

NEURO·INFECTION

4卷・1号 1999

日本神経感染症研究会

機 関 誌

NEURO-INFECTIOIN 4巻の発刊にあたって

Neuroscience の進歩は神経感染症においてもその原因、微生物の発見やその病態の解明、さらには新しい治療薬の開発に様々な恩恵を与えてきています。しかし、その一方では治療薬のない感染症や難治性の神経感染症の患者が、今なお臨床現場で大きな問題となっています。

「日本神経感染症研究会」はこれらの疾患の病因解明と治療薬の開発をめざして臨床の分野からは神経内科、内科、小児科の医師、また基礎の医学者により研究会がもたれて既に4回目を数えるに至りました。発会の当時は研究会自体が成立するものか、またどのような会に進んで行くものか様々な不安がありました。会を重ねる度に会員も増え、またその内容も充実してきて、お世話するもののひとりとして嬉しい限りです。

第4回はいろいろな意味で新しい試みが行われました。そのひとつは初めて東京を離れて仙台にて開催することであり、もうひとつは基礎医学的観点から微生物やウイルス学を研究している「日本神経ウイルス研究会」と初めての合同会議を行った点です。多くの皆様のおかげをもちまして約200名にわたる多数のご出席をいただき、特別講演には日沼頼夫先生、教育講演には山本直樹先生、またシンポジウムでは現在最先端の研究を行つておられる斎藤泉先生、竹下敏一先生、余郷嘉明先生、小池智先生によって、またランチョンセミナーは森島恒雄先生によって大変盛大に終わることができました。これらの学会での活発な討論に加えて、懇親会など多くの交流において日進月歩の神経感染症の病因・病態の解明に関する研究にひとつの貢献ができたものと考えています。その成果をここに Neuro-Infection 4巻としてまとめられたことを心から喜んでおります。

第5回は森島先生の会長のもとで名古屋にて、これもまた「神経ウイルス研究会」との合同開催を予定されており、2年にわたる合同会議が臨床的研究、基礎的研究の双方の意義をさらに高めるものと期待して止みません。益々の神経感染症研究会の発展をお祈りします。

最後にこの「第4回日本神経感染症研究会」の学会運営からプログラム作り、また機関誌第4巻の発刊に至るまで、多大な努力をしていただいた小野寺宏君、藤原一男君、榎戸ミチさんに感謝したいと思います。

平成11年9月

第4回日本神経感染症研究会会長 糸山 泰人
幹事 塩沢 全司
庄司 紘史
高須 俊明
富樫 武弘
森島 恒雄

7月16日(金)

- 11:00 受付
- 12:00 世話人会
大研修室：日本神経感染症研究会 世話人会
小会議室：日本神経ウイルス研究会 世話人会
- 13:00 開会の辞
- 13:05 一般演題
記念ホール（第一会場）
演題番号 1-7 レトロウイルス、JCウイルス
8-12 HTLV-I、パルボウイルス
13-18 ヘルペスウイルス
大会議室（第二会場）
演題番号 19-21 サイトメガロウイルス
22-27 トキソプラズマ、原因不明の脳炎
28-32 エンテロウイルス、エコーウイルス
33-39 インフルエンザウイルス、日本脳炎ウイルス
- 17:00 特別講演 記念ホール（第一会場）
座長：糸山 泰人
演者：日沼 順夫
「病因論管見」
- 18:00 レセプション 1F ラウンジ

7月17日(土)

- 9:00 一般演題
記念ホール(第一会場) 大会議室(第二会場)
演題番号 40-44 麻疹ウイルス 演題番号 45-48 基礎ウイルス 1
- 10:00 シンポジウム 記念ホール(第一会場)
司会：田平 武・渡辺 里仁
演者：斎藤 泉「アデノウイルスベクターによる神経系への
遺伝子発現・制御技術」
竹下 敏一「サイトカイン共通γ鎖の異常による
先天性免疫不全症」
余郷 嘉明「JCウイルスDNAの変化と進行性多巣性白質脳症」
小池 智「ポリオウイルスの感染とレセプター」
- 12:10 ランチョンセミナー 記念ホール(第一会場)
座長：庄司 紘史
演者：森島 恒雄 「中枢神経感染症の遺伝子診断」
共催：日本ウェルカム(株)
- 13:00 総会
記念ホール(第一会場)：日本神経感染症研究会 総会
大会議室(第二会場)：日本神経ウイルス研究会 総会
- 13:30 教育講演 記念ホール(第一会場)
座長：北本 哲之
演者：山本 直樹 「レトロウイルスと神経疾患」
- 14:30 一般演題
記念講堂(第一会場)
演題番号 49-53 細菌
54-58 結核、スピロヘータ
59-63 真菌
大会議室(第二会場)
演題番号 64-65 基礎ウイルス 2
66-68 プリオン病
69-75 脳炎と免疫、Guillain-Barre症候群

特 別 講 演

「病因論管見」

京都大学・熊本大学名誉教授

日沼 賴夫

病因論管見

日沼 賴夫

京都大学・熊本大学名誉教授

Kochの3条件(1890)の問題

ある特定の菌が特定の病気の原因であると主張されるためには、 i) その菌がいつもその病気の病変部から証明されなければならない。 ii) しかもそれはその病気にかぎって検出されなければならない。 iii) その菌の純培養を、代を重ねて培養した上で、それを動物に接種したとき、ヒトと同じ病気が再現されなければならない。

伝染病が瘴氣によるものだと信じられていた時代に、「微生物の感染」であると見ぬき、そのパラダイムを提出したのは Jacob Henle であるから Henle and Koch's postulate というべきであろう。

上記3条件のすべてを満足できない例のあることは Koch 自身で先刻承知である。

Koch の時代を超えたその後の発展は、 i) 感染宿主の免疫応答の特異性——液性及び細胞性免疫、 ii) 病原体の純培養という項目は特異的検出と代えた方がよい。 VNC (viable but non-culturable bacteria) の概念はウイルスでも同じ、例えばC型肝炎ウイルスやヒト・ヘルペスウイルス 8型。つまり分離培養不能の微生物でもその遺伝子 (DNA or RNA) をPCRで検出する、または実体 (粒子) を電子顕微鏡で検出する。例えばロタウイルス。

病因決定のあやうさ

1. エイズの病因ウイルスHIVに対する Peter

Duesberg の反論

2. 胃潰瘍ヘリコバクター・ピロリ菌の病因論に対する安保徹の意見
3. 流行性新生児肺炎・肺炎クレブシエラ菌病因論（自験例）
4. 成人T細胞白血病（ATL）のウイルス病因研究の論文（自験例）

おわりに

1. Koch の原則は間違っていないどころか、だんだん大きくなつた、と理解する。
2. 近代科学の因果律とは全く違う中国医学の“感應”の論理があるという。

教 育 講 演

「レトロウイルスと神経疾患」

東京医科歯科大学医学部微生物学

教授 山本 直樹

マウスを用いたエイズ脳症の動物モデル

山本直樹*、小柳義夫**、田中勇悦***

*東京医科歯科大学医学部微生物学、**東北大学大学院医学系研究科微生物学、

***琉球大学医学部沖縄アジア研究センター

目的

NOD-SCID マウスはタイプ1型インシュリン依存性糖尿病、NK 細胞の機能的欠如、補体活性の欠落を示す自己免疫動物として解析されている。われわれはこのマウスを用いて、高度のエイズウイルス(HIV)血症とウイルス感染細胞の中枢神経組織への浸潤、中枢神経症状の発現などを再現できる小動物モデルの開発を試みた。

対象、方法

1) SCID-hu マウスの作製　　主として NOD-SCID マウスを用い、ヒトリンパ球を再現性をもって効率よくマウスの体内に構築する条件を決定した。

2) HIV の接種　　HIV の病原性、すなわち CD4 陽性細胞の減少、ウイルス血症、HIV 脳症が再現できるモデル動物の確立を試みた。

結果

hu-PBL-NOD SCID マウスにヒト末梢血を移植後 2 週目に T 細胞の移植効率を検討した。その結果、C.B.-17 SCID マウスに比較して、高効率にヒト細胞が reconstitute されることがわかった。

次に、マクロファージ親和性ウイルスと T 細胞親和性ウイルスを感染させ、さらに 2 週後にマウスをと殺し、ウイルスの増殖を測定した。

C.B.-17 SCID マウスに比べて、hu-PBL-NOD SCID

マウスでは血漿中のウイルス量は 100—1000 倍も高く、すさまじい viremia の状態が引き起こされていることが分かった。さらに、各臓器において浸潤しているヒト細胞 10^5 個当たりのウイルス DNA 量とウイルス RNA 量を検討した。その結果、すべての臓器に高率にウイルス DNA とウイルス RNA が検出されるが、特に RNA 数が脳において、 10^5 個細胞当たり 10^9 コピーと非常に高いことが判明した。この中枢組織への浸潤は組織染色による解析からも確認されており、間違いない NOD-SCID マウスは他の系統のマウスストレインより、HIV 感染細胞の神経組織への移行効率が高いことが明らかになった。

考察

今回用いた NOD-SCID マウスは他の系統のマウスストレインに比較して、効率よくヒト細胞が reconstitute され、さらに HIV 、とくにマクロファージ親和性ウイルスの高い増殖性が顕著であった。末梢血でのウイルス p24 抗原量はエイズ患者のそれに匹敵するほどのものであった。患者での HIV-1 の増殖はダイナミックな絶え間ない *de novo* のウイルス感染の連続である。1 日に平均で 10.3×10^9 個の HIV-1 が産生され、血漿ウイルス粒子の平均半減期は 0.24 日間、感染細胞の半減期は 1.6 日、HIV-1 の増殖サイクルの 1 世代は平

イナミックな絶え間ない *de novo* のウイルス感染の連続である。1日に平均で 10.3×10^9 個の HIV-1 が産生され、血漿ウイルス粒子の平均半減期は 0.24 日間、感染細胞の半減期は 1.6 日、HIV-1 の増殖サイクルの 1 世代は平均 2.6 日である。さらに HIV-1 は、いくつもの抗原によって常に T 細胞が活性化されているリンパ器官で主に複製してと考えられている。実際、三浦らはこの系を用いて、研究をさらに進めて、HIV が脾臓で増殖していることを示した。また脳では基底核、髄膜にヒト CD3 陽性細胞と p24 陽性細胞を検出している。（三浦、水澤ら）。さらに HIV-1 感染者にインフルエンザウイルスに対するワクチンを接種することや、IL-2 注射の後にウイルス増殖が増強される事実から、T 細胞の活性化と HIV-1 増殖の間に密接な関係があることが示唆されている。今回の中枢への効率のよい侵入はこの非常に高いレベルの viremia によって説明されるものと思われる。今回の結果では、これらのマウスではなんらかの症状が見られることはなかったが、この点についても今後の検討が必要と思われる。

結論

われわれは NOD-SCID マウスを用いて、高度の HIV 血症とウイルス感染細胞の中枢神経組織への浸潤を再現できる小動物モデルの開発に成功した。

文献

紙面の都合で、関連するわれわれの発表論文のみ挙げる。

An D-S. et al. High-efficiency transduction of human lymphoid progenitor cells and expression in differentiated T cells. *J. Virol.* 71: 1397-1404, 1997

Koyanagi Y. et al. Primary human immunodeficiency virus type 1 viremia and central nervous system invasion in a novel hu-PBL-immunodeficient mouse strain. *J. Virol.* 71: 2417-2424, 1997

Yamasaki K. et al. Long term, high dose, interferon-alpha treatment in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a combined clinical, virological and immunological study. *J. Neurol. Sci.* 147: 135-144, 1997

Koyanagi Y et al. High levels of viremia in hu-PBL-NOD-scid with HIV-1 infection. *Leukemia* 11 Suppl. 3:109-112, 1997

Kawano Y et al. Mutational analysis of human immunodeficiency virus type 1 accessory genes: Requirement of a site in the *nef* gene for HIV-1 replication in activated CD4⁺ T cells in vitro and in vivo. *J. Virol.*, 71: 8456-8466, 1997

シンポジウム

～神経疾患と免疫不全のトピックス～

S-1 「アデノウイルスベクターによる神経系への遺伝子発現・制御技術」
東京大学医科学研究所遺伝子解析施設 教授 斎藤 泉

S-2 「サイトカイン共通γ鎖の異常による先天性免疫不全症」
東北大学医学部免疫学 助教授 竹下 敏一

S-3 「JCウイルスDNAの変化と進行性多巣性白質脳症」
東京大学医科学研究所ウイルス感染研究部 助教授 余郷 嘉明

S-4 「ポリオウイルスの感染とレセプター」
東京都神経科学総合研究所微生物免疫学 小池 智

アデノウイルスベクターによる神経系への遺伝子発現・制御技術

斎藤 泉、鐘ヶ江裕美

東京大学医科学研究所遺伝子解析施設

目的

アデノウイルスベクターは広範囲の細胞種へ高い効率で遺伝子導入が行えること、動物個体での発現実験が可能であることから、基礎研究や遺伝子治療の分野に広く普及しつつある。一方でニューロン等神経系の細胞への遺伝子導入は従来の方法では極めて低い導入効率しか得られていなかった。アデノウイルスベクターの出現でこの状況は一変し、神経系初代培養細胞で100%の細胞に遺伝子導入と発現が可能になったばかりでなく、一気に動物個体の脳神経系で発現実験が行えるベクターを神経研究者は手にしたことになる。また神経系は細胞特異的な機能を持つ多種類の細胞がネットワークを形成し機能の場を作り上げている。この機能の場でそれぞれの細胞の機能的役割を解明するには、厳密な細胞種特異的発現法が必須である。アデノウイルスベクターは本来細胞種を問わず遺伝子を導入するが、細胞特異的プロモーターを用いて発現させるとその特異性が極めて高く発揮されるという特徴がある。本発表ではアデノウイルスベクター及びそれを用いた発現制御技術の中で、特に神経研究に有用と思われる技術を概説する。

対象・方法と結果

1) このベクターを用いて新規遺伝子の機能を初代培養系あるいは個体において強制発現

により検討することが可能となった。特に神経系細胞については、神経細胞・各種グリア細胞で高い導入高率が得られ、このベクターの有用性が示された¹⁾。またこのベクターが培養細胞系では遺伝子発現が比較的均一で、感染量の増減により至適の発現量を決定できるため、ドミナントネガティブ遺伝子による発現抑制実験で良い結果が得られることが分かり、直接的な機能研究を行うのに極めて有用なベクターであることが明らかとなった²⁾。

2) 神経系における遺伝子機能を研究する第一選択ともいえるノックアウトマウス作製についても、組換え酵素Creを発現するアデノウイルスベクターを「分子のスイッチ」として用いる技術が開発されたため^{3, 4)}、従来ノックアウトマウスが致死で研究不可能であった遺伝子に応用可能な「条件付きノックアウト法」が開発された⁵⁾。この条件付き発現制御技術は、発現をonからoff、offからonのどちらの場合でもこれまでに発表されたあらゆる方法に比べてoff時の発現がゼロに近いという点が特徴である。このためこの技術は発現誘導という言葉を使わず「on/off制御」という術語が提唱されている。発現をonにする手法を用いて、これまでトランスジェニックマウスが発生過程で致死になってしまうような遺伝子についても「条件付きトランスジェニック発現法」が開発された⁶⁾。何れの場合も、発現onまたはoffへの制御はCreを発現する

「スイッチウイルス」を適当な時期・適当な部位に局所投与することで観察することができる。

3) アデノウイルスベクターは個体レベルまでの遺伝子機能研究に有用であるが、あまりに生理活性が高すぎてウイルス増殖が充分起これる前に増殖用細胞の機能を停止させてしまう場合には、その遺伝子を発現する組換えウイルスが作製分離できないことがある。アポトーシスを引き起こすFas ligandや神経系のグルタミン酸受容体がその典型例であった。このような遺伝子に対しても発現off状態で作製した組換えウイルスにCre発現ウイルスを共感染させる方法により、アデノウイルスベクターが作製できることが示された^{7, 8)}。

