬化症に対する再燃予防効果が高いことで知られる。一方、長期使用症例（特に抗JCV抗体陽性）における進行性多巣性白質脳症（PML）の報告が増加している。さらに、ナタリツマブ中止により多発性硬化症の再燃、免疫再構築症候群（IRIS）の発症も問題となる。ナタリツマブからフィンゴリモドへの薬剤変更に関しては、現在具体的な指針は示されていない。今回我々はナタリツマブからフィンゴリモドへの変更をした2症例を経験したので、当科での薬剤変更方法や変更後の経過に関して報告する。【方法】2症例とも約2年間ナタリツマブの使用している。フィンゴリモドの薬効は数か月から半年かかるため、ナタリツマブ中止1ヵ月後よりフィンゴリモド0.5mg/日隔日投与を開始した。また、多発性硬化症の再燃ないしIRISの予防を期待しナタリツマブ中止2ヵ月～4ヵ月後毎月1回のソルメドロール1g/日を投与した。5ヵ月後よりフィンゴリモド0.5mg/日連日投与に移行することとした。【結果】2症例とも臨床またMRI上新たな再燃は認めなかった。IRISも認めなかった。しかし、1症例においてMRIで新規病変をみとめた。【結論】今後ナタリツマブから他剤への切り替えが問題になると思われる。症例数は少ないが、当科では早期にフィンゴリモドを導入しステロイドパルス併用した。臨床では明らかな再燃はみられなかった。

P-30 Fingolimod投与下のMS再発はTh17%・Th1%の一過性増加ではなくCD4+Tcm%が関係

宋 子夜¹⁾, 河野 佑治¹⁾, 吉村 怜¹⁾, 渡邊 充¹⁾, 今村 志穂子¹⁾, 米川 智¹⁾, 真崎 勝久¹⁾, 山崎 亮²⁾, 吉良 潤一¹⁾

¹⁾九州大学 大学院医学研究院 神経内科, ²⁾九州大学 医学研究院 神経治療学

【目的】fingolimodは二次リンパ組織からのリンパ球の移出を阻害することにより、多発性硬化症（MS）の再発を抑制する。MS患者の約20%はfingolimodのnon-responderとされるが、それを予測するマーカーは見つかっていない。本研究では、fingolimod治療時の再発と関連する末梢血T細胞サブセットの変化を明らかにする。【方法】健常対照18例とfingolimodで治療されたMS23例において、経時的に2週から12ヵ月間末梢血のNaïve T細胞（Naïve T, CCR7+CD45RA+）、central memory T細胞（Tcm, CD45RO+CCR7+）、effector memory T細胞（Tem, CD45RO+CCR7-）、CD45RA-effector memory T細胞（TemRA, CD3+CD8+CD45RA+CCR7-）、抑制性T細胞（Ts, CD8+CD28-）、制御性T細胞（Treg, CD3+CD4+CD25^{high}CD127^{low}）と、IL17、IFN-gamma、IL4、IL9産生細胞、CXCR3、CCR6、CCR3、CCR4陽性細胞をフローサイトメトリー法で測定した。脳脊髄MRIは開始6、12ヵ月後に撮影した。【結果】内服前および健常者と比較して内服開始2週間以降で全リンパ球、T細胞数は有意に減少した。CD4+Tcm%、CD4+NaïveT細胞%、CD8+NaïveT細胞%は有意に減少する一方（ $P<0.0001$ ）、CD4+Tem%（ $P<0.0001$ ）、CD8+TemRA%（ $P<0.003$ ）、CD4+Treg%（ $P<0.05$ ）、CD4+Ts%（ $P<0.001$ ）、CD8+Ts%（ $P<0.005$ ）は有意に増加した。IFN-gamma%とIL17%はfingolimod開始後2から4週で一過性に有意に増加した。投与1年間で臨床的またはMRI上の再発があった8例では、再発がなかった15例に比し、内服開始3ヵ月と6ヵ月のCD4+Tcm%が有意に高かった（ $P<0.05$ ）が、他のT細胞サブセットは有意な差を認めなかった。【結論】Fingolimod開始早期にTh17細胞、Th1細胞の比率が一過性に増加するが、MSの再発とは関係しない。他方、開始早期のCD4+Tcm%の低下の程度が不十分な例は、その後に再発を起こしやすい。したがって、CD4+Tcm%はフィンゴリモド投与時の再発予測マーカーとなり得る。

P-31 二次進行型多発性硬化症 (SP-MS) に対する fingolimod の効果 (続報) : 免疫抑制剤の併用

林 幼偉^{1,2)}, 村田 美穂¹⁾, 山村 隆²⁾

¹⁾独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 病院 神経内科診療部,

²⁾独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部

【目的】

再発寛解型多発性硬化症 (以下RR-MS) に対し認可されたフィンゴリモドをSP-MSに対して使用した場合に効果が維持されるかどうかを検証する。

【方法】

McDonaldの診断基準を満たし (NMOの診断基準を満たす場合は除外)、これまでインターフェロン製剤や各種免疫抑制剤あるいは抗癌剤を使用しても改善効果を認めなかったSP-MS患者に対しフィンゴリモドを導入した7名のうち、副作用で中止しなかった3名について、経過をフォローした。

【結果】

- 1) 1名は効果が維持されており、継続投与した。
- 2) 1名は半年以上経過で効果が減弱し、再発・進行したため、フィンゴリモドの投与間隔をあげ、月1回のエンドキサン点滴パルス併用した。感染症等の副作用なく経過し、進行が軽減された。
- 3) 1名は一端中止後に再開し、効果不十分のため、月1回のエンドキサン内服パルス併用した。感染症等の副作用なく経過し、進行が軽減された。

【考察】

リンパ球数の減少を主な作用機序とするため、フィンゴリモドは導入前に免疫抑制剤の使用を中止せざるを得ず、従来のインターフェロン製剤などに比べて再発時におけるステロイドパルスの使用も慎重に施行される傾向にあり、効果が不十分な場合は新薬以外に代替案がない。昨年の本学会では「SP-MSでも免疫学的活動性が高い症例にはフィンゴリモドを使用してみよう」と示したが、それでも不十分な場合は、リスクに注意しながらエンドキサンなどの免疫抑制剤をパルスの併用してもよいと思われる。

P-32 各種自己抗体を有する多発性硬化症および視神経脊髄炎の臨床的特徴

柊田 大生, 森 雅裕, 鶴沢 顕之, 増田 冴子, 武藤 真弓, 内田 智彦, 桑原 聡

千葉大学大学院 医学研究院 神経内科学

【背景】視神経脊髄炎 (NMO) ではSjögren症候群 (SS) などの他の自己免疫疾患を一定の割合で合併する。また、抗核抗体陽性NMOの臨床的特徴が近年報告されている。【目的】多発性硬化症 (MS) とNMOにおいて、抗SS-A/RoないしSS-B/La (SS) 抗体、抗核抗体、抗TPO抗体を有するサブグループの臨床・検査上の特徴を明らかにすること。【方法】対象は当科外来に通院歴のあるMS (2010年のMcDonald診断基準を満たす者) 患者131例とpartial NMO (視神経炎か脊髄炎の既往があり抗AQP4抗体陽性の者) を含むNMO患者58例で、これらの患者を各種自己抗体陽性群と陰性群とに分け、後方視的にそれらの臨床 (発症年齢、EDSS、視力0.1未満で後遺、筋力MMT3未満で後遺、採血から次再発までの期間、発症後3年間の再発回数) ・検査上の特徴 (髄液細胞数、蛋白量、脊髄病変長) を比較検討した。【結果】抗SS・抗核・抗TPO抗体陽性例はNMOのうちの12/58 (21%) 例、19/57 (33%) 例、7/24 (29%) 例で、MSのうちでは4/131 (3.0%) 例、13/129 (10.1%) 例、10/53 (19%) 例であった。NMOに関しては抗SS抗体陽性群は陰性群に比し有意に発症年齢が若く、抗核抗体を有する者が多かった。また、発症年齢が若いほど抗SS-A抗体価が高い傾向を認め、抗SS-A抗体価が高いほど髄液細胞数・蛋白量が有意に高かった。一方、抗TPO抗体陽性群では陰性群に比し視力が0.1未満で後遺する重篤な視力障害が多い傾向にあった。それ以外の臨床、検査上の特徴に関する各種項目に関して陽性群と陰性群で差異を認めなかった。MSでは自己抗体の有無による臨床的な特徴は見出されなかった。【結論】NMOにおいて抗SS抗体陽性群は、より若年で発症し、抗核抗体も陽性になりやすい。

P-33 Cyclosporin Aによる視神経脊髄炎の再発予防効果の検討:続報

景山 卓¹⁾, 宮本 勝一²⁾, 尾崎 彰彦³⁾, 近藤 誉之⁴⁾, 奥宮 太郎^{1,4)}, 神辺 大輔¹⁾, 末長 敏彦¹⁾

¹⁾天理よろづ相談所病院 神経内科, ²⁾近畿大学 医学部 神経内科, ³⁾済生会中津病院 神経内科,

⁴⁾京都大学 医学部 神経内科

【目的】われわれは以前に視神経脊髄炎 (Neuromyelitis optica, NMO) および NMO spectrum disorders (NMOSD) に対して Cyclosporin A (CyA) とステロイドの併用療法を行い、再発予防効果があることを報告した。今回既報告の症例について追跡調査を行うとともに、新たに本治療法を導入した症例を追加しその効果を検討した。【方法】既報告で CyA を導入した 9 例のうちその後の経過が確認できた 8 例と、新たに CyA を導入した 3 例を後方視的に検討した。【結果】CyA 使用群は女性 10 例、男性 1 例で、全例で血清抗アクアポリン 4 抗体が陽性であった。このうち再発寛解を繰り返した例は 9 例、単相性の経過を示した例は 2 例であった。CyA の投与期間の中央値は 47 ヶ月 (29-57) で、投与量は 140 mg/日 (100-150) であった。全例が調査終了時点まで CyA を継続しており、4 例では CyA 導入後に再発はみられなかったが、1 例は再発抑制効果が不十分であったため、tocilizumab が導入された。再発寛解例における CyA 導入前の年間再発率は 2.07 (1.33-3.4) であったのに対し、導入後の年間再発率は 0.36 (0.16-0.69) であった。CyA 導入前の併用プレドニゾロン投与量は 10 mg/日 (8.5-13.8) であったが、CyA 導入後は 7 mg/日 (5-9.5) となり、11 例中 8 例で 10 mg/日未満まで減量された。CyA 導入前後の EDSS スコアはそれぞれ 4 (2-6.5) と 2 (1.8-5) であった。11 例中 10 例では有害事象はみられなかったが、1 例で投与開始 41 ヶ月後に悪性リンパ腫の発症が確認された。【結論】NMO/NMOSD の再発予防治療として CyA は有用であったが、効果不十分例や悪性腫瘍の合併が今後の課題である。

P-34 Flow cytometryを用いた抗MOG抗体の定量的解析法の開発

神山 邦子, 中原 絵理, 佐久間 啓

東京都医学総合研究所 こどもの脳プロジェクト

【目的】近年、抗原分子の立体構造を認識する自己抗体が、種々の自己免疫性疾患の進行に関わる重要因子であると報告されている。Cell-based assay法はこうした抗体の測定に有用であるが、多くは、抗原を発現させた細胞を血清で免疫化学的に染色し陽性・陰性を判定するため、定量性や評価の安定性に難点がある。本研究では、flow cytometryにより抗体価をmean fluorescence intensity (MFI) として数値化すると共に、市販抗体による検量線を利用し、arbitrary unit濃度として定量する手法の開発を試みた。

