

NEURO·INFECTION

2卷、1号、1997.

日本神経感染症研究会

機 関 誌

日本神経感染症研究会誕生の経緯および 第2回研究集会、Neuro-infection発刊について

神経感染症は、神経病学（臨床神経学、神経病理学、神経免疫学、神経疫学、神経治療学など）と病原体学（ウイルス学、細菌学、真菌学、寄生虫学、プリオン学など）および媒介動物学（昆虫学など）の学際的な研究対象である。その研究を深め、討論と研究者交流の場を設けるべく、1994年8月19日、札幌で行われた第1回ヘルペス感染症フォーラムの神経内科領域のイヴニングフォーラムにおいて庄司紘史教授から神経感染症研究会の提案がなされ、約20名の出席者がこれを了承し、糸山泰人、森島恒雄、塩澤全司、庄司紘史、高須俊明の5名を発起人（世話人）とし、事務局を久留米大学医学部第一内科に置くことを決めた。

翌1995年2月18日、プレ研究会を日本大学医学部（東京）で開催すると共に、発起人（世話人）会を開催し、40余名の出席者の賛同を得て日本感染症研究会が発足し、会則が承認され、上記5名を幹事、松永宗雄を監事とした。第1回研究集会は高須俊明教授が世話人代表として1996年2月17日に日本大学会館（東京）で行われた。第2回研究集会は1997年2月21、22日に日本大学会館（東京）で山梨医科大学塩澤全司が代表世話人として開催された。本誌はその発表記録である。本会議機関誌を引き続き発行してゆくことが世話人会および総会で承認されており、Neuro・infection 2巻1号となる。

第2回研究集会は演題数も多く、熱気に満ちた活発な討議が繰り返された。この雰囲気がこのNeuro-infection 2号に盛り込まれている。

本会および本誌の発展に対する会員御一同の御協力に深く感謝申し上げる。

1997年11月

第2回研究集会世話人・幹事
幹事 塩澤全人
糸山泰雄
森島恒明
庄司紘史
高須俊明

特別講演

カラチの神経難病（亜急性硬化性全脳炎）

日本大学医学部 神経内科

高須俊明

パキスタン国、カラチの神経難病、とくに亜急性硬化性全脳炎（subacute sclerosing panencephalitis, SSPE）について述べる。

はじめに

SSPEを神経学の立場から振り返る——該当する病理所見の記載がより古い年次に見いだされはするが、1933年に封入体が「嗜眠性脳炎」例の中に初めて確認され、34年にその臨床と病理が、「流行性脳炎」の中の一群としてまとめられ、「封入体脳炎 inclusion encephalitis」の名で呼ばれた。39年、グリア結節と中枢神経病変の広汎性が、「地方病性全脳脊髄炎 einheimische Panencephalomyelitis」と呼ばれた中で指摘された。45年、大脳白質のグリア増殖が、「亜急性硬化性白質脳炎 leuko-encephalitis sclerosante sbaigue」と呼ばれた中で強調された。50年、封入体脳炎の中に亜急性硬化性白質脳炎が含まれられ、SSPEの名でまとめられた。

SSPEをウイルス学の立場から振り返る——1965年、筒状のカプシドが脳内に認識され、67年、抗麻疹ウイルス抗体価が高いこと、脳に麻疹ウイルス抗原が陽性であること、69年、Vero細胞との混合培養で遊離麻疹ウイルスを脳から分離できること、79年、患者血清が麻疹ウイルスMタンパクと反応しないこと、81年、脳に麻疹ウイルスMタンパクが検出されないこと、89年、アミノ酸置換を伴なう変異がM遺伝子にもっとも高頻度であることがわかった。

SSPEの成り立ち（図1）——麻疹ウイルスが特異免疫のないホストに感染すると、(1)気道粘膜や結膜にカタルが起き、やがて口腔粘膜にコプリック斑ができる。(2)特異的細胞性免疫が誘導されると麻疹ができるが、誘導が不十分であると不全麻疹となり、誘導されないと巨細胞肺炎が起きる。免疫能が強い一部の症例には麻疹の前後に脳脊髄炎が起きる。(3)持続感染に移行した場合、特異的細胞性免疫誘導がない場合には6ヶ月以内に封入体脳炎が起き死亡する。持続感染に移行し長期生存した例の一部にはSSPEが起き数年以内に死亡する。SSPE患者の脳から分離されるSSPEウイルスの性状は麻疹ウイルスとは一部異なり、Mタンパク産生が欠如し、ウイルスゲノムに変異が認められる。

麻疹ウイルス感染によるSSPE発生のモデル化の現況
—— I. 野外麻疹ウイルスは、1. リンパ系細胞B95aに持続感染する、2. 皮下接種で神経病原性を示す株（たとえばHL株）がみつかっている。II. 繙代麻疹ウイルスについては、脳内接種で神経病原性を示し、神経細胞内に持続感染する株（CAM/R40F20株）が作られている。

カラチにおけるわれわれの調査研究の背景（図2）
—— 世界的にみて、麻疹ウイルスの分離は1954年に、ワクチンによる予防接種の導入は60年代後半以後に、B95a細胞での多数の野外株の分離は89年になって初めてなされた。SSPEウイルスの分離は69年に、

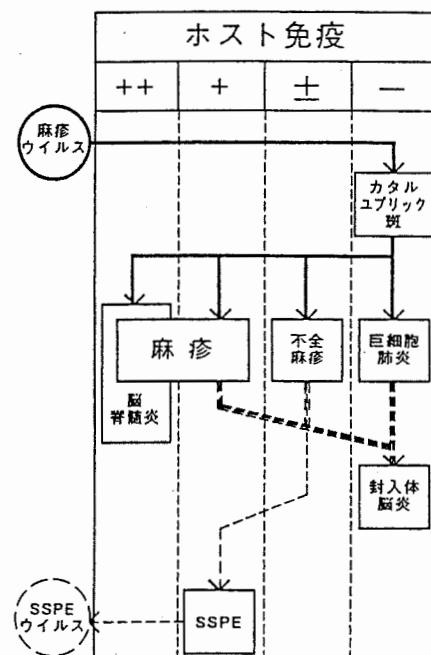


図1. SSPEの成り立ち

Mタンパクの欠損は80年前後に、M遺伝子変異にアミノ酸置換の随伴が多いことは89年に明らかになった。カラチの麻疹は77年に大流行があり、EPI (Expanded Programme of Immunization; WHOによるワクチン普及計画) の導入が81年になされた。カラチのSSPEは25例が74年から80年までの11年間に市民病院神経科で診断されていた。われわれの調査研究は、82年に始まり、169例を82年から96年までの16年間に診断した。

I. 多発

カラチの神経難病（表1）市民病院神経科外来新患数は、1974年から85年までの11年間で、運動ニューロン病38、パーキンソン病137、フリードライヒ病8、脊髄小脳変性症27、Duchenne型筋ジストロフィー19、多発性筋炎28、そしてSSPE22であった。運動ニューロン病を1とすると、SSPEは0.58の比率であった。

われわれのSSPE診断基準——1. 臨床症状、徵候、経過が、①精神機能と運動機能の退行がある、②ミオクローヌスがみられる、③亜急性または亜慢性に発病し、進行性経過をとる、の3点でSSPEの特徴に合致する、2. 脳波に特徴的な所見、すなわち高電位徐波から成る周期性同期性放電がみられる、3. 血清学的に示唆的な所見、すなわち(1)血清抗ウイルス抗体価が著しい高値を示すか、(2)髄液抗麻疹ウイルス抗体価が高値を示す、がみられるの3項目である。1と2と3を満たせばSSPE確実、1と2、または1と3だけを満たせばSSPE容疑(1と2だけを満たせば脳波学的容疑、1と3だけを満たせば血清学的容疑)とした。以下、この診断基準を用いて整理したデータを示す。

カラチのSSPE対MND (motor neuron disease, 運動ニューロン病)の頻度比からみた有病率——(1)市民病院神経科外来で1974年から85年までの11年間に診断されていた新患のうち診断基準を満たすSSPEは13例でありMNDは38例だったので、SSPEのMNDに対する比率は $13/38$ であった。(2)有病率を人口10万当たりでみてSSPEのそれをxとし、MNDのそれを3.7と仮定すると比率は $x/3.7$ となる。(3)もし外来新患での両疾病の比率(1)が有病率での両疾病的比率(2)に等しいと仮定すれば、xすなわち人口10万当たりのSSPEの有病率は $1.3 (= 3.7 \times 13/38)$ 、人口100万当たりなら13となり、平均生存年数を2とすると、人口100万当たりの年間発生は6.5であったことになる。

カラチ市民病院神経科のSSPE新患数（初診年次別）(表2)——1982年から96年の15年間に合計169例であった。うち84年から95年の12年間には毎年10名

カラチにおける調査研究

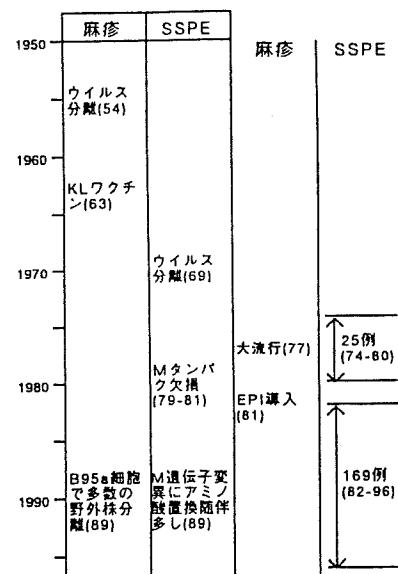


図2. 調査研究の背景

表1. 神経難病のプロフィル
カラチの神経難病

市民病院神経科外来新患 1974-85

運動ニューロン病	38	1
Kugelberg-Welander病	4	.11
パーキンソン病	137	3.61
ハンチントン病	4	.11
老年痴呆	5	.13
フリードライヒ病	8	.21
脊髄小脳変性症	27	3.38
シャルコ・マリー・トゥース病	8	.21
Duchenne型筋ジストロフィー	19	.5
Becker型筋ジストロフィー	2	.05
頭面肩甲上腕型筋ジストロフィー	2	.05
肢帯型筋ジストロフィー	5	.13
遠位型ミオパチー	2	.05
眠筋型ミオパチー	1	.03
分類できないミオパチー	33	.87
無張型筋ジストロフィー	1	.03
先天型筋ジストロフィー	1	.03
脊髄空洞症	4	.11
多発性硬化症	23	.61
重症筋無力症	27	.71
多発性筋炎	28	.74
SSPE	22	.58

から17名、平均13.3名の新患があった。169名の新患のうち152名のSSPE発病年は、82年から96年までの15年間にわたっていた。169名の新患のうち122名の麻疹罹患年は、69年から92年までの24年間にわたっていた。

SSPEの比較疫学（表3）——人口百万当たり年間発生は、カラチで6.5から1.7、日本で0.04から0.13で、カラチ対日本比は50から41となった。15歳未満人口百万当たり年間発生は、カラチで14から3.9、日本で0.17から0.57で、カラチ対日本比は26から19となった。

多発についてのまとめ——(1)カラチ市民病院神経科での2種類のデータから、日本に比べての多発が明らかになった。その1は、年間新患者数が10-15日本に比べてと著しく多かったことである。その2は、他の神経難病、とくにMNDと比べて1974年から85年における新患者数がMND 1に対しSSPE 0.34と日本に比べ著しく多かったことである。(2)われわれの推測した15歳未満人口百万に対する年間発生率は、日本の0.17-0.57に対し、カラチは3.9-14と、日本とカラチの間で著しい差があった。

II. 病像が日本とやや違うこと 定型例と非定型例の比率（図3）

脳波にSSPEに特徴的な所見（前述）がある、ない、を両極+、-とし、その間に+？、±、-？の段階を設定し、血清学的検査結果にSSPEを示唆する所見（前述）がある、ない、を両極とし、その間に+？、±、-？の段階を設定した。脳波、血清学的検査の両方または一方が+であるものをSSPEとした。そのうち、脳波、血清学的両検査結果が+であるものを定型、

一方が+他方が+？であるものをほぼ定型、両検査の一方が+であるのに他方が-であるものを非定型、一方が+であるのに他方が±、-？であるものをほぼ非定型とした。

市民病院神経科で1982年から95年までの間に研究にエントリーした179例の中で、脳波と抗体の両検査の結果が参考できた132例は、定型103、ほぼ定型11、ほぼ非定型3、非定型6、非SSPE9例に分かれた。定型とほぼ定型を併せると114例、ほぼ非定型と非定型を併せると9例で、その比率は定型的93%に対して非定型的7%となった。抗体検査のみが参考できた15例、脳波のみが参考できた29例、どちらも参考できなかった3例は、定型と非定型に分けることはできない（不定）。

確実度と定型度の関係は、確実な103例はすべて定型、血清学的容疑例はほぼ定型11、ほぼ非定型3、非定型5、不定14、計33、脳波学的容疑例は、非定型1、不定20、計21となった。

麻疹罹患年齢（表4）——確実な92例で1回罹患者の罹患年齢を0から1歳、2歳から4歳、5歳以上の3群に分けると0歳から1歳で23例、2歳から4歳で31例、5歳以上で11例となり、百分率では36%、48%，17%となった。血清学容疑28例では百分率は44%，44%，11%，脳波学的

表2. 年次別初診患者数
カラチのSSPE

年次	麻疹罹患	SSPE発病	初診
1969	3	0	
70	0	0	
71	0	0	
72	0	0	
73	2	0	
74	2	0	
75	3	0	
76	7	0	
77	5	0	
78	7	0	
79	10	0	
80	6	0	
81	9	0	
82	14	2	
83	6	9	1 3
84	11	5	10
85	9	12	10
86	11	13	11
87	3	18	15
88	5	14	17
89	2	16	16
90	2	13	16
91	4	10	16
92	1	12	10
93		7	13
94		9	15
95		10	10
96		2	6+
	計	122	152
			169

表3. 両国の発生状況のちがい
SSPE；比較疫学

	カラチ	日本	カラチ対 日本比
人口百万人当たり		>0.04 (66-77)	
年間発生	6.5 (74-85)	0.13 (77-86)	50
	>1.7 (84-95)	0.04 (87-)	>41
15歳未満人口百万		>0.17 (66-77)	
当たり年間発生	14 (74-85)	0.57 (77-86)	26
	>3.9 (84-95)	0.20 (87-)	>19

定型例と非定型例
(カラチの SSPE)

(市民病院神経科 1982-95)

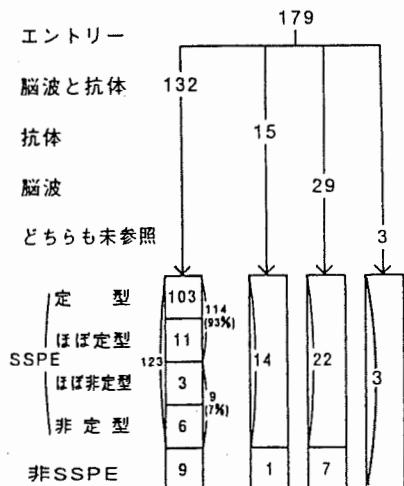


図3.類別

表4.分析結果
麻疹罹患年齢
(カラチの SSPE)

(市民病院神経科 1982-93)				
確実度 麻疹歴	確実	血骨 容疑	脳波 容疑	計
既在	75	21	14	1.2
罹患あり	70	.9	12	10
1回	65	.9	11	95
0-1歳	23(36)	8(44)	3(27)	34(36)
2-4歳	31(48)	8(44)	7(54)	46(49)
5歳以上	11(17)	2(11)	1(8)	14(15)
年齢不明	0	1	0	1
2回	3	0	1	4
3回以上	1	0	0	1
回数不明	1	0	0	1
罹患なし	7	2	2	11
未知	15	9	3	25
計	92	28	17	137
範囲	8-9	0-7	0-6	0-9
中間値	2	2	2	2
平均値	2.5	2.2	5.3	2.4
S D	2.1	1.6	1.7	1.9

数字は例数で、() 内は百分率

表5.両国のちがい(1)
麻疹罹患年齢と SSPE 潜伏期

地域 罹患年齢	カラチ (市民病院神経科1980-94)		日本 (全国登録システム1966-91)	
	例数	潜伏期	例数	潜伏期
0歳	14	9.5±3.4	85	7.2±2.7
1歳	26	7.9±3.4	64	7.5±2.7
2歳	21	8.1±3.6	18	5.8±2.5
3歳	17	7.4±3.8	25	8.0±3.9
4歳	8	6.8±4.2	8	8.4±3.8
5歳	4	6.0±0.8	5	6.4±3.7
6歳	5	3.0±2.9	2	13.5±4.5
7歳	3	8.0±3.7	0	
9歳	1	2.0±0.0	0	
0-1歳	40	8.5±3.5	149	7.2±2.7
2-4歳	46	7.8±3.8	51	7.1±3.5
5歳以上	13	5.0±3.4	7	8.4±4.6
2歳以上	59	6.9±3.8	58	7.4±3.8
全年代	99	7.6±3.8	207	7.4±3.0

表6.両国のちがい(2)
SSPE ; 発病時発熱, 激症例の割合など

地域 病徵	カラチ 市民病院 神経科		日本 全国登録 システム		米国 全国登録 システム	
	例数	割合(%)	例数	割合(%)	例数	割合(%)
男性/女性	2.1(83-91)		2.4(74-81)		2.3(-72)	
1.4(82-86)			1.8(-81)			
発病時 発熱(%)	26		0		0	
ミオクローヌス による発病(%)	33					
激症例(%)	33		9		7	
抗Mタンパク抗体 陽性率(%)	56					
イノシブレックス 効果	高い		あり			

容疑17例では27%, 54%, 8%となった。確実、血清学的容疑、脳波学的容疑を併せると36%, 49%, 15%となり、麻疹罹患年齢範囲は0歳から9歳であり、中間値2歳、平均値2.4歳、SD1.9歳であった。

麻疹罹患年齢とSSPEの潜伏期の関係(表5)——カラチの99例では、罹患年齢が高くなると潜伏期が長くなる傾向があり、0歳から1歳の罹患40例では 8.5 ± 3.5 年、2歳以上の罹患59例では 6.9 ± 3.8 年であった。日本の207例では、罹患年齢が高くなると潜伏期が長くなる傾向ではなく、0歳から1歳の罹患149例では 7.2 ± 2.7 年、2歳以上の罹患58例では 7.4 ± 3.8 年であった。すべての麻疹罹患年齢を計すると、SSPEの潜伏期はカラチ 7.6 ± 3.8 年、日本 7.4 ± 3.0 年で差はなかった。

SSPE発病時の発熱、激症例の割合など(表6)——男性対女性の比率は、カラチで2.1であった。日本は2.1、その後1.4、米国では2.3、その後1.8となっている。発病時の発熱は、カラチで26%にみられた。日本や米国ではみられない。ミオクローヌスによる発病がカラチで33%にみられた。激症例がカラチで33%の割合を占め、日本の9%、米国の7%より多かった。抗Mタンパク抗体陽性率がカラチで56%であった。イノシプレックス効果はカラチでは高い。

病像のちがいのまとめ——(1)脳波所見と血清学的検査所見の両方がSSPEに典型的であることを基準にすると、カララチの症例の93%は定型例、残る7%は一方のみを満たす非定型例であった。(2)定型例においても、日本との病態のちがいが見いだされた。主なちがいは麻疹罹患年齢のちがい(2歳以上罹患者が64%を占める)、麻疹罹患年齢による潜伏期のちがいがあること(罹患年齢が若いと潜伏期が長くなる)、発病前後に発熱がある者があること(26%)、激症例の割合が多いこと(33%)などであった。日本や欧米の多くの国では、SSPE患者の大多数は、きわめて幼若な時に麻疹に罹患していた者であるが、カラチでは異なっていた。

III. 多発の原因、病像が異なる理由

麻疹年間発生数(15歳未満人口十万当り)(図4)——カラチでは1978年に2,900、87年に400以上、95年に44以上であった。日本では、1950年から54年の平均で10,400であったが、しだいに減少し、75年から79年では平均2,800、85年から90年では平均500、95年から96年では平均200であった。ちなみに麻疹予防接種は、カラチでは81年にEPIが導入され、接種率は84年56%、89年80%であった。日本ではKLワクチンが67年、FALワクチンが71年に導入され、78年に接種が義務化され、接種率は89年70%、94%74%であった。(ただし、ワクチンの臨床的友好率はカラチでは75%、日本では98%である。)

麻疹からSSPEへの移行——麻疹罹患者からのSSPE発生は、18歳未満人口からのSSPE発生数を18歳未満人口からの麻疹発生数で割って得た数値を、乳幼児期の死亡に対する補正係数

$$\frac{S_1 S_2 E_1 + S_2 E_2}{S_1 S_2 M_1 + S_2 M_2} \div \frac{E_1 + E_2}{M_1 + M_2}$$
で割ることによって得た。

ただし、 S_1 、 E_1 、 M_1 は0歳における生存率、SSPEの発生数、麻疹の発生数、 S_2 、 E_2 、 M_2 は1歳における生存率、SSPEの発生数、麻疹の発生数である。18歳未満麻疹罹患者十万当たりのSSPE発生はカラチでは補正前29、補正後23、日本では補正前2.3、補正後2.4、カラチ対日本比は補正前12.6、補正後9.6となった。

18歳未満麻疹罹患者一人当たりのSSPE罹患率(図5)——カラチで23、日本で2.4であった。これを、麻疹罹患年齢別にみると、0歳から1歳ではカラチでは23、日本で4.8、2歳から4歳ではカラチで17、日本で1.3、5歳以上ではカラチで45、日本で0.6となった。麻疹罹患年齢が高い群では、日本では、SSPE罹患率は低かったが、カラチでは、5歳以上で45と著しく高かった。

18歳未満麻疹罹患者一人当たりSSPE発生リスク仮説(図6)——麻疹罹患年齢別に、幼若、貧困、孤立の3リスクの寄与を評価した。0歳から1歳罹患者でカラチに日本より大きい幼若リスク、日本より大きい貧困リスクを、2歳から4歳罹患者でカラチに日本より大きい貧困リスクを、5歳以上罹患者でカラチに日本より大きい貧困リスクと、日本にはない孤立リスクを想定すると、SSPE発生

麻疹年間発生
(15歳未満人口十万当たり)

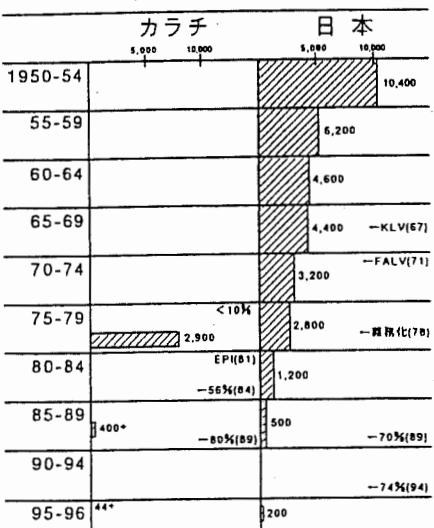


図4.両国のちがい(1)

18歳未満麻疹罹患者1人当たりSSPE罹患率

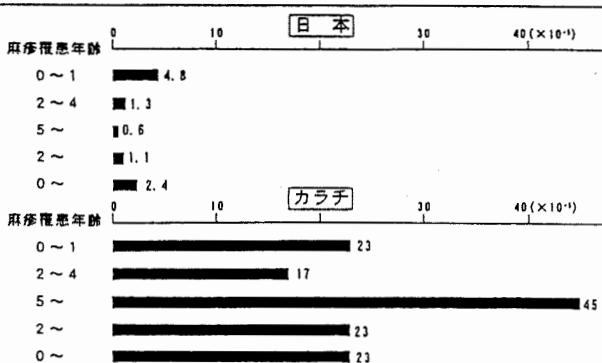


図5.両国のちがい(2)

18歳未満麻疹罹患者1人当たりSSPE発生リスク(仮説)

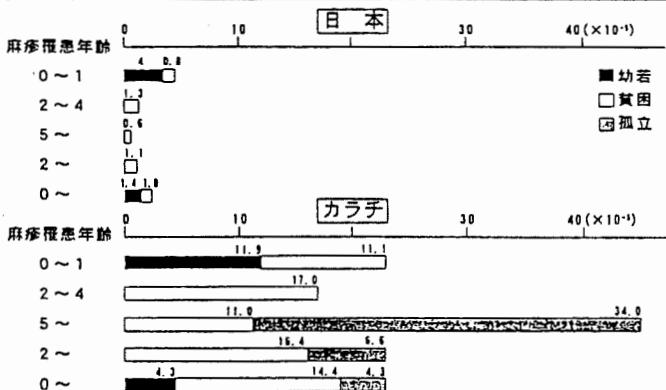


図6.両国のちがい(3)

状況がよく説明できると考えた。

麻疹罹患者のSSPE罹患リスクを増大させる地域因子—— (1)麻疹ウイルスゲノムに変異があって、神経病原性、持続感染性が高い株が多い、(2)宿主遺伝素因として、HLAなどの機能性タンパクに、SSPE発生のリスクを増大させる性質がある、(3)宿主環境要因として、幼若リスクが大である、貧困リスクが大である、孤立リスクが存在するなどの可能性を考えた。

カラチの麻疹ウイルス—— 1989年に、1歳と2歳の麻疹小児の末梢血リンパ球からB95a細胞で2株を分離した。1. モノクローナル抗体H-1, F-1で認識されるエピトープが両株で欠如していた。2. 2株の性状にはちがいがあった。3. ゲノムは解析である。

カラチの人のHLA—— 1. カラチの住民のHLAパタンは、日本人、白人、黒人のいずれとも異なる可能性がある。2. カラチのSSPEのHLAパタンは、SSPEでない人のHLAパタンと異なる可能性があるように見えるので、さらに包括的な調査をする価値があると考えられた。

カラチの小児の免疫能パラメーターの測定結果—— 親の収入の高低で3群, HI, high income; MI, middle income; LI, low income の3群に分け比較した。血清アルブミン濃度は LI で低かった。末梢血リンパ球中の CD8 + T 細胞の比率は LI で多く、 CD20 + B 細胞の比率は LI で少なく、 CD16 + NK 細胞の比率は HI で少なく、 CD28-/CD8 比は LI 群で高かった。血清 IgG 濃度は LI で高く、 IgA 濃度は LI で高く、 IgM は HI で低かった。血清抗麻疹ウイルス抗体価は LI で高く、血清抗麻疹ウイルス抗体陰性率は HI で高かった。

多発の原因、病像の異なる理由—— 多発の原因是、①乳幼児のリスクが日本より大きいこと、②年長児に第2のリスクがあることと考えられる。③ウイルスゲノムの変異やHLAのちがいが関係している可能性もある。病像が異なる理由にも、上記のリスクの大小や、ウイルス、宿主素因のちがいが関係していると思われる。

比較疫学的考察—— 1. SSPE 発生には地域差があると考える。例えば 18 歳または 20 歳未満人口 100 万当たり SSPE 年間発生は、カラチで 3.9 から 14, 日本で 0.17 から 0.57, パプアニューギニアで 64.9 と大差がある。2. 麻疹罹患者からの SSPE 発生率が地域因子を反映するを考える。

結語

1. カラチでは SSPE が多発している。2. 病像に日本と比べちがいがある。3. 多発の原因、病像が異なる理由は、なお検討中である。

謝辞

下記の共同研究者のご協力と、文部省および日本脳神経財団の財政的援助、関係諸機関のご支援に謝意を表する。

共同研究者—— アクター・アーメド、アミール・ムストゥファ、アズラ・アテーク、DS・アクラム、モハメド・アムジャド、モハメド・シャヒード、ムビーナ・アグボアトワラ、シャグフタ・カーン、シャイスター・カーン、シャハナ・U・カズミ、ヤスミーン・アクバニ（以上、カラチ）；青山友三、千田光一、磯村思无、亀井 聰、駒 勝啓、近藤喜代太郎、神津 仁、村上信之、水谷智彦、西村敏樹、落久保文子、寺尾恵治、土屋雅章、山内一也、吉川泰弘（以上、日本）

この研究は文部省科学研究費補助金、（海外学術調査 1982～86 年度、課題番号 57042010, 58041070, 59043064, 60041072, 61043067；海外および国際学術研究 1988～90 年度、課題番号 63044136；国際学術研究 1991～93 年度、課題番号 03044132；1996 年度、

課題番号 08041138 および日本神経財団一般研究補助金（1982 年度）を受けた。

関係機関—— ダウ医科大学、カラチ市民病院、アバシ・シャヒード病院（以上、カラチ）；東京大学医学研究所、日本大学医学部、名古屋大学医学部、北里研究所、東京都神経科学総合研究所、北海道大学医学部、国立予防衛生研究所筑波医学実験用靈長類センター、株式会社エスアールエル（以上、日本）

文献

1. Takasu T (ed in chief), Akhtar Ahmed, Aoyama Y, Kamimura K, Kondo K, Kono R, Nakae K (eds): Encephalitides and mosquitoes in Karachi — a neuro-viro-patho-epidemiological survey (カラチの脳炎と蚊), The 1st report of the joint Japanese-Pakistani study project on the viral encephalitides in Karachi, Pakistan, as a MONBUSHO Overseas Scientific Survey 1982-84, the Ministry of Education, Science and Culture of Japan, Karachi Encephalitis Survey Team Secretariat, Tokyo, 1985, pp1-105
2. 高須俊明：カラチの脳炎と蚊の調査 — Akhtar Ahmed 教授と共に — 神經内科 25 : 71-74, 1986
3. 高須俊明, Akhtar Ahmed, 近藤喜代太郎, 千田光一, 亀井 聰：カラチの脳炎 — 神經学的, ウィルス学的研究 — その臨床的側面. 臨床神經学 27 : 340-349, 1986
4. Takasu T (ed in chief), Akhtar Ahmed, Aoyama Y, Doi R, Igarashi A, Ishii K, Kamimura K, Kondo K, Kono R, Kurata T, Nakae K, Yamanouchi K (eds): Encephalitides, mosquitoes and a virus in Karachi — a neuro-viro-patho-epidemiological survey (カラチの脳炎と蚊とウィルス), The 2nd official report of the

- joint Japanese-Pakistani study project on the viral encephalitides in Karachi, Pakistan, as a MONBUSHO Overseas Scientific Survey 1985-86, the Ministry of Education, Science and Culture of Japan, Karachi Encephalitis Survey Team Secretariat, Tokyo, 1987, pp1-304
5. Kondo K, Takasu T, Akhtar Ahmed: Neurological diseases in Karachi, Pakistan – elevated occurrence of subacute sclerosing panencephalitis. *Neuroepidemiology* 7: 66-80, 1988
 6. Takasu T, Akhtar Ahmed (eds in chief), DS Akram, Doi R, Hashimoto N, Igarashi A, Isomura S, Kamimura K, Kondo K, MA Waqar, Takashima I, Yamanouchi K, Yoshikawa Y (eds): Subacute sclerosing panencephalitis and the Japanese encephalitis-like disease in Karachi, Pakistan – a clinico-epidemi-viro-sero-immunogenetic-entomo-epizootiological study (パキスタン；カラチの亜急性硬化性全脳炎と日本脳炎様脳炎), The 3rd official report of the joint Japanese-Pakistani study project on the viral encephalitides in Karachi, Pakistan, as MONBUSHO Overseas and International Scientific Research Programs – Joint Research – 1988-90, the Ministry of Education, Science and Culture of Japan, Karachi Encephalitis Survey Team Secretariat, Tokyo, 1991, pp1-257
 7. Isomura S, Akhtar Ahmed, Dure-Samin Akram, Mubina Agboatwalla, Takasu T: Epidemiological studies on measles in Karachi, Pakistan -mothers' knowledge, attitude and beliefs about measles and measles vaccine. *Acta Paediatr Jpn* 34: 290-294, 1992
 8. Takasu T, Kondo K, Akhtar Ahmed, Yoshikawa Y, Yamanouchi K, Tsuchiya M, Murakami N, Ueda S: *Neuroepidemiology* 11: 282-287, 1992
 9. Takasu T, Akhtar Ahmed (ed in chief), DS Akram, Igarashi A, Isomura S, Kamimura K, Shahana U Kazmi, Kondo K, M Anwar Waqar, Yoshikawa Y (eds): Subacute sclerosing panencephalitis and West Nile and Japanese encephalitis viral genome sequences in cerebrospinal fluid from acute encephalitis patients in Karachi, Pakistan – a clinico-epidemi-viro-sero-immuno-entomological study (パキスタン；カラチの亜急性硬化性全脳炎と急性脳炎患者髄液中の西ナイルおよび日本脳炎ウイルスゲノム配列), The 4th official report of the joint Japanese-Pakistani study project on the viral encephalitides in Karachi, Pakistan, as MONBUSHO Overseas and International Scientific Research Programs – Joint Research – 1991-94, the Ministry of Education, Science and Culture of Japan, Karachi Encephalitis Survey Team Secretariat, Tokyo, 1994, pp1-240
 10. Terao K, Shahid M, Ochikubo F, Akhtar Ahmed, Mohammed Amjad, Shamsul Arfeen Qasmi, Shahana U Kazmi, Dure-Samim Akram, Mubina Agboatwalla, Takasu T, Yoshikawa Y: The immune function and measles virus infection in three different socioeconomic child populations in Karachi, Pakistan. *Jpn J Med Sci Biol* 47: 87-99, 1994
 11. 高須俊明：パキスタンの亜急性硬化性全脳炎と日本脳炎様脳炎. 学術月報 47 : 940-949, 1994
 12. 高須俊明：カラチにおけるS S P E の特徴. スローウィルス感染とプリオン, 山内一也, 立石潤監修, 近代出版, 1995 p58-74
 13. Nishimura T, Komase K, Terao K, Mubina Agboatwalla, Mohammed Shahid, Yasmeen Akbani, Dure-Samin Akram, Shahana Urooj Kazmi, Akhtar Ahmed, Yoshikawa Y, Takasu T: Sequence analysis of the H, F and N Genes of the wild measles virus strains isolated in Karachi, Pakistan. *Virus Genes* (submitted in April 1997)

特別講演

ウイルス性ダニ脳炎の疫学

北海道大学 大学院獣医学研究科環境獣医学講座公衆衛生学教室
高島 郁夫

1.はじめに

ダニ脳炎はマダニ類によって媒介される重篤な人畜共通伝染病で、原因ウイルスはラビウイルス属ラビウイルス科に属している。シベリア極東地区の森林地帯には古くから罹患率が高く、また発症した場合致死率が30%にも達する麻痺を伴った重篤なロシア春夏脳炎 (Russian spring summer encephalitis: RSSE) の存在が知られていた²⁾。その後類似疾患で病勢のやや弱い中央ヨーロッパダニ脳炎 (Central European tick borne encephalitis: CEE) がほぼヨーロッパ全域に分布していることが判明した²⁾。ロシア春夏脳炎のヒトにおける症状は、頭痛、発熱、恶心および嘔吐に始まり、発症極期には精神錯乱、昏睡、痙攣および麻痺などの脳炎症状の出現することもある²⁾。致死率は30%で、回復しても多くの例で麻痺が残る。中央ヨーロッパ型ダニ脳炎の病型はロシア春夏脳炎のそれに非常に似ているが2峰性の熱型を特徴とし、症状が比較的軽く、致死率も低い。ここでは最近北海道で発生したヒトのダニ脳炎の症例とその患者発生地区において行われたダニ脳炎の疫学調査の概略を紹介する。

2.材料と方法

血清；ヒトの血清は、脳炎患者とその家族および近隣の住人から得られた。イヌの血液は患者発生地区の農家で飼育されていた個体より採取し、一部はウイルス分離のために-80°Cに保存し、残りは血清の分離に用いた。

マダニ類の採集；患者発生地区において旗振り法にて植生上からマダニ類を採集し種に同定し20匹1プールにした後ウイルス分離に供した。

中和試験；ダニ媒介性脳炎ウイルス群の中で病原性の低いLangatウイルスに対する中和抗体価をBHK細胞を用いた50%フォーカス減少法により測定した。中和試験には他に日本脳炎ウイルス、アボイウイルスおよびロシア春夏脳炎ウイルスも用いた。フォーカスの検出にはperoxidase antiperoxidase complex (PAP)法により行った。

ウイルス分離；イヌ血液およびマダニ類の乳剤を1日齢のICRマウスの脳内に接種し14日間観察した。発症および死亡したマウスにつき脳乳剤を作製し、BHK細胞に接種しダニ脳炎ウイルス特異的単クローニング抗体を用いた蛍光抗体法によりウイルスの同定を行った。

3.成績と考察

a) 患者発生の経過と血清学的診断

北海道渡島支庁管内K町の一酪農家の主婦が、[]年10月27日39°C代の高熱、嘔気と頭痛を伴って発症した⁴⁾。2病日には複視が出現し、3日後に入院したが高熱が続き、4日目には歩行障害、5日目には痙攣発作が現れたため挿管し人工呼吸を開始した。19病日の11月15日には全身の痙攣の緩解を見たので抜管した。[]年の2月に退院したがダニ脳炎に高率に見られる後遺症の上肢および頸部の麻痺が2年後の[]年10月においても残った。

患者の血清と髄液について日本脳炎ウイルスに対するELISA抗体を測定した^{1,3)}(表1)。血清の日本脳炎IgG-ELISA抗体は急性期(6病日)の1,600倍から回復期(43病日)の1,6000倍と上昇した。回復期の髄液では1,600倍であった。しかし日本脳炎の診断に決定的なIgM-ELISA抗体は100倍以下の陰性であった。そこで他のラビウイルスの感染を疑いより特異性の高い中和試験を用い抗体価の測定を行った。用いたウイルスは日本脳炎、ロシア春夏脳炎、根岸、アボイの4種である。根岸ウイル

スは1948年、東京でウイルス性脳炎で死亡した患者から、アポイウイルスは1954年、北海道日高地方アポイ岳山麓で捕獲された野鼠から各々分離されたものである。根岸ウイルスは抗原的にダニ脳炎群に属し、ロシア春夏脳炎ウイルスはすでに述べたようにダニ脳炎群の中で最も病原性の高いものである。日本脳炎に対しては急性期、回復期ともに低い抗体価にとどましたが、ロシア春夏脳炎には急性期ですべて640倍と高く、回復期では2,560倍と有意に上昇した。根岸に対しても有意な抗体上昇が見られたが、アポイに対しては低い抗体価しか示さなかった。これらの成績から本症例はダニ脳炎ウイルスの感染によることが、血清学的に診断された。さらに原因ウイルスは強毒型のロシア春夏脳炎ウイルス又はそれに類似したウイルスによると推定された。

b) 1994年の血清疫学調査成績

次に原因ウイルスが本地区に定着しているか否かを確かめる目的で、1994年にダニの吸血の機会の多いイヌの血清につき中和試験で抗体価を測定した（表2）。用いたウイルスは日本脳炎とダニ脳炎群のLangatとロシア春夏脳炎の3株である。Langatウイルスはマレーシアで1972年にマダニから分離され、病原性が比較的低いことが知られている。患者発生農家もふくめたこの地区の4軒の農家で飼育されている9頭のうちNo.4を除いた8頭がダニ脳炎ウイルスに高い抗体価を示し、日本脳炎ウイルスに対する抗体価より有意に高い値であった。また平均抗体価も日本脳炎ウイルスに対して23倍がダニ脳炎のLangatに380倍でロシア春夏脳炎には2,305倍と高い値であった。これらの成績はこの地区がダニ脳炎ウイルスに高度に汚染していることを示している。またNo.8のイヌは2歳と若齢にもかかわらず1,280倍以上の抗体価を示し、これは比較的最近の感染を示唆している。

道内の他地区のダニ脳炎ウイルスの汚染の有無を知るため実施した成績では苫小牧地区で集めたイヌ血清11例のうち1例がダニ脳炎ウイルスに対して陽性抗体価を示した（表3）。

次に患者周辺の人の中和抗体を調べた（表4）。患者の家族4名はともにダニ脳炎に対しては抗体価10倍以下の陰性であった。一方隣接農家のA.T.さんは日本脳炎ウイルスに対しては10倍以下の陰性であったが、ダニ脳炎のロシア春夏脳炎ウイルスに対しては100倍の抗体価を示した。この人はこの地区において36年前の25歳の時に重篤な脳炎症状で入院し、当時日本脳炎疑似と診断され、その後ダニ脳炎に特徴的な運動麻痺が1年間ほど残っていた。この人も当時ダニ脳炎ウイルスに感染し発症した可能性が高いと考えられた。

c) 1995年のイヌを用いた疫学調査成績

1995年には当地区においてイヌを歩哨動物としてダニ脳炎ウイルスの感染時期の特定とウイルス分離を目的に疫学調査を実施した（表5）。患者発生農家の隣接農家で1994年12月に生まれたイヌ10頭を放し飼いにし4月22日から7月1日まで毎週一回採血し中和抗体の測定とウイルス分離に供した。採血時に体表に付着していたマダニを採集し種の同定とウイルス分離に用いた。10頭のイヌは4月22日では全例中和抗体10倍以下の陰性であったが、5月4日には2頭が陽転し、5月13日には3頭、5月27日には5頭が抗体陽性となった。イヌの血液につき哺乳マウスの脳内接種法でウイルス分離を試みたところ、No.5, 8, 9の3頭からウイルスが分離された。

分離ウイルスの同定のためダニ脳炎ウイルスに対して作製された単クローニング抗体（ウィーン大学F. X. Heinz博士より分与）を用いた蛍光抗体法を実施した（表6）。分離株Ohima 5-10, 5-11, 3-6はほとんどのフラビウイルスに反応する6E2、ダニ脳炎群ウイルスに反応する2E7、ダニ脳炎ウイルスに型特異的な7G7とともに高い抗体価を示した。このことから分離されたウイルス株はダニ脳炎ウイルスと同定された。

d) 1996年のマダニ類からのウイルス分離成績

1996年4月と5月に調査地区において植生上から採取したヤマトマダニ成虫のメス300匹、オス300匹の計600匹をウイルス分離に供した。メスの15プール計300匹から2株のウイルスが分離され、マダニの最小感染率は0.33%と算出された。これら2株はダニ脳炎ウイルス特異的単クローニング抗体によりダニ脳炎ウイルスと同定された。

4. おわりに

今回のダニ脳炎患者の発見とその後の疫学調査により、ダニ脳炎ウイルスの流行巣が北海道に存在することが判明した。さらにイヌの血液とヤマトマダニからダニ脳炎ウイルスが分離され、このことが確認された。今後はより多くの地域からのイヌを対象に血清疫学調査を行うことにより、ダニ脳炎汚染地の分布や拡がりを知ることができるものと思われる。とくにヤマトマダニは日本全国に分布する種であるため調査地区を北海道のみならず全国各地も対象として実施する必要がある。またワクチンによる予防について検討することが急務と考えられる。さらに患者発生地区の流行巣において、野生動物の抗体調査を行うとともに、野生動物からウイルス分離を実施することにより、自然界におけるTBEウイルスの感染環を解明し得るものと期待される。

共同研究者：森田公一、五十嵐章（長崎大学熱帯医学研究所）、佐藤達郎、竹澤周子（函館市医師会病院）、千葉美彩子、苅和宏明、竹田努、橋本信夫（北海道大学大学院獣医学研究科）、高橋健一、伊東拓也（北海道立衛生研究所）

謝辞：本研究は平成7,8年度文部省科学研究費補助金・一般研究(B)NO.07456138、平成7,8年度ホクサイテック財団科学研究費補助金および平成7年度平和中島財団アジア地域重点学術研究助成の援助を受けた。

引用文献

- 1) 五十嵐章：アルボウイルス性疾患—デングウイルス感染症とダニ脳炎について—
臨床とウイルス、24: 363-370, 1996
- 2) Gresikova. M. & Beran. G.W. : Handbook Series in Zoonoses, Section B. Viral. Zoonoses, Volume 1. 201-208. Stete. J. H. ed., CRC Press Inc., Florida.(1981)
- 3) 森田公一、五十嵐章、佐藤達郎、竹澤周子：北海道で発生したダニ脳炎と考えられる1例、病原微生物検出情報、15: 273-274, 1994
- 4) 竹澤周子、佐藤達郎、水谷保幸、安部庄作、森田公一：ロシア春夏脳炎の一例。神経内科、43: 251-155, 1995

再発が疑われた単純ヘルペス脳炎小児7例のウイルス学的検討

名古屋大学医学部 小児科

伊藤嘉規、田中直子、糸洲朝久、森田 誠、山本光章、安藤嘉浩、

工藤豊一郎、木村 宏、葛島清隆、柴田元博、森島恒雄

【目的】

アシクロビル(ACV)により治療した、単純ヘルペス脳炎症例の中には、しばしば臨床症状の再燃が起こることが知られている。今回、私共は、PCR法により単純ヘルペス脳炎と確定診断した症例のなかで、再発と思われる臨床経過を示した7症例について検討した。

【対象および方法】

当科においてPCR法¹⁾により、急性期に髄液中のHSV DNAが検出され、単純ヘルペス脳炎(HSE)と確定診断した小児27例（新生児は除く）のうち、再発が疑われた7症例（以下、臨床再発群とする）について、経時に髄液PCRを行い、HSV DNAの存在を調べた。また、これらの症例を、再発のなかった小児HSE20例と比較した。

【結果】

(1) 臨床再発群

再発が疑われた7症例を表1に示した。これらのうち、再発時のウイルス学的検索の結果は、症例2と症例4で髄液PCR陽性だった。また、症例7は再発時に髄液よりコクサッキーウィルスA群9型が分離された。また、症例5はHSE発症の2か月前にITP（特発性血小板減少性紫斑病）と診断され、プレドニゾロン1.7mg/kg/dayを投与されており、減量中にHSEを発症した。個々の臨床経過については、症例2、4、1、7を順に図1～4に示す。

症例2は、ACVによる治療終了後14日目に痙攣で再発し、再発後2病日では、髄液PCR陰性だったが、13病日の髄液検体よりHSV DNAが検出された（図1）。

症例4は、初回の治療終了後4日目に嘔吐と痙攣が出現し、再発後2病日では髄液PCR陰性だったが、6病日の髄液検体よりHSV DNAが検出された。さらに、再発後11病日は再び髄液PCR陰性となった（図2）。

症例1は、初回の治療終了後1日目に発熱と意識障害が出現し、再発後3病日は髄液PCR陰性だった。さらに、再発後43病日も同様の結果だった（図3）。

症例7は、初回の治療終了後18日目に発熱が出現し、髄液細胞数の増加も見られ、再発を疑った。再発後2病日は髄液PCR陰性であり、同じ髄液検体よりコクサッキーウィルスA群9型が分離されたため、HSEの再発は否定された。

(2) 非再発群との比較

臨床再発群のうち、基礎疾患がありステロイド投与中にHSEを発症した症例5および再発後にコクサッキーウィルスによる脳脊髄炎と診断された症例7を除いた5症例を、再発のみられなかった小児HSE20例と比較した（表2）。表中、体重あたりの投与量に投与日数をかけた値をACVの総投与量とした（30mg/kg/dayで14日間投与の場合、総投与量は420mg/kg）。表に示した項目では、ACVの投与日数と総投与量に有意差があり、臨床再発群ではACVによる治療が非再発群に比べ短期間あるいは少量である傾向が認められた。臨床再発群の予後は、死亡例はなかったが、80%の症例で中等度以上の後遺症がみられた。

【考察】

文献報告例を表3に示す^{2)～6)}。検索できた約30症例のヘルペス脳炎再発例のうち、ACVによる治療が第一選択となった1980年代以後の小児例の初回治療についてまとめた。これをみると、初発時の

ACVによる治療は、今回検討した臨床再発群と同様に投与量が少ない傾向があるようにも思われた。今回検討した臨床再発群における要因としては(1) HSVの再増殖による再発、特に、ACV耐性株による再発、(2) 二次性脳炎の続発、(3) HSV以外の病原体による感染などが挙げられる。さらに、(3)はHSEによる血液脳関門の破壊などの局所的な要因や全身状態の悪化により誘発されるというメカニズムが考えられる。今回検討した症例のうち、臨床症状の再燃時にPCRが再陽性となった2例は(1)に該当する。次に、病原体が特定されなかつた4例は、ACV再投与が有効であったことから、(1-a)の可能性が高いと考えられる。つまり、再発時の髄液PCRが持続的に陰性であったのは検出感度以下のHSVの増殖にとどまつたと考えているが、HSV感染後の二次的な機序、例えば、サイトカインによる神経細胞障害も否定できないため、病態解明に向けた検討を続けている。

さらに、コクサッキーウィルスが分離された1例は(3)に該当する。このような症例の存在を考えると、HSEの再燃が疑われた場合に、HSV以外の病原体の検索を髄液中のHSV DNA検出などと平行して、速やかに行う必要がある。また、この(3)の病態を考える上で重要な要因の1つと思われる血液脳関門の破壊について、以前に、髄液への移行抗体を測ることにより検討を行った結果を図5に示す。HSEの場合には血液脳関門の破壊が激しく、発症後12週間以上髄液抗体価が上昇していた。症例7は初発HSEの発症から約4週後に再発しており、この時点では臨床症状は改善していても、血液脳関門の破壊はまだ改善しておらず、血液中の病原体が中枢神経系へ移行する1つの要因となったことが想像される。

最後に、現在、神経学的予後改善のための抗ヘルペス薬長期経口投与の治験のphase IIIが進められている。この治験に用いられているバラシクロビルはACVの経口プロドラッグで体内に吸収されたほぼ全てがACVへ代謝される。治験の概略は、表4に示す。尚、バラシクロビルの2g・1日3回投与は、ACV 30mg/kg/d・静脈内投与に相当する。このようにACV投与後に、引き続きバラシクロビルを内服させることにより、HSEの死亡率を15%に、生存者の65%を後遺症なく軽快させることができるとされている。

【結論】

PCR確診HSE症例で臨床経過上再発と考えられた7症例のうち、2症例において髄液PCR法陽性だった。又、他のウイルスの感染が認められた症例もあった。臨床再発群は対象群に比べてACV投与量が有意に少なく、HSEの治療について1つの示唆を与えると考えられた。臨床再発群のうちPCR法陰性例も含めて、病態の解明のために今後の検討が必要である。

【文献】

- 1) Kimura H, Futamura M, Kito H, et al. Detection of viral DNA in neonatal herpes simplex virus infections: frequent and prolonged presence in serum and cerebrospinal fluid. *J Infect Dis*, 1991; 164: 289-93.
- 2) Abramson JS, Roach ES, Levy HB. Postinfectious encephalopathy after treatment of herpes simplex encephalitis with acyclovir. *Pediatr Infect Dis*, 1984; 3:146-7.
- 3) Barthez MA, Billard C, Santini JJ. Relapse of herpes simplex encephalitis. *Neuropediatrics*, 1987; 18: 3-7.
- 4) 福州淑華、松村正彦、梶原敬一、他. Acyclovir治療後再燃したヘルペス脳炎の1例. 日小児会誌, 1987; 91: 1452-8.
- 5) 須賀定雄、梶田祐司、板倉尚子、他. ヘルペス脳炎のアシクロビル治療と予後. 小児科臨床, 1988; 41: 1521-6.
- 6) 佐藤裕美、坂井香織、館野昭彦、他. 再燃したヘルペス脳炎の1例. 小児科臨床, 1989; 42: 2481-6.

表1. 再発が疑われた7症例（臨床再発群）

症例 No.	年齢 / 性別	治療終了 ～再発(日)	再発時のウイ ルス学的検索 (髄液)	基礎疾患
1	16y/M	1		
2	3m/M	14	HSV DNA 検出	
3	3y/F	9		
4	5y/F	4	HSV DNA 検出	
5	12y/F	2, 78		ITP ステロイド投与
6	1y/M	10		
7	4y/M	18	コクサッキーウィルス A群9型分離	

表2. 非再発群との比較

	臨床再発群 (n=5)	非再発群 (n=20)	統計学的 有意差
年 (Y)	5.00 ± 6.02	4.20 ± 3.82	NS
性別 (M/F)	3 / 2	14 / 6	NS
A 開始病日	3.40 ± 2.24	4.38 ± 1.78	NS
C 投与期間(日)	11.0 ± 2.83	14.4 ± 3.46	p=0.043
V 総投与量*	285 ± 92.0	462 ± 149	p=0.027
投 与	(mg/kg)		
予 後	中等度後遺症 ～死亡 (%)	4 (80) 13 (65)	NS
	[死亡 (%)]	[0 (0)] [2 (10)]	NS

* 総投与量 ; 投与量 (mg/kg/d) × 投与期間 (d)

表3. 文献報告例

症例 No.	報告者(年)	年齢 / 性別	初発時のACV投与		
			投与量 (mg/kg/d)	投与日数 (d)	総投与量 (mg/kg)
1	Abramson (1984)	4y/M	30	10	300
2	Barthes (1987)	5m/M	30	8	240
3	福州 (1987)	3y/F	15	10	150
4	須賀 (1988)	11y/F	15 → 30	12	330
5	佐藤 (1989)	1y/M	0	0	0

表4. A Phase III Double-bind, Placebo Controlled Evaluation of Long Term Therapy of Herpes Simplex Encephalitis: An Evaluation of Valacyclovir

CSF/PCR 確定診断 HSE 症例 (12歳以上)
アシクロビルによる治療が終了
Min. 30mg/kg/day for 14 Days
Max. 60mg/kg/day for 21 Days
バラシクロビル*の経口投与
2g × 3/day for 3 Months (90 Days)

*バラシクロビル；アシクロビルの経口プロドラッグ

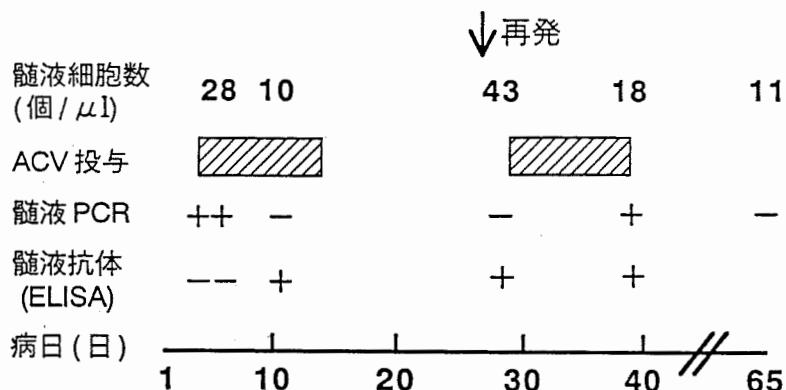


図1. 症例2 3か月 / 男児

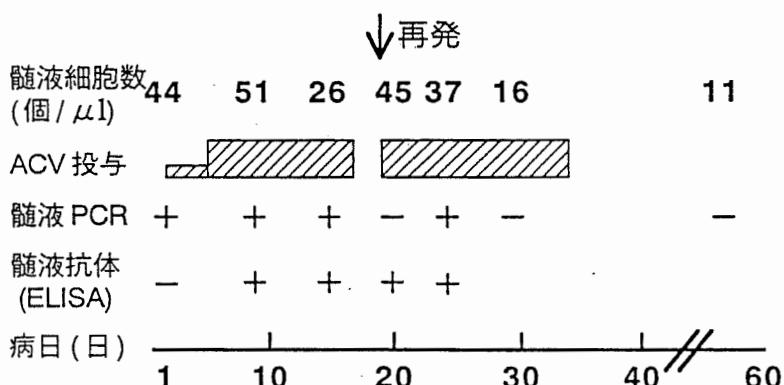


図2. 症例4 5歳 / 女児

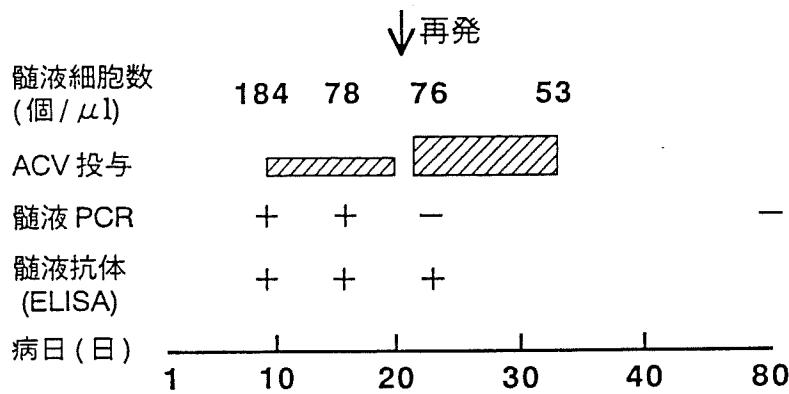


図3. 症例1 16歳 / 男児

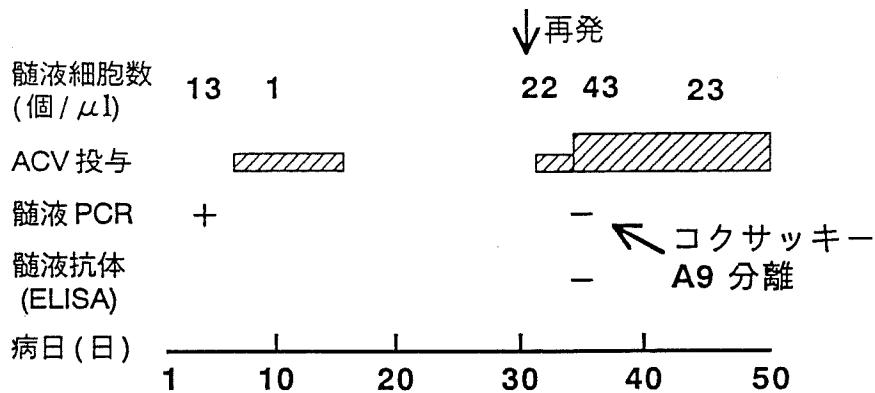


図4. 症例7 4歳 / 男児

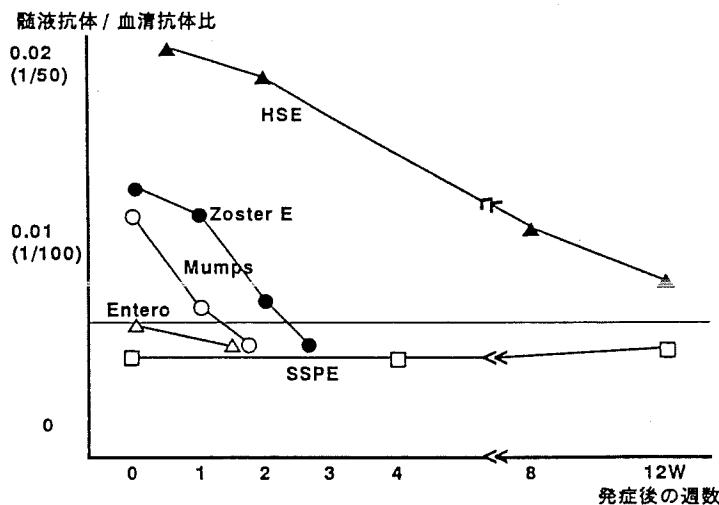


図5. 血液脳関門の破壊に伴う流入抗体

出血性壞死病変の経時的 MRI 変化を観察し得た単純ヘルペス脳炎の一例

山梨医科大学小児科

佐田佳美、相原正男、中村誠、東田耕輔、中澤真平

はじめに

単純ヘルペス脳炎(herpes simplex encephalitis : HSE)は死亡率が高く、生存例においても重篤な神経後遺症を残す予後不良な疾患である。早期の抗ウイルス剤の使用によってその予後は改善してきたが、早期診断が困難な例、再発例も少なくない。今回我々は、早期治療が可能であった1例において、経時のMRIにより治療経過を観察し得たので報告する。

症 例

【症例】8か月、男児。

【現病歴】発熱を伴うけいれん重積のため近医を受診したが、意識障害が持続するため当院に転院した。入院時、中等度の意識障害(II-20:呼びかけると開眼して目をむける状態)を認めた。皮膚に水疱、発疹はなく、他の神経学的徵候も認めなかった。

【入院時検査所見】詳細をTable1に示す。

脳波では広汎性の高振幅徐波を示したが、他の特異的異常所見はなかった。

【画像と経過】臨床経過の詳細をFig.1に示す。入院時頭部CT画像では右頭頂部に0.7cm大の高吸収域像を認めた(Fig.2)。また、入院時の急性期MRI画像では両側頭頂部にT1-WIで低信号域、T2-WIで高信号域を認め(Fig.3-a,b)、浮腫を伴う出血が示唆されたためHSEを疑い、直ちにアシクロビル投与を開始した。8病日でのペア血清でHSV1型IgGの増加、髄液HSV-PCRの陽性所見よりHSEと診断した。治療開始後次第に意識は回復し、10病日の亜急性期MRI画像では右出血部にT1-WIで高信号、T2-WIで低信号域を認め、出血巣の赤血球が崩壊し組織内に出現したメトヘモグロビンと考えられた(Fig.4-a,b)。また、右頭頂～後頭部、一部内包にかけて高信号域(T2-WI)を示しHSV1型による出血性壞死病変と考えられた。治療後、60病日の慢性期MRI画像ではメトヘモグロビンがヘモジデリンに変化して低信号域(T1-WI、T2-WI)を示し、右後頭部にかけて広範な萎縮像(T1-WI)を示したが、画像上新たな病変の拡大は認めなかった(Fig.5-a,b)。臨床的には左上肢の不全麻痺と左同名半盲を残した。治療後のSPECTではMRIと同部位で血流が欠損し、右半球全体では相対的な血流低下を認めたことより、MRIおよび臨床症状と対応しているものと思われた。

考 案

急性期の単純ヘルペス脳炎では進行性の出血壞死が生じ、これに伴い脳血管関門の破壊や血流の増大、浮腫などが起こるといわれている。また、生後6か月以降ではこの変化が片側側頭葉に限局することが多く、その後前頭葉下部、島皮質や時に脳幹部に拡大することもある。本症例の病変は頭頂から後頭葉の非特異的部位に認められたが、CT、MRIの出血性病変より単純ヘルペス脳炎を疑い早期に治療を開始することが可能であった。MRIではCTと比べ早期に異常が出現し、また脳幹等の病変が検出されることもありその有用性が報告されているが、今回の症例のように、出血の経過をMRIで経時的に観察し、新たな出血性病変の有無を確認することによって、治療効果の判定、および再発の早期診断にも有用であると思われる。

文 献

- 1) Schroth G, Gawehn J, Thron A, et al. Early diagnosis of herpes simplex encephalitis by MRI. Neurology 1987;37:179-83.
- 2) Lester JW, Carter MP, Reynolds TL. Herpes Encephalitis: MR monitoring of response to acyclovir therapy. J Comput Assist Tomogr 1988;12:941-3.
- 3) Demaerel Ph, Wilms G, Robberecht W, et al. MRI of herpes simplex encephalitis. Neuroradiology 1992; 34:490-3.