4) 神経系においてはニューロンとグリア細胞のように機能の異なる細胞種が混在して機能組織を形成している。従ってそれぞれの細胞種の機能を解明するには必然的に細胞種特異的な遺伝子強制発現を行う必要がある。細胞種特異的プロモーターを用いるとこの実験はある程度可能であるが、特異的プロモーターの発現量は通常低いため充分な発現効果を得ることが難しかった。我々はCre/loxP系を応用してこの発現特異性をきちんと保ったまま発現量を格段に（数倍から数十倍）上昇させる「アデノウイルス二重発現法」を開発した⁹⁾。本法はがんの特異的遺伝子治療の分野での応用が先行しているが^{9, 10)}、神経研究の分野で今後かなり利用されると考えられる。

考察

ここに記載した技術を利用するための材料の多くは理研ジーンバンク (<http://www rtc riken go jp>) に寄託され供給されている。また組換えアデノウイルス作製法はキット化され宝酒造から市販されている。組換えウイル

スの扱い方や申請等については著者の研究室から資料を国内外に送付している（FAX: 03-5449-5432）。従ってこれらの最新技術は誰にでも利用可能となった。

これらの有用な利用法を持つアデノウイルスベクターであるがその作製法が近年まで非効率であった点が神経学を始めとする多くの領域の普及を限りあるものにしてきた。しかしわれわれが開発したCOS-TPC法は現在キットとして上述のように市販されたため、多くの分野でこのベクターが広く普及してゆく趨勢にある。現在更に簡便な迅速アデノウイルスベクター作製法が開発の途上にあり、また35 kbまでの大きなDNAを組み込めるgutted型ベクターも開発が進行中である。これらの技術革新によって、神経研究、特に神経の機能と発生に関する遺伝子の研究に新たな道が開かれることを期待したい。

文献

- 1) Hashimoto M. et al. *Hum Gene Ther* 7:149-158, 1996.
- 2) Kanegae, Y. et al. *Nature* 392:611-614, 1998.
- 3) Kanegae, Y. *Nucl Acids Res* 23:3816-3821, 1995.
- 4) Kanegae, Y. et al. *Gene* 181:207-212. 1996.
- 5) Shibata, H. et al. *Science* 278:120-123, 1997.
- 6) Wakita, T. et al. *J Biol Chem* 273:9001-9006, 1998.
- 7) Okuyama, T. et al. *Gene Ther* 5:1047-1053, 1998.
- 8) Sudo, M. et al. *Mol Brain Res* 65:176-85, 1999.
- 9) Sato, Y. et al. *Biochem Biophys Res Commun* 244:455-462, 1988.
- 10) Nagayama, Y. et al. *Cancer Res* 59:3049-3052, 1999.

S-2 サイトカイン共通 γ 鎖の異常による先天性免疫不全症

竹下敏一

東北大学大学院医学系研究科生体防御学講座免疫学分野

重症複合免疫不全症 (severe combined immunodeficiency: SCID) は、先天的に液性免疫と細胞性免疫をともに欠損しており骨髄移植が施行されない限り、そのほとんどが 2 歳以内に死亡する重篤な疾患である。その頻度は 5 万～7.5 万人に 1 人であり、伴性劣性遺伝を呈する X 連鎖重症複合免疫不全症 (XSCID) は、そのうちの約 50% を占める¹⁾。XSCID の原因遺伝子は X 染色体長腕 13 に位置することが知られていたが、IL-2 レセプターの γ 鎖²⁾が同じ位置にあり、その原因遺伝子であることが明らかとなっている³⁾。XSCID では T 細胞と NK 細胞が著しく減少しているかもしくは欠損し、B 細胞は正常数あるいはやや増加している。しかしこの B 細胞も未熟な段階で分化が止まり、抗体産生能が欠如している。また患者の胸腺はほとんど発達がみられず、T 細胞の初期分化増殖異常であると考えられている。

IL-2 産生不全の患者においては成熟 T 細胞が正常数存在することから、XSCID の病態は IL-2 の機能不全だけでは説明できない。この事実より、 γ 鎖が IL-2 以外のサイトカインレセプターとして機能していることが考えられた。当時、IL-2 以外で T 細胞の増殖分化に関わるサイトカインは IL-4、IL-7 などがあり、これらのレセプターは 1 種類の分子しか同定されていなかった。IL-2 をはじめ多くのサイトカインレセプターはヘテロ 2 量体もしくは

3 量体構造をとっており、IL-4 や IL-7 もヘテロサブユニット構造である可能性が考えられた。そこで、マウス γ 鎖に対するモノクローナル抗体を調整して調べたところ、抗 γ 鎖抗体によって IL-4、IL-7 および IL-9 依存性増殖が阻害されることを見いだし、これらの結果をもとに γ 鎖が IL-4⁴⁾、IL-7⁵⁾ならびに IL-9 レセプター⁶⁾を構成するサブユニットであることを示した。今日我々および他のグループによって、 γ 鎖は IL-2、IL-4、IL-7、IL-9 ならびに IL-15 レセプターを構成するレセプターサブユニットであることが示され、common cytokine receptor γ 鎖 (γ_c 鎖) とも呼ばれている⁷⁾。

では、どのサイトカインの機能不全によって XSCID が発症するのであろうか。 γ 鎖遺伝子欠損マウスではヒトとは病態が少し異なるが、T 細胞、B 細胞ともに激減がみられた。IL-7 ならびに IL-7 レセプター α 鎖遺伝子欠損マウスが同様の表現型を示したことより⁸⁾、T 細胞欠損は、IL-7 のシグナル伝達障害によって生じることが示唆された。しかし、IL-7 遺伝子欠損マウスでは NK 細胞を認めることから、 γ 鎖遺伝子欠損症の病態を IL-7 のみで一次元的に説明することはできない。一方、IL-2 レセプター β 鎖遺伝子欠損マウスで NK 細胞の減少が示されたことから、IL-2 レセプター β 鎖をレセプターサブユニットとして共有する IL-15 が NK 紡錐の増殖分化に関与するサイト

カインの候補として考えられた。最近、IL-15 レセプター α 鎖遺伝子欠損マウスが作成され、NK 細胞の減少がみられたことから、NK 細胞の増殖分化における IL-15 の重要性が証明された⁹⁾。

IL-2 レセプターの構造と機能解析の過程で同定された γ 鎖が XSCID の原因遺伝子であることが明らかにされた。さらに、XSCID の病態解析より γ 鎖が単に IL-2 レセプターのサブユニットのみに留まらないことが示され、その結果、共通 γ c 鎖として機能することが解明できた。基礎医学が直接臨床医学に貢献し、その貢献が再び基礎医学の発展に還元された好例といえる。リンパ球初期分化に深く関わる γ c 鎖の機能解明は免疫学の重要課題である。同時に、 γ c 鎖を標的にした XSCID の遺伝子治療の開発もまた臨床的に大きな課題である。 γ c 鎖についての今後の研究成果が期待される。

文献

- 1) Conley, M. E. Molecular approaches to analysis of X-linked immunodeficiencies. Annu Rev Immunol 10, 215-238 ,1992.
- 2) Takeshita, T. et al. Cloning of the γ chain of the human IL-2 receptor. Science, 257, 379-382, 1992.
- 3) Noguchi, M. et al. Interleukin-2 receptor gamma chain mutation results in X-linked severe combined immunodeficiency in humans. Cell 73, 147-157 ,1993.
- 4) Kondo, M. et al.: Sharing of the interleukin-2 receptor γ chain between receptors for IL-2 and IL-4. Science, 262, 1874-1877,1993.
- 5) Kondo, M. et al.: Functional participation of the IL-2 receptor γ chain in IL-7 receptor complexes. Science, 263, 1453-1454, 1994.
- 6) Kimura, Y. et al. Sharing of the IL-2 receptor γ chain with the functional IL-9 receptor complex. Inter. Immunol., 7, 115-120, 1995.
- 7) Sugamura, K. et al. The interleukin 2 receptor γ chain: its role in the multiple cytokine receptor complexes and T cell development in XSCID. Annu. Rev. Immunol., 59: 225-277, 1996.
- 8) Peschon, J. J. et al. Early lymphocyte expansion is severely impaired in interleukin 7 receptor-deficient mice. J Exp Med 180, 1955-1960,1994.
- 9) Lodolce, J. P. et al. IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by supporting lymphocyte homing and proliferation. Immunity 9, 669-676, 1998.

J C ウィルスDNAの変化と進行性多巣性白質脳症

余郷嘉明

東京大学医科学研究所ウイルス感染研究部

進行性多巣性白質脳症（PML）はJCウィルス（JCV）によって起きる、中枢神経系での致死的な脳症である。免疫不全を伴う疾患有する患者や免疫抑制剤が投与されている移植患者などに主として発生する。髄鞘を形成している細胞（オリゴデンドロサイト）がJCVに冒されるために、結果的に脱髓が起きる。神経症状が現れてから通常、数ヶ月から1年内に患者は死亡する。

大部分のヒトは子供の時にJCVに感染するが、この感染は症状を伴わない。体内に侵入したJCVは免疫機構により完全には排除されないで、腎、リンパ球等に存続する。PMLは患者に持続感染しているJCVによって惹起されると考えられている。

PML患者の脳から分離されたJCV DNAの調節領域（PML型調節領域）の構造は患者毎に異なる。一方、腎に持続感染しているJCVの調節領域（原型調節領域）は一定の構造を持つ。PML型調節領域は原型調節領域から欠失と重複という二つの変化により作られる。この変化は患者の体内で起きる。

JCウィルスの調節領域の再編成がPMLの発症とどう関わるかを考察することが、本講演の目的である。そのために、我々が最近得たデータを紹介し、その後で我々の仮説を述べる。

我々は髄液を用いたPMLの診断サービスを行っているが、これまでに、臨床経過とMRI所見によりPMLが示唆された14名の患者の髄液からJCV調節領域を検出した。検出されたJCV調節領域は、いずれも原型からできたと考えられる再編成型の調節領域であった。以前よく検出された、ドメインAの重複とドメインBの欠失を持つ調節領域は、検出された調節領域全体の1/4～1/3であった。再編成が何回も起きた調節領域がしばしば検出された。欠失だけを持つ調節領域が数例検出された。

以上から、PML型調節領域の構造は、以前者えられていたよりも遙かに変化に富んでいることがわかった。

髄液を用いた診断でPMLと判明した1名の患者（症例1）の剖検脳組織を調べる機会を得て、3種の異なる再編成型のJCV調節領域を小脳、大脑後頭葉、脳幹から検出した。各調節領域の脳における分布は異なった。これらの調節領域は患者体内で同じ原型JCV株から独立に作られたことが示唆された。

さらに、あるPML患者（症例2）の剖検脳組織を詳しく解析する機会を得た。脳のいろいろな部分から5種類の調節領域を検出した。各調節領域は脳における分布パターンが異なった。調節領域を互いに比較することによって、この患者においては2系統の調節領域の再編成が起きたことが推定された。

症例1と2から、個々のPML患者においても多様であることが示された。また、JCV調節領域の再編成の後の段階は脳で起きたことが示唆された。

PMLの診断サービスを通して得た、さまざまなPML型調節領域をもつキメラJCVを作成し、それらの増殖能をCOS-7細胞を用いて検討した。COS-7細胞はSV40のT抗原を発現しているサル腎細胞であり、原型JCVはこの細胞でよく増殖する。キメラウイルスは原型JCVと同じくらいよく増殖するもの、やや遅れて増殖するもの、大幅に増殖が遅れるものに分かれた。

以上のように、PML型調節領域は構造のみならず、ウイルス増殖誘導能においても多様であることがわかった。

以上の結果を基に、次の仮説を提唱する。

「免疫が正常なヒトでは、JCVに対する免疫が確立する前に、調節領域の初期再編成（主に欠失）が起き、いろいろな変異JCVが出現する。そ

れらのうち、増殖力が低下したJCVが、宿主の免疫が確立された後も、免疫監視から免れ、末梢リンパ球の中で生き延びる。原型JCVはそれとは別に腎（尿細管上皮）に持続感染する（尿細管上皮は免疫系が働きにくい？）。

免疫が低下すると、変異ウイルスの末梢リンパ球での増殖が活発になり、リンパ球間でウイルス感染が拡がる。感染したリンパ球が中枢神経系に侵入する。中枢神経系でのJCV感染が徐々に拡がる（PMLの発症）。その過程で調節領域の後期再編成（主に重複）が起き、増殖力の強いJCVが出現する（病巣の急速な拡大）。

今後、多くの症例を検討することによって、この仮説を検証していきたい。

本研究は東海大小児科、保田由喜治先生、東大神経内科、大野孝恵、東大医科研、杉本智恵らとの共同である。また、髄液を提供いただいた全国の諸先生に深謝する。

文献

- 1) Ault, G. S. & Stoner G. L. Human polyomavirus JC promoter/enhancer rearrangement patterns from progressive multifocal leukoencephalopathy brain are unique derivatives of a single archetypal structure. *J Gen Virol* 74: 1499-1507, 1993.
- 2) Frisque, R. J. et al. Human polyomavirus JC virus genome. *J Virol* 51: 458-469, 1984.
- 3) Gallia, G. L. et al. Review: JC virus infection of lymphocytes-revisited. *J Infect Dis* 176: 1603-1609, 1997.
- 4) Grinnell, B. W. et al. Comparison of infectious JC virus DNAs cloned from human brain. *J Virol* 45: 299-308, 1983.
- 5) Hara, K. et al. Archetype JC virus efficiently replicates in COS-7, simian cells constitutively expressing simian virus 40 T antigen. *J Virol* 72: 5335-5342, 1998.
- 6) Iida, T. et al. Origin of JC polyomavirus variants associated with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 5062-5065, 1993.
- 7) Padgett, B. L. et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* i: 1257-1260, 1971.
- 3) Padgett, B. L. & Walker, D. L. Prevalence of antibodies in human sera against JC virus, an isolate from a case of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 127: 467-470, 1973.
- 9) Sugimoto, C. et al. Amplification of JC virus regulatory DNA sequences from cerebrospinal fluid: diagnostic value for progressive multifocal leukoencephalopathy. *Arch Virol* 143: 249-262, 1998.
- 10) Yogo, Y. et al. Isolation of a possible archetypal JC virus DNA sequence from nonimmunocompromised individuals. *J Virol* 64: 3139-3143, 1990.