【方法】初めに、ヒト myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) $\alpha 1$ と green fluorescent protein (GFP) の融合蛋白を恒常発現する細胞株を作製した。検索対象として、既知の抗MOG抗体陽性患者血清と健常血清を使用した。抗MOG抗体 (8-18C5) は 10^3 - 10^6 倍、血清は 100 倍又は一部を 100-800 倍に段階希釈し、MOG-GFP 発現細胞か非発現細胞と反応後、Alexa-fluor 647 標識二次抗体を反応させた。Flow cytometerにより、GFP 蛍光を指標として目的細胞を識別し解析した。

【結果】8-18C5 による染色では、 3×10^3 - 10^6 倍の範囲で濃度依存的な MFI の変化 (104672-538) を示した。健常血清 (100 倍) は MOG-GFP 発現細胞と非発現細胞で同等の MFI (480-486) だったが、患者血清 (100 倍) では MOG-GFP 発現細胞で著明に高い MFI (2174-7699) を示した。患者血清の 100-800 倍段階希釈では、200 倍希釈の MFI が最も高く、これより低希釈では反応の低下が見られた。更に、検量線から抗体価を算出すると、400・800 倍希釈で安定した値が得られ、高希釈測定の方が信頼性が高いと思われた。この時、8-18C5 [1 ng/ml] を 1 arbitrary unit 濃度と定義すると、本血清は 9594-10231 arbitrary unit 濃度と算出された。

【考察】目的分子を発現する安定株を作製し、cell-based assay と flow cytometry を組合せることにより、安定かつ定量的な抗体価検索が可能になると期待される。

P-35 抗MOG抗体陽性視神経障害の臨床像

松田 隆作¹⁾, 毛塚 剛司¹⁾, 奥貫 陽子¹⁾, 後藤 浩¹⁾, 田中 恵子²⁾

¹⁾東京医大 眼科, ²⁾金沢医大 神経内科

【目的】 Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) は、中枢神経系の炎症性疾患における原因抗原と考えられている。我々は以前から抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体および抗MOG抗体陽性視神経炎の臨床像について検討を行ってきた (Kazuka T, Matsuda R, Tanaka K, et al. J Neuroophthalmol 2012)。しかしながら、抗MOG抗体に関連した視神経炎以外の他の視神経障害に関しては明らかにされていない。そこで今回は抗MOG抗体陽性の視神経障害全般の臨床像について検討した。(方法) 視神経障害を呈した65例 (男性16例、女性49例、平均年齢45歳) の患者から血清を採取して、cell-based assayにより抗MOG抗体を検索した。抗MOG抗体陽性症例における疾患と再発の有無、視力および視野を含む視機能予後について統計学的に検討した。(結果) 全65例中、11例で抗MOG抗体が陽性であった。内訳は慢性再発性炎症性視神経症 (CRION) 1例、抗AQP4抗体陽性視神経炎2例、視神経萎縮2例、特発性視神経炎3例、視神経炎を伴った多発性硬化症2例、虚血性視神経症1例であった。抗MOG抗体陽性の視神経障害例では、陰性例と比べて年齢、性別に有意差は認められなかった。一方、抗MOG抗体に関連した視神経障害の視力予後は良好で、抗MOG抗体陰性の視神経障害と比較して統計学的に有意差はなかったが、視野障害は有意に残存する結果となった ($p=0.0015$)。また、視神経障害の再発回数は、抗MOG抗体陽性例 (2.8 ± 2.1 回) の方が陰性例 (1.2 ± 0.6 回) に比べて有意に多かった ($p<0.0001$)。(結論) 抗MOG抗体は多彩な視神経障害をきたす可能性があり、視力予後は良好であるが、視野障害が残存する傾向があり、再発を繰り返す可能性がある。

P-36 抗MOG抗体陽性の視神経脊髄炎関連疾患における末梢血T・Bリンパ球サブセットの検討

田中 寛¹⁾, 古谷 真由美¹⁾, 鈴木 理人¹⁾, 齋藤 あかね¹⁾, 田島 孝士¹⁾, 原 渉¹⁾, 深浦 彦彰¹⁾, 高橋 利幸²⁾, 佐藤 ダグラス²⁾, 野村 恭一¹⁾

¹⁾埼玉医科大学総合医療センター 神経内科, ²⁾東北大学 神経内科

【目的】 抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (MOG) 抗体陽性の視神経脊髄炎関連疾患 (NMOSD) 患者における末梢血T・Bリンパ球サブセットを解析し、その病態を明らかにする。【対象・方法】 当施設に通院中の抗AQP4抗体陰性で、抗MOG抗体陽性のNMOSD 8例 (視神経炎:活動期3例、安定期4例、脊髄炎:安定期1例) を対象とした。患者から採取した末梢血約2mlを用いて、赤血球は除去せずに全血のまま各種T・Bリンパ球の表面マーカーにつき染色し、FACS Canto2 (BD社) を用いフローサイトメトリー法にて測定を行った。測定項目は、Tリンパ球ではcyto T (CD8+ CD11b-), supp T (CD8high CD11b low), 活性化CD4 (CD4+ HLA+), 活性化CD8 (CD8+ HLA+), regul T (CD4+ CD25high) およびNK (CD3- CD16/56+), Bリンパ球はPlasmablast (PB) (CD19+ CD27+ CD38high CD180-), memory B (CD19+ CD27+), naive B (CD19+ CD27-), trans B (CD19+ CD24high CD38 high) および総Bリンパ球とした。また対照として非免疫性疾患患者ならびに健常者の64例を設定し、統計的に処理した。【結果】 Tリンパ球サブセットの検討では、抗MOG抗体陽性NMOSD群のregul Tは (2.3 ± 0.5 % : mean $\pm$ SD)、対照群 (2.8 ± 0.9 %) に比較して低値傾向を示したが、その他のTリンパ球に有意差を認めなかった。Bリンパ球サブセットの検討では、各種サブセットに明らかな有意差を認めなかった。抗MOG抗体陽性NMOSDの症例別検討では、活動期の3例中1例においてPBの高値、他の1例においてtrans Bの高値を認めた。【結論】 抗MOG抗体陽性NMOSDにおける末梢血T・Bリンパ球サブセットを検討した。抗MOG抗体陽性NMOSDではTリンパ球サブセットのregul T が低値傾向を示した。Bリンパ球サブセットでは各種サブセットに明らかな有意差を認めなかったが、活動期症例においてPB、trans Bが明らかな高値を示した。

P-37 当院視神経炎症例における抗MOG抗体と臨床的特徴

中嶋 秀樹¹⁾, 島 智秋¹⁾, 前田 泰宏²⁾, 向野 晃弘¹⁾, 吉村 俊祐¹⁾, 宮崎 禎一郎¹⁾, 白石 裕一¹⁾, 本村 政勝³⁾, 田中 恵子⁴⁾, 川上 純¹⁾

¹⁾長崎大学病院第一内科, ²⁾長崎川棚医療センター神経内科, ³⁾長崎総合科学大学, ⁴⁾金沢医科大学神経内科

【背景】近年、cell-based assay法の開発により、小児発症、Aquaporin-4 (AQP4) 抗体陰性の視神経炎を伴う視神経脊髄炎 (Neuromyelitis optica ; NMO) およびNMO関連疾患 (NMO-spectrum disorder ; NMOSD)、急性散在性脳脊髄炎 (Acute disseminated encephalomyelitis ; ADEM) の一部にMyelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) に対する自己抗体が報告されている。一方、視神経炎としての報告は小児3例のみである。【目的】当科に入院した視神経炎の連続症例について、MOG抗体、AQP4抗体を測定し、眼科とともに臨床的特徴を検討した。【方法】2009年4月1日から2014年3月31日の5年間に、急性視神経炎として当科に入院した連続症例について、血清MOG抗体およびAQP4抗体測定を行い、後方視的に臨床的特徴を検討した。自己抗体測定はcell-based assay法を用いた。多発性硬化症 (Multiple sclerosis ; MS) およびNMO診断例は除外した。【結果】原因が特定できなかった視神経炎は計28例、男性12例、女性16例であった。年齢の中央値は50.5歳 (16-84歳) であった。MOG抗体は8例 (28.5%) で陽性であり、内訳は、女性6例、男性2例、年齢の中央値は31歳であり、3例は繰り返す視神経炎であった。さらに、3例に先行感染があり、若年陽性例には主だった基礎疾患がなく、50歳以降の3例中2例には、悪性腫瘍、自己免疫疾患の合併があった。なお、1例は抗MOG抗体および抗AQP4抗体が陽性であった。症状は、全28例に視力障害があり、MOG抗体陽性8例中4例に眼痛および頭痛があった。髄液オリゴクローナルバンドは8例とも陰性であった。8例ともステロイドパルス療法を実施し、自己免疫疾患合併の高齢症例以外は著効したが、3例で再発した。【結論】視神経炎の治療方針を決めるためには、AQP4抗体に加え、MOG抗体測定が重要である。特に基礎疾患がない若年の視神経炎では意義が大きく、新たな疾患概念を確立する可能性がある。

P-38 重症筋無力症骨格筋におけるcaveolin-3の発現について

岩佐 和夫¹⁾, 吉川 弘明²⁾, 古川 裕³⁾, 山田 正仁¹⁾

¹⁾金沢大学 医薬保健学域研究科, ²⁾金沢大学保健管理センター, ³⁾厚生連高岡病院 神経内科

【目的】重症筋無力症 (MG) の骨格筋では、筋膜上のcaveolin-3の発現が部分欠損することがあり、そのような症例では自己免疫性rippling muscle diseaseを認めることが報告されている。一方、caveolin-3はアセチルコリン受容体 (AChR) のクラスター形成に欠かせない蛋白であり、MGの病態に関わる重要な蛋白である可能性が考えられた。この研究では、MG骨格筋におけるcaveolin-3の発現の状態について検討した。【対象・方法】MG13例および対象として筋原性疾患ではない症例5例で検討を行った。MGでは、胸腺 (腫) 摘除術の際に同意を得て大胸筋の一部を生検した。免疫組織染色は、1次抗体として抗caveolin-3抗体、2次抗体としてChromeoTM488結合抗体を使用した。また、骨格筋より蛋白を抽出しウェスタンブロット (WB) にて発現量を確認、さらにmRNAを抽出しTaqMan PCRアッセイ法によりcaveolin-3のmRNA発現量を ΔCt 法にて比較した。【結果】免疫組織染色では筋細胞膜上にcaveolin-3の発現を認めるが、一部のMG症例の骨格筋では細胞膜上のcaveolin-3の部分欠損が見られた。一方、caveolin-3が異常に発現している部位も認められた。WBによる検討では、MG13例中8例でcaveolin-3の蛋白発現が増加していた。さらに、caveolin-3 mRNAの発現も亢進している症例が確認された。【考察・結論】MG骨格筋におけるcaveolin-3の発現について検討したところ、その発現が部分欠損している症例がある一方、caveolin-3の発現亢進も認められた。MGでは、神経筋接合部の障害により骨格筋細胞内の反応が誘導されることを推定しており、caveolin-3の発現亢進もこれらの反応の結果である可能性が考えられた。caveolin-3はAChRのクラスターを誘導する重要な役割があることが示されており、MGの病態に関わる蛋白の一つである可能性があり、さらなる研究が必要と考えられた。

P-39 重症筋無力症における発症から確定診断までの病悩期間

渡辺 源也, 鈴木 靖士, 千葉 哲也, 秋山 徹也, 突田 健一, 成川 孝一

国立病院機構仙台医療センター 神経内科

【目的】重症筋無力症 (MG) は, 診断が確定するまでに長時間を要することがある。我々はMGの発症から確定診断に至るまでの期間に影響を与える要因について検討した。