Table 1. 入院時検査所見

末梢血	WBC	7600 / μ l	髄液検査
Hb		12.6 g/dl	細胞数 70 / 3
Plt		358000 / μ l	単核球 64
生化学	TP	6.1 g/dl	多核球 6
	Alb	4.1 g/dl	TP 20 mg/dl
	GOT	39 IU/l	Glu 73 mg/dl
	GPT	30 IU/l	
	BUN	8 mg/dl	ウイルス検査
	Cre	0.22 mg/dl	血清単純ヘルペス1型(FA)
	CK	92 IU/l	IgM 10以下
	Na	134 mEq/l	IgG 80x
	K	4.4 mEq/l	髓液単純ヘルペス1型
	Cl	102 mEq/l	NT 8x
	CRP	0.3 mg/dl	DNA-PCR positive

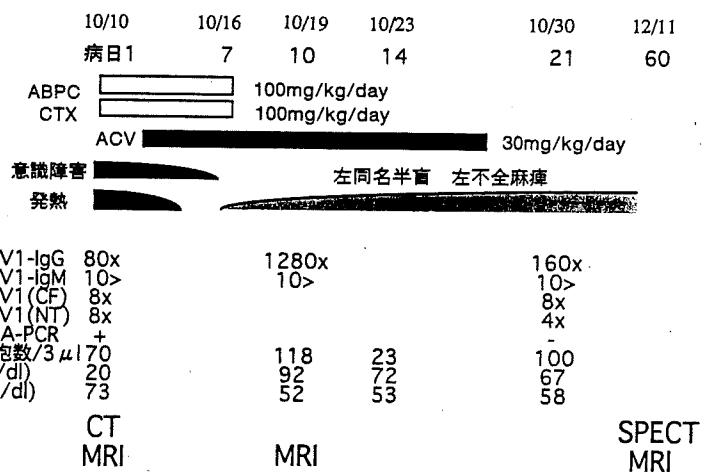


Fig. 1. 入院経過

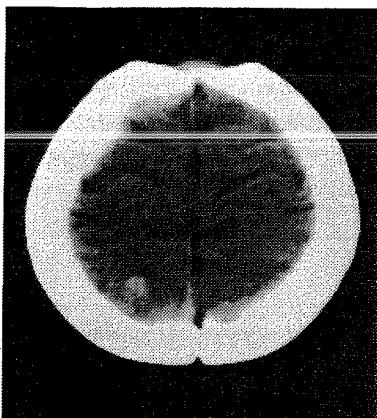
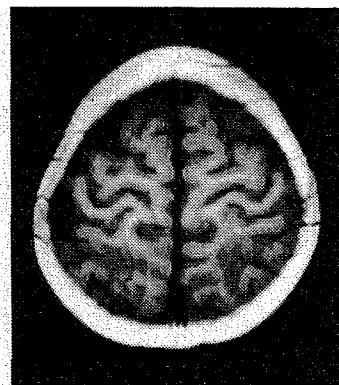
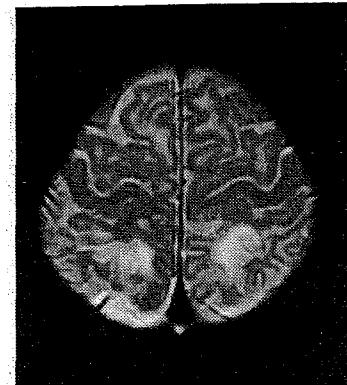


Fig. 2. 入院時頭部CT画像

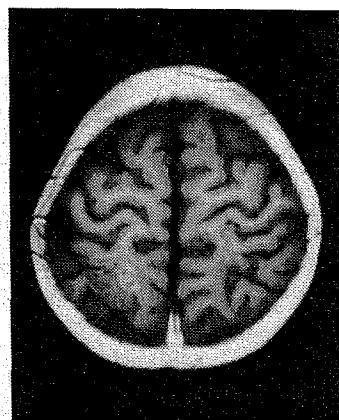


-a T1 強調画像(TR:500ms TE:20ms)

Fig. 3. 入院時（急性期）頭部MRI画像

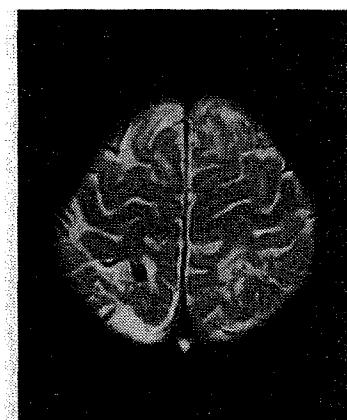


-b T2 強調画像(TR:2000ms TE:80ms)

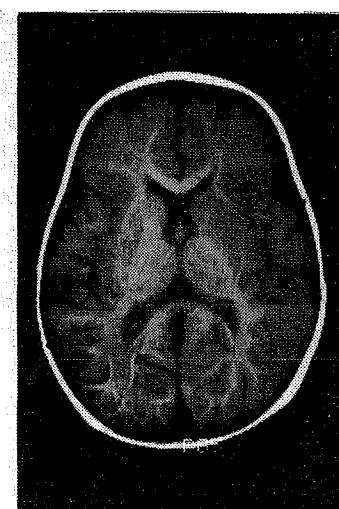


-a T1 強調画像(TR:500ms TE:20ms)

Fig. 4. 亜急性期頭部MRI画像

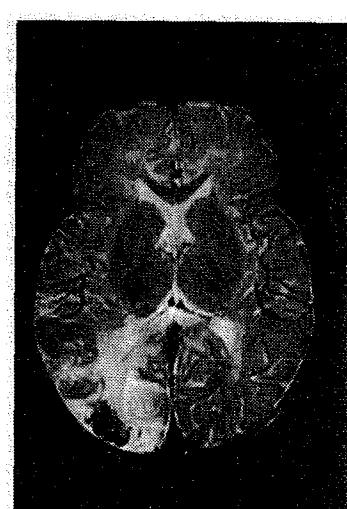


-b T2 強調画像(TR:2000ms TE:80ms)



-a T1 強調画像(TR:500ms TE:20ms)

Fig. 5. 慢性期頭部MRI画像



-b T2 強調画像(TR:2000ms TE:80ms)

難治性ヘルペス脳炎の検討

久留米大学 第一内科¹⁾、大分県立病院 神経内科²⁾、産業医大 神経内科³⁾、日本獣医畜産大⁴⁾
庄司紘史¹⁾、加地正英¹⁾、法化図陽一²⁾、久澄太一³⁾、本藤 良⁴⁾

【はじめに】

単純ヘルペス脳炎そのもの致死的な疾患として見なされていたが、抗ウイルス薬の導入以来、治療可能な疾患と変貌しつつある。しかし、早期治療に拘らず、apallic stateへの移行例・死亡例などが存在する。文献上、malignant form, or mild formなどnatural courseそのものに幅のあることが指摘されているが、難治例の早期での把握・対策がヘルペス脳炎の予後をより良好なものにすると考えられる。

先ず、難治例の定義であるが、

1. 失外套症候群へ移行・死亡例
2. 遷延例、6ヶ月以上長期入院例
3. 再発例

と暫定的に定めた。その要因・病態には、意識障害の深さ、痙攣重積、抗ウイルス薬開始の遅れなどが問題になる（表）。

【症例・方法】

1986-1995年にかけて当施設を中心に22例のHSV神経感染症を経験した。3例の脳幹脳炎、4例の辺縁系脳炎を含む17例の急性脳炎、5例の髄膜炎。診断は、血清・髄液における酵素抗体（ELISA or EIA）、蛍光抗体（FA）での有意な上昇、あるいはPCR法の陽性によった。急性期治療は、抗ウイルス薬、抗痙攣薬、グロブリン製剤、脳圧降下薬、一部の症例では大量バルビツレート、ステロイドが投与された。難治例の解析には、PCR-抗体陽性で確定された3例の脳幹脳炎を含む13例のHSV急性脳炎を検索対象とした。4例の辺縁系脳炎（PCR、抗体ともに陰性）、5例の髄膜炎（PCR・抗体陽性）の予後についても言及する。

【難治例と予後良好例との比較】

死亡例1例、再発例を含めた高度後遺症を示し、長期入院3例を難治例と判断し、家庭・社会復帰例9例との急性期での意識レベル、画像所見、アシクロビル開始日などを比較検討した。難治例では、急性期意識障害が深く、痙攣重積の有無では差はみられなかった。脳波所見での周期性一側てんかん型放電（PLEDs）の出現は難治例に1例、家庭復帰例で3例認められ、必ずしも予後不良の徵候ではなかった。急性期のMRIを含む画像所見は難治例において両側性で、かつ広汎であった。acyclovir開始については、予後良好例では精神症状を示し、意識障害が軽く診断の遅れる傾向がみられ、開始の遅れがみられた。一方、4例の急性辺縁系脳炎においては、意識障害が軽く、画像所見も海馬・扁桃体に限局し、6ヶ月-1年後に社会復帰した。5例の髄膜炎では、いずれも予後良好であったが、2例のHSV2型髄膜炎は1ヶ月以上髄液PCR陽性であった。

【考察・まとめ】

従来、米国でのヘルペス脳炎予後因子の検討では、深い意識障害、年齢40歳以上が予後不良の因子として重視されてきた。難治例での遷延例、再発例の病態は、①ウイルス感染そのものの遷延か、②二次性脳炎（感染後脳炎）の関与が論議されている。前者と関連してacyclovir耐性株の出現、後者では副腎ステロイドの有用性も問題になるものと思われる。今後、PCRでの検索、myelin basic proteinなどを含む免疫学的検索がこれらの病態を明らかにしていくものと期待される。

【文献】

- 1) Shoji H, Koga M, Kusuhara T et al : J Neurol 241 : 526 - 530, 1994.
- 2) Klapper PE, Cleator GM, Longson M : J Neurol Neurosurg Psychiatry 47 : 1247 - 1250, 1984.

- 3) JHIF ワークショップ：ヘルペス脳炎の診断・治療と難治例に関する今後の課題 1996. 10 (福岡)
- 4) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英ほか: 臨床神経 34: 1083 - 1088, 1994.
- 5) Whitley RJ, Soong S-J, Hirsch MS et al: N Engl J Med, 304: 313 - 318, 1981.

表 難治性の要因・病態

1. 意識障害の深さ
2. 痊癒重積
3. 脳浮腫
4. 抗ウイルス薬開始の遅れ、量、期間
5. 宿主側の条件（年齢・他）

アシクロビル投与後も2度の再燃をきたしたヘルペス脳炎の一例

東京医科大学 小児科

河島尚志、氷見博子、鶴田敏久、宮島 祐、武隈孝治、星加明徳

重症の特発性血小板減少性紫斑病にてステロイド加療中、ヘルペス脳炎に罹患し、アシクロビルにて改善を認めた。投与中止後2度にわたって症状が再燃し、稀な症例と考えられたので報告する。

【症例】12歳女児。■■■年7月7日より歯肉より出血、下肢に出血斑が出現し、当院に紹介入院となった。種々検査を行い特発性血小板減少性紫斑病と診断した。プレドニゾロン投与を行い5週間の投与後8月19日より減量を開始していた。

9月8日より発熱を認め、10日に朝食時に突然右手のしびれ、感覚の麻痺及び運動麻痺症状を訴えた。ついで夜より右上肢より始まる全身性間代性痙攣が出現。翌11日痙攣を反復し、意識レベルも低下してきた。夕より高熱が出現し、さらに髄膜刺激症状も出現した。髄液検査ではPCR法にて迅速診断を行いHSV-1が陽性であり、ヘルペス脳炎と診断し、アシクロビルとアーグロプリン投与を開始した。治療開始後数日間は興奮状態と鎮静による入眠を繰り返し、意識レベルの低下、発熱は約4日間継続した。その後徐々に意識レベルは改善し、発声も可能となり、全身状態も改善した。頭痛等は残存していたが、9月25日の髄液でヘルペスウイルスは検出されず、アシクロビルを18日間にて中止した。しかし中止後2日より、発熱が出現し頭痛も悪化し、髄膜刺激症状も認めた。髄液中からヘルペスウイルスは検出されなかったが、蛋白濃度は上昇しておりヘルペス脳炎の再燃と考えアシクロビルを再開した。投与5日目には解熱し、髄膜刺激症状も6日目には消失した。投与14日目頭痛も完全に消失しアシクロビルを中止した。

その後退院し漢方薬による治療を他院にて行っていた。退院2カ月後■■■年12月下旬より肩こりを訴え、■■■年1月4日より頭痛・腰痛を訴え14日当院を受診。再度髄液検査を行ったところ、ヘルペスウイルスはPCR法にて陰性であったが、細胞数の増加を認めた。アシクロビル投与にて症状は改善し現在まで1年半再発せず、神経学的に後遺症ない。

【考察】

通常ヘルペス脳炎に対するアシクロビルの投与は10日から14日間が標準的といわれている¹⁻⁵⁾。本症例では18日間にわたり投与を続けていたにもかかわらず投与中止後数日間で再燃をきたした。初発時以外PCRにて髄液中でヘルペスは陰性であったが、アシクロビルの再投与にて改善したことから、髄液で検出できないほどの微量のウイルスの残存が推測された。PCR法は迅速診断に有用と考えられるが、抗ウイルス剤投与の中止の指標としての評価は定かではなく、再発例などの更なる検討を要すると思われた。

【参考文献】

- 1) 松浦伸郎、庄司紘史。ヘルペス脳炎の診断と治療。Medical Immunology 15: 581-586, 1988
- 2) 庄司紘史、楠原智彦、加地正英、森敏雄。ヘルペス脳炎。内科 73: 1322-1324, 1994
- 3) 高木誠。ヘルペス脳炎の薬物治療。medicina 24: 1754-1755, 1987
- 4) 亀井聰、高須俊明。ヘルペス脳炎。神経精神薬理 12: 571-585, 1990
- 5) 神谷齊。アシクロビルによるヘルペス脳炎などの治療 小児科 34: 717-722, 1993

難治性ヘルペス脳炎成人例の病態と現時点における対応

日本大学 神経内科
亀井 聰, 高須俊明

[目的]

ヘルペス脳炎(HSVE)難治例とは、抗ヘルペスウイルス薬の使用を開始したにもかかわらず、脳症状に充分な改善が認められない症例と定義される。転帰に関する要因について転帰不良であった難治例と転帰良好例を比較検討し、難治例の病態およびその対応について検討する。

[方法]

対象は自験HSVE21例。抗ウイルス薬治療実施にも拘わらず転帰不良(死亡、高度後遺症)であった難治例は6例、転帰良好(全治、軽度後遺症)であった症例は15例であった。転帰不良率は28.6%(6/21例)であった。

[1]転帰に関する要因の検討:

年齢、髄膜刺激症候の有無、治療開始時の意識障害の程度、治療開始病日、抗ウイルス薬の種類により群別し転帰不良率について比較した。行った検討は、(i) 単一要因の有無および程度による群間比較、および(ii) 複数要因の有無および程度による群間比較である。

[2]抗ウイルス薬の相違による各群の背景要因の解析:

Aciclovir (Acv)単独群、adenine-arabinoside (ara-A)単独群および両者の併用群の間の転帰不良率の違いの意味を明確にするため、転帰に影響を与える背景要因について3群にて検討した。

[結果]

[1]転帰に関する要因の検討

(i) 単一要因による群間比較

<性別>転帰不良は、男性12例中4例(33%)、女性9例中2例(22%)で両群に有意差はなかった。

<年齢>転帰不良は、40歳未満群10例中0例(0%)、40歳以上群11例中6例(55%)で両群に有意差[p<0.01]を認めた(図1)。

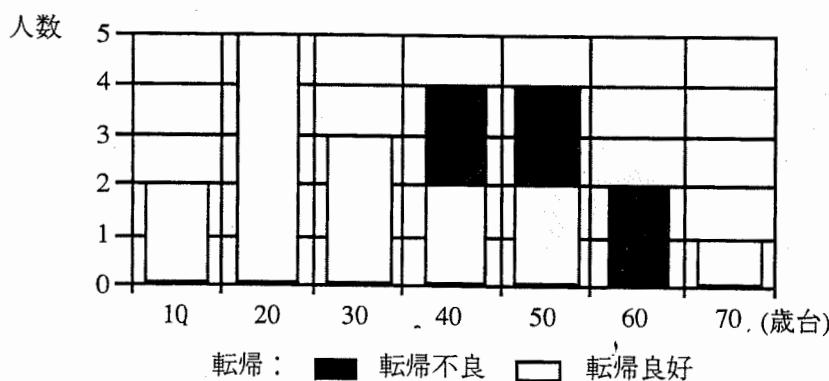


図1 年齢

<髄膜刺激症候>転帰不良は、有り13例中3例(23%)、なし8例中3例(38%)で両群に有意差はなかった。

<抗ウイルス薬治療開始時の意識障害の程度(JCS)>転帰不良は、1桁群5例中0例(0%)、2桁群6例中1例(17%)、3桁群10例中5例(50%)で1桁と2桁の合計群と3桁群で両者に有意差[p<0.05]を認めた(図2)。

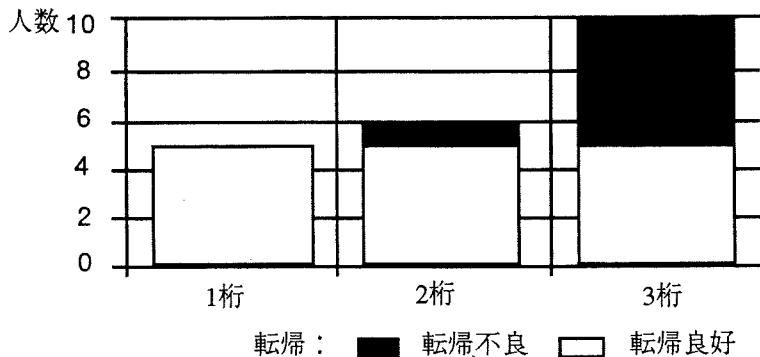


図2 抗ウイルス薬治療開始時の意識障害の程度 (JCS)

<治療開始病日> 転帰不良は5病日以前の群5例中0例(0%), 6病日以後の群16例中6例(38%)で両群に有意差はなかった。しかし、5病日以前の群には転帰不良が1例も認められず、症例数の増加により有意差になる可能性が示唆された(図3)。

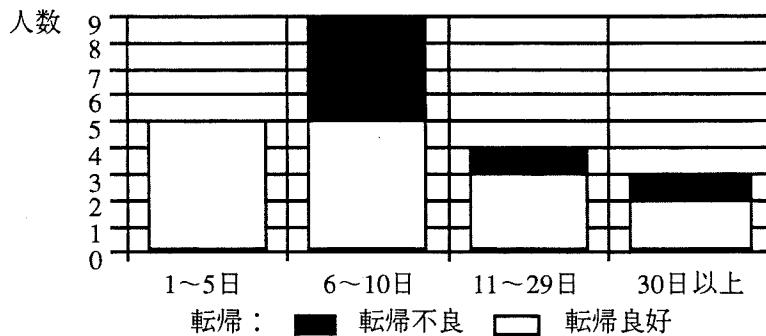


図3 抗ウイルス薬の治療開始日

<抗ウイルス薬の種類> 転帰不良は、Acv 単独群9例中2例(22.2%), ara-A 単独群7例中4例(57%), 併用群5例中0例(0%)で ara-A 単独群と併用群で有意差 [$p < 0.05$] を認めた(図4)。また、有意差はなかったものの併用群で転帰不良が1例も認められなかつたことが注目された。

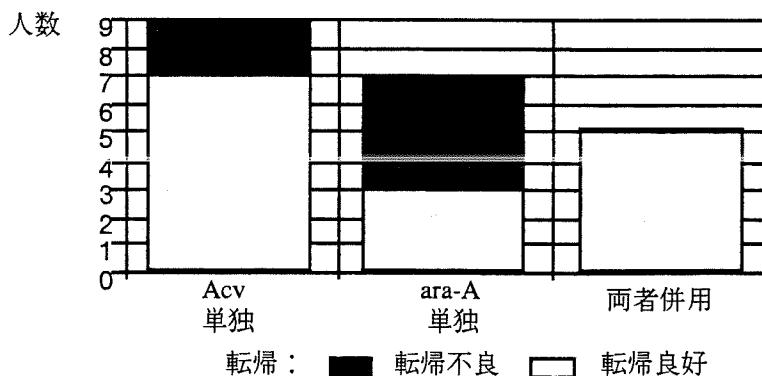


図4 抗ウイルス薬の種類

(ii) 複合要因による群間比較

二要因の解析: <年齢 / 意識障害:> 転帰不良は、40歳未満/1,2桁群で7例中0例(0%), 40歳未満/3桁群で3例中0例(0%), 40歳以上/1,2桁群で4例中1例(25%), 40歳以上/3桁群で7例中5例(71%)にて認めた。40歳未満/1,2桁群と40歳以上/3桁群で両群に有意差 [$p < 0.01$] を認めた(図5)。

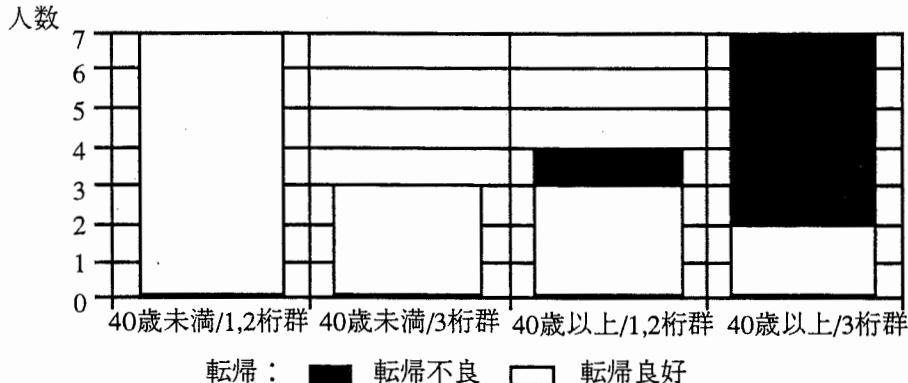


図5 年齢 / 治療開始時の意識障害の程度

その他の二要因の解析,<年齢 / 治療開始日>,<年齢 / 抗ウイルス薬の種類>,<治療開始日 / 意識障害の程度>,<治療開始日 / 抗ウイルス薬の種類>,<意識障害の程度 / 抗ウイルス薬の種類>および三要因以上の解析では、症例数も少なく群間に有意差はなかった。

[2] Acv 単独群,ara-A 単独群と併用群の背景要因の比較

<年齢 (平均土標準偏差)>Acv 単独群 38 ± 17 歳 , ara-A 単独群 44 ± 16 歳 , 併用群 41 ± 21 歳であり、3群間に有意差を認めなかった(図6)。

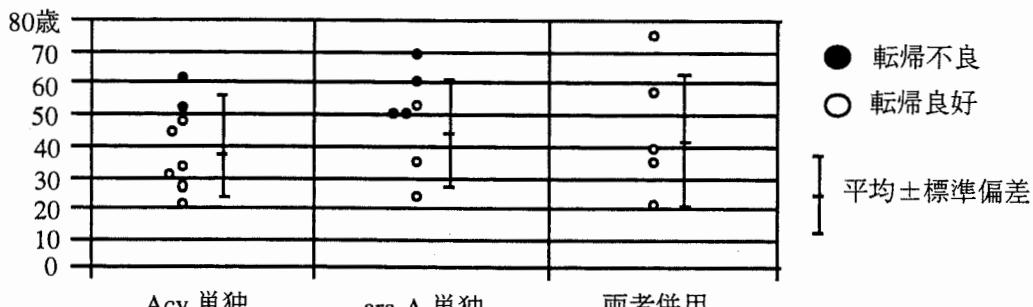


図6 年齢

<治療開始病日 (平均土標準偏差)>Acv 単独群 12 ± 9 日 , ara-A 単独群 15 ± 18 日 , 併用群 (Acv 開始日) 16 ± 25 日であり、3群間に有意差を認めなかった(図7)。

病日

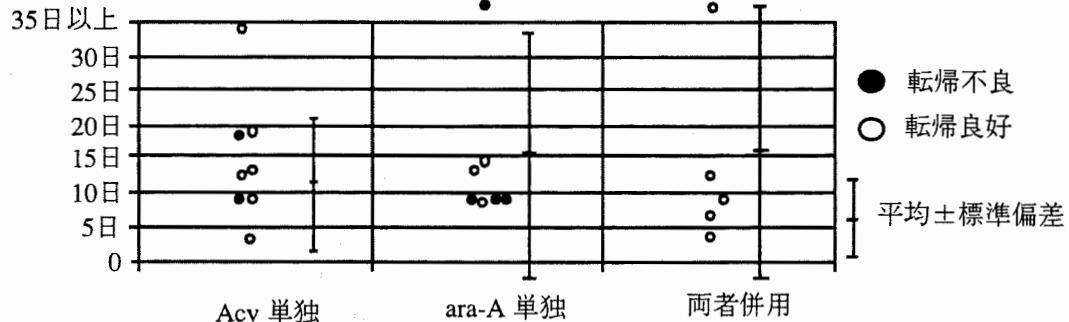


図7 抗ウイルス薬の治療開始日

<抗ウイルス薬治療開始時の意識障害>併用群全例が、Acv開始後に脳症状の悪化によりara-Aが追加されていたことから、併用群についてはara-A併用開始時の意識障害の程度を用いた。Acv単独群のAcv開始時の意識障害は、1桁3例(33.3%)、2桁3例(33.3%)、3桁3例(33.3%)、ara-A単独群のara-A開始時の意識障害は、1桁0例(0%)、2桁1例(14%)、3桁6例(86%)、併用群のara-A開始時の意識障害は、1桁1例(20%)、2桁2例(40%)、3桁2例(40%)であった。3群間で有意差は認められなかった(図8)。しかし、ara-A単独は他の2群より意識障害高度例の割合が高い値を示していた。また、acyclovir単独より両者併用群が意識障害の高度例の割合がやや高い傾向を示していた。

意識障害の
程度

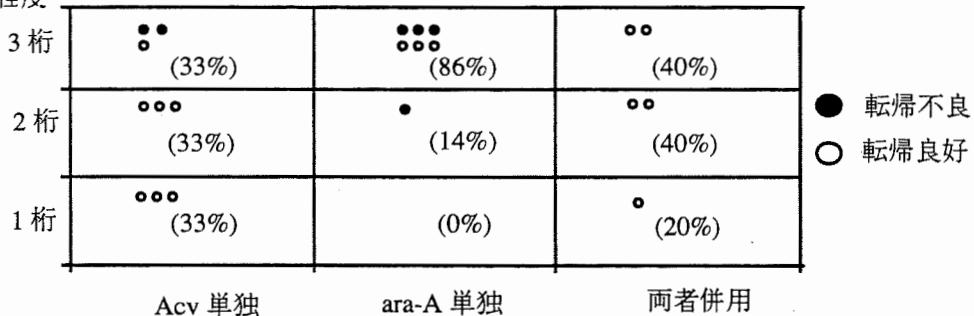


図8 抗ウイルス薬治療開始時の意識障害の程度 (JCS)

抗ウイルス薬の相違による各群の背景要因の検討結果をまとめると、年齢、治療開始日、治療開始時の意識障害の程度において治療薬の違いにより有意差は認められなかった。しかし、Acv単独群と併用群を比較した場合、併用群はAcv単独群より平均年齢が若干高く、平均治療開始日もやや遅く、開始時の昏睡例の割合もやや高い値であった。つまり、転帰に影響を与える背景要因は併用群がAcv単独群よりやや不利であった傾向があったにもかかわらず、併用群に転帰不良例が1例もなかったことは注目された。また、ara-A単独群が他の2群より転帰不良率が高値であった理由として、平均年齢がやや高く、治療開始時の昏睡例の割合が高いことに関連していた可能性が少なからずあると考えた。

[考察]

今回の検討を基に転帰不良例(難治例)の要因、病態、および対応について図9にまとめた。

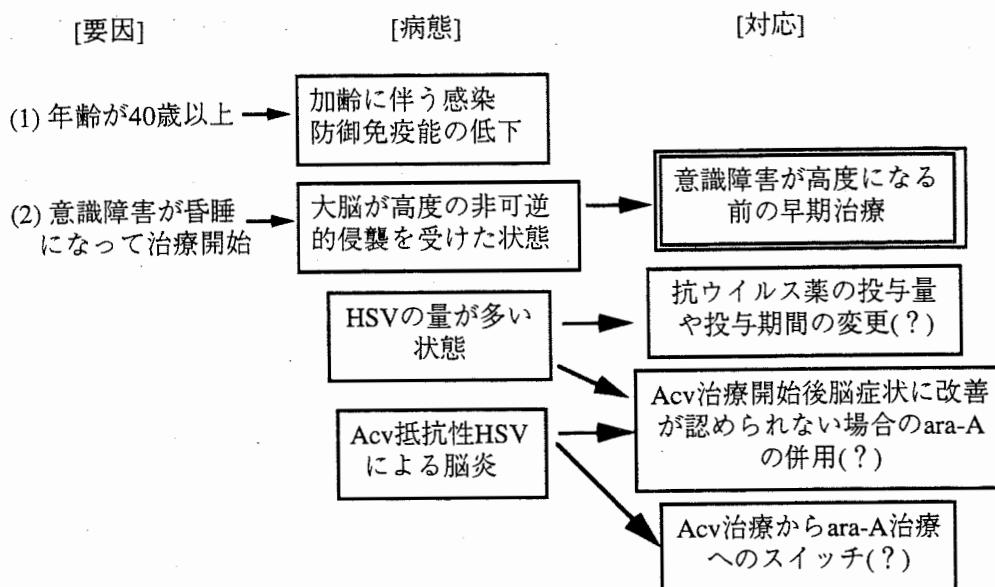


図9 難治例の要因、病態および対応

転帰不良(難治例)の要因として40歳以上、治療開始時の昏睡の二つの要因が挙げられた。この二要因より、難治例の病態として感染防御免疫能の低下および治療開始時大脳が非可逆的侵襲を受けた状態が推察された。その他の病態としては、HSV量が多い状態、Acv抵抗性HSVEが考えられる。治療開始時大脳が非可逆的侵襲を受けた状態に対する対応として、従来より指摘されている昏睡前の早期治療¹⁻⁴⁾が挙げられた。その他の難治例への対応として、抗ウイルス薬の投与量および投与期間の再検討、Acv治療開始後に脳症状の改善が認められない場合のAcvとara-Aの併用、Acvからara-A治療へのスイッチが考えられるが、これらは未だ確立してはおらず、今後できれば多施設共同研究による多数例での厳密な検討が必要と考えられた。

[結論]

(1) HSVEの転帰不良の要因として年齢が40歳以上、治療開始時の昏睡が挙げられた。(2) 難治例の現時点の対応として昏睡になる前の早期Acv開始が挙げられた。その他、抗ウイルス薬の投与量や投与期間の再検討、難治性と判断した時点でのAcvとara-Aの併用療法の有用性、およびAcvからara-A治療へのスイッチについての厳密な検討が今後の課題と考えた。

[文献]

- Whitley RJ, Alford CA, Hirsh MS, et al: Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Engl J Med 314: 144-149, 1986.
- Skoldenberg B, Forsgren M, Alestig K, et al: Acyclovir versus Vidarabine in herpes simplex encephalitis: randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. Lancet ii: 707-711, 1984.
- 大谷杉士, 青山友三, 倉田毅ほか: Ara-Aによる単純ヘルペスウイルス脳炎治療の臨床試験成績. 感染症学雑誌 56: 799-823, 1982.
- 大谷杉士, 小暮久也, 関沢剛ほか: ヘルペス脳炎・髄膜炎に対する抗ウイルス剤アシクロビルの臨床試験成績. 臨床とウイルス 11: 282-295, 1983.

ヘルペス脳炎の痙攣重積に対する diazepam 大量持続静注療法

山梨医科大学 第三内科

大橋健二, 新田清明, 呉幹人, 長坂高村, 新藤和雅, 角田伸一, 塩澤全司

はじめに

ウイルス性脳炎における痙攣重積発作は難治性でありコントロールに苦慮する症例が多い。今回, diazepam (以下 DZP), phenytoin (以下 PHT), phenobarbital (以下 PB) 投与によっても抑制しきれなかったヘルペス脳炎痙攣重積発作の4症例に対して, DZP経静脈的大量持続注入療法を行い, これが痙攣発作のコントロールに有用と思われたので報告する。

対象

山梨医科大学付属病院に入院したヘルペス脳炎患者のうち痙攣重積を来たした4症例を対象とした。症例はそれぞれ27歳女性, 19歳女性, 34歳男性, 19歳女性, でいずれも感冒様症状に引き続き発症した。入院時髄液細胞数は、それぞれ, 24/mm³ (mono19, poly5), 6/mm³ (mono5, poly1), 87/mm³ (mono78, poly9), 117/mm³ (mono18, poly99) であった。4症例とも髄液の単純ヘルペスウイルスPCR診断か、有意の抗体変動からヘルペス脳炎と診断、症例1, 2, 4では経過中、顔面から全身に波及する強直間代発作を認めた。症例3ではミオクロニー発作重積を認めた(表1参照)。

方法

いずれもDZP静注により一時的痙攣抑制を認め、PHT投与無効であることを確認した後、呼吸管理下にDZP10mg静注後、DZP原液を経静脈的に持続投与した。投与量は、安全性を考慮して0.5mg/kg/dayから開始し、漸増した。

結果

それぞれの症例で重積発作を消失させるのに必要であったDZPの量は100, 100, 110, 120mg/dayであった。いずれの症例においても、DZPの必要量は脳炎の回復と共に減少し、投与期間はそれぞれ25日, 24日, 50日, 12日であり、副作用は呼吸抑制以外は認めなかった(表2参照)。

考察

痙攣重積に対しては、DZP, PHT, PBなどを使用し、効果不十分な時は、pentobarbital (以下 PTB) 療法を行うのが一般的である。近年では lidocaine, midazolam, flunitrazepam, isoflurane, 静注用 clonazepamなどほかにも痙攣重積に有効であった薬剤の報告がある。また、PTB療法は表3に示すように呼吸抑制、血圧低下、感染症誘発、肺浮腫、高カロリー輸液との併用による心腔内結石形成による突然死などの重篤な副作用の報告もある。大量長期投与で抗てんかん薬に対するアレルギーを惹起する可能性、用量依存性に細胞性免疫能低下を起こすという報告もある。我々の行った、DZP大量持続静注療法は我々の症例では呼吸抑制が認められたが、既にその前から呼吸管理を行っており問題にならなかった。症例数が増加するに従い、DZPの表3に示すような一般的な副作用は出現する可能性がある。すなわち、どちらを行っても副作用の監視はしっかりと行う必要があると考える。万一、重篤な副作用が発症したときにはDZPには拮抗薬があるので、拮抗薬投与により速やかに対応できるという点は、PTB療法より優れていると考えられる。我々の症例は、DZP投与により一時的効果を認めており、そのような症例に関してはDZP大量持続静注療法は特に有用である可能性が高いと考える。DZP大量持続静注療法は、DZP, PHT, PBで抑制しきれない痙攣重積患者でPTB療法を行う前であっても試みてよい治療法と考えられた。

文献

西嶋康一ら：臨床精神医学 12:1269-1276, 1983

井上良一ら：愛媛県立病院学会会誌 25:27-31, 1989

小出信雄ら：てんかん研究 14:142-146, 1996

Formeister J F et al: Surgery 87: 573-580, 1982

Rashkin M C et al: Neurology 37: 500-503, 1987

表1 対象全例のまとめ (1)

症例	年齢	性別	痙攣のタイプ	MRI所見	脳波所見
1	28歳	女性	口周囲から始まり全身に波及する間代性痙攣	Gd-DTPA増強T1強調で脳膜の増強 (+)	spike and wave
2	19歳	女性	口周囲から始まり全身に波及する間代性痙攣	異常所見なし	spike and wave
3	34歳	男性	ミオクローヌス	両側側頭葉にT2強調でhigh intensity (+)	PSD
4	19歳	女性	口周囲から始まり全身に波及する間代性痙攣	異常所見なし	spike and wave

表2 対象全例のまとめ (2)

症例	DZP最大投与量	投与期間	効果	呼吸抑制	後遺症
1	100mg/日	26日間	著効	(++)	両側感音性難聴 症候性てんかん 健忘
2	120mg/日	23日間	著効	(++)	構音不能 (後に可能となる)
3	110mg/日	50日間	著効	(++)	失外套状態 (半年後意識戻り、現在意識清明)
4	240mg/日	13日間	著効	(-)	左上肢の軽度の失調

表3 PTB療法とDZP大量持続静注療法の比較

	PTB療法	DZP大量持続静注療法
重篤な副作用	心肺停止、呼吸抑制、血圧低下 肺水腫、肺炎、イレウスなど	呼吸抑制、循環性ショック、 顆粒球減少症など
拮抗薬	なし	あり (flumazenil)
経費	安価	安価

メチルプレドニゾロン・パルス療法が奏効した中枢神経系感染症3症例

浦和市立病院 神経内科

三船瑞夫、高橋慎一、鈴木利彦、黃英文、植松大輔

【緒言】

急性髄膜脳炎において、発症初期に意識障害が急速に進展増悪する症例にしばしば遭遇する。このような状況で急性期に施行したパルス療法が奏効し、CT上の脳腫脹の軽減とともに意識障害の改善を見、良好な予後を得た3症例を経験したので、急性髄膜脳炎に対するステロイド療法の適応に関して若干の文献的考察を加え報告する。

【症例1】

16歳男性。1週間前より全身倦怠感あり。コブリック斑と全身性皮疹出現、その3日後に痙攣発作、意識障害を来たし入院。JCS III-100。髄膜刺激徵候陽性。髄液細胞数104（リンパ球73%）、蛋白104mg/dl、糖72mg/dl。頭部CT上びまん性脳腫脹あり。入院翌日よりパルス療法（メチル・プレドニゾロン1g×3日間）開始し、40日後後遺症なく退院。血清・髄液麻疹ウイルス抗体価高値。髄液MBP高値（21.9ng/ml）より麻疹後ADEMと最終診断。

【症例2】

32歳男性。1週間前より頭痛、発熱が継続。髄膜刺激徵候認め入院。JCS 0。髄液細胞数42（リンパ球98%）、蛋白246mg/dl、糖38mg/dl。頭部CT上びまん性脳腫脹あり。入院3日より軽度失見当識出現し、パルス療法（同上）開始。髄液より結核菌DNA/PCR陽性。結核性髄膜炎と診断。抗結核療法（INH, RFP, EB）併用。経過中血管炎によると考えられる視床・基底核の梗塞を合併するも、入院40日後後遺症なく退院。

【症例3】

29歳男性。3日前より感冒様症状に続き頭痛、発熱。軽度失見当識、髄膜刺激症状を認め入院。JCS 1-2。髄液細胞数33（リンパ球94%）、蛋白92mg/dl、糖84mg/dl。頭部CT上びまん性脳腫脅あり。入院日より著しい謙妄状態を呈し、パルス療法（同上）開始。髄液培養、抗体価、DNA/PCR, MBP、頭部MRI等に有意な所見なし。30日後後遺症なく退院。原因不明のウイルス性脳炎と診断。

以上の3症例ともパルス療法開始後より、脳腫脅は改善し、同時に意識障害の改善を認めている。パルス後は経口プレドニゾロンを早期に漸減し1ヶ月以内に中止とした。

【考察】

急性髄膜脳炎に対するステロイド療法の適応に一定の見解は得られていない。小児のインフルエンザ桿菌性髄膜炎に対するステロイド療法は、神経学的後遺症である難聴を有意に予防し得た点でその投与は確立されているものの¹⁾、その他の起因菌および成人例への使用については、個々の症例に応じて適応を検討すべきとされている²⁾。結核性髄膜炎では、二重盲検により神経学的合併症を予防、また予後を改善したとしてその投与が推奨されている³⁾。無菌性髄膜炎に関しては、小児のEnteroviral meningitisに投与されたステロイドが、病態及び臨床経過に有意な変化を与えず、また消化管出血等の副作用も問題とはならなかったと報告されている⁴⁾。単純ヘルペス脳炎では、ステロイド使用と予後の関連について疫学的検討はなされていないが、過去の使用例^{5, 6)}においては少なくともその使用が禁忌であるとは報告されていない。以上、原疾患に対する適切な抗ウイルス剤・抗生素の投与下における短期間のステロイドの使用については、少なくとも禁忌となりえないことが過去の報告例より確認されている。

髄膜脳炎の病態とステロイド作用のメカニズムに関する基礎的研究は十分なされていないものの、脳浮腫軽減、及びサイトカイン産生放出抑制による抗炎症作用が推測されている。後者については、

サイトカイン自身がウイルス排除の為の生体防御機構でもあり、さらに多数のサイトカイン・ネットワークが複雑に絡み合って作動するため、これを抑制することの是非を一元的に論することは困難である。しかしながら、急性期の短期間ステロイド投与は免疫系に重大な影響を及ぼさず、本3症例の如く、抗脳浮腫作用による救命の点からも投与の有効性が期待できるものと考えられた。

【結論】

髄膜炎の病初期において、意識障害が急速に進展し頭部CT上びまん性脳腫脹が認められた3症例に対して、救命の為確定診断を待たずメチルプレドニゾロン・パルス療法を開始し、良好な治療結果を得た。診断確定には細菌学的、免疫学的、あるいは分子生物学的診断が必須であるが、急性期においてこれらの結果を待たず、パルス療法を開始することが予後を改善する上で重要となる場合があることを報告した。

【参考文献】

- 1) Lebel MN et al. (1988) N Eng J Med 319: 964-71
- 2) Schaad UB et al. (1995) Clin Infect Dis 20: 685-90
- 3) Grgis et al. (1991) Pediatr Infect Dis J 10: 179-83
- 4) Waagner DC et al. (1990) Pediatr Infect Dis J 9: 922-3
- 5) Skoldenberg B et al. (1984) Lancet. 2: 707-11
- 6) Whitley et al. (1986) N Eng J Med 314: 144-9

抗ウイルス剤の投与なしで自然軽快した単純ヘルペス脳炎の臨床経過 －CTによる脳萎縮の長期追跡－

春日井市民病院 神経内科
加藤武志、岩崎 靖、曾根美恵、吉田英治、印東利勝

緒言

単純ヘルペス脳炎（HSE）は成人における散在性脳炎の原因として最もも多い脳炎であり、本邦では年間200例が発生していると推定されている¹⁾。他のウイルス性脳炎に比べ、激症型が多く転帰不良な脳炎であるが、近年、アデニンアラビノシド（Ara-A）次いでアシクロビルといった抗ウイルス剤の開発により死亡率、後遺症の著明な改善が見られるようになってきた。しかしながら未治療で軽快する事は稀であり²⁾、現在、できるだけ早期に抗ウイルス剤を投与するという治療方針が確立し、早期診断が重要であることが強調されている。今回、我々は抗ウイルス剤の投与なしで症状の改善をみたHSEの一例を長期間追跡し、CTでの経時的変化を検討し得たので、ここに報告する。

症例報告

症例：57歳（発症時45歳）、男性、会社員。主訴：異常行動、発熱。

既往歴：特記すべき事なし。

家族歴：特記すべき事なし。

現病歴：■■■年8月20日夕方より38.6℃の発熱があり、翌8月21日自転車で薬局へ行く途中で転倒し、意識不明となっているのを発見され近医入院。入院後も39℃台の発熱が続き、8月25日頃より寝巻で家へ帰るなどの異常行動が出現したため某病院脳神経外科へ転院となった。

入院時現症：一般内科的には血圧136/80mmHg、心拍数102/分整、体温37.9℃。左側頭部に腫脹がみられた。神経学的には意識は軽度混濁（JCS I-1）、見当識障害がみられた。髄膜刺激徵候は明らかではなかった。脳神経系は異常なし。左不全麻痺（MMT4/5）がみられた。感覚は異常なし。深部腱反射は正常、病的反射陰性。

検査所見：末梢血、血液生化学、検尿、心電図には異常なかった。

経過：入院時のCTでは転倒による脳挫傷が認められたため脳圧降下剤、ステロイド、抗生素の投与を受け加療された。体温は徐々に下降し、意識障害、見当識障害も改善傾向を示した。第7病日のCTにて右側頭葉の低吸収域が出現し、血清中の単純ヘルペス抗体価の上昇がみられたためHSEと診断された。抗ウイルス剤の投与なしで症状は軽快し第45病日に退院となった。■■■年9月19日、9月26日左半身痙攣をおこし春日井市民病院神経内科を受診した。■■■年5月16日にも左半身痙攣をおこし同院入院となった。入院時の検査で単純ヘルペスウイルス抗体価は血清で51200倍、髄液で5120倍と著明高値を示していたが、この時点でも神経症候の悪化はなく、見当識障害、精神障害も既に見られなくなっていた。知能検査も正常で、高次機能障害として失音楽、軽度の逆行性健忘を認めるのみであった。現在約10年、第3800病日まで経過を追跡しているが、痙攣発作もなく、日常生活、社会生活を正常に営んでいる。

頭部単純CTの経時的变化（図1）：第7病日には右側頭骨直下に脳挫傷と考えられる高吸収域を、右側頭葉島回に淡い低吸収域を認めた。第13病日にはより病変部が明瞭となった。この時期には脳溝や白質、灰白質の差が不明瞭となり脳全体、特に右半球に浮腫をきたしていたと考えられる。第30病日には一旦等吸収域となり、境界が不明瞭になったが第161病日（約半年後）にはさらに低吸収域は拡大し側頭葉全体に及んだ。第368病日になると浮腫は完全になくなり、脳室、脳溝はむしろ拡大し、側頭葉下面に囊胞の形成が見られた。脳室拡大はその後も進行し2年経過した頃より進行は緩やかになったが10年経った現在も漸次進行を続けている。脳萎縮の指標としてHahn & Schapiro (1976) の提唱するbifrontal & bicaudate cerebroventricular index (CVI) とさらに両側脳室体部最小横径のCVI

を測定した(図2)。全てのCVIは第161病日(約半年後)までは比較的急速に、その後は緩やかに増大した。特に両側脳室部最小横径のCVIは10年経過した現在も増大している。

考察

HSEの発症は通常急性で、死亡率も高く、重篤な後遺症を残すことが多い。近年抗ウイルス剤の開発により治療成績は飛躍的に改善したが、現在でも重篤な脳炎には変わりなく、予後は治療開始時の意識レベル、頭部CTでの病変部の拡がりと相關するといわれており³⁾できるだけ早期に診断し、抗ウイルス剤の投与を開始するという治療方針が確立している。一般に未治療では死亡率は60~80%にも及ぶといわれている¹⁾。

今回の我々の症例では抗ウイルス剤の投与なしに症状の改善が得られ、病変部が極めて広範囲に及んでいるにも関わらず、後遺症をほとんど残していない点が極めて興味深いと考えられる。河村ら³⁾はCT所見の経時的变化を1)び慢性脳腫脹期(初期)、2)島回内側、前障部低吸収期(急性期)、3)側頭、直回帯状回進展期(亜急性期)、4)前頭、後頭進展期(慢性期)に分け、庄司ら⁴⁾は慢性期に脳萎縮を来すことを報告している。しかし庄司らも3年後におけるCT所見で脳萎縮を指摘しているだけで我々の症例のように抗ウイルス剤の投与なしに約10年という長期間、CT上で経時的に脳萎縮を検討した報告は検索し得た範囲では見られない。本症例では病変部は右側頭葉全体に広範に及んでいるが、神経症候は極軽度で、脳萎縮が進行しても悪化はみられなかった。脳室拡大、すなわち脳萎縮は側頭葉から前頭葉にかけて著明であり、発症2カ月後より徐々に進行し、その後緩やかになるが約10年後の現在も続いている。髄液中の抗体価の変動は不明であるので確言できないが、血清中のウイルス抗体価は現在も高値を示しており、ウイルスが中枢神経系に残存し何らかの影響を与える可能性も考えられる。本症例においては臨床的には非常に経過良好であるが、このように脳萎縮が進行していることから抗ウイルス剤の投与の是非については検討を要する。

今後、経過良好なHSEにおいてもより長期間のCTによる追跡調査が必要であり、重篤な後遺症を残すHSEのCTとの比較が重要であると考えられる。

文献

- 1)水谷智彦、亀井聰：単純ヘルペス脳炎の臨床像、神経内科、31：123、1989.
- 2)Klapper, P.E., Cleator, G.M. et al.: Mild forms of herpes encephalitis., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 47: 1247, 1984.
- 3)河村満、得丸幸雄ら：単純ヘルペス脳炎におけるcomputed tomography scan(CT scan)所見の経時的追跡、臨床神経、22：775, 1982.
- 4)庄司紘史、宮原洋一ら：単純ヘルペス脳炎のCT像、CT研究、3：321, 1981.

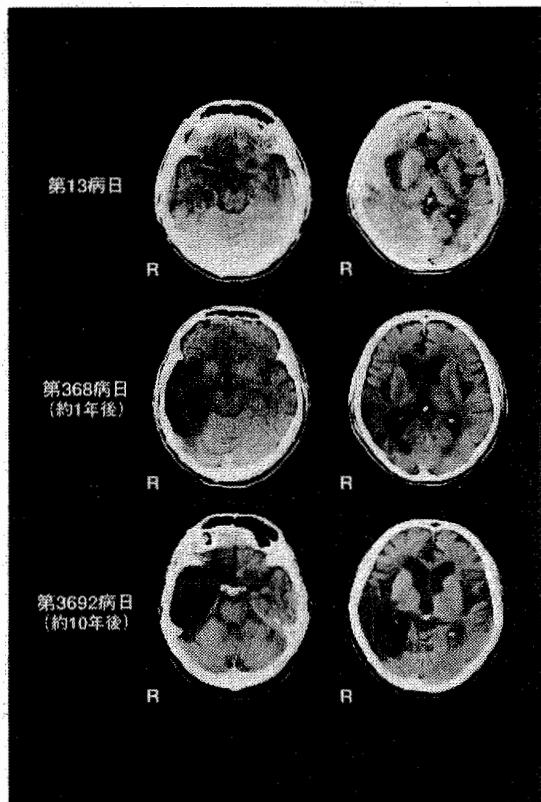


図1 頭部単純CT画像の経時的変化

第8病日には右島回に低吸収域が出現し、第368病日には側頭葉全体に低吸収域が拡がり、脳室、脳溝の拡大が進行している。脳室の拡大に明らかな左右差は認めない。第3692病日には更に脳室が拡大している。

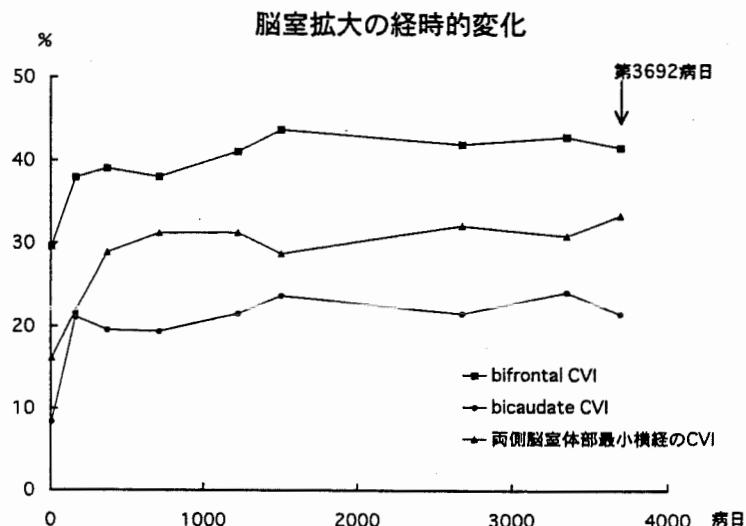


図2 CVI (Cerebroventricular index) を指標とした脳室拡大の経時的変化

HahnとSchapiroの提唱する bifrontal & bicaudate CVI と両側脳室体部最小横径の CVI は約 10 年後の現在も増大している。

二峰性の経過をとり広範白質病変を認めた単純ヘルペス脳炎の一例

聖マリアンナ医科大学 第二内科
高津竜太郎、加茂 力、杉原 浩、村山正博

はじめに

単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex virus encephalitis: 以下、HSE) は、散在性ウイルス性脳炎としては最も頻度が高く、大脳辺縁系が傷害され易いことが知られている¹⁾。抗ウイルス剤がHSEの治療に導入され、その有用性が認められているが^{2, 3)}、20～30% は症状の再燃を認める⁴⁾。HSEの症状の再燃のメカニズムに関しては、ウイルスの活動性によるものか、自己免疫が関与したものかについては議論が多い。われわれは、二峰性の経過をとり、画像上広範白質病変を認めた難治性のHSEの一例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：20歳、男性、専門学校生(198337-A)。

主訴：意識障害。

既往歴：小児喘息。

家族歴、生活歴：特記事項なし。

現病歴：■年2月10日より37℃の発熱があったが放置していた。2月13日、39℃の発熱と頭痛が出現したため近医を受診した。神経学的所見および頭部CTに異常を認めず感冒薬を処方され帰宅した。翌14日夕方、意識障害（意味不明の発語、傾眠傾向）が出現し、救急車で当院に搬送され入院となる。

入院時一般内科学的所見：身長171cm、体重53kg、血圧132/80mmHg、脈拍96/分・整、体温40.0℃、呼吸数は24回/分であった。皮疹を認めず。心音、呼吸音、腹部所見に異常を認めなかった。

入院時神経学的所見：意識レベルはI-3/JCSであった。項部硬直、Kernig徵候は陽性で強制把握が認められた。瞳孔は両側2.5mm正円で対光反射は迅速であった。四肢筋力は右3、左4と低下、四肢腱反射は右側優位に亢進し、両側で病的反射は陽性であった。感覚系、小脳系に異常なく、不随意運動を認めなかった。

入院時検査所見：末梢血において白血球が10800/ μ lと増加をしていたが赤沈は10mm/h、CRPは0.3mg/dlであった。乳酸1.69mg/dl、ピルビン酸18.7mg/dlと軽度上昇を認めた。血清ウイルス抗体価は、1型単純ヘルペスウイルス(以下、HSV-1) IgG (ELISA) 4.1倍、HSV-1 IgM (ELISA) 2.0倍であり、他のウイルス抗体価の異常を認めなかった。髄液は無色透明、圧は15cmH2O、細胞数は97/3(単核球93)で単核球優位の細胞增多所見を呈し、総蛋白量は29mg/dl、糖定量は47mg/dlであった。また、oligoclonal IgG band (以下、OIB) は0であったが、myelin basic protein (以下、MBP) は78.3ng/dl(正常値4ng/dl以下)と高値を示していた。髄液ウイルス抗体価はHSV-1 IgG (ELISA) 63.5倍、HSV-1 IgM (ELISA) 3.42倍であった。polymerase chain reaction法(以下、PCR法)によるHSV-DNAは陰性であった。antibody index(正常値1.91未満)⁵⁾は1.30、IgG index(正常値0.70未満)⁶⁾は0.98であった。第5病日の頭部CT(Fig.1)は全体的に全汎性の浮腫傾向と、両側帯状回、島部に低吸収域を認め、第7病日の頭部MRIプロトン強調画像(Fig.2)では両側帯状回、島部および左側頭葉に高信号の病変が認められた。

臨床経過(Fig.3)：臨床経過、入院時の臨床症状、髄液所見等からHSEと診断し、acyclovir 1500mg/日、bidarabin 600mg/日、glycerolの治療を開始した。第9病日に意識レベルの低下(II-10)を認め、髄液細胞数は288/3、総蛋白量は113mg/dlと上昇していた。第25病日には意識がI-1まで改善し、第27病日の髄液細胞数は30/3、総蛋白量は42mg/dlと低下傾向を認め、antibody indexは1.7、IgG indexは0.3であった。しかしながら第44病日、再び意識障害の増悪を認めたため、acyclovir投与の継続とmethyl

predonisoroneのステロイドパルス療法を行った。第46病日、髄液細胞数は18/3と低下していたが、総蛋白量は99mg/dlと再上昇を認めた。頭部MRI(FLAIR)(Fig.4)では両側前頭葉、左側頭葉白質のび慢性の高信号と脳室の拡大を認めた。遷延する意識障害に対し高压酸素療法を14日間施行した。第92病日の髄液細胞数は1/3、総蛋白量は35mg/dlであったが、antibody indexは2.5、IgG indexは3.1と上昇していた。入院7か月目の頭部MRI(FLAIR)(Fig.5)では脳萎縮の進行を認めた。徐々に意識障害は改善を認め、現在は右麻痺が残存するが独歩可能となった。

考 察

難治性のHSEの病態として、①不完全な治療、②抗ウイルス剤への耐性、③経過中の他のウイルス感染の合併、④HSV-1感染をtriggerとして急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalomyelitis:以下、ADEM)の発症に関与、⑤HSV-1によるウイルス脳炎後にMBPを抗原とする自己免疫機序によるADEM類似の病態の合併が考えられる。本例は、意識障害で発症し、二峰性の経過をとり、病初期の髄液所見でHSV-1 IgG、MBPの上昇を認めたが、経過中PCR法によるHSV-DNA、OIBは陰性であった。また、症状の再燃時には、髄液細胞数が正常であったにも関わらず、髄液総蛋白量、antibody index、IgG indexの上昇を認め、画像所見上広範囲な白質病変を呈した。以上より本例はHSVが関与した脳炎と考えられ、病初期において治療としてacyclovirが有効であった点はHSVの直接浸潤による脳炎の可能性を強く示唆している。近年、HSVによる中枢神経系感染症の診断には、PCR法を用いた髄液中HSV-DNA検出の有用であり^{7, 8)}、発症から陽性となるまでの日数を比較すると、ELISA法では平均8.9日であったのに対して、PCR法では平均4.4日で、さらにPCR法は発症から3～18日、平均10.1日陽性期間が持続しているとしている⁸⁾。本例で経過中の髄液中HSV-DNAが陰性であったことは、検査手技上のヘム混入の可能性や検査時期の問題が考えられる。Dennettら⁴⁾のHSEの5症例の検討では、再発時に髄液中HSV-DNAが検出されないとしている。さらに、この5症例の再発は自己免疫機序の関与の可能性を考察している⁴⁾。本例の頭部MRIでの広範な白質病変、髄液MBPの存在は、HSEとして非定型的であり、ADEM類似の病態を示唆する所見であった。ADEMはウイルス感染後やワクチン接種後に急激に発症するが多く、その成立に自己免疫機序が関与する可能性が示唆されている。ADEM類似の急性アレルギー性脳脊髄炎はMBPを抗原として、アジュバントとともに動物に投与することによって作製し、Tリンパ球がMBPに感作されることにより生じるとされ、ADEMおよび多発性硬化症の実験モデルとして用いられている。本例は、症状の再燃はHSV-1の感染が先行または併存しており、何らかの自己免疫的機序を介してADEM類似の急性アレルギー性脳脊髄炎の発症に関与したことが示唆される。今後、本例のような症例の検査結果をどのように考えるべきかさらに検討する必要があり、臨床上示唆に富む症例と思われたためここに報告した。

結 語

二峰性の経過をとり、画像上広範白質病変を認めた難治性のHSEの一例を経験した。再燃時の病態にはHSV-1感染後の何らかの自己免疫機序が関与が示唆された。

文 献

- 1) 庄司紘史、奥寺利男:脳の感染症.Clin.Neurosci.,8:1012,1990.
- 2) Skoldenberg, B., Forsgren, M., Alestig, K., Bergstrom, T., Burman, L.: Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Lancet 2:707, 1984
- 3) Whitley, R. J., Soong, S. J., Hirsch, M. S., Karchmer, A. W., Dolin, R., Galasso, G., Dunnighan, J. K., Alford, C. A.: Herpes simplex encephalitis: Vidarabine therapy and diagnostic problems. N Engl J Med 304: 313, 1981
- 4) Dennett, C., Klapper, P. E., Cleator, G. M.: Polymerase chain reaction in the investigation of "relapse" following herpes simplex encephalitis. J Med Virol 48: 129, 1996.
- 5) Klapper, P. E., Laing, I., Longson, M.: Rapid non-invasive diagnosis of herpes encephalitis. Lancet 2: 607, 1981

- 6) Delpeth, B., Lichtblau, E.: Etude quantitative des immunoglobines G et de l'albumine du liquide céphalo rachidien. Clinical Chimica Acta 37: 15, 1972
- 7) 中山隆安, 坂口剛正, 菊本修, 吉田哲也, 中村重信: 単純ヘルペス脳炎の髄液PCR法による早期診断と経過観察. 臨床神経 34: 170, 1994
- 8) 安藤嘉浩, 木村 宏, 麻生幸三郎, 工藤豊一郎, 葛島清隆, 木戸真二, 花田直樹, 柴田元博, 西川和夫, 森島恒雄. polymerase chain reaction 法による単純ヘルペス脳炎の早期診断. 日本小児科学会誌 95: 2378, 1991

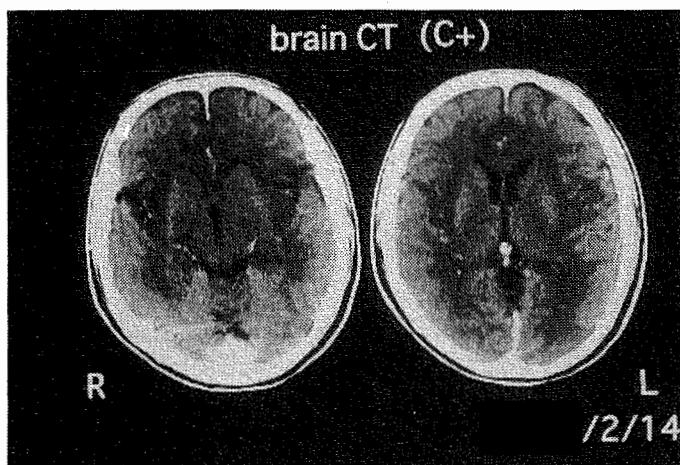


Fig. 1 入院時 頭部 CT

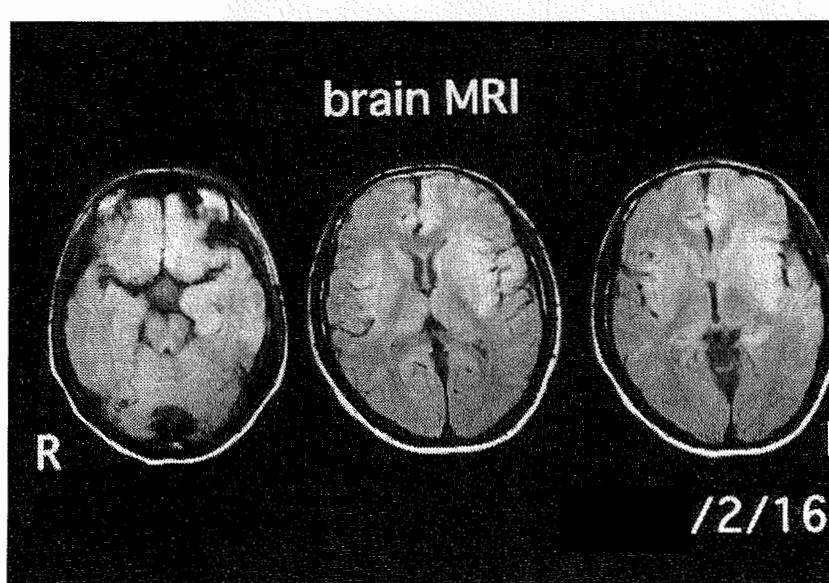


Fig. 2 入院 3 日目 頭部 MRI (プロトン強調画像)

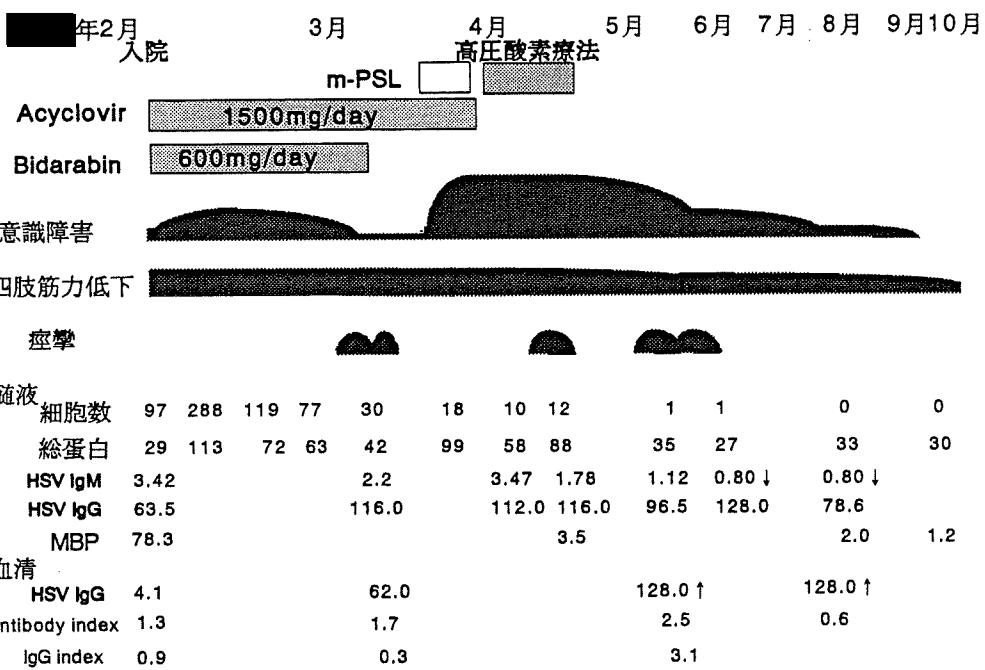


Fig. 3

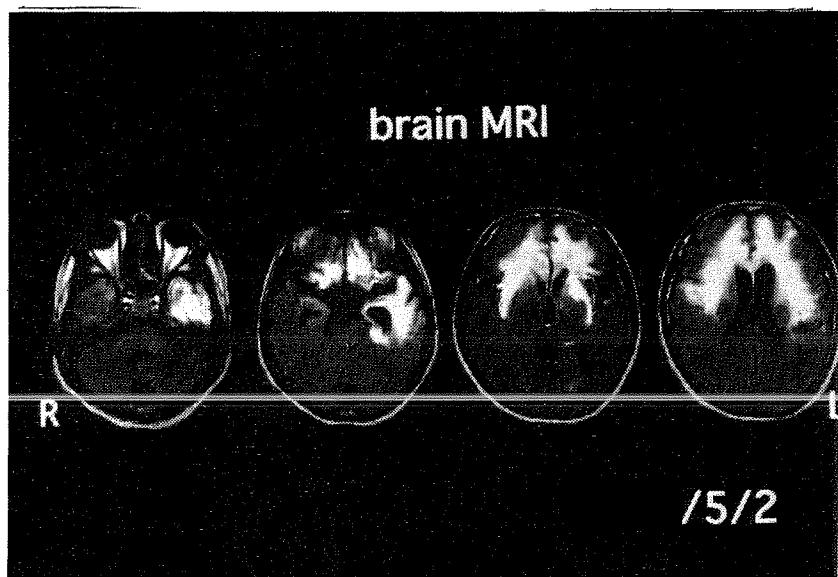


Fig.4 症状再燃時 頭部MRI (FLAIR)