ポリオウイルスの感染とレセプター

小池智

東京都神経科学総合研究所 微生物学・免疫学研究部門

目的

ポリオウイルスはピコルナウイルス科、エンテロウイルス属に属する小児マヒの原因ウイルスである。自然宿主はヒトに限られているが、実験的にチンパンジーや、アカゲザル、カニクイザルなどの旧世界ザルに感染させるとヒトのポリオと同様のマヒや神経系での病変を示す。しかし原猿やマウスなどの霊長類以外のほ乳類には少数の例外的な株を除いて感染が成立しない。

我々は既にヒトポリオウイルスレセプター(PVR)遺伝子をクローニングし、この分子が免疫グロブリンスーパーファミリーに属する膜蛋白質であることを明らかにしている(1)。この遺伝子を発現しているマウス細胞やトランスジェニックマウスがポリオウイルス感受性を獲得することからPVRが種特異性を担う分子であることを示した(2)。さらにPVRの欠失変異体を用いた解析からウイルスが結合するドメインの同定を行っている(3, 4)。今回我々は種々の動物からPVR遺伝子のホモログを単離しその構造ならびに機能を解析し、種特異性がどのように決定されているか調べた。

材料と方法

ウサギ、ワオキツネザル(原猿)、フサオマキザル(新世界ザル)、アフリカミドリザル(旧世界ザル)などの染色体DNAから遺伝子ライブラリーを作成してPVRホモログ遺伝子を単離し構造を決定した。もしくはその他の動物の染

色体DNAからヒトPVRの配列を元に作ったプライマーを持ちいてPCR法でPVRホモログの遺伝子の一部分を増幅し塩基配列を決定した。各動物PVRホモログのアミノ酸配列の比較を行いウイルスとの結合に重要なアミノ酸残基がどのように保存されているかを調べた。さらにフサオマキザル、ワオキツネザル、ウサギのPVRホモログをマウスL細胞で発現させウイルスレセプターとしての機能を有しているかどうかをトランスフェクションした細胞のウイルス感受性を指標に調べた。ウイルスはI型マホニー株、II型ランシング株、III型レオン株を用いた。

結果

PVRが持つ3つの免疫グロブリン様ドメインのうちポリオウイルスとの結合に関与している部分(ドメイン1)は進化上非常に早く変化している。ヒトと比較してチンパンジーのPVRのアミノ酸配列は完全に一致した。旧世界ザル(アフリカミドリザルなど)では90%以上の相同意を示すが、新世界ザル(フサオマキザル)では80%、原猿(ワオキツネザル)では50%、ウサギではヒトPVRと60%程度のアミノ酸の相同意を持っておりのみである。これらの動物のPVRを発現させウイルス感受性を獲得するかどうか調べると、旧世界ザルのPVRでは全てのウイルス株の感染が成立したが、新世界ザルのPVRはマホニー株の感染は成立するが、ランシング株、レオン株は感染しなかった。原猿、ウサギのPVRでは感染は3株とも全く感染しなかった。

考察

ヒトPVRとマウスMPH入れ替えた点突然変異体の実験結果から、ポリオウイルスとPVRとの結合に重要な複数のアミノ酸残基を同定している（4）。この結果によると重要なアミノ酸はPVR分子の3次元モデルのとある一面に局在しており、この方向からウイルスと結合すると考えられている。しかし重要なアミノ酸も1残基の置換のみではウイルス結合活性がやや低下するのみで、ウイルス結合活性を失うためには複数の変異が起こっていなければならなかった。今回のデータによりPVRのウイルス結合ドメインが進化的に非常に早く変異を起こしており、ウイルス感受性を持っていない動物ではほとんどの重要なアミノ酸残基が置換されていることが明らかになった。その結果旧世界ザルよりも遠い種ではPVRホモログがウイルスレセプターとして機能できないあるいはできにくくなっていることが明らかになった。

結論

ポリオウイルスの種特異性はPVRによって決定されている。その宿主域が狭い理由はPVR遺伝子の進化的変異速度が早い為に結合に関与している重要なアミノ酸が多数置換されているためであると考えられる。

文献

1. Koike, S., H. Horie, I. Ise, A. Okitsu, M. Yoshida, N. Iizuka, K. Takeuchi, T. Takegami, & A. Nomoto EMBO J. 9: 3217, 1990
2. Koike, S., C. Taya, T. Kurata, S. Abe, I. Ise, H. Yonekawa & A. Nomoto Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 951, 1991
3. Koike, S., I. Ise, & A. Nomoto Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 4101, 1991
4. Aoki, J., S. Koike, I. Ise, Y. Sato-Yoshida, & A. Nomoto J. Biol. Chem. 269: 8431, 1994

一 般 演 題

演題番号 1

パーキンソニズムで発症したAIDSの一例：その病態機序について

中島 誠* 村上龍文* 中村太平** 原 晓生* 宇山英一郎* 箕田修治* 松下修三** 内野 誠*

*熊本大学神経内科、**同エイズ研

はじめに

HIV感染による神経症状の一つとして運動異常症を呈することがあるが、これまでの報告の多くはhyperkinetic movementである。今回我々は、振戦、固縮、動作緩慢などのパーキンソニズムを主症状として発症したAIDSの一例を経験したので報告する。

症例

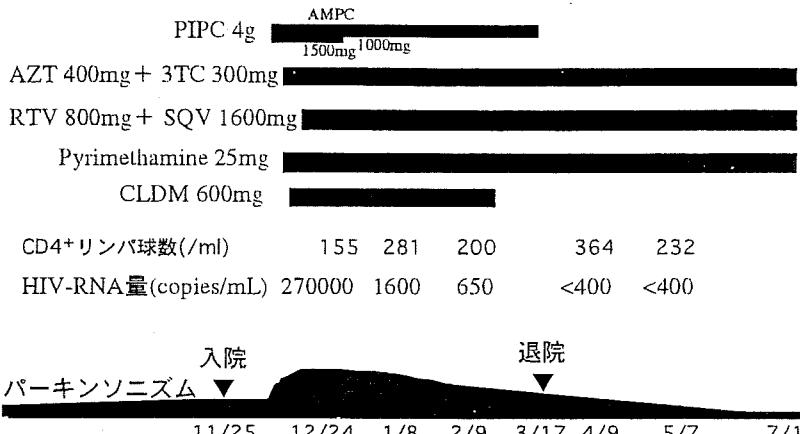
49歳男性。主訴は手のふるえ、歩行困難、腰痛。■■■年8月中旬に左手指振戦が出現。9月中旬より歩くのが遅くなり、次第に動作が緩慢となつた。10月頃より腰痛が増強。11月初旬より独居不可能となり帰郷、11月25日当科入院となつた。

入院時に微熱、るいそう、低血圧、貧血、顔面の脂漏性を認めた。神経学的所見として改訂長谷川式簡易知能評価スケールで24点。脳神経では仮面様顔貌、マイアーソン徵候陽性、中程度の両側核上性下方注視制限、単調な話し声を呈した。運動系では左手指振戦、四肢に左側優位の中程度歯車様固縮、動作緩慢、感覚系では両側足底部に痛覚過敏が認められた。両下肢深部腱反射亢進、病的反射なし。起立は前傾姿勢、歩行は小刻み、すり足歩行で左側のarm swingが消失しており、すくみ足を呈した。また全方向性の姿勢反射障害が認められた。検査所見では中程度の貧血を認め、CRPの軽度上昇、γ-グロブリンの上昇など慢性炎症の所見があった。STS陽性でTPHA

10240倍と梅毒感染を示した。トキソプラズマ抗体はIgM抗体0.1、IgG抗体530 IU/mlと既感染を示した。リンパ球サブセットではCD4⁺/CD8⁺比は0.2と低下しており、CD4⁺リンパ球数は155であった。PA法、ELISA法、Western blot法のいずれでもHIV陽性で、HIV-RNA量は270,000コピー/mlとHIV感染の所見を呈していた。髄液所見では細胞数19/3で蛋白正常、糖は24 mg/dlと低下、STS陰性でTPHA 128倍、HVA 8.1 mg/dlと低下していた。

入院後levodopaを300 mgまで增量し動作緩慢と筋硬直が若干改善した。しかし12月9日に譫妄状態になり、15日の頭部MRIでは右レンズ核、両側頭頂葉白質にT1強調画像で低吸収、T2強調画像で高吸収、一部リング状増強効果がある周辺に浮腫を伴う病巣が認められた。同日の髄液検査ではJCウイルスおよび結核菌のPCRは陰性だった。トキソプラズマ脳炎を最も疑い、pyrimethamine 25 mg/日の経口投与とclindamycin 600 mg/日の静注を開始した。またHIVに対しては逆転写酵素阻害剤であるAZT 400 mg/日と3TC 300 mg/日の経口投与を開始した。意識状態は徐々に回復し、12月25日よりプロテアーゼ阻害剤であるRTV 800 mg/dlとSQV 1600 mg/日の経口投与を追加した。これらの治療で振戦、固縮、動作緩慢、姿勢反射障害、歩行障害などのパーキンソニズムは徐々に改善し、■■■年2月16日の頭部MRIでは浮腫と病巣が縮小した。日常生活も介助なしで可能となつた

治療経過



ため、3月17日に退院となった。

退院後も少しずつではあるがパーキンソニズムの改善は見られており、5月7日の時点でCD4+リンパ球数は232、HIV-RNAコピー数は400 コピー/ml以下(感度以下)と改善している。

考察

AIDSでも運動異常症を伴うことは知られているが、その多くはhyperkineticな運動であり、パーキンソニズムの主症状を揃って呈することは非常に少ない。我々が調べた限りでは、日和見感染症が原因のものはトキソプラズマ脳炎が2例、cerebral Whipple病が1例報告されており、HIV感染そのものが原因かもしれないと推察しているものは1例である。報告されている2例のトキソプラズマ脳炎中1例は、両側のパーキンソニズムと右錐体路徵候を有し、CT上両側内包前脚に造影効果をもつ病巣が認められる。もう1例は右側パーキンソニズムと右錐体路徵候を有し、CT上左レンズ核に造影効果のある病巣を呈している。これらは我々の症例と臨床所見や画像所見が類似していた。HIV感染そのものが黒質線状体系に影響を与える可能性も否定できないが、自験例はトキソプラズマ脳炎がパーキンソニズムの主要な原因と推察できる。

結論

パーキンソニズムで発症し、その原因がトキソプラズマ脳炎による基底核病変だと推察されるAIDSの貴重な一例を報告した。本例におけるパーキンソニズムは抗トキソプラズマ療法や抗レトロウイルス療法(HAART=highly active antiretroviral therapy)により改善しており、運動疾患でもAIDSを鑑別疾患に入れ、迅速に診断し治療することは重要と思われる。

文献

- 1) Nath A, Jankovic J, Pettigrew LC. Movement disorders and AIDS. Neurology 1987;37:37-41.
- 2) Carrazana EJ, Rossitch E, Samuels MA. Parkinsonian symptoms in a patient with AIDS and cerebral toxoplasmosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989;52:1445-1446.
- 3) Noël S, Guillaume M-P, Telerman-Toppet N, Cogan E. Movement disorders due to cerebral Toxoplasma gondii infection with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Acta Neurol Belg 1992;92:148-156.
- 4) Hollander H, Levy JA. Neurologic abnormalities and recovery of human immunodeficiency virus from cerebrospinal fluid. Ann Intern Med 1987;106:692-695.

演題番号 2

ヒト免疫不全ウイルスⅠ型（HIV-1）感染小動物モデル（hu-PBL-NOD SCIDマウス）の病理学的検討

三浦義治、山本直樹*、水澤英洋、小柳義夫§

東京医科歯科大学神経内科、*東京医科歯科大学微生物学、§東北大学微生物学

目的

ヒト免疫不全ウイルスⅠ型（HIV-1）はヒトにおける後天性免疫不全症候群（AIDS）を引き起こす原因ウイルスとして知られている。しかしこのウイルスはヒトにのみ感染して発病させるため、個体レベルにおける発症機構の解明は、近縁のウイルスでサルに感染しAIDSを発病させるSIVからの解析による。そこで本研究ではAIDS発症の病態およびヒト体内におけるHIV-1感染様式を解明するために独自の小動物モデルの開発と、このモデル動物の臓器におけるヒト細胞の動態を解析し、さらにHIV-1脳症発症機構の解析系としての可能性を検討した。

方法

TならびにB細胞欠損に加え補体機能低下とマクロファージ機能不全のためヒト臓器が効率良く移植可能であるNOD SCIDマウスを用い、マウスNK細胞活性を抑制するため抗IL-2R β 鎖抗体処理後、ヒト末梢血単核細胞を腹腔内に移植した（hu-PBL-NOD SCIDマウス）。移植後5日に、HIV脳症患者脳組織より分離されたマクロファージ指向性ウイルスであるHIV-1JRFL株を腹腔内に接種した群とウイルス非接種群を経過観察した。その後、2週目と4週目に腹水・脾・脳などのマウス臓器を回収した。血漿中ウイルス抗原量をELISA法を用いて、また各臓器に

おけるヒトCD4陽性細胞数をFACS法により測定し、ウイルス増殖効率とヒトCD4陽性細胞の破壊効率を検討した。さらにマウス実質臓器について病理学的解析を行い、実質臓器内へのヒト細胞の再構築とウイルス感染細胞の浸潤及び病理学的変化について検索した。

結果

HIV-1未接種のhu-PBL-NOD SCIDマウス脾臓は移植後2週目をピークとする肉眼的脾腫を認め、ヒトTリンパ球とBリンパ球およびヒトマクロファージの増殖による正常構造の破壊を伴っていた。HIV-1を接種したマウスの血漿中p24抗原量は10から100ng/ml前後と急性感染者のそれあるいはそれ以上の高値であり、感染後2週目にピークを示した。同時に腹水および脾臓にてヒトCD4陽性T細胞の特異的減少を認め、脾臓の多重染色の結果からヒトCD4陽性細胞の一部にHIV-1p24陽性の細胞を認めること、TUNEL陽性のアポトーシスに陥っているヒトCD4陽性細胞は必ずしもp24陽性細胞ばかりでなく大部分は陰性であること、一部のヒトマクロファージにもp24陽性の細胞群が検出できることが判明した。この脾臓におけるヒト細胞は移植後4週目には減少し、脾腫も消失していた。脳では基底核・髓膜にヒトCD3陽性細胞とp24陽性細胞が検出されたが有意な組織学的变化は認めなかった。

	2 week			4 week		
	HIV 1	HIV 2	MOCK 10	HIV 4	HIV 5	MOCK11
hCD3	46.9	52.8	43.5	29.4	11.9	50.5
hCD4	8.17	10.3	40.1	4.77	3.45	37.9
hCD8	17.6	46.9	21.6	19.1	8.68	43.2
p24	0.74	0.86		0.36	0.06	
TUNEL	14.2	16.3	7.57	9.01	11.9	5.29
hCD68	0.76	0.56	1.3	1.04	0.08	1.27
hCD20	9.79	15.3	10.8	5.71	0.08	1.55

表1 脾臓免疫染色の定量結果

(陽性細胞の面積比を%単位で表示)

文献

考察

hu-PBL-NOD SCIDマウス体内においてHIV-1の増殖とそれによる高ウイルス血症、そしてヒトCD4陽性T細胞の特異的減少を再現できた。さらに、この系統マウスにおいては移植細胞の脾臓への定着とHIV-1の増殖、それによるCD4陽性T細胞へのアポトーシスの誘導が観察された。また、非常に高いウイルス血症という全身性にウイルスが播種していくながら、必ずしもヒトCD4陽性T細胞はすべてHIV-1に感染する訳ではないこと、そしてウイルス非感染細胞もアポトーシスに陥ることが示唆された。また脳においてはヒト末梢血単核細胞が少數検出されたのみであったが、脾臓にてHIV-1感染マクロファージの存在が確認されたことは、脳症発症への前段階としての可能性が存在すると考えられた。

結論

生体内、とくに一次リンパ組織における活性化T細胞とマクロファージ細胞の再構築とウイルス感染の再現、さらにHIV-1感染組織におけるアポトーシスと脳症発症機構の解析系として、当モデルが有用である可能性が示唆された。

- 1)Koyanagi et al.Dual infection of the central nervous system by AIDS viruses with distinct cellular tropisms.Science 236 819-22,1987
- 2)Shultz et al. Multiple defects in innate and adaptive immunologic function on NOD/LtSz-scid mice.J.Immunol 154 180-91,1995
- 3)Hesselton et al. High levels of human peripheral blood mononuclear cell engraftment and enhanced susceptibility to human immunodeficiency virus type 1 infection in NOD/LtSz-scid/scid mice.J.Infect.Dis.172 974-82,1995
- 4)Tanaka et al. Selective long-term elimination of natural killer cells in vivo by an anti-interleukin 2 receptor beta chain monoclonal antibody in mice.J.Exp.Med.178:1103-1107,1993
- 5)Koyanagi et al. Primary Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viremia and Central Nervous System Invasion in a Novel hu-PBL-Immunodeficient Mouse Strain . J.Virol.71:2417-2424,1997
- 6)Moiser et al. Human immunodeficiency virus infection of human-PBL-SCID mice.Science 251 : 791-94,199

演題番号 3

抗HIV剤3者併用療法により症状の改善を認めたAIDSに伴う 進行性多巣性白質脳症の1例

清水優子、太田宏平、竹内 恵、橋本しをり、秋山尚子、西沢悦子、

内山真一郎、岩田 誠

東京女子医大脳神経センター神経内科

はじめに

これまで悪性腫瘍、血液増殖性疾患などの免疫不全状態の患者に発症するJC Virus (以下JCV) 感染による進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: 以下PML) は予後不良の稀な疾患と考えられてきたが、近年 AIDSの流行によりわが国でもAIDSとともにPMLは多数報告されるようになった。今回我々はPMLにて発症したAIDS患者に抗HIV剤3者併用 (Highly Active Anti-Retrovirus Therapy: 以下HAART) を施行し改善した症例を経験したので報告する。