【方法】当院に2012年以降初診で来院したMG症例連続40例についてデータベースを作成し, 発症から確定までに要した期間が90日未満であった短期診断群 (22名, 男女比8/14, 年齢32~83歳) と90日以上必要であった長期診断群 (18名, 男女比7/11, 年齢32~78歳) に分け, 男女比, 年齢, 初発症状, 発症から確定までに受診した施設数, 初診時に受診した診療科, 疑い病名をつけた診療科, 確定した診療科, 当院初診時のMG-ADL Scale, MGFA分類, 抗アセチルコリン受容体抗体 (AChR Ab) 陽性例, 胸腺腫合併例, 甲状腺疾患合併例, 免疫抑制薬の使用頻度等について統計学的手法を用いて後ろ向きに検討した。

【結果】初発症状は両群ともに眼筋型が多く, 眼筋症状の有無では, 確定診断までの期間に影響はなかった。球症状, 全身症状についても有意差を認めなかった。初診時に受診した診療科は両群ともに眼科が最も多く, MGと疑い病名をつけた診療科は神経内科, 眼科, 脳神経外科の順に多かった。初診時に眼科でMGを疑われない場合と心療内科を受診した場合は, 受診施設数が多くなる傾向があった。確定診断までに受診した施設数は長期診断群で, 有意に多かった ($p < 0.05$)。当院初診時のMG-ADL Scale, MGFA分類, AChR Ab陽性例は両群ともに有意差を認めなかった。胸腺腫合併例では短期に診断された症例が有意に多く ($p < 0.02$)。甲状腺疾患合併例も短期に診断される傾向があった。【結論】胸腺腫合併MGはMGを医師が連想しやすいため, 早期に診断されていた可能性がある。眼筋症状はMGを疑う所見であり, 早期に診断されている例も多いが, 一方, 軽度な眼筋症状のみの症例は経過観察となる場合も多く, 全体でみると病悩期間に影響はなかった。

P-40 重症筋無力症の親子例

南 尚哉¹⁾, 網野 格¹⁾, 宮崎 雄生¹⁾, 新野 正明²⁾, 藤木 直人¹⁾, 土井 静樹¹⁾, 菊地 誠志¹⁾, 井上 玲³⁾, 大阪 喜彦³⁾, 渡邊 幹夫⁴⁾

¹⁾北海道医療センター, ²⁾北海道医療センター 臨床研究部, ³⁾北海道医療センター 呼吸器外科,

⁴⁾苫小牧王子総合病院 呼吸器外科

胸腺腫を合併した成人発症重症筋無力症の親子例を経験したので報告する。【症例1】40代女性。合併症として気管支喘息、アトピー皮膚炎を加療中。200x年7月、眼瞼下垂、右手の脱力で発症。同年8月当科初診。構音障害、嚥下障害、眼球運動障害、頸部・四肢近位筋優位の筋力低下、易疲労性を認め、塩酸エドロホニウム試験陽性、抗アセチルコリンレセプター抗体陽性。全身型重症筋無力症、MGFA3bの診断。胸部CTでは胸腺のう胞、胸腺腫の所見を認めた。ステロイド治療を行い症状軽減図った後、200x+1年3月、拡大胸腺摘出術施行。胸腺病理はType B2 cystic thymoma, 正岡I期。術後ステロイド剤にカルシウム阻害薬を併用しながら外来通院中。【症例2】60代女性、症例1の母。合併症として高脂血症、不眠症、発作性上室性頻脈。症例1以外は神経筋疾患の家族歴なし。200x+4年7月、頸部・四肢の筋力低下、易疲労性出現。8月眼輪筋の筋力低下、構音障害が加わる。同月当科初診。上記症状を認め、塩酸エドロホニウム試験陽性、抗アセチルコリンレセプター抗体陽性。全身型重症筋無力症、MGFA2bの診断。胸部CT上前縦隔に腫瘤性病変を認めた。同年11月、拡大胸腺摘出術施行。Type B2 cystic thymoma 正岡I期。ステロイド漸減中。【考案】成人発症重症筋無力症の母娘例で、共に胸腺腫を合併した、稀な症例と思われた。娘は、気管支喘息、アトピー性皮膚炎の免疫性疾患を合併していたが、母は合併していなかった。胸腺病理でType B2 thymomaでのう胞性病変を合併していたことが類似していた。

P-41 妊娠を契機としたMGの増悪にIVIGが有効であった症例

清水 優子¹⁾, 吉澤 浩志¹⁾, 佐藤 萌子²⁾, 吉本 暖加¹⁾, 内山 由美子¹⁾, 永田 怜子³⁾, 松井 英雄³⁾, 内山 真一郎¹⁾, 北川 一夫¹⁾

¹⁾東京女子医科大学 神経内科, ²⁾東京女子医科大学精神神経科, ³⁾東京女子医科大学産科・母子センター

【目的】重症筋無力症 (MG) における妊娠中の疾患活動性は、妊娠中に悪化、軽快、変化なし、がそれぞれおよそ1/3と報告されている。母体では他の自己免疫疾患と同様に妊娠初期と出産直後に悪化するリスクがあり、この時期は慎重な管理が必要である。今回我々は妊娠に伴いMGが増悪した症例に免疫グロブリン大量療法 (IVIG) を投与し、無事に出産した症例を経験したので報告する。【症例】42歳女性、既往歴：17歳SLE, 32歳流産後APS, 34歳第1子出産, 37歳流産後、眼瞼下垂、嚥下困難、易疲労が出現し、第1回入院。抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性、MGと診断。胸腺腫なし。アスピリン100mg, プレドニゾロン (PSL) 22.5mg, シクロスポリン (CyA) 200mg, ピリドスチグミン180 mg投与でMG, APS安定 (抗AChR抗体陰性)。育児希望ありCyA中止, 41歳自然妊娠。妊娠4ヵ月球麻痺症状あり妊娠を契機とした増悪と判断し, PSL30mgに増量。妊娠6ヵ月、軽度構音障害ありIVIG投与でやや軽快。しかし妊娠7ヵ月再び球麻痺出現 (QMGスコア14点)。第2回入院。IVIG投与開始。妊娠8ヵ月にCyA投与再開。以後球麻痺症状改善し、分娩までIVIG1回/月投与, APSに対しヘパリンCa皮下注射施行。37週6日、経膈・吸引分娩にて健児出産したが、出産10日後、再び球麻痺症状出現し、第3回入院 (抗AChR抗体0.7nmol/L)。免疫吸着 (IAPP) 施行後、球麻痺は軽快。IVIGを継続しQMGスコアは23点から7点と改善。出産1ヵ月後、感染を契機に再度球麻痺をきたし第4回入院。IAPP, IVIGで改善し退院。以後経過は良好。末梢血調節性T細胞 (Treg) は7.96%からIVIG投与後出産時9.54%と増加したが、出産後の増悪時5.51%に低下、臨床経過を反映していた。【結論】MGガイドラインでは、免疫グロブリンはFDA分類カテゴリCである。今回、IVIGは妊娠に伴うMG増悪をきたした症例の周産期に有効であり、胎児に影響を及ぼさなかった。また、Tregは疾患活動性のマーカーとして有用であった。妊娠期増悪MGへのIVIG有効性について、症例の蓄積が必要である。

P-42 皮膚筋炎患者血清が微小血管構成細胞に与える影響

佐野 宏徳, 佐野 泰照, 清水 文崇, 大石 真莉子, 尾本 雅俊, 神田 隆

山口大学大学院 医学系研究科 神経内科学

【目的】皮膚筋炎 (DM) では、筋内の間質に存在する小血管が免疫反応の標的のひとつになっていると考えられており、筋束内の毛細血管の減少、毛細血管のタイトジャンクション (TJ) の消失、毛細血管周囲の基底膜の肥厚などが報告されている。今回われわれは、ヒト血液脳関門由来血管内皮細胞株 (TY10) とヒト末梢神経内微小血管由来ペリサイト株 (HPPCT) の2つの細胞を用い、DM患者血清が微小血管モデルに与える影響について検討した。【方法】TY10とHPPCTに急性期DM患者3例 (37歳男性, 62歳女性, 58歳女性) の血清を37℃で24時間作用させた。対照として健常者血清を用いた。血清を作用させた後、TY10細胞のTJ構成分子 (claudin-5, occludin, Zonula Occludens (ZO-1)) のmRNA発現をreal time PCRを用い解析した。また、血清作用後のHPPCTからRNAを抽出し、基底膜の構成因子 (collagen type IV及びfibronectin) のmRNA発現をreal time PCRで解析した。【結果】DM患者血清を作用させたTY10細胞では、健常者血清を作用させたTY10細胞に比べclaudin-5のmRNA発現レベルに有意差はなかったが、occludin及びZO-1のmRNA発現が低下した。一方、DM患者血清はHPPCTのcollagen type IV及びfibronectinのmRNA発現レベルには有意な影響を及ぼさなかった。【結論】皮膚筋炎患者血清はヒト由来バリア構成内皮細胞のTJ関連分子の発現を低下させた。この結果は、筋内微小血管を構成する内皮細胞どうしを連結しているTJの破綻が、皮膚筋炎の病態に関与している可能性を示すものである。

P-43 非乾酪性肉芽腫を認め、筋サルコイドーシスと鑑別を要した抗SRP抗体陽性筋症候群の一例

鈴木 淳子¹⁾, 林 隆太郎¹⁾, 大江田 知子¹⁾, 鮎澤 菜穂²⁾, 鈴木 理恵³⁾, 杉山 博¹⁾, 西野 一三⁴⁾, 澤田 秀幸¹⁾

¹⁾国立病院機構 宇多野病院 神経内科, ²⁾国立病院機構 宇多野病院 リウマチ膠原病科,

³⁾国立病院機構 宇多野病院 小児神経科, ⁴⁾国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第一部

症例は79歳男性。X年7月より歩行時のふらつきが出現し、階段の昇降が困難となった。同年9月より嚥下障害が出現し、両上肢の拳上が困難となった。11月近医で血清CK値が4815 IU/Lと異常高値を認め、筋疾患疑いで紹介受診。家系内に類症なし。入院時現症：胸腹部に異常なく、皮疹や表在リンパ節腫脹は認めなかった。神経学的には嚥下障害を認め、頸部筋、体幹筋、肢帯筋と四肢近位筋に著明な筋萎縮がみられ、軽度の翼状肩甲を認めた。四肢近位筋優位にMMT 4程度の筋力低下があり、Gowers徴候陽性であった。筋の把握痛、仮性肥大なし。腱反射は四肢で減弱。運動失調は認めず、感覚系と自律神経系の異常なし。検査所見：血清CK 3628 IU/L、AST 135 IU/dl、ALT 95 IU /dl、LDH 492 IU/L、抗Jo-1抗体は陰性。針筋電図では頸部、四肢近位・遠位筋に安静時自発放電を伴う筋原性変化を認めた。大腿四頭筋で筋生検を施行し、筋病理所見では筋の壊死・再生線維を認め、リンパ球浸潤は軽度であった。その後、血清抗SRP抗体陽性が判明し、病理像と合わせ抗SRP抗体陽性筋症候群に合致する結果であり、プレドニゾロン (PSL) を開始した。さらなる筋病理の検討で筋周膜の血管に接して少数の非乾酪性肉芽腫を認め、筋サルコイドーシスも鑑別として考えられた。血清ACE値、血清リゾチーム値は正常であった。心電図、胸部X線、胸腹部CTは異常なし。全身Gaシンチグラフィーでは集積像はなし。PSL開始後、血清CK値は徐々に低下したが正常化には至らず、筋力低下の改善は認められなかった。PSL投与開始後30日目にアザチオプリンを追加し、血清CK値は速やかに正常化し、嚥下造影検査で明らかな嚥下障害の改善を認め、四肢近位筋の筋力低下は緩徐にMMT 1段階程度の改善を認めた。抗SRP抗体筋症候群として矛盾はないと考えられるが、筋病理検査で非乾酪性肉芽腫を認めるものは調べた限りでは無く、稀な症例と考えられ報告する。