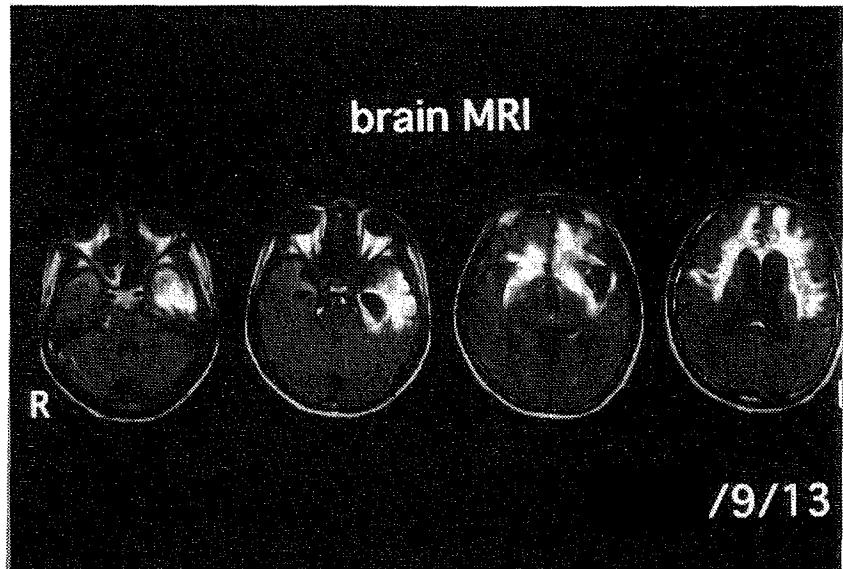


Fig.5 入院7か月後 頭部MRI(FLAIR)

ホジキン病の放射線治療中に発症した単純ヘルペス脳炎の一例

東北大学医学部 神経内科

神 一敬, 佐久間 良, 永井真貴子, 志賀裕正, 関澤 剛, 糸山泰人

[緒言]

免疫不全患者には種々の感染症が起こるが、中枢神経感染症の中で単純ヘルペス脳炎(HSE)の頻度はそれほど多いものではない。しかしHSEを発症した場合は通常例と異なり、非典型的な経過を示す症例が報告されている。

今回我々は、ホジキン病の放射線治療中の免疫不全患者に発症した、HSEの一例を経験したので報告する。

[症例] 60歳、女性。主訴は発熱、意識障害。55歳時に帯状疱疹の既往がある。家族歴は特記事項なし。

■年9月左鎖骨上リンパ節の腫脹でホジキン病を発症、化学・放射線療法にて寛解したが、再燃したため、■年1月放射線療法を再開した。3月15日より発熱、22日には失見当識・不穏が出現し、27日当科に入院した。

入院時、体温38.2°C、血圧120/70mmHgで表在リンパ節は触知せず。JCSで200と著明な意識障害を認めたが、髄膜刺激徵候は認めず、脳幹症候もなかった。

検査所見では、白血球数4100/ccmでリンパ球が7%、血沈は正常だが、CRP11.3mg/dlと上昇していた。また、末梢血Tリンパ球比率の上昇を認め、ホジキン病に合致する所見であった。CD4/CD8比0.3と低下、各種リンパ球幼若化反応も低下し、免疫グロブリンはIgG 448mg/dl、IgA 80mg/dl、IgM 30mg/dlといずれも低値で免疫不全状態を示していた。抗HIV抗体、抗Hu抗体は陰性。髄液所見では蛋白が69mg/dlと軽度上昇を認めるものの、細胞数2/3、糖56mg/dl(血糖116mg/dl)と正常であった。抗HSV-1抗体捕捉法は陰性だが、nested PCR法にてHSV-1遺伝子は陽性であった。HHV-6、EBV、CMVは陰性であった。脳波では、全般性に徐波化を認め、特に右側頭葉において徐波化が著しく、棘波の出現も認められた。

第12病日の頭部MRIは、T1強調像では明らかな異常なく、増強効果も認めなかつた。T2強調像において両側頭葉内側面から島回にかけて高信号域を呈し、特に左側頭葉に広範に認めた(図1)。

抗生素の投与に加え、第12病日よりアシクロビル1500mg/day、第13病日よりガンマグロブリン5g/day投与を開始した。発症からpeakまで約2週間を要し、進行は比較的緩徐であった。第27病日頃には発熱が37°C台、意識レベルはJCSで2桁にまで改善した。経過中、以前からあった放射線肺臓炎の増悪を生じ発熱・呼吸状態の悪化を認めたがステロイド投与にて改善した。その後第80病日頃には、意識はJCSで1桁にまで改善したが、作話傾向・失見当識を伴った健忘と感覚失語が残った。意識レベルの改善に応じて脳波異常の改善も認めた。しかし、その後肺炎の合併に伴って以前からあった放射線肺臓炎が増悪し、第204病日、呼吸不全にて永眠された(図2)。

[考察] 免疫不全患者におけるHSEは、あまり注目されておらず、その発症頻度も非免疫不全者よりも多いものの、症例の報告はそれほど多いものではない。

免疫不全状態の代表であるAIDS患者と移植後患者での中枢神経感染症におけるHSEの頻度をみると、AIDS患者では141例中5例、約3.5%、移植後患者では26例中5例、約19%と後者に有意に多い(表1)。

これまでの報告では免疫不全状態におけるHSEの特徴として、典型的な急性出血性壞死性脳炎だけでなく亜急性、慢性の経過を呈することがある点、髄液細胞增多を示さず、抗体価の上昇も軽度である点の2点が指摘されている。抗体価の上昇がわずかであることから、診断に難渋する場合もある。本症例にもこれらはあてはまり、さらにHSV-1以外のウイルス抗体価の変動も認めたため(表2)、

抗体検査の結果だけからでは HSE の診断は容易ではなかった。nested PCR 法で HSV-1 遺伝子のみ陽性で、アシクロビルが奏効したことから本症例を HSE と診断した。

[結語]

ホジキン病の放射線治療中に発症した単純ヘルペス脳炎の一例を報告した。

本症例は、髄液 PCR、画像所見とアシクロビルに対する反応より、単純ヘルペス脳炎と診断した。経過が比較的緩徐で、髄液細胞增多や抗 HSV-1 抗体価の上昇が著明でなく診断に苦慮した。血清・髄液で数種のウイルス抗体価の変動を認め、免疫不全による modification と考えられた。

表1. 免疫不全患者における中枢神経感染症

免疫抑制の種類 感染症	AIDS (水澤ら 1990) (Kure et al 1991)	transplantation (Hotson et al 1976) (Patchell et al 1985)
Toxoplasma	37	1
CMV	36	3
Cryptococcus	30	1
PML	17	0
HSE	5	5
Tbc	4	0
Aspergillus	3	8
others	9	8
TOTAL	141	26

表2. 血清・髄液のウイルス抗体価の推移

	■ 3. 26		■ 4. 26	
	Serum	CSF	Serum	CSF
HSV-1 IgG-s (EIA)	55.8(+)	2.8(±)	55.1(+)	5.8(+)
HSV-1 IgG-c (EIA)	0.219(±)	0.180(-)	0.172(-)	0.259(±)
EBV VCA IgG	640倍	4倍	160倍	1倍
CMV IgG-s (EIA)	76.1(+)	10.4(+)	95.6(+)	29.9(+)
CMV IgM-c (EIA)	1.21(+)	0.80未満	1.55(+)	0.80未満
HHV-6 IgG	10倍	1倍以下	40倍	1倍以下

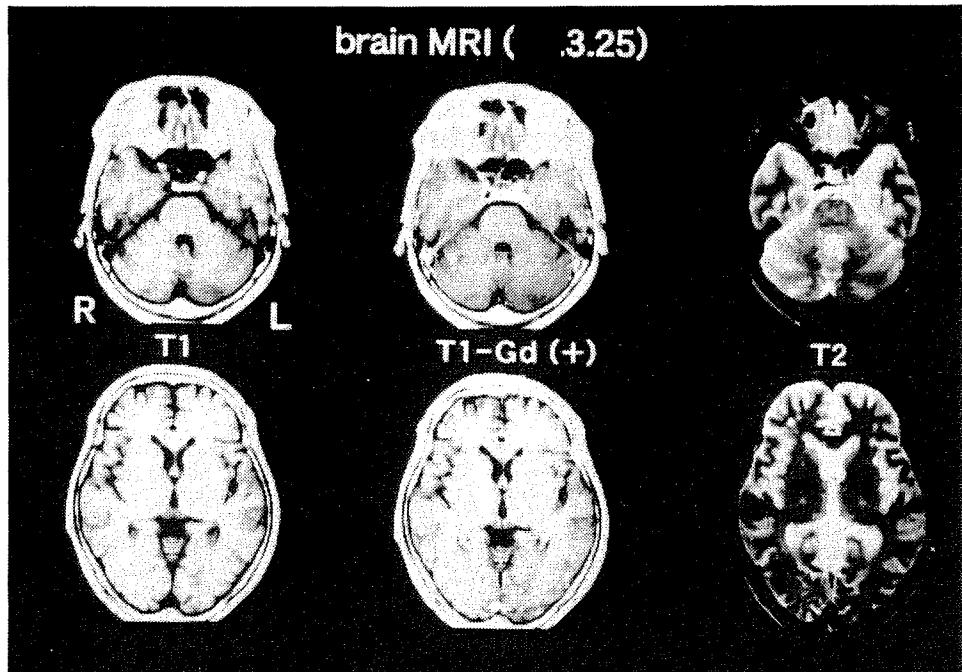


図 1.

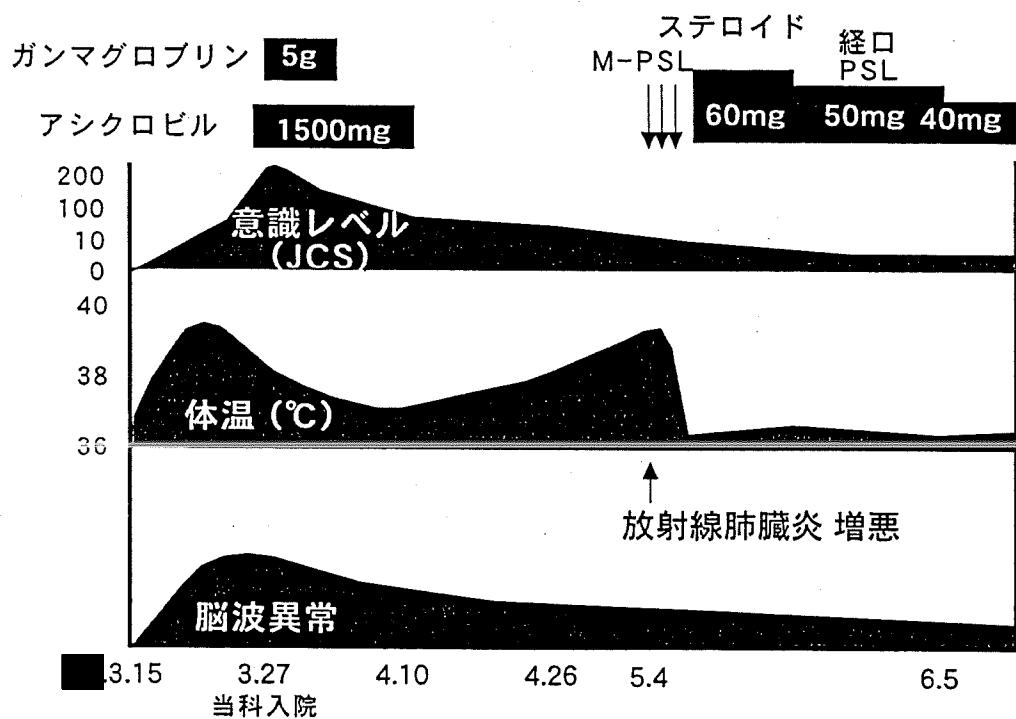


図 2.

脳卒中様発症を示したヘルペス脳炎の一例

湯布院厚生年金病院 内科¹⁾、久留米大学医学部 第一内科²⁾
立川真理、衛藤 宏、伊東祐信、桑原 寛¹⁾、庄司紘司²⁾

症例

53才、男性。既往歴、家族歴に特記事項なし。生活歴としてアルコール焼酎5合/日、タバコ30本1日。[REDACTED]年3月3日から毎日焼酎を5合飲酒しており、食事をほとんどとっていないかった。次第によく転倒するようになり、幻視、幻聴も出現していた様子である。5月16日、右手のしびれが出現したが放置した。18日16時頃、呂律が回らなくなり、19時頃痙攣が出現したため、救急車にて来院した。

入院時現症

意識は混濁しており (JCS I-2) 血圧 138/80mmHg、脈拍 96/分 整、体温 36.8°C、左後頭部に擦過傷を認め、右半身弛緩性麻痺及び運動性失語を認めた。

検査成績

血液検査で貧血、白血球增多、腎障害を認めた。頭部レントゲン検査で左後頭部骨折、頭部CT、MRI検査で硬膜下水腫を認めたが、明らかな出血、梗塞巣はなかった。

経過

脳梗塞急性期と考え治療を開始したが、その後の画像検査でも梗塞巣は判明せず、意識障害、右片麻痺、失語が持続し、37-38°Cの発熱がみられた。痙攣も頻回に出現した。髄液検査を行なったところ、初圧 180cmH2O、細胞数 1/m³ が、蛋白 35mg/dl、糖 60mg/dl、HSV-1 (EIA) IgG 4.1 (血清 85.6) と上昇を示した。ヘルペス脳炎を疑い、アシクロビル 1000mg/日投与を1週間行なったところ著効し、意識清明となり、右片麻痺、失語も改善した。投与開始三週目には麻痺、失語とともに完全に回復した。

まとめ

アルコール多飲歴を有する患者が、脳卒中様の症状を呈したが、画像、髄液一般検査には異常を認めなかった。患者髄液中ヘルペス抗体価が上昇し、脳波検査でPSDを認めたため、ヘルペス脳炎と診断しアシクロビル投与が著効した一例を経験したので、文献的考察を含め報告する。

視神経障害を伴った眼神経帯状疱疹の一例

東海大学神経内科¹⁾、同眼科²⁾

高橋 若生¹⁾、気賀沢 一輝²⁾、吉井 文均¹⁾、浜野 均¹⁾、篠原 幸人¹⁾

【はじめに】

眼神経帯状疱疹は、眼病変を高率に伴うことが知られているが、本疾患に視神経障害を伴うことは極めてまれとされる¹⁾。最近我々は、眼神経帯状疱疹に髄膜炎および視神経障害を伴った例を経験し、本疾患による視神経障害の病態を考える上で貴重な例と考えられたので報告する。

【症例】

症例は、51歳男性で、主訴は右前額部の皮疹。現病歴は、■■■年1月10日頃より右前額部の皮疹と疼痛が出現し、他院で外用薬を処方された。16日より右眼の視力の低下を自覚し、徐々に進行したため18日当院に入院した。

一般身体所見では、37度台の発熱および右三叉神経第1枝領域に皮疹を認め、眼瞼の腫脹を認めた。神経所見では、意識清明で、髄膜刺激徵候なし。右眼は光覚が消失しており、瞳孔は6mmで、対光反射は消失していた。左眼の視力は、裸眼で0.9で、瞳孔2.5mm、対光反射は正常であった。また、右三叉神経第1枝領域の温痛覚の低下を認めた。その他の脳神経系に異常を認めず、四肢の運動、感覺、協調運動は正常で、深部腱反射も左右差を認めなかった。

入院時末梢血、生化学検査では、軽度の貧血、赤沈およびCRPの軽度増加を認める以外は正常範囲で、腫瘍マーカー、血清梅毒反応およびHIV抗体は陰性であった。髄液は、初圧150mmH₂O、細胞数は355/ μ lでリンパ球優位の増加を認め、蛋白も66mg/dlと増加していた。帯状疱疹のウイルス抗体価は、1月18日がCF16倍（髄液4倍）、EIA-IgG 128倍以上（髄液128倍以上）、2月1日CF32倍（髄液1倍）、EIA-IgG 128倍以上（髄液22.7倍）であった。

眼所見は、軽度の虹彩炎および前眼房の混濁に加えて、眼底では網膜静脈の怒張、点状出血、乳頭の発赤および辺縁の不鮮明化が認められた。眼窩の造影CTでは、右視神経が著明に増強され、視覚誘発電位では、右眼の反応が欠如していた。以上より、本例は眼神経帯状疱疹およびそれに伴う髄膜炎、虹彩炎、視神経乳頭炎と診断した。直ちにAcyclovir 1500mg/日の点滴静注を開始し、3日後よりベタメサゾン6mg/日の静注を追加した。発熱、皮疹および髄液所見は経過とともに改善したが、視力は改善しなかった。

【考察】

眼部帯状疱疹に伴う眼病変の多くは結膜炎、角膜炎、虹彩毛様体炎など^{2,3)}であり、視神経障害の合併は少ない。視神経障害の発現機序については、ウイルスの直接侵襲⁴⁾、血管炎による虚血性変化⁵⁾、あるいは脱髓⁶⁾が想定されているが、現在でもまだ意見の一致をみていない。本例は、比較的早期に視力障害が出現し、眼底の虚血性変化が乏しく、ステロイドが無効なことから、ウイルスの直接侵襲により視神経が不可逆的に障害されたものと考えられた。視神経障害の治療方法については、ステロイドの全身投与^{7,8)}、あるいは近年では抗ウイルス薬またはステロイドと抗ウイルス薬の併用投与^{9,10)}などが報告されているが、その治療効果は一定していない。味木ら²⁾は、眼部帯状疱疹例で、早期にアシクロビルの全身投与を行った例では眼合併症の出現率が低く、かつ予後もよいとしている。現時点では、視神経障害にいずれの治療が妥当であるかは断定出来ないが、出来る限り発症早期からの抗ウイルス薬の全身投与が望まれる。

【まとめ】

眼神経帯神経に髄膜炎および視神経障害を伴った1例を報告した。アシクロビルおよびステロイドの全身投与にもかかわらず、視神経障害は改善を認めなかった。本例においては、ウイルスの直接侵襲による視神経の障害が疑われた。

参考文献

- 1) Edgerton AE: Herpes Zoster Ophthalmicus report of cases and review of literature. *Arch Ophthal* 34: 114-153, 1945.
- 2) 味木 幸、鈴木 參郎助、他: 眼部帯状ヘルペスにみられる眼合併症とその長期化に影響を及ぼす因子について. *日眼会誌* 99: 289-295, 1995.
- 3) 三井 啓司、秦野 寛、他: 眼部帯状ヘルペスの統計的観察. 皮膚病変と眼合併症との関連. *眼臨* 79: 603-608, 1985.
- 4) Naumann G, Gass JDM, et al: Histopathology of herpes zoster ophthalmicus. *Am J Ophthalmol* 65: 533-541, 1968.
- 5) 種田 芳郎、向野 和雄、他: Herpes zoster による核上性および末梢性眼筋麻痺を呈した症例. *眼臨* 76: 1545-1549, 1982.
- 6) Carroll WM, Mastaglia FL: Optic neuropathy and ophthalmoplegia in herpes zoster oticus. *Neurology* 29: 726-729, 1979.
- 7) 荒川 陽子、疋田 則子: 眼部帯状ヘルペスに併発した視神経炎. *眼臨* 71: 1132-1133, 1977.
- 8) Kattah JC, Kennerdell: Orbital apex syndrome secondary to herpes zoster ophthalmicus. *Am J Ophthalmol* 85: 378-382, 1978.
- 9) Litoff D, Catalano RA: Herpes Zoster optic neuritis in human immunodeficiency virus infection. *Arch Ophthalmol* 108: 782-783, 1990.
- 10) Deane JS, Bibby K: Bilateral optic neuritis following herpes zoster ophthalmicus. *Arch Ophthalmol* 113: 972-973, 1995.

多彩な病像を呈した帯状疱疹による中枢神経障害の1例

東邦大学大橋病院 第四内科

瀬川文徳、小川武彦、小倉剛久、大迫正行、若田宣雄、木下真男

[目的]

帯状疱疹(VZV)では様々な神経症状を合併することが知られている。その中でも脳脊髄炎は稀な合併症のひとつである。aciclovir(ACV)が使用されるようになり、帯状疱疹の脳脊髄炎の予後が非常に改善された。また、AIDS、悪性腫瘍、膠原病の合併など、何らかの免疫学的異常を伴わないかぎり、多くの症例は再燃せず軽快している。我々はACV治療で一時軽快したにもかかわらず、再燃性の経過をとった帯状疱疹脊髄炎に、更に脳出血を伴う脳炎、血管炎で再燃した症例を経験したので報告する。ACV耐性株の出現と考えられ、vidarabine(AraA), dexamethasone, prednisolone(PSL)を使用したところ、臨床症状、髄液所見は軽快した。また、interferon(IFN)を治療および再燃予防のために併用した。

[症例] 34歳男性

[主訴] めまい、嘔吐

[既往歴] 20歳右突発性難聴

[現病歴] [REDACTED]年5月に腰痛、両下肢対麻痺、Th8以下の全感覺消失、排尿障害が出現し、徐々に増悪したため、6月15日に当科に紹介入院となった。

第1回入院([REDACTED]年6月)入院後数日で歩行不能になり、尿意も消失、尿失禁となった。入院時の髄液検査では細胞数は648/3(M:P; 648:0)と単球有意に増加し、蛋白も162mg/dlと上昇していた。髄液中VZV-IgG(EIA)も8.2と上昇し、VZV抗体価指数も8.51と上昇していた。脊髄造影MRI(Fig.1)では胸腰髄に沿って広範囲にleptomeningeal enhancementがみられた。皮疹は、頭部、四肢、体幹いずれにも認められなかった。帯状疱疹脊髄炎の診断で、aciclovir(ACV)を750mg10日間、続いて2000mg15日間使用した。prednisolone(PSL)も100mgより開始し漸減した。髄液細胞数は132/3(M:P;84:48)に、蛋白は105mg/dlに、髄液中VZV-IgG(EIA)も3.3に減少し、臨床的にも感覺障害、排尿障害は残ったが、杖歩行が可能になるまで筋力は回復し、10月19日退院となった。

退院後、筋力は軽快傾向にあったが、[REDACTED]年2月中旬より38度台の発熱がみられ、続いて29日に再び下肢筋力低下が出現し、歩行不能になり、3月4日再入院となった。

第2回入院([REDACTED]年3月)入院時、再び、Th8以下の全感覺消失と下肢の完全対麻痺をきたしていた。髄液検査でも細胞数304/3(M:P; 231:73)、蛋白204mg/dlと増加し、髄液VZV-IgG(EIA)も5.9まで再上昇していた。ACV1500mgを28日間使用し、PSLも60mgより開始し、漸減しながら併用した。髄液の細胞数0/3、蛋白32mg/dl、髄液中のVZV-IgG(EIA)2以下と正常化し、4月22日に退院した。臨床症状に関しては下半身の対麻痺、感覺消失は軽快せず、以後日常生活は車椅子を使用していた。

5月中旬より37度台の微熱が再び出現し、時々、座位で浮遊感を伴うめまい、嘔気、嘔吐が出現したが、特に来院せず様子をみていた。8月10日、ベッド上仰臥位で会話中に、また突然めまいが出現し、構音障害も数分間出現したため、8月12日に再入院となった。

第3回入院([REDACTED]年8月)入院時より、嘔気、浮遊感が強く、眼底で乳頭浮腫がみられた。四肢運動機能は前回の退院の時点と比べて、大きな変わりはなかったが、座位の安定がやや不良であった。髄液検査では細胞数447/3(M:P; 447:0)、蛋白191mg/dlと再上昇がみられ、髄液中のVZV-IgG(EIA)も6.4まで再上昇していた。MRI T2強調画像(Fig.2)で小脳虫部の出血と周囲の著しい浮腫、そして左前頭頂葉白質にもT2高信号領域を認めた。造影T1強調画像でテント下を中心と小血管と考えられるの著しい線状の造影がみられた。まずPSLは使用せず、ACV1500mgのみ28日間使用したが、めまい、嘔吐は改善せず、髄液所見でも改善せず、むしろ脳圧亢進し、xanthochromyを呈した。入院後4週後

のMRI (Fig.3)では更に左小脳、右頭頂葉にも出血が新たに出現していた。血管撮影ではcapillary blush, early venous fillingと考えられる所見が左小脳にみられた。そこで、vidarabine (AraA) 900mg14日に変更し dexamethazone 12-16mg併用し、その後 PSL 内服にきりかえて使用したところ、髄液細胞数20/3、蛋白 121mg/dl、VZV-IgG 2 以下まで軽快し、嘔気、めまいも消失した。T1強調画像で造影効果も消失した。interferon- β (IFN- β) 600 万単位 24 日間併用し現在追跡している。IFN 使用後に NK 細胞活性が 7.2% から 23.9% に、B 細胞 κ / λ 比 0.66 から 1.52 にと、それぞれ治療前に低値であったものが上昇している。CD4/8 比はむしろ 1.95 から 1.00 に減少していた。抗ウイルス作用を示す 2-5-AS 活性は、56 pMOL/dl と治療前には低値であったものが、使用後に 300 pMOL/dl まで上昇している。臨床的にも、MRI 画像、髄液所見においても、その後、再燃を認めていない。

[考察]

本症例の特徴として①明らかな免疫学的異常がないにもかかわらず、再燃性の経過をとったこと、②最初の2回の入院ではACVに対する反応が良好であったが、3度目の入院では全く反応しなかったこと、③脳出血を併発し、脳炎、血管炎を示唆する特異的な画像所見を呈したことなどがあげられる。

本症例は、皮疹は経過を通じて出現しなかったが、髄液のVZV抗体およびVZV抗体価指数の有意な上昇が経過中みられ、また経過中に1度だけではあるがVZV-DNAのPCRは陽性となったことから、再燃性帯状疱疹脳脊髄炎と診断した。帯状疱疹において脊髄炎は稀な合併症であり、再燃性の経過をとった帯状疱疹脳脊髄炎の報告は更に稀である。我々と同様に再燃性の経過をとった帯状疱疹脳炎、脊髄炎症例を O'Donnell¹⁾、Gilden²⁾は報告している。O'Donnell の症例は、SLE を合併した再燃性脳炎で、ステロイドが有効であったと報告されている。Gilden は、ACV 治療にもかかわらず再燃性の経過をとった帯状疱疹脳脊髄炎 2 例を特異的な症例として報告している。そのうち 1 例は、やはり脳炎を示唆する大脳小脳に白質病巣が出現している。

帯状疱疹で再燃する場合には、①悪性リンパ腫など癌、AIDS、SLEなどの膠原病の合併、②ステロイド使用中で免疫抑制状態の症例、③抗ウイルス薬などの初期治療が十分でなかったための再燃、④抗ウイルス薬耐性株出現のための再燃があげられている。

我々の症例は膠原病を示唆する臨床症状も検査所見もなく、HIV陰性で、基礎疾患がなく、明らかな免疫学的異常もなかった。また、1回目の入院の治療終了時では、髄液所見はまだ正常化していなかったが、2回目の入院の治療終了時には、髄液の細胞数、VZV抗体値は陰性化するまで ACV を使用しており、抗ウイルス薬による初期治療が不十分であったため再燃したとは考えにくい。ウイルス脳炎へのステロイド使用に関して否定的な意見もあり、この症例でもステロイド使用が再燃の誘因の 1 つになった可能性は否定できない。マウス単純ヘルペス脳炎における実験では、ステロイド投与群は非投与群二比べ、効果に差がなく、ウイルス排泄をむしろ遅延させるとされている³⁾。しかし、我々の症例では ACV のみの治療では十分な治療効果が見られず、AraA に加え、ステロイド併用し臨床経過、回復がよい印象があった。この症例では血管撮影所見およびMRIにおける小血管の著しい造影所見より帯状疱疹血管炎の併発が示唆され、血管炎の治療の意味でも、むしろステロイド併用は有用であったものと思われた。

ACV はウイルスの thymidine kinase (TK) でリン酸化され DNA ポリメラーゼ阻害しウイルスの増殖を抑える抗ウイルス剤であり、帯状疱疹でも TK 欠損株などの ACV 耐性ウイルスが出現することが知られている⁴⁾。この症例では、最初の 2 回の入院では ACV に対する反応が良好であったが、3 回目の入院では全く反応せず、ACV 耐性株の出現が再燃の要因の 1 つであると考えられた。

この症例のもう一つの特徴は、血管撮影の capillary blush, early venous filling 所見、T1強調画像画像の著しい小血管の造影所見があり、帯状疱疹血管炎を示唆する所見に加え、脳出血を伴っていたことである。帯状疱疹では脳血管炎 (herpes zoster arteritis) を併発する症例⁵⁻⁷⁾が数多く報告されている。実際、脳血管撮影で segmental な狭窄や sausage 様の拡張などの血管壁の不整が認められている報告⁷⁻⁹⁾も認めている。その中にはクモ膜下出血^{8,10)}や脳内出血^{8,11)}、脳室内出血¹²⁾をきたした症例も認めら

れている。病理学的には血管周囲の細胞浸潤を伴う granulomatous angitis が主体で、病変部血管壁に viral particle が認められた報告^{5,13,14)}もある。帯状疱疹血管炎の多く報告は眼部帯状疱疹 (Herpes zoster ophthalmicus; HZO) に伴い、遅発性対側片麻痺などの神経症状が出現し、HZO と同側の脳血管炎とその灌流領域の虚血性脳血管障害が原因と考えられている。しかし、我々の症例の左前頭葉白質のT2高信号領域は、AraA、ステロイド治療によりすぐに、小血管の著しい T1 造影所見と併に消失していることより、虚血性変化というよりは、血管炎に伴う血管周囲の脳実質の炎症、脳炎の存在が示唆された。頸部の帯状疱疹に伴い脳血管障害をきたした症例はあるが、我々の症例のように、下部胸髄以下の帯状疱疹脊髄炎で、脳血管炎、脳炎を合併した報告はみあたらず、稀な症例と考えられた。経過中にみられた小脳および頭頂葉に出血は、著しい血管炎に伴い易出血性になった結果と考えられた。

単純ヘルペス脳炎、皮膚帯状疱疹に対する IFN の有効性に関する報告は散見されるが、帯状疱疹脳炎、脊髄炎に対する IFN の治療経験の報告は少なく、現在まで Wintergerst¹⁵⁾ と Nakano¹⁶⁾ の報告のみである。Wintergerst は帯状疱疹を含めた小児のウイルス性脳炎において IFN- β 25 MIU 5 日間 (Total: 125 MIU) の ACV + IFN- β 併用群が、ACV 単独群よりも治療成績が良いことを報告している。Nakano は、ACV 無効の帯状疱疹脊髄炎症例に IFN- α 3 MIU 8 週間 (Total 168 MIU) 使用し、感覚障害の改善したことを報告している。皮膚帯状疱疹を含めて帯状疱疹感染に対する IFN の使用の歴史はまだ浅く、IFN の総使用量でみても、15-183 MIU 程度でまちまちで、また、C 型肝炎治療に現在使用される 300-400 MIU という総使用量に比べれば少ない。また、C 型肝炎治療では、AST, ALT などの肝機能検査、HCV-PCR が治療の目安となり、使用量を調整できる。神経感染症では臨床所見、髄液所見、抗体価で調整していくしかなく、IFN 治療に関してはまだ難しい点がある。IFN の作用としては、helper T cell の機能が増強による OKT4/OKT8 比の上昇、NK 細胞活性上昇、ADCC 活性上昇などの免疫調節作用で、特に細胞免疫能に影響を与えることが考えられている。Nakano は IFN 投与前に低下していた NK 細胞活性、CD4/8 比、B 細胞 κ/λ 比が、それぞれ上昇してきたことを報告しており、IFN 使用のひとつの目安になるとを考えている。我々の症例でも IFN 使用後に NK 細胞活性が 7.2% から 23.9% に、B 細胞 κ/λ 比 0.66 から 1.52 にと、それぞれ治療前に低値であったものが上昇している。また、抗ウイルス作用を示す 2-5-AS 活性は、56 pMOL/dl と治療前には低値であったものが、使用後 300 pMOL/dl まで上昇している。これらの検査が IFN 使用のひとつの目安になる可能性が示唆された。現在のところ、IFN 併用で、再燃は押さえられており、我々の症例のような再燃性帯状疱疹感染症の治療および再燃予防には、今後 IFN も治療の選択のひとつにあげられると考えられた。

[文献]

- 1) O'Donnell PP, Pula TP, Sellman M, et al: Recurrent herpes zoster encephalitis. A complication of systemic lupus erythematosus. Arch Neurol 38: 49-51, 1981.
- 2) Gilden DH, Beinlich BR, Rubinstien EM, et al: Varicella-zoster virus myelitis: an expanding spectrum. Neurology 44: 1818-1823, 1994.
- 3) Baringer JR, Klassen T, Grumm F: Experimental herpes simplex virus encephalitis. Effect of corticosteroids and pyrimidine nucleoside. Arch Neurol 33: 442-446, 1976.
- 4) Jacobson MA, Berger TG, Fikrig S, et al: Acyclovir-resistant varicella zoster virus IFN- κ after chronic oral acyclovir therapy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Ann Int Med 112: 187-191, 1990.
- 5) Linnemann CC Jr, Alvira MM: Pathogenesis of varicella-zoster angiitis in the CNS. Arch Neurol 37: 239-240, 1980.
- 6) Pratesi R, Freemon FR, Lowry JL: Herpes zoster ophthalmicus with contralateral hemiplegia. Arch Neurol 34: 640-641, 1977.
- 7) Mackenzie RA, Ryan P, Karnes WE, et al: Herpes zoster arteritis: pathological findings. Clin Exp Neurol 23: 219-224, 1987.

- 8) Hilt DC, Buchholz D, Krumholz A, et al: Herpes zoster ophthalmicus and delayed contralateral hemiparesis caused by cerebral angiitis: diagnosis and management approaches. Ann Neurol 14: 543-553, 1983.
- 9) 豊見山直樹, 六川二郎, 山城勝美, 他: ophthalmicus 後の脳血管炎の 1 例 血管写像の変遷. 脳神経 46: 849-854, 1994.
- 10) O'Donohue JM, Enzmann DR: Mycotic aneurysm in angiitis associated with herpes zoster ophthalmicus. AJNR 8: 615-619, 1987.
- 11) Mossuto-Agatiello L, Iovine C, Kniahynicki C: Herpes zoster ophthalmicus and delayed ipsilateral intracerebral hemorrhage. Neurology 37: 1264-1265, 1987.
- 12) Inoue N, Shiraishi S, Tsuda T, et al: Herpes zoster ophthalmicus with contralateral hemiplegia and normal pressure hydrocephalus. J Neurol 231: 96-98, 1984.
- 13) Fukumoto S, Kinjo M, Hokamura K, et al: Subarachnoid hemorrhage and granulomatous angiitis of the basilar artery: demonstration of the varicella-zoster-virus in the basilar artery lesions. Stroke 17: 1024-1028, 1986.
- 14) Rosenblum WI, Hadfield MG, Young HF: Granulomatous angiitis with preceding varicella zoster. Ann Neurol 3: 374-375, 1978.
- 15) Wintergerst U, Belohradsky BH: Acyclovir monotherapy versus acyclovir plus beta-interferon IFNocal viral encephalitis in children. IFNecction 20: 207-212, 1992
- 16) Nakano T, Awaki E, Araga S, et al: Recurrent herpes zoster myelitis treated with human interferon alpha: a case report. Acta Neurol Scand 85: 372-375, 1992.

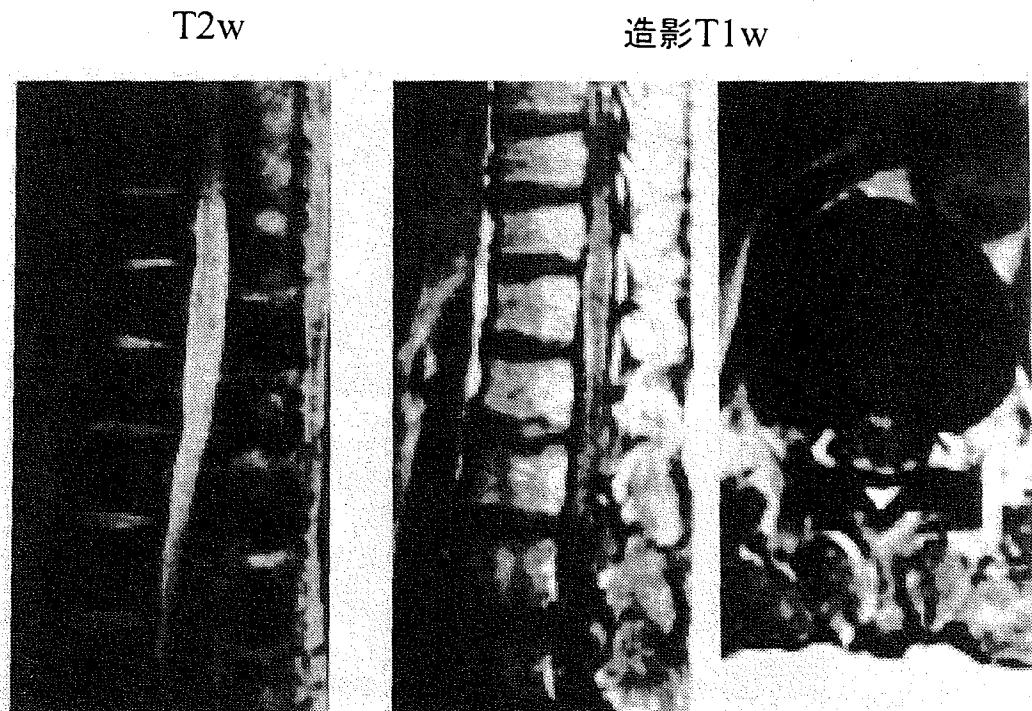


Fig. 1.

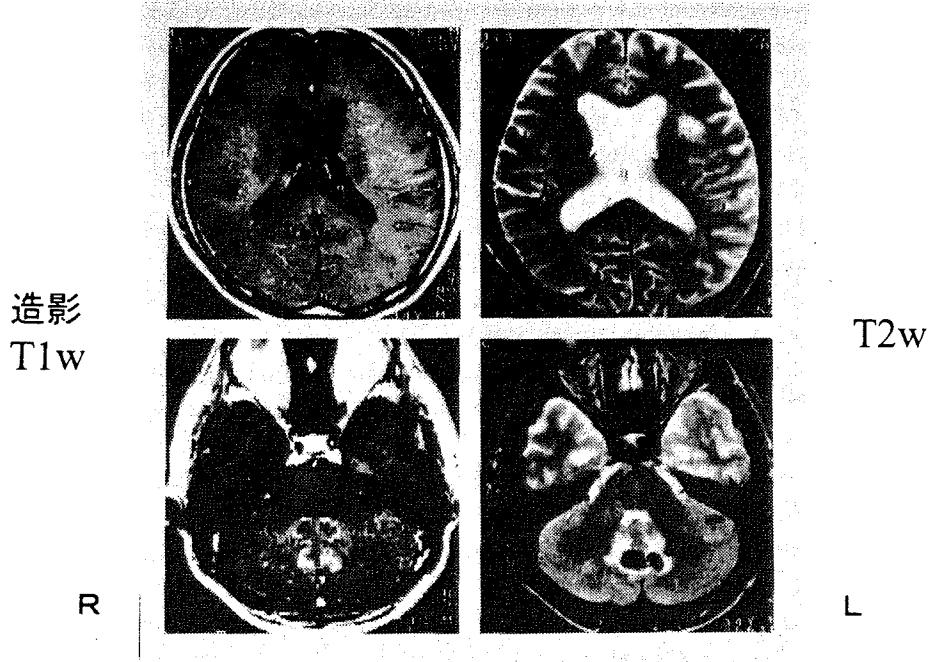


Fig. 2. 第3回入院時

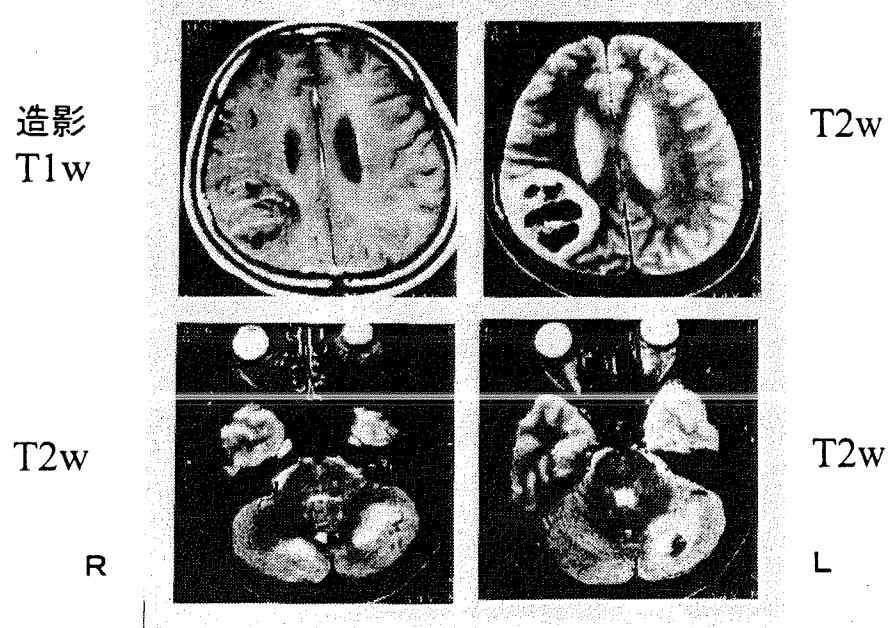


Fig. 3. ACV 使用中の再出血

Changes in CSF

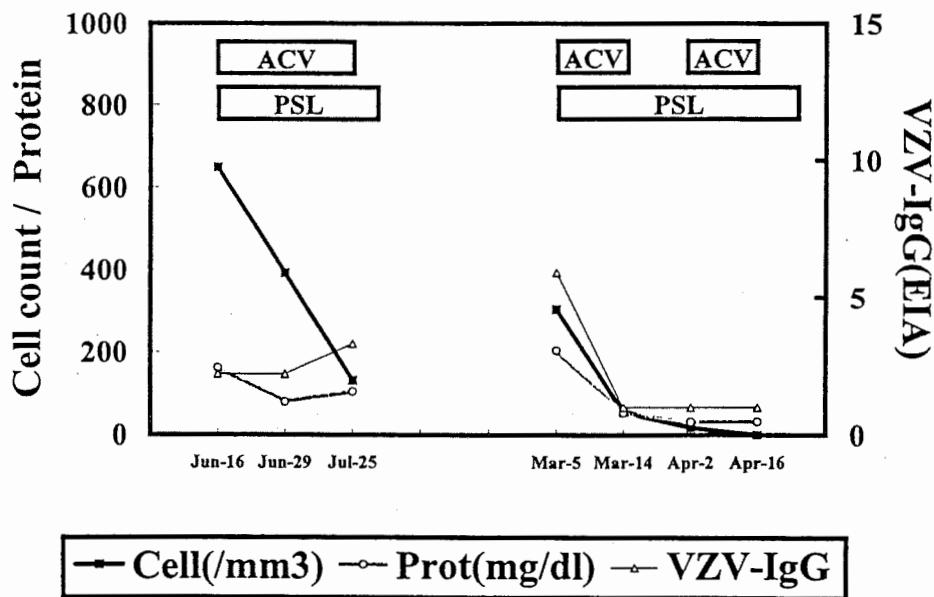


Fig. 4.

Changes in CSF

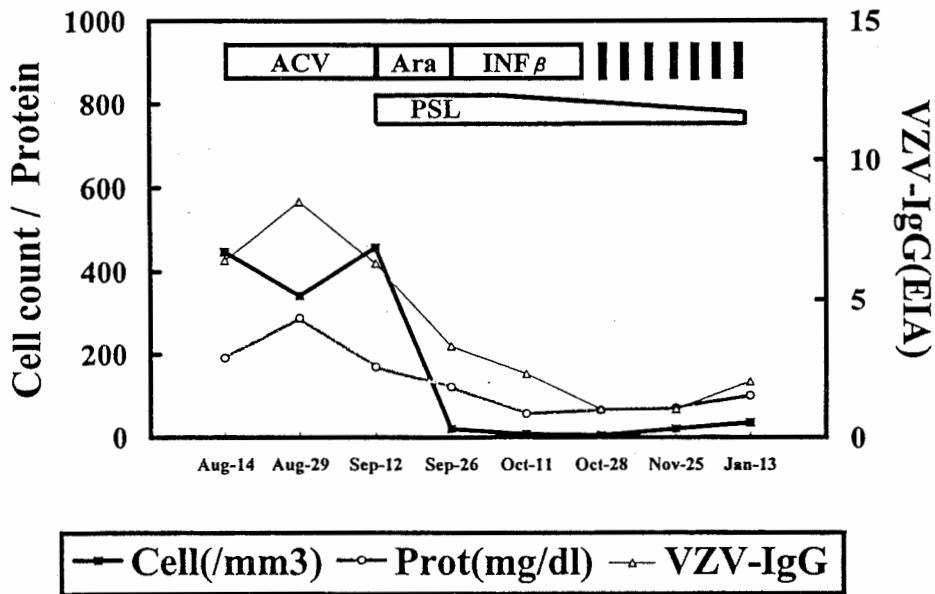


Fig. 5.

結核性髄膜炎の一例のMRI所見

山口大学 神経内科
加藤幹元、柿沼 進、池本 香、森松光紀

目的

結核性髄膜炎の特徴的なMRI所見を認めた1例を報告する。

症例

62歳、女性。主訴は頭痛、嘔吐、意識障害。現病歴は■■年5月初めより発熱、頭痛、嘔吐、全身倦怠感が出現。近医で抗生素などを点滴されたが、症状不変。5月20日に傾眠が出現。上記症状の増悪のため、6月8日山口大学神経内科入院。

既往歴は特になく、家族歴は母が肺結核。神経学的所見は意識傾眠傾向、項部硬直陽性、Kernig微候陽性。脳神経領域は瞳孔同大、対光反射正常。左側方視で複視出現。構語障害あり。運動系は腱反射両側亢進、jaw jerk亢進。snout reflex陽性。Babinski・Chaddock反射両側陽性。

検査所見はCRP 0.76, ESR 82mm/hrと亢進。髄液検査は蛋白3000, 糖65（血糖173）、クロール102、細胞数79。結核菌検査は喀痰・尿・便・胃液・髄液塗抹培養とも陰性。髄液結核菌PCR陽性。血清ADA 29.4、髄液ADA 43.5と高値。ツベルクリン反応陽性。右側頭葉前部の脳生検抗酸菌陽性。胸部X-p、胸部CTとも陳旧性結核を認めた。

結果

頭部MRIはT1で右側頭葉下角に低信号、T2で高信号、Gdで脳底槽、シルビウス裂の造影効果。左前頭葉底部にT1で中心部が低信号、周辺がリング状に等信号、T2は中心部が高信号で周辺がリング状に等信号、周辺が高信号。GdはT2でリング状に等信号を示した領域が造影された。造影CTは脳底槽、シルビウス裂の造影効果あり、大脑半球に結節状またはリング状に造影される病変を認めた。胸髄MRIはT1で脊髄表面が不規則、T2でTh3の部位に高信号を示し造影効果はなかった。Gdでも膜が線状に造影された。

考察

本症例は結核腫を伴った結核性髄膜炎と考えた。結核性髄膜炎は脳底槽、シルビウス裂の造影効果を示し、結核腫はT1は低信号から等信号、T2は低・等・高信号といろいろな信号強度を認め、Gdで均一またはリング状に造影されると報告されている。脊髄はT1で不規則な脊髄表面、脊髄腫大、くも膜の造影効果の報告がある。本症例も同様の信号強度を認めた。

結論

結核性髄膜炎の1例のMRI所見を報告した。Gdで脳底槽、シルビウス裂、脊髄くも膜が造影され、中心部がT1で低信号、T2で高信号、辺縁がT1、T2で等信号を示し、Gdでリング状に造影される結核腫を認めた。

遷延性の経過をとった結核性髄膜炎と考えられる1例

獨協医科大学 神経内科

穂積昭則, 山崎 薫, 小鷹昌明, 国分則人, 平田幸一

はじめに

中枢神経系の感染症に占める結核性髄膜炎の頻度は低いが、他の細菌性髄膜炎に比し、水頭症や脳梗塞などの重篤な合併症をきたすことも多く、予後も不良であることが多い。そのため早期診断・治療が望まれ、近年 polymerase chain reaction(PCR)法が普及してきたが、その陽性率は50~80%と必ずしも高くない。我々は髄膜炎以外の全身臓器に感染巣を認めず、繰り返し行ったPCR法その他の検索においても結核の確定診断が得られず、診断に苦慮し遷延性の経過をとった結核性髄膜炎と考えられる1例を報告する。

症 例

36歳女性(38-7025)。

主訴：発熱、頭痛、意識障害。

既往歴：18歳から慢性胃炎の診断で famotidine を内服していた。海外渡航ならびにペット飼育歴なし。BCGは接種済。

現病歴：■年2月10日頃から発熱、頭痛などの感冒様症状が出現した。近医にて内服加療を受けていたが改善せず、2月20日から意識障害(せん妄状態)が出現したため、2月23日当科を紹介受診、入院となった。

入院時現症

体温38.9°C、脈拍68/分・整、血圧122/74mmHg。一般内科学的に特記すべき所見はなかった。ツベルクリン反応は陽性。

神経学的には、意識はJCS I-1、せん妄状態で、項部硬直、Kernig・Brudzinski徵候が陽性であった。脳神経系ではうつ血乳頭以外に異常はなかった。

運動・感覚・小脳系はいずれも正常、筋伸張反射は両上下肢とも軽度低下し、左右差、病的反射は認められなかった。

入院時検査所見

尿潜血、尿蛋白以外に、血沈、末梢血、血液生化学、免疫学的検査に明らかな異常はみられなかった。髄液検査では外観はキサントクロミーを呈し、初圧450mmH₂O、終圧200mmH₂Oと上昇し、細胞数437/mm³(多核球17、単核球420)、蛋白288mg/dl、糖26mg/dl(同時血糖114mg/dl)、Cl 118mEq/l、Pandy・Nonne-Apert・Tryptophanの各反応は全て陽性、Queckenstedt testは陰性であった。ADAは33.1。髄液の細菌、結核菌、真菌の培養は全て陰性、結核菌PCR法も陰性であった。その他クリプトコッカス、マイコプラズマ、クラミジア等の検索も陰性であった。また、喀痰、胃液、血液の結核菌培養も全て陰性であった。

頭部単純・造影CTならびにMRIでは、軽度の脳浮腫を認めた以外に明らかな異常はなかった。

入院後経過

図1に臨床経過を示す。髄膜炎の診断で抗生素(ABPC,CTX)およびaciclovirの投与を開始したが、臨床症状の改善は得られず、結核性あるいは真菌性髄膜炎を疑い、抗結核剤ならびに抗真菌剤の投与

開始するとともに、ステロイドバルス療法を行った。また、その後水頭症の合併をきたし脳室ドレナージを施行した。その後徐々に意識状態ならびに髄液所見の改善がみられたが、MRIにて右尾状核から視床、中脳、橋にかけて多発する梗塞巣を認めた。脳血管撮影では、脳底部を中心とした血管壁の不整、狭小化がみられ、血管炎による脳梗塞と考えられた。この頃より高度の薬剤性肝機能障害が出現し、全身状態の悪化をきたしたため、抗生素とともに抗結核剤、抗真菌剤の投与を一時中止した。この間、結核菌PCR法をはじめとして繰り返し行った各種検索にもかかわらず、結核菌の証明はなし得なかった。入院第70日目頃より、髄液検査にて再びリンパ球優位の細胞增多がみられ、MRIで脳底部および脳実質内にガドリニウムで増強される多発性の病変が出現したため、再度INH、SMの投与を開始した(図2)。約30日間の投与にもかかわらず、臨床症状ならびに髄液所見の改善が得られなかつたため、真菌性髄膜炎の可能性を考え、抗結核剤を中止し抗真菌剤の投与を開始した。しかしながら、発熱、神経所見等の改善は得られず、MRIにおいてガドリニウムで増強される脳底部髄膜の不規則な肥厚性病変の拡大を認めた(図3)。このため、再度INH、RFP、EBの投与を開始し、その後徐々に臨床症状ならびに髄液所見の改善がみられた。

考 察

結核性髄膜炎は中枢神経系の感染症のなかでは比較的稀ではあるが、重篤な合併症・後遺症を残すことや、他の髄膜炎に比し死亡率も高いことから、早期から適切な治療が必要とされる。結核性髄膜炎はその多くが粟粒結核などの感染巣からの血行性転移とされるが、約1/4の症例において髄膜炎以外の感染巣が見い出せないことがあるとされ、注意が必要である¹⁾。

髄液からの結核菌の陽性率は高くなく、本邦では18%とされている²⁾。本例においても頻回の髄液、胃液、喀痰、血液の培養検査を行ったがいずれも陰性であった。近年、結核の早期・迅速診断法としてpolymerase chain reaction(PCR)法が開発され、その有用性が指摘されている。しかしながら、その陽性率は2~90%と報告により大きな違いが見られる³⁾。本例においても、PCR法さらにはnested PCR法による腰椎穿刺あるいは脳室ドレナージの際に得られた髄液を頻回に検索したが、一度も結核菌の証明はなされなかつた。PCR法は、その感度や髄液中の菌体量により陽性率が異なり、また、検体の蛋白濃度が高い場合、フィブリンなどのcoating作用によりDNAの析出が困難になることが指摘されている⁴⁾。自験例において、繰り返し行ったPCR法が全て陰性であったのも、同様の機序が考えられた。

野崎ら⁵⁾は、結核性髄膜炎の臨床症状ならびに髄液所見は非定型のことが多く、診断の遅れ、すなわちdoctor's delayをきたしやすいと指摘している。また、成人の結核性髄膜炎の場合、他臓器に活動性結核病変がないことも多い。本例の場合、抗結核剤の開始の遅れに加え、前述したように基礎疾患ならびに肺その他の全身臓器に結核巣を認めなかつたこと、その後投与を開始した抗結核剤に対する十分な効果が得られなかつたこと、PCR法を初めとする各種検索にもかかわらず、一度も結核菌の証明をなし得なかつたことや、さらには薬剤性肝機能障害も加わり、経過中二度にわたって抗結核剤の投与を中止を余儀なくされたことが、本症例の経過を遷延させた主因と考えられた。

結核菌の同定がなされない場合であっても、少しでも結核性髄膜炎が疑われる際には早期から抗結核剤の投与を開始することが必要であり、また、生検等の侵襲的診断法も考慮する必要があると考えられた。

文 献

- 1) 黒岩義之、長友秀樹：重要な神経系の感染症：結核性・真菌性髄膜炎。日内会誌 85:705-710, 1996
- 2) 森 亨：細菌感染症—結核性髄膜炎—。臨床微生物 16:639-642, 1989
- 3) Noordhoek GT, van Embden JDR, et al. : Questionable reliability of the polymerase chain reaction in the detection of Mycobacterium Tuberculosis. N Engl J Med, 329:2036, 1993
- 4) 山本真理子、山本 徹ら：通常のpolymerase chain reaction法で髄液結核菌検出が困難であった結

核性髄膜炎の剖検例、済生会中津年報 4:57-61, 1993

- 5) 野崎博之、厚東篤生ら：結核性髄膜炎 10 例の臨床的検討—Patient's Delay と Doctor's delay を中心に—、結核 71:239-244, 1996

経過図

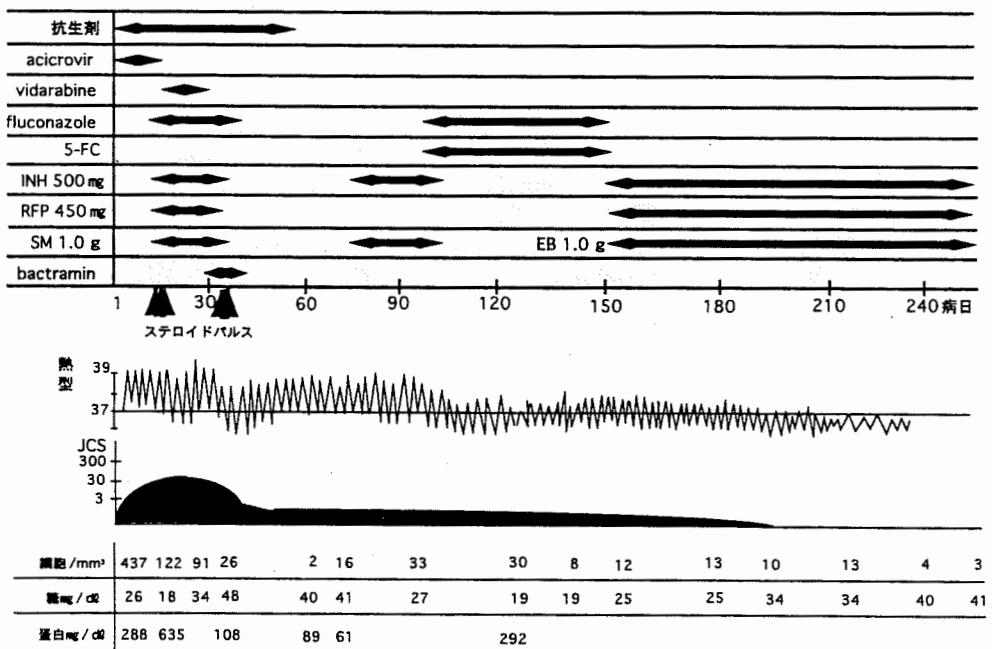


図 1

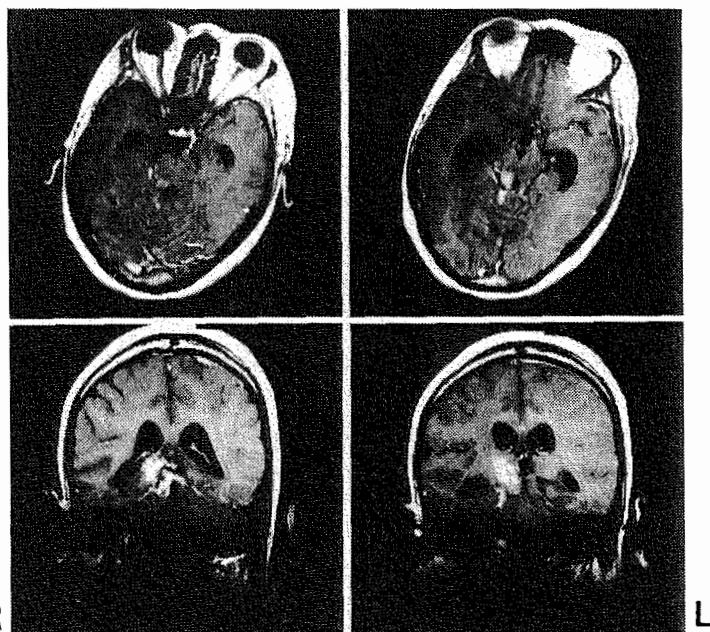


図 2

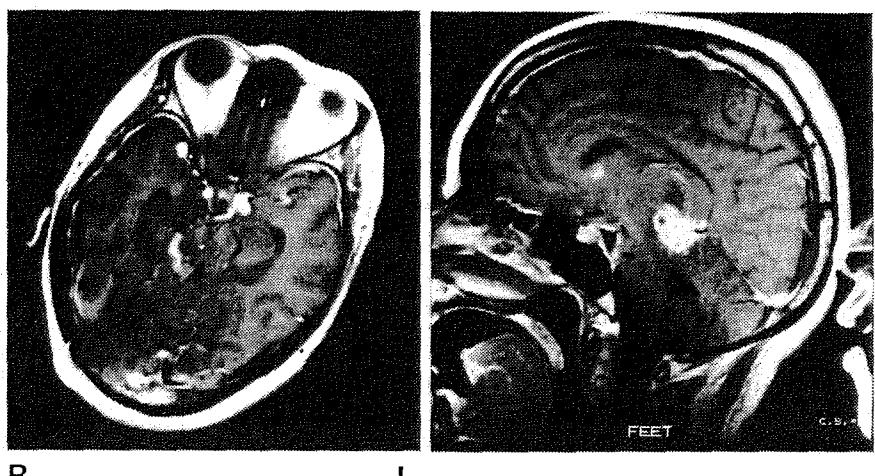


図 3

腎移植後に発症した多発性脳内結核腫の一例

東北大学医学部 神経内科

佐久間 良、神 一敬、永井真貴子、金原禎子、志賀裕正、糸山泰人

はじめに

近年、免疫抑制剤投与や AIDS など compromised host の増加を背景に、感染症の脅威が再認識されている。結核菌感染症もその一つで、肺症状のない中枢神経単独感染例の報告も多い。今回我々は、髄液検査では結核菌の感染が証明出来ず、開頭脳生検で多発性脳内結核腫の確定診断が得られた腎移植患者の症例を経験したので報告する。

症例

症例は46歳の男性で、主訴は頭痛。26歳からIDDMを指摘され、糖尿病性腎症のため36歳から人工透析を施行。37歳時に母親から生体腎移植を受けて以来、azathioprine 50mg, cyclosporin 150～300mg, prednisolone 5～10mg を服用していた。■年9月より頭痛が徐々に増悪、発熱も出現し近医に入院したが原因は不明とされた。一時、rifampicin 150～300mg を30日程投与されたが、白血球減少症のため中止されている。

■年1月中旬より歩行時のふらつきが出現。MRIで多発性脳内病変を指摘され、前医でCTガイド下に左側頭葉病変の生検を受けたが診断はつかず、精査目的で2月15日に当科に入院した。

入院時の体温は36.9度。軽度の頭痛を訴えるが、意識清明で高次機能も正常。項部硬直はない。糖尿病性網膜症に伴う左眼優位の視力低下と視野狭窄があり、左右瞳孔は不整形で対光反射は不明瞭。下肢に軽度の筋力低下と腱反射の低下を、左上下肢と体幹には軽度の小脳性失調を認めた。下肢に靴下型の感覺障害を認めたが、膀胱直腸障害はなかった。

入院時検査所見ではWBC 2400/ μ lと軽度の白血球減少を、Hb 6.2g/dlと著明な貧血を認めた。HBs AbとHCV Abが陽性で、GOT 35IU/L, GPT 34IU/L, LDH 337IU/L, γ -GTP 123IU/L, ZTT 15.8Kunkel, TTT 6.1Kunkel, ChE 165IU/Lと著明な肝機能障害を認めた。IDDMに対してはCSIIを必要とし、BUN 37mg/dl, Cr 2.3mg/dlであり、CCr 16ml/minと移植腎の機能は著明に低下していた。CRPは0.8mg/dlと正常で、IgG 1519mg/dl及びIgM 233mg/dlも正常範囲内だが、IgAは57mg/dlと軽度低下していた。CD4/CD8比は2.4、anti-HIV Abは陰性であった。髄液検査は蛋白が61mg/dlと軽度増加していたのみで、細胞数は7/3、糖は67mg/dl(血糖107mg/dl)、Cl 126mEq/dl、ADA 0.1IU/L(正常4以下)と全て正常範囲内であった。一般細菌培養、結核菌DNA-PCR及び結核菌培養も陰性で、髄液のtoxoplasma抗体が8倍(正常2未満)と軽度高値の他は、各種真菌培養や抗原検索は異常なく、髄液細胞診も陰性であった。ツ反も陰性で、胸・腹部の単純写、CTでも結核感染を疑わせる所見はなく、その後も髄液検査や喀痰、胃液培養を繰り返したが、結核菌の存在は確認出来なかった。

入院時の頭部MRIでは、T1強調像で中心部が等～低信号でその外側がやや高信号、更に外側が低信号の層構造を示し、Gdでリング状にenhanceされる多発性の病変を認めた。T2強調像では等～やや低信号で、周囲に著明な浮腫を伴った。脳底部を含め、髄膜の増強効果は明らかでなかった。(図-1)