症例

症例は70歳男性、主訴は意識障害、左片麻痺、異常行動。既往歴は50歳より高血圧、同時期に胃十二指腸潰瘍で胃亜全摘を受ける。■年より2-3年毎に海外渡航の既往あり。現病歴は■年頃から体動が少なくなり■年当科初診。初診時は痴呆、パーキンソニズム、左錐体路徵候あり多発性脳梗塞を疑われ外来通院していた。■年3月頃より日中寝ている事が多くなり、4月お香を山のように焚く、魚の餌を全部水槽に入れる、水を出しちゃなしにするなどの異常行動が目立ち自発言語が少なくなってきた。5月左上下肢の麻痺が出現し歩行困難となり同年6月当科入院となった。

入院時一般理学的所見は微熱、高血圧、腹部の手術創以外特記すべきことなし。神経学的所見では意識状態はJCS I-3からII-30 (呼びかけに對し「はい」と答えるときもあるが、ほとんど発語は認めず周囲に無関心) 右共同偏視、左片麻痺がありrigospasticityが著明であった。四肢腱反射亢進 (左>右) 、両側Babinski徵候、強制握反射陽性だった。

検査所見では汎血球減少、血沈亢進、AST、LDH高値、高γ-グロブリン血症を認め、梅毒反応、HBs抗体、HCV抗体陽性。髄液検査では細胞数5/ μl、蛋白91 mg/dl、Ig G index 0.83と高値、頭部MRIでは中等度の大脳萎縮に両側前頭葉白質、基底核、小脳に非対称性にT2強調画像で高信号域が認められた (図1)。亜急性進行性の意識障害、片麻痺、異常行動、MRI所見からPMLを疑い精査を行ったところ血清HIV-1抗体が陽性、髄液のJCVがnested PCR法で確認されたことからPMLで発症したAIDS (AIDS-PML) と診断した。末梢血リンパ球477/ μl、CD4細胞38/ μlと著しく低下しており末期AIDSに分類された。

入院後徐々に意識障害は悪化、髄液細胞数、蛋白、Ig G indexは更に高値となり、また頭部MRIでは白質病変は拡大しPMLの進行が認められたため、HAARTとしてAZT (zidovudine)、3CT (lamivudine)、IDV (indinavir) の投与を開始した。その結果、意識状態は簡単な応答は可能となるまで改善し、末梢血リンパ球数、CD4細胞数も増加、HIV-RNAコピー数は9500/ μlが400未満/ μlとなり髄液JCVは検出されなくなった (図2)。また頭部MRIでもHAART投与5ヶ月後、大脳萎縮は進行したが、白質病変は小脳半球も含め改善が認められた (図1)。入院中MRSA感染を繰り返したが、サイトメガロ、真菌、カリニ肺炎の併発はなかった。

考察

欧米ではAIDS-PMLのHAART有効例は多数報告されている。本邦ではAIDS-PMLの治療例は本例を含め3例で乾ら¹⁾の症例と本例はHAARTにより、陽性であった髄液JCVは検出されなくなり症状の改善が認められた。また山中ら²⁾の症例

は抗HIV剤2剤であったが有効であった。1998年 Albrechtら³⁾ のAIDS-PML29例で行ったCohort studyでは発症からの平均生存日数は治療中止もしくは施行しなかった14例で平均127日、核酸系逆転写酵素阻害剤のみの10例は123日、 HAARTを行った5症例では500日以上と明らかに生存期間は延長しており、HAARTの有効性が確認された。Taoufikら⁴⁾ はHAARTによって血中HIV-RNAコピー数と髄液中JCV-DNA量が減少すること、またKoralnikら⁵⁾ は髄液中のJCV-DNA量が高値の場合予後が不良であることからこれらの因子が予後の指標として重要であると報告した。HIVとJCVの相互作用についてHIVのtat蛋白がJCVの後期プロモーター・エンハンサー領域を活性化し転写を促進すると考えられており⁶⁾、AIDS-PMLの場合HAARTによる抗HIV作用が間接的にJCVの増殖を抑制し治療効果を来たした可能性が示唆された。

結語

1. PMLで発症した末期AIDS患者にHAARTを行い症状の改善を認めた1例を報告した。
2. HAARTによりAIDSの免疫不全状態は改善し、それに伴い髄液JCV-DNAは検出されなくなった。
3. AIDS-PMLにHAARTは積極的に用いるべき治療法であると考えられた。

文献

- 1) 乾 幸治ら：進行性多巣性白質脳症で発症したAIDS患児の1例-3剤併用療法の有効性について。脳と発達30；S140,1998
- 2) 山中 泉ら：進行性多巣性白質脳症を伴った後天性免疫不全症候群の抗レトロウイルス薬療法。神経治療15；611、1998
- 3) Arblecht H., et al: Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. AIDS 12; 1149, 1998
- 4) Taoufik Y., et al: Prognostic value of JC virus load in cerebrospinal fluid of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. J Infectious Disease 178; 1816, 1998
- 5) Koralnik I. J., et al: JC virus DNA load in patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurology 52; 253, 1999
- 6) Tada H., et al: Trans-activation of the JC virus late promoter by the tat protein of type 1 human immunodeficiency virus in glial cells. Pros. Natl. Acad. Sci. USA 87; 3479, 1990

図1

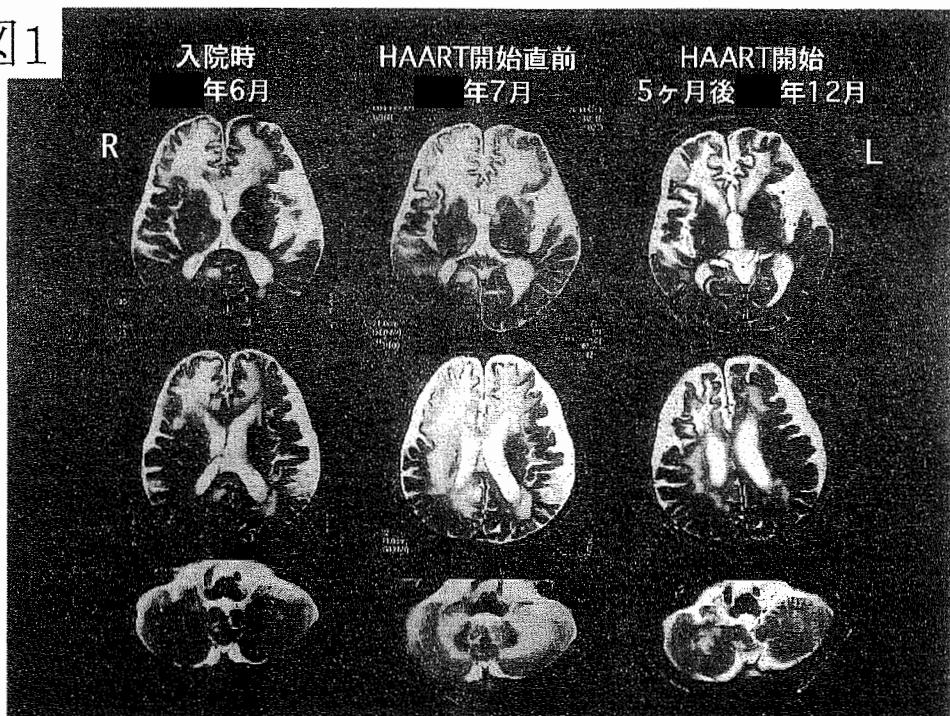
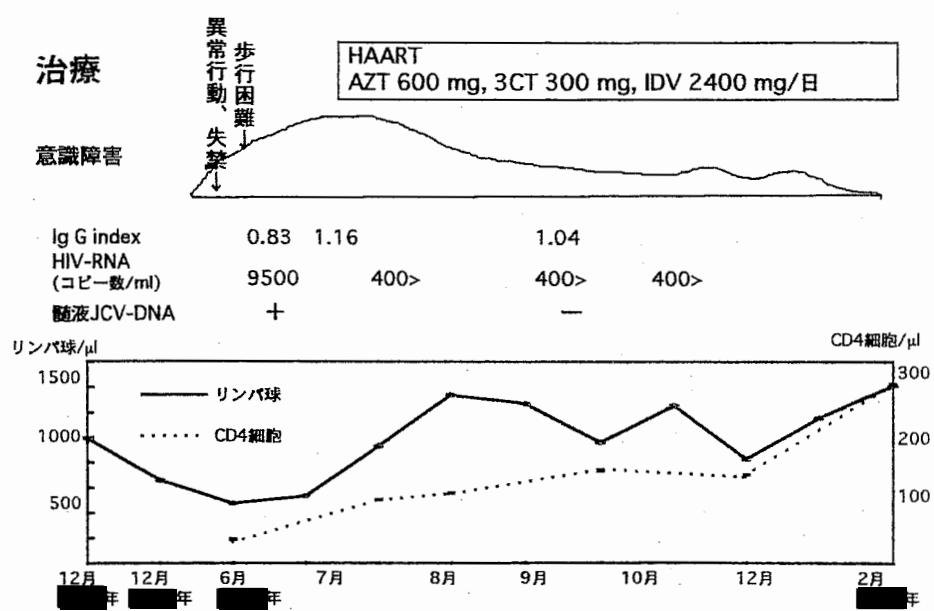


図2

臨床経過 : [REDACTED] 70歳男性 [REDACTED]



演題番号 7

神経系への遺伝子導入：レンチウイルスベクター及びパッケンジング細胞の作製

望月秀樹^{1),2)}、Jakob Reiser²⁾、水野美邦¹⁾

順天堂大学脳神経内科¹⁾、NIH, NINDS²⁾

目的

virusの感染力を利用したvirus vectorは、これまでの物理・化学的な方法に較べて遺伝子の導入効率は圧倒的に優れている。しかし、非分裂細胞、特に高度に分化した神経・筋細胞に、長期に遺伝子を発現する方法は確立されていない。この目的のために、我々はHIV virusを基にした、pseudotyped-lenti virus vectorを開発を目指した。さらに、安定した量のvirus vectorを供給するためには pseudotyped-lentivirus vectorのstable cell lineの確立を目的とした。

対象・方法

1) pseudo-typed retrovirus vector及びpseudo-typed lentivirus vectorは、VSV-Gのenvelope construct, helper construct, vector constructの3種類のplasmidを293T細胞へのco-transfectionすることにより作成する(Fig. 1)。neo耐性遺伝子を細胞内に導入することにより、G418 selectionによりコロニー数を算定し virus titerを測定する。

2) VSV-G, Mokola-G, Rabies-G, amphotropic retrovirus envelope, human foamy virus envelope の各種virus envelopeにおいてpseudotypeを形成するかどうかを、同様の方法で作成したvirus vectorを用いて HOS 細胞、Rat-2細胞に導入し、その効率を比較検討した。

3) 次に初代神経及び心筋細胞培養を確立し、これらのvirus vectorを用いてreporter 遺伝子(lacZ及びEGFP)を導入し、その導入効率を比較検討した。

4) fibroblastに導入後contact inhibitionの

状態で長時間の発現を観察した。

5) さらに、neo発現vectorを作成し、G418のselectionにより 293 細胞を用いたstable cell lineの作製を試みた。VSVGには、細胞毒性を有するためtetracycline inducible vectorを用いてその発現を制御した。

結果

1) 5×10^7 - 1×10^8 のhigh titer pseudo-typed lentivirus vectorを作成した。

2) 各種envelopeの比較検討では、VSV-Gによるpseudotyped-virus vectorのvirus titerが他のenvelopeに比較して高い値を示した。(Fig. 2)

3) 初代神経細胞、心筋細胞への導入効率は、lacZによる検討では35%のinfection ratioであった。

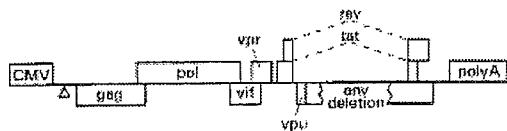
4) fibroblastへの遺伝子導入後、その発現は contact inhibitionの状態で50日以上持続している。

5) helper plasmid及びenvelope plasmidの stable cell line を確立したがtiterはtransientの系に比較するとむしろ低値を示した。

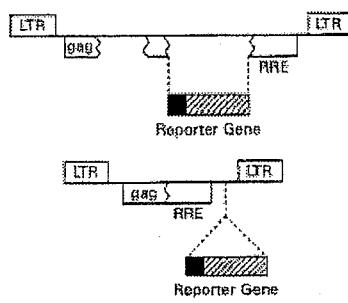
考察

従来のvirus vectorは、複製可能なhelper virusが発生する可能性があるが、他のvirus vector envelope を用いる方法では、helper virusはほとんど発現することはなく、安全性の高いシステムであるといえる。これにより野生型のHIVvirusは作られず、それ以外にはホストレンジを広げることや、被膜が硬いため遠心にて容易に濃縮できるなどの利点もある。このようなpseudo-typedlenti vectorを作成する上で

A. Helper Constructs



B. Vector Constructs



C. Envelope Constructs

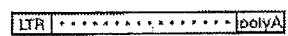


Fig.1

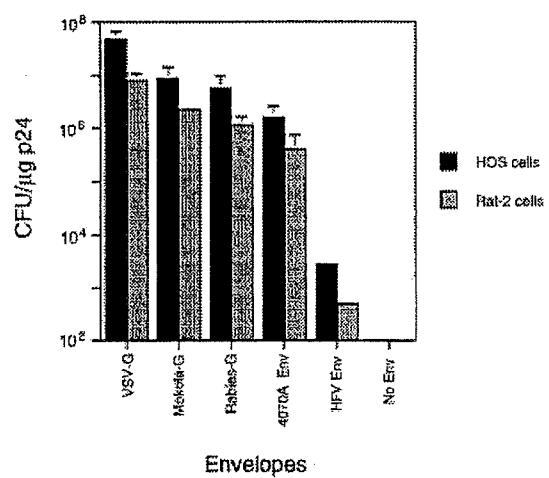


Fig.2

VSV-Gは、大変優れたenvelopeであった。

しかし、残念ながらstable cell lineの作成に関してはtiterの高いものは得られなかった。この原因としては、VSV-Gが細胞毒性を有するためtetracycline inducible vectorを用いても、若干のVSV-Gのleakがあり、それにより高発現の細胞は障害をうける可能性が考えられる。

今回はこのlentivirus vectorを用いて、初代培養の心筋細胞、小脳顆粒細胞に、高率に目的遺伝子を導入することに成功した。今後はさらにこのvirus vectorを用いて、*in vivo*での検討を行いたい。

今後のlentivirus vectorの発展は、神経・筋細胞の遺伝子導入実験のみならず、治療困難なAIDSなどの遺伝子治療に大いに貢献すると思われる。

文献

- 1) Mochizuki H. et al. High-titer HIV-1-based vector systems for gene delivery into nondividing cells. *J Virol* 63: 8873, 1998

2) Reiser J. et al. Transduction of nondividing cells using pseudotyped pseudotyped defectivehigh-titer HIV type 1 particles. *PNAS* 93: 15266, 1998

演題番号 8

サルにみられた HAM 類似の病態：臨床病理学的検討

錫村明生、鈴木樹理*、橋本ちひろ*、吉田真理**、橋詰良夫**

奈良県立医科大学神経内科、京都大学靈長類研究所*、愛知医大加齢医科学研究所**

目的

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の病態には HTLV-1 感染に伴う自己免疫機序の関与が推測されているが発症機序については今なお不明な点が残されている。なぜ胸髄を中心に障害されるか、なぜ前側索に左右対称性の病変ができるのか、についても明確な答えは得られていない。最近我々はサルに散発的に発生する脊髄症を経験し、これが下部胸髄の前側索に左右対称性に広がる炎症性脱髓巣を呈するなど HAM に近似する臨床および病理学的特徴を有することを見出した。血清学的に HTLV-1 や STLV は陰性であり、HAM とまったく同一な機序ではなさそうであるが、HAM の病態を考える上で有用なモデルになる可能性が考えられるので報告する。