P-44 NMDA受容体脳炎の治療とその効果に対する検討

武久 康¹⁾, 奥 格²⁾, 實金 健²⁾, 時岡 宏明²⁾, 山下 睦³⁾, 吉村 文太⁴⁾, 来住 由樹⁴⁾, 高橋 幸利⁵⁾

¹⁾岡山赤十字病院 神経内科, ²⁾岡山赤十字病院 麻酔科, ³⁾岡山赤十字病院 脳卒中科, ⁴⁾岡山県精神科医療センター,

⁵⁾静岡てんかん・医療センター

【目的】非ヘルペス性辺縁系脳炎として分類されている中で、抗N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA受容体) 脳炎は自己免疫性脳炎の中では病態や治療法に関する知見が最も蓄積されつつある疾患の一つとして重要であり、様々な症例が報告され加療がおこなわれている。当院で2010年4月から2013年12月までの8症例についての治療とその効果について検討した。【対象・結果】症例1、2、3はそれぞれ19歳、21歳、36歳で卵巣奇形腫を伴っており、不安症状が先行した後、幻覚・興奮等の精神症状が出現し、急性呼吸不全、口部ジスキネジアや手指アテトーゼ運動を伴い典型的な臨床経過を示し、卵巣奇形腫摘出後、血漿交換 (PE) とステロイドパルス療法 (MP pulse) で、症例1、2は改善したが、症例3は6ヶ月後現在も加療中である。症例4は34歳女性で、先行感染後傾眠とけいれんで発症し、卵巣奇形腫なく、PEとMP pulse、γグロブリン大量静注療法 (IVIg) で改善した。症例5は36歳女性で過換気発作後無呼吸を繰り返し、卵巣奇形腫なく、PEおよびMP pulseで改善、症例6は37歳女性で、19歳時下垂体腫瘍摘出手術 (胚細胞腫) を受け、当時より幻覚等で統合失調症と診断され加療中であったが、新規向精神病薬投与中に発熱後急性呼吸不全、手指アテトーゼ運動出現し、血漿交換 (PE) とMP pulse施行した。症例7は49歳男性で典型的な臨床経過であったが、PEおよびMP pulse後も改善なく、IVIgを反復投与し9ヵ月後改善した。症例8は22歳女性で、昏迷状態で発症し、PEとMP pulseで改善傾向である。【結論】典型的なNMDA受容体脳炎の臨床経過を示す症例1、2、3に対し、同様に卵巣奇形腫摘出後、PEとMP pulseを行っても症例3のように予後不良例も存在する。予後不良例には治療を反復せざるを得ない症例もあり、IVIgは安全であり効果も期待できると考える。

P-45 抗NMDA受容体脳炎男性4例についての臨床的検討

金子 淳太郎, 飯塚 高浩, 富永 奈保美, 井島 大輔, 北村 英二, 増田 励, 西山 和利

北里大学 医学部 神経内科学

【背景】抗NMDA受容体 (NMDAR) 脳炎は、NMDARのNR1 subunitの細胞外成分に対する抗体 (抗NMDAR抗体) を有する脳炎である。卵巣奇形腫に随伴する傍腫瘍性脳炎として報告されてきたが、必ずしも全例が腫瘍を随伴しているとは限らず、小児や男性でも発症することが示されつつある。しかし、成人男性例の報告は少なく、診断に苦慮することが多い。【目的】抗NMDAR脳炎男性4例の臨床的特徴を報告する。【方法】1999年～2013年に当院に入院し、抗NMDAR脳炎と診断した男性4例 (18歳～46歳、中央値21歳) を後ろ向きに検討した。1999年に発症した1例は発症10年後に凍結髄液検体から、3例は急性期に髄液および血清から抗体が検出された。観察期間は8か月～3年6か月 (中央値1年2ヶ月)。【結果】2例は感冒症状に引き続く著明な精神症状で発症。1例は8歳時ADEMで発症し、8年後に全般発作を併発、2年後に発熱を伴う部分発作で入院。1例は一側下肢の痛性筋痙攣で発症した。経過中4例で痙攣発作、2例で発熱、2例で不随意運動を認め、1例は約6週間人工呼吸器管理が必要であった。全例で髄液細胞数は軽度増加していた ($9-30/\mu\text{L}$)。2例で頭部MRI上の異常増強効果や散在性病変を認めたが、辺縁系に病巣を認めた症例はいなかった。全例で脳波での徐波化を認めた。腫瘍は認められなかった。全例でステロイドパルス療法を施行し、2例でIVIg、1例でシクロフォスファミド静注療法を追加した。長期予後は全例良好であったが、1999年に発症し、発症時に確定診断がついていなかった1例では、免疫療法を追加することなく精神科病棟に転科した。【結語】4例中2例は再発性の痙攣発作を呈していた。男性成人例においても、軽度の髄液細胞増加を伴う痙攣発作を発症した患者では抗NMDAR抗体を検査すべきである。

P-46 特異な臨床症候を呈した抗VGKC抗体陽性3症例の検討

土井 光¹⁾, 稲水 佐江子¹⁾, 斉藤 万有²⁾, 林 信太郎²⁾, 村井 弘之²⁾, 荒木 武尚¹⁾, 有村 公良³⁾, 吉良 潤一²⁾

¹⁾広島赤十字・原爆病院 神経内科, ²⁾九州大学 医学部 神経内科, ³⁾大勝病院 神経内科

【背景】抗VGKC複合体抗体は、Isaacs症候群、Morvan症候群、辺縁系脳炎など様々な病態に関与する。今回我々は、特異な臨床症候を呈した抗VGKC複合体抗体陽性の3症例を経験した。【症例1】49歳男性。X月19日頃から排尿障害や下肢痙攣、著明な足クローヌスが出現した。頭部造影MRIでは右小脳半球に病変をみとめ、抗VGKC複合体抗体が467 pMと高値であったため、免疫療法を施行した。その後症状は徐々に改善し、発症から1年経過した時点で明らかな所見は認めていない。【症例2】60歳男性。42歳頃から下肢の痙攣があり痙攣性対麻痺の診断を受けていた。さらに、57歳頃から下肢筋のびくつきが、59歳頃から両下肢のしびれや頻尿が出現した。60歳時に抗VGKC複合体抗体が1641 pMと強陽性であったことから血漿交換を施行し、症状の軽度改善をみとめた。【症例3】25歳女性。Y年4月より両下肢のしびれ、飲酒や運動後の下肢の硬直をみとめた。さらに下肢に線維束性収縮やミオキミア、夜間の異常発汗をみとめ、抗VGKC複合体抗体が229 pMと陽性であったことからIsaacs症候群と診断した。X+2年7月には一過性の下肢の霜焼け様病変を繰り返しみとめた。【考察】症例1は小脳病変および著明な足クローヌスを伴う痙攣を、症例2は長期間にわたる痙攣性対麻痺を、症例3は一過性の霜焼け様病変をみとめ、我々が調べる限りこれらの症候は抗VGKC抗体陽性例では報告されていない。VGKCのCaspr2は中枢・末梢神経系のjuxta-paranodeや大脳皮質錐体細胞のaxonal initial segmentに発現していること、抗Caspr2抗体は海馬や小脳neuropilが主要な抗原部位であるから、上位・下位運動神経や末梢自律神経での過剰興奮がその発症機序に関与していると推測した。

P-47 抗LGI-1(leucine-rich glioma-inactivated protein-1)抗体陽性辺縁系脳炎の一例

梶川 駿介, 梅村 敦史, 大江田 知子, 杉山 博, 澤田 秀幸

国立病院機構 宇多野病院 神経内科

症例は72歳男性。既往歴：高血圧症、狭心症、SMON。X年1月中旬に感冒症状が出現、その後、見当識障害、物忘れが亜急性に進行した。2月5日当院受診時、感染徴候、頭蓋内圧亢進症状はなく、注意障害、記憶力低下（MMSE 22/30）を認めた。血液検査にて低Na血症（126 mEq/l）を認め、髄液検査では細胞数1/3 μ l、蛋白55 mg/dlであった。脳MRIでは右海馬～扁桃体に限局する腫脹およびFLAIR高信号域を認め、海馬体部に造影効果を伴った。脳血流IMP-SPECTで同部位の取り込み増加を認めた。脳波では右半球に周期性一側性てんかん性放電および律動性徐波群発がみられたが、経過中発作性不随意運動はなかった。ステロイドパルス療法およびレベチラセタム2000 mg/日を開始し、後遺症を残さず（MMSE 28/30）改善、レベチラセタム中止後もてんかん性放電は消失し、脳MRIでは右海馬に軽度の萎縮が残存した。本例は、抗VGKC複合体抗体のうち、抗LGI-1抗体が陽性で、他の自己抗体の合併はなかった。抗LGI-1抗体は海馬のニューロピルに局在し、亜急性の認知機能低下、てんかん発作、低Na血症を特徴とする免疫療法が有効な自己免疫性辺縁系脳炎である。本例では、亜急性の認知機能低下、低Na血症を認め、ステロイドパルス療法が有効であった。亜急性に認知機能低下が進行し、海馬の異常信号を呈する場合には本疾患を考慮する必要がある。

P-48 肺小細胞癌に合併した傍腫瘍性脳脊髄炎の二例

吉村 俊祐¹⁾, 太田 理絵¹⁾, 前田 泰宏²⁾, 向野 晃弘¹⁾, 宮崎 禎一郎¹⁾, 中田 るか³⁾, 中嶋 秀樹¹⁾, 白石 裕一¹⁾, 本村 政勝¹⁾, 川上 純¹⁾

¹⁾長崎大学病院 第一内科, ²⁾長崎川棚医療センター, ³⁾長崎北病院

症例1は50代男性、意識障害と痙攣で緊急入院となった。診察上、著明な短期記憶の障害およびMMSE低下を認めた。胸部単純写真で腫瘍影を認め、細胞診で肺小細胞癌を診断した。頭部MRIは正常、PET-CT検査では海馬に異常信号を認めており、傍腫瘍性神経症候群を疑って自己抗体検索を行った所、血清抗CV-2抗体陽性と判明した。以上より、傍腫瘍性脳脊髄炎と診断した。肺癌の治療を優先し、化学療法を施行したところ腫瘍は縮小し、記憶障害とMMSEは著明に改善した。症例2は70代の男性、X-2年秋より拡大する左上肢異常感覚のため頸部MRI検査施行、C2-C6の脊髄炎の所見がありステロイドパルス療法を施行した。ステロイド加療中に発熱、炎症反応上昇及び汎血球減少が出現、悪性疾患を疑ったが骨髄異形成症候群を認めたのみであった。その後外来で、両上肢の筋力低下・脊髄炎の再燃を認めたため、X-1年4月に再度ステロイドパルス療法を施行、反応良好であり外来でステロイド内服加療を継続していた。X年5月呼吸不全が出現し、当院呼吸器内科で間質性肺炎の診断、気管支鏡検査施行するも悪性所見は認めなかった。X年7月から臀部痛が出現し骨盤MRIで腫瘍病変を認め同部位の生検から小細胞癌の診断に至った。その後、肺に原発巣と思われる病変の拡大を認めた。本症例はHu抗体陽性であり、腫瘍に随伴する脊髄炎と考えられた。当科で経験した傍腫瘍性脳脊髄炎の2例について文献的考察をふまえ報告する。