画像所見から脳内結核腫を疑い、2月29日からisoniazid 400mg, ethambutol 750mg, pyrazinamide 1.5gの投与を開始、症状やMRI所見は一時小康状態となった。しかし、4月下旬より頭痛と体幹失調が増悪、MRIで第四脳室病変の増大に伴う脳室拡大を認めたため、VP shuntを施行。確定診断をつける最後の機会と考え、同時に左側頭葉病変の開頭脳生検を行った。病理学的には、好中球主体の著明な細胞浸潤を伴う肉芽組織が認められ、乾酪壊死と多核巨細胞も散見された。抗酸菌染色と結核菌DNA-PCRが陽性で、結核腫と確定診断された。(図-2)

移植腎の機能低下のため薬剤の副作用が出易く、抗結核剤の投与量決定は非常に困難であった。

その後, isoniazid 600mg, ethambutol 500mg, pyrazinamide 2.0g の内服の他, SM 0.3g を週二回筋注し, 病巣は徐々に縮小しているが, EB や糖尿病性網膜症による視力低下が進行している。(図-3)

考察

免疫抑制剤長期服用患者の多発性脳内病変としては、結核腫の他に, toxoplasmosis や悪性リンパ腫が鑑別に挙がるが、文献上、脳内結核腫は特徴的な MRI 所見を呈するといわれる。T1 強調像では中心部は等～高信号で、これらは乾酪壊死や浸潤細胞に相当し、その外側には collagen fiber が主体のやや高信号の rim が、更にその外側に炎症性細胞浸潤からなる僅かに低信号の rim があり、これらがリング状に enhance される。T2 強調像では中心部は等～低信号で、その中に強い低信号を有する事がある。乾酪壊死の液状成分が膿瘍を形成すると中心は高信号を呈する。結核腫の周囲には浮腫による著明な高信号域が広範に認められるという。(図-4)

本症例も T1 強調像で層構造を示し、リング状に enhance され、T2 強調像で等～低信号を示し、周囲に広範な高信号域を伴う特徴的な MRI 所見を呈している。しかし、悪性リンパ腫も ring 状に enhance される事があり、特に髄液所見に乏しい場合、生検なしには鑑別は困難である。本症例は前医での CT ガイド下の針生検で診断がつかず、最終的に開頭脳生検を必要としたが、針生検では堅い capsule を持つ結核腫が弾かれてしまい、適切な検体が採取出来ない可能性も考えられた。

結語

以上、髄液検査では診断がつかず、開頭脳生検で確定診断出来た多発性脳内結核腫の一例を報告した。脳内結核腫の場合、髄液所見に乏しい事も多く、他の臓器に結核感染が証明されない場合、MRI 所見だけでは診断は容易でない。通常、脳内結核腫は予後良好とされるが、本症例の様に基礎疾患がある場合、治療に難渋する事があり、針生検だけでなく時期を逸さずに開頭脳生検も考慮し、早期診断に努める事が重要と考えられた。

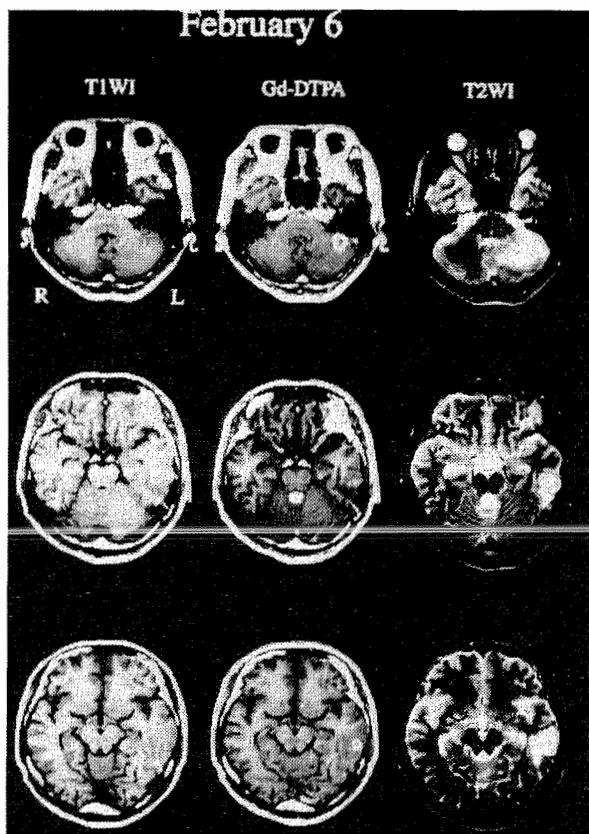


図 1

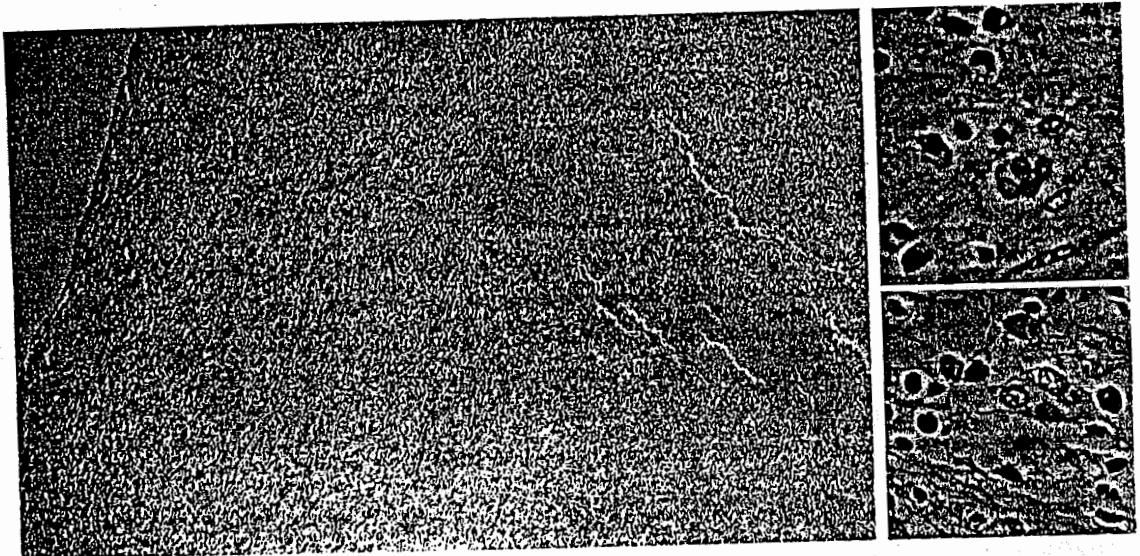


図2 Pathology of open-biopsied specimen (Hematoxylin and Eosin Stain)

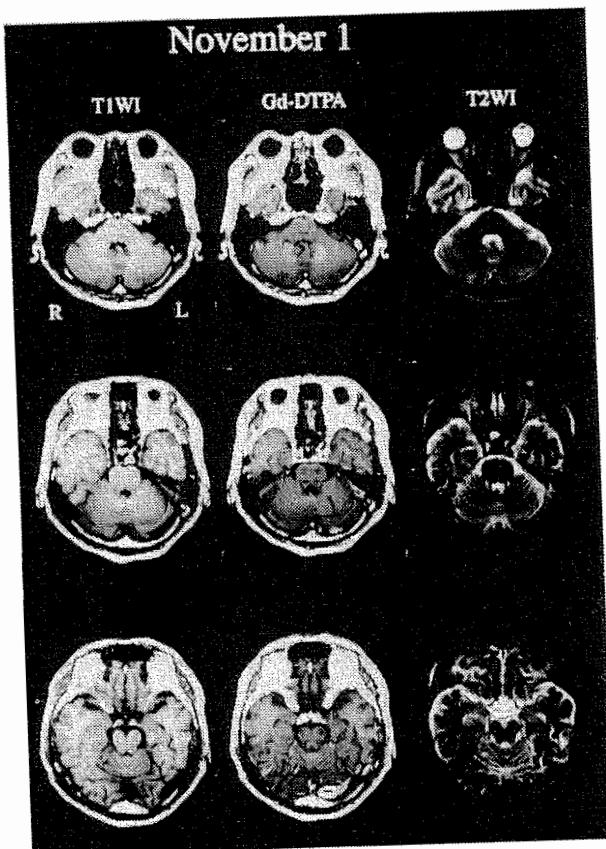


図3

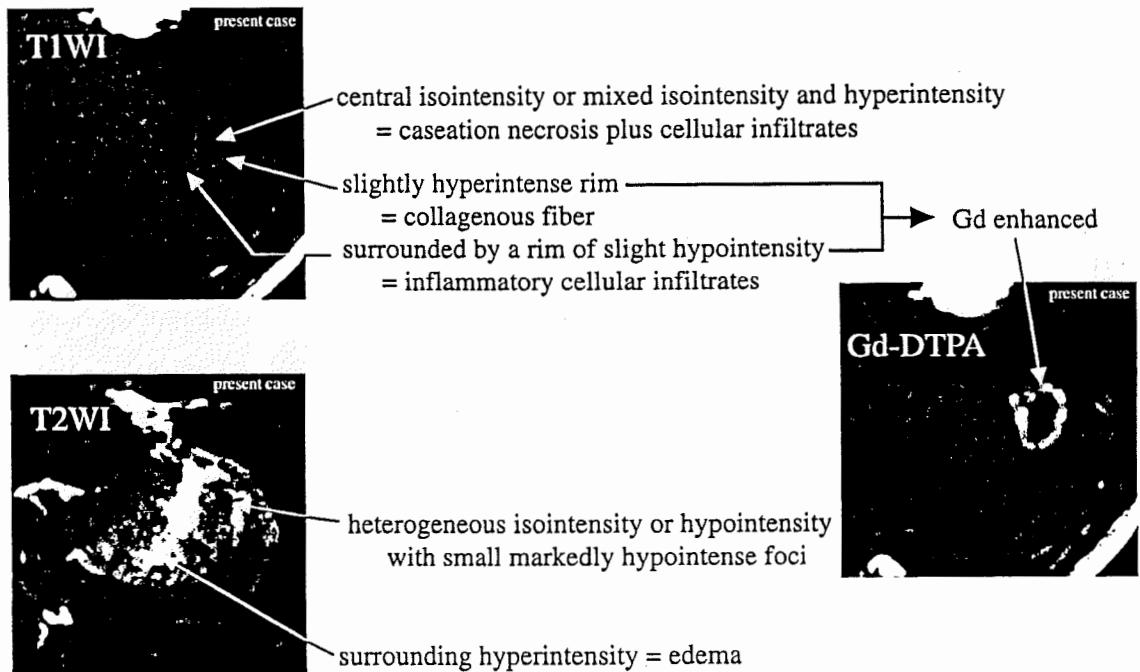


図4 Tuberculoma on MRI

AIDSに合併した進行性多巣性白質脳症

松戸市立病院神経内科 久留米大学ウイルス学*
中山 泉 大隅悦子 根本有子 坪井義夫* 小島重幸

はじめに

進行性多巣性白質脳症（以下PMLと略す）は、従来血液疾患や免疫抑制療法などに伴って見られる日和見感染症であり、予後不良で比較的希な疾患とされている¹⁾。最近は後天性免疫不全症候群（以下AIDSと略す）の合併症として注目されている²⁾。今回我々はAIDSに合併したPMLに対して、AIDS治療薬のジドブシン（以下AZTと略す）とジダノシン（以下ddIと略す）を用いて神経症状の改善を見たので報告する。

症 例

患 者：43歳 男性

主 訴：右手が不自由 呂律が廻らない

現 病 歴：■年1月25日、引っ越しをした夜に右手のかゆみを自覚した。明らかな皮疹などではなくかゆみ止めを局所に塗布した。翌26日朝、右手になんとなく脱力感が出現した。箸の使用や更衣動作に不自由なかった。29日、会社で仕事中うまく字を書けなくなった。2月1日近医を受診し、右上肢の単麻痺が認められた。2月6日、頭部MRIで左放線冠に異常信号域が認められた。8日頃から歩行時に右下肢をひきづる様になった。呂律が廻らなくなった。紹介され同月14日当科に入院した。

海外渡航歴・既往歴：

年 8月～■年 5月	在タンザニア中 マラリアに罹患
年 7月～■年 8月	在フィリピン中 発熱と下痢
年	帯状疱疹
年 3月～■年 5月	ケニア
年 7月～■年 10月	ケニア 帰国後に発熱と下痢
年 11月～■年 12月	インドネシア
年 3月～■年 5月	ケニア
年 6月	風疹
年 7月～■年 1月 24日	ケニア

現 症：一般身体所見に特記すべき異常はない。意識は清明である。高次脳機能では言語理解は良く物品の呼称や復唱も保たれているが、自発語が乏しく訥々としゃべり、書字も障害され、軽度の非流暢性の失語を認める。その他、失行・失認などは認められない。右上下肢に軽度の痙攣性麻痺を認める。腱反射は右上下肢で亢進している。Babinski徵候は右側で陽性である。明らかな知覚の異常を認めない。膀胱・直腸障害はない。

検査所見：一般検査所見は白血球が $3500/\text{mm}^3$ （好中球 58.6% 好酸球 2.3% 好塩基球 0.6% 单球 10.7% リンパ球 27.8%）とやや低下しているほかに異常は認めない。脳脊髄液中の細胞数は $5/\text{mm}^3$ 、蛋白は 53mg/dl と軽度に上昇している。脳脊髄液中に oligoclonal IgG band は検出されない（図1）。

画像所見：頭部MRIで左大脳半球傍側脳室の白質にT2強調画像で高信号域を、FLAIR (FLuid Attenuated Inversion Recovery) 法でより明瞭な高信号域として認められる異常領域が散在する。異常領域の周囲には圧排所見や増強効果を認めない。脳血管撮影は異常所見を認めない。（図2）

経 過：亜急性に進行増悪する失語症と右片麻痺を主徴とし、画像検査で大脳半球の深部白質の異常領域を呈する事から脱髓疾患を疑い2月22日からステロイド・パルス療法を2クール施行し、以後経口でステロイド薬を継続したが、失語症と右上下肢の運動麻痺などの症状は改善傾向を示さず進行

増悪した。3月6日のMRIでは左大脳半球の白質病変はその面積が拡大し、また範囲も一部左中脳、右側脳室外側に拡大していた。原因について感染症・自己免疫疾患・悪性疾患など広く検索を進めた。3月21日にスクリーニング検査で、3月29日ウエスタン・ブロット法でHIV陽性が確認された。AIDS脳症、PML、サイトメガロウイルス脳炎、悪性リンパ腫などが鑑別すべき疾患として挙げられた。ステロイドに対する反応の悪さと脳脊髄液中のサイトメガロウイルス抗体価の高値からサイトメガロウイルス脳炎を疑い4月1日からガンシクロビルの投与を行ったが右片麻痺と失語症はさらに進行増悪し、MRI上の異常信号域は徐々にその範囲を拡大し左半球のほぼ全域を占めるまでになった。痴呆と異なり大脳巣症状である失語症と右片麻痺が徐々に進行し、MRI上増強効果を認めず、圧迫所見もないという特異的な画像所見からAIDSに伴うPMLと診断した。5月2日からAZTを1日に1200mgとddlを一日に334mgの投与を開始した。約1ヶ月後から失語が改善し、末梢血中のCD4陽性リンパ球が増加してきた。画像上の改善は2ヶ月後から認められた。7月2日からAZTを1日に400mgに減量した。■年9月28日退院し以後外来で加療中である。■年2月現在中等度の運動失語と右上肢の重度な運動麻痺が残存しているが、歩行は自立し日常生活活動は自立している。なお脳脊髄液中のJCウイルスはPCR法で検出されなかった。承諾が得られず脳生検は施行していない。(図3)MRIの経過：MRI T2強調画像の経過を示す。入院後左半球白質の高信号域は互いに癒合しあい徐々にその範囲を広げて行き、5月上旬には左半球の白質のほぼ全体を占めるまでになった。AZTとddlによる治療を開始した2ヵ月後の7月頃からその範囲がやや縮小してきた。■年1月には高信号の領域がさらに縮小している。(図4)

考 察

PMLは、中枢神経系の脱髓性の疾患であり、免疫抑制下にJCウイルスの感染によって生じる³⁾。当初の報告例では骨髓増殖性疾患や悪性リンパ腫などの血液疾患がその基礎疾患であったが、最近20年の疾病構造の変化に伴いHIV感染によるAIDSや膠原病・臓器移植に伴う医原性の免疫抑制状態が重要視されるようになった。なかでもAIDSはその4%にPMLを合併することが知られている⁴⁾。臨床的には、片側の運動麻痺や失語症、皮質盲、四肢の運動失調、意識の変容などの中枢神経系の局所的な脱落症状が進行性に出現することを特徴とする⁵⁾。CTやMRIなどの画像検査では前頭葉または頭頂・後頭葉の主として白質に単発または互いに癒合しあう多発病巣を呈する⁶⁾。トキソプラズマ症は急性の経過を示し、悪性リンパ腫は慢性に経過しどちらも画像検査で増強効果や圧迫所見を伴うことから、またHIV脳症は慢性に進行する痴呆がその症状の主体をなし、画像検査でびまん性の病巣を呈することからそれぞれPMLと鑑別され得る⁶⁾。

AIDSに伴うPMLは、発症からの平均的な生存期間が2~4ヶ月間であり予後不良な疾患であり、治療としていくつかの薬物が試みられてきた(図5)。Bergerらは当初脳炎が疑われ、アシクロビルが投与された後にPMLと診断され、その後にAZTで加療され30ヶ月以上の生存期間が見られた症例を報告した⁷⁾。その後PortegiesらがAZTに抗ウイルス薬のシタラビンを加えた症例を報告して以来同様の報告が散見されるが、結局は自然経過以上の成績は出せていないようである¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾。これに対してAIDSの治療薬であるAZT単剤の投与例で、AZTにシタラビンを加えた治療群と同様またはそれ以上の成績が得られているこれらの理由としては、AZTの投与によりAIDSが改善し、免疫能の回復に伴いJCウイルスの増殖が抑制され、PMLが改善したものと考えられている¹³⁾¹⁴⁾。本症例はAIDS治療薬の組み合わせ、すなわちAZTに加えddlを用いることによりAZT単独投与群と同等あるいはそれ以上の免疫能の回復が得られ症状の改善が得られたものと思われた。

結 語

AIDSに合併したPMLの43歳男性例に対して、AIDS治療薬のAZTとddlを用い神経症状の改善を見た。AIDSに合併したPMLはAZT、ddlなどの積極的なAIDS治療が効を奏することがあると思われた。

参考文献

- 1) Astrom K E et al : Progressive multifocal leukoencephalopathy : a hitherto unrecognized complication of chronic lymphocytic leukemia and Hodgkin's disease. Brain 1958 ; 81 : 93-111.
- 2) Miller J R et al : Progressive multifocal leukoencephalopathy in a male homosexual with T-cell immune deficiency. NEJM 1982 ; 307 : 1436-1438.
- 3) Padgett B L et al : Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. Lancet 1971 ; 1 : 1257-1260.
- 4) Berger J R et al : Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. a review of the literature with a patient of sixteen cases. Ann Intern Med 1987 ; 107 : 78-87.
- 5) Weiner L P : Virus diseases in immunocompromised hosts. Handbook of Clinical Neurology Vol.12(56) 1989 ; 467-487.
- 6) Simpson D M et al : Neurologic manifestation of HIV infection. Ann Intern Med 1994 ; 129 : 769-785.
- 7) Mark A S et al : Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS : appearance on MR images. Radiology 1989 ; 173 : 517-520.
- 8) von Einsiedel R W et al : Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS : a clinicopathological study and review of the literature. J Neurol 1993 ; 240 : 391-406.
- 9) Berger J R et al : Prolonged survival and partial recovery in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurology 1988 ; 38 : 1060-1065.
- 10) Portegies P et al : Response to cytarabine in progressive leukoencephalopathy in AIDS. Lancet 1991 ; 337 : 680-681.
- 11) Nicoli F et al : Efficacy of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. Lancet 1992; 339 : 306.
- 12) de Truchis P et al : Inefficacy of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. Lancet 1993 ; 342 : 622-623.
- 13) Singer E J et al : AIDS presenting as progressive multifocal leukoencephalopathy with clinical response to zidovudine. Acta Neurol Scand 1994 ; 90 : 443-447.
- 14) Lortholary O et al : Prolonged survival of a patient with AIDS and progressive multifocal leukoencephalopathy. Clin Infect Dis 1994 ; 18 : 826-827.

図1 入院時検査所見

血算 WBC 3500 RBC 507 万 Hb 16.2 Ht 46.7 Plt 10.8 万 ESR 16mm/Hr

血清 TPHA (-) STS (-) HBs Ag (-) HCV (-) CRP 0.30>

生化 TP 9.4 Alb 5.0 T-Chol 183 TG 307 FBS 103 GOT 34 GPT 49 ALP 152 LDH 337 γ-GTP 140 BUN 16.7 Cre 0.93 Na 142 K 5.2 Cl 100

尿検 SG 1.020 pH 5.5 糖 (-) 蛋白 (-) ket (-) 潜血 (-)

心電図 HR 84/min sinus regular rhythm

胸部単純写 特記すべき異常所見を認めない

HIV-1(WB) 陽性 HIV-2(WB) 陰性

オリゴクローナルバンド 陰性

ミエリン塩基性蛋白 2.9 (4>)

JC virus DNA (PCR) 陰性

	ウイルス等抗体価	麻疹	風疹	HSV	VZV	CMV(IgG)	CMV(IgM)	トキソプラズマ
血中	<4	32	<4	<4	330.0	<0.80	<128	
脳髄液中	<1	<1	<1	11.0	<0.80			

末梢血中 CD4 の経過

	2/14	3/13	3/27	4/15	5/2	6/12	7/10	7/31	9/4
WBC	3500	4700	4400	3200	1900	2500	3000	2000	1900
lymph				528	608	665	1025	1170	740
CD4				10		35	93	130	73

脳脊髄液の経過

日付	2/15	3/13	3/15	6/12	7/10
初圧	85	105		120	70
細胞数	15	2	3	6	9
(M:P)	(15:0)	(2:0)	(3:0)	(6:0)	(9:0)
蛋白	53	54	61	65	77
糖	54	55	50	52	50
(BS × %)	52		56	58	56
IgG 産生率	4.9				

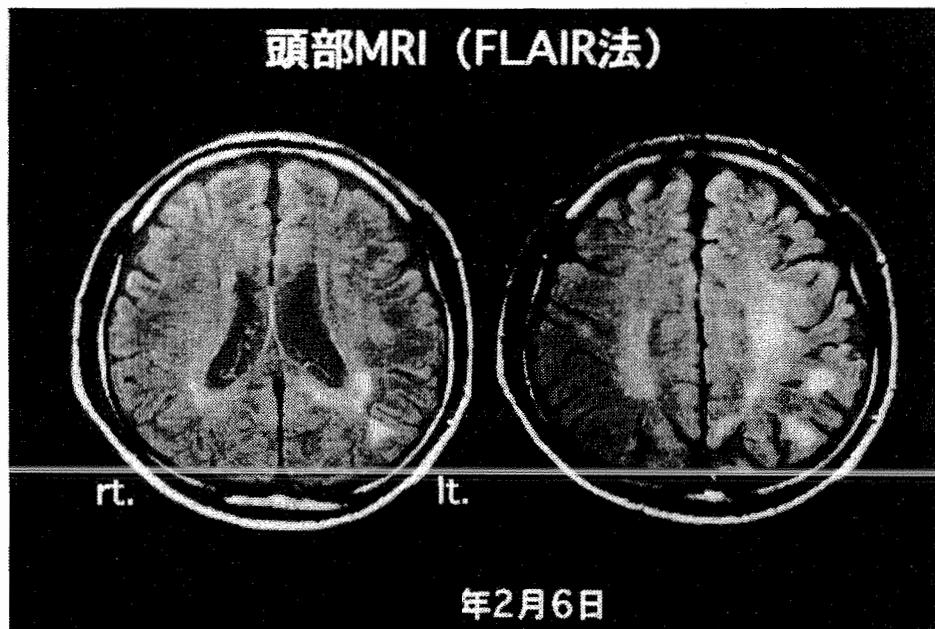


図2 頭部MRI FLAIR法(Fluid Attenuated IR法)
左大脳半球傍側脳室の白質に高信号を呈する異常領域が散在する。

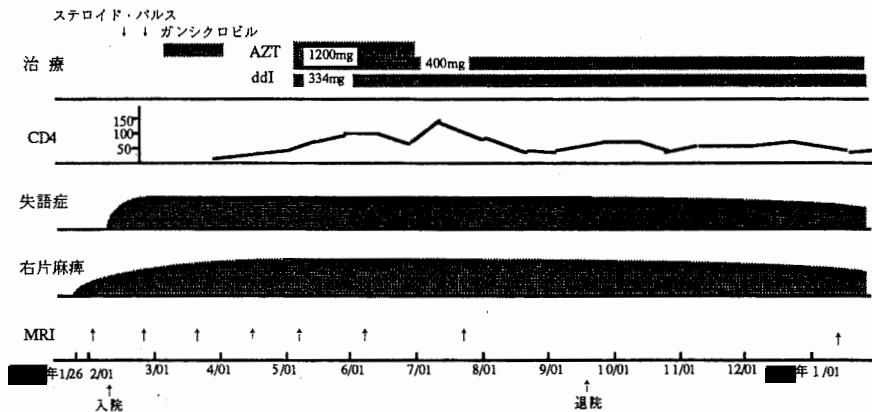


図3 臨床経過

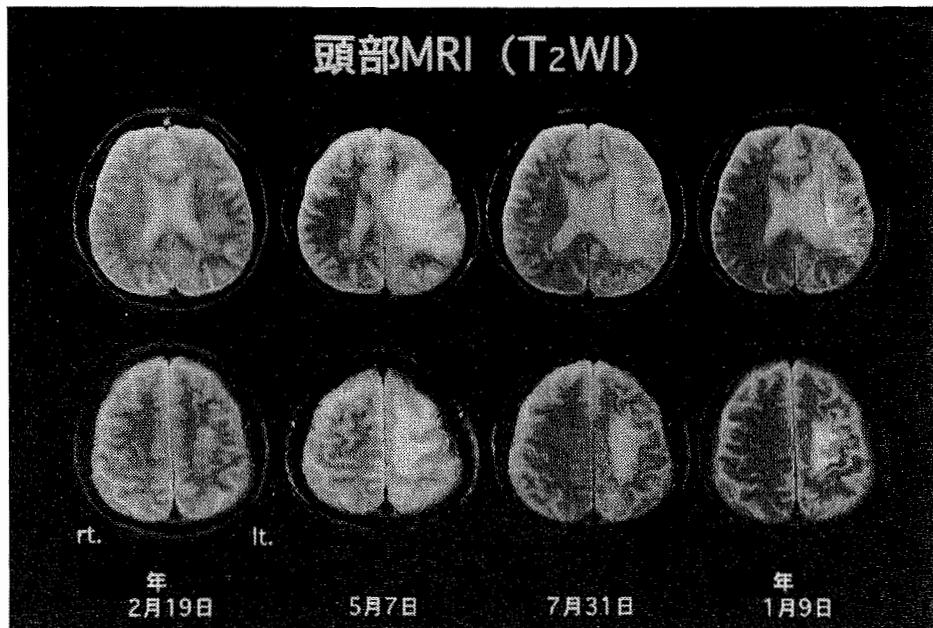


図4 頭部MRI T2強調画像の経過

■年2月19日に散在していた高信号域は、同年5月7日には互いに癒合しあい左大脳半球の白質のほぼ全体にわたって拡大している。同年7月31日には高信号域はややその範囲を縮小し、■年1月9日にはさらに縮小傾向を示している。

	報告者	治療薬	予後 (ヶ月)
A	Portegies (1991)	Cytarabine + Zidobudine	6
	Nicoli (1992)	Cytarabine + Zidobudine	10
	de Truchis (1993)	Cytarabine + Zidobudine	7
		Cytarabine + Zidobudine	9
B	Berger (1988)	Zidobudine + Acyclovir	>30
	Fiala (1988)	Zidobudine	1
	Conway (1990)	Zidobudine	10
	Singer (1994)	Zidobudine	>12
C	Lortholary (1994)	Zidobudine	>60
	本症例 (■)	Zidobudine + didanosine	>12

図5 AIDSに合併するPMLの薬物治療

AIDS患者に合併した頭蓋内悪性リンパ腫とトキソプラスマ脳症の鑑別診断における Thallium-201 SPECT の有用性

都立駒込病院神経内科¹⁾、同感染症科²⁾、同放射線科³⁾
岩田信恵¹⁾、岸田修二¹⁾、味沢篤²⁾、根岸昌功²⁾、阿部克巳³⁾、鎌田憲子³⁾

【目的】

頭蓋内悪性リンパ腫とトキソプラスマ脳症はAIDSの中枢神経合併症の中で腫瘍性病変を来す疾患として頻度が高く、その早期診断は治療上重要である。両者は臨床的にほとんど差がなく、検査上もAIDS患者においては血清トキソプラスマ抗体が低力価でもトキソプラスマ脳症は必ずしも否定できない。CT・MRIにても、両者は浮腫と腫瘍効果を伴い造影効果を受ける多発性・占拠性病変を呈するため画像による鑑別が困難な例が多々あり、治療的に診断される場合が多い。近年 Thallium-201 SPECT (201Tl-SPECT) が両者の鑑別に有用との報告があるが、定量的評価は十分にはなされていない。今回両疾患の鑑別において 201Tl-SPECT が有用かどうか、定量的検討を行った。

【方法】

患者は AIDS と診断され、治療的診断または剖検から頭蓋内悪性リンパ腫 (CNS-ML; 7症例) とトキソプラスマ脳症 (Tp; 4症例) と診断された11人である。201Tl-SPECT は、201Tl-塩化タリウム 111 MBq を静注 15 分後 (early image)、および 4 時間後 (delayed image) に撮像した。病巣を定量的に解析するために、病巣部と健常部の同面積の関心領域のカウント比 (L/N 比) を算出した。

【結果】

CNS-MLにおいては全例で Tl の取り込みがあり、L/N 比は early image で 2.09 ± 0.49 (誤差は 1SD)、delayed image では 1.89 ± 0.43 の高値を示した。一方 Tp においては、4例 (うち 1例は再発して 2回の撮影をしており計 5回撮影) の内 1例では Tl の取り込みがなかった。L/N 比の平均は early image で 1.21 ± 0.23 、delayed image では 1.16 ± 0.17 であった。

【考案】

AIDS 患者における頭蓋内占拠性病変において、頭蓋内悪性リンパ腫 (CNS-ML) とトキソプラスマ脳症 (Tp) の鑑別が臨床経過・MRI のみでは困難な場合、まず 2週間の積極的トキソプラスマ治療を施行した後に、反応しなかった症例について放射線照射をする場合が多い。しかし、頭蓋内悪性リンパ腫の中には急速に増大するものがあること、抗トキソプラスマ治療薬は造血障害、皮疹などの副作用を高率に出現することから、両者を早期に鑑別し、治療を開始することが重要である。

両疾患の鑑別手段としては、FDG-PET¹⁾ において CNS-ML など腫瘍性疾患において取り込みがあること、1H MRS²⁾ において CNS-ML ではコリンのピークの上昇、Tp では乳酸ピークの上昇があることにより鑑別が可能と報告され、追跡評価を受けている。しかし、本邦においては前者は高価であり、行える施設が限られていること、後者もまだ充分に普及していないことより、臨床現場での使用に限界がある。

201Tl-SPECT による鑑別の試みとしては、Berry ら³⁾、および、Ruiz ら⁴⁾ は定性的に、すなわち Tl 取り込みがあるかないかで、CNS-ML と Tp が完全に鑑別可能であると報告した。O'Malley⁵⁾ は我々と同様の方法により Tl 取り込みの量化を行い、全 13 人の AIDS 患者中 L/N 比が L/N 比 2.95-4.30 (平均 3.65) の 6 人を ML、0.77-1.95 (平均 1.45) の 6 人を non-ML (うち 4 人 Tp) と報告した。

今回の結果では、CNS-ML と Tp は 201Tl-SPECT における L/N 比によりある程度鑑別が可能であり、L/N 比が 1.7 以上は CNS-ML で、1.3 以下ないし取り込みなしでは Tp であった。L/N 比が 1.4 以上 1.6 以下では両疾患が混在し、201Tl-SPECT のみでは鑑別できない症例が存在した。

【結論】

AIDS患者に合併する頭蓋内悪性リンパ腫とトキソプラスマ脳症を鑑別する補助診断として、²⁰¹Tl-SPECTがかなり有用であるが決定的ではないことを定量的に示した。有力な診断法になりうるかどうかを判定するために、今後さらなる症例の蓄積が必要と考える。

参考文献

- 1) Hoffman J. M. et al, FDG-PET in differentiating Lymphoma from nonmalignant central nervous system lesions in patients with AIDS. *J. Nucl. Med.* 34 (6): 567-575, 1993.
- 2) Chang L. et al, Brain lesion in patients with AIDS: H-1 MR spectroscopy. *Radiology*. 197:525-531, 1995.
- 3) Berry I. et al, Cerebral lesions in AIDS: what can be expected from scintigraphy? Cerebral tomographic scintigraphy using thallium-201: a contribution to the differential diagnosis of lymphomas and infectious lesions. (French) *Journal of Neuroradiology. Journal de Neuroradiologie*.22 (3): 218-28, 1995.
- 4) Ruiz A. et al.: Use of thallium-201 brain SPECT to differentiate cerebral lymphoma from toxoplasma encephalitis in AIDS patients. *AJNR*. 15 (10): 1885-94, 1994.
- 5) O'Malley J. P. et al: Diagnosis of intracranial lymphoma in patients with AIDS: value of ²⁰¹Tl single-photon emission computed tomography. *AJR*. 163 (2): 417-21, 1994.

健常成人に見られたサイトメガロウイルス脳炎の一例

鳥取大学医学部 脳神経内科
森 昌忠、竹島多賀夫、荒賀 茂、中島健二

要旨

26歳、女性。上気道炎様症状の後、自分が自分でなくなる、記憶が薄らぐ等の訴えで発症し、不穏・錯乱状態にいたり分裂病疑いにて入院。発熱、頭痛を認め、髄液検査では圧上昇及び単核球優位の細胞数增多を示し脳炎と診断した。ヘルペス脳炎を疑いアシクロビルを投与したが、動搖性の意識障害、呼吸不全が進行した。また、顔面攣縮、カタレプシー肢位を認めるなど特異な臨床像を呈した。頭部CT・MRI・SPECTでは明らかな異常所見を認めなかつたが、脳波は全般性徐波を呈した。血清・髄液中の各種ウイルス抗体価は発症6週まではいずれも陰性。ビダラビンを追加投与しつつ対症的に加療したところ6週頃より改善傾向を認めた。発症5カ月後にはADLが自立し、1年後には完全緩解し復職するに至つた。発症後12週のサイトメガロウイルス(CMV)抗体価が髄液中で6.2倍、血清中で69.7倍と有意な上昇を認め、その後臨床症状の改善と共に低下し、10カ月後には2.0倍以下となつた。抗体指数は8.4と中枢神経におけるサイトメガロウイルス感染を示唆する所見を得た。健常成人におけるCMV脳炎報告例は比較的稀であり、最近は特にAIDSとの関連で注目されている。さらに、近年、若年女性において感冒様症状の後、頭痛、発熱、分裂病様症状、ヒステリー様症状を呈し3~4週の経過で亜急性に進行し昏睡、呼吸不全に至るにも関わらず、十分な治療が行われれば比較的予後良好な経過をたどる原因不明の亜急性脳炎が注目されている。それらの原因不明の脳炎例の臨床経過と本例の共通点は多い。本例では、発症後遅延してサイトメガロウイルス抗体価の有意な上昇を認めた点が特異であり、本症例のような若年女性における精神症状で発症する脳炎には、サイトメガロウイルス感染に留意する必要があると思われた。

はじめに

近年、若年女性において分裂病様症状で発症する原因不明の亜急性脳炎が注目されている。先行感染後、頭痛、発熱、分裂病様症状、ヒステリー様症状を呈し3~4週の経過で亜急性に進行する。昏睡、呼吸不全に至るにも関わらず比較的予後良好な経過をたどる事が特徴的である。今回我々はこの概念に相当すると思われる脳炎例を経験し、通常のウイルス性脳炎より遅れてサイトメガロウイルス(CMV)抗体価の上昇を認めた。本例はこれらの脳炎の病因、病態を理解するために興味深い症例と考えられたので報告する。

症例

症例：26歳女性、小学校教諭

主訴：発熱、後頭部痛、記憶障害

家族歴：特記事項なし

既往歴：14歳時に十二指腸潰瘍

現病歴：■■■年3月初旬より感冒様症状の後、「自分が自分でなくなる」など不安、恐怖、興奮、錯乱状態などの症状が出現、次第に増悪し3月12日当院精神科受診。精神分裂病疑いとして入院となつた。入院時、発熱、後頭部痛を認め、髄液検査所見などより脳炎の診断にて、アシクロビル750mg/day、セフタジジム2g/day投与されたが意識障害が徐々に進行し19日当科転科となつた。

入院時現症：一般身体所見では体温37.6°C、血圧138/88mmHg、脈拍84/分、整で、貧血・黄疸なく、リンパ節腫脹なかった。胸腹部に異常所見を認めなかつた。項部硬直はなかつた。神経学的所見ではGlasgow Coma Scale (GCS)にて3点から11点と動搖性・波状の意識障害を呈し、時に開眼しか

タレプシーを呈することもあった。脳神経系は特に異常を認めなかつた。運動系は四肢深部腱反射が軽度に亢進し、Hoffmann反射は両側陽性であったがBabinski反射は両側陰性であった。頸部・両上下肢に筋強剛を認めた。また時に数分から数十分の顔面筋痙攣を断続的に認めた。知覚系、協調運動、歩行は検査不能であった。

検査所見：検血、検尿一般、血清生化学は正常であった。胸部X線、心電図も著変を認めなかつた。免疫系はTcell87%、Bcell10%、CD4/CD8=1.41、リンパ球幼若化試験はCon-A、PHAとも正常であった。HIV抗体価は陰性であった。入院時の髄液は初圧270mmでした、細胞数120/mm³（単核球：多核球=11:1）、総蛋白12mg/dl、糖72mg/dlで、一般細菌、抗酸菌、真菌、クリプトコッカスの塗抹、培養は陰性であった。ウイルス抗体価はHSV-1、HSV-2、EB、CMV、ムンブス、麻疹、風疹、HTLV-I、日本脳炎、パラインフルエンザ、インフルエンザ、コクサッキー、エコーいずれも陰性であった。5月27日（第85病日）のCMV IgG(EIA)が7.3と上昇し、その後下降した。脳波は入院時には徐波が主体であったが、5月10日（第68病日）には α 波が増加し、5月23日（第81病日）には α 波優位の正常脳波を呈した。4月8日（第36病日）、6月12日（第100病日）の頭部MRI、HMPAOによるSPECTでは異常所見はなし。

入院後経過（図1）：転科後アシクロビル(Acv)に追加してビダラビン(Ara-A)600mgを投与しさらに急性散在性脳脊髄炎(ADEM)疑診にてステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1g)を3日間施行した。髄液所見、脳波所見、臨床症状は次第に改善傾向を示した。意識障害は非典型的で日内、日差変動が著しく波状・動搖性であったが5月中旬には意識レベルが改善し、7月には幼若傾向など軽度の人格変化を残すのみの状態で退院した。■年4月には復職した。

考察

CMV脳炎は稀なウイルス性脳炎とされているが、近年AIDS患者における日和見感染症として重要視されている。また、健常成人における報告例も散見される¹⁾。健常例におけるCMV脳炎の特徴としては平均30歳前後に好発、臨床的には発熱、頭痛などの症状で始まり精神症状、意識障害など典型的な急性脳炎症状を呈しながら進行するが一般に生命予後は良好である。

本例ではCMV抗体価が発症後12週に髄液中で6.2、血清中で69.7と有意な上昇を認め、抗体指数(=髄液抗体価/血清抗体価÷髄液アルブミン濃度/血清アルブミン濃度)が8.4と中枢神経内での抗体産生を示唆する所見を得た。ウイルス抗体価はその後下降し、10ヵ月後には髄液中CMV抗体価は<2.0となった。またその間、HSV-1などの他のウイルス抗体価が終始陰性であったことなどよりCMV脳炎と診断した。抗体価の上昇が遅れる理由としては、治療が早期から開始されたこと、ステロイドパルス療法を施行していたことなどが考えられるが、さらにCMVの中枢神経内での浸潤が単純ヘルペスのような細胞破壊を伴いにくい可能性、さらにこのため抗原提示が比較的弱い可能性が考えられた。

近年、若年女性における特異な脳炎例が注目されている（表1）^{2)~6)}。19歳～35歳までの若年女性に好発し、発熱、感冒様症状などを伴って発症、ヒステリー様、分裂病様症状を認めながら3～4週前後の経過で亜急性に進行し、昏睡、呼吸不全に至るにも関わらず多くは可逆性で生命予後は良好である。また知的機能的には発症早期からの抗ウイルス製剤を使用した症例ほど良好な経過をたどる傾向があり本例との共通点が多い。これらの症例においては原因ウイルスの同定はなされていないが、今回、本例では遅延性のCMV抗体価上昇を認めた点が特異と思われた。今後このような症例においてはCMVの関与に留意する必要があると思われる。

文献

- 1) 鈴木裕、亀井聰、田村正人、ほか：免疫異常のない健常成人に起こったサイトメガロウイルス脳炎。臨床神経、30: 168-173, 1990.

- 2) 永峰勲, 大森隆史, 山口浩資, ほか: 心因性疾患が疑われたウイルス脳炎の2症例. 精神経誌, 3: 250, 1994.
- 3) 貴志英夫, 伊崎公徳, 谷一彦, ほか: 幻覚妄想で発症しICU管理で回復した脳炎の1症例. 精神経誌, 6: 471, 1993.
- 4) 岡幸三郎, 井田能成, 中村純: 精神病様症状で発症したウイルス性脳炎の1例. 精神科治療学, 7: 493-499, 1992.
- 5) 吉村伊保子, 林本章, 石田正之, ほか: 精神症状と言語障害(語間代, 同語反復, 早口症)を呈した脳炎の1症例. 臨床精神医学, 20: 1945-1952, 1991.

表1 本邦若年女性における著明な精神症状で発症した原因不明のウイルス性脳炎と本症例との比較

症例	報告者	年齢	症状	治療	MRI所見	経過
①	永峰ら (1994)	29F	手のしびれ, ヒステリー様 発熱, 意識障害, 呼吸障害	Acv ara-A	異常なし	覚解5カ月
②		24F	心因性精神障害, 分裂病(s/o) 健忘失語, 痙攣, 意識障害	Acv	-	覚解2.5カ月
③	貴志ら (1993)	19F	発熱, ヒステリー様, 痙攣 意識障害, 呼吸障害	不明	異常なし	性格知能変化
④	岡ら (1992)	20F	健忘, 情緒不安定, ヒステリー様 発熱, 意識障害, 呼吸障害	Acv PSL	異常なし 4カ月	幼児化傾向 覚解7カ月
⑤	吉村ら (1991)	31F	感冒, 発熱, 言語異常 心因性精神障害(s/o)	Acv PSL	左小脳半球病変 2.5カ月	軽度後遺症
自験例		26F	頭痛, 発熱, 分裂病様 意識障害, 呼吸障害	Acv, ara-A PSL	異常なし 覚解7カ月	幼児化傾向
						復職予定
			精神科入院 当科転科		退院	
			3/1 15 4/1 15 5/1 15 6/1 15 7/1			1/15 4
アシクロビル750mg			[■]			
ビダラビン 600mg			[■]			
抗生剤			[■]			
MPP1000mg			[■]			
発熱			38°C 37°C			
精神症状						
意識障害						
無呼吸			[■]			
脳液 細胞			120 110 26 0 7 4 6			10/3
蛋白			12 7 7 13 9 11 7			11
CMV抗体価(脳液)			<2.0 <2.0 6.2 4.4 4.1			<2.0
(血清)			<0.80 69.7 128 128			128

図1 臨床経過 MPP: メチルプレドニゾロンバルス療法

急性小脳失調症、血中抗HTLV-1抗体強陽性、非顎性間質性肺炎を来たし、ステロイドにて寛解が得られた一例

帝京大学医学部 神経内科

上山 勉、所澤安展、園生雅弘、本吉慶史、清水輝夫

[症例] 75歳 男性 長崎県出身

主訴：ふらつき

既往歴：輸血歴なし

現病歴：■年7月8日構音障害、ふらつき出現、症状進行するため7月26日入院。

現症：体温36.5°C、血圧正常、両下肺野に軽度ラ音を聴取。神経所見はめまい・恶心自覚し、著明な四肢体幹失調、失調性構音障害、全方向性の複視と下眼瞼向き眼振、深部腱反射の低下を認めた。検査所見：軽度炎症所見陽性。血中抗HTLV-1抗体は4096倍、CD4/8比2.24であった。髄液検査は細胞数17/3、抗HTLV-1抗体8倍、ネオブテリン27.2pmol/ml、髓液細胞中HTLV-1 mRNA(tax領域)陰性、抗糖脂質抗体陰性。神経伝導検査軽度異常、ABR正常。頭部MRI正常、SPECTで小脳の血流正常。胸部CTで両下肺野に間質影。血液、髄液中ATL様細胞陰性。

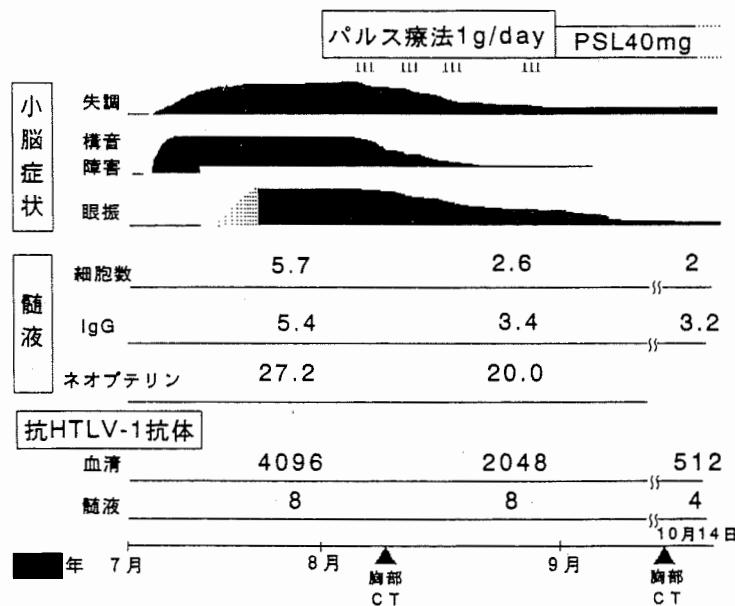
経過：ステロイドパルス療法を4クール施行、四肢体幹失調、構音障害、眼振、複視が著明に改善し、髄液検査で細胞数8/3、ネオブテリン20.0pmol/ml、髄液中抗HTLV-1抗体8倍、血清中の同抗体2048倍となった。肺の間質影も消失した。

[考察] 臨床症状から急性小脳性失調症と考えた。はっきりした感染源は同定できず、Fisher症候群・脱髓性病変も否定的であった。HAMに急性の小脳症状を合併した報告例もあることから本例でもHTLV-1の関与を考えた。間質性肺炎についてはステロイド投与後のBALやTBLBに特徴的な所見は得られなかったが、臨床的にHTLV-1関連肺疾患を強く疑った。

[結論] 過去にHTLV-1陽性でHAMを合併しない急性小脳失調症を来した報告はなかった。MRI上の小脳異常もなく、髄液抗HTLV-1抗体価、ネオブテリン値が低値であったことから本例の急性小脳失調症はHTLV-1による直接侵襲とは考えにくい。HTLV-1感染に伴う何らかの異常反応と考えた。

表

症例	67歳 F 薗谷ら	37歳 F 岩永ら	66歳 F 宇山ら	68歳 F 岩崎ら	55歳 M 佐藤ら	本症例
四肢失調	慢性発症	慢性発症	慢性発症	慢性発症	急性発症	急性急性
眼振	(+)	flutter-like oscillation	(+)	(-)	(-)	(+)
小脳萎縮	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)
脊髄障害	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
深部腱反射低下	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)
髄液細胞数	29		10	26	691	6/mm ³
H T L	Serum	4096× (PA)	2048× (PA)	78192× (PA)	1280× (PA)	640× (PA)
V I 1	CSF	256× (PA)	16× (PA)	1024× (PA)	16× (PA)	8× (PA)
ステロイド反応性	改善	改善	用いず	改善	改善	改善



図

無菌性非ヘルペスウイルス性急性脳炎の病態

—若年女性に起り、強い意識障害と遷延性経過を示すが転帰比較的良好な1群について—

日本大学医学部 神経学教室（神経内科）

西村敏樹、三木健司、小川克彦、新保 晓、吉橋廣一、
志方えりさ、鈴木 裕、國分裕司、亀井 聰、高須俊明

【目的】

無菌性、非HSV性急性脳炎の中で、若年女性に起り重篤な状態が長く続きながら転帰が比較的良好な5例の臨床的特徴を記述する。

【症例】

1993—95年の間に日本大学板橋病院神経内科に入院した急性脳炎例の中の5例（RY；EK；EU；TW；MY；以下この順に記述）。発症：93年1月；同年3月；94年4月；95年5月；同年6月。発症年齢：18, 22, 23, 17, 21歳。初発症状：全例頭痛、発熱またはその両方に精神症状が続発。主要症状：全例に強い意識障害と全身痙攣と不穏と気管切開を実施。症例の一部に人工呼吸器装着（症例1, 3, 4, 5）、ミオクローヌス（症例1, 2）、髄膜刺激徵候（症例5）。末梢血：全例白血球增多とCRP増加（11.3, 19.2, 8.1, 8.8, 21.0mg/dl）。髄液：初圧上昇（症例1, 2, 3, 4），全例に細胞数增多（89；147；97；241；48/ μ l）と単核球優位性（256:1；473:3；253:39；179:2；143:1）。総蛋白濃度軽度上昇（44；68；44；46；50mg/dl）。全例糖濃度正常。脳波：徐波（全例），周期性同期性放電（症例1）。画像：CTで脳浮腫（症例1, 2, 4, 5）。MRIで淡いT2高信号域がみられるが不明瞭（全例）。病原検索：各種ウイルス抗体価の経時的上昇、髄腔内抗体産生所見、単純ヘルペスウイルス（HSV）ゲノムPCR法、結核菌PCRはすべて陰性（全例）。ウイルス、細菌、結核菌、真菌培養はすべて陰性（全例）。HSV抗原化学発光法で陰性（全例）。回復期症状：情緒不安定（症例2, 3, 4）、多幸（症例2, 3）、多弁と軽口（症例2）、ちょっとしたことケラケラ笑う（症例3）、異常行動（症例5）、暴言（症例4）、性行動亢進（症例4）、近時記憶障害（症例5）。入院時期：3年；1年2カ月；3.5カ月；1年1カ月；8カ月。退院時状態：日常生活ほぼ自立（全例）。下肢痙攣性対麻痺（症例1）、性格変化（症例4、自己中心的）、情動変化（症例4、やや不安定、性行動亢進）、知能変化（症例5、長谷川式18点）。治療：全例ACVで始め、途中でAraAを併用。全例に副腎皮質ステロイドを併用。

【考案】

5例の特徴をまとめると、(1)若い女性（平均20.2歳）、(2)初期に異常言動、回復期に情動の変化があり精神症状が目立つ、(3)入院時には意識障害が強く全身痙攣を伴い、全例気切を要する、(4)末梢血白血球增多、CRP増加、(5)髄液は単核球優位の細胞数增多、(6)脳波は徐波主体、(7)画像所見は脳浮腫があるが顕著な巣所見を欠く、(8)病原検索で無菌性、かつ非HSV性、(9)ACV使用、AraA併用、ステロイド併用、(10)入院期間が長い、(11)転帰は比較的良好である。1991年1月—1996年12月までの日大板橋病院における急性脳炎自験例は61例であり、男性は34例で平均38.3歳、女性は27例平均36.8歳であった。このうち、無菌性かつ起炎ウイルスの同定できなかった症例は、男性24例平均36.0歳、女性25例平均35.5歳であった。さらにこのうち、本例類似症例は8例でいずれも女性、平均22.9歳と若年女性のみに認められた。本症例群はいずれも精神症状で初発しているが、精神症状で初発する急性脳炎に女性の多いことは以前より指摘されている。Sobin A.ら（1966年）¹⁾は、Mount Sinai病院において1949年—1964年に精神症状で初発した急性脳炎10例の自験例を報告。9例が女性、うち8例が16歳—29歳（平均21.1歳）であることを指摘している。Brainin M.ら（1982年）²⁾は、Wien大学病院において1974年—1980年に精神症状で初発した急性脳炎49例を報告。38例（77.6%）が女性であることを指摘しているが年齢分布には言及していない。本邦では我々が検索

した範囲では 1987 年 - 1996 年に多彩な精神症状に続き、意識障害と全身痙攣発作の重積状態が遷延化するがいずれも転帰良好、無菌性かつ起炎ウイルスの同定できなかった急性脳炎例は 10 例報告³⁻⁸⁾され、すべて女性、13 - 34 歳（平均 23.4 歳）。うち 1 例の急性期 CT で脳浮腫、他 1 例の急性期 MRI で所見なしとの報告がなされている。本症例群の病態は未だ推測の域をでないが、今回我々が抽出したその特徴のうち、全例急性期に CT と MRI を施行した結果から、画像上脳浮腫はあるが顕著な巣所見を欠くという点に注目したい。Poser⁹⁾は、感染後の神経系アレルギー性反応において、vasculopathy の重要性を唱え、後続する組織の反応形態として、ischemia, inflammation, edema, myelinoclasia, hemorrhage をあげ、その反応形態の主体如何によって、臨床病型を分類した。Poser の提唱するこの Disseminated vasculomyelinopathy 病型分類に従えば、本症例群は、血管透過性の変化に伴う浮腫を主体とした一型に位置づけられるかとも思われる。

【結論】

(1) 共通の特徴を有する一群が、無菌性、非 HSV 性急性脳炎の中に存在する可能性が高い。(2) 精神症状で初発すること、若い女性であること、画像上脳浮腫はあるが顕著な巣所見を欠くことが、病態上関連している可能性もあり、今後検討すべき課題と考えられる。

急性脳炎自験例 61 例の性別年齢分布
(日大板橋病院 1991 年 1 月 - 1996 年 12 月)

性別 年齢	急性脳炎全例		無菌性・起炎virus不明		本例類似症例群	
	男: 34 例 平均 38.3 歳	女: 27 例 平均 36.8 歳	男: 24 例 平均 36.0 歳	女: 25 例 平均 35.5 歳	男: 0 例	女: 8 例 平均 22.9 歳
76~80	**	**		**		
71~75						
66~70	*	*		*		
61~65	**	*	*	*		
56~60	***		***			
51~55	****		****			
46~50	**	*	**	*		
41~45	*	***	*	**		
36~40		**		**		
31~35	*	***	*	**		*
26~30	***** *	****	***** *	****		*
21~25	*****	***** *	*****	***** *		***
16~20	***** *	****	*	****		***
0~15						

【文献】

- 1) Sabin, A. et al : Mental disorder in acute encephalitis. J Mt Sinai Hosp 33 : 73 - 82, 1966.
- 2) Brainin, M. et al : Akute virale Enzephalitis mit primär psychotischer Symptomatik-Diagnose, Verlauf und Prognose. Fortschr Neurol Psychiat 50 : 387 - 395, 1982.
- 3) 古塚大介ら：幻覚、妄想が病初期に出現した予後良好な脳炎の一症例. 九州神経精神医学 33 (3 - 4) : 458, 1987.
- 4) 小林克治ら：精神病様症状で発症した急性脳炎の5例—初期の精神症状を中心に—. 臨床精神医学 17 (12) : 1837 - 1844, 1988.
- 5) 井谷隆典ら：多彩な精神症状を主症状とした非定型脳炎の一例. 九州神経精神医学 34 (3 - 4) : 347, 1988.
- 6) 金上功ら：多彩な精神症状を呈し予後良好であった脳炎の1例. 九州神経精神医学 36 (1) : 57, 1990.
- 7) 貴志英生ら：幻覚妄想で発症しICU管理で回復した脳炎の1症例. 精神神経学雑誌 95 (6) : 471, 1993.
- 8) 米良誠剛ら：多彩な精神症状を呈しウイルス性脳炎後遺症が考えられた一例. 九州神経精神医学 40 (1) : 61 - 67, 1994.
- 9) Poser CM : Disseminated vasculomyelinopathy. Acta Neurol Scand 45 : suppl 37 : 1 - 44, 1969.

著しい精神症状で発症し急激に意識障害に陥るもほぼ完全に回復した原因不明の脳炎症例

川崎医科大学 神経内科 (*現広島大学第三内科)
山田治来、黒川勝己*、舟川 格、安田 雄、寺尾 章

最近著しい精神症状で発症し急激に高度の意識障害に陥るもほぼ完全に回復した脳炎を2例経験した。過去の経験例を含めて報告する。

[症例1] 20歳女性。

■年2月3日感冒症状が出現。2月7日意味不明な発言と強い興奮状態が出現。2月13日より意識レベルの低下と低体温(32°C)が出現し2月15日川崎医大救急部に入院した。

既往歴、家族歴：特記事項なし。

入院時現症：血圧 84/50mmHg、脈拍 48/分、体温 28.7°C、意識レベル GCS1-1-4、項部硬直あり。

検査所見：GPT 81 IU/l, GOT 55 IU/l, CK 1060 IU/l, CRP 2.7 mg/dl。髄液：細胞数 45/mm³(単核 99.3%, 分葉核 0.7%), 蛋白 46 mg/dl, 糖 81 mg/dl。頭部 CT, MRI：異常なし。脳波：基礎律動は 5～7Hz の θ 波および 8Hz の slow α 波。3Hz 以下の δ 波も混入。血清ウイルス抗体価：VZV IgM(-), IgG 15.7 倍, CMV IgM (-), IgG 8.3 倍, HSV-1 IgM (-), IgG 78.7 倍。髄液ウイルス抗体価：日本脳炎、水痘・帯状疱疹、サイトメガロ、麻疹は IgM, IgG とともに陰性。HSV-1 IgM (-), IgG 3.7 倍。

経過：来院時低体温で呼吸不全状態にあった。対症療法にて体温は正常化し、呼吸状態も改善したがその後興奮。levomepromazine 75mg, promethazine hydrochloride 75mg を投与したが再度低体温(33°C)となり内服を中止した。ウイルス性髄膜脳炎を考え γ-globulin と aciclovir を投与。3月7日神経内科に転科した。8日の髄液は細胞数 3/mm³、蛋白 24mg/dl と正常化したが、38～39°C の発熱がみられ、意識は JCS20 で Gegenhalten や catalepsy も認めた。3月17日より自発語がみられるようになったが周囲の認識は不十分で興奮もみられた。その後徐々に意識レベルは改善するも不穏、興奮が出現。突発的に全裸で病室内を走り回ったり、看護婦の顔を蹴るなどの行動や脱抑制的、欲動の亢進を認めたため、4月10日精神科に転科。その後徐々に安定してゆき、6月10日に退院した。

[症例2] 23歳女性。

■年2月20日、上海で語学研修中、時折訳のわからない発言がみられた。2月24日、易興奮性が出現し現地の病院に入院。髄液細胞数 16/mm³(単核 37.5%, 分葉核 62.5%)であり髄膜炎と診断され、aciclovir, dexamethazone 等を投与されたが意識障害が遷延(ほとんど発語なし)するため3月2日に帰国し、3月5日川崎医大脳神経外科に入院した。

既往歴：■年左三叉神経痛、左顔面神経麻痺。

家族歴：特記事項なし。

入院時現症：体温 37.5°C、意識レベルは GCS4-2-4、項部硬直あり、Kernig 微候(-)、自発的な四肢の自動運動は良好だが痛みに対する反応なし。

検査所見：LDH 233 IU/l, GOT 39 IU/l, CK 249 IU/l, CRP 0.5 mg/dl。髄液：初圧 110 mmH2O, 終圧 20 mmH2O, 外観ややキサンクトロミー、細胞数 24/mm³(単核 100%), 蛋白 17 mg/dl, 糖 67 mg/dl。頭部 MRI：右側頭葉皮質に T1 強調画像で淡い低信号域、T2 強調画像で高信号域(図)。脳波：基礎律動は 4Hz の θ 波、3Hz 以下の δ 波。123I-IMP SPECT：右側頭葉皮質に軽度血流増加、両後頭葉皮質～側頭葉皮質後方への血流低下。血清ウイルス抗体価：HSV、VZV、コクサッキー A9、B1～6、麻疹、風疹(CF法)、日本脳炎、エコー 12、ムンプス(HI 法)はすべて陰性。エコー 3.32 倍、エコー 7.64 倍、エコー 11.16 倍。髄液ウイルス抗体価：HSV、VZV、コクサッキー、日本脳炎、エコー、ムンプス(HI 法)はすべて陰性。

経過：MRI所見より単純ヘルペス脳炎の可能性も考え、aciclovir 750 mgを投与。時折激しい体動や不穏状態が出現した。MRIで異常がみられた右側頭葉を脳生検した。皮質、髓質の血管周囲にごく軽度のリンパ球浸潤、皮質深部～髓質にかけての gliosis がみられたが、免疫組織化学的に HSV- I、IIとも陰性であった。電鏡でも封入体等はみられなかった。3月26日発語があり、以後徐々に会話は可能となるも時折興奮状態が出現。4月中旬より急激に意識レベル、情動、髓液所見の改善がみられ4月20日に退院した。

[考察]

上記2症例はいずれも若年女性で、著しい精神病様症状で発症、急激に意識障害に陥った。血清、髓液のウイルス抗体価の有意な上昇はなくほぼ完全に回復した。当院では上記2例の他、過去に同様症例を3例経験している(表)。5例はすべて若年者で(うち4例は女性)精神病状を前景として発症、急激に意識障害に陥ったが徐々に回復した。全例で脳波の徐波化を認めた。また症例2を除く4例では画像所見は正常であった。症例2の異常MRI像は何らかの脳炎後の gliosis を呈しているものと考えられた。精神病状を前景とし原因ウイルスの同定されない予後良好な脳炎の報告は本邦、海外で散見される¹⁻⁸⁾。切池ら²⁾、小林ら³⁾、寺尾ら⁴⁾は痙攣発作と精神病状が病初期に出現し、意識障害(失外套様、せん妄状態～深昏睡)を呈したがほぼ完全に回復した原因不明の脳炎を報告(いずれも若年女性)している。このような症例では当初心因性ないし内因性の精神病状が疑われ、特に精神分裂病などと誤診されやすく、脳波、髓液検査等の重要性が強調されている。また報告例は女性に罹病性が高い傾向にある。Braininら⁵⁾は49例の精神病状で初発した脳炎について、女性の発病率が77.6%と高く、初期の精神病状について精神分裂病と診断される例が69.4%と最多であると報告している。「原因不明の脳炎」の報告の中には、頭部CTで異常がないものが多く、更に髓液検査で細胞增多のないものもみられる^{6,7)}。本例の如く若年女性に多く精神病状を前景とし、画像上異常が検出されず、原因ウイルスの同定されない予後良好な脳炎の存在を認識する必要があると考える。

[文献]

- 1) Misra,P.C & Hay,G.G: Encephalitis presenting as acute schizophrenia. Brit Med J 6: 532-533,1971.
- 2) 切池信夫、小出秀達：痙攣発作および精神病状が病初期に出現した予後良好な脳炎の2症例. 臨床精神医学 10: 601-607, 1981.
- 3) 小林克治、武内 徹、福谷祐賢他：精神病様症状で発症した急性脳炎の5例—初期の精神病状を中心にして. 臨床精神医学 17: 1837-1844, 1988.
- 4) 寺尾 岳、谷 幸夫、金上 功他：多彩な精神病状を呈し、予後良好であった脳炎の1例九州神経精神医学 35: 153-161, 1989.
- 5) Brainin, M., Presslich, G., Eichberger, G. et al: Akute virale Enzephalitis mit primär psychotischer Symptomatik-Diagnose, Verlauf und Prognose. Fortschr Neurol Psychiatr 50: 387-395, 1982.
- 6) 鹿井 功、服部英世、宮川太平他：緊張病様状態を呈した脳炎の3症例. 精神医学 20: 1229-1234, 1978.
- 7) 岡田文彦、遠藤雅之、斎藤嘉郎他：精神病状を前景とした予後良好な脳炎. 精神医学 14: 1013-1020, 1972
- 8) 貴志英生、伊崎公徳、谷 一彦他：幻覚妄想で発症しICU管理で回復した原因不明の脳炎の1症例. (会議録) 精神経誌 95: 471, 1993.