背景

数年前より京都大学靈長類研究所内で両後肢（下肢）麻痺のサルが散発している。同じ群れのこともあり、別の群れから出ることもあった。家族内発症（母、娘）もあり、孤発例もあり。自然寛解した例もあった。このうちニホンザルの 4 例については過去に病理報告があり、脊髄炎と考えられている。

症例

16 歳、雌、タイワンザル。■ 年 1 月 29 日、両下肢麻痺を認めたため入院。発症日時は不明であるが、数日で進行したと思われる。入院後の観察では、上肢の運動は良好で、えさを落とすこともない。上肢で体を支えて移動可。食事も可能で、嚥下障害はみられない。失禁はないが、過食後に下痢が見られたことがあった。臀部、左足外側に褥瘡を認める。時々足の指をかむような動作がみられた（dysesthesia か？）。2 月 16 日麻酔下にて診察および腰椎穿刺を施行。瞳孔；正円左右同大、対光反射；両側正常。両下肢完全対麻痺、深部腱反射は上肢は正常または若干減弱、下肢は膝蓋腱反射亢進、アキレス

腱反射は低下。Babinski 微候陰性。髄液：細胞数 0/mm³、蛋白 25.9 mg/ml。血液検査では、CK 1092 IU/l と高値以外、血算、生化学に異常なし。抗 HTLV-1、STLV 抗体陰性。入院後、麻痺は改善なかったが、褥瘡が改善したため 7 月 14 日退院、群れへ戻した。8 月に入り褥瘡が悪化したため再入院、発熱、食欲不振、体動減少も続くため 8 月 28 日安樂殺。直後に剖検。

病理

肉眼的には大脳、小脳、脳幹に著変は認めない。脊髄では中部胸髄以下が軟らかい。前根、後根には異常なし。組織学的には、大脳、脳幹、小脳には病変は認めず、下部胸髄の前側索にはほぼ対称性、びまん性の病変を認めた。髓鞘、軸索の脱落、血管周囲のマクロファージの浸潤を認め、小型リンパ球も少数認めた。灰白質にも髓鞘、軸索の変性、spheroid の出現、hypertrophic astrocyte を認めるがマクロファージの浸潤はなく、前角の大型神経細胞は保たれており、後索も保たれていた。上位胸髄では脊髄小脳路、脊髄視床路の上行性 Waller 変性、腰仙髄には側索、前索路の下行性 Waller 変性を認めた。髓内、髓膜の血管には病変を認めなかった。前角、中間質外側核、Clarke 柱、Onuf 核などにも異常は認められず、前根、後根、後根神経節、交感神経節にも異常を認めなかった。一般臓器では心筋の肥大、限局性纖維化等の心筋症の所見と、肺炎、膀胱炎、褥瘡部近くの筋肉内の膿瘍を認めた。

考察

急性（または亜急性）の痙性対麻痺を主徴とし、臨床的には胸髄レベルでの myelopathy または myeloneuropathy と考えられた。病理学的にはマクロファージの浸潤を伴う炎症性病変が主体であった。多発性硬化症と異なり多発性の病巣はなく、病変の主体は胸髄に限局する前側索の左右対称性に広がる、境界不明瞭な炎症性脱髓性病巣であり、灰白質の病変は軽微であつ

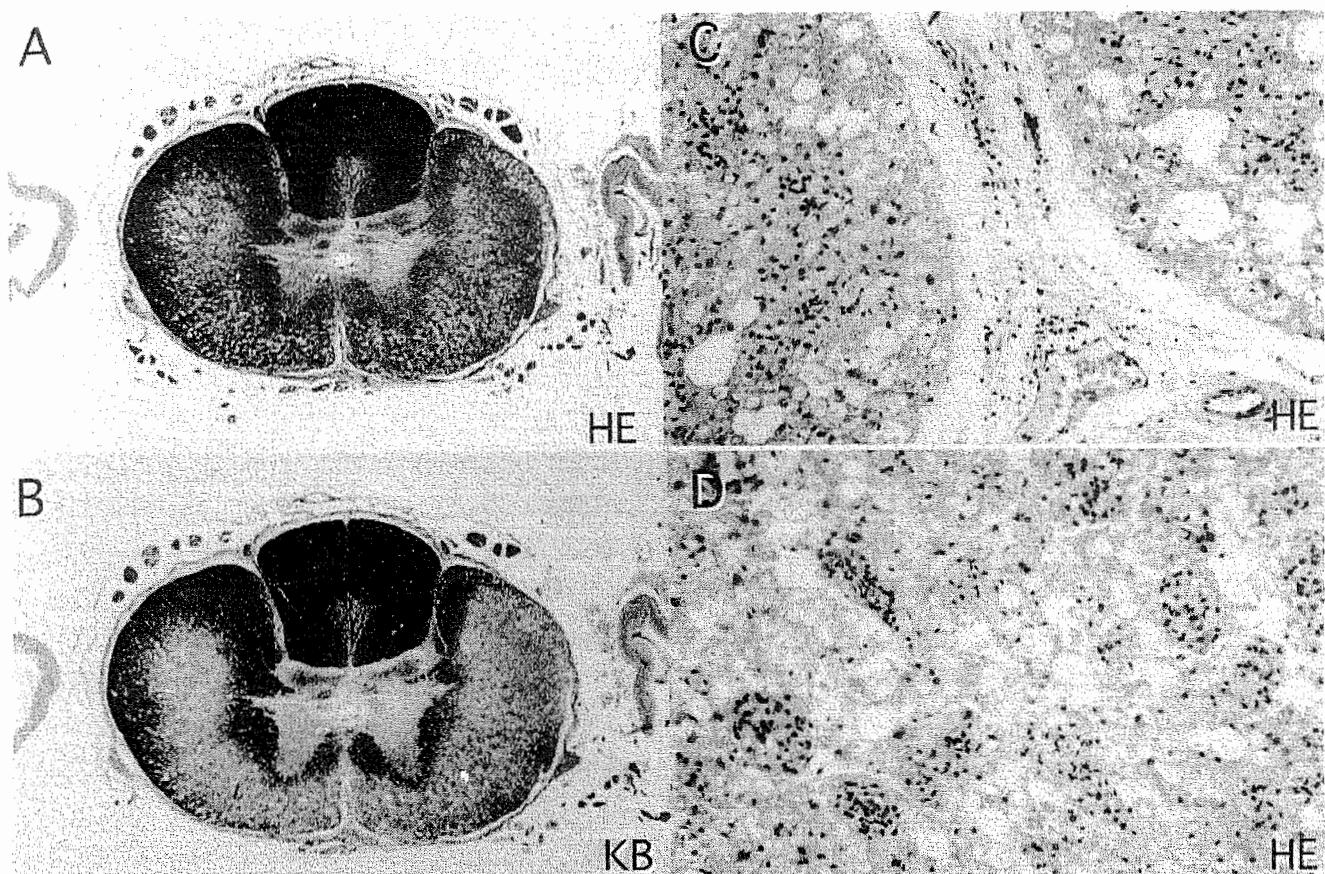


図 下部胸髄。前側索に対称性に広がる脱髓を伴った病変を認め(A : HE、B : KB)、白質内血管周囲、くも膜下腔にマクロファージ主体の細胞浸潤がみられる (C, D : HE)

た。血清学的に HTLV-1、STLV は陰性であったが病変の広がり、特徴から HAM に近い病態と考えられた。系統の近いニホンザルでみられた後肢麻痺の剖検でも同様な胸髄の前側索に左右対称に分布する炎症性脱髓性の所見が得られており、HAM と近似するウイルスに伴う免疫性脱髓性疾患の可能性が推測された。ニホンザルの同様の慢性脊髄炎の病理報告では 3 例中 2 例に大脳白質の病変も認められており、この病変の分布も HAM に類似している。今回の例は HTLV-1 や STLV-1 以外にも胸髄の左右対称性病変を形成する疾患があることを示していると同時に、今回のような症例を蓄積、解析することにより、HAM の病態を探る新しい手がかりが得られる可能性が示唆された。

結論

サルに自然発生する HAM 類似の病態があることを示し、HTLV-1 感染以外でも胸髄前側索に左右対称性に広がる炎症性脱髓性病巣がみられることを示した。

文献

- 1) Osame,M., Matsumoto,M., Usuku,K. et al., Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to human T-lymphotropic type I and adult T-cell leukemia like cells. Ann. Neurol., 21:117-122, 1987.
- 2) Akizuki,S., Nakazato,O., Higuchi,Y., et al., Necropsy findings in HTLV-1-associated myelopathy. Lancet 1: 156-157, 1987.
- 3) Seto,K., Abe,M., Ohya,O., et al., A rat model of HTLV-i infection. Development of chronic progressive myeloneuropathy in seropositive WKAH rats and related apoptosis. Acta Neuropathol., 89: 483-490, 1995.
- 4) 柳井徳磨、谷口治亮、柵木利昭、他、ニホンザルにみられた脊髄変性症。第 119 回日本獣医学会抄録、1995。
- 5) 生駒朋己、落合由嗣、柳井徳磨、他、ニホンザルの急性壊死性脳脊髄炎の一例。第 120 回日本獣医学会抄録、1996。

演題番号 9

HTLV-1 外被表面糖蛋白質 gp46 と感染受容体 HSC70 との結合を介した細胞死について

相良 康子、井上 由紀子、白木 洋、前田 義章

福岡県赤十字血液センター

目的

HTLV-1 感染は ATL、HAM/TSP、ブドウ膜炎、小児の感染性皮膚炎をはじめ炎症性疾患や免疫系を介するとみられる疾患等非常に広い疾患スペクトラムを呈する。しかし、感染と発症とを結ぶ機構については、明らかにされていない。筆者らはこれまで、感染細胞膜上のウイルス外被表面糖蛋白質 gp46 と標的細胞表面の 71kDa 熱ショック類似蛋白質(HSC70)、 β -アクチン及び脂質からなる受容複合体との結合を契機として開始する膜融合を経て、HTLV-1 の細胞間感染が成立することを明らかにしてきた。細胞膜表面に局在する HSC70 の本来の生物学的機能は未知であるが、今回、gp46 と結合することによって HTLV-1 の細胞間感染が成立するだけではなく、標的細胞膜の変性ならびに細胞死を誘導する細胞傷害性を観察したので、その結果について報告する。

材料と方法

- 1) ウィルス蛋白質 gp46 および gp21 は HTLV-1 感染細胞 TCL-Kan よりアフィニティーカラムを用いて調製した。またそれらの蛋白質上の機能領域である gp46 蛋白質のアミノ酸配列 111 番から 138 番目(gp46-111)、197 番目から 216 番目(gp46-197)、および gp21 上の 400 番目から 429 番目(gp21-400)に相当するペプチドはペプチドシンセサイザ Model 431A を用いて合成した。
- 2) 細胞傷害性試験は、1 穴あたり 1×10^5 個の標的細胞 MOLT-4 を $200\mu\text{l}$ の培地に浮遊させ、そ

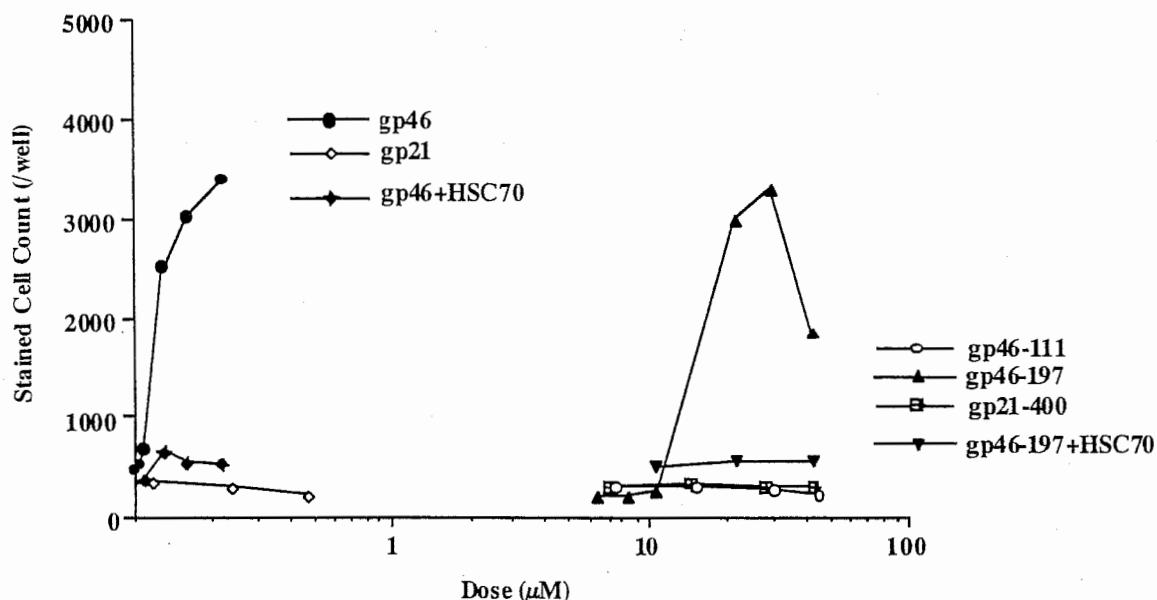
こにウイルス外被蛋白質あるいは合成ペプチドを添加後、 $5\% \text{CO}_2$ 存在下 37°C にて 20 時間培養することにより行った。培養後、各穴から $40\mu\text{l}$ ずつ分取し、等量の 0.4% トリパンブルーと混合直後に検鏡して色素を取り込んだ細胞を計数した。HSC70 標品を培養開始時にウイルス蛋白質あるいは合成ペプチドと同時添加した場合の影響も併せて観察した。

結果

標的細胞 MOLT-4 浮遊液に対して、gp46 を $0.13\mu\text{M}$ 以上添加するとトリパンブルーを取り込んだ細胞数の著しい増加が観察された。この細胞傷害性は、gp46-197 を $20\mu\text{M}$ 以上添加することで再現され、さらに gp46 および gp46-197 による細胞傷害性は HSC70 の同時添加により消失した(図 1)。また、gp46-197 を $42\mu\text{M}$ 添加すると細胞の形態をとどめない cell debris が出現し細胞膜の崩壊が観察された。gp21、gp46-111、gp21-400 を添加した場合には高濃度においてもこのような活性は認められなかった。

考察

上記の結果は一定量以上のウイルス蛋白質 gp46 が HTLV-1 の細胞間感染における受容体である HSC70 に結合することによって標的細胞に対する細胞傷害性が誘発されることを示している。また、その細胞傷害活性はトリパンブルーの取り込みで観察されることから、MOLT-4 細胞の細胞膜に対して孔が形成され、細胞を死に至らせて



いるものと考えられる。

一方、HTLV-1の感染機構における外被蛋白質上の機能領域はgp46-111, gp46-197ならびにgp21-400の3か所が同定されている。しかし、そのうち直接HSC70と結合することが判明したgp46-197のみが細胞傷害活性を有していることは、HSC70との相互作用が傷害性の発現に必須であることを裏付けるものである。さらに、これらの細胞傷害性の発現には添加する蛋白質及びペプチド量に閾値が観察されることから、細胞膜上で蛋白質もしくはペプチドがある特定の多量体構造を取り、孔を形成することにより細胞死が誘導されることを示唆している。チャネル形成により細胞傷害を示す生理活性ペプチドとしては、ハチ毒に含まれるmelittinやXenopus magaininが報告されているが、これらのペプチド同様にgp46-197もその構造的特徴として両親媒性を示す α -ヘリックス構造を取ることも判明している。

結論

今回見出したウイルス蛋白質による細胞死の誘発は、細胞膜表面での孔の形成を伴うものと考えられ、しかもHSC70との結合がこの反応を惹

起することが観察された。細胞膜表面に発現したHSC70は抗原の呈示など免疫系への働きかけも示唆されており、多様な生理機能の解明に向けての興味ある知見と考えている。

文献

- 1) Sagara Y. et al. 71-kilodalton heat shock cognate protein acts as a cellular receptor for syncytium formation induced by human T-cell lymphotropic virus type 1. *J. Virol.* 72: 535-541, 1998.
- 2) Gessain A. Virological aspects of tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy and HTLV-I infection. *J. Neurovirol.* 2: 299-306, 1996.
- 3) Biggin PC. et al. Interactions of alpha-helices with lipid bilayers: a review of simulation studies. *Biophys. Chem.* 76: 161-183, 1999.