P-49 膀胱癌合併傍腫瘍性小脳失調症患者における抗神経抗体の検討

香村 彰宏, 木村 暁夫, 吉倉 延亮, 林 祐一, 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

【目的】近年、傍腫瘍性を含む自己免疫介在性小脳失調症患者において、疾患との関連が予想されるいくつかの抗神経抗体が報告されている。今回、当科に入院した膀胱癌合併傍腫瘍性小脳失調症患者の血清中に存在する抗神経抗体を同定することを目的として検討を行った。【症例】80歳男性、10年前から膀胱癌に対し、膀胱温存、再発時部分切除にて加療されていた。X年3月より歩行障害、6月より構音障害が出現、7月に当科入院となった。所見上は純粋小脳失調症で、明らかな遺伝歴がなく、画像検査などの結果より変性疾患が否定的であり、これまでに小脳失調との関連性が報告されている既知の自己抗体は陰性であった。【方法】上記患者の血清を用いて、ラット大脳・小脳並びにヒト神経芽細胞腫由来細胞を用いた免疫組織学的な検討と、ヒト神経芽細胞腫由来細胞を抗原とした免疫沈降法と二次元免疫プロット法を組み合わせた手法により患者血清中に存在する抗神経抗体の検出をおこなった。その後、質量分析により検出した抗体の認識抗原蛋白の同定を試みた。【結果】免疫組織学的検討では小脳プルキンエ細胞並びにヒト神経芽細胞腫由来細胞の細胞質に染色性を示す抗神経抗体を検出した。免疫沈降、二次元免疫プロット、質量分析の結果、標的抗原の一つとしてryanodine receptor 1を同定した。【結論】膀胱癌合併傍腫瘍性小脳失調症患者の血清中より、新たに抗ryanodine receptor 1抗体を同定した。ryanodine receptor 1は骨格筋および小脳プルキンエ細胞に発現していることが知られており、さらに同抗体は胸腺腫を合併する重症筋無力症で陽性になることが報告されている。一方傍腫瘍性小脳失調症患者で陽性となった報告はなく、今後同様の症例で検討する必要があると考えられた。

P-50 多彩な不随意運動を呈し免疫治療が奏功した抗ガングリオシド抗体陽性脳幹脳炎の1例

滝山 容子, 遠藤 裕子, 井島 大輔, 西山 和利

北里大学 医学部 神経内科学

【背景・目的】多彩な不随意運動を呈し免疫治療が奏功した抗ガングリオシド抗体陽性脳幹脳炎の1例を報告する。【症例】34歳女性。先行感染の既往なく全身倦怠感、回転性めまい、複視、両上肢脱力感が出現し他院に精査入院。第5病日より顔面、頸部、軀幹、四肢の不随意運動が出現し進行、第8病日に当科転院となった。入院時、意識清明で、構音障害、両側眼瞼下垂、両側内眼筋・外眼筋麻痺、四肢痙直及び深部腱反射亢進、中等度四肢振動覚障害を認めた。不随意運動は舞踏病主体で、首振りや傾き、口のもぐつき、grimace、体幹ミオクローヌス、下肢アテトーゼ様運動がみられた。内眼筋麻痺は低濃度ピロカルピン試験で神経除去性過敏が疑われた。血液検査は軽度炎症反応のみ、髄液検査は正常、第10病日の末梢神経伝導速度・瞬目反射は正常だった。血中抗ガングリオシド抗体は、複数抗体が陽性だったがIgM及びIgG抗GQ1b抗体は陰性、IgM抗GalNAc-GD1a抗体3200倍、IgG抗GalNAc-GD1a抗体800倍だった。頭部造影MRIは正常だったが、MRSで線条体の異常、IMP脳血流SPECTで視床領域の高集積が示唆された。末梢・中枢神経障害性の免疫介在性脳幹脳炎が疑われ第9病日よりmPSLパルス療法、IVIg療法を施行。症状は改善したが、眼球運動障害、体幹失調が残存し、第25病日よりmPSLパルス療法、第35病日よりIVIg療法を再度施行。症状は改善し第47病日に退院、第92病日で症状は完全に消失した。【考案・結論】本症例の臨床像はBickerstaff型脳幹脳炎類似であるがIgG抗GQ1b抗体は陰性であり、末梢及び基底核を含む中枢神経系の各々の標的抗原に対する、他の単独又は複数抗体の存在が示唆される。純粋運動型GBSでみられる抗GalNAc-GD1a抗体が陽性であり、病態への関与の有無についても興味深い1例であった。

P-51 自己免疫性神経疾患における抗神経抗体・抗血管内皮抗体に関する検討

木村 暁夫¹⁾, 櫻井 岳朗²⁾, 吉倉 延亮¹⁾, 原田 斉子¹⁾, 香村 彰宏¹⁾, 林 祐一¹⁾, 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⁾岐阜県総合医療センター神経内科

【背景】一部の抗神経抗体は、傍腫瘍性神経症候群などの自己免疫性神経疾患において重要な診断マーカーである。一方、抗血管内皮抗体は、血管透過性の変化や自己抗体の中枢移行など自己免疫性神経疾患の病態における重要な役割が推測されている【目的】自己免疫性神経疾患を含む神経疾患および健常者を対象として、髄液中に存在する抗神経抗体と血清中に存在する抗血管内皮抗体を検出し、その認識抗原を同定する【方法】ヒト神経芽細胞腫由来細胞とヒト大脳微小血管内皮細胞を抗原とする二次元免疫プロット (2D-IB) 法を用い、古典型MS20例、無菌性髄膜炎20例、アルツハイマー型認知症 (AD) 20例、身体表現性障害17例の髄液中に存在する抗神経抗体と、古典型MS16例、NMO15例、AD 23例、健常者31例の血清中に存在する抗血管内皮抗体を検索した。その後、自己免疫性神経疾患群において30%以上の患者で陽性となった抗体反応スポットを質量分析により同定した【結果】2D-IB後のメンブレン上で約300の抗神経抗体反応スポットと約400の抗血管内皮抗体反応スポットを確認した。このうちの少なくとも1つの自己免疫性神経疾患群において30%以上の患者に認められた6種類の抗神経抗体の認識抗原と、11種類の抗血管内皮抗体のうちの4種類の認識抗原を同定した。一方、これら同定した抗体は自己免疫性神経疾患に特異的なものではなく、その他神経疾患や健常者にも共通して存在する抗体であった。【結論】今回同定した抗体は、非特異的な機序により産生された抗体と考えられるが、生体内における役割に関しては今後の検討が必要である。また同様の研究においてこれら抗体が検出された際に、疾患特異性を議論する上で、重要な情報になると考える。一方、2D-IB後のメンブレン上の抗体反応スポットのデータは、自己免疫性神経疾患患者から、新たに疾患特異的抗体を同定する上で、有用なデータベースになると考える。

P-52 脳アミロイドアンギオパチー関連炎症における臨床および髄液所見の検討

吉倉 延亮, 木村 暁夫, 竹腰 顕, 瀬川 一, 原田 斉子, 山田 恵, 香村 彰宏, 林 祐一, 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

【背景】脳アミロイドアンギオパチー (Cerebral amyloid angiopathy : CAA) は皮質、皮質下そして髄膜の中小血管壁へのアミロイド沈着症で、脳血管障害や認知機能障害と密接に関連している。また、高度な大脳白質病変と脳浮腫が重急性に生じ、意識障害や痙攣発作などを呈する脳アミロイドアンギオパチー関連炎症 (CAA-related inflammation : CAA-ri) が知られており、免疫療法に反応する特徴がある。【目的】CAA-ri患者の臨床、髄液所見の特徴を明らかにする。【方法】頭部MRIにて広範な大脳白質病変と脳浮腫を伴い、Boston Criteriaでprobable以上に相当したCAA-ri患者4名 (1名は病理組織学的に診断) と、画像上炎症所見を伴わないCAA患者11名の臨床、髄液所見 ($A\beta 42$ 、リン酸化タウ (phosphorylated tau : p-tau)、炎症性サイトカイン) を比較検討した。【結果】CAA-ri患者の年齢 (66.3 ± 8.0 歳) は炎症を伴わないCAA患者の年齢 (79.4 ± 5.5 歳) に比較し有意に低かった ($P < 0.05$)。またCAA-ri患者では、全例で髄液 $A\beta 42$ の低下を認めたが、p-tauの上昇はみられなかった。炎症性サイトカインを詳細に測定したCAA-riの1例に関しては、疾患活動期において髄液中IL-6、IL-8、IFN- γ の著明な上昇と、IL-2、IL-10の軽度上昇を認めた。またCAA-ri患者4名のうち、3名は免疫療法を行い、1名は経過観察を行った。症状の改善する症例はあったものの、全例で後遺症を残した。【結論】CAA-riは、炎症を伴わないCAAと比較して年齢や髄液所見において異なる点が見出された。一方、CAA-riの免疫療法への反応性は症例によって異なり、より多数例での検討が必要であると考えた。

P-53 一酸化炭素中毒による遅発性脳症は神経免疫疾患か？土居 浩¹⁾, 山川 功太¹⁾, 長崎 弘和¹⁾, 望月 由武人¹⁾, 野原 千洋子²⁾, 田久保 秀樹²⁾¹⁾東京都保健医療公社荏原病院脳神経外科, ²⁾東京都保健医療公社荏原病院神経内科

【目的】いわゆる間歇型一酸化炭素中毒と呼ばれた病態、治療に関しては確立されていない現状がある。さらに救急領域ではこの遅発性脳症は悲観的な予後であるとされ注目度が低かった。今回当施設での治療経験から、いわゆる脱髄疾患に類似しているという理解からステロイドパルス、高気圧酸素治療（HBO）併用により極めて良好な予後を得られたことを確認し、この学会での議論を求め発表する。【対象】1994年10月から2014年3月まで当院で加療した一酸化炭素中毒170例のうち、遅発性脳症を呈した31例につき詳細な検討を加えた。治療に関しては、当初は頻回なHBOのみの治療であったが、2006年からは神経内科と連携してステロイドパルス治療の併用を行った。モニタリングとしては通常のMRIに加え、MRS、SWIによる詳細な検討を行った。【結果】HBOのみの治療群では15例中で9例（60%）は完全な寝たきり状態の予後であった。一方ステロイドパルス併用した16例中の寝たきりもしくは死亡例は3例（18.7%）であった。また高次脳機能障害もほとんどない症例がHBOのみの群ではいなかったが、ステロイドパルス併用例では完全回復が7例で認めた。MRIによる詳細なモニタリングでは、遅発性の予後予測にはCO曝露直後の拡散強調画像、SWIによる微小な脳損傷を捉え予測できた。また予後判定にはMRSのlactateの推移で予後の予測ができた。【考案】遅発性発症前のCO中毒による詳細な診断、遅発性脳症の発症早期の白質病変の診断が一般の神経内科医や脳神経外科医の理解不足もあった。またいわゆる髄液中のミエリンベースック蛋白の高値が経過中に報告されており、我々のステロイドパルスの効果からもこの病態には神経免疫の関与が重要な立場ではないかと思われた。