表 自験5例のまとめ

症例	年齢・性	初発症状	入院時身体所見	検査所見	経過 (全経過)
1	20・女	意味不明な発言 強い興奮 ⇒意識障害 低体温	低体温(28.7°C) 徐脈(48分) 意識障害 (GCS 1-1-4) 項部硬直	CRP 2.7mg/dl 脳波徐波化 髄液細胞数増加 (45/mm ³ , 単核99.3%)	意識レベル回復 ⇒強い興奮 欲動の亢進 脱抑制的 ⇒安定 (約4か月)
2	23・女	意味不明な発言 易興奮性	発熱(37.5°C) 意識障害 (GCS 4-2-4) 項部硬直 筋トーネス低下	脳波徐波化 MRI;右側頭葉に 病変 髄液細胞数増加 (24/mm ³ , 単核100%)	意識レベル回復 ⇒時折興奮 ⇒安定 (約2か月)
3	17・女	同じ言動の繰り 返しや異常言動 ⇒強直性痙攣 意識障害	意識障害 (GCS 200-300) 口と右上肢の自動運動 項部硬直	脳波徐波化 髄液細胞数増加 (20/mm ³ , 単核98.3%)	Ara-A投与 意識レベル回復 知能改善 (WAIS 77⇒90) (約4か月)
4	23・男	異常行動 ⇒発熱 活動性低下 ⇒作業せん妄様 症状	発熱(38°C) 意識障害 (stupor) カタレプシー 項部硬直	白血球增多 (10600/ μ l) CRP 3.0mg/dl 脳波徐波化 髄液細胞数増加 (27/mm ³ , 単核89%)	PSL 60mg, dexamethazone 8mg投与 意識レベル回復 (約2か月)
5	16・女	性格変化 不眠 物忘れ 感情障害 ⇒発熱 意識障害	発熱(39°C) 意識障害 (stupor) 四肢弛緩	白血球增多 (11100/ μ l) 脳波徐波化 髄液細胞数増加 (58/mm ³ , 単核91.5%)	昏睡状態 ミオクローネス 大発作重複 不随意運動 ⇒意識レベル回復 易怒的、興奮、 幻覚、幻視 ⇒安定 (約1年)



T1 強調

T2 強調

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例

久留米大学 第1内科

飯島浩之, 楠原智彦, 伊藤 彰, 加地正英, 綾部光芳, 日野英忠, 庄司紘史

【目的】

MRIにて大脳辺縁系に限局した病変を認めヘルペス脳炎に類似した臨床的特徴を示すが、ヘルペスウイルスが証明されない急性脳炎の1群が存在する。我々は4症例について報告済みであるが（楠原ほか：臨床神經，340：1083, 1994）今回新たな1症例を経験したので追加報告し、過去の報告例と併せてその臨床的特徴について考察を加えた。

【症例】

34歳男性。■■■年1月4日より40℃の発熱が出現し、1月9日一旦解熱。1月10日より発熱、意識消失および全身痙攣が出現したため近医に入院、抗痙攣剤およびaciclovirを投与されたが効果なく、1月13日当大学救命救急センターに搬入、その後痙攣および意識レベルは改善、1月27日当科転科時には意識清明、見当識正常であったが逆行性健忘、記憶力低下、感情失禁が認められた。脳神経系、運動系、感覚系、小脳系、深部腱反射に異常なし。約1カ月後に症状はほぼ消失した。入院時MRI・T2強調像で両側海馬、扁桃体に限局した高信号域を認めた（図1）。血清および髄液HSV-1、血清HSV-2、HHV-6抗体価の上昇は認められず、麻疹抗体は高値であったがペア血清による抗体価の有意な変動はなく、急性期の髄液を用いたPCR法にて髄液HSV-1およびHSV-2陰性、血清抗Hu抗体、抗海馬抗体も陰性であった（表1）。肺癌などの悪性腫瘍は認められなかった。第29病日のSPECTでは左側頭葉の血流低下が認められた（図2）。その後抗痙攣剤を投与されていたが、3月3日、4月20日、5月27日、10月19日に感情失禁、易興奮性、攻撃性などの精神的脱抑制、幻覚、妄想、逆行性健忘を伴う痙攣発作が出現した。

【考察】

当科が経験した5症例をまとめた（表2）。発熱、意識障害、健忘（逆行性健忘を含む）が全例に、痙攣発作が4例、精神症状が2例に出現した。症例1,2,3では健忘症状、症例3では精神症状がそれぞれ遅延した。本報告例のように難治性・反復性の痙攣発作が出現した症例や、精神症状で発病した症例（他施設からの報告）も存在する。これらの臨床像はヘルペス脳炎と共通である。一方、意識障害の持続時間は最短が症例3の3日、最長が症例1の10日とヘルペス脳炎と比較して明らかに短かく、また他施設からの報告例を含めて死亡または長期臥床例がないことから、良好な生命予後が本群の特徴と考えられた。

病態に関しては、（1）ヘルペスウイルス偽陰性（2）他のウイルスによる脳炎（3）自己免疫性脳炎の可能性が挙げられ、今後の症例の蓄積とともに多面的な検討が必要と考えられた。

表1 検査所見

<u>血清ウイルス抗体価</u>			<u>髄液ウイルス抗体価</u>		
	(■■.1.13)	(■■.2.22)		(■■.1.13)	(■■.2.22)
HSV (CF)	<4X	←	HSV-1 IgG (EIA)	<1X	←
HSV-1 IgM (FA)	<10X	←	麻疹 IgG (EIA)	0.086(-)	←
" IgG (FA)	<10X	←			
HSV-2 (NT)	<4X	←			
HHV-6 IgM	20X	←			
" IgG	<10X	←	PCR法 (髄液)	(■■.1.13)	
VZV (CF)	<4X	←	HSV-1,2	(-)	
CMV IgG(FA)	20X	40X	麻疹ウイルス	(-)	
麻疹 (HI)	128X	←			
" IgG (EIA)	102.0	128.0			
EB VCA IgG(CF)	40X	←	抗海馬抗体	(-)	
日本脳炎 (HI)	<10X	←	抗Hu抗体	(-)	
ムンプス (HI)	<8X	←			
インフルエンザ A,B(CF)	4X	←			

表2 自験5症例のまとめ

症例	年齢／性	発熱	痙攣	意識障害 (JCS)	健忘	精神症状	HSV 抗体価上昇	HSV PCR
1	40/M	+	+	200	+	-	-	-
2	38/F	+	+	100	+	-	-	-
3	38/M	+	+	1	+	+	-	-
4	53/F	+	-	100	+	-	-	-
5*	34/M	+	+	1	+	+	-	-

*本報告例

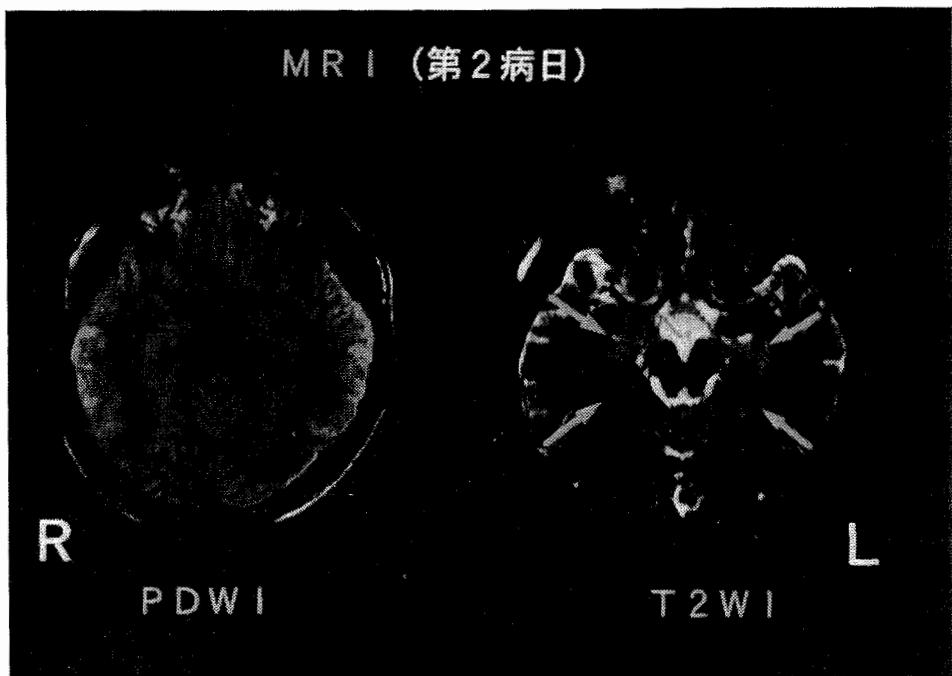


図1

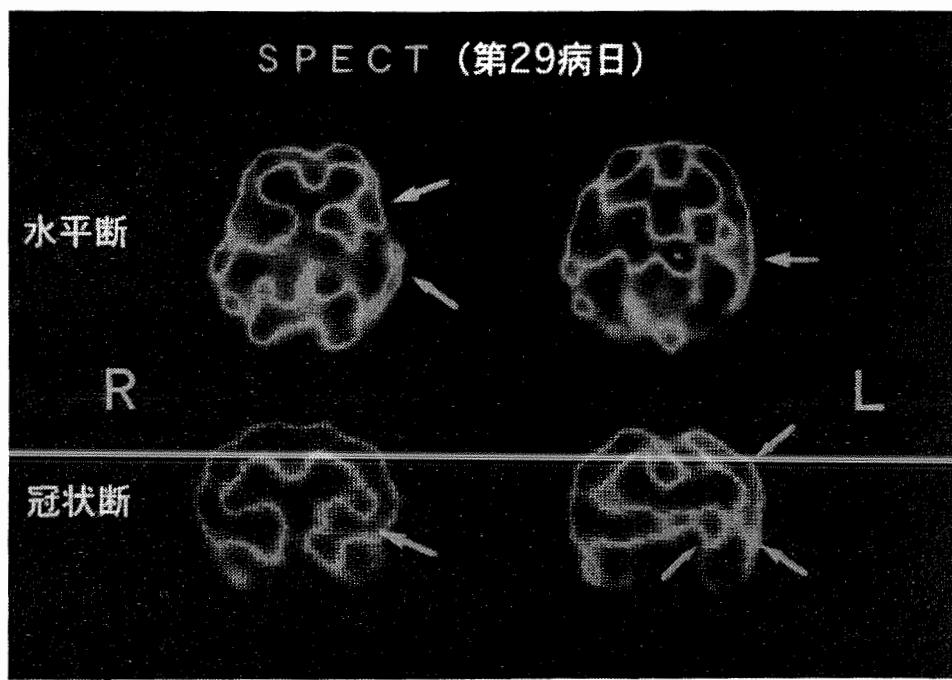


図2

全身性ミオクローヌスと意識障害が持続した脳炎の一例

聖隸浜松病院 神経内科
河野 智、大橋 寿彦、清水貴子、渥美哲至

<目的>

脳炎と myoclonus の関係は、単純ヘルペス脳炎や、亜急性硬化性脳症、Opsoclonus - myoclonus syndrome にて報告されているが、非ヘルペス性脳炎での報告例は希である。本例は、Herpes simplex virus の PCR 法及び髄液抗体陰性で、Opsoclonus を伴わない全身性ミオクローヌスを呈しており、その性質と脳炎との関係を中心に報告する。

<症例> 47 歳 男性

主訴：意識障害、発熱。

現病歴：■ 6月 9 日 39°C の発熱、頭痛、両手指の震え出現。6月 21 日 意識障害にて近医入院後、当院転院。現症：発熱、意識障害：呼名開眼、命令動作可能。眼球運動異常なし。頸部硬直あり。myoclonus：前胸部、左右両肩から手指、下肢。安静時にみられるが、動作時に顕著となる。律動性の乏しい振幅の小ささ。聴覚、触覚刺激にて誘発。眼球、横隔膜、軟口蓋にはない。

検査所見：血液生化学所見異常無し。

髄液所見：圧 230mmH₂O 細胞数 139/mm³ (lymph 136 PMN 3) 蛋白 213mg/dl 細菌、結核菌、真菌培養陰性、単純ヘルペスウイルス、結核菌の DNA 診断 (PCR 法) は陰性であった。Herves simplex virus 抗体価 (ELISA 法) は、入院時 4.4 2 週間後 0.6 麻疹 virus IgG 抗体価 (ELISA 法) 入院時 3.0 2 週間後 34.2 であった。

脳波：8Hz の slow α 波で、spike や PSD はみられなかった。

頭部 MRI：入院時頭部 MRI は、異常信号はみられず、造影効果もみられなかった。尚、発症後 3 週間後にも再度撮影しているが、入院時と比べ変化はなかった。

<経過>

入院時より、aciclovir 1500mg を 10 日間投与した。入院後 10 日でミオクローヌスは消失したが、意識障害は遷延し 2 週間後に改善した。また、臨床症状の改善と平行し、髄液細胞数、蛋白も正常化した (図 1)。

<考察>

本例のように非ヘルペス脳炎以外のミオクローヌスの報告は文献検索内では認められなかった。そこで、ミオクローヌスの特徴を、単純ヘルペス脳炎例と比較検討した (表 1)。1985 年の高須らの報告は、本例と同じ急性発症例の 2 例での性状であり¹⁾、1993 年の漆谷らの報告は、慢性例の一例である²⁾。全例とも opsoclonus の所見はみられない。本例では、持続時間、筋活動、誘発刺激など、高須らの報告例の性状と類似点がみられた。しかし、本例では、左右差がみられなかった点、脳波所見で PSD がみられない点が異なっていた。

脳炎例でのミオクローヌスの起源については、一定の見解が得られていない。本例では、電気生理学検査での精査は行っていないが、従来の報告例では、脳波上の PSD や、巨大 SEP, C 反射など電気生理学的に皮質由来の可能性を示唆する所見がみられている。柴崎らは、臨床的に刺激過敏性すなわち反射性ミオクローヌスを、その反射中枢より皮質反射性、網様体反射性とに分類し報告している³⁾。その臨床的な違いは、皮質起源では四肢遠位筋、顔面に好発し、吻側より尾側に伝播し、網様体反射性では、四肢近位筋、軀幹に左右同期して生じることとしている。本例では、左右同期している点、意識障害が遷延している点より、網様体性の可能性が考えられた。

本例では、また、麻疹抗体価の上昇がみられた。本例は、全経過を通じて皮疹ではなく、麻疹とは異なっており、症状経過の点からも SSPE とも異なると考えた。本例の脳炎と麻疹抗体価の上昇についての因果関係は不明であった。

<結語>

本例のような非ヘルペス脳炎でのミオクローヌスの文献報告例は希である。本例でみられたミオクローヌスの特徴は、ヘルペス脳炎での報告例と類似し、全身性で、左右同期し、感覚刺激で誘発、発症 10 日前後と持続期間が短い点であった。また、皮疹など麻疹感染の先行を示す所見はみられないが、麻疹 virus の髄液抗体が上昇しており、病因との関係が問題となった。

<文献>

1. 高須俊明、土屋雅影ら：単純ヘルペス脳炎、神経内科 22：1-8 1985
2. 漆谷 真ら：遷延性ミオクローヌスで発症した慢性単純ヘルペス脳炎 臨床神経学 33：880-885 1993
3. 柴崎 浩：ミオクローヌスに伴う脳電位 神経研究の進歩 28：802-813

表1 本例でみられた myoclonus の臨床的特徴を示す。

本例では、急性単純ヘルペス脳炎例でみられた myoclonus 症状と類似している。

1985年 単純ヘルペス脳炎 2例 高須ら		1993年 慢性単純ヘルペス脳炎 漆谷ら	本例
部位	全身、左右差あり	両下肢、体幹	全身、左右差なし
持続時間	10日位	4カ月	10日
筋活動	安静時、動作時	？	動作時>安静時
誘発刺激	聴覚、痛覚	誘因なし	聴覚、痛覚
周期	1Hz	2-3Hz	3Hz
脳波	PSD(+) PSD(-)、鋭波	PSD(-)、鋭波	PSD(-)
電気生理学	?	巨大SEP,C反射	未検

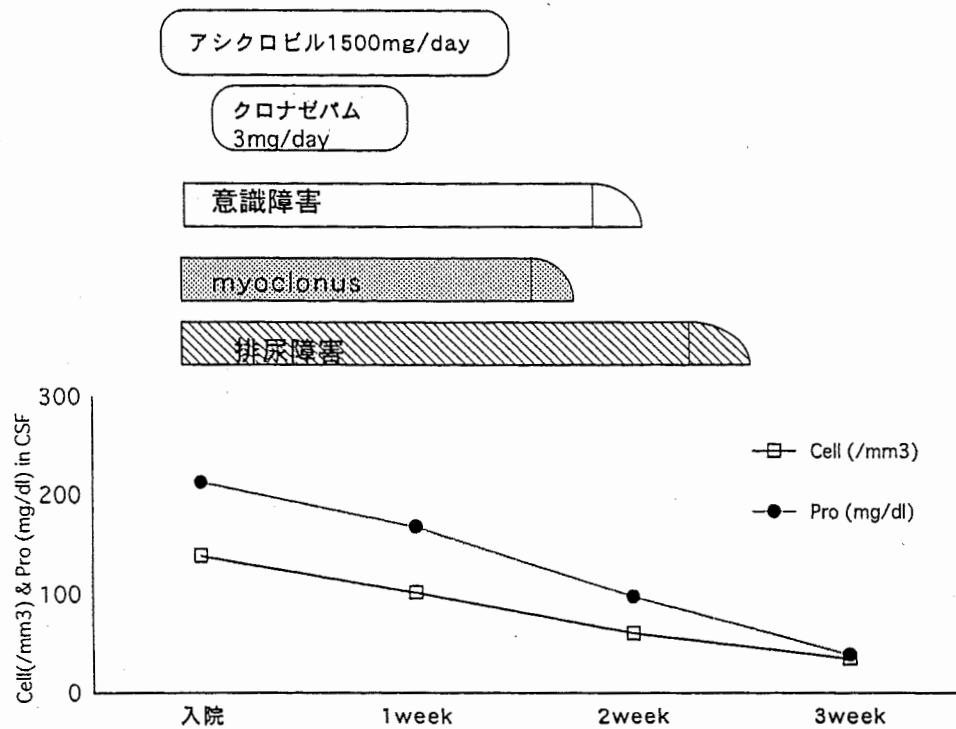


図1 入院後経過：下段は髄液中の細胞数、蛋白の変化を示す。

病初期に脳波上 PSD を呈した日本脳炎

千葉県救急医療センター神経内科¹⁾、同 脳神経外科²⁾、松戸市立病院神経内科³⁾

菅宮 齊^{1,4)}、栗原和男⁵⁾、朝比奈正人⁶⁾、佐藤 章²⁾、渡辺義郎²⁾、小島重幸³⁾

現・鹿島労災病院⁴⁾、現・小島原医院⁵⁾、現・成田日赤病院⁶⁾

はじめに

脳波検査での周期性同期性放電（Periodic synchronous discharge:PSD）は Creutzfeldt-Jakob 病、亜急性硬化性全脳炎、単純ヘルペス脳炎などで認められることが知られているが日本脳炎での報告は稀である。今回、われわれは病初期にのみ PSD を認めた日本脳炎の症例を経験したので、その特徴について報告する。

[症 例]

患者：39歳、男性。主訴：意識障害。

現病歴：■■■年8月29日夕方から疲労感が出現し、翌日39℃の発熱、意味不明の発語を認め、8月31日某院へ入院し、解熱剤の投与によりいったんは解熱したが、9月2日から再び発熱し、意識レベルはさらに低下したため、千葉県救急医療センターに転送され入院した。

既往歴：高血圧（32歳）、左被殼出血（39歳）による右片麻痺。

家族歴：特記事項なし。

入院時現症：一般身体所見は体温が39℃台、血圧142/110mmHg、呼吸数20/分、整。神経学的所見は意識障害を認め、GCSではE4V2M4の状態、すなわち自発開眼しているが、時折唸り声などを発し、口頭による指示命令に従わず、痛み刺激に払のけをせず、時に左上下肢をモゾモゾさせる。髓膜刺激症候は軽度の項部硬直を認め、両側の眼球は上転し、四肢の筋緊張は筋強剛がみられ、腱反射は亢進している。

入院時検査結果：一般検査所見ではWBC、CRPの軽度の上昇を認めた以外特に異常は認められなかつた。脳脊髄液検査では無色透明、初圧200mmH₂O、細胞数はリンパ球優位に166/mm³と上昇し、糖は90mg/dl、蛋白は141mg/dlであった。ウィルス学的検査では日本脳炎ウィルス抗体価が中山株、ジャガー株とも唯一上昇していた（表1）。

頭部CTでは左被殼に陳旧性脳内出血を示唆する低吸収域が認められるが、他には限局性病変はなく、軽度の脳浮腫を示唆する所見が認められた。

後に施行したMRIではT1強調画像では左被殼の陳旧性の出血巣の他に両側視床に低信号域を認め（図1-a）、黒質や脳幹部にも低信号域を認めた（図1-b,c）。

入院後経過：意識レベルが悪化し、四肢筋緊張亢進、後弓反張、四肢部分痙攣が出現した。対症療法で図のような経過をたどった（図2）。脳波の施行時期は図に示す通りである。入院翌日、すなわち第6病日に第1回目の脳波を施行したが、意識障害はもっとも高度であり、臨床的には極期に相当する時期と思われる。第2、第3回目の脳波はそれぞれその3日後、7日後の意識障害が遷延している時期に施行したものであるが、第3回目の施行時には体温も低下はじめ、軽快方向に向かった時期と思われる。日本脳炎研究会の診断基準から日本脳炎と診断した。

脳波の説明：

（図3）これは第6病日に施行した脳波の一部である。基礎波は低電位のθ波・δ波を中心で、0.6から1.0秒を周期として棘・徐波複合ないし多棘・徐波複合様の放電が周期性をもって出現しており、いわゆる周期性同期性放電（PSD）の所見が全誘導に左右対称性に認められる。

（図4）これは第9病日の脳波で、前頭部に目立つθ波とδ波が基礎波として認められるが、すでにPSDは認められない。第13病日に施行した脳波では基礎波がα化していた。

脳波は以上のような経過を示し、臨床症状もそれとともに改善し、法的な隔離施設を経て軽度のパーキンソニズムを残し退院した。

考 察：

日本脳炎における脳波所見の特徴としては急性期に広汎性高振幅不規則δ波が特に前頭部優位に出現し、次第に振幅は平坦化し、正常化する¹⁾とされるが、今回の我々の症例ではPSDが認められた点が特異的であった。その特徴は出現時期が病初期の高度の意識障害が存在した一時期であること、そしてその内容は全誘導で左右対称性に認められ、周期が0.6から1.0秒と短い点である（表2）。日本脳炎の鑑別すべき疾患として、やはり重篤なウィルス性脳炎である単純ヘルペス脳炎がある。単純ヘルペス脳炎においても脳波でPSDが出現する事があるが、多くの場合は発病初期から2週間目くらいの急性期に棘波・鋭波が出現し、PSDの周期は1から5秒とされる^{2,3)}。全誘導での出現もあるが、一侧半球や一侧側頭部の片側性出現が特徴とされている⁴⁾。このように日本脳炎と単純ヘルペス脳炎とでみられるPSDはその内容が異なるものと考えられる。特に、病初期にのみ認められる日本脳炎のPSDは早期診断の一助になる可能性があり、重要と考えられる。

文献

- (1) 竹下研三：日本脳炎の脳波。神經進歩, 11:293, 1967
- (2) 浜中淑彦、守田嘉男：周期性同期性脳波異常の縦断像について—ヘルペス脳炎と思われる1例—。臨床神經, 10:606, 1970
- (3) Illis, L.S. and Taylor, F.M. : The electroencephalogram in herpes-simplex encephalitis. Lancet, 1: 718, 1972
- (4) 原 常勝ら：脳波検査依頼の手引き, 1989, 医事出版社

表1 日本脳炎ウイルス抗体価

9/2 9/16

血清H I : 中山株 40→320倍
JagAr株 40→640倍
CF : (-) → 128倍
髄液CF : (-) → 4倍

表2 PSDの特徴の比較

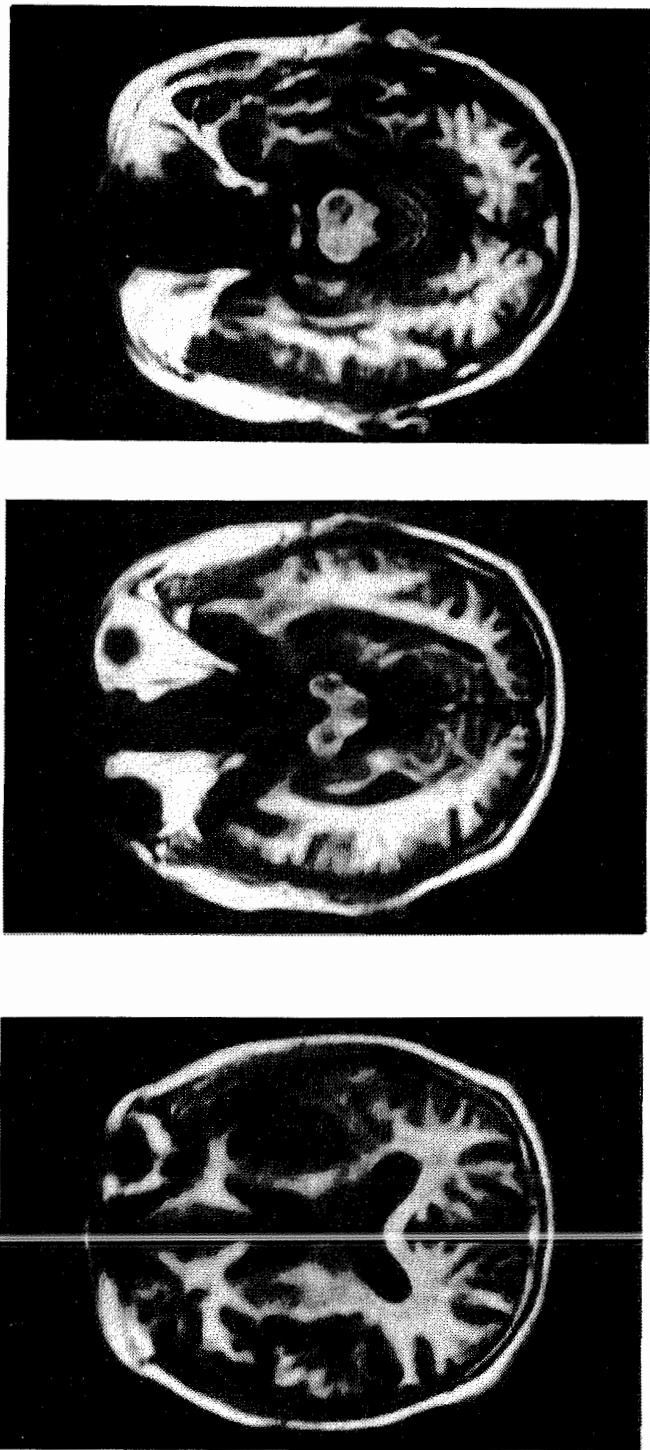
	本症例	単純ヘルペス脳炎
周期	0.6-1.0秒	1.0-5.0秒
波形	高振幅棘・徐波複合、ないし多棘・徐波複合	高振幅徐波・鋭波
部位	全誘導	一侧性が多いが、まれに両側性
対称性	左右対称	左右非対称
時期	病初期	病初期から発病後2週間頃

图 1

a

b

c



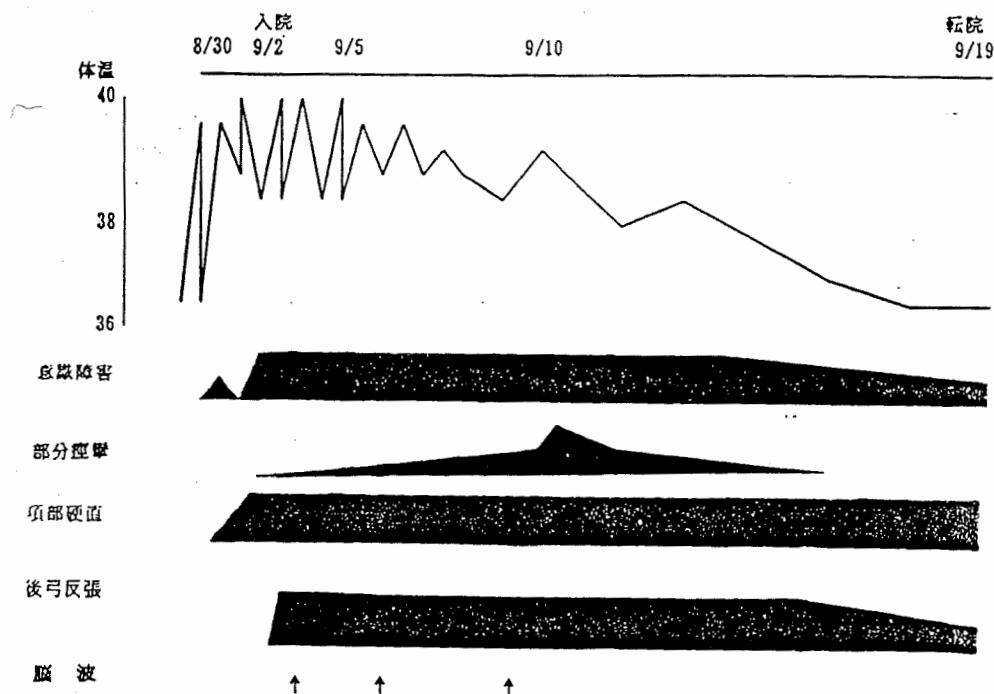


図2

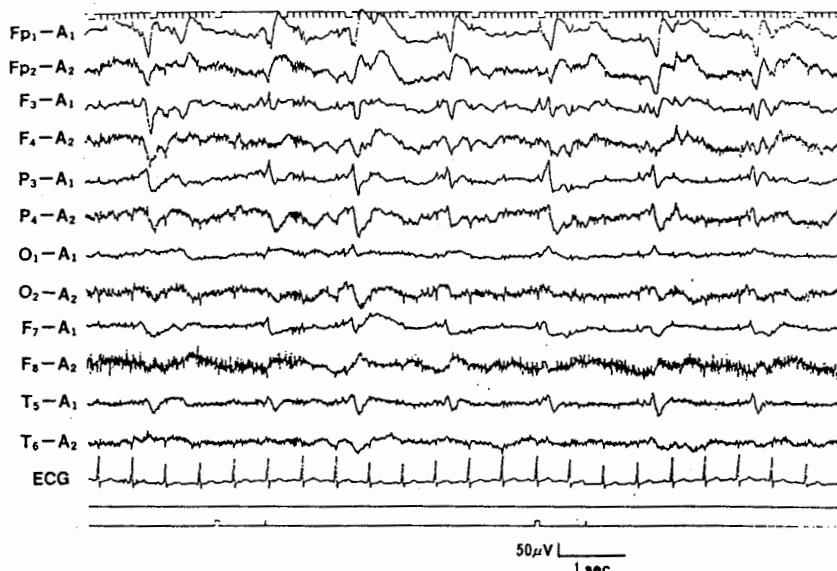


図3

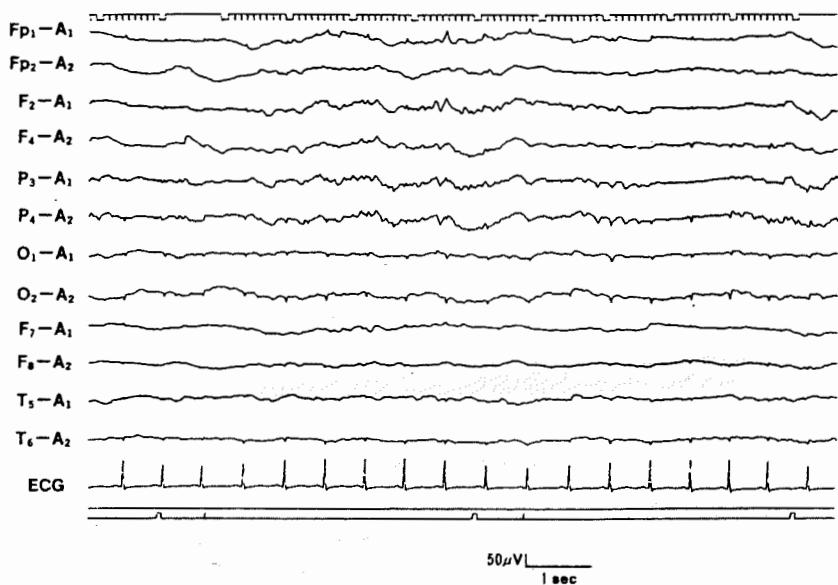


図 4

日本脳炎類似のMRI及び脳波所見を示した単純ヘルペス脳炎の1例

山梨医科大学第3内科
新藤和雅、角田伸一、塩澤全司

<はじめに>

単純ヘルペス脳炎（以下、HSE）は、散発性のウイルス性脳炎として、日常診療上重要な疾患の1つであり、早期診断、早期治療がその患者の予後を左右するとされている。HSEは、臨床所見、髄液検査、頭部CT及びMRI、脳波、ウイルス学的検査などから総合的に診断されるが、臨床経過や検査所見が非典型的な場合には、他の脳炎との鑑別が難しい症例も、少なからず経験する。

著者らは、頭部MRI及び脳波所見が、日本脳炎に類似した所見を呈したHSEの症例を経験し、これが早期診断及び治療を考える上で貴重な症例と思われたので、若干の考察を加えて報告する。

<症例>

患者：34歳、女性、主婦。

主訴：発熱、異常行動、歩行障害。

既往歴：■年5月、卵巣付属器炎。

現病歴：■年7月31日より、下腹部痛と発熱あり。8月4日より、傾眠傾向となり、ワラ人形が見える、突然泣き出す、などの異常な言動や行動が多くなり、8月10日に当院に入院した。

入院時理学所見：体温37.4℃、軽度貧血あり。神経学的所見では、意識レベルI-2、時間、場所に対する見当識障害がみられ、応答は幼稚で多幸的であった。脳神経に異常なく、運動系では、四肢深部腱反射は低下し、Babinski徵候は陰性で、両上肢に動作時中心の舞蹈病様不随意運動がみられた。知覚系、協調運動には異常なく、自律神経系では頻尿の傾向が認められた。項部硬直などの髄膜刺激徵候はみられなかった。

入院時検査所見：血液検査では、軽度の白血球減少と肝機能障害がみられ、髄液検査では、初圧90mmH2O、単核球優位の軽度細胞数增多($32/\text{mm}^3$)と蛋白増加(45mg/dl)が認められた。頭部MRIでは(図1)、被殻、淡蒼球、尾状核などの基底核がT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号となっていた。脳波では(図2)、4~5Hz、 $60\ \mu\text{V}$ のθ波に、1~2Hz、 $180\sim200\ \mu\text{V}$ の高振幅δ波が両側前頭部を中心になく規則に混入していた。ウイルス学的検索では、血清の単純ヘルペスウイルスのCF抗体価が、入院時32倍から6ヶ月後8倍に低下していたが、日本脳炎ウイルスはCF抗体価及びHI抗体価ともに全く変動がみられなかった。

入院後経過：以上より、単純ヘルペス脳炎(HSE)を疑いaciclovirを投与開始し、一時期aciclovir脳症と尿崩症の合併がみられたが、抗ウイルス薬変更とdesmopressin点鼻薬使用により、約1ヶ月後軽度の記憶力障害を残して退院した。

<考察>

本症例は、臨床的には日本脳炎が疑われながら、ウイルス抗体価の変動及び治療経過から、HSEであったと考えられる。HSEの頭部MRI所見としては、側頭葉などの大脳皮質とその皮質下及び脳幹に異常がみられることが多い、基底核には病変が波及することは少ないとされている。脳波では、左右非対称で一側の側頭部に局在した棘波や鋸波の出現や、周期性複合波などが特徴的と報告されている。一方、日本脳炎においては、MRI上、脳幹、黒質、視床、基底核などに異常信号がみられることが多く、脳波所見は、左右同期性で前頭部優位の不規則なび慢性高振幅δ波が、意識障害が軽度の時期から認めらることが特徴とされている。自験例では、HSEでありながら、基底核中心の異常信号がみられ、脳波においても前頭部優位の高振幅徐波が入院時より認められた点が特異と思われる。しかしながら、単純ヘルペスウイルスは神経に沿って侵入し易く、日本脳炎ウイルスは血行性に侵入し易いため、それぞれの脳炎での病変分布の違いが生ずると考えられており、少ないながらもHSEであっても

血行性にウイルスが侵入すれば、両側大脳基底核を主体とする病変がもたらされる可能性は十分にあるものと思われる。

自験例のごとく、頭部MRI及び脳波で日本脳炎に類似した所見を示した報告は、著者らの検索した範囲では、見当たらなかった。しかし、HSEと日本脳炎とでは、抗ウイルス薬を使用するかどうかなどの治療を始め、経過、予後が異なるため、治療方針決定の際には、臨床所見と画像及び脳波所見のみでは、日本脳炎と鑑別できないHSE症例も存在することも、念頭におくべきと考えられた。

＜参考文献＞

- 1) 竹下研三：日本脳炎の脳波. 神經進歩, 11: 293, 1967.
- 2) Illis, L.S. & Taylor, F.M.: The electroencephalogram in herpes-simplex encephalitis. Lancet, 1: 718, 1972.
- 3) Schroth, G., Gawehn, J., Thron, A., et al.: Early diagnosis of herpes simplex encephalitis by MRI. Neurology, 37: 179, 1987.
- 4) 城下 裕、鈴木茂秀、大和田信雄、ほか：MRI-CTと脳波で特異な所見を呈した日本脳炎. 神經内科, 29: 409, 1988.
- 5) Shoji, H., Murakami, T., Murai, I., et al.: A follow-up study by CT and MRI in 3 cases of Japanese encephalitis. Neuroradiology, 32: 215, 1990.

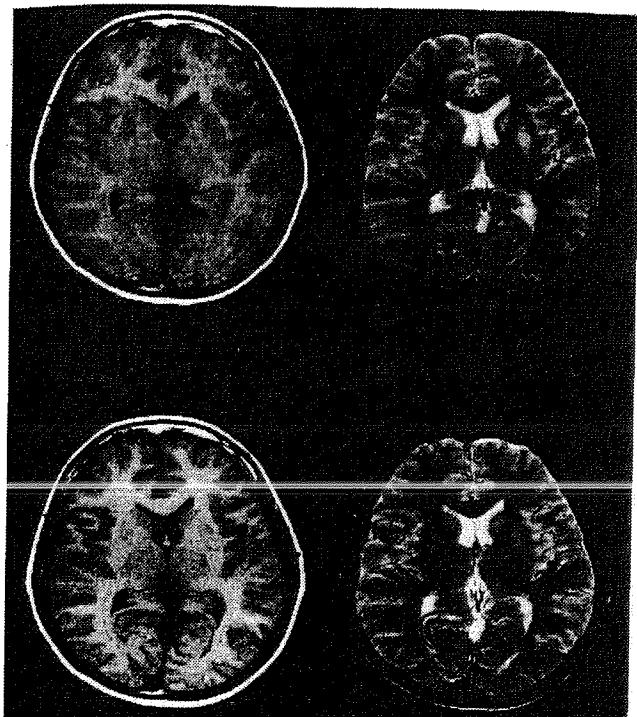


図1 入院時（上段）と6ヶ月後（下段）の頭部MRI
(左側:T1強調画像TR/TE:400/20msec、右側:T2強調
画像TR/TE:2000/100msec)を示す。

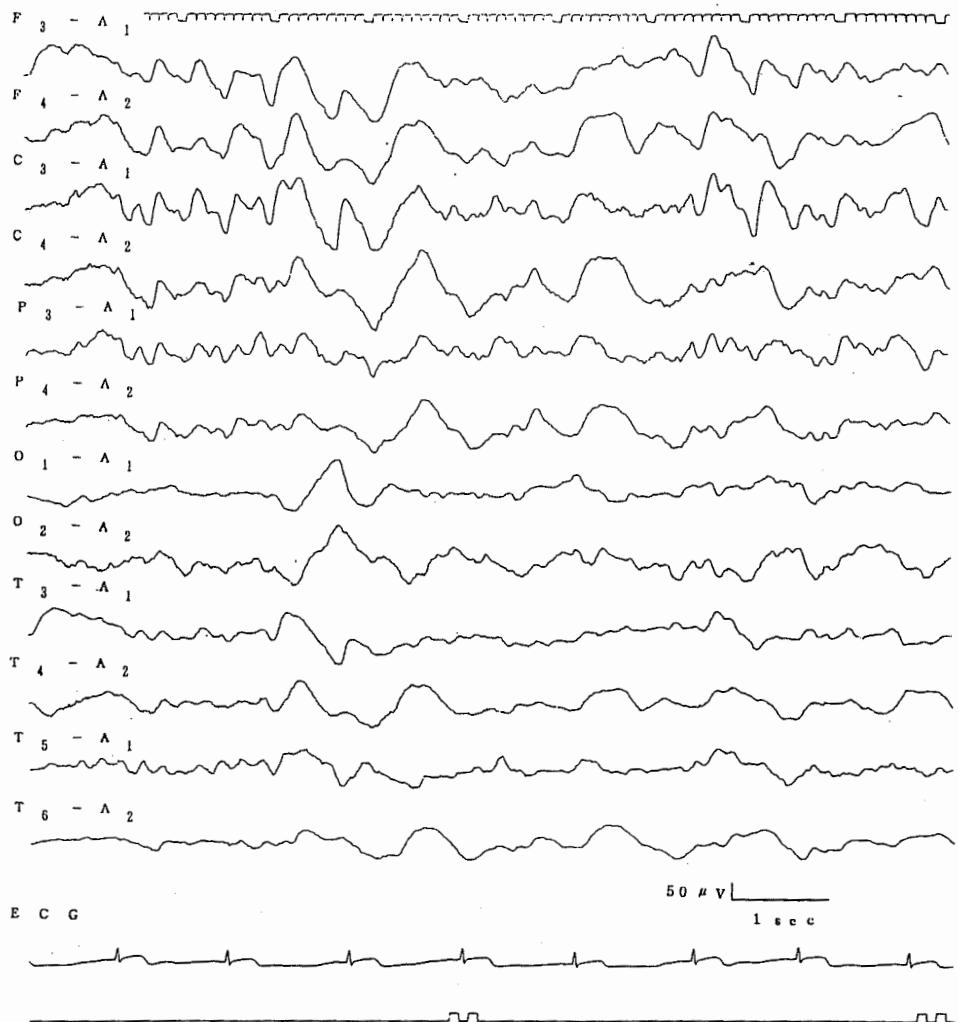


図2 入院時の脳波を示す。

化膿性髄膜炎の頭部MRI所見－硬膜下膿瘍と硬膜下滲出液

山梨医科大学 小児科、加納岩総合病院 小児科*
下田智佳子、相原正男、丹哲士、駒井孝行、田中正人*、中澤眞平

はじめに

化膿性髄膜炎の合併症である硬膜下膿瘍は予後不良の所見であり、早期の診断と管理が重要で、鑑別疾患としては硬膜下滲出液があげられる。私達は、化膿性髄膜炎後の硬膜下滲出液、硬膜下膿瘍を認めた各1症例を経験し、MRI所見を比較検討したので報告する。

I 症 例

【症例1】 1歳1ヶ月、男児。

【主訴】 発熱、けいれん、意識障害。

【既往歴・家族歴】 特記すべきことなし。

【現病歴】 [REDACTED]年1月3日に40℃の発熱に伴い、全身強直性けいれんが出現し近医を受診した。その後も発熱は持続し、さらに嘔吐、下痢、意識障害が出現したため、1月8日に当科を受診した。受診時に項部硬直が認められ、髄膜炎疑いで入院した。

【入院時現症】 体温40.4℃、心拍数205/分、呼吸数80/分。乳児の意識レベル評価法では、呼びかけにかろうじて開眼する状態で、対光反射は左でやや遅延していた。眼瞼結膜は貧血で、腹部は軽度膨満し、やや硬く触診された。肝は左肋骨弓下鎖骨中線上にかけて3cm触知された。深部反射は両側で亢進し、項部硬直を認めた。Kernig徵候陽性。

【入院時一般検査所見】 (表1)

【入院後経過】(図1) 入院時の検査結果より化膿性髄膜炎と診断し、治療としてベニシリン耐性肺炎球菌の可能性も考慮してPAPM/BPとABPCの静注、マンニトールの点滴、デキサメサゾンの静注を開始した。さらに発作間欠期脳波で右頭頂部の鋭波認め、フェノバルビタールの投与も開始した。第28病日の頭部MRIでは、両側前頭部、左前頭頭頂部がT1強調画像で低信号に、T2強調画像で高信号に描出された。T1強調画像での造影MRIでは、その周辺の増強効果を認めた(図2)。入院後、意識の混濁が1週間続き、発熱とCRPの陽性は遷延していたが、穿刺施行前に臨床症状が改善し、現在に至るまでけいれんおよび神経学的異常は認められていない。

【症例2】 4ヶ月、男児。

【主訴】 発熱、嘔吐。

【既往歴・家族歴】 特記すべきことなし。

【現病歴】 [REDACTED]年7月3日より発熱が出現し当科外来を受診、咽頭炎の診断で抗生物質の投与を開始した。同年7月4日も発熱は持続し、嘔吐や機嫌不良が出現したため、当科を受診した。受診時に大泉門の膨隆が認められ、髄膜炎疑いで入院した。

【入院時現症】 体温38.4℃、身長65cm、体重6.9kg。意識は清明で胸腹部に特記すべき所見は認められなかった。瞳孔は正円同大で対光反射は正常。大泉門膨隆、項部硬直を認めた。Kernig徵候陽性。Babinski徵候陰性。

【入院時一般検査所見】 (表2)

【入院後経過】(図3) 入院時の検査結果より化膿性髄膜炎と診断し、治療としてABPCとCTXの静注、グリセオールの点滴、デキサメサゾンの静注を開始した。当初、機嫌はやや不良であったが、入院後、意識障害、嘔吐、けいれんなどの症状は出現しなかった。第21病日の頭部MRIでは、前頭部に液体貯留像が認められ、T1強調画像では低信号に、T2強調画像では高信号に描出された。T1

強調画像での造影MRIでは、液体貯留像周辺の造影剤による増強効果は認められなかった(図4)。大泉門膨隆の急速な進行と、画像上も前回に比し脳表間隙の増大がみられたため、硬膜下穿刺を施行した。穿刺液は黄色透明、水様で培養でも細菌は検出されなかった。以後、臨床経過も順調で発達は正常に経過している。なお、抗生素投与後14日を経過した7月18日より、全身にびまん性の紅斑と四肢末端に浮腫が出現、好酸球の增多より薬疹が疑われ、抗生素を変更した。

II 考 察

化膿性髄膜炎後の硬膜下滲出液を認め、硬膜下膿瘍が疑われた各1症例を報告した。これまでの報告によると、硬膜下膿瘍と診断されたにもかかわらず造影CTでは膿瘍周囲の増強効果がみられない症例も多く、硬膜下膿瘍と硬膜下滲出液の鑑別はCTのみでは判別できないといわれている。今回私達が経験した症例1の硬膜下貯留液は、遷延する発熱とCRP陽性、さらに頭部造影MRI所見の増強効果も考慮すると、硬膜下膿瘍の形成が考えられる。症例2では、良好な臨床経過と穿刺液の性状、培養結果より硬膜下滲出液と診断された。造影CTでは描出されなかった硬膜下膿瘍が、造影MRIでは診断された報告も散見され、今回経験した症例2では穿刺液の採取結果と画像所見の一一致が確認された。今後、化膿性髄膜炎の合併症である硬膜下膿瘍、硬膜下滲出液のより早期の鑑別に頭部造影MRIが有用であることが示唆される。

文 献

Christopher S. Ogilvy, M.D., Paul H. Chapman, M.D., and Kevin Mcgrail, M.D. Subdural Empyema Complicating Bacterial Meningitis in a Child: Enhancement of Membranes with Gadolinium on Magnetic Resonance Imaging in a Patient Without Enhancement on Computed Tomography. *Surgical Neurology* 1992; 37: 138-141.

表1 入院時検査所見

血算	化学
WBC 14400/ μ l	GOT 272 IU/l
RBC 3.32×106/ μ l	GPT 297 IU/l
Hb 8.2g/dl	LDH 455 IU/l
Ht 25.2%	TP 5.9g/dl
Plt 24.4×104/ μ l	BUN 6mg/dl
髄液	Crtn 0.18mg/dl
cell 485/3 mm ³	Na 126mEq/l
prot. 214mg/dl	K 4.1mEq/l
glu. 0mg/dl	CRP 16.8mg/dl
Cl 106mEq/l	
culture	
S.Pneumoniae (PC低度感受性)	

表2 入院時検査所見

血算		化学	
WBC	10700/ μ l	GOT	21 IU/l
RBC	3.93 × 10 ⁶ / μ l	GPT	24 IU/l
Hb	11.6g/dl	LDH	553 IU/l
Ht	32.7%	TP	6.5g/dl
Plt	38.8 × 10 ⁴ / μ l	BUN	6.4mg/dl
髓液		Crtm	0.5mg/dl
cell	1256/3 mm ³	Na	133mEq/l
prot.	22mg/dl	K	4.5mEq/l
glu.	78mg/dl	CRP	2+
Cl	132mEq/l		
culture			
E.Coli			

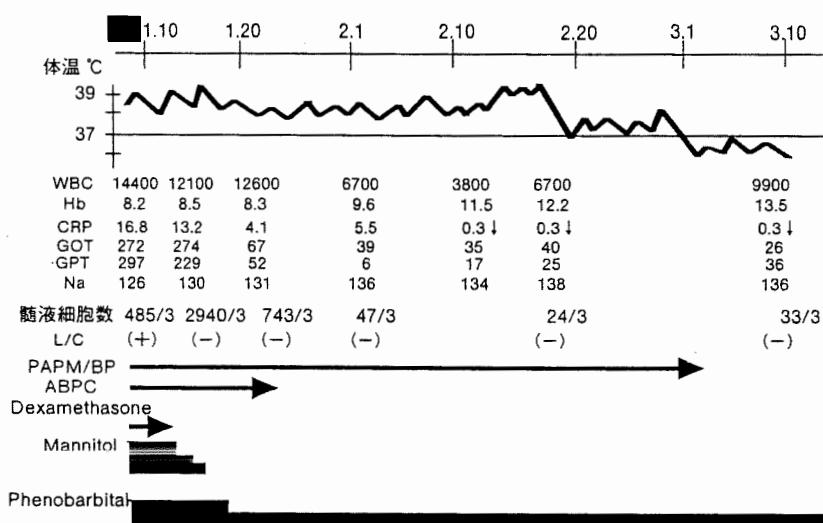


図1 症例1の入院後経過

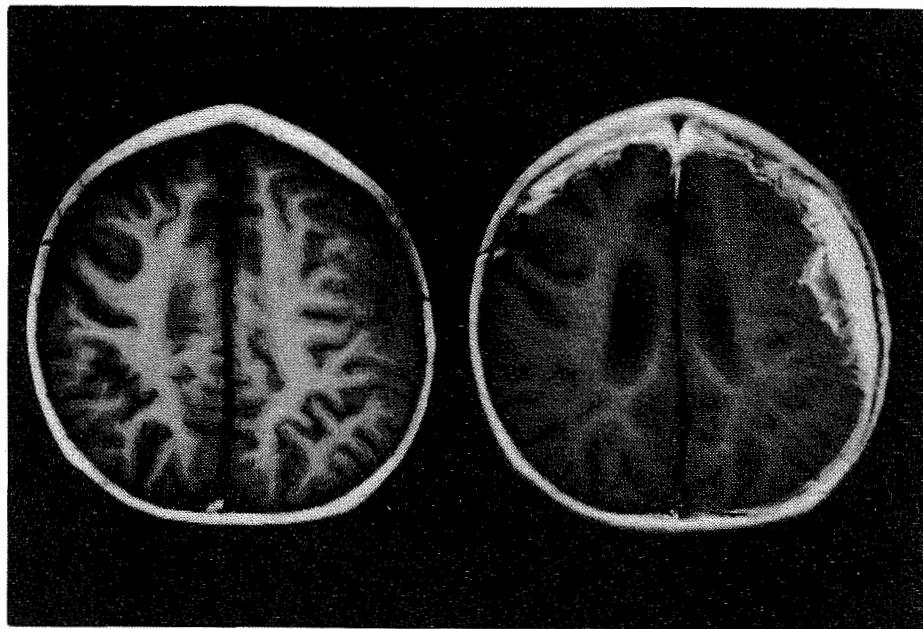


図2 症例1（1歳1ヶ月時）第28病日
 (左) T1強調水平断像 (TR : 500ms, TE : 20ms)
 (右) Gd-DTPA造影T1強調水平断像 (TR : 500ms, TE : 20ms)

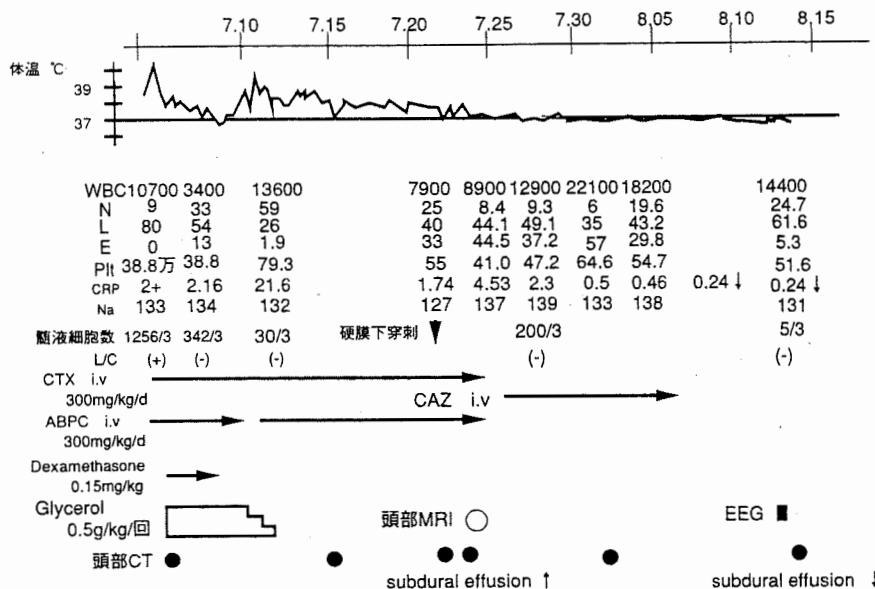


図3 症例2の入院後経過



図4 症例2(4ヵ月時) 第21病日

(左) T1強調水平断像 (TR: 400ms, TE: 15ms)

(右) Gd-DTPA造影T1強調水平断像 (TR: 400ms, TE: 15ms)

肺炎球菌性肺炎に合併し、大後頭孔症候群を呈した軸椎骨髓炎

県立佐原病院神経内科（非常勤）¹⁾， 同整形外科²⁾， 千葉大神経内科³⁾
福武敏夫^{1,3)}， 北崎 等²⁾， 服部孝道³⁾

[目的]

軸椎を侵す化膿性炎症は稀で、診断には疑いをもつための高い臨床的指針が必要である。我々は肺炎球菌性肺炎に合併して頸部痛、両手のしびれを訴えた症例において、大後頭孔症候群の存在から、軸椎骨髓炎と診断し、抗生素治療と手術により良好な転帰をうることができたので報告する。

[症例]

74歳男性。既往歴：■年頸椎症（牽引治療）。■年前立腺肥大症（経尿道的膀胱頸部切除術）。現病歴：■年3月初め1ヶ月来の頸部痛のため当院整形外科を受診したが、明らかな神経症候はなく、軽度の呼吸苦がみられるためになされた血液検査にも異常なかった（血沈20mm/hr, CRP 0.6 mg/dl, 白血球数 8000/mm³）。数日後40.1°Cの高熱が出現し歩行不能となり、県立佐原病院内科に入院した。胸部レ線像、血液所見（血沈127 mm/hr, CRP 31.2 mg/dl, 白血球数 21500/mm³），培養から肺炎球菌性肺炎と診断された。抗生素治療により解熱し、頸部痛や歩行障害も軽減したため、3月末に退院した。しかし、4月上旬再度発熱し（38.1°C），頸部痛の増強とともに両上肢のしびれが出現してきたので、再入院した。胸部レ線は正常であったが、血液炎症反応が陽性のため（血沈142 mm hr, CRP 8.9 mg/dl, 白血球数 6300/mm³），別の抗生素による治療が再開された。解熱とともに頸部痛も軽減したが、4月下旬尿閉状態となり、神経内科に併診した。

併診時所見：意識は清明で頭痛、頸部痛を訴える。脳神経系には異常なく、四肢に明らかな運動麻痺はない。腱反射では右上腕二頭筋で低下、膝蓋腱で両側とも活発であるが、Hoffmann反射やBabinski徵候は誘発されない。表在覚は正常であるが、振動覚は両上肢で低下し、母指探し試験は右上肢固定で陽性である。閉眼下に手掌を下にして両上肢を突き出せると、右上肢が下方へ偏倚する。両上肢で協調運動が軽度拙劣であり、立位・歩行はふらつきのため不能である。

検査所見：腰椎穿刺の初圧は130 mmH₂Oで、脳脊髄液は水様透明であり、細胞数7/3/mm³、蛋白78 mg/dL、糖69 mg/dLであった。細菌・結核菌培養は陰性で、各種ウイルス抗体も有意ではなかった。頸部MRIでは軸椎後方に偽腫瘍が認められ、頸髄を圧迫していた。軸椎に接する咽頭後壁の肥厚がみられた。軸椎後部と周辺にGd造影効果がみられた。99mTc骨シンチでは軸椎部の取り込みが軽度増強していた。

経過：両上肢のしびれや運動失調が増悪したため、5月下旬整形外科に転科し、7月上旬C1-2後方固定・骨移植術が施行された。手術時、局所の硬膜とその周辺には陳旧性の炎症性癒着が強く認められた。手術1カ月後にしびれは軽度残存していたが、独歩可能になり、膀胱訓練後の手術2カ月後には自尿可能となり、退院した。

[考察]

重症肺炎に隠されていた大後頭孔症候群を見出し、同部に焦点を当てた検査で軸椎骨髓炎と診断した。化膿性軸椎炎は極めて稀であるが、他の部位の脊椎炎と同様通常黄色ブドウ球菌が原因となる。肺炎球菌による脊椎炎の報告は稀にみられるが、軸椎での報告は見当たらず、本症例が世界第一例と思われる。重症肺炎の存在によって看過されている可能性があり、注意を要する。診断の遅れにより高度の神経学的後遺症や死亡すら来しうるからである。早期の十分な抗生素治療だけで治癒する可能性もあるが、保存的治療で改善が得られない場合、高齢でも手術療法を考慮すべきと思われる。

[結語]

軸椎骨髓炎が肺炎球菌性肺炎に続発・合併した報告は極めて稀であるが、良好な転帰にとって的確

な神経学的診断と焦点を絞った神経放射線学的検査が重要であることが再認識される。

文 献

- 1 Kutas LM, Duggan JM, Kauffman CA. Pneumococcal vertebral osteomyelitis. Clin Infect Dis 1995; 20: 286-90.
- 2 Lam CH, Ethier R, Pokrupa R. Conservative therapy of atlantoaxial osteomyelitis: a case report Spine 1996; 21: 1820-3.
- 3 Venger BH, Musher DM, Brown EW, Baskin DS. Isolated C-2 osteomyelitis of hematogenous origin: case report and literature review. Neurosurgery 1986; 18: 461-4.
- 4 Ruskin J, Shapiro S, McCombs M, Greenberg H, Helmer E. Odontoid osteomyelitis: An unusual presentation of an uncommon disease. West J Med 1992; 156: 306-8.