演題番号 10

急性の脳症とミオクローヌスを呈した HTLV-I 感染症

宮崎一秀, 日野秀嗣, 福澤 恵, 富樫尚子, 吉澤浩志,
竹内 恵, 太田宏平, 内山真一郎, 岩田 誠
東京女子医科大学脳神経センター神経内科

[目的]

急性発症の脳症をきたしステロイド治療にて著明に改善した HTLV-I 感染症の 1 例を経験したので報告する。HTLV-I による脳症はHAM の診断指針においても起りうる病態とされているが、症例報告は極めてまれである。

[症例]

70 歳、女性、長野県出身。主訴は歩行障害、ミオクローヌス、意識障害。家族歴には特記すべきことない。50 歳時 (■年) 透析導入後より時に上下肢の不随意運動を認めていた。この頃腎性貧血のため輸血を繰り返していた。■年 1 月頃より時に上下肢の不随意運動、下肢のつっぱり感が出現、徐々に進行した。■年 12 月より歩行不可能となり、■年 2 月中旬より四肢の不随意運動が増強、日常動作も不可能となったため、精査目的に 2/23 当科入院となった。

[入院時現症]

一般理学所見では結膜の貧血、皮膚の色素沈着を認めるのみであった。神経学的所見では意識は JCS I-2, GCS E4V4M6、脳神経系では明らかな異常を認めなかった。右上肢に dysesthesia を認め、両下肢筋力低下、筋トーネス亢進を認めた。深部腱反射は両下肢で亢進、両側の Babinski 反射が陽性であった。自発性、非律動性のミオクローヌスが、片側または両側顔面四肢に散発性または同期性に出現、姿勢や刺激による増強は認めなかった。協調運動は不随意運動のため評価困難であり、起立・歩行は不可能であった。

[入院時検査成績]

血算では軽度の白血球減少と貧血を認め、生化学では BUN, Cr, CRP の上昇を認めた。免疫学的検査では IgA, CD3(+) HLA-DR(+) T 細胞/CD3(+) T 細胞（以下 HLA-DR 陽性 T 細胞比）、CD25(+) T 細胞の上昇を認め、IL-4 産生 T 細胞が著明に上昇、IFN- γ 産生 T 細胞は軽度上昇していた。HTLV-I 抗体は 128 倍と高値を示した。髄液細胞数は正常であったが、蛋白が 135 と上昇、ネオブテリンが 97 pM/ml と高値であった。髄液の HLA-DR 陽性 T 細胞比も上昇していた。また髄液のウイルス抗体価は HTLV-1 抗体が 32 倍であった他、HSV, HZV, CMV, EBV, 風疹、麻疹、Mumps、マイコプラズマに対する抗体価はすべて陰性であった。末梢血単核球は未刺激でも増殖し、 $[^3\text{H}]$ -Thymidine uptake が高値を示したことより、リンパ球の自己増殖反応が陽性と考えられた。

頭部 MRI では T2 強調画像および FLAIR 画像で両側の側脳室周囲白質、両側被殼外側、橋底部右側に高信号域を認めたが、脊髄 MRI では明らかな異常を認めなかった。脳波では α 波が減少、 θ ・ δ 波主体であり、 δ 波は前頭部優位に認められた。上肢の表面筋電図では持続の短い筋放電が、単一筋または拮抗筋を含む複数の筋に同期性に出現しており、ミオクローヌスに一致する所見であった。同時に記録した脳波では先行あるいは同期する発作性活動を認めず、ミオクローヌスの起源は皮質ではなく基底核または脳幹と考えられた。下肢の体性感覚誘発電位は導出不可能であり、皮質運動野刺激による誘発筋電図では上肢の反応は正常であったが、下肢は導出されず胸髄以下の脊髄障害が疑われた。進行性の脳脊髄障害を認め、血清・髄液の HTLV-1 抗体が陽性であり、血液・髄液のリ

ンパ球活性化、末梢血単核球の自己増殖反応を認めたことより HTLV-I による脳脊髄の炎症が疑われた。

[臨床経過]

入院後クロナゼパムを投与したところミオクローヌスは軽減したが、意識障害、痙性対麻痺が増強、髄液細胞数、蛋白も増加した。検査結果より HTLV-I による脳脊髄障害と考えられたためメチルプレドニゾロンバルス療法に続いてプレドニゾロンを開始した。その結果、意識障害は著明に改善、痙性対麻痺も徐々に改善し、髄液所見、髄液 HLA-DR 陽性 T 細胞比も改善した。また末梢血 IL-4 産生 T 細胞および IFN-γ 産生 T 細胞も低下した。脳波は α 波主体となり、MRI では側脳室周囲の高信号域は変化なかったが、基底核外側の高信号域は改善、脳幹部では橋底部右側に認められた高信号域が消失した。その後プレドニゾロンを 15mg まで減量した頃より再びミオクローヌスが出現、痙性対麻痺が悪化、髄液蛋白も次第に増加した。HTLV-I による炎症の再燃と考えられ、オスフォマイシンを投与したところ臨床症状、髄液所見とも改善した。

[考察]

HTLV-I による急性の脳症は過去に 3 例報告されている。Smith らは痙性対麻痺の 10 年後に痙攣、意識障害を来し死亡した 73 歳女性を報告している。髄液一般所見は正常、脳脊髄の MRI は異常信号なく、脳波は全般性除波化を呈し、剖検で側頭葉皮質下に細胞浸潤、胸髄に強い脊髄白質障害を認めた。Tachi らは輸血 7 年後に痙性対麻痺、痙攣、意識障害を来した 8 歳女性を報告している。髄液検査で細胞数増加、ATL 様細胞陽性、HTLV-I 抗体陽性（8192 倍、血清 16384 倍）、MRI で両側後頭葉白質病変を呈し、経口ステロイド、インターフェロン α にて改善せず。西尾らは輸血の 20 年後に痙性対麻痺、痴呆を来した 56 歳女性を報告している。髄液検査で細胞数 $13/\mu\text{l}$ 、HTLV-I 抗体陽性（32 倍、血清 256 倍）、MRI で大脳白質のびまん性 T2 高信号を呈し、経口ステロイド

で痙性対麻痺は改善したが、痴呆は不变であった。本例では発症早期にステロイドバルス療法を行い、臨床症状、髄液所見、免疫学的検査、脳波、MRI の改善を認めた。HTLV-I による急性の脳症が疑われた場合には、早期より十分な治療を行うべきであると考えられた。

[文献]

- (1) Hollsberg P et al : Pathogenesis of diseases induced by HTLV-I infection. New Engl J Med 328: 1173-1182, 1993
- (2) Nakagawa M et al : HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. J Virol 1: 50-61, 1995
- (3) 藤原一男ら : HAM の免疫異常. 日獨医報 43: 184-193, 1998
- (4) 園田俊郎 : HAM と HLA. 神經内科 35: 6-14, 1991
- (5) Smith CR et al : recurrent encephalopathy and seizures in a US native with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a clinicopathological study. Neurology 42: 658-661, 1992
- (6) Tachi N et al : Acute disseminated encephalomyelitis following HTLV-I associated myelopathy. J Neurol Sci 110: 234-235, 1992
- (7) 西尾健資ら : 大脳白質病変を伴う HTLV-I-associated myelopathy (HAM) の 1 例. 東医会誌 50: 2038-2041, 1998

多発性硬化症様の経過を示したHTLV-I carrierの3例

古屋孝文、中村龍文、福田 卓、神原千晶、藤本武士、中根俊成、調 漸、江口勝美
長崎大学医学部第一内科

はじめに

今回我々は多発性硬化症様の経過をとったHTLV-I carrierの3例を経験したので報告する。

症例

(症例1) 62歳、女性。主訴：歩行障害、排尿障害、および視力障害。既往歴、家族歴：特記事項なし。現病歴：■年より痙性対麻痺にて発症、その後神經因性膀胱も出現し、緩徐に進行。■年より両側球後視神經炎をくり返し、さらに■年には右上肢の脱力が出現した。一般身体所見：異常なし。神經学的所見：両眼視力低下、視神經萎縮を認めた。筋力は右上肢、両下肢で低下、筋トーススは両下肢痙性、深部腱反射は両側上下肢とも亢進、病的反射陽性。また、低活動型膀胱、過活動型尿道を認めた。

(症例2) 54才、女性。主訴：歩行障害、感覚障害。既往歴、家族歴：特記事項なし。現病歴：■年9月Th6以下の感覚障害、痙性対麻痺が出現、胸髄MRIにてT2高信号域を認めたが、3週間程度で症状は消失した。しかし■年1月Th10以下の感覚障害、両下肢筋力低下も出現、当科入院。一般身体所見：異常なし。神經学的所見：脳神經系異常なし。筋力は両下肢で軽度低下、筋トーススおよび深部腱反射は正常、病的反射陽性、感覚系ではTh10以下で感覚低下を認めた。

(症例3) 54才、女性。主訴：歩行障害、排尿障害。既往歴、家族歴：特記事項なし。現病歴：■年より痙性対麻痺、神經因性膀胱にて比較的急激に発症、ステロイドバルス療法にて症状軽快、その後■年に症状再燃、ステロイドバルス療法にて軽快、しかし、■年再度症状の

増悪を認めたため当科入院。一般身体所見：異常なし。神經学的所見：両下肢筋力低下。筋トーススは両下肢痙性、深部腱反射は上下肢とも亢進、病的反射陽性。感覚では両下肢異常感覚および両上下肢振動覚低下。また、低活動型膀胱、過活動型尿道を認めた。

(検査結果) 一般検血、生化学的検査、血清学的検査は3例とも異常なし。髄液検査では症例3においてのみ軽度の蛋白および細胞数の増加を認めた。また、症例1では、MBP、oligoclonal IgG band陽性。抗HTLV-I抗体は血中、髄液中とも全例陽性。リンパ球幼若化反応では症例1および症例3では無刺激で高値を示した。

(MRI所見) 症例2では胸髄にT2高信号域を認め、症例3では頸髄に広範囲にT2高信号域を認めたが、いずれも治療後には消失した。

考察

いずれの症例も再発、緩解の経過をとり、また、視神經炎をともなうなど、多発性硬化症様の臨床経過を示している。しかし、特にHTLV-Iのendemic areaにおいては、髄液中抗HTLV-I抗体陽性で、主要徴候が痙性対麻痺である点より、HAMとの鑑別が問題となる。しかし、両者を鑑別しうる明らかな根拠はなく、これまでの報告でも疾患の全体像において、よりどちらに近いかという点で診断されているのが現状である。今回、上記3例において血中および髄液中の抗HTLV-I抗体価を検討した(図1)。我々は、Western blotting法によりIgM抗HTLV-I抗体を測定し、HAM患者の髄液中では約7割の例において陽性であると報告した(1)。しかし今回の3症例ではいずれの症例も髄液中でIgM抗体

	症例 1	症例 2	症例 3
血清 ELISA	80	40	80
PA	213	211	214
WB IgG	+	+	+
IgM	+	+	+
髓液 ELISA	2	1	4
PA	25	24	212
WB IgG	+	+	+
IgM	—	—	—
血清/髓液抗体価比			
ELISA	200	200	100
PA	512	1024	16

図1 抗HTLV-I抗体価

は陰性だった。さらに、髓液中と血清中との抗HTLV-I抗体価の比を検討すると症例1、2に比し症例3では抗体価比は低値を示し、その比は20以下となっており、髓腔内での抗HTLV-I抗体産生の可能性が考えられた。今回示した症例1、2では臨床経過や画像所見においてもHAMとしては合致しない点が多く、以上の抗HTLV-I抗体の検索結果ともあわせ多発性硬化症と診断すべきであると考えられる。しかし、症例3では症状の緩解増悪とともにMRIでの異常所見の出現、消失をくりかえしている点は多発性硬化症様の像を示しているが、全体的経過は緩徐進行性の痙攣対麻痺および神經因性膀胱であり、spontaneous PBL proliferationが非常に高値を示し、さらにHTLV-I抗体価比が低値を示している点はむしろHAMの像を示している。今後このような症例をどのようにとらえていくか、症例の蓄積、検討が必要と考えられた。

結論

多発性硬化症様の経過をとったHTLV-I carrierの3例を報告した。症例1、2においては臨床経過、抗体価の検討などによりHAMの疾患のひろがりとしては考えにくい。しかし、症例3については診断の断定は困難であり、HAMの疾患のひろがりを考える上で今後の症例のつみかさねが重要であると考えられた。

文献

- 1) Nagasato K. et al. Presence of serum anti-human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) IgM antibodies means persistent active replication of HTLV-I in HTLV-I-associated myelopathy. J. Neurol. Sci. 103, 203-208, 1991.

多発性硬化症におけるヒトパルボウイルス B19 感染の検討

中島一郎, 藤原一男, 糸山泰人
東北大学医学部神経内科

はじめに

ヒトパルボウイルス B19 (PVB19) は 1975 年に偶然発見され、最初の分離株をとて B19 とよばれるようになった。その後の研究により、溶血性貧血など赤血球系造血が亢進している患者にみられる急性赤芽球病（無形成発作）、免疫不全患者における慢性骨髓不全、小児の伝染性紅斑、成人の多発性関節炎、妊婦の感染による胎児水腫など、様々な疾患の原因になることが判明してきている [1]。最近では慢性関節リウマチや全身性エリテマトーデス (SLE) の病態に関連しているという報告[2]もあり、さらに感染患者中で抗核抗体、抗 DNA 抗体、抗リンパ球抗体、インターロイキン (IL)-1, IL-6、インターフェロン (IFN)- γ などのサイトカインが感染急性期に上昇するとの報告[2-4]もあり、PVB19 感染が T 細胞や单球の活性化を引き起こしている可能性が示唆されている。また、PVB19 による中枢神経感染の報告[5,6]もあり、中枢神経の炎症性脱髓病変に PVB19 が関わっている可能性も示唆される。これまでに様々なウイルスが多発性硬化症 (MS) の原因として取り上げられてきたが、PVB19 との関わりを検討したものはなく、今回我々は MS 患者血清および髄液中の抗体価および髄液での PCR 法を用いてその関連性を検討した。

目的

多発性硬化症 (MS) において PVB19 感染によるその病態への関与の有無を検討するため、MS の急性期および寛解期の血清中の PVB19 抗体価および髄液中の PVB19-DNA の検出を試みた。

方法

MS 46 例の血清および髄液中の PVB19 抗体価 (IgG および IgM) をデンカ生研社製の ELISA キットを用いて測定した。また、髄液よ

り DNA を抽出し、nested PCR 法にて PVB19 の DNA の検出を試みた。対照群としては、age-match させた他の神経疾患 (OND) 38 例（末梢神経炎 12 例、髄膜炎 5 例、ミエロパチー 5 例、筋萎縮性側索硬化症 3 例、急性散在性脳脊髄炎 3 例、その他 10 例）と、同じく age-match させた健康成人 (HC) 50 例を用いて検討した。

結果

血清中の抗 PVB19-IgG は MS の 65.8% でみとめられ、HC 群における出現頻度 (40%) と比較し有意に高頻度であった ($P=0.019$)。MS 群において、急性期の血清検体 28 検体における抗 PVB19-IgG の出現頻度 (64.3%) と寛解期の血清検体 10 検体における出現頻度 (70%) に差はなかった。血清抗 PVB19-IgG の出現は抗核抗体などの自己抗体や髄液中のオリゴクローナルバンドの出現との関連はなかった。MS 群と OND 群間および OND 群と HC 群間には抗 PVB19-IgG 出現頻度に有意差は認められなかった。髄液中の抗 PVB19-IgG は検索した 13 例の MS 急性期すべてにおいて陰性であった。また、検索した 25 例の MS 急性期すべての血清検体において PVB19-IgM はみとめられなかった。いずれの症例においても髄液中に PVB19 の DNA は nested PCR 法にて検出することができなかた。

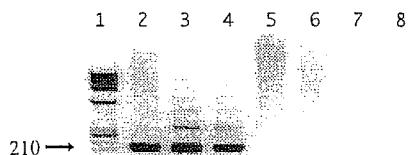


Figure 1. Polymerase chain reaction result of human parvovirus B19 (PVB19) plasmid DNA samples. Lane 1: size marker, Hind III - digested Phi X 174 DNA; Lane 2: 40 fg/ml plasmid PVB19 DNA diluted in tris-EDTA buffer (TE); Lane 3: 10 fg/ml plasmid PVB19 DNA; Lane 4: 4 fg/ml plasmid PVB19 DNA; Lane 5: 2 fg/ml plasmid PVB19 DNA; Lane 6: 1 fg/ml plasmid PVB19 DNA; Lane 7: 0.4 fg/ml plasmid PVB19 DNA; Lane 8: TE. Size is indicated in basepairs.