P-54 両側顔面神経麻痺のみを呈し、無治療で良好な経過を示したサルコイドーシスの1例

三宅 晃史, 光藤 尚, 荒木 信夫, 山元 敏正

埼玉医科大学 神経内科

両側顔面神経麻痺はサルコイドーシスやギラン・バレー症候群の部分症状としてしばしば認められる。我々はサルコイドーシスにより両側顔面神経麻痺のみを呈し、予後良好な経過を示した症例を経験した。症例は61歳女性。数ヶ月前より背部から両側側腹部にかけての持続的な強い疼痛があり近医通院していた。起床時に片側顔面神経麻痺が出現、数日後には対側にも顔面神経麻痺が出現し両側性になった。胸部CTで両側肺門リンパ節腫脹を認めたが、ガドリニウム造影頭部MRIでは顔面神経に異常所見はなく、脳脊髄液検査では蛋白上昇と軽度の細胞増多を認めた。血液、髄液のアンギオテンシン変換酵素は正常であった。両側顔面神経麻痺は発現1週間後から急激に軽快してきたため治療導入をせず経過観察していたところ、1ヵ月後には完全に消失した。前額部の皮疹の生検で、非乾酪性肉芽腫を認めたためサルコイドーシスと診断された。Khlebtovskyら（2013）は両側顔面神経麻痺のみと髄液検査で軽度の細胞増多と蛋白上昇を呈し、予後良好な経過を示した4例を報告している。彼らの症例も我々の症例と経過が類似しており、少なくとも一部はサルコイドーシスであった可能性が考えられる。両側の顔面神経麻痺のみを呈し、未治療で良好な経過を示すサルコイドーシスは稀と考えられるので報告する。

P-55 両側慢性中耳炎にMPO-ANCA陽性の肥厚性硬膜炎を来した一例

福元 尚子¹⁾, 藤本 武士²⁾, 濱崎 真二²⁾, 江口 勝美³⁾, 後藤 弘毅⁴⁾, 中嶋 秀樹¹⁾, 白石 裕一¹⁾, 川上 純¹⁾

¹⁾長崎大学病院 第1内科, ²⁾佐世保市立総合病院 神経内科, ³⁾佐世保市立総合病院 内科,

⁴⁾ごとう耳鼻咽喉科・整形外科医院

【症例】72歳,女性【主訴】頭痛,めまい【現病歴】X-4年に難聴,X-3年に耳痛が現れ,難聴が悪化,両側鼓膜肥厚と真珠腫に対し両側鼓膜換気チューブを留置し痛みは改善,X-1年12月,頭痛・めまい・嘔気が出現,X年1月,炎症反応高値と頭部MRIで右乳突蜂巣炎があり,髄膜への炎症波及が疑われ当院を受信,頭部造影MRIでびまん性の硬膜肥厚と造影効果があり当科に入院。【現症】＜一般内科所見＞胸腹部異常なし＜神経学的所見＞脳神経：眼球運動 full,眼振なし,Rinne試験 右陰性・左陽性,Weber試験 左へ偏倚,両側聴力低下あり,頭位変換時に誘発されるめまいあり,運動系：MMT5/5,表在覚・深部覚：左右差なし,協調運動：N-F-N 正常,Romberg徴候 陰性,項部硬直なし,Kernig徴候 陰性【検査】＜血液検査＞WBC 8580 / μ L,Hb 11.4 g/dL,PLT 44.4 $\times$ 10⁴ / μ L,CRP 6.34 mg/dL,ESR 74mm/時,IgG4 65 mg/dL (正常<108),MPO-ANCA 37.7 IU/mL (正常<5),PR3-ANCA 0.5 IU/mL未満＜髄液検査＞細胞数 18 / μ L (単核 100%),蛋白 75.7 mg/dL,糖 75 mg/dL＜腹部CT＞腎動脈分岐下周囲に低吸収域あり＜頭部造影MRI＞両側大脳半球 (右>左)及び中頭蓋底に造影される硬膜肥厚あり【経過】入院後より抗菌薬で治療を行ったが臨床所見の改善はなかった,入院5日目よりメチルプレドニゾロン 500 mg/日を開始し頭痛が軽減した,その後,プレドニゾロン 20 mg/日内服に切り替え,最終的に頭痛は消失し,炎症反応も改善した,第16病日,自宅退院した。【考察】難聴を伴う慢性中耳炎の既往があり,数年後にMPO-ANCA陽性の肥厚性硬膜炎 (HP) を発症した,中耳炎を伴う肥厚性硬膜炎が報告されているが,近年MPO-ANCA関連血管炎性中耳炎が提唱されている,また,本例では血清IgG4陰性であったが,腹部CTで後腹膜線維症が疑われた,昨今,IgG4関連HPの報告も散見されるが,MPO-ANCA関連と同様ステロイドが奏効する等共通点も多い,これらの関連についての文献的考察を加え報告する。II

P-56 シクロホスファミドパルス後の再燃にメトトレキサート内服が奏効した特発性肥厚性硬膜炎の一例

田原 将行, 梶川 駿介, 朴 貴瑛, 大江田 知子, 澤田 秀幸

国立病院機構 宇多野病院 神経内科

症例は73歳男性。67歳時、複視と頭痛が出現。脳MRIにて硬膜肥厚が認められた。結核や真菌等の感染症、腫瘍性病変、MPO-ANCA、PR3-ANCA等の血清学的検査や髄液検査では明らかな原因は認めず、特発性肥厚性硬膜炎と診断された。プレドニゾロン (PSL) 内服で改善するも、減量により同症状の再発を2回繰り返し、3回目の再燃ではPSL30mgまで増量するも改善しないために、70歳時、当院に紹介された。脳MRIでは、大脳鎌、小脳テントから海綿静脈洞周囲の硬膜肥厚と造影効果が認められた。ステロイドパルス2クールにより症状は軽快したが、PSLによるステロイドミオパチーを合併した。PSL漸減した所、頭痛が再燃したことから、月1回のシクロホスファミドパルス療法 (IVCY) を導入した。3回目より頭痛は消失し、合計6回繰り返した。以降、半年間は寛解状態となったが、PSL8mgで頭痛が再燃した。アザチオプリンを導入したが寛解には至らず、IVCY2クール目を導入した。合計6回反復したものの、症状の消失は一過性であり、ステロイドパルスの追加を繰り返した。経口ステロイドによる副作用を多く認めることから、PSL増量困難と考え、メトトレキサートを追加した。週6mgから徐々に増量し10mgとなったところで、頭痛は完全に消失し、再燃しなかった。治療経過中、頭痛の程度と血清CRP変動とはよく合致していた。反復して行った髄液検査では、IgG index (0.87-1.72)、IL-6 (2.58-525.41 (pg/ml)) の持続的な上昇があり、両者には正の相関 (Spearman順位相関係数0.833, p=0.0083) が認められた。特発性肥厚性硬膜炎の慢性炎症病態形成において、中枢神経内抗体産生と髄液IL-6が関与することを反映していると考えられた。脳MRIにおける硬膜造影効果の変化は軽度にとどまったため、これらは治療効果の判定にも有用となる可能性があると考えた。また、維持療法の一つとして、メトトレキサートは有効な治療選択肢であった。

P-57 HAMにおけるTh1様異常T細胞の発生機構および病態への関与

佐藤 知雄, 新谷 奈津美, 安藤 仁, 山内 淳司, 國友 康夫, 高橋 克典, 斎藤 祐美, 石川 美穂, 八木下 尚子, 山野 嘉久

聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病因・病態解析部門

【目的】HAMの病態はHTLV-1感染細胞に起因した脊髄の慢性炎症と考えられているが、HTLV-1が免疫異常を起こす機構の詳細は不明である。これまで我々はHTLV-1が主にCD4⁺CD25⁺CCR4⁺ T細胞に感染していることを報告している。この細胞群は健常者ではTregやTh2細胞から構成されているが、HAM患者では炎症性サイトカインIFN- γ を産生するTh1様細胞となって異常増加していた。そこで本研究では、このHAM患者で見出された感染細胞のTh1形質獲得機構を明らかにし、この異常T細胞の病態への関与を検証することとした。【方法及び結果】JPX-9細胞及びHAM患者CD4⁺CCR4⁺ T細胞の解析により、Tax発現に伴って、T-bet及びIFN- γ の発現上昇が認められた。また、HAM患者CD4⁺CD25⁺CCR4⁺ T細胞にTax siRNAを導入するとT-betの発現抑制を認め、TaxがT-betを発現誘導することが判明した。さらに共沈実験、ChIPアッセイ及びLUCアッセイを用いて、TaxがSp-1を介してT-betを転写活性化することにより、T-betの発現を誘導することを明らかとした。次に、HAM脊髄病変部に浸潤したCCR4⁺ T細胞においてT-bet, IFN- γ 及びTh1特異的ケモカイン受容体CXCR3の発現を認めた。さらにフローサイトメトリーによって、HAM患者CD4⁺髄液細胞の63.63 $\pm$ 6.73%がCCR4とCXCR3を同時発現した既知のThサブセットに存在しないTh1様異常T細胞であることが明らかとなった。【考察】以上より、HAMにおいてHTLV-1感染CD4⁺CCR4⁺ T細胞は、TaxによるT-betの転写活性化を介して、炎症促進的なTh1様異常T細胞となって脊髄病変部に集積していることが判明し、HAMの病態形成に重要な役割を果たしていることが示唆された。

P-58 肺炎球菌性髄膜炎にLCL(long spinal cord lesion)を認めた一例

十川 純平^{1,2)}, 石本 智之¹⁾, 戸島 麻耶¹⁾, 南山 素三雄¹⁾, 萩原 麻衣¹⁾, 村上 学¹⁾, 三枝 隆博¹⁾, 松井 大¹⁾

¹⁾大津赤十字病院 神経内科, ²⁾京都大学大学院医学研究科 臨床神経学

症例は64歳女性、右利き。X年Y月Z日から全身倦怠感、頭痛、関節痛があった。Z+1日に、部屋で服や家具を散らかし四肢をこわばらせ、呼びかけに反応しないところを家族が発見し当院に救急搬送された。来院時、発熱（体温38.5℃）、項部硬直、意識障害（JCS-200）を認めた。血液検査で白血球数17000/ μ L、CRP22.7mg/dLと炎症反応の著明な上昇を認め、髄液検査は細胞数339/ μ L（多核球97%、単核球3%）、蛋白852mg/dL、糖0mg/dLであった。細菌性髄膜炎の可能性を考え、デキサメサゾン、バンコマイシン、セフトリアキソン、アンピシリンの投与を開始した。後日、血液培養及び髄液培養から肺炎球菌が検出され、肺炎球菌性髄膜炎と診断した。入院後Z+2日頃から両下肢麻痺を認め、胸髄MRIでTh4-Th9レベルに脊髄内T2高信号を示すLCL（long spinal cord lesion）を認めた。同病変は背側部優位に部分的な造影効果を認めた。抗アクアポリン4抗体は陰性であった。Z+30日頃から徐々に両下肢に自発運動を認めるようになり、MRI画像上もT2高信号の病変の縮小と造影効果の消失を認めた。全体像からは、肺炎球菌性髄膜炎への脊髄炎の合併が疑われた。肺炎球菌性髄膜炎と脊髄炎の合併は少数の報告があるのみで稀であり、貴重と考え報告する。