頭蓋内に進展した蝶形骨洞炎の1例

金沢大学神経内科¹⁾, 同放射線科²⁾, 恵寿総合病院内科³⁾, 同耳鼻咽喉科⁴⁾
沖野惣一^{1,3)}, 真智俊彦³⁾, 鈴木正行²⁾, 山崎芳文⁴⁾, 高守正治¹⁾

[はじめに]

副鼻腔炎は common disease であるが、その中で蝶形骨洞炎の頻度は比較的少ない¹⁾⁻⁶⁾。しかし、臨床症状が非特異的で早期診断が困難であることと、解剖学的に頭蓋内腔に隣接することから、重篤な神経合併症を呈した報告が少なくない¹⁾⁻⁶⁾。我々は、蝶形骨洞炎が頭蓋内に進展した1例を経験し、その病態を検討した。

[症 例] 54歳男性、機械工。

主訴：頭痛

家族歴：特記することなし

既往歴：18歳時に上顎洞炎を手術。40歳からは気管支喘息に対しステロイドとβ刺激剤の吸入を行っていた。アレルギー性鼻炎にも罹患していた。

現病歴：■年12月末から持続性の頭痛を自覚し、近医脳神経外科を受診。後頭部に強い締め付けるような頭痛で頭部CTにも異常ないことから筋緊張性頭痛と診断された。当初は消炎鎮痛剤にて軽減していたが、次第に増強し頻繁に座薬を使用しないと耐えられないほどになったため、■年2月27日当科を受診、入院となった。

入院時現症：体温37℃、血圧120/60mmHg、脈拍72整。意識清明で髄膜刺激症状なし。胸腹部異常なし。神経学的にも局所神経徴候は認めず、特記する所見はなかった。

検査成績：WBC 7400/mm³ (Neut. 68%, Eos. 1%, Mon. 12%, Lym. 19%), CRP 7mg/dl, T-Bil 0.4mg/dl, AST 135 IU, ALT 148 IU, γ-GTP 705 IU, LDH 502 IU。腰椎穿刺では、初圧 220mmH₂O、細胞数4/mm³ (単核球3、多核球1)、蛋白36mg/dl、糖73mg/dlであった。

頭部CT(図1)には特記する所見はなかった。入院第3病日に施行したMRI(図2)では、右蝶形骨洞内に液貯留がみられ、斜台はT1強調像で低信号を呈し、洞壁のみならず斜台と小脳テントに及ぶ造影効果を認めた。

入院後経過：入院後も頭痛は持続し、前医で投与されていた消炎鎮痛剤を中止したところ38度台の発熱を認めた。第4病日には右外転神経麻痺も出現したため腰椎穿刺を再検したところ、細胞数402/mm³ (単核球178、多核球224)、蛋白79.8mg/dl、糖65mg/dlであり、数日間での著明な細胞数、蛋白の上昇を認めた。99mTc-HMDP SPECT(図3)では蝶形骨洞とその近傍に強い異常集積を認めた。以上より、右蝶形骨洞炎が頭蓋内に進展し髄膜炎を合併したと考え、抗生素療法としてPIPC、CTRXを投与開始するとともに、第8病日に鼻内視鏡による右蝶形骨洞開放術を施行した。洞から採取した膿の染色ではグラム陽性球菌、陽性桿菌、陰性桿菌とこれらの多核白血球による貪食像を認めた。細菌培養では3種の嫌気性菌が分離され、Peptostreptococcus micros, Propionibacterium acnes, Fusobacterium varunumと判定された。抗生素は、途中で副作用と思われる皮疹が出現したこともあり、感受性試験に基づいてIPMに変更して術後更に7週間続けた。症状や検査データは徐々に改善し、術後2週間で頭痛も消失した(図4)。

[考 案]

蝶形骨洞炎は、初期診断が困難でしばしば治療が遅れる疾患として知られている¹⁾⁻⁶⁾。症状のうち最も多い頭痛に関しても、重い持続性のものから鋭く高度のものまで様々であり疾患特異性がない¹⁾。本例に関しても比較的鼻症状が乏しく後頭部に強い頭痛があったことから、筋緊張性頭痛として加療され初期診断がおくれた。また、頭部CTも施行されてはいるが通常の撮像では副鼻腔の病変が不明

瞭であり、骨や軟部組織に合わせたCT windowで確認することなしに本疾患を考慮しなかったことが更に診断を遅延させたといえる。MRIでは通常はfatty marrowを反映してT1強調画像でhigh intensityを呈する斜台がlow intensityに変化し、強い造影効果も示した。この変化はhyperemiaを示唆しており、骨スキャンの所見からも骨髓炎が存在した可能性も考えられた。

本例の術中に採取された膿から同定された細菌は、いづれも嫌気性菌であった。蝶形骨洞炎の起因菌に関しては、急性の場合は*Streptococcus pneumoniae*や*Hemophilus influenzae*などの好気性菌がほとんどであり、嫌気性菌は慢性副鼻腔炎において多いといわれている。症状も比較的緩徐に経過した後で急激に増悪したことから、本例には慢性の蝶形骨洞炎が存在したものと推測される。3種の菌のうち、*Propionibacterium acnes*は従来contaminationが多いようにいわれていたが、近年頭蓋内感染症を引き起こす細菌として報告されており¹⁸⁾、本例でも起因菌の一つであった可能性が高いと考えられる。

潜水や糖尿病などの背景因子は本例においてはみられなかったが、関連を否定できない因子として気管支喘息とアレルギー性鼻炎に罹患していたことが挙げられる。気管支喘息に対しては頻繁にステロイド剤の吸入を行っており、このステロイド使用が感染の誘因となった可能性がある。また、アレルギー性鼻炎は小児では既に副鼻腔炎との関連が指摘されており¹⁹⁾、本例のような成人例でもその関与が疑われる。

蝶形骨洞は斜台の前方に接し、頭蓋内に容易に炎症が波及しやすい点で解剖学的に重要な位置にある。同部位の炎症は、本例のように極期まで症状に乏しいこともあります、二次的に髄膜脳炎をきたしめる緊急性の高い病態といえる。成因が不明の頭痛に対しては、当初から副鼻腔炎も疑って精査を進めることが必要と考えられた。

[文 献]

- 1) Lew D, Southwick FS, Montgomery WW, et al: Sphenoid sinusitis, a review of 30 cases. N Engl J Med 309: 1149-1154, 1983
- 2) Mizoguchi K, Jojima H, Tanaka M, et al: Sphenoid sinusitis associated with meningitis, visual disturbances and total ophthalmoplegia. Kurume Med J 35: 211-215, 1988
- 3) Parker GS, Tami TA, Wilson JF, et al: Intracranial complications of sinusitis. Southern Med J 82: 563-568, 1989
- 4) Clayman GL, Adams GL, Paugh DR, Koopmann CF: Intracranial complication of paranasal sinusitis: a combined institutional review. Laryngoscope 101: 234-239, 1991
- 5) Silberstein SD: Intractable headache: aseptic meningitis and sphenoidal sinusitis. Cephalgia 14: 376-378, 1994
- 6) Xenos C, Rosenfeld JV, Kleid SM: Intracranial extension of sphenoid sinusitis. Head Neck 17: 346-350, 1995
- 7) Brook I, Frazier EH: Infections caused by *Propionibacterium* species. Rev Infect Dis 13: 819-822, 1991
- 8) Ramos JM, Esteban J, Soriano F: Isolation of *Propionibacterium acnes* from central nervous system infections. Anaerobe 1: 17-20, 1995
- 9) Schumacher MJ: Sinusitis and related tissues. In Sinusitis pathology and treatment, ed by Druce HM, Marcel Dekker, Inc, 1994, pp175-183

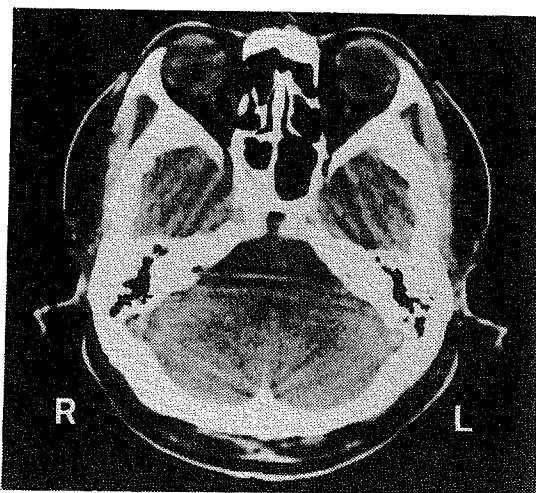


図1

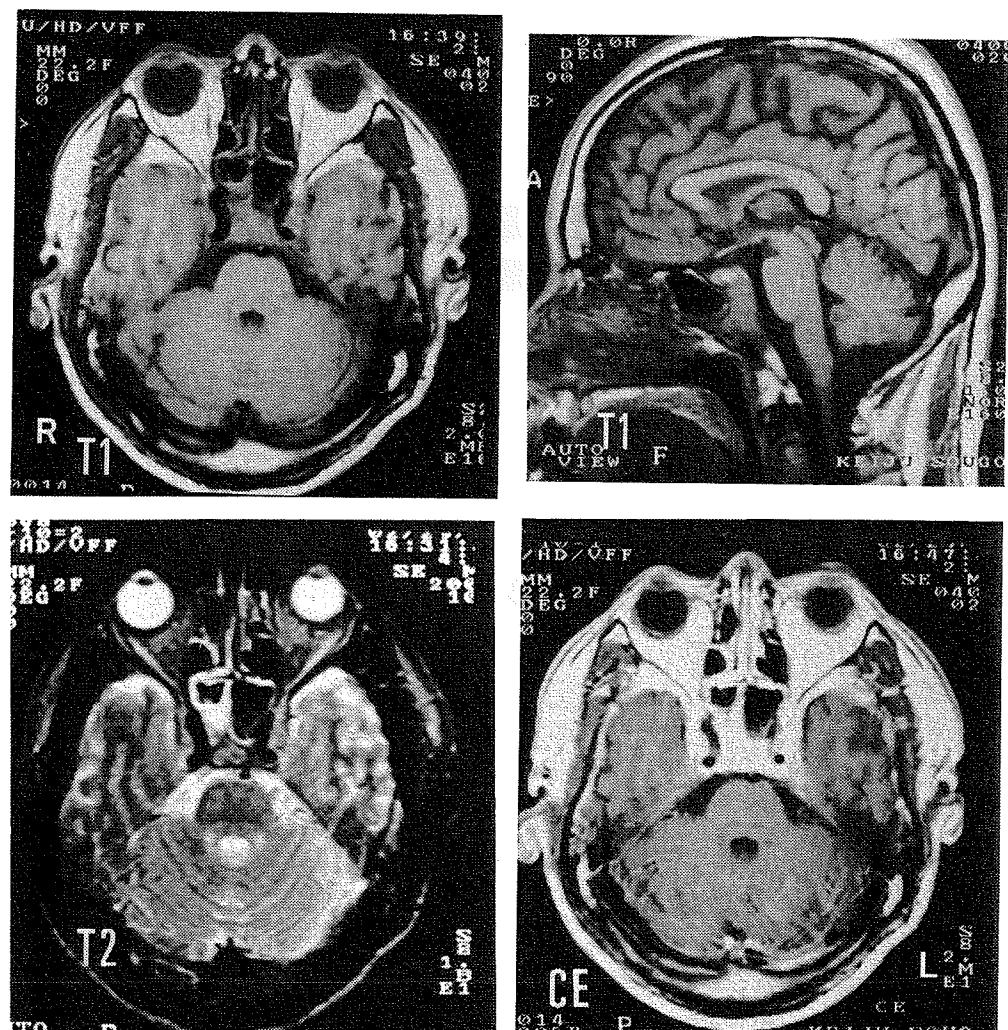


図2

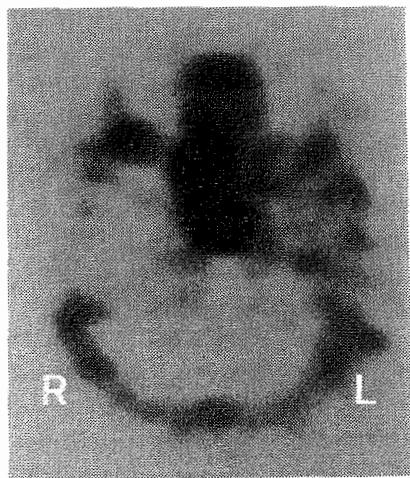


図 3

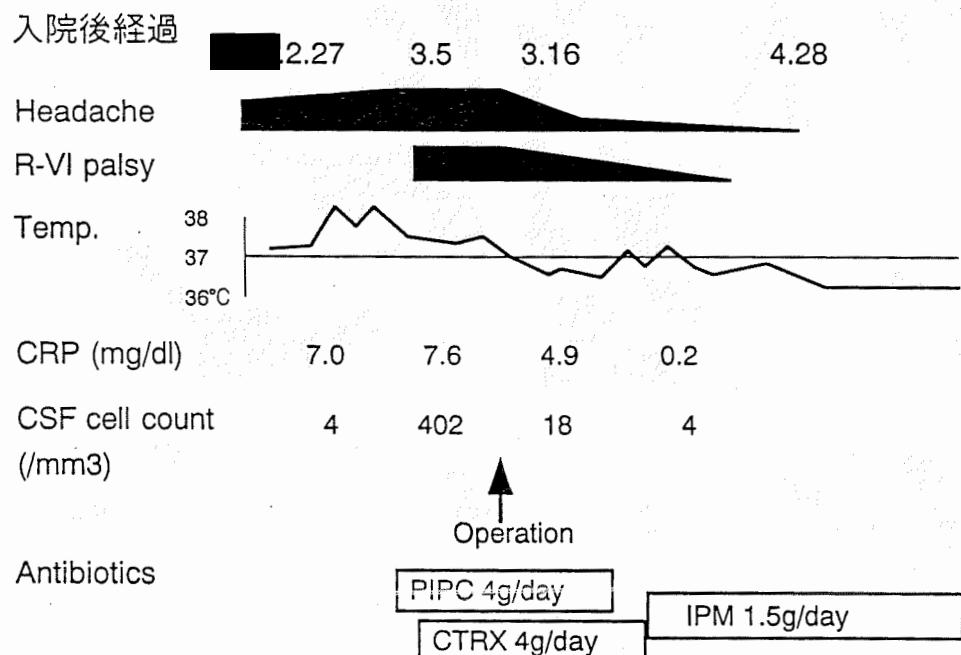


図 4

MRIにて広範な病巣を呈し、ステロイドによる治療が奏功したクリプトコッカス髄膜脳炎の一例

東北大学 神経内科¹⁾、広南病院 神経内科²⁾

鈴木靖士¹⁾、佐久間良¹⁾、小野寺淳一¹⁾、志賀裕正¹⁾、藤原一男¹⁾、今野秀彦²⁾、糸山泰人¹⁾

[緒言]

MRIにて広範な病巣を呈し、ステロイドによる治療が奏効した難治性クリプトコッカス髄膜脳炎の一例を経験したので報告する。

[症例] 49歳男性。主訴は、意識障害、発熱。■年4月、幻聴で発症し不眠、夜間せん妄、記憶力、知能低下、発熱などが出現。髄液中クリプトコッカス抗原陽性よりクリプトコッカス髄膜脳炎を疑い、■年4月抗真菌剤の投与を開始したところ、症状は軽快し一時退院となった。しかし、その後も抗真菌剤の増減に伴い症状は消長し、■年4月には、意識障害を来たため当科入院となった。

入院時軽度の発熱、意識障害、項部硬直を認めた他は、明らかな脳神経の異常や麻痺、感覚障害などは認めなかった。検査所見では、白血球 $12200/\mu\text{l}$ 、CRP 1.8mg/dl と軽度上昇していたほか、薬剤の長期投与によると思われる肝機能障害を認めた。髄液細胞数は $38/3$ と増加し、蛋白 72mg/dl と軽度上昇していた。クリプトコッカス抗原は陰性であった。

入院後フルコナゾール 400mg 投与にて、一時、意識障害などの臨床症状は軽快したが、肝機能障害が増悪したため抗真菌剤を中止したところ、症状は再び悪化し、意識障害、呼吸障害、項部硬直、発熱を認め、画像所見も悪化した。人工呼吸器を装着し、6月12日よりアンホテリシンB 25mg の投与を開始した。これにより髄液所見は軽快したが、意識障害、画像所見は改善しなかったため、7月5日よりプレドニン 50mg の投与を追加した。投与開始7日目には、意識障害が明らかに軽快し、髄膜刺激症候は消失した。

当科入院時のMRIでは、側脳室周囲の白質、第三脳室から中脳水道周辺などに、T2強調像で高信号域を広範に認めた。また、これら的一部に、淡い増強効果が認めた。(図1)

ステロイド投与前のMRIは、T2強調像での高信号域は更に拡大し、白質内に広範に広がり、中脳水道や第4脳室周辺などにも広がっていた。造影像では、両側側脳室壁に沿った線状の増強効果が強くなり、脳室周囲の白質にも斑状、点状の増強効果がより広範に認めた。(図2)

ステロイド投与10日目の7月15日のMRIでは、脳室周囲の白質などに認められていた造影剤増強効果はほとんど消失し、T2強調像での高信号域は縮小傾向を認めた。(図3)

右側脳室後方白質から6月7日、CTガイド下に生検を施行した。この生検標本では、著明な細胞浸潤を認めた。浸潤細胞は、好中球が主体で、リンパ球、マクロファージが混在し、その中に核がやや大型で、馬蹄系の核配列を示す多核巨細胞を認めた。好酸球も僅かに認められ、反応性と思われる胞体の明らかな、アストロサイトの増加も認められた。PAS染色標本では病原体は認められなかったが、この組織所見からは多核巨細胞の出現する活動性慢性炎症所見と考えられ、抗真菌剤の治療により修飾された真菌症の所見と考えられた。

また、近接する部位では、小血管周囲 Virchow-Robin 腔とそれに隣接する実質組織に、細胞浸潤巣を認めた。浸潤細胞はリンパ球で、perivascular cuffing の像を呈した。細胞浸潤を伴う小血管には、血管壁の障害されているものがあり、亜急性の血管炎の所見を呈していた。

[考察]

クリプトコッカスによる中枢神経系感染症は、その報告例のほとんどが髄膜炎であるが、脳実質内へも、Virchow-Robin 腔を通じて拡大し、白質病変例の報告も散見される。白原ら(1992)は、MRI-T2強調画像で脳幹、基底核、視床、深部白質にかけて広範な高信号域を呈した髄膜脳炎の1例を報告している。また、長谷川ら(1995)は、クリプトコッカス髄膜脳炎の経過中に、MRI-T2強調像で高信号域

を呈する頭蓋内多発病変を認めた症例を報告しており、この症例では、経過中の急激な症状の悪化に対し、ステロイド大量療法が有効であった。これらの症例では、抗真菌剤のみでは臨床症状の改善を認めず、病巣の進展や症状の悪化にクリプトコッカスの直接浸潤以外の別の機序の関与が推測されていた。

[結論]

MRIで広範な病巣を呈したクリプトコッカス髄膜脳炎の一例を報告した。本症例では、抗真菌剤単独では効果なくステロイドの併用により臨床症状と画像所見が著明に改善した。本症例のような難治性のクリプトコッカス髄膜脳炎では、一般的に禁忌とされるステロイドの慎重な投与も考慮に入れるべきである。

[謝辞] 本症例の病理組織標本についてご教示下さった国療宮城病院院長 岩崎祐三先生、東北大学病態神経学教授 北本哲之先生に深謝いたします。

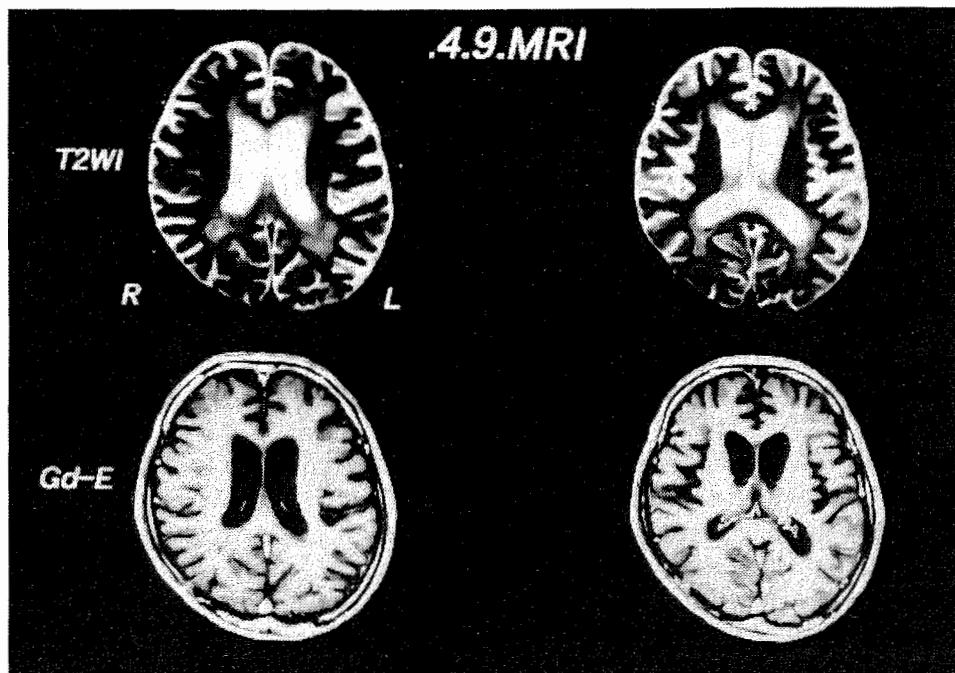


図1

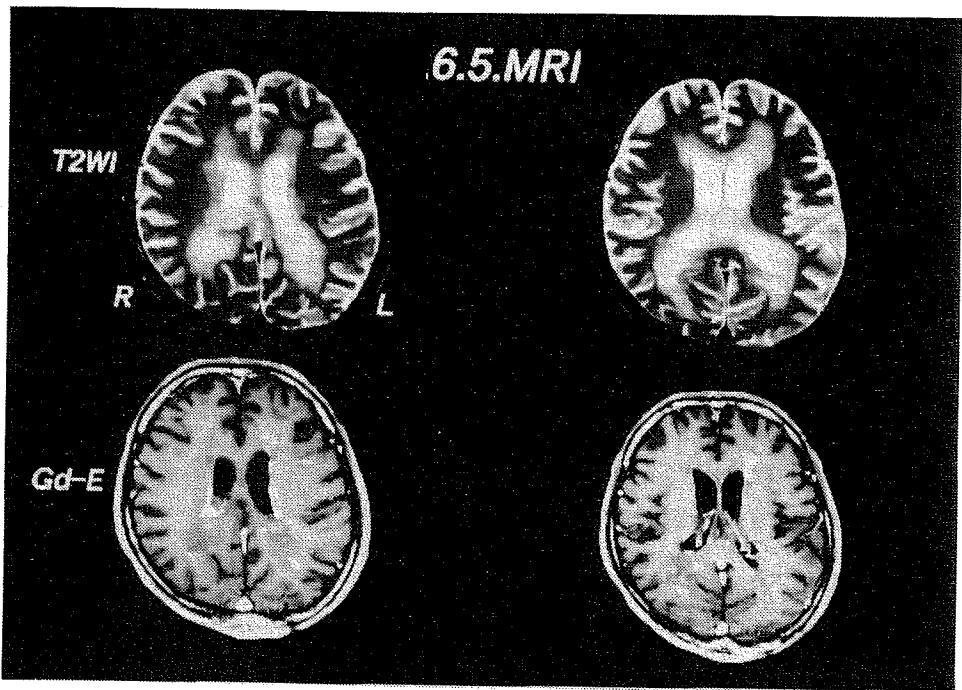


図 2

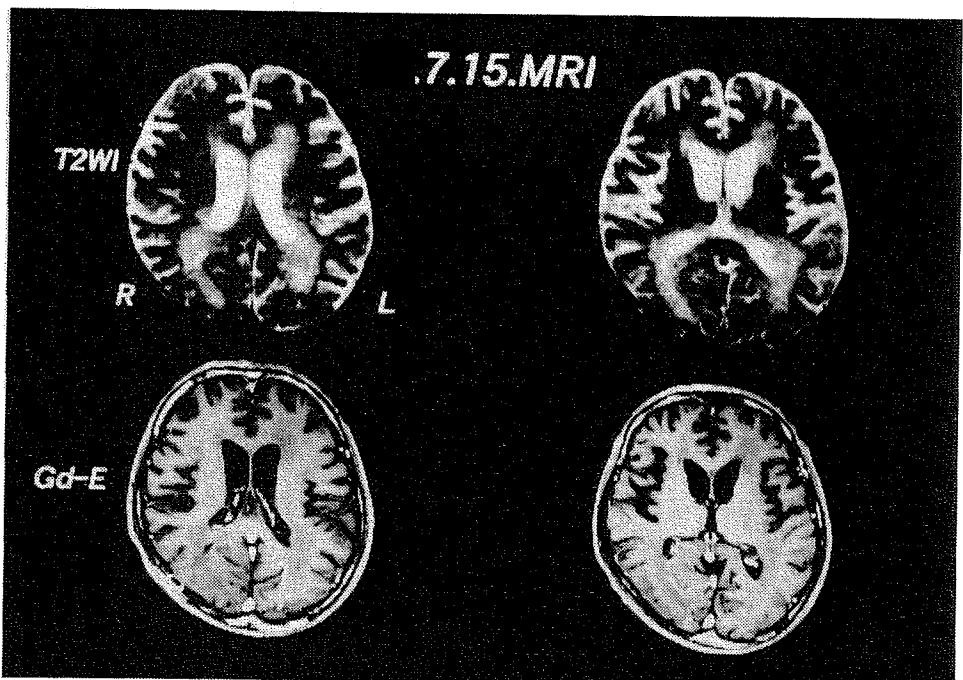


図 3

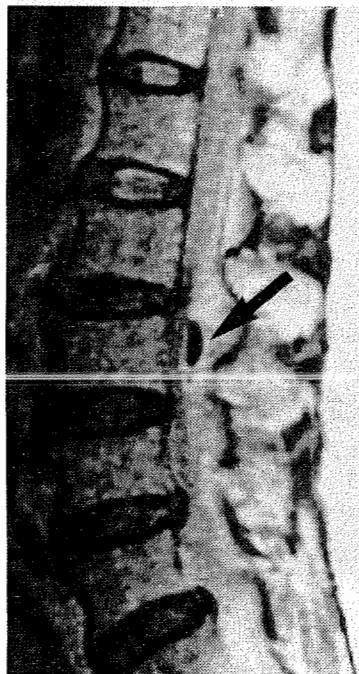
Iatrogenic acute spinal epidural abscess with septic meningitis

取手協同病院 神経内科*、内科**
新谷周三*、白石淳*、椎貝達夫**

症例は71歳女性。左下肢(L2～L3領域)の皮膚帯状ヘルペスの治療で入院、疼痛除去目的でL3/4より硬膜外カテーテル挿入後、3日目より挿入部の痛み・発熱・頭痛・嘔気嘔吐が出現した。翌日、髄膜炎の合併を疑われて神経内科に転科。神経学的には、意識は傾眠で四肢の麻痺はないが、著明なneckstiffnessを認めた。脳CTは正常。L4/5より採取した髄液は、初圧180mmH₂O、キサントクロミー、細胞数1161/mm³(多核球94%、単核球6%)、蛋白1030mg/dL、糖52mg/dL(同時血糖238mg/dL)、培養では髄液からは一般細菌・真菌・結核菌は検出されなかったが、抜去した硬膜外カテーテルよりMethicillin-resistant Staphylococcus aureus(MRSA)が検出された。腰部MRIでは、T1強調画像(TR500/TE25)、T2強調画像(TR2000/TE110)、プロトン強調画像(本稿で提示)(TR2000/TE40)のいずれも、L3のepidural spaceにthecal sacを圧迫するlow intensity massを認めた。T2強調画像でもlow intensityを呈することよりgas componentを含んだ硬膜外膿瘍と考えた。カテーテル先よりMRSAが検出され、画像上も膿瘍の広がりが大きく、arbekacin・imipenemの全身投与では完治不可能と考え、L3を中心としたlaminectomyを施行。排膿後下熱し、頭痛・腰部痛も消失、リコール所見も改善した。本例では腰髄MRI所見が特徴的と考えられた。

[文献]

S.Shintani et al. Iatrogenic acute spinal epidural abscess with septic meningitis : MR findings. Clin Neurol Neurosurg 1992; 94: 253-255



図

Campylobacter fetus を起因菌とする細菌性髄膜炎の一例

国立療養所千葉東病院神経内科 千葉大学医学部神経内科*
畠山温子 金子 克* 福武敏夫* 篠遠 仁* 服部孝道*

(はじめに)

Campylobacter fetus(C.fetus)は人畜共通感染菌であり、人では敗血症、心内膜炎、関節炎、髄膜炎など様々な全身感染症をきたす。しかし、成人発症の髄膜炎は報告が少ない。今回、私達は、*Campylobacter fetus*を起因菌とする髄膜炎成人発症例を経験したので報告する。

(症例)

患者：25才、男性

主訴：頭痛

家族歴・既往歴：特記すべきことなし 平素より牛レバー刺し身など生肉類を好んで摂食

現病歴：■■■年4月16日、頭痛、悪寒が出現した。頭痛が持続したため近医を受診、解熱鎮痛薬を処方されたがその後も頭痛は軽快せず、25日には発熱と悪寒が出現した。26日夕方、恶心・嘔吐が出現した。27日、髄膜刺症状が認められ、当科緊急入院した。

現症：身長165cm、体重52kg、体温38.7℃、血圧124/60mmHg、脈拍84/分、その他一般身体所見に異常なし。神経学的には、項部硬直、Kernig徵候、Brudzinski徵候など髄膜刺激症状を認める。意識清明。局所神経症状なし。

入院時検査成績：血液一般で白血球数18300/mm³、CRP 2.2mg/dlと炎症所見を認めた。脳脊髄液では、細胞数が13600/3mm³(単核球:多核球=4:3)と著増、蛋白79mg/dl、糖57mg/dl(BS 107mg/dl)であった。臨床経過：髄液細胞数の著増より細菌性髄膜炎を疑い、ABPC 8g/dayおよびCTRX 12g/day点滴静注2剤併用にて治療を開始した。(4月27日、第1病日)しかし翌28日、臨床症状の改善なく髄液細胞数が15600/3mm³とさらに増加したため、γ-globulinの点滴静注とGM5mg髄腔内投与を追加した。髄液培養の第一報では菌発育は認められなかった。症状は改善傾向を示し、5月1日には髄液細胞数が1270/3mm³と減少したため、γ-globulinとGMは中止した。しかしその翌日、頭痛が再び増強し髄液細胞数が2250/3mm³と増加したため、GM髄腔内投与を再開し4日間継続した。以後の経過は比較的順調で、12日(第16病日)の髄液細胞数は281/3mm³まで減少した。髄液培養の第二報でグラム陰性桿菌の発育がわずかに認められたが、菌の同定には至らなかった。17日(第21病日)、頭痛、39度台の発熱、項部硬直が再び出現・悪化し、髄液細胞数が1948/3mm³と増加した。更に髄液培養の第三報で*Campylobacter fetus*が検出されたため、直ちに抗生素をCP単剤3g/day点滴静注に変更した。詳細な病歴聴取の結果、発症前約1ヶ月の間に2~3回牛レバーを生食していたことが判明、感染源として疑われた。その後の経過は順調で、6月6日(第41病日)に後遺症なく退院した。

(考察)

一般に、髄液所見上の細胞数の増加の程度とその分画、糖の低下の有無などから、髄膜炎の病因をおおよそ推定可能であり、本症例では細胞数の著増から細菌性が最も疑わしいと考えられた。しかし、単核球優位の細胞増加である、糖の減少が軽度であるなどの特徴は細菌性としては非典型的であった。当初、髄液培養での起因菌同定が困難であったことから、前医での抗生素経口投与の影響も疑ったがこれは後に否定された。また、治療経過からGMの髄腔内投与が有効であった可能性が考えられたが、PC系やセフェム系抗生素には感受性が低く抵抗性であった。髄液培養提出20日後に*Campylobacter fetus*が起因菌と判明したため、抗生素をCPに変更して治癒したが、本症例は若年健常男性発症例で細菌性髄膜炎としては髄液所見が非典型的であり、また、起因菌の同定が遅れて抗生素の選択に難渋したことが問題点と考えられた。

Campylobacter fetus は、両端に鞭毛を有する、螺旋状または S 字状をしたグラム陰性無芽胞桿菌である。本菌は人畜共通感染菌であるが、人における感染症は1913年にCurtisらが初めて報告しており、本邦では1965年の山縣らの報告が最初である。1977年の増殖培地開発以来、敗血症、髄膜炎、心内膜炎、膿瘍など多彩な全身感染症例の報告が徐々に増加してきている。しかし、成人における髄膜炎の報告はまだ少なく、欧米例・本邦例あわせて数十例にすぎない。アルコール中毒・糖尿病・肝硬変など基礎疾患有する者の罹患が多いとされるが、本症例の様に基礎疾患を持たない者の報告も散見される。感染経路としては動物との接触や生レバー摂食・鳥肉摂食などの報告例があり、臨床症状は、比較的軽症なものから重症なものまで様々である。また、髄液は単核球優位の細胞增多を示すことや糖の低下が軽度であるなど、細菌性髄膜炎としては非典型的な所見を呈すとされており、本症例もこれらに一致していた。しかも、特殊な培地環境と3日以上の培養日数を要し、増菌培地ではわずかな混濁しか認められないため十分な観察が必要である。治療上はGMやCPなど感受性のある抗生素への反応は良く、成人の細菌性髄膜炎症例の中では診断がつき適切な治療が施されれば予後は良好である。しかしながら、細菌性髄膜炎は早期の的確な治療が予後を大きく左右する上、本菌は既述の様に非典型的な細菌性髄膜炎を呈しうるため、十分な注意を要する。①非典型的髄液所見を呈し②一般的な経験的治療に抵抗性で③起因菌同定に難渋する細菌性髄膜炎症例では、生肉摂取の有無など病歴を詳細に聴取するとともに本菌を念頭において抗生素を選択する必要があると考えられた。

EBウイルス感染により片側性末梢性顔面神経麻痺及び多発根神経炎を呈した一例

筑波大学臨床医学系 神経内科
吉田秀明、林 明人、望月昭英、庄司進一

【緒言】

EBウイルス感染により片側性末梢性顔面神経麻痺及び多発根神経炎を来たした例はこれまでになく、貴重と思われたので報告する。

【症例】

患者：26歳、女性。

主訴：四肢の感覺障害と左顔面神経麻痺。

家族歴・既往歴：特記事項なし。

現病歴：■年7月20日、突然38度台の発熱と強い両膝関節痛が出現し、さらに同日夜間には両手のシビレ感も自覚した。近医にて非ステロイド性消炎鎮痛薬等処方され、約1週間で改善したが、7月27日、膝以下のシビレ感と表在感覺低下が出現し左顔面のひきつれ感も自覚されるようになり、いずれも次第に増強していった。8月2日、左側閉眼困難となり、食物が左口角から漏れたり、舌の左側での味覚低下も出現したため、8月5日、当科に入院した。

入院時現症：一般身体所見：身長155.7cm、体重42.0kg。咽頭痛・リンパ節腫脹・肝脾腫・皮疹を認めず。

神経学的所見：意識・大脳高次機能は正常。脳神経系では左額皺寄せ障害、舌左前2/3の味覚低下、左眼筋・口輪筋の筋力低下及び反射低下があり、左顔面神経麻痺の所見を認めた。運動系では筋力は上下肢筋群とも正常であり、反射は深部腱反射正常で、病的反射はなし。感覺系ではglove and stocking typeの表在覚低下・異常知覚を認めるが、深部覚は正常。小脳症状・自律神経症状・髓膜刺激症状は異常を認めず。

入院時検査所見：尿一般は異常なし。血算は白血球数 $5800/\text{mm}^3$ で分画では好中球46% リンパ球41%，単球6%，好酸球4%，異型リンパ球3%であり、血小板数は20万 $/\text{mm}^3$ であった。生化学ではGOT 18IU/l, GPT 10IU/l, ALP 202IU/l, γ -GTP 11IU/l, BUN 10.5mg/dl, Cr 0.6mg/dl, CK 54IU/l, CRP 0.0mg/dlと正常であった。耐糖能は空腹時血糖95, HbA1c 6.0と正常であった。血清所見では、EB抗VCAIgG抗体(FA)640倍、EB抗VCAIgM抗体(FA)20倍、EB抗EBNA抗体(FA)20倍と高値を示し、Paul-Bunnell反応112倍であった。その他の各種ウイルス抗体価(風疹ウイルス・水痘帯状疱疹ウイルス・サイトメガロウイルス・単純ヘルペスウイルス)で有意な上昇を示すものはなかった。髓液所見でも、細胞数が $270/\text{mm}^3$ (全て単核球)、蛋白320mg/dl、糖73mg/dl、Cl 123mEq/l、LDH 28U/mlと細胞数増加と髓液蛋白の上昇を認めたが、EB抗VCAIgG抗体(FA)・EB抗VCAIgM抗体(FA)・EB抗EBNA抗体(FA)は正常範囲内であり、EBV DNA(PCR)は陰性であった。ミエリン塩基性蛋白オリゴクローナルIgGバンドは陰性であった。また、アンギオテンシン変換酵素13.7IU/l、ライム病抗体・HIV・HTLV-1いずれも陰性、抗核抗体20倍未満、リウマトイド因子2U/ml、C-ANCA10未満EU各種自己抗体陰性腫瘍マーカー正常であり、顔面神経麻痺を来すような基礎疾患を示唆する所見はなかつた。

電気生理学的検査：神經伝導速度は、MCV及びSCVとともに上下肢で正常下限であった。左顔面神経の電気刺激にて眼輪筋のM波の潜時は正常で振幅は低下、Blink reflexでは、R1R2で潜時の遅延を認め、左顔面神経の近位部での麻痺を示唆する所見であった。

画像所見(図1)：脳MRIにて左内耳道内の顔面神経部にガドリニウム・エンハンスされる部分があり、左顔面神経の炎症を疑わせる所見を認めた。

経過(表1)：臨床的には、ビタミンB群の内服のみで四肢の感覺障害及び左顔面神經麻痺等の神經症は約2か月の経過で収束に向かい、髄液中の細胞数・蛋白も順調に低下していった。また、血清中EB抗VCA IgG抗体及びIgM抗体、それにPaul-Bunnell反応も急性期から回復期にかけて低下傾向となり、EB抗EBNA抗体は急性期から回復期にかけて上昇を認めた。

【考察】

本例は、(1)血清学的に、EB抗VCA IgG抗体が急性期に比べて回復期では4分の1に低下し、また、EB抗EBNA抗体が回復期に上昇している点でEBウイルス感染症の診断基準(Henle et alの改変)を満たし、(2)髄液中の細胞数・蛋白及び血清中の各種EBウイルス特異抗体・Paul-Bunnell反応の消長が病勢に相關していた。(3)電気生理学的に、患側顔面神經障害の所見を呈し、(4)画像的にも、患側顔面神經の炎症の所見を認め、さらに、(5)四肢の運動障害を全く伴わず、蛋白細胞解離もなく、脳神經系の障害が片側顔面神經麻痺のみに限局していた。以上より、本例を『EBウイルス感染による片側性末梢性顔面神經麻痺を伴った多発根神經炎』と診断した。

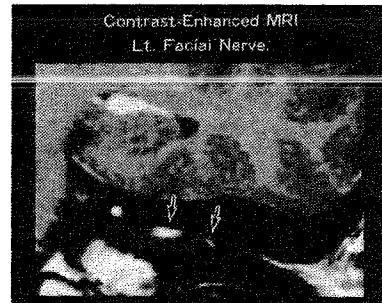
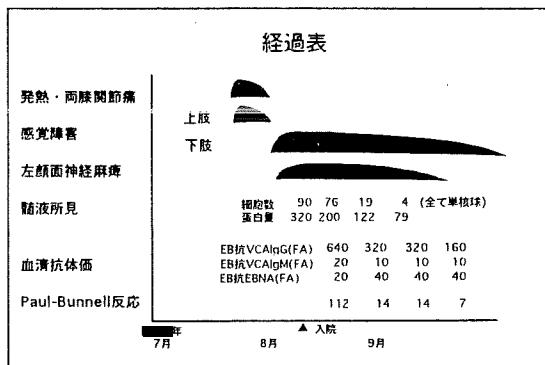
EBウイルス感染に伴い脳神經障害として片側顔面神經麻痺のみを呈した過去の報告例は我々が調べた限りでは本例を含めて9例^{1)~5)}を数えるが、発症者は20代までの若年層で、2:1でやや女性に多く、ほとんど全例が2か月以内に自然経過的に完治しており、この点で本症も同様であった。しかし、9例中、片側顔面神經麻痺以外の神經症状の合併を認めたとの報告は、本例が唯一であった。

【結語】

EBウイルス感染により片側顔面神經麻痺を伴った多発根神經炎を来し、約2か月の経過で自然覚解した症例を報告したが、髄液中細胞数・蛋白及び血清中各種EBウイルス特異抗体価の消長は、病勢によく相關したことより、EBウイルスによる直接の炎症あるいは何らかの免疫学的機序の可能性が考えられた。先行する咽頭痛やリンパ節腫脹がなくとも片側顔面神經麻痺を伴った多発根神經炎を呈している場合、EBウイルスの関与を積極的に考慮すべきであると考えた。

＜参考文献＞

- 1) 城之内ら：伝染性单核症の臨床的検討；小児科臨床 1978, 31, 2436-42.
- 2) Michel R G et al : Infectious mononucleosis, and mastoiditis, facial paralysis ; Arch Otolaryngol 1975, 101, 486-9
- 3) Snyder R D : Bell's palsy and infectious mononucleosis ; Lancet 1973, 2, 917-8
- 4) Grose C et al : Bell's palsy and infectious mononucleosis ; Lancet 1973, 2, 231-2
- 5) Gsell O : Meningitis serosa bei Pfeifferchem Drusenfieber (Mononucleosis infectiosa) ; Dtsch Med Wochenschr 1937, 47, 1759-62



Epstein - Barr virus (EBV) 脳炎診断における髄液中 EBV 遺伝子検出の有効性の検討

川崎医科大学神経内科¹⁾、三次中央病院脳神経外科²⁾、広島大学医学部第3内科³⁾
中山隆安¹⁾、藤岡敬己²⁾、原田薰雄²⁾、浜崎 理²⁾、中村重信³⁾

【目的】

Epstein - Barr virus (EBV) による脳髄膜炎の診断において、PCR による髄液中の EBV 遺伝子の検出の有効性について検討する。

【方法】

脳炎・髄膜炎を疑われた患者 172 例の髄液から nested PCR により EBV 遺伝子の検出を試みた。nested PCR による EBV 遺伝子の検出感度は、Raji細胞を用いた希釈系列では 100cell/100 μl程度であった。

【結果】

12 例から EBV 遺伝子を検出した。これらの全例で血清 EBV 抗体値は上昇していた。EBV 遺伝子を検出した例は、髄液中の細胞数の多いもの多かった。また、これらのうち 2 例は臨床症状、画像、検査結果から単純ヘルペス脳炎と診断された。一方、急性小脳脳幹脳炎の症例では、髄液細胞数の増加は軽度で髄液中からは EBV 遺伝子を検出することはできなかったが、小脳の生検凍結標本から EBV 遺伝子を検出した。

【考察】

髄液中の EBV 遺伝子の存在は、炎症反応に伴って末梢から浸潤した EBV 感染リンパ球の存在を示している可能性がある。生検脳から EBV 遺伝子を検出した症例では、髄液中には EBV 遺伝子を検出できなかった。HSV による脳炎に比較して EBV による脳髄膜炎は障害の程度が軽く、髄液中に EBV 遺伝子が存在しないか、量的に低いレベルにある可能性がある。

【結論】

PCR による髄液中の EBV 遺伝子の検出は、現時点において特異性・感受性に問題があり、診断に応用するには慎重な配慮が必要である。

Epstein-Barr virus 神経感染症の検討

久留米大学第1内科（神経内科）

藤本浩 加地正英 楠原智彦 綾部光芳 日野英忠 庄司紘史

【目的】

Epstein-Barr virus <以下 EB ウィルス> 感染は、発疹、リンパ節腫大、末血異型リンパ球などで特徴づけられる伝染性单核症<以下IM>を引き起こすことでしられているが、神経感染症も稀ではない。今回、我々は EB ウィルス神経感染症について検討を行った。

【対象および方法】

1980年から1994年にかけて、当施設におけるIM症状、原則としてEBV・VCAIgG抗体320倍以上、あるいは4倍以上の変動を示し、神経合併症を認めた症例を対象とした。併せて capillary PCR 法を用いて髄液中の EBV DNA の検出を施行した。

【結果】

神経症状を合併した症例は、10例認められた（表1）。平均年齢は37.2歳、男女比は1:1、リンパ節腫大は10例中6例、3%以上の異形リンパ球を10例中7例に認めた。臨床病型は脳炎4例、小脳炎2例、急性散在性脳脊髄炎<以下ADEM>1例、脊髄炎1例、髄膜炎2例であった。PCR法は、7例に施行し2例の髄膜炎で陽性。また、4例においてステロイドが著効を示した。

【考察】

我々が経験したEB ウィルス関連の神経感染症は脳炎・脳症4例、急性小脳失調症を含む小脳炎2例、急性散在性脳脊髄炎<ADEM>、脊髄炎各々1例と多彩な臨床病型を認めた。小脳炎、ADEM各々1例は再発を示し、血清学的に慢性活動性EB ウィルス感染症の所見を呈した。また、他の病型の文献例として、Guillain-Barre 症候群、多発神経炎、Bell 麻痺を含む単神経炎、慢性疲労症候群などが報告されている。

EB ウィルス神経感染症の成因については幾つかの説がある。一つに、今井や Landgren は髄膜脳炎例の髄液から PCR 法にて EB ウィルスを検出し、直接感染を示唆している。我々の髄膜炎でも、PCR 法で陽性であった。2番目に、伊藤らは小脳炎例において EB ウィルス感染 B リンパ球が中枢神経系への自己抗体を誘導することを報告している。3番目に、Neumann らは B リンパ球への感染が CD8 の過剰増殖を引き起こし、免疫低下により別の日和見感染を引き起こすことを示唆している。

【結論】

EBV神経感染症の臨床病型の多様性が注目されている。ステロイド有効例の存在から多くは直接感染より免疫的機序の関与が示唆される。

成人型 Reye 症候群の 1 剖検例

社会保険中京病院 神経内科、愛知医科大学加齢研究所 *

陸 重雄、藤城健一郎、足立弘明、橋詰良夫 *

1963年Reyeら¹⁾は、肝をはじめとする全身諸臓器の脂肪変性を伴う小児の急性脳症を、原因不明の臨床病理学的単位として報告した。以来この疾患は、主として小児科領域でReye症候群（以下RSと略す）として注目を集めてきた。その後10年位の間に、本症は稀ながら成人にも発症することが知られてきた^{2,3)}が、成人例の病像については未だ不明の点が多い。我々は、重篤なけいれん重積状態を示した本症と思われる24歳男性例を経験し、剖検する機会を得たので報告する。

症例

患者：24歳 男

主訴：けいれん、意識障害

既往歴：けいれんや意識障害の既往はない。薬剤アレルギーはない。

現病歴：■■■年4月5日 頭痛、39℃を越す発熱があり、近医で感冒として抗生素と diclofenac sodium（ボルタレン）を投与された。10日には解熱傾向を示していたが、11日朝全身けいれんと意識障害をきたしたため、当科へ救急入院した。

入院時現症：血圧 113/56mmHg、体温 37.5℃、栄養状態良好。胸腹部に著変はなく、皮疹、黄疸などはみられなかった。意識障害があり、時々開眼するが、意思の疎通は全くできなかった。瞳孔左右同大、項部硬直があったが、Kernig徵候は陰性。四肢に明らかな麻痺はみられず、四肢深部腱反射は正常で、Babinski徵候は陰性だった。

入院時検査所見（表1）：末梢血では赤血球、白血球に異常はなく、血小板が軽度低下していた。CRP 2.48, FDP 15.8 μ g/ml と軽度上昇。GOT・GPT の軽度上昇の他 LDH が 1578 IU と高く、CK も 231 IU と上昇していた。PT, APTT 活性は正常。自己抗体、梅毒反応はいずれも陰性。血糖 138mg/dl であった。髄液検査では初圧 280mmH2O と上昇、細胞数 7.3/mm³ (L/N : 7/0.3)、蛋白 90mg/dl と上昇、糖は 76mg/dl で正常であった。頭部 CT は、脳がやや浮腫状である以外特に異常はなかった。ウイルス学的検査では、単純ヘルペス、帯状ヘルペス、アデノ、コクサッキー(A9, B1, B3)、エコー(3, 7, 11)、日本脳炎、ポリオ、EB、サイトメガロ、インフルエンザ(A, B), RS、の各ウイルスとマイコプラズマについて、血清抗体価を2週間の対血清で測定したが、有意な上昇を認めなかった。

入院後の経過（図1）：入院当日の午後から、間歇的に全身けいれんが生ずるようになり、diazepam の静注と phenytoin (PHT) 500mg を点滴静注したがおさまらず、けいれん重積状態になり、呼吸状態が悪化したので、気管内挿管を行い人工呼吸器管理を行った。けいれんに対しては thiamylal sodium の持続点滴と PHT でコントロールを試みた。脳圧亢進に対し、10% glycerin を、さらに単純ヘルペス脳炎の可能性も考え、acyclovir を投与した。これらの治療に対しても 38~39℃ の発熱が続き、けいれんは十分にコントロールできなかった。4月18日の頭部 CT では、脳浮腫が著明であったが、局所的な異常所見はみられなかった。その後も全身状態の改善が得られず、様々な対症療法を行ったが重篤な状態が続いた。5月16日から白血球が減少し、骨髓抑制の可能性があったので、PHT を中止し、sodium valporate (VPA) に変更した。その後汎血球減少の状態になり、骨髓穿刺の所見からも、薬剤性骨髓障害が考えられ、5月22日には thiamylal sodium を中止した。けいれんは連日みられたが、24日から時々意識レベルの改善がみられ、27日には開口、瞬目、指を動かすなど指示に従うことがあった。自発呼吸は不十分でレスピレーターから離脱はできなかった。5月29日急性呼吸不全、血圧低下をきたし死亡した。尚、経過中の検査データでは、肝機能については4月15日に GOT 254 IU, GPT 91 IU と最高値を示し、以後徐々に下降した。入院後3~4週目

に実施した血中アンモニア、乳酸、ピルビン酸はいずれも正常であった。5月12日行った髄液検査は細胞数、蛋白とも正常化していた。

病理学的所見：<中枢神経系>脳重1320g。髄膜の混濁はなく、剖面では脳室が狭小化しており浮腫状。大脳白質には前頭葉から後頭葉にかけ多発性点状出血がみられ、脳幹にも認められた。組織学的には、髄膜、血管周囲、実質内にいすれにも炎症細胞浸潤はみられず、血管壊死や血管炎の所見もなかった。大脳では、海馬に神経細胞の虚血性変化と反応性のアストロサイトの増生がみられた。その他には、前述の点状出血以外、大脳、小脳、脳幹に脱髓所見を含め著変をみとめなかつた。

<一般臓器>主要所見として、左肺梗塞、肺うっ血・水腫、心・肺・肝の点状出血、腎尿細管壞死、骨髓低形成などがみられた。肝臓は脂肪変性を示し、光顯的には肝細胞に微細脂肪滴がびまん性に沈着し、肝細胞核は辺縁に押しやられず、中心性であった。

考察

本例は、発熱と頭痛で発症し、その6日後にけいれん重積状態に陥り、約8週間の経過で死亡した。経過中に加わった二次的障害を除けば、病像の主体は激烈な脳症で、これに肝障害を伴っていた。病理学的にも中枢神経系の感染症や脱髓炎を含め脳炎は否定され、非炎症性脳症として良いと思われる。肝臓については、中心核性で、微細脂肪滴の沈着した脂肪変性がみられ、これまでに報告されたRSの特徴的な所見⁴⁾と同様であった。

RSの診断には米国のCenter for Disease Control (CDC)の診断基準⁵⁾がよく用いられ、本例の臨床・検査・病理の各所見はこの基準に一致する。CDCの基準はさらに、他に説明可能な原因の存在しないことを求めているが、成人で厳密にこの要件を満たしRSと診断するのは必ずしも容易ではない⁶⁾。ここで問題となるのは感冒に使用された薬剤とアミノ酸代謝異常であろう。Diclofenac sodiumはニューキノロン系抗菌剤との併用でけいれんを生ずることがあるが、このような脳症を引き起こすことは知られていない。高シトルリン血症など、一部のアミノ酸代謝異常では稀ながら成人発症し、RS類似の状態を示すものがある。自験例では、アミノ酸分析を行っていないが、これまで精神身体の発育は正常で、意識消失やけいれんの既往もなく、今回の激しい病像と合わせて考えると、これら代謝異常は否定的である。以上の観点から、我々は本例をRSと考えた。

成人発症（16歳以上）のRSは小児に比べ著しく稀であり、欧米では1991年Van Costerら⁶⁾によつて彼らの経験した1症例を含む27例、本邦では1995年までに疑診例を含め7例報告されている⁷⁾。両者で若干の差はあるが、発症は18～75歳、29歳以下が半数以上を占め、男女ともにみられる。先行感染ではインフルエンザA,Bの両ウイルスが多く、発症前に投与された薬剤としては記載のある例ではsalicylateの投与が大部分を占める（表2）。

本症の中枢神経系には、炎症でみられるような一次的な破壊性病変は通常みられず、もっぱら脳浮腫と虚血による二次的変化が主体で、ニューロンの変化は可逆的であるとされている⁸⁾。その点から考えれば、積極的に脳圧亢進対策やけいれんなどのコントロールを行い、急性期を脱すれば、良好な転帰が期待できる。ここに示した症例も、意識が改善に向かっており、致死的合併症がなければ、かなりの回復が得られた可能性がある。RSは小児科領域では、よく知られているが、成人の急性脳炎・脳症の鑑別診断にも、本症を念頭において、早期の診断と、病態に促した積極的治療を行うことが重要である。

文献

- 1) Reye RDK, Morgan G, et al: Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: A disease entity in childhood. Lancet 2:749, 1963
- 2) 奥村英正、荒牧琢己、他：脳症を伴う急性脂肪肝。最新医学 28: 785, 1973
- 3) Glick TH: Lean Reye syndrome. Am J Dis Child 125:900, 1973
- 4) Meythaler JM, Varma RR: Reye's syndrome in adults. Diagnostic considerations. Arch Intern Med 147:

61,1987

- 5) Hurwitz ES, Nelson DB, et al: National surveillance for Reye syndrome: A five-year review. Pediatrics 70: 6: 895, 1982
- 6) Van Coster RN, De Vivo DC, et al: Adult Reye's syndrome : A review with new evidence for a generalized defect in intramitochondrial enzyme processing. Neurology 41: 1815, 1991
- 7) 山口和由、粧 敏彦、他：成人発症の再発 Reye 症候群. 神経内科 43: 226, 1995
- 8) Brownell B, Tomlinson T, et al : In Greenfield's Neuropathology (4th ed.) ed by Adams JH, Corsellis JAN et al. Arnold, London, 1984, p294.

表1 入院時所見

末梢血	RBC	492	$\times 10^4/\mu\text{l}$	GOT	66	IU
	Hb	15.6	g/dl	GPT	31	IU
	Ht	47.2	%	LDH	1578	IU
	WBC	4500	/ μl	γ -GTP	52	IU
	plts	10.4	$\times 10^4/\mu\text{l}$	T.Bil	0.4	mg/dl
	CRP	2.84	mg/dl	ChE	175	IU
	FPD	15.8	$\mu\text{g/ml}$	HBs抗原	(—)	
	PT	100	%	HCV抗体	(—)	
	APTT	108	%	CK	231	IU
	抗核抗体	(—)		髓液		
血清電解質	抗DNA抗体	(—)		初圧	280	mmH ₂ O
	梅毒反応	(—)		細胞数	7.3	/ μl
	Na	139	mEq/l	蛋白	90	mg/dl
	K	4.2	mEq/l	糖	76	mg/dl
	Cl	103	mEq/l	塩素	129	mEq/l
	BUN	18	mg/dl	パンディ反応	(—)	
	Creat.	1.2	mg/dl	IgG	6.5	mg/dl
	血糖	138	mg/dl	IgA	0.8	mg/dl
	HbA1C	5.0	%	IgM	0.6	mg/dl

表2 成人型 Reye 症候群

	欧米例 (27例) *	本邦例 (8例) **
発症年齢	18~62歳	19~75歳
(29歳以下)	(14例)	(6例)
性 男/女	12/13	2/6
先行感染	インフルエンザA 6例 インフルエンザB 5例 不明・他 3例 記載なし 13例	インフルエンザA 1例 不明 6例 記載なし 1例
アスピリン投与	10例 (非投与4、記載なし10)	1例 (非投与2例、記載なし5例)
予後	回復12例 死亡10例 重篤後遺症2例 (不明3例)	回復2例 死亡6例

(*Van Costerら⁶⁾、**山口ら⁷⁾ の報告に自験例を追加)

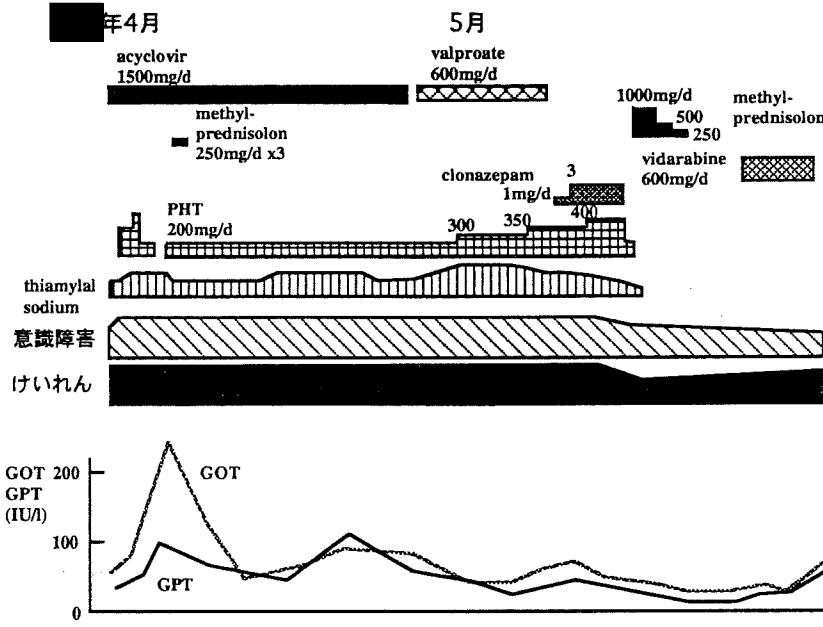


図 1 臨床経過

ガボン（アフリカ）で発症し難治性の多発性单神経炎を呈したライム病の一例

札幌医大 神経内科・道立札幌北野病院
大久保由希子・今井富裕・千葉進・松本博之・小林信義

症例：43歳男性

主訴：両手足の痛み、筋力低下、左顔面神経麻痺

既往歴：27歳時交通事故（1週間ほど意識不明、全身20箇所骨折、頸椎すべり症）

現病歴：[]年より日本大使館の調理師としてアフリカのガボンに勤務。[]年1月中旬、右尺骨神経領域にしびれを自覚。[]年1月27日感冒様症状出現。2月10日朝、左顔面神経麻痺が出現。同時に右尺骨神経障害の増悪と左手尺骨神経障害も出現。また、両足先にも有痛性異常知覚と筋力低下が出現したため2月16日パリのアメリカ病院に入院。パストール研究所の検査で血清ボレリア抗体価が512倍（IFA法）と高く、ライム病の診断で2月20日より15日間セフトリアキソン2g/dayが投与された。3月14日帰国と同時に当科入院となった。

入院時所見：一般理学的所見は特記すべきことはなし。ダニ咬傷歴、皮疹の既往なし。神経学的所見は、脳神経系は左末梢性顔面神経麻痺を認めたが他に異常なし。小脳系は異常なし。運動系は握力が右8kg左16kg、両側上下肢において右側遠位筋優位に4/5レベルの筋力低下があり、右背側骨間筋と小指球筋、両側下腿に筋萎縮を認め右側で鷺手を呈していた。感覚系は有痛性異常知覚が両側尺骨神経支配領域と両側足首以下で右側優位にみられた。自律神経系は右尺骨神経支配領域で発汗低下、冷感を認めた。

入院時検査所見：好酸球の増加とGOT, GPT, γ -GTPの上昇をみたが抗生素の使用前ではこれらに異常はなく、中止後は正常範囲内に改善した。梅毒血清反応（-）、各種自己抗体（-）、リウマチ因子（-）、ACEは正常範囲。髄液では細胞数が8、総蛋白が58mg/dlと共に軽度増加を認めた。また、パリの病院で単純ヘルペス、水痘一帯状疱疹など各種ウイルス抗体価のcheckをしておりすべて陰性であった。

電気生理検査：Blink reflexでは左側R1, R2は共に消失していた。（図1）頸部磁気刺激による交感神経皮膚反応では同部位からの導出はできなかった。（図2）

神経伝導速度の測定では、MCVが正中神経で右54.1m/s、左58.8m/s、脛骨神経で右43.3m/s、左47.0m/s、M波振幅は正常、尺骨神経で右導出不能、左側はMCVが45.2m/s、M波振幅が軽度低下、腓骨神経ではMCVが右31.5m/s、左31.3m/s、M波振幅が低下していた。SCVは正中神経で右54.1m/s、左56.8m/s、尺骨神経、腓腹神経の知覚神経活動電位は両側共に導出されなかった。

以上の電気生理学的所見から左顔面神経、両側尺骨、腓骨、さらに腓腹神経の障害が考えられた。
経過：抗生素が投与されてから症状の増悪はなく、抗ボレリア抗体も抗生素投与後で正常範囲内になった。発症してから約2年後の現在の状態は軽度左顔面神経麻痺と軽度右尺骨神経障害の残存のみとなった。電気生理学的にはBlink reflexでは左R1, R2は共に導出されるようになり（図3）、頸部磁気刺激による交感神経皮膚反応では右尺骨神経支配領域からも導出されるようになった。（図4）神経伝導速度の測定においてもmotor, sensory共に改善がみられた。

考察：本邦で初めてライム病が確認されたのは1986年で、神経ボレリア症は1989年以来数例報告されているが顔面神経麻痺単独の報告が多く、多発单神経炎の報告は検索した範囲内では本邦では一例のみであった。

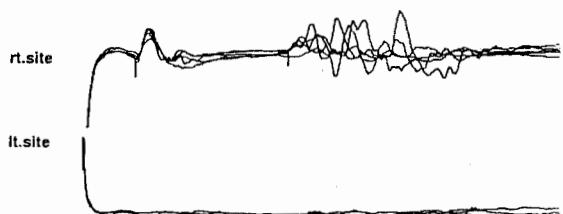
神経ボレリア症の臨床症状は非常に多彩で北米の症例では皮疹、関節炎、脳脊髄炎が多く、一方、ヨーロッパの症例では疼痛を伴う神経根炎が多く、紅斑や関節炎は稀という地域偏在性を呈すと報告されている。本例はガボンで発症し、主症状が疼痛を伴う多発单神経炎であった点が特徴的であった。

文献的に神経ボレリア症における末梢神經障害は組織学的に軸索変性主体で有髓神經、無髓神經共に脱落がみられる。本症例も電気生理学的に軸索変性主体の所見が認められた。

結語：(1) アフリカのガボンで発症したライム病の1例を経験した。(2) 主症状が疼痛を伴う軸索障害主体の多発单神經炎で、2年以上の長期にわたり症状が遷延するという臨床特徴を示した。

Blink Reflex

Rt.stim



Lt.stim

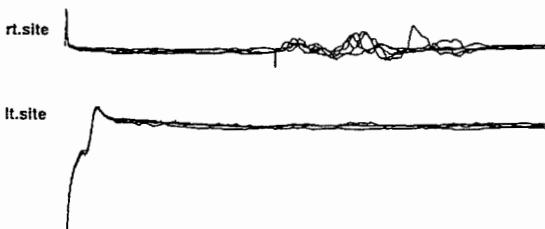


図 1

200 μ V
10ms

SSR

Rt. median nerve SCV: 54.1 m/s
Rt. ulnar nerve SNAP: no response

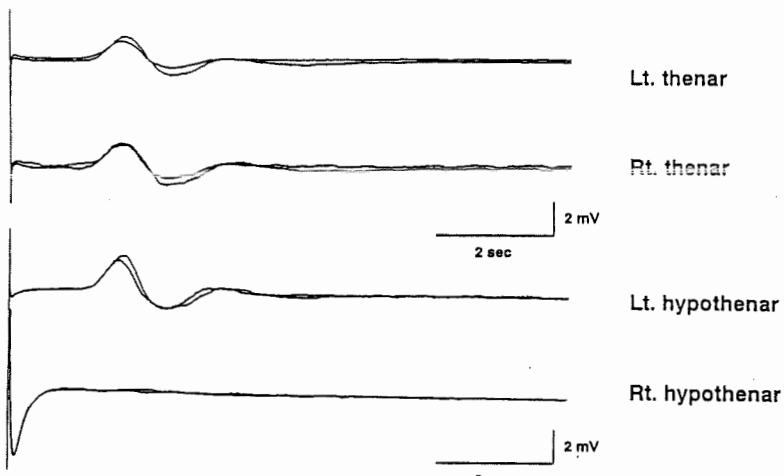
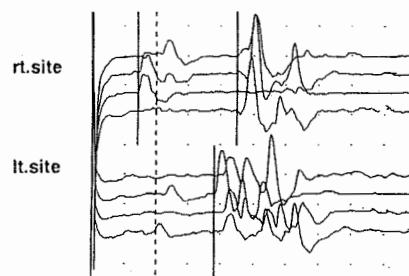


図 2

Blink Reflex

Rt.stim



Lt.stim



図 3

200 μ V
10ms

SSR

Rt. median nerve SCV: 58 m/s
Rt. ulnar nerve SNAP: 46 m/s

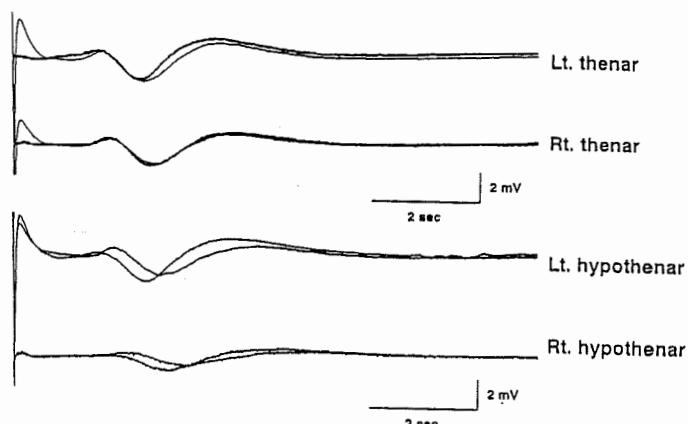


図 4

亜急性痴呆で発症した神経梅毒の1例

奈良県立医科大学神経内科¹⁾、北海道大学リハビリテーション医学²⁾
形岡博史、奥田弘美、村田加代子、中室卓也、村田顕也、高柳哲也¹⁾、真野行生²⁾

〈症例〉

症例は56歳男性。電話工事業。主訴は物忘れである。1960年と70年に妻以外の不特定の女性と交遊があった。■年12月頃より口数が少なくなった。■年1月頃、会社内での物の置き場所がわからなくなり、2月頃仕事中に突っ立っていることが多くなり、仕事上の指示を間違うことが時々あった。7月上旬、仕事で道に迷うことがあった。7月下旬には、近距離の仕事現場への行き方も忘れ仕事を休むようになり、8月25日当科入院となった。入院時、自発性・意欲の低下があり失見当識を認め、構成能力・計算・記憶に中等度障害を認め、HDS-R11/30点、WAISで言語性73、動作性57、全IQ65点であった。梅毒定量で血清ガラス板法128、RPR法128、TPHA法20480、FTA-ABS法20480倍、髄液ガラス板法4、RPR法8、TPHA法2560、FTA-ABS法640倍であり、細胞数291/3 (M:N=280:11)、蛋白114mg/dlであった。また髄液中M-proteinが陽性であり蛋白分画では γ -グロブリンの上昇を認め、IgG、IgM、IgA indexも上昇していた。Brain MRIで両側側頭葉に白質を中心とした軽度の萎縮を認め、SPECTでは両側側頭葉と左前頭葉に血流低下を認めた。進行性の痴呆を認め、髄液中の梅毒反応より神経梅毒と診断し水溶性結晶ペニシリンG (benzylpenicillin G) を一日に2400万単位10日間施行した。治療後、臨床症状、簡易知能検査、P-300に改善を認めた。その後の経過においても症状変わりなく、髄液細胞数、梅毒定量はさらに改善を認め、IgG indexは減少しM-proteinも陰性化した。神経梅毒では中枢神経内で免疫グロブリンが産生されるという報告が散見されるが、本例もIgG、IgM、IgA indexが上昇し、さらに血清中ではなく髄液中にM-proteinを認め、治療により陰性化を認めた。

神経梅毒は進行性であり究極には中枢神経系の変性、破壊に終わりその病変が不可逆性になる点より治療開始時期がその予後を左右すると言われている。本症例では初期に治療を行い改善を認めた。神経梅毒は現在では稀な疾患だが、治療可能な痴呆として鑑別診断上重要である。

マイコプラズマ肺炎後に発症した Guillain-Barré 症候群の 1 例

日大練馬光が丘病院・神経内科¹⁾, 日本大学・医・神経内科²⁾
望月葉子¹⁾, 相羽直人¹⁾, 松陰 崇¹⁾, 瓜生寛子¹⁾, 大石 実¹⁾, 高須俊明²⁾

マイコプラズマ感染に伴う末梢神経障害の報告は少ないとされている^{1,2)}. しかし、マイコプラズマ感染に伴う中枢神経系の報告の中にも Guillain-Barré 症候群、あるいは神経根障害として含まれており^{3~5)}、必ずしも稀ではない可能性がある。われわれは、マイコプラズマ肺炎後に発症し、抗体指数が高値であった Guillain-Barré 症候群の 1 例を報告する。

[症例] 患者：29 歳、男性。主訴：四肢の脱力。既往歴：桧花粉症。家族歴：特記すべきことなし。現病歴：■■■年 7 月下旬、咳と 39.5℃までの発熱が約 1 週間持続したが、治療は受けずに改善した。8月初旬、四肢末梢のしづれ感を自覚、徐々にそれは筋力低下となり、8月 9 日当科を受診し、入院した。入院時現症：体温 36.7℃、血圧 104/66 mmHg、脈拍 72/分、整、頸下にリンパ節を触知した。神経学的には、意識は清明で、髄膜刺激徵候はなかった。脳神経は異常なく、四肢遠位部優位の軽度から中等度の筋力低下を認め、握力は 11/17 kg (右/左) であった。腱反射は四肢で消失、病的反射は陰性であった。運動失調、感覺障害、膀胱直腸障害はなかった。検査所見：尿、血算、CRP、血液生化学検査は異常なかった。抗核抗体、抗 DNA 抗体は陰性。IgG 1190 mg/dl, IgA 235 mg/dl, IgM 105 mg/dl, CD 4/8 比 1.0 で、免疫電気泳動は異常なかった。HLA は、A2, A24, B62, B51, Cw3。血清マイコプラズマ抗体価 (CF) 128 倍、他に有意な変動を示したウイルス抗体価はなかった。髄液では、細胞数 3/μl、蛋白 129 mg/dl、IgG 16 mg/dl、髄液マイコプラズマ抗体価 (CF) 64 倍、抗体指数は 26.8 であった。胸部 XP は異常なかった。末梢神経伝導速度は、運動神経では、正中神経 53.2 m/s、脛骨神経 48.7 m/s、F 波伝導速度は正中神経 53.2 m/s、脛骨神経 50.8 m/s。右正中神経 F 波検査では、F 波の出現率は低く、振幅も低下していた (図 1)。右総指伸筋針筋電図では軽度収縮時、最大収縮時は異常なかったが、安静時に陽性鋭波を認めた (図 2)。経過 (図 3)：Guillain-Barré 症候群と診断し、ステロイドパルス療法後、prednisolone 40mg/日から漸減投与した。筋力低下は 8 月 12 日頃まで進行後改善し、19 日頃から腱反射も出現してきた。9 月 6 日には両上肢に軽度筋力低下を残すも退院した。なお、8 月 19 日のマイコプラズマ抗体価 (CF) は血清 4 倍、髄液 1 未満であった。

[考察] 本症例は、上気道感染症の発症から約 8 日後に四肢の筋力低下が出現した。腱反射は消失し、髄液の蛋白細胞解離を認め、Guillain-Barré 症候群と診断した。この時には上気道感染は改善していたが、血清マイコプラズマ抗体価は上昇していたので、マイコプラズマ肺炎後に発症した Guillain-Barré 症候群と考えた。

マイコプラズマ感染に伴う Guillain-Barré 症候群の発症機序はまだ解明されておらず、マイコプラズマの神経系への直接の侵襲とする説や^{6,7)} マイコプラズマの感染を契機とする自己免疫反応とする説がある^{2,8)}。これまでの報告の中には、血清抗体価のみで髄液抗体価については検討されていないもの多かった。髄液抗体価を測定した報告を表 1 に示す。本症例と同様に Guillain-Barré 症候群発症時には肺炎は無い症例もあったが、肺炎を伴っていたものもあった。本症例は、軽症で、脳神経障害、膀胱直腸障害、感覺障害は無かったが、これらを合併し、重症な例が多かった。血清抗体価はほとんどの症例で有意な変動を示したが、髄液では陰性か、1 回の陽性所見が多く、髄液抗体価が有意に低下していたのは本報告を含め 3 例のみであった^{5,6)}。抗体指数を計算し得たのは本報告だけであり、髄腔内抗体産生を示唆する数値であった。また、抗体比では、本報告を含め 3 例^{7,8)} で髄腔内抗体産生を示唆する数値であった。本症例は、神経症候出現時の髄液マイコプラズマ抗体価は高値で髄腔内抗体産生を示唆する抗体指数、抗体比を呈し、神経症候の改善に伴い抗体価が改善したことより、マイコプラズマ感染を契機とする自己免疫反応が髄腔内でも起こり、それが神経根障害の発症に関与している可能性も考えられた。今後の症例の蓄積が重要と考え報告した。

[結論]

1. マイコプラズマ肺炎後に発症した Guillain-Barré 症候群の 1 例を報告した.
2. 神経症候出現時の髄液マイコプラズマ抗体価は高値で髄腔内抗体産生を示唆する抗体指数を呈し、神経症候の改善に伴い抗体価が有意に低下した.
3. 本症例では、マイコプラズマ感染を契機とする自己免疫反応が髄腔内でも起こりそれが神経根障害の発症に関与している可能性も考えられた.