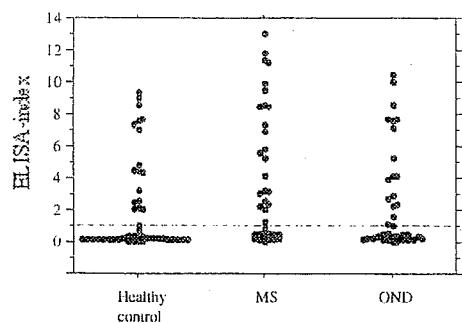


Figure 2. Serum anti-PVB19 IgG in multiple sclerosis, other neurological diseases, and healthy controls. ELISA-index was calculated by dividing 450nm OD of each sera by OD of a standard positive sera provided in the kit. Serum whose ELISA-index was higher than 1.0 were considered as positive.

Table 1. Results of anti-PVB19 antibodies and CSF DNA detection assays in multiple sclerosis (MS) patients and controls

	MS (acute phase)	MS (remission)	OND	Healthy controls
Serum IgG	18/28 (64.3%)	7/10 (70%)	19/38 (50%)	20/50 (40%)
Serum IgM	0/25	0/4	N.D.	N.D.
CSF-PCR	0/34	N.D.	N.D.	N.D.
CSF-IgG	0/13	N.D.	N.D.	N.D.

Figures in parentheses are percentages. OND=other neurological diseases; CSF=cerebro-spinal fluid; N.D.=not done.

考察

MS の病態に関する可能性のあるウイルスとしてこれまでに麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、ヘルペスウイルスなどが検討されており、いずれも血清中もしくは髄液中の抗体価の上昇や PCR 法での髄液中の DNA の証明など間接的にその関与の可能性が指摘されている。ウイルス感染が MS の病態に関する可能性として、ウイルス分子と髓鞘蛋白抗原との分子相同性、

炎症性サイトカインの活性化、発熱による再発の誘発などが考えられており、PVB19 も他の候補ウイルスと同様、その感染が MS の発症や活性化に影響している可能性はあると考えられる。

結論

MSにおいては PVB19 感染の既往が高いことが示唆されたが、感染が MS の病態に直接関与している可能性は低いと考えられた。

参考文献

1. Anderson LJ. Human parvoviruses. *J Infect Dis* 1990; 161: 603-608.
2. Fawaz-Estrup F. Human parvovirus infection: rheumatic manifestations, angioedema, C1 esterase inhibitor deficiency, ANA appearance, and possible onset of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23: 1180-1185.
3. Soloninka CA, Anderson MJ, Laskin CA. Anti-DNA and antilymphocyte antibodies during acute infection with human parvovirus B19. *J Rheumatol* 1989; 16: 777-781.
4. Wagner AD, Goronzy JJ, Matteson EL, Weyand CM. Systemic monocyte and T-cell activation in a patient with human parvovirus B19 infection. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 261-265.

演題番号 13

単純ヘルペスウイルス脳炎と非単純ヘルペスウイルス性脳炎における 長期予後の検討

亀井 聰、塩田宏嗣、高須俊明

日本大学医学部神経内科

目的

単純ヘルペスウイルス脳炎(HSVE)の長期予後の報告^{1,2)}は少なく、発症6カ月以後の1年,2年,5年と経時的推移を検討した報告はない。我々は、HSVEの長期予後とその要因について検討し、さらに非単純ヘルペスウイルス性脳炎(非HSVE)の長期予後との比較をする。

対象・方法

当科19年間に経験した脳炎120例から選択したHSVE24例(確実例19例,容疑例5例)と非HSVE33例を対象とした。HSVEは、経時的な髄液HSV抗体価の有意な上昇を全例で認め、髄腔内抗体産生,PCR法,化学発光法,剖検脳からの抗原同定のいずれか陽性を確実例,これら未施行を容疑例とした。非HSVEは髄液抗HSV抗体(CF,EIA)が終始陰性,無菌性(細菌,結核菌,真菌),他の特定病原を疑わせる所見のない3項を満たした脳炎とした。

①予後の経時的推移として、HSVEと非HSVEの退院時,発症6カ月時,1年時,2年時,5年時の各時点での転帰をa)全治,b)軽度後遺症(ADL自立),c)高度後遺症(ADLに介助を要す),d)死亡,e)脱落,f)評価時点に至っていないに区分し、その推移を検討した。なお、退院が6カ月以後の症例もあり、経時的推移は6カ月,1年,2年,5年で追った。②退院時後遺症例の内容とその経時的推移を両群にて検討した。③長期予後にに関する要因として(1)年齢,(2)抗ウイルス薬開始時の意識障害の程度,(3)抗ウイルス薬治療開始病日,(4)抗ウイルス薬の種類,(5)ステロイドの有無について、各時点における転帰良好群(aとb)と不良群(cとd)での比較検討、および6カ月からその後の各時点までの期間における後遺症軽快群と非軽快群での比較検討をおこなった。

結果

①予後の経時的推移

(I)HSVEの長期予後

各時点の転帰を図1-Aに示す。発症6カ月時点にて死亡20.8%,高度後遺症12.5%,軽度後遺症33.3%,全治33.3%であった。その後の推移にて、高度後遺症は発症6カ月時点の12.5%から1年時8.3%,2年時4.2%と軽度ながら減少し、全治は発症6カ月時点の33.3%から1年時37.5%と軽度ながら増加していた。しかし、発症2年時と5年時の間では後遺症例の割合は変わらず、2年以後の後遺症の改善はなかった。症例の実数では、発症2年までは後遺症の改善を2例で認めたが、2年以後はなかった。

(II)非HSVEの長期予後

各時点の転帰を図1-Bに示す。全経過で死亡例は1例もなく、発症6カ月時点にて高度後遺症18.1%,軽度後遺症15.2%,全治66.7%であった。高度後遺症は発症1年時9.1%,2年時6.1%と経時に減少し、発症5年時では認められなかった。非HSVEの後遺症はHSVEと異なり発症5年時まで改善を認めた。

②退院時後遺症例の内容とその経時的推移

(I)HSVEの後遺症

退院時に後遺症を有した13例の内容とその例数(%)は、記録力障害7(53.8),見当識障害5(38.5),続発性てんかん4(30.8),自発性・集中力の低下4(30.8),痴呆3(23.1),失語2(15.4)であった。記録力障害は2年まで、見当識障害は1年まで改善例を少数認めた。しかし、続発性てんかんと失語は退院後から発症5年時点まで1例も改善を認めなかった。

(II)非HSVEの後遺症

退院時に後遺症を有した19例の内容とその例数(%)は、記録力障害5(26.3),続発性てんかん5(26.3),見当識障害4(21.1),排尿障害4(21.1),自

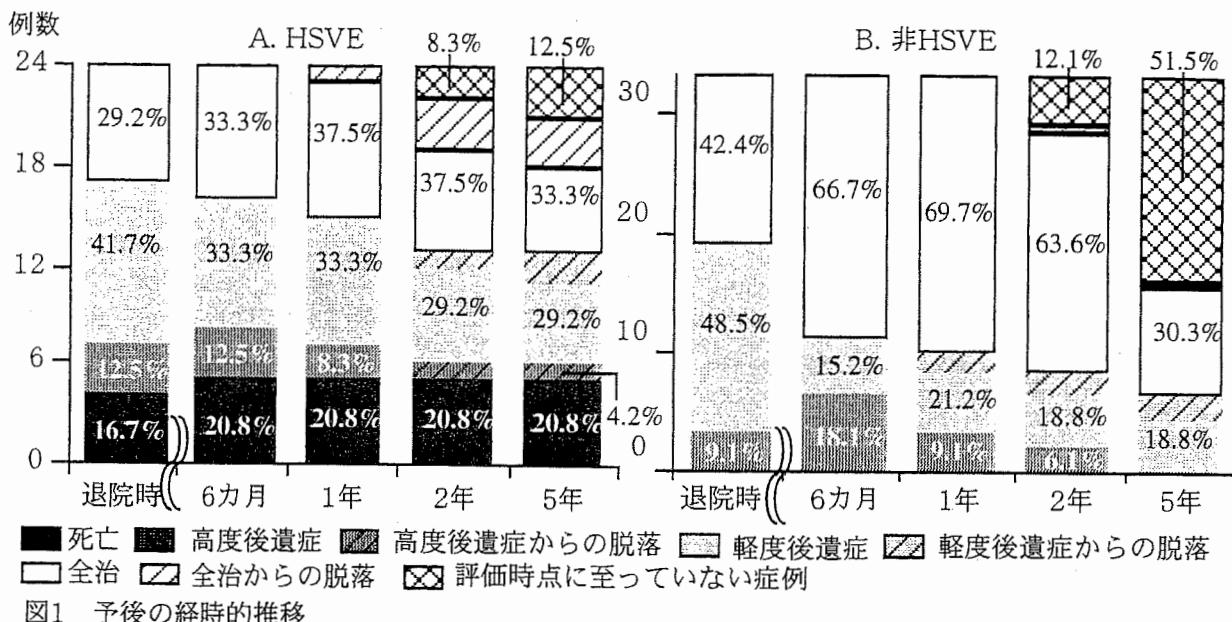


図1 予後の経時的推移

発性・集中力の低下3(15.8)であった。頻度の多い後遺症の内容は、HSVEと同様に記録力障害、統発性てんかん、見当識障害であった。しかし非HSVEは全ての後遺症で発症5年時まで軽度ながら改善を認めた。

③長期予後に関する要因解析

HSVEでは、6ヶ月以後の全ての時点で40歳未満は40歳以上より有意に($p<0.05$)転帰良好であった。しかし、他の要因では差はなかった。また、6ヶ月からその後の各時点までの期間での後遺症改善群と非改善群の比較では、全要因で有意な差は認めなかった。

非HSVEでは、6ヶ月のみ年齢で40歳未満は40歳以上より有意に($p<0.05$)転帰良好であった。しかし、それ以後の時点は有意差はなかった。また、6ヶ月以後の各時点での後遺症改善例と非改善例では全要因で有意な差は認めなかった。

考察

HSVEの長期予後の報告は少ない^{1,2)}。これまでに報告されている発症6ヶ月時点の長期予後の成績と比較し、本報告の成績はほぼ同様であった^{3,4)}。また、後遺症で記録力障害が最も多かったことも従来の報告^{1,2)}と一致した。しかし、本報告のように1年時、2年時、5年時と各時点別に経時的推移を検討した報告や非HSVEとの比較検討の報告はない。今回の検討から、HSVEでは発症2年以後の後遺症の改善が認められること、HSVEの後遺症の推移にて統発性てんかん、失語

は改善を認めなかったこと、非HSVEではHSVEより早期に後遺症が軽減する傾向があり、また発症2年以後も後遺症の改善を認めることを初めて明らかにした。

結語

(1)HSVEと非HSVEの長期予後を検討した。(2)HSVEでは発症2年以後後遺症の改善は認めなかった。(3)HSVEの後遺症の内容で、記録力障害は最も多かった。(4)HSVEの後遺症の推移にて、統発性てんかん、感覚性失語は経時的な改善を認めなかった。(5)非HSVEではHSVEより早期に後遺症が軽減する傾向があり、また発症2年以後も後遺症の改善を認めた。

文献

- McGrath N, et al: Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. J Neuro Neurosurg Psychiatry 63: 321-326, 1997
- Gordon B, et al: Long-term cognitive sequelae of acyclovir-treated herpes simplex encephalitis. Arch Neurol 47: 646-647, 1990
- Sköldenberg B, et al: Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. Lancet II:707-711, 1984
- Whitley RJ, et al: Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Engl J Med 314: 144-149, 1986

演題番号 14

単純ヘルペスウイルス脳炎と非単純ヘルペスウイルス性脳炎における 社会・経済的負担の検討

塩田宏嗣、亀井 聰、高須俊明

日本大学医学部神経内科

目的

単純ヘルペスウイルス脳炎(HSVE)患者の社会復帰の実態に関する報告^{1,2,3)}は少なく、発症6カ月以後の1年、2年、5年と経時的推移を検討した報告はない。また、HSVEの経済的負担を検討した報告はない。我々は、HSVEの生活様態とその推移からみた社会的負担と入院医療費からみた経済的負担について検討し、さらに非単純ヘルペスウイルス性脳炎(非HSVE)との比較を行った。

対象・方法

当科19年間に経験した脳炎120例から選択したHSVE24例(確実例19例、容疑例5例)と非HSVE33例を対象とした。HSVEは、経時的な髄液抗HSV抗体価の有意な上昇を全例で認め、髄腔内抗体産生、PCR法、化学発光法、剖検脳からの抗原検出のいずれか陽性を確実例、これら未施行を容疑例とした。非HSVEは髄液抗HSV抗体(CF, s-EIA)が終始陰性、無菌性(細菌、結核菌、真菌が否定される)、他の特定病原を疑わせる所見がない、の3項を満たした脳炎とした。

①社会的負担の評価として、HSVEと非HSVEの退院時、発症6カ月時、1年時、2年時、5年時の各時点での生活様態をa)社会復帰(就職・就業可能)、b)家庭復帰(自立生活)、c)家庭復帰(要介護)、d)入院・施設入所中、e)死亡、f)脱落、g)評価時点に至っていない、に区分し、その経時的推移を検討した。なお、退院が6カ月以後の症例もあり、経時的推移は6カ月、1年、2年、5年で追った。②発症6カ月から1年、1年から2年、2年から5年の各期間における生活様態の改善例と非改善例の例数とその内容について両群にて検討した。③経済的負担の評価として、初回入院医療費総額(自己負担額+保険負担額の当時価格)を、入院中の診療報酬明細書の記録と(一部家族からの自己負担支払額)と健康保険の種類による自己負担率から算出した。さら