P-59 硬膜外麻酔を契機に長大な脊髄病変を呈した46歳女性例

尾上 祐行, 富樫 尚彦, 上田 紗弥香, 山崎 亜希, 森口 幸太, 桑田 健一, 池脇 克則, 海田 賢一

防衛医科大学校 神経抗加齢血管内科

【背景】硬膜外麻酔に伴う神経学的合併症として、穿刺針やカテーテルによる脊髄の外傷、神経根障害、硬膜外血腫、髄膜炎、硬膜外膿瘍、脊髄梗塞などが知られている。【方法】大腸癌の人工肛門形成のため硬膜外麻酔後術後に長大な脊髄病変による対麻痺を来した46歳女性の臨床的特徴を検討した。【症例】症例は46歳女性。X-1年S状結腸がんによる穿孔性腹膜炎のため人工肛門を造設した。X年1月31日、人工肛門再建術を施行。その際に、Th10/Th11で硬膜外麻酔を実施。翌日より尿閉、右下肢の不全麻痺、右側腹部の感覚鈍麻が出現。翌々日にはTh8以下の不全対麻痺に進行し歩行不能となった。脊髄MRI上Th5からTh9にかけて長大なT2高信号病変を認めた。病変は灰白質主体であった。血液検査ではANA陰性、ACE陰性、SS-A抗体陰性、SS-B抗体陰性、抗AQP4抗体陰性。髄液検査では細胞数22/mm³、髄液蛋白47mg/dl、IgG index 0.64、OCB陰性、MBP 792 mg/dl。神経伝導速度検査では右腓骨神経ではF波は導出されなかった。体性感覚誘発電位では遅延はみられなかった。横断性脊髄炎と診断しmPSL1000mgX3日間を3コース実施。脊髄病変の改善とともに第24病日には杖歩行に改善、排尿障害も改善した。【結論】硬膜外麻酔を契機として横断性脊髄炎を発症したと考えられ、急性散在性脳脊髄炎類似の病態が示唆された。

P-60 Long spinal cord lesionを呈した成人発症ADEMの1例

小阪 崇幸¹⁾, 渡邊 哲也¹⁾, 幸崎 弥之助¹⁾, 田北 智裕¹⁾, 俵 哲¹⁾, 浅尾 千秋²⁾

¹⁾国立病院機構 熊本医療センター 神経内科, ²⁾国立病院機構 熊本医療センター 放射線科

症例は28歳, 男性。1週間程度の微熱の後に排尿障害, 下肢のしびれが出現したため, 当院神経内科に紹介受診となった。神経学的に意識清明, 脳神経障害は認めず, Lhermitte sign陽性, 軽度の対麻痺, 第5胸椎レベル以下の感覚障害, 下肢の深部腱反射亢進, 尿閉を認めた。脊髄MRIにてC5-Th1およびTh4-Th9レベルにかけて長大な脊髄内異常信号領域を認めた。頭部MRIでも右頭頂葉皮質下白質および延髄に異常信号領域を認めた。髄液検査は, 細胞数84/mm³, 蛋白89mg/dl, IgG index 0.62, MBP 1140pg/ml, Oligoclonal IgG band陰性であった。抗AQP4抗体は陰性。急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM) と診断し, ステロイドパルス療法を2クール実施した後, 経口ステロイド療法を開始し2ヶ月程度かけて漸減中止した。臨床症状および画像所見ともに改善し, その後も再発は認めていない。

ADEMは先行感染や予防接種などを契機に急性または亜急性に発症し, 一過性の経過で脳脊髄に散在性の脱髄性病変を呈する疾患である。ADEMにおける脊髄病変は散在性に大小さまざまな病変を呈することが知られている。一方で抗AQP4抗体陽性の視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) においては, ADEMと異なり3椎体以上に及ぶ長大な脊髄内病変, いわゆるlong spinal cord lesion (LSCL) を呈することが特徴のひとつとされる。本例のように成人発症のADEMにおけるLSCLの報告例は少なく, 貴重な症例と考えられたため文献的考察を含め報告する。

抗AQP4抗体を測定して頂きました東北大学の高橋利幸先生に深謝いたします。

P-61 A型インフルエンザ関連脳症が疑われた62歳女性例

齋藤 和幸, 三輪 槇, 融 衆太, 小林 高義

東京医療生活協同組合 中野総合病院 神経内科

【主訴】異常行動。62歳, 女性。【既往歴】特記事項はなし。【現病歴】某年2月X-1日に感冒様症状が出現し, X日未明に全裸で部屋を歩き回り, 会話が成り立たなくなったため同日当院へ搬送され, 入院となった。【一般身体所見】39.4度の高熱が見られた。【神経学的所見】JCS: 1-3, GCS: E4V4M6の意識障害があり, 項部硬直と頸部体幹上肢にアテトーゼ様の不随意運動が見られた。【検査所見】鼻腔インフルエンザ迅速診断キットにおいてA型が陽性, 脳脊髄液検査では蛋白や細胞数は正常範囲であり, インフルエンザRNAウィルスも陰性であったが, 血清中及び脳脊髄液中のインターロイキン-6 (IL-6) がそれぞれ37.9 pg/mlと8.0 pg/mlと上昇していた。頭部単純CTやMRIでは脳浮腫所見や出血病変など異常吸収域あるいは異常信号域はなかった。【入院後経過】入院時よりperamivir 600 mg/日×3日, methylprednisolone 1g/日×3日とacyclovir (ACV) 1500mg/日の投与を行った。X+1日には意識レベルは正常化し, 解熱した。脳脊髄液のHSV-PCR陰性を確認してACVを中止した。X+3日の脳波では背景活動は徐波化し, 1.5-2.5Hzの不規則な高振幅棘徐波複合がび漫性に持続的に出現していた。Lamotrigineの内服加療によりその後の脳波の背景活動はβ律動に変化し, X+10日に自宅退院した。X+30日の血清中のIL-6値は低下した。【考察】インフルエンザ脳症は発症年齢や臨床像は極めて多様である。早期治療により意識障害の遷延化は免れたものの, 意識レベル改善後の脳波はびまん性高振幅徐波が見られ, 非痙攣性てんかん重積状態にあると考えられ, その後の抗てんかん薬による加療で改善した。重症化に至らずに経過した症例であり, 発症後早期に治療介入する事が重要であると考えられた。

P-62 M蛋白を有しMGUS-CIDPを疑われた家族性筋萎縮側索硬化症(ALS)の一例

富永 奈保美¹⁾, 長嶋 和明^{1,2)}, 永井 俊行¹⁾, 永井 真貴子¹⁾, 金澤 直美¹⁾, 荻野 裕^{1,3)}, 荻野 美恵子¹⁾, 西山 和利¹⁾

¹⁾北里大学 医学部 神経内科学, ²⁾群馬大学 大学院 医学系研究科 脳神経内科学, ³⁾国立病院機構 箱根病院

【症例】61歳男性。年6月から歩行時に右下肢を引きずるようになり, 7月には杖歩行となった。9月の当院初診時神経所見では, 上位運動ニューロン徴候を欠き, 右下肢遠位筋優位の筋力低下, 筋萎縮および異常感覚を認めた。針筋電図では下肢のみで急性および慢性脱神経所見を認め, 末梢神経伝導検査では両下肢運動神経で振幅および速度の低下(伝導ブロックなし), 右腓骨神経感覚枝, 右腓腹神経の導出不能を認めた。血液検査でM蛋白(IgA-λ type)を認め, 骨髄穿刺を行ったところMGUSの状態であったため, ALSの濃厚な家族歴を有していたが, MGUS-CIDPを否定できないと考えた。このため免疫グロブリン大量療法, ステロイドパルス療法を施行したが神経所見に改善を認めなかった。発症10ヶ月後に施行した針筋電図では急性脱神経所見が拡大し, ALSに矛盾しない所見となった。その後, 本人の希望もあり遺伝子検査を行いSOD1遺伝子のH43R変異を認め, 家族性ALSと診断した。一般人口におけるMGUSの発症頻度は50歳以上で1%未満, 75歳以上は10%程度と言われており, 本例のようにSOD1遺伝子変異がある患者にM蛋白を認めることは極めてまれである。ALSにおけるM蛋白の出現頻度は5~10%で一般人口に比べ頻度が多いと報告されており, また, 乳癌の既往のあるALS症例4例でIgA-λ typeのM蛋白を認めた報告もあり, 本例もALSの神経変性とM蛋白が何らかの関係がある可能性がある。【結語】当初, MGUS-CIDPとの鑑別が困難であった家族性ALSの一例を経験した。M蛋白が家族性ALSの病態に関係があるのか更なる検索が必要である。

P-63 感冒様症状の後に激しい後頸—後頭部痛で発症した急性石灰沈着性頸長筋炎の稀な若年女性例

高橋 輝行^{1,2,3)}, 田村 正人^{2,4)}, 村上 円人³⁾, 亀井 聡⁴⁾, 高須 俊明^{2,4)}

¹⁾青和クリニック, ²⁾長岡西病院 神経内科, ³⁾日野市立病院 内科, ⁴⁾日本大学医学部 神経内科,

⁵⁾慶応義塾大学医学部 腎臓内科

【はじめに】急性石灰沈着性頸長筋炎は、急激な後頸—後頭部痛と頸部の可動制限に加えて、時に嚥下時痛を来す疾患で、頸長筋へのハイドロキシアパタイト (HA) の沈着により生じる炎症が原因とされている。今回、我々は、感冒様症状の後に激しい後頸—後頭部痛で発症し、咽後膿瘍・髄膜炎・Crowned Dens Syndrome (CDS) との鑑別を要した急性石灰沈着性頸長筋炎の稀な一例を経験したので報告する。【症例】34 歳、女性、■■■■ 年 1 月 8 日に咽頭痛、咳、発熱、全身倦怠感を主訴に近医内科を受診し、抗生剤と感冒薬を処方された。その後、1 月 10 日頃から急激な激しい後頸—後頭部痛が出現し、12 日には痛みのために首が全く動かせなくなった。そのため 14 日に日野市立病院の整形外科を受診し、痛み止めとして非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) を処方された。しかし、症状は殆ど改善せず、痛みのために食事摂れなくなったため、16 日に精査目的に神経内科を紹介受診した。初診時、体温 37.6℃で、口腔からの咽頭所見に異常はなく、頸部リンパ節も触知しなかった。表情評価法で 5 度相当の持続的で激しい後頸—後頭部痛があり、頸部は全方向性に高度の可動制限を認め、ケルニッヒ徴候が陽性であった。ただし、意識は清明で、見当識障害も認めず、上記以外の明らかな神経学的異常を認めなかった。血液検査では、白血球数 12,600/ μ L、CRP 12.6 mg/dL と上昇を認めたが、鑑別の為に施行した髄液検査は、細胞数 2/ μ L、蛋白 25 mg/dL と正常範囲であった。頭部 MRI は著変なかったが、CDS を疑って施行した頸椎単純 CT にて、軸椎歯状突起の前方に著明な石灰化像を認めた。このため急性石灰沈着性頸長筋炎と診断し、プレドニン 20mg 内服を処方して経過観察したところ、1 週間後の外来再診時に後頸—後頭部痛及び頸部の高度の可動制限は完全に消失し、白血球数や CRP も正常化した。プレドニンを 1 週間毎に 5mg 漸減し、4 週間後に中止したが症状の再発はなく、その際に再検査した頸椎単純 CT では、歯状突起の前方の石灰化像はほぼ完全に消失していた。【考察・結論】急性石灰沈着性頸長筋炎は高度の頸部痛と頸部の可動制限を主徴とし、咽後膿瘍や髄膜炎等の感染症との鑑別を要する比較的稀な疾患である。同様の症状を呈する疾患として CDS が挙げられるが、CDS は環軸関節内で軸椎歯状突起の後方の環椎横靱帯に石灰化を生じる場合が多いのに対して、本疾患は環軸関節外で歯状突起の前方の頸長筋に石灰化を呈するのが特徴である。また、両者共に低用量の副腎皮質ステロイドが著効し、短期間で症状が消失するが、CDS における石灰化がピロリン酸カルシウムを主成分とし治療後も残存する傾向にあるのに対し、本疾患の石灰化は HA を主成分とし、治療後に消失する事が多いのも特徴である。本疾患は比較的稀ではあるが、侵襲的処置を避けるためにも急性の後頸—後頭部痛の鑑別診断の 1 つとして念頭に入れておく必要がある。