文献

- 1) 岡本 進ら : Mycoplasma pneumoniae の感染に伴う知覚優位の脊髄根神経炎. 神經内科 4: 72-74, 1976
- 2) 折笠哲男ら : Mycoplasma pneumoniae の感染に基づく acute polyradiculoneuropathy の 2 症例. 臨床神経 19: 575-580, 1979
- 3) Yesnick L: Central nervous system complications of primary atypical pneumonia. Arch Intern Med 97: 93-98, 1956
- 4) Hodges GR et al: Central nervous system disease associated with Mycoplasma pneumoniae infection. Arch Intern Med 130: 277-282, 1972
- 5) Lerer RJ et al: Central nervous system disease associated with Mycoplasma pneumoniae infection: Report of five cases and review of the literature. Pediatrics 52: 658-668, 1973
- 6) Fleischhauer P et al: Nachweis von Mycoplasma pneumoniae im Liquor bei akuter Polyneuritis. Dtsch Med Wschr 97: 678-682, 1972
- 7) Bayer AS et al: Neurologic disease associated with Mycoplasma pneumoniae pneumonitis. Demonstration of viable Mycoplasma pneumoniae in cerebrospinal fluid and blood by radioisotopic and immunofluorescent tissue culture techniques. Ann Intern Med 94: 15-20, 1981
- 8) Inuzuka T et al: IgM binding to sialosyllactosaminylparagloboside in a patient with polyradiculoneuropathy due to Mycoplasma pneumoniae infection. Acta Neurol scand 78: 53-57, 1988
- 9) Steele JC et al: Mycoplasma pneumoniae as a determinant of the Guillain-Barré syndrome. Lancet 2: 710-714, 1969
- 10) Boutte P et al. Syndrome de Guillain Barré associé à une infection à mycoplasma pneumoniae. A propos de 3 observations. Pédiatrie 34: 359-363, 1979
- 11) 馬渡英夫ら : マイコプラズマ抗体価の上昇を認めたギラン・バレー症候群の 1 例 (会). 広島医学 43: 770, 1990
- 12) The Guillain-Barré Syndrome Study Group: Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. Neurology 35: 1096-1104, 1985

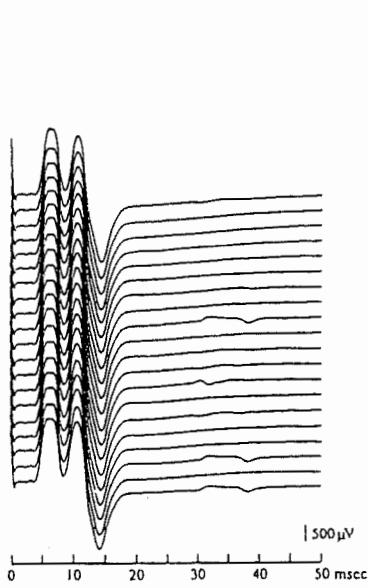


図1 右正中神経F波検査

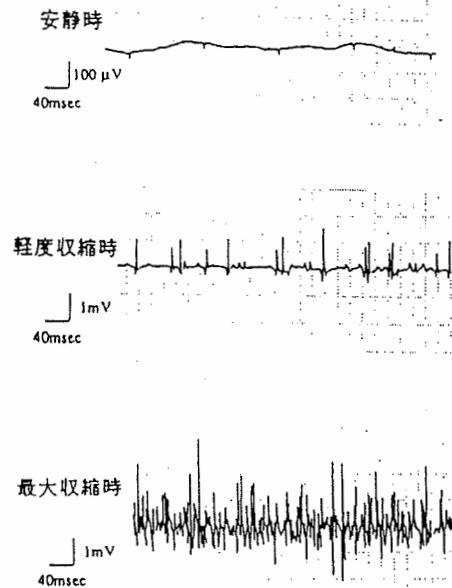


図2 右総指伸筋針筋電図

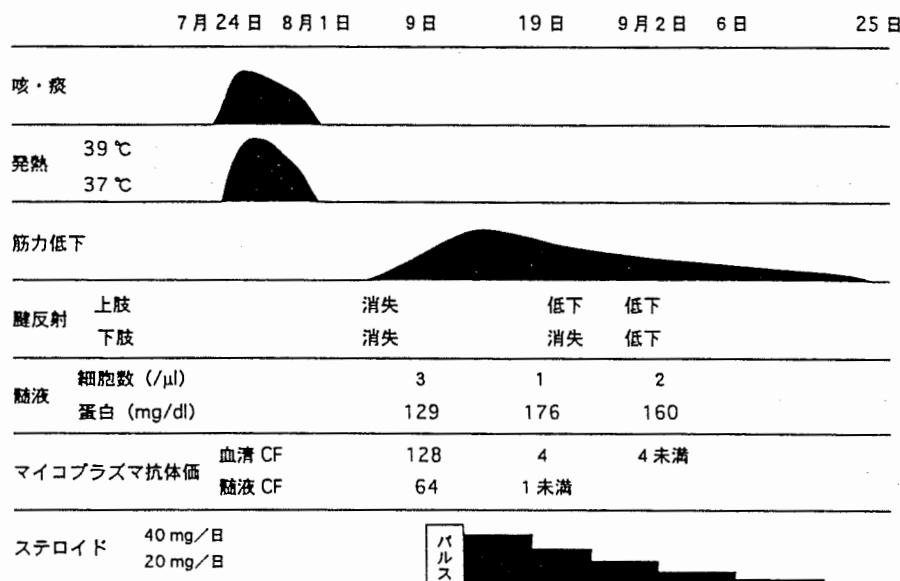


図3 経過図

表1. マイコプラズマ隨液抗体価を測定したGuillain-Barré症候群の報告#

報告者, 年	年齢, 性	感染から神経症状 重症度 [#]	脳神経障害	膀胱直腸障害	感覺障害	マイコプラズマ抗体価(CF)	抗体指數 抗体比	
							血清(1回目 - 2回目) 随液	
Steele ら, 1960 ⁹⁾	11歳, 男	5日(無)	4	+	-	-	1024 - 64	64
Steele ら, 1960 ⁹⁾	11歳, 男	5日(有)	4	+	-	+	512 - 16	0 - 0
Steele ら, 1960 ⁹⁾	14歳, 女	既往無	4	+	-	+	512 - 32	2
Steele ら, 1960 ⁹⁾	16歳, 女	14日(無)	4	+	+	+	512 - 8	8
Fleischhauer ら, 1972 ⁶⁾	37歳, 女	既往無	5	+	-	+	128 - 32	陽性*
Lerer ら, 1973 ⁵⁾	13歳, 男	9日	5	+	+	-	128 - 4	0
Boutte ら, 1979 ¹⁰⁾	11歳, 女	7日	3	-	-	+	640 - 32	16 - 2
折笠 ら, 1979 ²⁾	58歳, 男	10日	5	+	+	+	2048 - 32	上昇なし
Bayer ら, 1981 ⁷⁾	25歳, 男	25日(無)	4	+	+	+	8 - 512 - 64	8 * - 1
Inuzuka ら, 1988 ⁸⁾	59歳, 女	21日(無)	5	+	+	+	128 - 16	8
馬渡 ら, 1990 ¹¹⁾	7歳, 女	/	5	/	/	/	上昇	上昇
本報告	29歳, 男	8日(無)	3	-	-	-	128 - 4未満	64 - 1未満
								26.8 2

報告の記載から重症度を判定し、抗体指數、抗体比を計算した。/：記載がない、計算できない。

* 培養陽性

広東住血線虫による好酸球性髄膜脳炎の1例

東邦大学大橋病院第四内科学教室¹⁾、秋田大学医学部寄生虫学教室²⁾
小川加奈、岸 雅彦、根本 博、若田宣雄、木下真男¹⁾、石田和人、吉村堅太郎²⁾

症例：17歳 女性。

主訴：頭痛、発熱、両手のしびれ。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：高校生。

現病歴：■年1月23日より沖縄へ修学旅行へでかけた。23日夕食に、えび、貝類を食べたが、いずれも加熱したものであった。その後、2月2日より38度台の発熱、四肢の感覚過敏、髄膜刺激症状、脳炎症状を呈し、2月13日、当院入院となった。

入院時身体所見：体温37.0°C、脈拍80回/min、血圧120/82mmHg、その他特記すべき所見なし。

神経学的所見：意識混濁。見当識障害・記憶力低下・錯語あり。項部硬直、ケルニッヒ徵候陽性。眼底正常。眼球運動異常なし。構音障害なし。その他脳神経系に異常みとめず。小脳症状なし。感覺系では、両側上下肢に感覚過敏および自発痛あり。深部知覚正常。深部腱反射は両側軽度亢進、左右差なし。病的反射なし。

入院時検査所見（表1）では、末梢血中好酸球の增多が認められたが、CRP、血沈、IgEは正常であった。検便では、虫卵、虫体は認めなかった。髄液検査では、初圧220mmH2O、細胞数836/3（多核球：単核球=552:284）と上昇し、うち10%と好酸球の增多を認めた。蛋白は118mg/dl、糖44mg/dl、であった。髄液の塗沫、培養、ウイルス分離を行ったが、細菌、真菌、ウイルスはいずれも陰性であった。また、髄液中に虫体は認められなかった。

第7病日（2月20日）、第17病日（3月1日）、および70日後（4月23日）に施行した免疫血清学的検査では、二重拡散法にて、患者血清は広東住血線虫抗原との間にのみ沈降線を形成した。また、Inhibition ERISAでは日数の経過に伴い広東住血線虫抗原によるERISA反応の抑制作用が増強し、低濃度の抗原によって反応は完全に抑制された。

頭部MRI所見では、ガドリニウム造影T1強調画像にて、2月23日のMRI上leptomeningeal enhancementが認められたが、以後改善した。また3月14日の頭部MRI上、前回には認められなかつた造影される高信号spotが散在し、4月30日のMRIでは、ほぼ改善していた（図1）。同部位の前額断面でも、同様に高信号spotの出現が認められた（図2）。頭部MRI T2強調画像では、前述の高信号spotの散在に一致した部位には、高信号は認められなかつた（図3）。3月14日に施行した脳波では、徐波が認められたが、徐々に改善した。末梢神経伝導速度は、SCV, MCVともに正常であった。

入院後経過（図4）：頭痛、発熱、項部硬直、意識混濁などの臨床症状より、髄膜脳炎を疑い、髄液所見より、好酸球性髄膜脳炎と診断した。著しい脳圧亢進症状に対し、ステロイドおよび脳圧降下剤の投与を開始した。意識混濁、発熱などの症状は、数日後には改善し、頭痛、嘔気は第7病日にてほぼ消失、項部硬直も改善したが、感覚過敏は第17病日ごろまで持続した。末梢血中好酸球は第13病日に31.8%まで増加し、以後経過とともに減少したが、90日後も6.6%と軽度増加していた。また、髄液中好酸球は、すでに臨床症状の改善していた第13病日に65%まで増加したが、以後徐々に減少し、第41病日に退院となった。髄液好酸球数、末梢血好酸球数は、経過4ヶ月にてほぼ正常化した。沖縄旅行歴、臨床症状、髄液中好酸球の著明な増加などの所見より、広東住血線虫感染を考え、免疫血清学的検査により、確定診断が得られた。

考察：広東住血線虫は、本来ネズミを固有宿主とする寄生線虫で、主要な中間宿主であるアフリカママイの生息域拡大とともに、その分布を広げ、今日東南アジアから太平洋の熱帯地方の島々を中心に広く分布し、我が国でもアフリカママイの移入された沖縄県において、1964年以降広くその分布が確認されている。これまで、日本においての流行地は沖縄地方に限られていたが、最近では、本州、北海道にも本線虫の分布が拡大していることが、確認されている^{1) 2)}。

日本では、今までに、32例が報告されているが、そのうち20例は沖縄での報告であり、沖縄以外での発症例はまだ少ない。感染経路は大部分は第3期幼虫を有するカタツムリやナメクジなどの中間宿主や、かに、えび、カエルなどの待機宿主を偶然摂取することで生じるが、本症例では、中間宿主を摂取した機会がはっきりしなかった。しかし、汚染された生野菜、水などを摂取した可能性は否定できない。本症の確定診断には、患者の髄液中に虫体を見いだすことでなされるが、そのような例はきわめて少数であり、現在、多くは、血清免疫学的検査により診断がなされている。このため、臨床所見、旅行歴、髄液中の好酸球の著増所見は、重要であり、診断の助けとなる³⁾。

本例は対症的治療を施行し、経過は良好であったが、発症第40日後の頭部MRI上、Gd（ガドリニウム）造影T1強調画像にて、T2強調画像では造影されない散在性の高信号spotの出現を認めた。この所見は約1ヶ月の経過で自然に改善したが、髄液好酸球数との関連が示唆された。剖検所見では、血栓形成や、血管拡張がみられることが以前に報告されており⁴⁾、本例におけるMRI上の特徴的所見は、死亡虫体に対する組織反応や微小血栓形成などに伴う局所的な血管拡張を反映しているものと考えた。

広東住血線虫症は我が国ではまだ数少なく、また、本例のような頭部MRI上の異常所見の報告例はなく、今後留意すべきである。

参考文献

- 1) Otsuru M : Studies on Angiostrongyliasis in eastern Asia and Australia. A Special Publication of the US Naval research Unit No2, Taipei Taiwan. 226, 1979.
- 2) 福原 敬、森岡正信ら：好酸球性髄膜脳炎を呈し、血清学的に診断された広東住血線虫症の1例、日内会誌、77, 1067-1071, 1988.
- 3) Kuberski T: Eosinophils in cerebrospinal fluid : Criteria for eosinophilic meningitis. Hawaii Medical Journal 40:97-98. 1981.
- 4) Tangchai P, Nye S. W, Beaver P.C.: Eosinophilic meningitis caused by Angiostrongyliasis in Thailand. Am. J. Trop. Med.& Hyg., 16(4): 454-464. 1967.

表1. 入院時検査所見

WBC	6600	BUN	5 mg/dl
Neut.	45.8%	Crn	0.6 mg/dl
Lymph.	17.1%	Na	135 mM
Mono.	10.3%	K	3.8 mM
Eosino.	25.2%	Cl	99 mM
RBC	479×10^6	Glu	111 mg/dl
Hb	13.4 g/dl	CRP	0.0 mg/dl
Ht	40.5 %	ESR	7 mm/hr
Plt	23.9×10^9	IgE	110 U/ml
		IgG	1453 mg/dl
TP	7.1 g/dl	IgA	129 mg/dl
Alb	4.0 g/dl	IgM	149 mg/dl
T-Bil	0.5 mg/dl	Urinalysis	
AST	8 U	protein	(-)
ALT	8 U	sugar	(-)
LDH	341 U	RBC	(-)
ALP	159 U	sediment	; normal

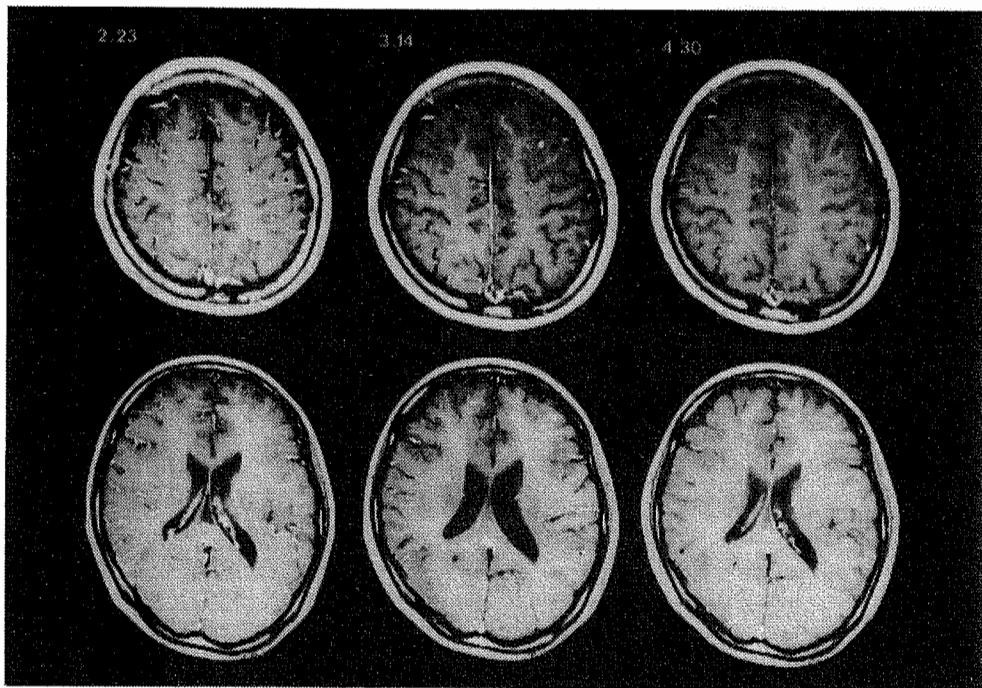


図1.

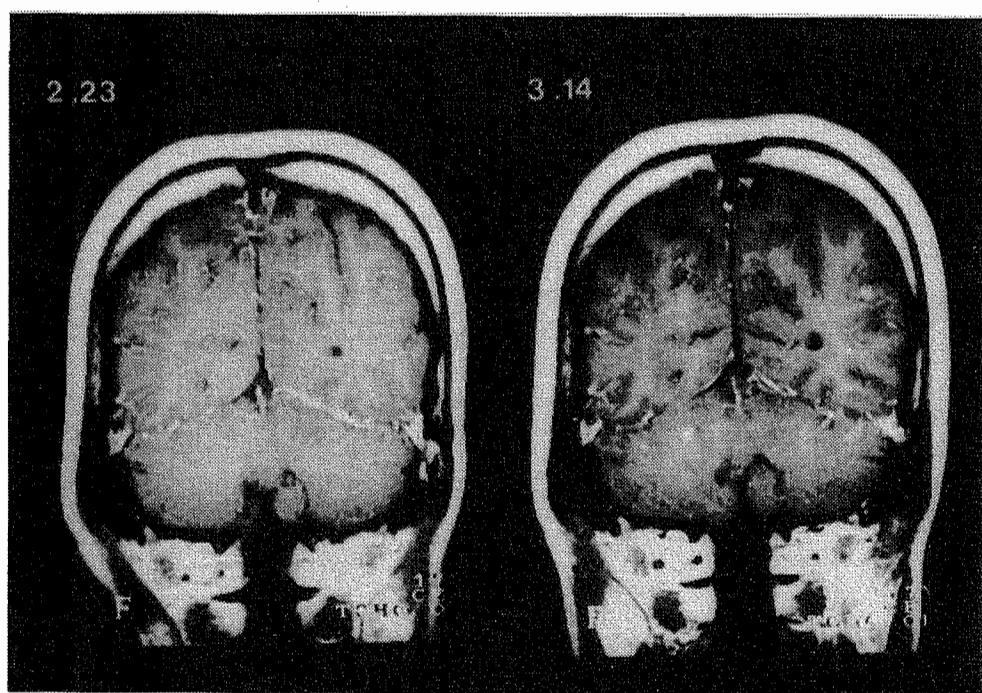


図2.

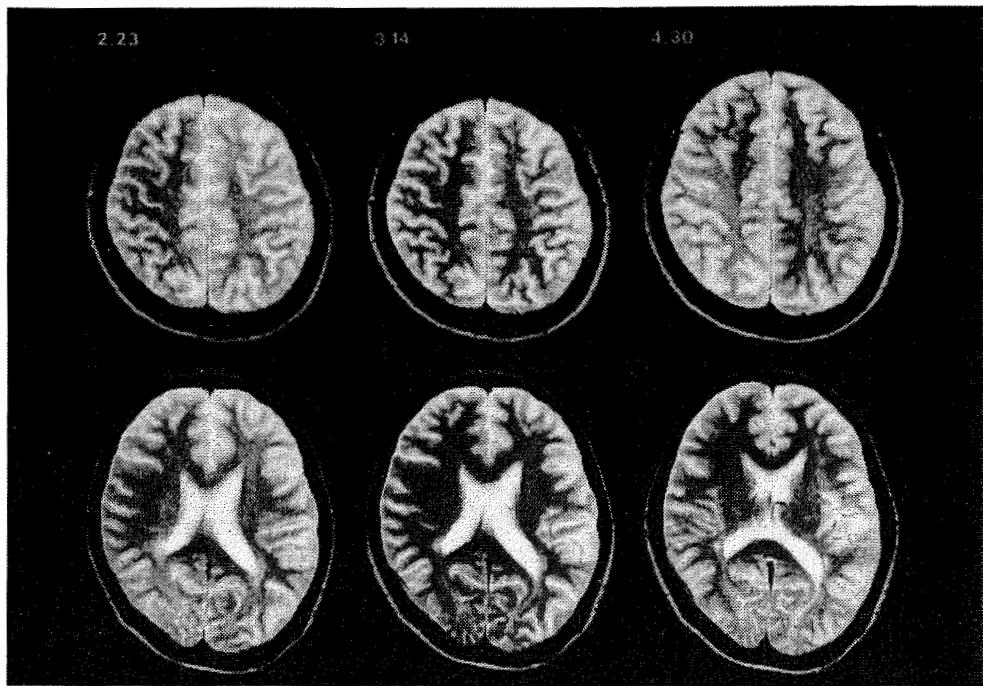


図3.

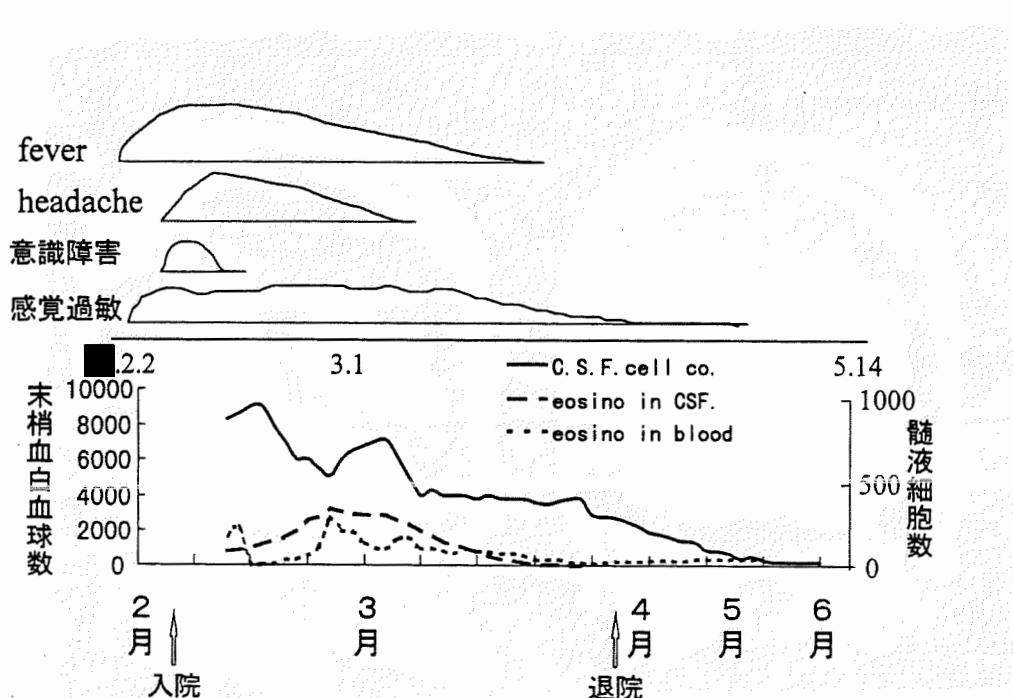


図4. 臨床経過 症例Y.F. 17歳 女性

1995-1996年冬季インフルエンザ流行期に見られた急性脳炎・脳症

札幌市小児科医会

松薗嘉裕、富樫武弘、穴倉廻彌、綿谷靖彦、山中 樹、岡 洋瑚

【目的】

94/95シーズン北海道においてインフルエンザ（infl.と略す）流行期に一致して脳炎・脳症がみられたため、当医会では同期間中の infl. 入院症例の調査を行なった。infl. が疑われた脳炎・脳症 12 例中ウイルス学的に infl. と証明したのは 4 例のみであった。そこで今回、脳炎・脳症と infl. の関連の有無を明らかにする目的で臨床検体の採取と保存に重点をおいて調査を行なった。

【対象と方法】

対象は ■■ 年 10 月から ■■ 年 3 月までの期間（■■ シーズンと略す）、infl. 様疾患または、原因を問わず脳炎・脳症などの急性中枢神経系障害で北海道の小児科に入院した 15 歳以下の患児とした。方法は、入院設備のある 94 施設にシーズン始めに検体の採取と保存法を記した文書を配布、シーズン終わりに調査表を送付し回答を依頼した。髄液、咽頭ぬぐい液などの臨床検体は可能な限り収集し、ウイルス学的検索を国立予防衛生研究所ウイルス第一部根路銘国昭先生、根路銘令子先生に依頼した。

【結果】

■■ シーズン、学童の infl. 様疾患患者数は北海道では 1 万 8 千人あまりで過去十年間で 2 番目に少ない患者数であった。当医会の調査に対し 94 施設中 58 施設、地域的には全道から回答を得た。infl. で同 58 施設に入院した症例は 370 例あまりで脳炎・脳症は 10 例、他の原因による脳炎・脳症は、麻疹 2 例、マイコプラズマ 1 例、原因不明 4 例であった。表 1 に infl. と回答のあった 10 例と原因不明と回答のあった 4 例（症例 1, 2, 7, 14）の脳炎・脳症を示す年齢は 11 例が 5 歳以下で平均 4 歳 2 ヶ月、男児 9 例、女児 5 例。infl. ワクチン接種歴ある例なし（不明 2 例）。使用解熱薬は、mefenam 酸 3 例、diclofenac sodium 3 例、aspirin 1 例、未使用 6 例、不明 2 例。症状は全例意識障害を認め、発熱、痙攣の頻度が高い。中枢神経系症状発現は、発熱あるいは infl. 様症状が出てから平均 2.9 日、12 例は 5 日以内。予後は、7 例死亡、2 例に後遺症を残した。検査所見は、LDH 高値 8 例、GOT・GPT 高値 7 例、高血糖 7 例がやや特徴的であった。明かな高アンモニア血症は 2 例、低血糖はない。脳波は、施行した 11 例中 10 例で異常を認めた。頭部 CT は施行した 13 例中 8 例で異常を認め、死亡例で施行した 5 例全例で異常を認めたのにに対し、非死亡例で異常を認めたのは 7 例中 2 例のみであった。症例 2 と症例 12 は頭部 CT 上特徴的な脳幹部の浮腫と対称性低吸収域を認めた。7 例の髄液を収集でき、症例 1, 2, 6, 8, 10, 12 は PCR 法で髄液中に infl. virus genome を認めた。型の詳細については現在検索中。症例 2 は咽頭ぬぐい液からも、infl. virus を分離した（H3N2）。症例 13 は髄液の infl. virus genome は陰性であった。

【考案】

infl. の中枢神経系障害で脳や髄液からウイルスが分離されることは稀であった。今回脳炎・脳症 7 例中 6 例の髄液から PCR 法で virus genome を検出でき、infl. virus が中枢神経系に侵入し脳炎・脳症の原因となること、頻度も少なくないことが判明した。Lehmann ら¹⁾は infl. 感染早期のウイルス血症を報告しており、中枢神経系へは血行性に播種され侵入したものと考えられる。また、髄液のウイルス学的検索がなければ原因不明とされた症例があり、保存用検体採取の重要性が再認識された。今回の症例は、中枢神経系症状を早期に呈する例が多く、Partin²⁾が第 7 日目の発症が多いとしたライ症候群とは差異を認めた。頭部 CT で、脳幹部に対称性に低吸収域を認めた 2 例は、水口³⁾が提唱する急性壊死性脳症との関連で注目される。予後は 7 例が死亡、2 例が後遺症を残し不良であった。重症例は、患児の状態が許せば早期に集中治療の可能な施設への搬送を考慮すべきである。予防としてはワ

クチン接種が一般的で、5歳以下に重症例が多いことから、保護者に対しワクチンの副反応や限界について十分な説明をした上で同意が得られれば、年少児へのワクチン接種を推奨したい。毎年influenzaの流行があり、予後の悪い脳炎や脳症が存在する。数年間調査を継続し実態把握を進め、急性中枢神経系障害と influenza virusとの関連を追求していくことが重要と考えられた。調査に御協力頂いた諸先生、国立予防衛生研究所、根路銘国昭先生、根路銘令子先生に深謝いたします。

文献

- Lehmann NI, et al. Med J Aust 1971; 2: 1166-1169
- Partin JC, et al. Lancet 1976; : 599-602
- Mizuguchi M, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58: 555-561

表1. インフルエンザ流行期に発症した脳炎・脳症 14例

症例 年齢 性別	発症日	症状 (主訴又は既往歴あり) 高熱 咳嗽 呕吐 黄疸 腹痛 黄疸 水痘 その他	検査所見						結果 白血球增多 増殖症あり 増殖症なし	(北海道、 年12月～ 年3月)	死後から神経 症状出現まで		
			GOT	GPT	LDH	CK	血管炎陽性異常	CT異常					
1† 1y M	12.31	○	22	6	541	--	--	○	■	28	健		
2‡ 3y F	1.5	○ ○ ○	166	86	1036	192	154	○ ○	○	08	健		
3 4y M	2.2	○ ○ ○	446	85	3992	544	688	○ ○	●	08	死亡		
4 5y M	2.16	○ ○ ○ ○ ○	235	36	1728	195	196	未施行	○ ○	68	死亡		
5 10y M	2.16	○ ○ ○ ○ ○	493	235	4424	95	292	未施行	○ ○	38	死亡		
6† 1y F	2.20	○ ○ ○	43	13	580	52	73	○ ○	●	58	死亡		
7 2y M	2.20	○ ○ ○	468	206	1356	1035	--	○ ○	未施行	●	18	死亡	
8‡ 5y F	2.22	○ ○ ○ ○ ○	1405	1127	3984	280	--	未施行	○ ○	18	死亡		
9 1y M	2.24	○ ○ ○ ○ ○	65	16	1775	401	178	○ ○	●	1081	健		
10‡ 6y M	3.9	○ ○ ○ ○ ○	46	17	337	4674	255	○ ○	○ ○	381	健		
11 3y F	3.13	○ ○ ○ ○ ○	危急様 行動異常	23	9	389	51	111	○ ○	●	28	健	
12‡ 4y M	3.16	○ ○ ○ ○ ○	下痢	261	71	1768	159	220	○ ○	●	08	死亡	
13 7y F	3.25	○ ○ ○ ○ ○	50	29	590	42	83	○ ○	●	38	健		
14 2y M	3.26	○ ○ ○ ○ ○	頭痛 運動失調	24	10	404	38	100	●	●	58	健	

* IU/l, † mg/dl, ‡ 血液からPCR法でインフルエンザAウイルス(型については現在検討中)を検出, ● インフルエンザ症状出現から神経症状出現まで

急性脳炎/脳症における髄液中炎症性サイトカイン

山口大学小児科
市山高志、西河美希、林 隆、古川 漢

[目的]

急性脳炎/脳症において局所の免疫・炎症病態を把握するため、急性期の髄液中のinterleukin-1 β (IL-1 β)、IL-6、tumor necrosis factor- α (TNF- α)、soluble TNF receptor 1 (sTNF-R1)、transforming growth factor β 1 (TGF- β 1)を測定し、髄液一般所見、予後との検討を行なった。

[方法]

対象は急性脳炎/脳症群19名（男10名、女9名、年齢25日～14歳：平均7.1歳）、対照群23名（男12名、女11名、年齢8ヶ月～14歳：平均6.7歳）。急性脳炎/脳症群は後遺症の有無で予後良好群11名、予後不良群8名に分けて検討した（表1）。

測定は急性期の髄液（神経症状出現日を第1病日として1～17病日：平均3.3病日）を用い、それぞれのサイトカインのモノクローナル抗体を用いたELISA法のキット（IL-1 β ：Genzyme社、IL-6：R&D system社、TNF- α ：R&D system社、sTNF-R1：Bender MedSystems社、TGF- β 1：Genzyme社）を行なった。

統計学的検討にはMann-WhitneyのU検定を用いた。相関関係はSpearmanの順位相関係数を用いて検討した。

表1. 急性脳炎/脳症群と対照群のプロフィール

	予後良好群 (n=11)	予後不良群 (n=8)	対照群 (n=23)
性 別	男6名、女5名	男4名、女4名	男12名、女11名
年 齢	平均9.2歳 (1歳～14歳)	平均4.2歳 (25歳～13歳)	平均6.7歳 (8ヶ月～14歳)
病 日	2.2日 (1～10日)	4.9日 (1～17日)	
原 因	麻疹 3名 風疹 1名 インフルエンザ A1 1名 マイコプラズマ 1名 不明 5名	単純ヘルペス 3名 サイトメガロ 1名 インフルエンザ A1 1名 不明 3名	

[結果]

測定結果を表2に示す。髄液中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α は対照群では全例検出感度以下だったが、脳炎/脳症予後良好群ではそれぞれ11例中3例、8例、5例、脳炎/脳症予後不良群ではそれぞれ8例中3例、5例、6例で上昇が見られ、対照群に比して有意に高値を示した。髄液中 sTNF-R1 も、脳炎/脳症の2群は対照群に比して有意に高値だった。髄液中 TGF- β 1 は3群間に有意差を認めなかった。各サイトカインのうち髄液中 sTNF-R1のみ予後不良群が予後良好群より有意に高値だった。脳炎/脳症群において各サイトカイン値は検体採取時の髄液細胞数、髄液蛋白濃度とは相關しなかった。

[考案]

脳炎/脳症において髄液中のサイトカインの測定は局所の免疫・炎症病態の把握に役立つ。急性脳炎において髄液中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α の上昇はいくつか報告されている [1, 2]。今回の結果からも

表1. 急性脳炎/脳症群と対照群のプロフィール

	予後良好群 (n=11)	予後不良群 (n=8)	対照群 (n=23)
IL-1 β (pg/ml)	3名で上昇* (4.1 - 11)	3名で上昇* (4.3 - 45)	< 4.0
IL-6 (pg/ml)	8名で上昇* (31.5 - 991)	5名で上昇* (62.4 - 1347)	< 31.2
TNF- α (pg/ml)	5名で上昇* (25 - 165)	6名で上昇* (62.4 - 626)	< 15
sTNF-R1 (ng/ml)	1.8 ± 1.1* (0.9 - 3.9)	6.4 ± 2.6 ** (4.0 - 12.2)	< 0.9 ± 0.4 (0.1 - 2.0)
TGF- β 1 (ng/ml)	0.15 ± 0.09 (0.08 - 0.29)	0.35 ± 0.29 (0.05 - 1.0)	0.26 ± 0.23 (0.1 - 0.95)

*: 対照群に比して p<.01 の有意差あり

**: 予後良好群に比して p<.01 の有意差あり

免疫担当細胞を介して髄液中で炎症性サイトカインが産生され、その作用により炎症の助長、賦活を来たしていると考えられた。またTNF- α に結合してその活性を阻害するsTNF-RはTNF- α の真の生物学的活性を反映するといわれているが[3]、脳炎/脳症の髄液中で上昇していたのみならず、予後良好群より予後不良群でsTNF-R1値のみが有意に高値だったことから、脳炎/脳症の急性期の髄液中sTNF-R1値は神経学的予後を推測しうる指標になるとえた[4]。細菌性髄膜炎においても予後良好群より予後不良群でsTNF-R1値が有意に高値だったことからも[5]、中枢神経系感染症の急性期の髄液中sTNF-R1値は炎症の程度を最も反映するとえた。TGF- β 1はIL-1 β 、IL-6、TNF- α の産生や作用を抑制する。細菌性髄膜炎では髄液中で上昇が見られたが[6]、脳炎/脳症の髄液中では対照群と有意差はなかったので、脳炎/脳症の病態には深く関与していないかもしれない。

[結論]

脳炎/脳症の急性期で髄液中炎症性サイトカインを測定し、多くの症例でサイトカインの上昇を認めた。髄液中sTNF-R1は児の神経学的予後を推測しうる指標になるとえた。

[文献]

- Aurelius E, Andersson B, Forsgren M, Sköldenberg B, Strennegård Ö. Cytokines and other markers of intrathecal immune response in patients with herpes simplex encephalitis. J Infect Dis 1994; 170: 678-81.
- Weller M, Stevens A, Sommer N, Melms A, Dichgans J, Wiethölter H. Comparative analysis of cytokine patterns in immunological, infectious, and oncological neurological disorders. J Neurol Sci 1991; 104: 215-21.
- Seckinger P, Zhang JH, Hauptmann B, Dayer JM. Characterization of a tumor necrosis factor α (TNF- α) inhibitor: Evidence of immunological cross-reactivity with the TNF receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 5188-92.
- Ichiyama T, Hayashi T, Nishikawa M, Furukawa S. Cerebrospinal fluid levels of soluble tumor necrosis factor receptor in acute encephalitis. J Neurol 1996; 243: 457-60.
- Ichiyama T, Hayashi T, Furukawa S. Cerebrospinal fluid concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor in bacterial and aseptic meningitis. Neurology 1996; 46: 837-8.
- Ichiyama T, Hayashi T, Nishikawa M, Furukawa S. Cytokines in bacterial meningitis in children: association of transforming growth factor- β 1, tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in cerebrospinal fluid with clinical outcome. Clin Infect Dis in press.

両側前障に限局した病変を認めた急性脳炎／脳症の1例

山口大学小児科

西河美希、藤井美香代、市山高志、林 隆、古川 漢

[目的]

発熱、痙攣、意識障害を認め、急性期に両側前障に限局した病変を認めた急性脳炎／脳症の1例を経験したので報告する。

[症例]

13才の女児。■■■年5月30日から発熱、感冒様症状が続いたため、鎮咳剤、抗生物質の内服で様子をみていた。6月5日、傾眠傾向が続くため、当科に紹介され入院。入院時、37.8℃の発熱、強直性痙攣、肩から上腕にかけての静止時振戦、Ⅲ-100の意識障害、項部硬直を認めた。脳波検査では、全般性に徐波が主体であったが、頭部CT検査で脳浮腫などの所見はなく、髄液検査は細胞数 $10/3\mu l$ 、蛋白 22mg/dl 、圧 $9\text{cmH}_2\text{O}$ と異常がなかった。また、血圧も $112/72\text{mmHg}$ と上昇はみられなかった。臨床症状、検査結果から急性脳炎／脳症と診断し、グリセオール、フェノバルビタール、 γ -グロブリン、アシクロビルによる治療を開始した。入院4日目頃から次第に意識障害は改善していった。入院8日目の頭部MRI検査で両側前障がT1強調像で低信号、T2強調像で高信号を呈していた（図1）。その後経過は順調で8日目から痙攣、13日目から不随意運動も改善した。また、1ヶ月後の退院時の頭部MRI検査で前障の病変はほぼ軽快していた（図2）。血清の単純ヘルペスウイルス、日本脳炎ウイルス、マイコプラズマ、パルボB19ウイルス抗体価の上昇はなかった。また、髄液のウイルス分離でもウイルスは同定できず、単純ヘルペスウイルス、日本脳炎のPCR法は陰性だった。退院時の脳波検査では、徐波は改善したが、正中中心部で棘波を認めた。聴覚誘発電位は異常なく、知能検査（WISC-R）は、VIQ 94、PIQ 93、IQ 93と正常だった。退院時、軽度の記憶障害がみられたが、その他は異常なく、経過は良好だった。

[考察]

本症例の特徴は頭部MRI検査上、前障に限局した病変を認めたことである。MRI上基底核に対称性に病変が認められる急性脳炎／脳症は、比較的多く報告されており、起炎ウイルスとしてモンゴロウ、インフルエンザ、EBウイルス、風疹、日本脳炎などがある [1-3]。しかし、前障のみに病変を認めた報告例はなかった。前障は、島と被殻の間にある灰白質で、大脳基底核の一部であるが、その機能はわかっていない [4]。このため、本症例の症状と前障病変との関係については、言及できない。しかし、本症例でみられた静止時振戦は急性脳炎／脳症で特徴的な所見ではなく、前障の病変と関連があるかもしれない。

[結論]

急性期に頭部MRI検査上、両側前障に限局した病変を認めた急性脳炎／脳症の1例を報告した。臨床的には良好な経過をたどった。前障と静止時振戦との関連が示唆された。原因ウイルスは同定できなかった。

[文献]

- 1) Rosenberg S et al. : Acute encephalopathy with bilateral striatal necrosis. A distinctive clinicopathological condition. *Neuropediatr.* 23: 310-315, 1993.
- 2) 沖山亮一、他. MRIにて視床・被殻・小脳に両側対称性の病変がみられた急性脳症の1例. 脳神經 46: 579-583, 1994.
- 3) Fujita K et al. : Serial MRI in infantile bilateral striatal necrosis. *Pediatr Neurol* 10: 157-160, 1994.
- 4) Sener RN. The claustrum on MRI: normal anatomy, and the bright claustrum as a new sign in Wilson's disease. *Pediatr Radiol* 23: 594-596, 1993.

[第8病日頭部MRI検査]

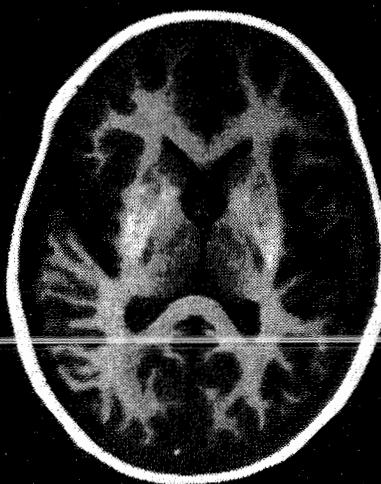


T1強調像

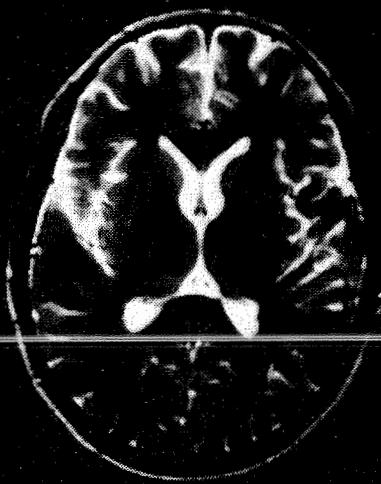


T2強調像

[第37病日頭部MRI検査]



T1強調像



T2強調像

マクロファージにおけるTheilerウイルス(TV)両亜群の感染・増殖の比較検討

金沢医科大学 脳神経外科¹⁾、微生物²⁾、総医研³⁾

高田 久¹⁾、小渕正次²⁾、大原義朗²⁾、飯塚秀明¹⁾、竹上 勉³⁾、村山次哉²⁾

Theilerウイルス(TV)はピコルナウイルス科に属し、GDVII株に代表される急性亜群はマウスに致死的な急性灰白脳脊髄炎を起こすが、一部生存したマウスではウイルスはクリアされ、持続感染も脱髓も生じない。一方、DA株に代表される慢性亜群は脳内に接種すると一時軽い急性灰白脳脊髄炎を起こすがその後回復し、1~2ヶ月後に歩行障害を呈する。この時期、血清、髄液中に高い値の中和抗体が存在するにも関わらず、ウイルスはマウスの脊髄に持続感染し、炎症細胞浸潤を伴った一次性脱髓を起こす。のことから慢性亜群はウイルス性脱髓疾患の動物モデルとして注目されているが¹⁾、持続感染および脱髓の機序は解明されていない。脱髓病巣に存在するマクロファージにウイルス抗原が認められること²⁾、脱髓期のマウス脊髄のマクロファージ分画からウイルスが分離されること³⁾などから、感染マクロファージが慢性亜群の持続感染あるいは脱髓に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。そこで、マウス由来のマクロファージ様細胞株J774-1を用い、本細胞におけるTV両亜群間の感染・増殖を比較検討した。

実験方法

ウイルスと細胞：ウイルスはTV急性亜群GDVII株と慢性亜群DA株を用いた。BALB/c/NIHマウス腹水から樹立されたマクロファージ様細胞株J774-1は10%ウシ胎児血清添加RPMI1640培地により維持した。

ウイルスの増殖：直径35mmのシャーレに 3×10^6 個の細胞を調整し、m.o.i.10でウイルスを感染させ、経時に上清および細胞内ウイルス感染価をブラック法で測定した。比較対照として、感受性細胞であるBHK-21におけるウイルス感染価を測定した。

パルスラベル実験：感染J774-1細胞を $50 \mu\text{Ci}/\text{ml}$ の³⁵S-メチオニンで経時に3時間パルスラベルし、SDS-PAGEにてウイルスおよび宿主蛋白の解析を行った。

RT-PCR法：感染J774-1細胞から全RNAを抽出し、TV両亜群の保存領域のアンチセンスプライマー(7803-7822 n.p.)によりcDNAを合成し、次に95°C、5分間加熱後、センスプライマー(7307-7325 n.p.)を添加し、95°C、1分、55°C、1.5分、70°C、3分の反応条件でPCRを30サイクル行った。宿主mRNAの発現量はβ-アクチンmRNAを增幅することにより、測定した。

結果

J774-1細胞におけるTV両亜群の増殖：BHK細胞においては、上清および細胞内ウイルスの感染価はそれぞれ感染後24、12時間後にピーク(108PFU)に達した。しかしJ774-1細胞においては、DA株では上清および細胞内の感染価はそれぞれ感染後24、12時間でピークに達したが、GDVII株では感染価のピークは認められず、徐々に低下し、明らかな増殖は認められなかった(図1)。

TV感染J774-1細胞におけるウイルスおよび宿主蛋白の合成：BHK-21細胞ではDA株、GDVII株いずれも、感染後6~12時間にかけて多量のウイルス蛋白の合成と、ピコルナウイルスの特徴である宿主蛋白のshut offがみられた。一方、DA株感染J774-1細胞ではウイルス蛋白の合成量は感染後時間と共に増加したが、BHK-21細胞と比べ少量で宿主蛋白のshut offはほとんどみられなかった。GDVII株感染J774-1細胞ではウイルス蛋白の合成は感染9時間までに一部の蛋白の合成がわずかにみられただけであった。さらに感染6時間以降に宿主蛋白の合成も強く抑えられた(図2)。

TV感染J774-1細胞におけるウイルスおよび宿主mRNAの合成：DA株感染J774-1細胞では感染6

～12時間に(+)鎖ウイルスRNA量の急激な増加がみられた(図3)。GDVII株感染J774-1細胞では感染3～6時間にごくわずかな増加がみられただけで12時間後では減少し、さらに β -アクチンmRNA量は3時間後から激減した(図3)。

考察

マクロファージ様細胞株J774-1におけるTV両亜群の増殖を比較検討したところ、慢性亜群のDA株はJ774-1において増殖するが、急性亜群のGDVII株は増殖しないことが明らかとなった(図1)。また増殖の抑制は、ウイルスゲノムの複製の段階で起っているものと考えられる。さらにSDS-PAGEで認められたGDVII株細胞における宿主蛋白の強い合成阻害は、ウイルス蛋白の合成阻害も同時に認められたことから、BHK-21細胞でみられたようなピコルナウイルス特有の宿主蛋白のshut offとは異なる機構によるものであると推察される。一方、DA株はJ774-1細胞において増殖するが、BHK細胞に比較してその増殖は抑えられた。宿主蛋白の合成阻害はほとんどみられなかった。すなわちDA株がマクロファージにおいて宿主細胞に大きなダメージを与えずに感染し、ウイルスの複製が行われることを示唆するものであり、このことが持続感染に移行し得る要因の1つと考えられる。今後、これらを規定するウイルス側の因子および宿主因子の同定などを検討する必要がある。

まとめ

マクロファージ様細胞J774-1において、Theilerウイルス急性亜群のGDVII株ではウイルスの複製・増殖がほとんど認められず、さらに宿主蛋白合成の強い抑制が認められた。一方、慢性亜群のDA株ではやや抑制されているものの、明らかなウイルスの複製・増殖が認められた。しかし宿主蛋白合成の抑制はほとんど認められなかった。これらのことことが両亜群間の際だった生物学的性状の違いを規定する重要な因子と考えられる。

文献

1. Ohara, Y., and R.p. Roos. 1987. The antibody respons in nTheiler's virus infection; new perspective on multiple sclerosis. *Prog. Med. Virol.* 34: 156-179.
2. Dal Canto, M.C., and H. L. Lipton. 1982. Ultrastructural immunohistochemical localization of virus in acute and chronic demyelinating Theiler's virusinfection. *Am. J. Pathol.* 106: 20-29.
3. Clatch, R. J., S.D. Miller, R. Metzner, M.C. DalCanto, and H.L. Lipton. 1990. Monocytes/macrophages isolated from the mouse central nervous system contain infectious Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV). *Virology* 176: 244-254.

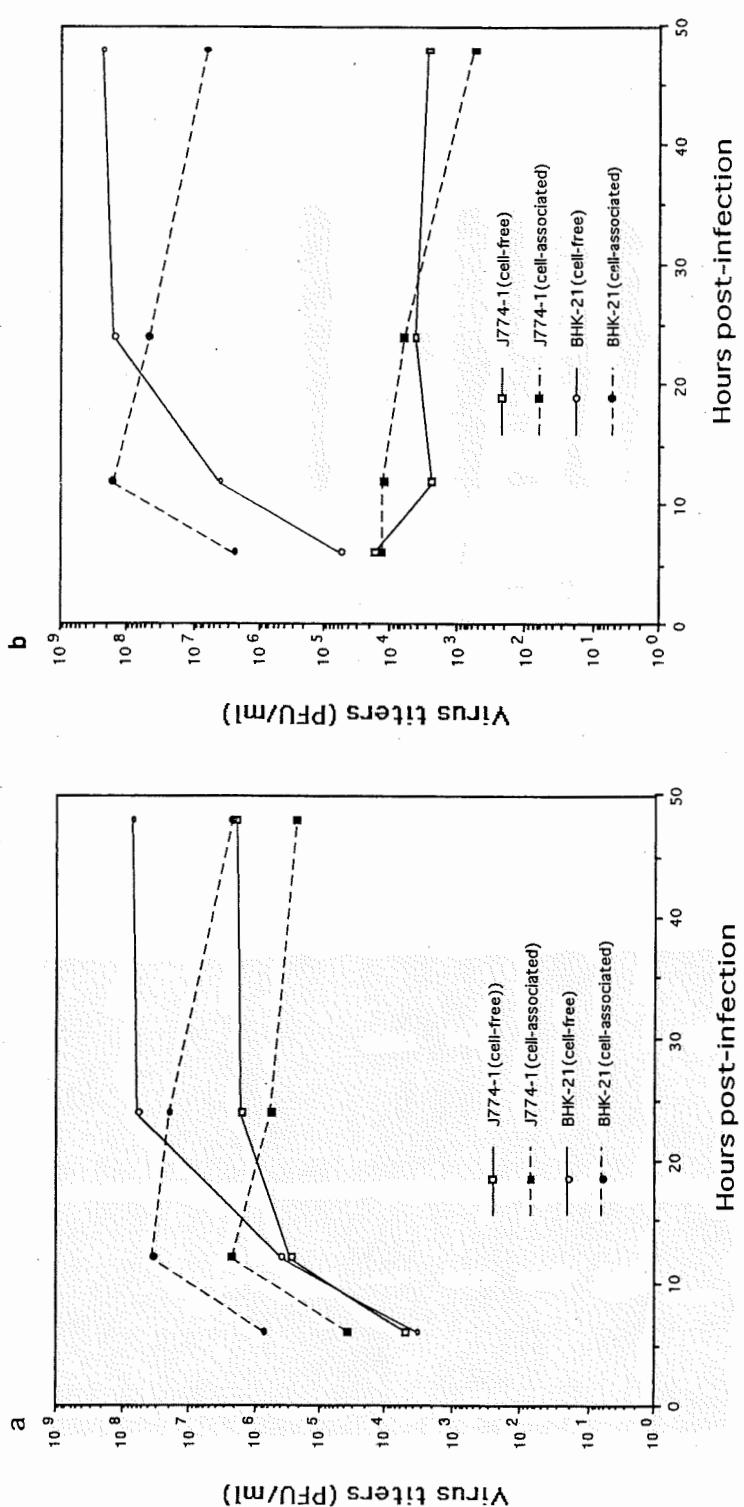


図 1
J774-1 細胞および BHK-21 細胞における TV 両亜群感染価。
a:DA 株感染 BHK-21 細胞 (○, ●) および J774-1 細胞 (□, ■)
b:GDVII 株感染 BHK-21 細胞 (○, ●) および J774-1 細胞 (□, ■)

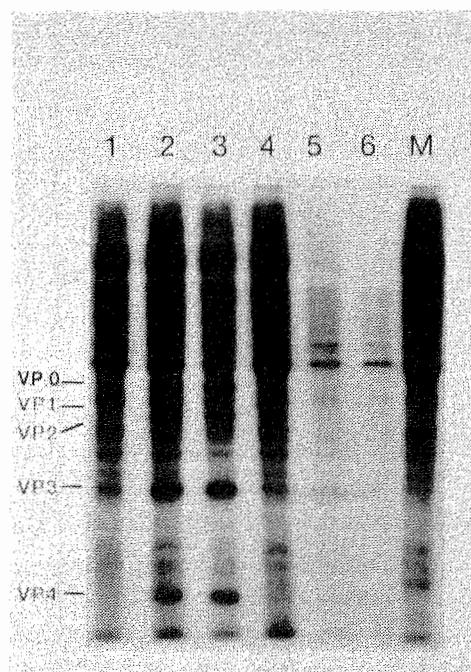


図2. TV感染J774-1細胞におけるウイルスおよび宿主蛋白の合成。

DA株およびGDVII株をJ774-1細胞に感染させ、3時間（レーン1, 4）、6時間（レーン2, 5）、

9時間（レーン3, 6）に³⁵S-メチオニンでそれぞれ3時間のパルスラベルを行った。

レーンMは未感染細胞を示す。

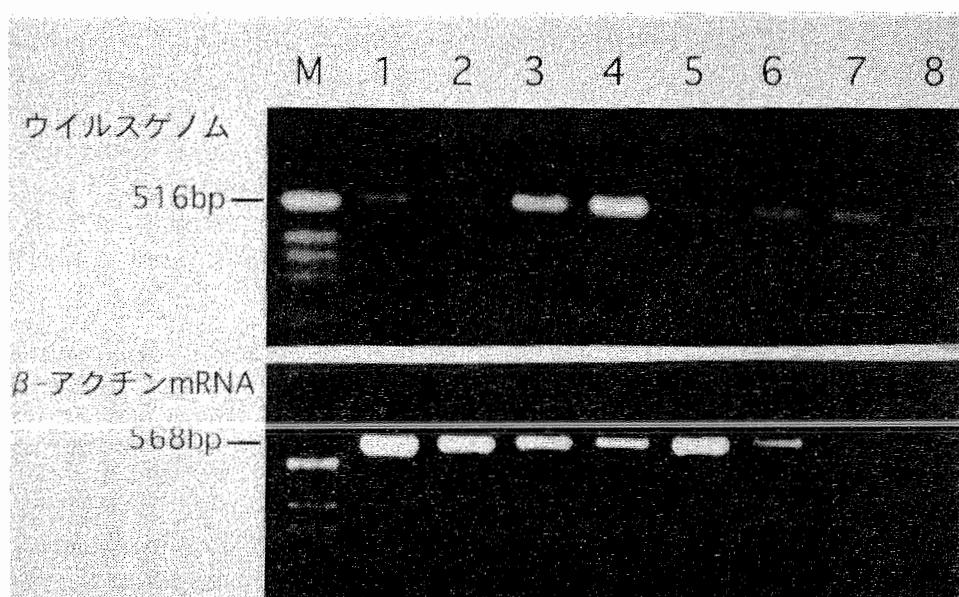


図3. TV感染J774-1細胞におけるウイルスゲノムおよび β -アクチンmRNAの発現。

DA感染（レーン1～4）およびGDVII感染（レーン5～8）J774-1細胞から0時間（レーン1, 5）、

3時間（レーン2, 6）、6時間（レーン3, 7）、12時間（レーン4, 8）毎にRNAを抽出し、RT-PCRを行った。レーンMはDNAサイズマーカーを示す。

日本脳炎ウイルス遺伝子を含む組み換えポックスウイルスに対するヒトT細胞免疫応答

近畿大学医学部細菌学¹⁾ 神戸大学医学部医療基礎学²⁾
倉根一郎¹⁾ 小西英二²⁾

[目的]

日本脳炎ウイルスに対する将来の遺伝子組み換えワクチン開発を目的として、ワクシニアウイルス高度弱毒株 NYVAC 及びカナリアポックスウイルス ALVAC 株をベクターとして日本脳炎ウイルス (JEV) 中山株の遺伝子を組み込んだ組み換え体 (NYVAC-JEV 及び ALVAC-JEV) のヒトにおける T 細胞免疫誘導能と抗体産生を検討した。

[方法]

- (i) ワクシニアウイルス高度弱毒株 NYVAC 及びカナリアポックスウイルス ALVAC に日本脳炎ウイルスの pre-membrane(PrM)、envelope(E) 及び NS1 遺伝子を組み込んだ組み換え体 (NYVAC-JEV, ALVAC-JEV) の作成についてはすでに報告されている (1, 2)。
- (ii) それぞれ 10 名のボランティアに day0 及び day28 の 2 回、 4×10^6 PUF の NYVAC-JEV または 6×10^5 PFU の ALVAC-JEV を皮下接種し、day60 に血漿及び末梢血単核細胞 (PBMC) を採取した。さらに他の 5 人には日本脳炎不活化ワクチンを、5 人には生理食塩水を同様の日程で接種し、day60 に血漿及び PBMC を採取した。これら 30 人のボランティアはすべて、免疫前日本脳炎ウイルスに対する中和抗体を有していないかった。
- (iii) T 細胞免疫応答は日本脳炎ウイルス及び非感染性日本脳炎ウイルス抗原を用いて増殖試験 (3) 及び細胞障害性 T リンパ球 (CTL) 試験 (4) により調べた。CTL の表面マーカーは、抗 CD4 及び抗 CD8 を用いた細胞除去試験により調べた。
- (iv) 日本脳炎ウイルスに対する抗体産生は Radioimmunoprecipitation (RIP) 法によって測定した (5)。

[結果]

- (i) 約半数のワクチン接種者から得られた PBMC には JEV 抗原に特異的に反応して増殖する T 細胞が含まれていた。JEV 特異的 T 細胞の誘導は接種前のワクシニアウイルスに対する免疫状態に影響されなかった。
- (ii) 2 人の NYVAC-JEV 接種者及び 2 人の ALVAC-JEV 接種者から得られた PBMC には、JEV 抗原で刺激増殖後、CD8 陽性の JEV 特異的 CTL が認められた。
- (iii) RIP 法による抗 E 抗体及び抗 NS1 抗体は、NYVAC-JEV 接種者のほとんどと ALVAC-JEV 接種者の一部に検出された。

[考察]

当研究により NYVAC-JEV、ALVAC-JEV が JEV 特異的免疫を誘導することが示された。このようなポックスウイルスをベクターとして用いる場合、問題となるのは、過去に天然痘に対するワクチンを接種されたヒト、即ちワクシニアウイルスに対する免疫を有するヒトにおいても JEV 特異的免疫が誘導されるかという点である。当研究では接種前のワクシニアウイルスに対する免疫の有無にかかわらず、NYVAC-JEV、ALVAC-JEV の接種により JEV 特異的 T 細胞や RIP 法による JEV 特異的抗体が誘導された。しかし、共同研究者の研究によれば (データ未発表) ワクシニアウイルスに対する抗体を有していないボランティアには NYVAC-JEV により JEV 特異的中和抗体が誘導されたが抗ワクシニアウイルス抗体を有していたボランティアには JEV 特異的中和抗体が誘導されなかった。又 ALVAC-JEV によっては抗ワクシニアウイルス抗体の有無にかかわらず、JEV 特異的中和抗体は一人をのぞいて誘導されなかった。日本脳炎ウイルス感染の防御には中和抗体が重要な役割をはたしていることが知られている。従って、ワクシニアウイルス抗体を有するヒトに、ポックスウイルスベクターを用い

た遺伝子組み替えワクチンによりどのようにして十分な中和抗体を誘導するかが、今後考慮されるべき問題である。

[結論]

JEV遺伝子を組み込んだ組み換えポックスウイルスによる免疫は、ヒトにJEV特異的CTL及び抗体を誘導することが明らかにされた。組み換えウイルス接種者におけるウイルス特異的CTLの誘導は、感染性ベクターによる遺伝子の導入がもたらす特徴的な免疫応答と考えられる。従って、このようなワクシニアウイルス高度弱毒株やカナリアポックスウイルスをベクターとして用いる遺伝子組み替えワクチンの開発は、今後さらに検討されるべき方法と考えられる。

[文献]

- (1). Konishi, E., Pincus, S., Paoletti, E., Laegreid, W. W., Shope, R. E., and Mason, P. W. (1992) A highly attenuated host-range restricted vaccinia virus strain, NYVAC, encoding the prM, E and NS1 genes of Japanese encephalitis virus prevents JEV viremia in swine. *Virology* 190: 454-458.
- (2). Konishi, E., Pincus, S., Paoletti, E., Shope, R. E., and Mason, P. W. (1994) Avipox virus-vectored Japanese encephalitis virus vaccines: Use as vaccine candidates in combination with purified subunit immunogens. *Vaccine* 12: 633-638.
- (3). Konishi, E., Kurane, I., Mason, P. W., Innis, B. L., and Ennis, F. A (1995) Japanese encephalitis virus-specific proliferative responses of human peripheral blood T lymphocytes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 53. 278-283
- (4). Kurane, I., Meager, A., and Ennis, F. A. (1989) Dengue virus-specific human T cell clones : serotype crossreactive proliferation, interferon- γ production and cytotoxic activity. *J. Exp. Med.* 170: 763-775.
- (5). Mason, P. W., Pincus, S., Fournier, M. J., Mason, T. L., Shope, R. E. and Paoletti, E. (1991) Japanese encephalitis virus- vaccinia recombinants produce particulate forms of the structural membrane proteins and induce high levels of protection against lethal JEV infection. *Virology* 180: 294-305.