P-64 発熱毎に神経障害と筋緊張低下が進行した熱不安定性 CPTII 変異症例

布井 博幸¹⁾, 澤田 浩武^{1,2)}, 宇藤山 麻衣子¹⁾, 松山 美静代¹⁾, 木戸 博²⁾, 高橋 悦久²⁾

¹⁾宮崎大学 医学部 小児科, ²⁾徳島大学疾患酵素学研究センター・応用酵素・疾患代謝研究部門

【家族歴】血族結婚なく、両親、7 歳の兄とも健康、父方叔母が小学校の時に発熱後下肢の障害が出現【妊娠分娩歴】妊娠中の胎動は兄に比べて弱かった。在胎 40 週 3364g、普通分娩で仮死無く出生、新生児期に異常を指摘されなかった。【病歴】生後 3 ヶ月検診で軽度の喘鳴があり、頸定が不十分だった。生後 5 ヶ月時に 3 日間 39 度の発熱後から明らかな全身の筋緊張低下が進行し、頸定も認めなくなり、喘鳴の増悪、哺乳力不良、体重増加不良が出現した。生後 8 ヶ月に精査目的では、生化学検査で GOT、GPT、CK、乳酸、ビルビン酸、髄液、尿中有機酸分析、末梢神経伝導速度はすべて正常であった。生後 7 ヶ月に上腕二頭筋から筋生検を行ったが、中枢神経障害による非特異的筋萎縮と考えられる所見（下記）であった。生後 11 ヶ月児に肺炎による発熱と呼吸不全で緊急入院となり、それ以降、人工呼吸器から離脱不能となった。入院当初に見られた肘の抗重力運動や首の回旋、口の開閉運動なども次第に認められなくなった。2 歳ころから眼球上転と頻脈を伴う痙攣発作が出現し、抗けいれん薬投与を開始した。3 歳には気管切開を行った。4 歳 5 ヶ月に約 1 週間の発熱下痢が持続した後から意識障害が出現、以降の 1 ヶ月で急速に脳萎縮が進行し、眼球運動、自発呼吸も消失した。振り返って 7 ヶ月の筋生検で CPTII 活性は正常だったが、筋肉内カルニチン低下を認め、血中のカルニチン低下も認められたため、カルニチン補充療法を開始した。しかし、以降も、感染、電解質異常、慢性下痢を繰り返し、経腸栄養、人工呼吸管理が必要となり、16 歳 9 ヶ月乳び胸と下血を伴い栄養補給が十分出来ず、他界された。【検査結果】1) 筋生検 (7 ヶ月) : SMA gene, NAIP gene 欠失はなし、病理所見 : 末梢性よりも中枢性異常による非特異的移植と考えられた。2) CPTII 活性 : 平熱時活性 2.0 (正常域 1.84 $\pm$ 0.76 nmol/min/mg protein) 3) 平熱時のろ紙血によるタンデムマス解析では、特異的異常所見は認められなかったが、血漿によるタンデム解析では C16&C18 : 1 アシルカルニチンの軽度上昇が認められた。4) カルニチン負荷前後 (3 歳時) の総カルニチン/遊離カルニチン/アシルカルニチン : 16.1/14.4/1.7 (前)、77.5/69.5/8.0 (後 1 日目)、2314.8/1915.2/401.6 (後 7 日目)、(正常値 45-91/36-74/6-23 mMOL/L) 5) CPTII 遺伝子解析 : F352C, V368I の Hetero compound mutation 【結論】同患者は熱不安定性 CPTII 変異症例であったため、タンデムマス解析でも異常がとらえづらく、診断が困難であったと考えられた。これまでに同変異症例で報告されている重篤なインフルエンザ脳症や HHV6 脳炎の経過とは異なり、発熱を繰り返す毎に神経障害や筋緊張低下が進行し、死亡された。研究協力者 : 山口清次 (島根大学小児科)、寺田直人 (京都府立医科大学小児科) 松江秀夫 (浜松市発達医療総合センター)、石川幸辰 (国立療養所八雲病院小児科)、重松陽介 (福井大学医学部看護学科)、愛甲浩志、大庭健一 (宮崎大学小児科)

P-65 難治性免疫性神経疾患に対する免疫グロブリン大量静注, シクロホスファミドパルス併用療法

黒田 宙¹⁾, 向井 由幸¹⁾, 藤原 一男²⁾, 青木 正志¹⁾

¹⁾東北大学 医学部 神経内科, ²⁾東北大学 医学部 多発性硬化症治療学

【背景】免疫性神経疾患の増悪期治療としてメチルプレドニゾロンパルス療法 (IVMP), 免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG), アフェレシス療法などが行われている. 近年, 難治例に対しリツキシマブなど生物学的製剤の使用報告が散見されるが, いまだ一般的ではない.

【目的】難治性免疫性神経疾患に対するIVIG, シクロホスファミドパルス (IVCY) 併用療法の効果を明らかにする

【方法・結果】ケースシリーズ. 症例1は14歳男性. 亜急性進行性の意識障害で発症し, 頭部MRIでは右側頭葉内側・右視床に病変を認めた. 2週間後には右尾状核・左視床に病変拡大を認めたため右尾状核より脳生検を施行した. 病理学的には多数の炎症性細胞浸潤を実質および血管周囲に認め, 血管を中心として脱髄病変を帯状に認めた. 病理および経過からmultiphasic disseminated encephalomyelitis (MDEM) を疑いIVMPおよび単純血漿交換を行ったが無効であった. IVIGとIVCYの連続施行を1クールとし1ヶ月毎の治療を行ったところ, 2クール終了時より病変縮小および神経所見の改善がみられた. 計6クール施行し以後寛解を維持している. 症例2は36歳男性. 慢性進行性の下肢感覚障害, 腱反射消失を呈し, 下肢SSEPで脊髄導出より中枢側での波形消失, 髄液蛋白増加, 脊髄造影MRIで神経根造影効果を認め, 感覚優位型CIDPと診断した. IVIGは有効であったが効果が長続きせず, ステロイドおよびシクロスポリン内服, 血漿交換は無効であった. 症例1と同様のプロトコルでIVIG+IVCY療法を開始したところ, 4クール終了時より症状の改善が認められた. 以後11クール (CY投与総量5.5g) まで治療を行いIVIG単独療法へスイッチした.

【結論】IVIG+IVCY療法は難治性免疫性神経疾患治療オプションの1つになりうる.

編集責任 大原 義朗
編集 第19回日本神経感染症学会総会学術集会事務局
〒920-0293
石川県河北郡内灘町大学1丁目1番地
金沢医科大学医学部微生物学

「Neuroinfection」第19巻 第2号
発行 平成26年8月11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 株式会社ネクステージ
〒920-0348 石川県金沢市松村7丁目135-1
TEL：076-216-7000 FAX：076-216-7100

協賛企業

アステラス製薬株式会社	株式会社ツムラ
石川近鉄タクシー株式会社	帝人ファーマ株式会社
エフピー株式会社	一般社団法人 日本血液製剤機構
小野薬品工業株式会社	日本製薬株式会社
一般財団法人 化学及血清療法研究所	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
株式会社片岡	ノバルティス ファーマ株式会社
キッセイ薬品工業株式会社	バイエル薬品株式会社
グラクソ・スミスクライン株式会社	バイオジェン・アイデック・ジャパン株式会社
真晃ELS株式会社	平野純薬株式会社
大正富山医薬品株式会社	ブリストル・マイヤーズ株式会社
第一三共株式会社	ホテル日航金沢
大日本住友製薬株式会社	丸善株式会社 金沢支店
武田薬品工業株式会社	株式会社ヤクルト北陸
田辺三菱製薬株式会社	

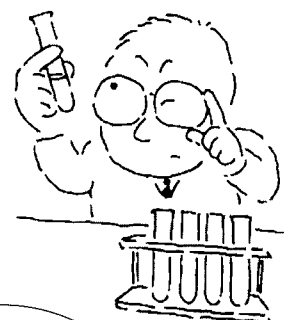
(五十音順)

(平成26年8月11日現在)

第19回日本神経感染症学会総会学術集会開催にあたり、上記の企業から
ご支援をいただきました。ここに厚く御礼を申し上げます。

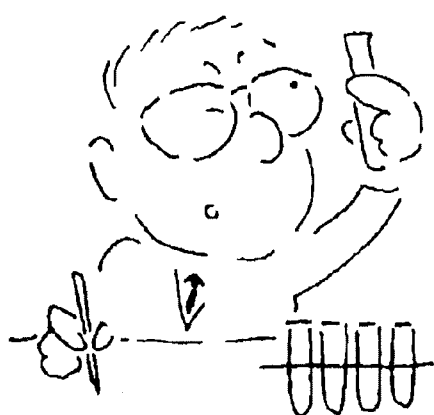
第19回日本神経感染症学会総会学術集会

会長 大 原 義 朗



人と人とのふれあいを、

大切にする企業であり続けたい。



営業品目

- ・ 臨床検査用試薬
- ・ 分析用試薬
- ・ 医療機器
- ・ 血清・ワクチン・培地
- ・ 理化学機械機具
- ・ 環境衛生測定器
- ・ プール滅菌消毒剤



HIRANO

平野純薬株式会社

本 社 〒910-8112 福井市下馬2丁目1420 TEL.0776-37-4890(代) FAX.0776-50-1707
金沢支店 〒920-0062 金沢市割出町15番3 TEL.076-239-0758(代) FAX.076-239-0753
富山支店 〒930-0892 富山市石坂1117-1 TEL.076-442-4890(代) FAX.076-442-0707



私たちの使命は 最新の技術と 研究者のもとへ

「生命科学」の世界は驚くべき速さで発展しています。私たちの提案する「モノ」なのです。世界の優れた商品や技術を研究者に提案し、また、各種機器システムの提案だけでなく、研究者とメーカーをつなぐ架け橋として、研究者の声をメーカーにフィードバックすることも KATAOKA の役割と考えます。

取扱品目

一般試薬
輸入試薬
臨床検査薬
化学薬品
工業薬品

食品添加物
医薬品
理化学機器
分析機器
臨床検査機器具



株式会社 片岡

〒920-1155 金沢市田上本町71街区7番
TEL(076)263-2011 FAX(076)263-2051

「金沢」の観光なら 石川近鉄タクシー



写真提供：金沢市

やさしくて丁寧な対応と、ご好評いただいている
近鉄タクシーのドライバーがお客様をエスコート。
美しい金沢の街並み・観光地をご案内いたします。

**学会関係者
限定！**

**特別観光コースを
多数ご用意しています。**

- 金沢市内観光コース ■ 能登観光コース
- 世界遺産五箇山・白川郷コース など

- ※ご予算、行き先などご希望に沿ってご案内します。
- ※小松空港への送り迎えも承ります。
- ※お勧めの食事処など、お気軽にご相談ください。
- ※会期中、会場内にご案内デスクをご用意しています。

お問合せ・ご予約は

TEL 076-221-3265

営業担当
前田・明神

石川近鉄タクシー株式会社 〒920-0022 石川県金沢市北安江2丁目30番26号

CREATIVE POWER + TECHNICAL INNOVATION

最先端の研究開発で科学技術の発展を担うお客様の良きパートナーとして。

また、その設備や機器を大切に思うエキスパートがお客様の立場に立って。

私たち「真晃ELS株式会社」は真のプロフェッショナルを目指します。



真晃ELS株式会社

〒910-0854 福井県福井市御幸4丁目20-13
TEL 0776-27-4646 FAX 0776-22-5288
URL <http://www.shinko-els.jp/>
Mail info@shinko-els.jp