(本研究は Peter W. Mason 博士(米国農林省)、Francis A. Ennis 博士(マサチューセッツ大学)、Robert E. Shope(テキサス大学)、Niranjan Kanesa-thasan 博士、John Smucny 博士、Charles Hoke 博士(Walter Reed 研究所)との共同研究である)

無菌性髄膜炎における脳 SPECT

日本大学医学部小児科¹⁾、東部地域病院小児科²⁾

山森裕之、山崎弘貴、西村 淳、野口幸男、渕上達夫、大久保修、原田研介¹⁾、高島敬忠²⁾

はじめに

無菌性髄膜炎は一般には予後良好で一過性の経過をとると考えられている。しかし、長期観察による報告からは、本症の神経学的予後は必ずしも良好とはいえない^{1~3)}。今回、我々は過去7年間に無菌性髄膜炎で入院した19例について脳血流シンチグラム（以下脳SPECTと略す）を施行し異常の有無を検討したので報告する。

対象および方法

対象は過去7年間に日本大学板橋病院、および東部地域病院小児科に無菌性髄膜炎で入院した4歳から15歳の男児11例、女児8例の計19例である。発症前に神経疾患の既往のあるものは除外した。脳SPECTは発症1カ月以内に撮影した。検査については十分に説明し承諾を得てからおこなった。核種はI¹²³IMP、Tc^{99m}HMPAO、Tc^{99m}ECDのいずれかを使用した。

結果

発熱、頭痛は全例に認め、項部硬直は12例（63%）に認めた。また、痙攣を1例に認めた。意識障害、運動麻痺などを認めた例はなかった（表1）。髄液所見は単核球を主体とした細胞数の増加を全例に認め、糖は正常、蛋白は正常から軽度増加していた（表2）。

治療は輸液を主体とした保存療法をおこなった。全例とも全身状態は良好に経過し、1、2週間で退院した。退院時に神経学的に異常を認めた症例はなかった。入院中CTを5例に、脳波は3例に施行したが全例明らかな異常はなかった。

脳SPECTでは19例中2例に異常を認めた。

症例1

3歳男児。入院2日前より発熱、嘔吐、頭痛が出現し入院となった。入院時、髄液細胞数664/3mm³、多核球対単核球1対5、蛋白32mg/dl。入院中意識障害、痙攣などは認めなかつた。脳SPECTは発症8日目に行った。核種はI¹²³IMPを使用した。左半球の広範な集積低下像を認めた（図1）。

症例2

6歳女児。発熱、頭痛、嘔吐を主訴に入院。入院時髄液細胞数72/3mm³、単核球対多核球29対42、蛋白は13mg/dl。脳SPECTは発症15日目に行い、核種はI¹²³IMPを使用した。右側頭葉から後頭葉にかけて集積の低下像を認めた（図2）。この症例も良好に経過し、意識障害等は認めなかつた。また脳波、CTに異常はなかつた。

考察

無菌性髄膜炎の予後は神経学的に必ずしも良好とはいえない。中野らは、3歳以下で無菌性髄膜炎に罹患した64例について、発症7から9年の時点での神経学的後遺症の有無を検討し、1歳以下で発症したものにCTでの脳萎縮像、脳波異常、知能指数低値を示すものが多いと報告した（2）。また、中尾らは無菌性髄膜炎の患児618例中、171例（27%）に落ち着きがない、集中力がないなどの変化があつたと報告している（3）。

無菌性髄膜炎に対する脳SPECTの報告は私どもの調べた範囲ではなかつた。急性脳炎における脳SPECTの有用性は藤田らが急性期風疹脳炎において左右差がみられたと報告した（4）。また、カオラはウイルス性脳炎18例について検討した結果、急性期には94%に異常を示し、その後も約30%に異常を示したと報告している（5）。

今回、我々の検討で無菌性髄膜炎18例中2例に明らかな脳SPECTの異常を認めた。これらの症例

は脳波異常や意識障害、髄液蛋白の上昇を伴うものではなかった。しかし、脳SPECT所見より局所脳血流の低下をしめす症例があり、予後に関係していくことが示唆された。

無菌性髄膜炎に対する脳SPECT検査は予後判定に有用な検査になりうると考えられた。

文献

- (1) Lepow-ML, Carver-DH, Wright-HT, et al. A clinical, epidemiologic and laboratory investigation of aseptic meningitis during the four-year period. N-Enl-J-Med 266: 1181-87, 1962.
- (2) 中野省三、石丸啓郎、北條博厚、他：乳幼児無菌性髄膜炎の長期予後. 日本小児科学会雑誌 85(12): 1686-1690, 1981.
- (3) 中尾 亨、三浦良一、秋野 瞳、他:無菌性髄膜炎の長期予後. 日本臨床 21(9): 1952-1956, 1963.
- (4) 藤田之彦、増永 健、斎藤ひろ子、他：風疹脳炎における頭部SPECTの有用性. 小児感染免疫 4(1): 76,
- (5) Kao-CH, Wang-SJ, Mak-SC, et al. Viral encephalitis in children: detection with technetium-99m HMPAO brain single-photon emission CT and its value in prediction of outcome. AJNR-Am-J-Neuroadiol 15(7): 1369-73, 1994.

表1 初発症状

症状	症例数
発熱	19例 (100%)
頭痛	19 (100%)
恶心	18 (94.9%)
嘔吐	15 (78.9%)
項部硬直	12 (63.1%)
痙攣	1 (52%)

表2 入院時検査所見

	Min	Max	Mean ± S.D.
WBC (/ μ l)	4200	14250	9387 ± 4012
CRP (mg/dl)	0.3	3.1	1.0 ± 0.9
Liquor			
cell count (/ μ l)	42 / 3	6336 / 3	943 / 3 ± 1446 / 3
protein (mg/dl)	14	119	57 ± 42

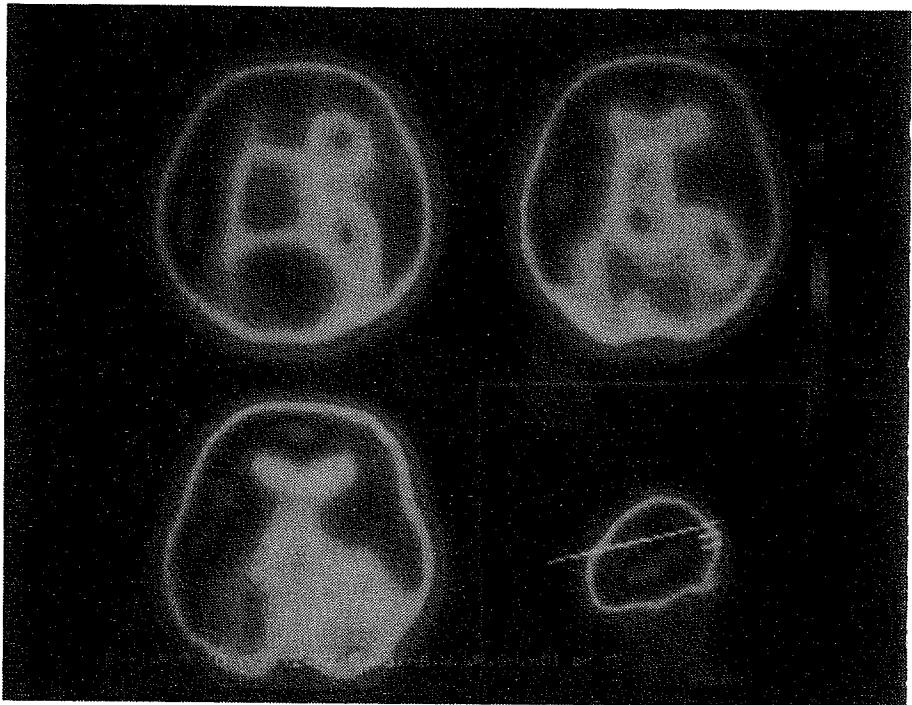


図1. 3歳 男児 I^{123} -IMP SPECT

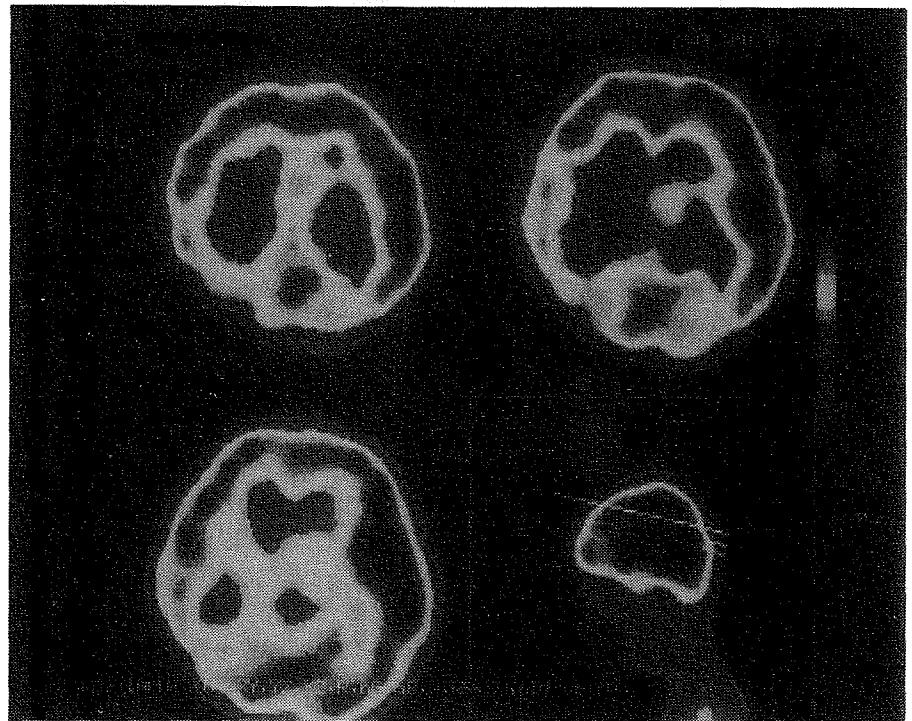


図2. 6歳 女児 I^{123} -IMP SPECT

ウイルス性髄膜炎における末梢血リンパ球サブセットの検討

- 感染後脳脊髄炎との比較 -

埼玉医科大学神経内科学教室

野村恭一、富岳亮、金子厚、辻肇一、大貫学、寺井正
加賀井和幸、高砂子由佳子、細川武、大野良三、濱口勝彦

目的

神経内科の日常診療において、ウイルス性髄膜炎と感染後脳脊髄炎との鑑別が困難な症例に遭遇し、治療方針の決定に苦慮することをしばしば経験する。今回我々は、定型的な急性期のウイルス性髄膜炎(viral meningitis: VM)において末梢血リンパ球サブセットを解析し、感染後脳脊髄炎(post-infectious encephalomyelitis: PIEM)との免疫応答反応の相違について比較検討した。

対象・方法

対象は発症10日以内の急性期ウイルス性髄膜炎11例、脳脊髄液細胞の50/cmm未満をVM-Low群(中・軽症の髄膜炎)、50/cmm以上をVM-High群(重症の髄膜炎)に分けて検討した。また、疾患対照として感染後脳脊髄炎(PIEM)18例、さらに、健常対照14例を用いた。なお、ウイルス性髄膜炎とは髄膜刺激症候を認めるも、臨床的に実質内に明らかな病変を認めず、髄膜炎の原因としてウイルスが疑われる症例を選択した。また、PIEMは発病前に先行感染を認め、髄膜刺激症候の有無にかかわらず臨床的に中枢神経系内に2ヶ所以上の病巣が推定される症例とした。

末梢血リンパ球サブセットの測定は、FACScanを用い、二重染色フローサイトメトリー法で解析した。各種モノクローナル抗体を用い、CD4、CD8系T細胞、その他に分け検討した。CD4系T細胞はCD25陽性(活性化T細胞)、CD29陽性(helper-inducer細胞)、Leu8陽性(suppressor-inducer細胞)に分け、また、CD8系T細胞はCD25陽性(活性化T細胞)、CD11b Dull陽性(suppressor-effector細胞)、CD11b Bright陽性(cytotoxic/NK細胞)に、その他CD5陽性CD20陽性(IgM産生B細胞)、CD3/CD16⁺56(CTL)に分け検討した。なお、各リンパ球サブセットの検討は細胞数を10,000個を測定し、解析した。

結果

1) CD4系T細胞の検討(図1-上段)：活性化CD4細胞ではVM-Low群で健常対照に比較して有意な変化を認めなかった。VM-High群ならびにPIEMは健常対照に比し有意の高値を認めた($p<0.05$ 、 $p<0.05$)。同様に、helper-inducer細胞においてもVM-Low群では明らかな有意差を認めないが、VM-High群ならびにPIEMは健常対照に比し有意の高値を認めた($p<0.05$ 、 $p<0.05$)。さらに、suppressor-inducer細胞ではVM-Low群ならびにVM-High群では統計学的に有意差を認めないが、PIEMは健常対照に比較して有意の高値を認めた($p<0.05$)。

2) CD8系T細胞の検討(図1-下段)：活性化CD8細胞ではVM-Low群、VM-High群、PIEMいずれも健常対照に比べ有意な変化を認めなかった。suppressor-effector細胞ではVM-High群は健常対照に比較して有意の高値を($p<0.05$)、一方、PIEMでは有意の低値を認めた($p<0.05$)。cytotoxic/NK細胞ではいずれも統計学的に有意差を認めなかった。PIEM症例を発症後7日以内と以降の2群に分け検討すると、発症後7日以内のPIEMではcytotoxic/NK細胞は健常対照に比し有意の高値を示した¹⁾。

3) 疾患別の検討：①VM-Low群ではCD4系ならびにCD8系T細胞のいずれも健常対照と比べ明らかな有意差を認めなかった。②VM-High群ではCD4系活性化T細胞、helper-inducer細胞、CD8系suppressor-effector細胞は健常対照に比べ有意の高値を示した($p<0.05$ 、 $p<0.05$ 、 $p<0.05$)。③PIEMではCD4系活性化T細胞、helper-inducer細胞はVM-High群と同様に有意の高値を示し($p<0.05$ 、 $p<0.05$)、さらに、CD4系suppressor-inducer細胞は健常対照に比し有意の高値を示してしまってもかかわらず、CD8系suppressor-effector細胞は有意の低値を示した($p<0.05$)。④VMとPIEMとの比較では、VM-Low群

ならびに VM-High 群において CD8 系 suppressor-effector 細胞は PIEM に比べ有意の高値を示した ($p<0.01$, $p<0.001$)。

考 案

急性期 VM および PIEM における末梢血リンパ球サブセットの検討では、VM-Low 群は健常対照とほぼ同様な免疫応答状態を認めた。VM-High 群では CD4 系活性化 T 細胞、helper-inducer 細胞、さらに、CD8 系 suppressor-effector 細胞の過剰な誘導を認めた。一方、PIEM では CD4 系 T 細胞は VM-High 群と同様な免疫応答を示したが、CD8 系 suppressor-effector 細胞の明らかな誘導障害を認め、同じウイルス感染疾患でも疾患の程度、病巣の広がりにより免疫応答反応に相違があることを確認した。

脳脊髄液の細胞数 50/cm³以上の重症 VM は²⁾、時として PIEM との鑑別が困難な場合がある。殊に意識障害を伴うような重症 VM あるいは PIEM の症例では詳細な神経学的検査の施行が困難のため、治療方針の決定に苦慮することがある。一般に、PIEM の発症にアレルギー機序の関与が想定され、副腎皮質ステロイド薬治療、血漿交換療法などにより神経症状の改善を認める。一方、重症 VM では抗ウイルス療法が優先される。我々は既に、PIEM において早期よりの副腎皮質ステロイド薬治療（ステロイド・パルス療法）が神経症状の改善に有効であり、また、後遺症を軽症化するものと報告した³⁾。今回の検討では、重症 VM では CD4・8 系 T 細胞の過剰な免疫応答反応を認め、CD8 系 suppressor-effector 細胞の誘導障害は認めなかった。一方、PIEM ではこの抑制性 T 細胞の著明な誘導障害を認め、疾患の成立に免疫応答障害が関与することが推察された。

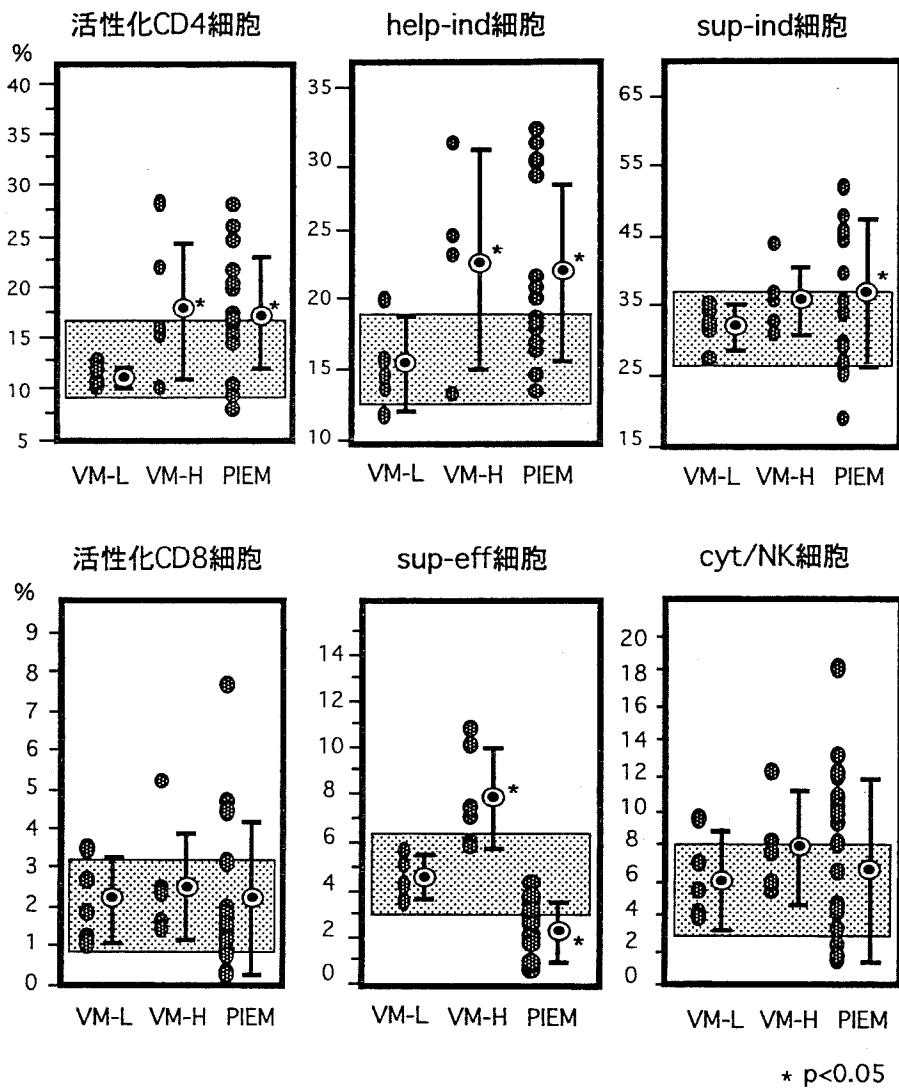
末梢血リンパ球サブセットの検討は疾患の鑑別に用いられるより、むしろ患者の免疫応答状態を把握し、より適切な治療の選択に補助的な役割を演ずるものと考えた。今後はウイルス性脳炎における末梢血リンパ球サブセット、さらに、各種疾患における髄液リンパ球サブセットの解析を行う予定である。

結 語

急性期の VM ならびに PIEM において、末梢血リンパ球サブセットを解析した。中・軽症ウイルス性髄膜炎では明らかな免疫応答反応の異常を指摘できなかつたが、重症のウイルス性髄膜炎では CD4 系活性化 T 細胞、helper-inducer 細胞ならびに CD8 系 suppressor-effector 細胞は過剰な誘導を認めた。一方、感染後脳脊髄炎では suppressor-effector 細胞の誘導障害を認め、疾患により免疫応答反応に相違があることを認めた。

文 献

- 1) 臨床神経 36: 159, 1996
- 2) The Neurological Examination (4th edition) p768, 1979
- 3) 日本神経治療学会総会抄録（横浜）78, 1996



* $p < 0.05$

図1. CD4・CD8系T細胞のリンパ球サブセット

上段はCD4系T細胞の活性化、helper-inducer細胞、suppressor-inducer細胞、下段はCD8系T細胞の活性化、suppressor-effector細胞、cytotoxic/NK細胞の結果を示す。各カラムの縦軸は百分率(%)、ハーフトーンは健常対照の平均値±SDを示す。

VM-L: CSF細胞50未満の中・軽症のウイルス性髄膜炎

VM-H: CSF細胞50以上の重症のウイルス性髄膜炎

PIEM: 感染後脳脊髄炎

緩徐な臨床経過をとり、PETにてmethionine集積を認めた進行性多巣性白質脳症の1例

九州大学医学部脳研神経内科、同 脳研病理¹⁾、北海道大学医学部病理²⁾、

東京大学医科学研究所ウイルス感染研究部³⁾

越智博文、山田 猛、原 英夫、由村健夫、岩城 徹¹⁾、長嶋和郎²⁾、余郷嘉明³⁾、小林卓郎

要旨：症例は55歳男性。視覚異常で発症。神経学的に右同名半盲、視覚認知障害が認められ、頭部MRIでは造影増強効果のないT1, T2延長領域を両側後頭葉から前頭葉白質に認めた。PET検査では同部位はluxury perfusionを呈し、糖代謝の低下とmethionineの集積を認め腫瘍に類似した所見であった。腫瘍性病変を鑑別するために定位脳生検を行ったところ、脱髓病変とoligodendrocyteに核内封入体を認め、JCウイルス(JCV)に対する抗体による免疫染色の結果から、進行性多巣性白質脳症と診断した。また生検脳組織中のJCVゲノムの解析では、調節領域に長い欠失が認められた。本例はPMLのPET所見の初めての報告であり、methionineの集積といった腫瘍類似の所見が特徴的であった。また発症後一年半を経過した現在も存命中である点はPMLとしては非典型的である。

Key words: 慢性型成人T細胞性白血病、進行性多巣性白質脳症、methionine PET、JCウイルス、欠失変異
はじめに

進行性多巣性白質脳症 progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) は、パボーバウイルスであるJCウイルス(JCV)による日和見感染症である。基礎疾患として従来はリンパ系増殖性疾患、骨髄系増殖性疾患、非腫瘍性肉芽腫症その他慢性消耗性疾患が多いとされていたが、最近では後天性免疫不全症候群 acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) や human immunodeficiency virus (HIV) 感染者の神経合併症として注目されている¹⁾。しかし基礎疾患のないPMLも少数ではあるが報告されている²⁾。現在、PML発症には宿主の免疫能低下に加えてJCVの遺伝子変化が重要であるとの説が有力となっている³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。今回我々は軽度の免疫機能低下を伴った慢性型成人T細胞性白血病 chronic adult T cell leukemia (chronic ATL) に合併したPMLを経験し、詳細なポジトロンCT(PET)検査を行うことができた。PMLに詳細なPET検査を行った報告は過去になく、本例のPET所見の特徴を報告する。

症例

患者：55歳、男性、宮崎県出身 (NM 950091)

主訴：目が見えにくい。

家族歴：父がATLにて死亡。

既往歴：■年11月、右脳出血。

現病歴：■年10月頃より書字が下手になった事に家人が気付いた。帳簿の枠からはみ出して字を書く事が多くなった。また同じ頃より釣り銭を間違えるようになった。本人は間違いなく釣り銭を渡しているはずだと言うが、お金がよく見えないと言っていた。11月になってからは、車の運転が何となくぎこちなくなり、11月中旬頃よりは患者自ら運転をしなくなった。また11月頃までは読んでいた新聞も徐々に読まなくなり、12月下旬頃よりは全く読まなくなった。同時にテレビも全く見なくなった。何となくボーとしていることも多くなったため、精査目的にて■年3月2日当科入院となった。

一般身体所見：身長162cm、体重63kg、脈拍72/分・整、血圧148/74mmHg。貧血・黄疸なし。胸腹部異常所見なし。両足部・臀部に広範囲に白斑を認めた。

神経学的所見：軽度の見当識障害と意欲の低下が伺われた。右同名半盲を認める以外、脳神経には明らかな異常はなかった。運動、感覺、協調運動、深部反射に明らかな異常はなく、病的反射も認められなかった。

神経心理学的検査：明らかな失語・失行は認めなかった。WAIS-R 知能検査では言語性 IQ108、動作性 IQ 評価不能であった。高次視知覚検査では右同名半盲と大脳性色覚異常を認めた。視知覚の基本機能では線分の長さ・傾き・奥行き、線の目測、形の弁別に障害を認め、特に錯綜図、模写は全く出来なかった。また、遠視症・小視症の傾向を認めた。視空間認知機能でも、視覚運動失調、立体視障害、また地誌的見当能力、特に道順障害を認めた。文字の認知、物体の形態把握にも障害を認めたが、相貌認知は比較的良好であった。

入院時検査所見：末梢血では Hb 14.6 g/dl、Plt $23.0 \times 10^4 /mm^3$ 、WBC $8380 /mm^3$ と異常を認めなかつたが、白血球分画では ATL 細胞が約 23% 認められ、末梢血を用いたフローサイトメトリー検査でも、CD4/CD25 二重陽性細胞が全体の約 19% を占めていた。またサザンプロット法で HTLV-I proviral DNA のバンドが認められ、HTLV-I 感染細胞の単クローニングの増殖が示唆された。CD4 陽性細胞 $1817 /mm^3$ 、CD8 陽性細胞 $1083 /mm^3$ と正常リンパ球数には異常を認めなかつた。血液生化学検査では、transaminase、 γ -GTP の軽度上昇を認めだが、血清 Ca、LDH は正常であった。好気性運動負荷検査を含めて血中乳酸・ピルビン酸は正常。極長鎖脂肪酸正常。IgG 1456 mg/dl、IgA 273 mg/dl、IgM 69 mg/dl と軽度 IgM の低下を認めた。抗核抗体をはじめ検索した自己抗体はすべて陰性。抗 HTLV-I 抗体値は血清 2048 倍、脳脊髄液 8 倍。トキソプラズマテスト陰性。抗 HIV 抗体陰性。ツベルクリン反応陰性。脳脊髄液検査では細胞数 $1 /mm^3$ 、蛋白 79 mg/dl、糖 74 mg/dl、Cl 125 mEq/L と蛋白の軽度上昇を認めたが、異型細胞や有意なウイルス抗体値の上昇は認めなかつた。

脳波では背景活動は全般性に低振幅で、優位律動は低振幅の不規則徐波と α 波および β 波の混在であった。突発性異常波は認めなかつたが、高頻度に間欠性律動性徐波 (6Hz) を全般性にあるいは左半球を中心に認めた。

頭部 MRI (図 1) では両側後頭葉から前頭葉白質にかけて広汎に多発する T1、T2 延長領域を認めだが、gadolinium による造影増強効果は認められなかつた。右頭頂葉には T2 短縮領域を認め陳旧性出血巣と考えられた。その他、脳梁膨大部、両側視床、両側基底核、大脳白質、橋にも多数の T2 延長領域を認め、陳旧性梗塞巣と考えられた。

核医学検査 (図 2)：全身の Ga シンチ検査では異常集積は認められなかつた。 99m Tc-ECD 脳血流シンチでは左後頭葉、頭頂葉に集積の低下を認めた。Tl シンチでは異常集積を認めなかつた。 18 F-FDG PET では左後頭葉、両側側頭頭頂葉、左線条体に FDG の低下を認めた。 11 C-Methionine PET では後頭葉から頭頂葉にかけてと側頭葉の一部に、FDG の集積低下部位に一致して methionine の異常集積を認めた。 15 O-PET では脳血流量は左後頭葉、頭頂葉にかけて低下。脳酸素消費量は全般に低値であるが、特に両側後頭葉、左頭頂葉にかけて低下。脳酸素摂取率の上昇はなく、脳血液量も正常。両側後頭葉、左頭頂葉では酸素消費量の低下に比べ血流低下は軽度であり、luxury perfusion の状態と考えられた。

病理組織 (図 3)：基礎疾患として慢性型 ATL があること、脳病変部に methionine の異常集積が認められたことより、ATL 細胞の浸潤あるいは腫瘍性病変を鑑別し治療方針を決定するために、患者ならびに家族の同意を得て、左後頭葉、頭頂葉の一部より定位脳生検を行つた。病理組織像では、1) 髓鞘の脱落による白質の粗造化、2) 核内封入体をもつた oligodendrocyte の出現、3) 大型の bizarre astrocyte の出現、4) 血管周囲のリンパ球集簇、を認めた。また、JCV に対する免疫組織染色⁷⁾の結果、oligodendrocyte の核内封入体は陽性であり JCV 粒子と考えられた。

JCV ゲノムの解析 (図 4)：生検脳組織から DNA を抽出し、PCR 法により JCV 調節領域を含む部位を增幅した⁸⁾。バンドの長さが原型 JCV⁹⁾に比べ 90bp ほど短く、欠失の存在が示唆された。シークエンシングの結果、調節領域内に 47bp の重複と、29bp と 117bp の欠失が確認された。

治療経過：PML に対する治療として有効であったと報告された⁹⁾ cytarabine (Ara-C) および interferon- α の投与を行つた。5 月 16 日から 5 月 21 日まで Ara-C 120mg/日、静注療法を、6 月 13 日から 6 月 26 日まで interferon- α 300 万単位/日、筋注療法を行つたが、臨床的、画像的にも不变であった。患者は発症後 2 年を経過した現在、存命中である。

考察

本例は慢性型 ATL を背景に有し、軽度の知能低下、右同名半盲と視覚認知障害を示し、MRI にて両側後頭葉から前頭葉にかけて造影増強効果のない、また占拠性効果のない多発性の白質病変を認めた。鑑別診断としては 1) ATL の大脳白質浸潤、2) 悪性リンパ腫等の腫瘍性病変、3) PML、4) HTLV-I 感染に伴う大脳白質病変等が考えられた。併存する脳梗塞や HTLV-I 感染病変とは MRI 上灰白質が spare されていること、病変の大きさなどから鑑別し得ると思われる。また ATL に伴う白質病変は比較的稀であり、画像上造影増強効果のある多発性腫瘍を呈することから本例とは異なる¹⁰⁾。中枢神経系原発の悪性リンパ腫と PML は時として画像上鑑別が困難であるが、前者では造影増強効果を認めることが鑑別点とされる。本例は造影増強効果がないことは PML に矛盾しないと考えられたが、臨床経過が緩徐であること、また免疫機能低下が軽度である点が非典型的であった。加えて血管病変や腫瘍性病変を鑑別するために施行した PET にて糖代謝低下と methionine 集積を認め、低悪性度腫瘍に類似した所見が得られたことから、腫瘍性病変を鑑別することが必要と考えられ治療方針決定のためにも定位脳生検を行った。その結果、PML に特徴的な病理所見を認め PML の診断が確定した。

PML は、リンパ系増殖疾患をはじめとし細胞性免疫の低下した状況において、JCV により引き起こされる日和見感染症である。本例は基礎疾患として慢性型 ATL はあったにせよ、検査成績上は数の上では細胞性免疫はほぼ正常と考えられた。しかし両足部から臀部にかけて広範囲に白癬を認めたこと、ツベルクリン反応陰性は細胞性免疫能の低下を示唆する所見であった。従って慢性型 ATL による軽度の細胞性免疫能低下を基盤に PML を発症したと考えられる。本邦では基礎疾患としてリンパ系増殖疾患とりわけ Hodgkin 病のみならず、SLE、結核、異常蛋白血症や免疫不全症の頻度が高く¹¹⁾、ATL に合併した例は極めて稀である¹¹⁾¹²⁾。一方高齢者を中心に基礎疾患の認められない PML も報告されており²⁾、本例のように軽い免疫機能低下でも PML が発症し得る点に注意が必要と思われる。近年 PML 発症には宿主の免疫機能低下に加えて、JCV の病原ウイルスへの遺伝子変化が重要であると考えられるようになっている³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。JC ウィルスは広く無症候性に人に感染しており、主として尿中に排泄されていることから、尿路系細胞に持続感染しているものと考えられている。余郷らは PML 病変から分離された JC ウィルスは尿中に排泄される原型ウイルスの調節領域に重複と欠失が生じたものであることを示し、宿主の免疫機能低下に関連して調節領域に変異が生じて中枢神経系に親和性を獲得するのではないかと推測している⁶⁾。しかし免疫機能低下と JCV の遺伝子変化がどう関連するかなど解決すべき問題も多い。本例では、生検脳より抽出した JCV ゲノムの調節領域を解析した結果、調節領域に長い欠失を認めた。この欠失は従来多くの PML 由来 JC ウィルスで保存されていた domain B のみならず wide region にまで及んでおり、過去に報告のない長さであった。また domain A の一部のみが重複していた。こうした調節領域の特異な変異と、PML としては非典型的な緩徐な臨床経過との間には何らかの関連性があるのではないかと推測された。

本例の PET 所見の特徴は、病変部は 1) luxury perfusion state であった、2) FDG の集積低下が認められた、3) FDG の集積低下部位に一致して methionine の集積を認めた、以上の三点である。PML の病巣で luxury perfusion が認められたとの報告は過去見られないが、酸素消費率が低下している範囲は血流の低下している範囲より広範囲であり、代謝の低下に伴い血流が低下していく過程を見ているに過ぎないのかもしれない。従って今後経過を追えば、matched perfusion へと移行すると予想される。また本例では FDG と methionine 集積との間に解離が認められたが、この所見は低悪性度の glioma¹³⁾ や非 Hodgkin 痘¹⁴⁾などで報告された所見と類似しており、PET 所見からは PML と低悪性度腫瘍とを鑑別することは困難であった。methionine の集積には蛋白合成能よりアミノ酸取り込み能が反映される¹⁵⁾。methionine の腫瘍以外での取り込みについての報告は少ないが、梗塞巣¹⁶⁾や血腫周辺部¹⁷⁾¹⁸⁾あるいは脳膜瘍¹⁹⁾などの取り込み增加が報告されている。これらの部位での methionine 集積機序については不明な点も多いが、脳血液閥門の破綻¹⁶⁾¹⁷⁾、虚血後の再灌流に伴う血流依存性の集積¹⁶⁾、病変部での炎症細胞や反応性 glial cell による取り込み增加¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾などが考えられている。本例は gadolinium による

造影増強効果はなく脳血液閥門の破綻は否定的で、JCV 感染細胞や浸潤リンパ球、あるいはマクロファージなどに取り込まれた可能性などが推測される。またJC ウィルスはVP1分子が5分子集まってペントマーを形成し、72ペントマーでウイルス粒子を形成することから、単純に腫瘍と比較できない可能性もある。

本例はmethionine集積といった腫瘍に類似したPET所見が特徴的であったが、PMLに詳細なPET検査を行った最初の報告であり、本例で認められた所見がPML全般にあてはまるのかどうか、またその検査結果の解釈についても、今後検討を加える必要がある。PMLでは治療後脱髓巣の進展が止まり、次第にvirus proliferationの少なくなることも報告されており、本例においても治療後のPET所見を追跡する予定である。近年PMLはAIDSとの関連で注目を浴びており、その診断面においても、髓液細胞内JC ウィルスDNA同定による生前診断など進歩が見られる²⁰⁾²¹⁾。画像診断においてもCT、MRIによる形態情報のみならず、PETにより得られる機能情報を相補的に用いることにより、より正確な病態診断が可能になるものと考えられる。

文献

- 1) Berger JR, Kaszovitz B, Post JD, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection: a review of the literature with a report of sixteen cases. Ann Intern Med 107: 78-87, 1987
- 2) 高橋昭：進行性多巣性白質脳症. 総合臨床 38: 282-285, 1989
- 3) Grinnell BW, Padgett BL, Walker DL: Comparison of infectious JC virus DNAs cloned from human brain. J Virol 45: 299-308, 1983
- 4) Loeber G, Dorries K: DNA rearrangements in organ-specific variants of polyomavirus JC strain GS. J Virol 62: 1730-1735, 1988
- 5) Yogo Y, Kitamura T, Sugimoto C, et al: Isolation of a possible archetypal JC virus DNA sequence from nonimmunocompromised individuals. J Virol 64: 3139-3143, 1990
- 6) 余郷嘉明:JC ウィルスに見る病気の発症－患者体内における病原性変異株の出現－. 日内会誌 84: 640-644, 1995
- 7) Nagashima K, Yasui K, Kimura J, et al: Induction of brain tumors by a newly isolated JC virus (Tokyo-1 strain). Am J Pathol 116: 455-463, 1984
- 8) Yogo Y, Kitamura T, Sugimoto C, et al: Sequence rearrangement in JC virus DNAs molecularly cloned from immunosuppressed renal transplant patients. J Virol 65: 2422-2428, 1991
- 9) Steiger MJ, Tarnesby G, Gabe S, et al: Successful outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy with cytarabine and interferon. Ann Neurol 33: 407-411, 1993
- 10) Dumas JL, Visy JM, Lhote F, et al: MRI and neurological complications of adult T-cell leukemia/lymphoma. J comput Assist Tomogr. 16: 820-823, 1992
- 11) 高須俊明、西村敏樹：遲発性ウイルス感染症slow virus infection: the Japanese clinical statistical data. 日本臨床 50: 77-93, 1992
- 12) 大園修身、今村明、佐藤功ら:ATLに伴った進行性多巣性白質脳症—臨床像と生前診断について—(会). 臨床神経 29: 1433, 1989
- 13) Ogawa T, Shishido F, Kanno I, et al: Cerebral glioma: evaluation with methionine PET. Radiology 186: 45-53, 1993
- 14) Rodriguez M, Rehn S, Ahlstrom H, et al: Predicting malignancy grade with PET in non-Hodgkin's lymphoma. J Nucl Med 36: 1790-1796, 1995
- 15) Ishiwata K, Kubota K, Murakami M, et al: Re-evaluation of amino acid PET studies: can the protein synthesis rates in brain and tumor tissues be measured in vivo? J Nucl Med 34: 1936- 1943, 1993
- 16) Jacobs A: Amino acid uptake in ischemically compromised brain tissue. Stroke 26: 1859-1866, 1995

- 17) Ogawa T, Hatazawa J, Inugami A, et al: Carbon-11-methionine PET evaluation of intracerebral hematoma: distinguishing neoplastic from non-neoplastic hematoma. *J Nucl Med* 36: 2175-2179, 1995
- 18) Dethy S, Goldman S, Bleicic S, et al: Carbon-11-methionine and fluorine-18-FDG PET study in brain hematoma. *J Nucl Med* 35: 1162-1166, 1994
- 19) Ishii K, Ogawa T, Hatazawa J, et al: High L-methyl- [¹¹C] methionine uptake in brain abscess: a PET study. *J Comput Assist Tomogr* 17: 660-661, 1993
- 20) Brouqui P, Bollet C, Delmont J, et al: Diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy by PCR detection of JC virus from CSF (letter). *Lancet* 339: 1182, 1992
- 21) Tornatore C, Berger JR, Houff SA, et al: Detection of JC virus DNA in peripheral lymphocytes from patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 31: 454-462, 1992
- 22) Telenti A, Marshall WF, Aksamit AJ, et al: Detection of JC virus by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid from two patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11: 253-254, 1992
- 23) Henson J, Rosenblum M, Armstrong D, et al: Amplification of JC virus DNA from brain and cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 41: 1967-1971, 1991
- 24) Weber T, Turner RW, Frye S, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy diagnosed by amplification of JC virus-specific DNA from cerebrospinal fluid. *AIDS* 8: 49-57, 1994
- 25) Moret H, Guichard M, Matheron S, et al: Virological diagnosis of progressive multifocal leukoencephalopathy: detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid and brain tissue of AIDS patients. *J Clin Microbiol* 31: 3310-3313, 1993
- 26) Gibson PE, Knowles WA, Hand JF, et al: Detection of JC virus DNA in the cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Med Virol* 39: 278-281, 1993
- 27) McGuire D, Barhite S, Hollander H, et al: JC virus DNA in cerebrospinal fluid of human immunodeficiency virus-infected patients: predictive value for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 37: 395-399, 1995

Abstract

A case of progressive multifocal leukoencephalopathy with methionine uptake demonstrated by PET Hirofumi Ochi, M.D., Takeshi Yamada, M.D., Hideo Hara, M.D., Takeo Yoshimura, M.D., Toru Iwaki, M.D.* , Kazuo Nagashima, M.D.**, Yoshiaki Yogo, M.D.*** and Takuro Kobayashi, M.D.

Department of Neurology, Neurological Institute, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka 812-82

*Department of Neuropathology, Neurological Institute, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka 812-82

**Department of Pathology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo 060

***Department of Viral Infection, The Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo 108

We report here a 55-year-old man with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) associated with chronic adult T cell leukemia (ATL). Neurological examination revealed mild dementia, right homonymous hemianopsia and visual agnosia. Serologically anti-HTLV-I antibody was positive. Peripheral blood analysis showed ATL cells up to 23% in white blood cells. Because he did not have symptoms or signs directly related to ATL, it was considered that he had chronic ATL.

T2-weighted cranial MRI demonstrated multiple hyperintensity lesions confined to white matter from the bilateral occipital to parietal lobes, without enhancement after gadolinium administration or mass effect.

We performed stereotactic biopsy of the left occipitoparietal white matter. Histological examination of the biopsied specimens showed demyelinated lesions, containing foamy macrophages and bizarre astrocytes. Oligodendrocytes contained nuclear inclusions which reacted with an antibody against the JC virus(JCV) antigen. These findings were consistent with those of PML.

The genomic analysis of JCV from the biopsied brain revealed deletions in the regulatory region.

We investigated cerebral blood flow, glucose and amino acid metabolism in this patient using positron emission tomography, and obtained the following three characteristic findings in the lesions: 1) luxury perfusion state, 2) decreased fluorodeoxyglucose (FDG) uptake, and 3) increased methionine (Met) uptake. These findings resembled those of low grade tumors.

Key words: chronic adult T cell leukemia, progressive multifocal leukoencephalopathy, methionine PET, JC virus, deletion

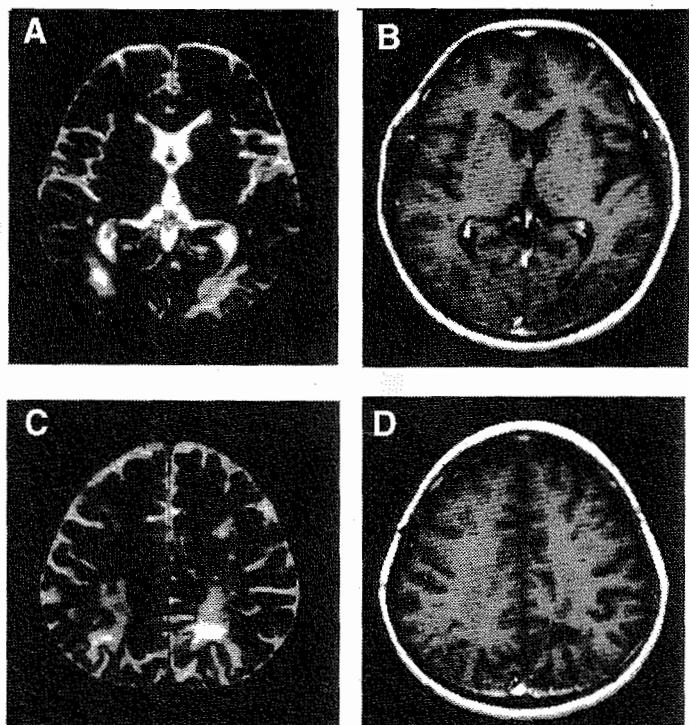


図1. 頭部MRI

A, C : T2 強調画像 (1.5 tesla, TR 2,500ms, TE 110 ms) では両側後頭葉から頭頂葉白質に多発する高信号領域を認める。B, D : 同部位はGd造影T1強調画像 (1.5 tesla, TR 500 ms, TE 18 ms) では造影増強効果を認めない。

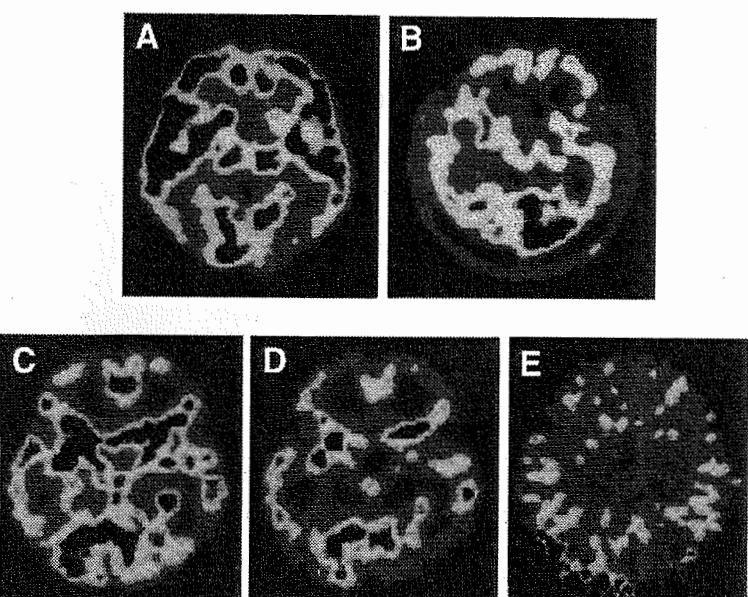


図2. 核医学検査

A : 18F-FDG PET。左後頭葉、両側側頭頭頂葉、左線条体にFDG集積低下を認める。

B : 11C-Methionine PET。後頭葉から頭頂葉にかけてと側頭葉の一部に、FDG集積低下部位に一致してmethionineの異常集積を認める。

C, D, E : 15O PET。C:脳血流量(CBF)は左後頭葉、頭頂葉にかけて低下。D:脳酸素消費量(CMRO2)は全般に低値であるが、特に両側後頭葉、左頭頂葉で低下。E:脳酸素消費率(OEF)の上昇は認めない。

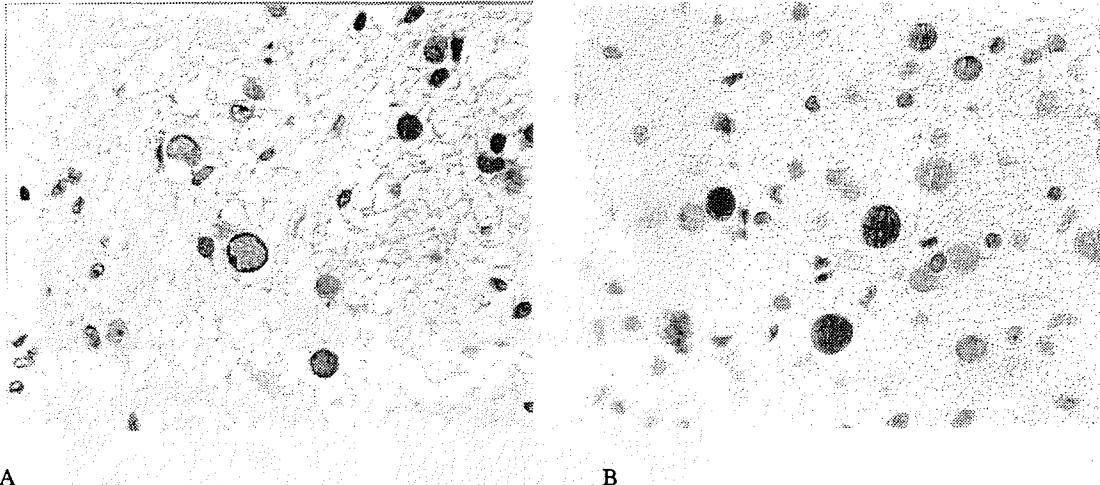


図3. 病理所見

A:生検脳の病理組織像では、髓鞘の脱落による白質の粗造化と、核内封入体を持ったoligodendrocyteの出現を認める(HE染色、470倍)。B:JCVに対する免疫組織染色(470倍)では、oligo dendrocyteの核内封入体が陽性である。

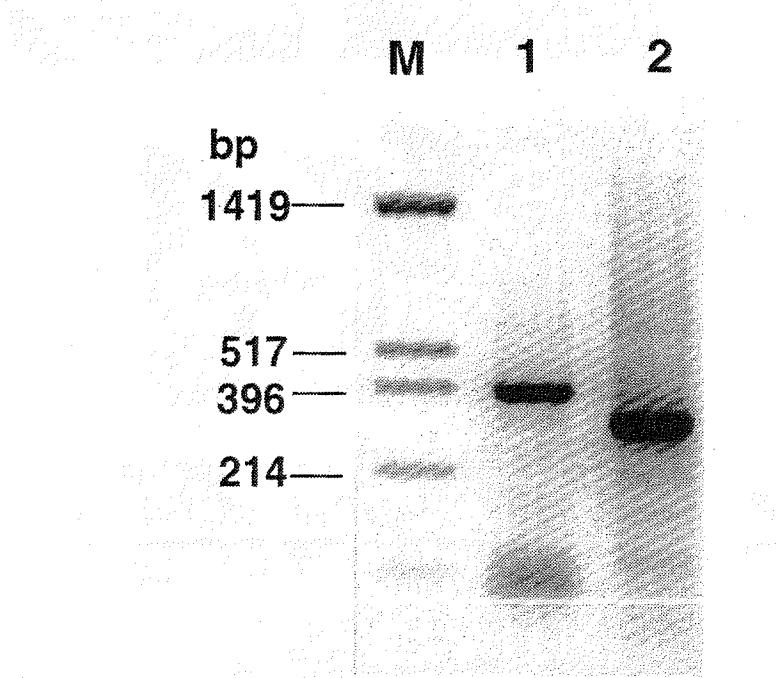


図4. JCVゲノムの解析

生検脳組織よりDNAを抽出し、PCR法によりJCV調節領域を含む部位を増幅した。本例のバンドは原型JCVに比べ約90bp短く、欠失の存在が示唆される。M: サイズマーカー, 1: 原型JCV, 2: 患者脳JCV。

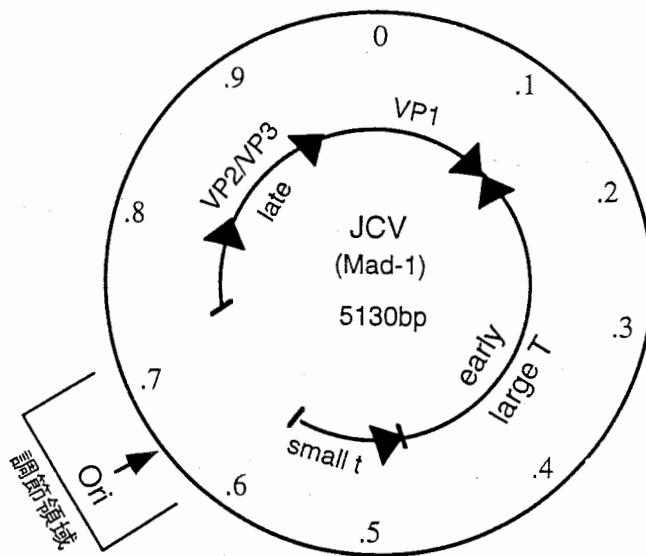


図5. JCVゲノムの遺伝子地図

JCVゲノムは分離されたウイルスにより多少の差が認められる。Prototype Mad-1で全塩基配列が決定している。

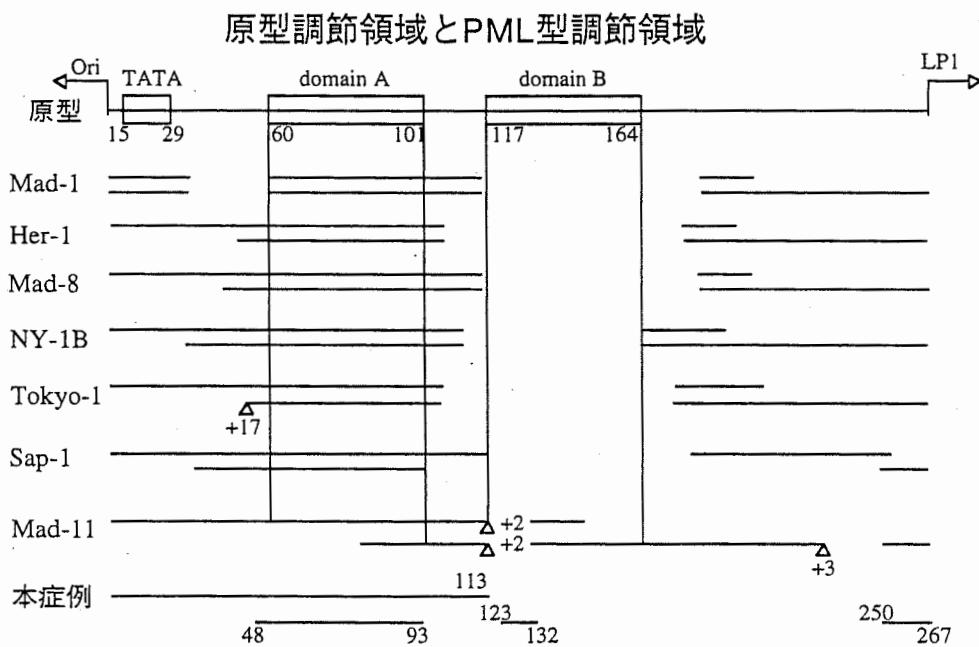


図6. 調節領域（余郷より引用）

急性散在性脳脊髄炎（ADEM）3症例の臨床的検討

久留米大学第1内科（神経内科）

金靖子 楠原智彦 綾部光芳 日野英忠 庄司紘史

【目的】

急性散在性脳脊髄炎（ADEM）は様々なウイルス感染に関連しておこることが報告されている。臨床的には急性ウイルス性脳炎との鑑別が困難な症例も認められ、臨床の場では診断、治療に苦慮することもある。特異な経過を示した3症例を報告する。

【対象・方法】

臨床的に急性脳炎と鑑別の困難であったADEM3症例について、臨床経過、画像、ウイルス学的診断について検討を行った。

【結果】

3症例を呈示する。

症例1：57歳男性。発熱、意識障害で発症。上肢、体幹のミオクローヌス、両上肢の著明な筋強剛、両下肢の弛緩性麻痺を認めた。髄液所見では細胞数增多、蛋白上昇を認め、血清・髄液のヘルペスウイルス（HSV）抗体価は陽性。ミエリン塩基性蛋白は陽性で、頭部MRIでは、両側大脳基底核を中心T2強調像で高信号を示す散在性の病巣を認めた。単純ヘルペス脳炎を疑い抗ウイルス剤の投与を行ったが症状は遷延した。HSV感染に関連したADEMと考えられた。

症例2：44歳、男性。頭痛、発熱で発症。その後傾眠傾向、ミオクローヌス、膀胱直腸障害を認めた。髄液所見では細胞数增多、蛋白上昇を認め、血清HSV抗体価は陽性。MRIでは視床、橋に異常信号域を認めた。臨床的には結核性髄膜炎、HSVによる脳幹脳炎等が疑われた。ステロイド投与にて症状の改善を認めADEMと診断した。

症例3：40歳、男性。頭痛、発熱で発症。著明な意識障害、脳幹反射減弱、弛緩性四肢麻痺を呈した。髄液細胞数增多、蛋白上昇を認めた。MRIでは基底核、視床、脳幹に異常信号域を認めた。ウイルス抗体価の有意な変動は認めず、原因ウイルスは不明であったが、何らかのウイルス感染が関与したアレルギー機序による脱髄と考えられた。

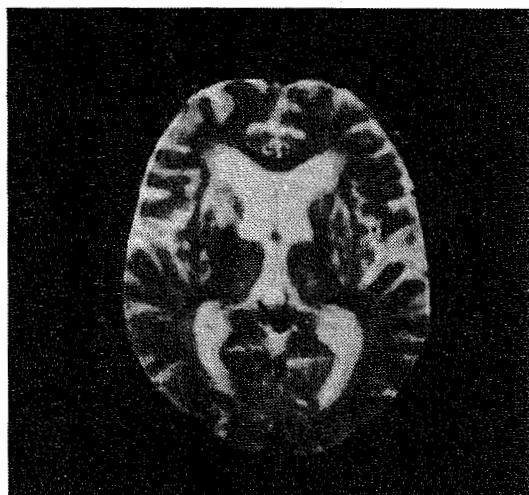
【結論】

急性髄膜脳炎で発症し、大脳基底核、視床、脳幹に散在性病変を示す感染後ADEM3例を報告した。3例中1例はHSV感染が関連していた。急性髄膜脳炎と考えられるものの中にはこのようなADEM例も存在する。ステロイド投与の効果も期待できる病態であり注意が必要である。

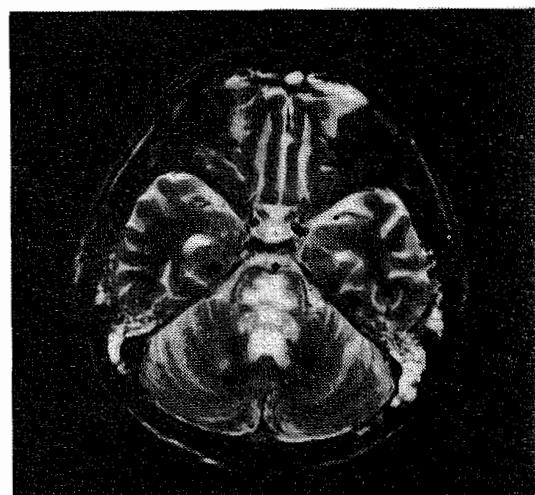
表1. 3症例のまとめ

症例	臨床症状	MRI				ステロイド の効果	MBP* 関連ウイルス
		基底核	視床	脳幹	大脳白質		
1 57/男	発熱、意識障害 弛緩性対麻痺 排尿障害 ミオクローヌス	++	+	-	-	(投与なし)	+
2 44/男	発熱、意識障害 排尿障害 ミオクローヌス	+	±	++	-	+	(未検査) (不明)
3 40/男	発熱、意識障害 弛緩性四肢麻痺 失調 排尿障害	++	+	++	±	±	+

* ミエリン塩基性蛋白



A : 症例 1



B : 症例 2

図1.

会の現況

(1997年3月31日現在)

会員数 一般会員 118名

顧問 井形昭弘、石井慶賀藏、加地正郎、萬年
世話人 徹

一 兼夫郎元昭雄治夫明也明尚等雄章夫郎夫弘次誠弘彦夫子司彦
進敏英幸二光正郁俊哲博可邦壽彰英武省吉武信纏悌龍
司盛田田江橋橋守島須柳内内邊代尾尾儀樺野山原澤本本浅
庄庄杉杉祖父高高高高高高竹武田田寺寺赫東富辻内若柳柳山山湯
勝夫之樹之雄邦洋紀雄之二信治次他豊朗弘昭彦郎功猛夫友人司史
康義茂博宗美英光恒由健重今健雄正義光仲孝徹太輝貞幸全紘
山田岩原本永野澤松島井島村野瓶丸澤原澤田多藤藤水条原澤司
栗黒黒葛松松水水森森村中中中二西西大納大齊佐佐佐清下篠塩庄
三男彦郎道策一造郎徳良章啓无人誠郎一臣淳男二泰雄幸秀毅郎幸
俊靖勝寿孝俊幸惠源明聖思泰一宗直真修祥慎久俊一照
葉内口部井田山瀬加藤嵐上村山田澤山井村下田林林和本田根原
千福濱原服平平平広星本五十井磯糸岩金片川木木岸小小古熊倉倉栗

(代表)

(86名ABC順)

幹事 糸山泰人、森島恒雄、塙澤全司、庄司紘史、高須俊明
監事 松永宗雄

事務局 〒830-0011 福岡県久留米市旭町67

久留米大学医学部第一内科 庄司紘史

TEL: 1942-31-7560 FAX: 0942-31-7703

第3回研究会 世話人 庄司紘史

会期: 1998年2月20, 21日

会場: 順天堂大学医学部 有山会館

東京都文京区本郷2-1-1

賛助会員

萬有製薬	日本イーライリリー	住友製薬
藤沢薬品	日本ロシュ	富山化学
ヘキストジャパン	日本ウエルカム	ツムラ
杏林	小野薬品	山之内製薬
持田製薬	大塚製薬	
日本ケミファ	サンド薬品	

(1995年度事務局扱い分、16社、ABC順)

賛助会員

萬有製薬	日本メジフィジックス	日本ウエルカム
日本イーライリリー	スミス・クライン・ビーチャム	
エーザイ	持田製薬	湯村温泉病院
日本ペーリンガー・イングルハイム		日本チバガイギー
日本ヘキスト・マリオン・ルセル		シオノギ製薬
田辺製薬	杏林製薬	三共製薬
日本光電	中外製薬	第一製薬
小野薬品		

(1997年度山梨医大取扱い分、19社、順不同)