に調査期間の物価変動を考慮し各年時の入院医療費を1996年の物価水準に換算して検討した。尚、調査対象全例で室料差額は徴収されていなかった。

結果

①社会的負担

(I) HSVEの生活様態とその経時的推移

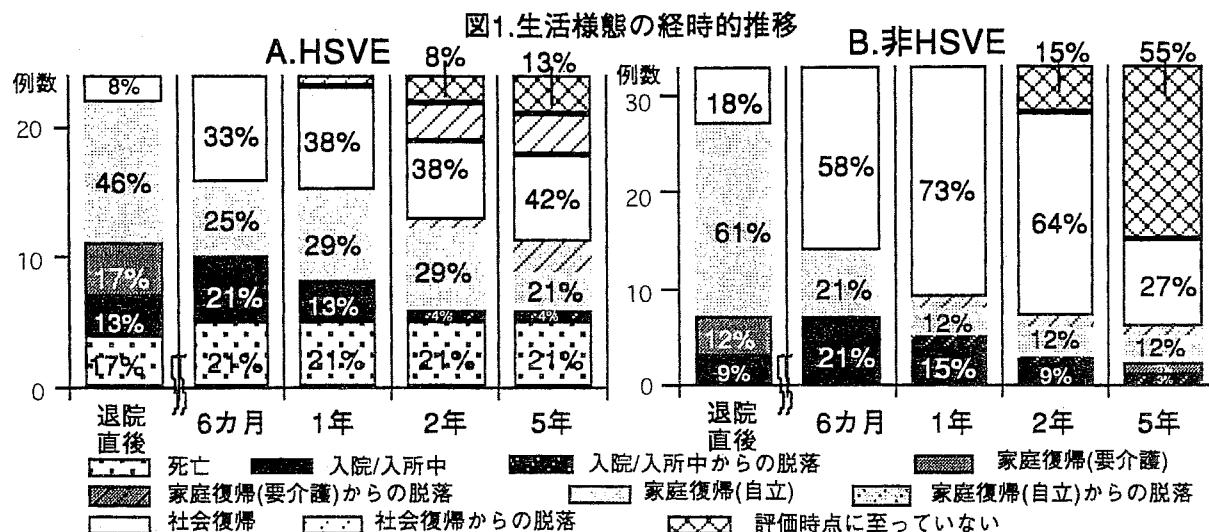
各時点での生活様態を図1-Aに示す。発症6カ月時点にて社会復帰33%、家庭復帰(自立生活)25%、家庭復帰(要介護)0%、入院・入所中33%であった。その後の推移にて、発症2年以降は脱落例と評価時点に至っていない症例の増加の影響が大きいが、社会復帰は発症6カ月時点の33%から1年時38%、2年時38%、5年時42%と軽度ながら増加し、入院・入所中は発症6カ月時点の21%から1年時13%と軽度ながら減少していた。

発症2年以後も生活様態の改善を認めた症例は1例のみであったが社会復帰していた。逆に発症6カ月から5年までの期間で生活様態の改善を認めない症例が3例存在し、家庭復帰可能であったものの全例記録力障害のために社会復帰が困難であった。

(II) 非HSVEの生活様態とその経時的推移

各時点での生活様態を図1-Bに示す。全経過で死亡例は1例もなく、発症6カ月時点にて社会復帰58%、家庭復帰(自立生活)21%、家庭復帰(要介護)0%、入院・入所中21%であった。その後の推移にて、HSVE同様発症2年以降は脱落例と評価時点に至っていない症例の増加の影響が大きいが、社会復帰は発症6カ月時点の33%から1年時73%と増加し、入院・入所中は発症6カ月時点の21%から1年時15%、2年時9%と軽度ながら減少していた。

発症2年以後も生活様態の改善を認めた症例は2例あったが社会復帰には至らなかった。逆に

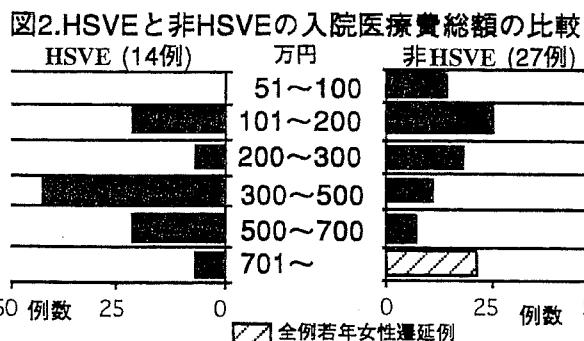


HSVE同様発症6カ月から5年までの期間で生活様態の改善を認めない症例が2例存在し、家庭復帰可能であったものの全例記録力障害のために社会復帰が困難であった。

②経済的負担(図2)

(I)HSVEの入院医療費総額(単位:万円):検討した14例にて、134~1027(平均土標準偏差:418.6±658.9)であった。(II)非HSVEの入院医療費総額(単位:万円):検討した27例にて、56~3311(平均土標準偏差:465.6±237.8)であった。

平均ではHSVEと非HSVEの両群で有意差はなかったが、非HSVEでは701以上の頻度(全7例若年女性遷延例)が突出して多かった。これを除くと残りの非HSVE20例の入院医療費総額は209.0±156.0となり、HSVEに比べ有意に($p<0.05$)少額であった。



考察

HSVEの社会復帰率は従来6カ月時で38%¹⁾、56%²⁾、6カ月以降(6カ月から11年の調査)で48%³⁾と報告されており、今回の検討ではWhitleyらの報告とほぼ一致していた。非HSVEの社会復帰率は従来報告がなく、6カ月時で58%にのぼることを初めて明らかにした。HSVEは非HSVEに比べ

社会復帰率が低かった。一方、2年以後の生活様態改善は、両群とも少数認めるのみであった。逆に長期生活様態非改善例で、社会復帰を妨げていた主な後遺症は両群とも記録力障害であった。

HSVEの1人あたり入院医療費総額は約420万円で、本症の年間患者数が約400人と推定されること⁴⁾から初回入院医療費のみで、年間約16億8千万円であり、さらに若年女性遷延例を除いた非HSVEの1人あたり入院医療費総額の約2倍の高額医療であった。

結語

HSVEと非HSVEの社会・経済的負担の検討から以下の結論を得た。(1)HSVEは非HSVEに比べ社会復帰率が低かった。(2)HSVE、非HSVEとともに生活様態長期非改善例では記録力障害のため社会復帰が妨げられていた。(3)HSVEの入院医療費総額は1人あたり約420万円であった。

文献

- 1) Whitley RJ, et al: Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. N Engl J Med 314: 144-149, 1986
- 2) Sköldenberg B, et al: Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. Lancet II:707-711, 1984
- 3) McGrath N, et al: Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. J Neuro Neurosurg Psychiatry 63: 321-326, 1997
- 4) 亀井 聰:神経感染症の疫学. 神経研究の進歩, 43:5-15, 1999.

演題番号 15

単純ヘルペス、水痘・帯状疱疹ウイルス抗体価が高値であった 再発性無菌性髄膜炎の一例

横浜市立大学医学部神経内科

土井 宏、馬場泰尚、西山毅彦、小山主夫、高橋竜哉、久世 学、瀬川文徳、長谷川修、黒岩義之

はじめに：単純ヘルペスウイルス（以下HSV）、水痘・帯状疱疹ウイルス（以下VZV）は無菌性髄膜炎の起因ウイルスの一つであり、髄液・血清の抗体価の変動や、PCR法により起因ウイルスとして診断確定される。抗HSV抗体と抗VZV抗体は同時に出現することがあり起因ウイルス確定に苦慮する。一方でHZVと他のウイルスの重複感染例の報告もある。

我々は、3回の再発を認め経過中にVZVとHSV抗体価が高値であった無菌性髄膜炎の1例を経験したので報告する。

症例：患者は19歳、女性。主訴は頭痛、恶心、発熱。家族歴、既往歴に特記事項はない。

現病歴：■■年12月頃、両側外耳の搔痒感、耳漏出現し自然軽快したことがあった。■■年2月1日より39°C台の発熱、頭痛と倦怠感が出現し徐々に悪化した。2月19日から激しい頭痛、恶心、嘔吐出現したため、2月20日に近医受診したところ、意識レベル低下、発熱、髄膜刺激症状を認め髄膜炎が疑われ横浜市大医学部附属病院神経内科に入院した。

入院時現症：39.7°Cの発熱を認めた他は、発疹など一般内科的に特記すべき所見はなかった。

神経学的所見：意識レベルはJapan Coma Scale 1点、軽度の注意力低下を認めた。脳神経領域、運動系、深部腱反射、感覺系、自律神経機能は正常であった。髄膜刺激症状として頸部硬直を認めた。

一般臨床検査所見：血液学的検査で白血球数が9000/ μl (seg 84.6, lym 5.5, mon 9.0 %)と増加していた。生化学検査では、総じリルビン1.9 mg/dl、間接ビリルビン0.6 mg/dlと上昇していたが、その他は正常であった。凝固系検査でPT 1.58(INR)、APTT 39.5秒と延長を認めた。免疫学的検査では血清補体価 32.4 U/ml、C3 73 mg/dl (86-160)、C4 14 mg/dl (17-45)と補体の低下を認めた。髄液所見は初圧155mm

H₂O、無色透明で細胞数215/ μl でリンパ球優位に増加、蛋白39 mg/dl、糖80 mg/dlで、細菌及び抗酸菌培養は陰性であった。

入院後経過：ウイルス性髄膜炎と診断しARA-A (Vidarabine) 600 mg/日の点滴静注を14日間行い、症状は軽快した。4月7日の髄液細胞数は7/ μl まで減少した。5月7日から発熱、頭痛出現し当院受診した。図1に示すように髄液細胞数増加を認めた。再度ARA-A 600 mg/日で10日間治療を行い、翌日から症状は軽快した。11月に、外耳の搔痒感が出現した後、発熱、頭痛を認め、髄液細胞数の増加を認めた（3回目の髄膜炎）。Aciclovir 1500 mg/日点滴静注を開始したが薬疹出現したためAciclovir を中止し、ARA-A 600 mg/日点滴静注を10日間行い、症状は軽快した。第2回入院時の検査では髄液VZV PCR法陰性でインフルエンザウイルス(A,B)、アデノ、ムンブス、風疹、RSV、CMV、EBV、マイコプラズマ、トキソプラズマの抗体変動を認めなかつた。HIV抗体は陰性であった。また、感染時にのみ血清C3、C4の低下、リンパ球幼若化反応(PWM、PHA)の低下を認めた。また、自己抗体は陰性で、アレルギー性の髄膜炎を疑う服薬の事実はなかった。

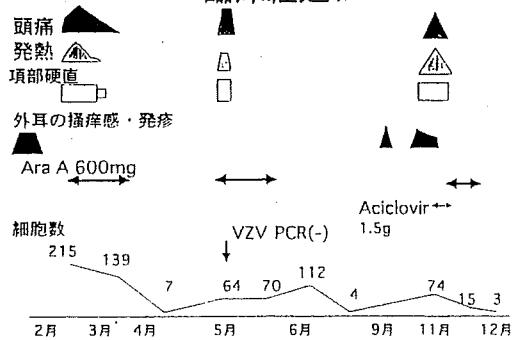
ウイルス抗体価の変動の検討：本症例の髄液及びペア血清について抗原固相化EIA法にてVZV、HSVに対するIgG型、IgM型抗体を測定した。髄液中のウイルス抗体産生を評価するため次のような指数を計算した。抗体比：髄液中IgG型抗体/血清中IgG型抗体。index 1：上記の抗体比の髄液中IgG/血清中IgGに対する比。

index 2：血清中抗体価/ 血清アルブミンの値に対する髄液中抗体価/ 髄液アルブミンの比。

例： (CSF VZV IgG/CSF Alb) ÷
(serum VZV IgG/serum Alb)

以上の指数をHSVとVZVで比較した。

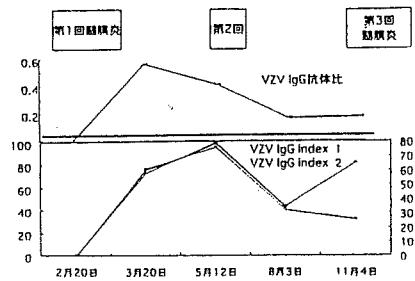
臨床経過図1



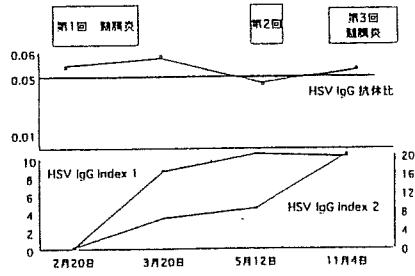
結果：VZVについては、初回の髄膜炎の発症早期に抗体指数が上昇し以降持続高値を認めた。その中でも抗体比は、症状や髄液細胞数の改善、増悪に平行して変動した（図2）。HSVについては、初回と3回目に抗体比の上昇を認めた。抗体が症状、髄液細胞数とともに正常化したところは確認できていないが、VZVの抗体指数より低値であり、症状再燃時に抗体指数が正常化していたこともあった（図3）。以上から両ウイルス抗体とも髄液内で産生が増加し、両ウイルスの感染が示唆された。同様にEBV、CMVにつき評価したが、抗体産生を示唆する結果ではなかった。

考察：皮膚症状を欠くVZV感染症でも中枢神経感染症をきたすことがあり、またPCR法でも必ずしもVZVを検出できないこともある。一方でVZVによる無菌性髄膜炎の場合、症状寛解期でも髄液中抗VZV IgG型抗体が数ヶ月にわたって高値が持続し減少を確認できないことがある。またHSV、CMVなどの他のヘルペスウイルスの抗体価も同時に上昇し判断に苦慮する。このため、皮膚症状を欠くVZVによる髄膜炎を診断確定するのは困難なことがある。本症例の初回の髄膜炎の際にはHSV IgM型抗体の上昇を認めており、HSVの感染が髄膜炎の原因であると考えられる。HSVの感染に伴いHSVとの交叉抗原性で既感染のVZV特異Bリンパ球が刺激され、髄膜内にpolyclonalな反応をきたした結果、VZV抗体価が上昇した可能性はある。しかし本症例では、抗体指数がVZVでHSVの3倍以上であり、またVZVの抗体価が病状を反映した変動を呈した点で、2回目以降の主たる感染の原因是VZVによるものと推察された。病態として潜在性のVZVが初感染のHSV髄膜炎によって顕性化し、以後再発を繰り返したと考えた。本症例では感染時には低補体価やリンパ球幼若化反応の低下など感染に伴った免疫反応の異常を呈しており感染の結果とみることもできるが、HSV感

抗VZV IgG 抗体比・抗体指数の変動 図2



抗HSV IgG 抗体比・抗体指数の変動 図3



染が既感染のVZVに何らかの影響を及ぼして再発性髄膜炎を繰り返すきっかけになったと思われた。今後も、再発性無菌性髄膜炎につき抗体指数で経時的に評価しHSVとVZVの相互の関与につき症例検討を重ねる必要があると考えられた。

まとめ：3回の再発を認めた再発性無菌性髄膜炎の1例を経験した。ウイルス抗体価、抗体指数からは既感染のVZVがHSV初感染後に顕性化し再発を繰り返したと考えられた。

参考文献

- (1) Gilden DH, Bennett JL, et al.: The value of cerebrospinal fluid antibody in the diagnosis of neurogenic disease produced by varicella zoster virus. *J. Neurol. Sci.*, 159:140-144, 1998.
- (2) Echevarria JM, Maryinez-Martin P, et al.: Aseptic Meningitis Due to Varicella Zoster Virus. *J. Infect. Dis.*, 155, 959-967, 1987.
- (3) Reiber H, Lange P, et al.: Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin. Chem.*, 37, 1153-1160. 1991.
- (4) Klapper PE, Laing I, Longson M: Rapid non-invasive diagnosis of herpes encephalitis. *Lancet*, 8247, 607-609, 1981.

演題番号 16

Bell麻痺と血清抗ヘルペスウイルス抗体価 原因ウイルスの血清学的診断の試み

千田圭二, 高瀬貞夫
広南病院神経内科

目的

特発性顔面神経麻痺であるBell麻痺は、近年、単純ヘルペスウイルス(HSV)や水痘-帯状疱疹ウイルス(VZV)が原因で発症しうることが示されたが、HSVやVZVとの関連が血清学的に証明できる症例は少ない。そこで、抗ウイルス抗体価の有意な変動を厳密に定義して、Bell麻痺の原因ウイルスの血清学的診断率が向上するか検討した。

対象と方法

4病日以内のBell麻痺40例を対象とし、Hunt症候群、外傷性顔面神経麻痺、発熱・中耳炎・耳下腺炎・髄膜炎合併例、重症糖尿病を除外した。治療はPSL(1mg/kg/日、5日、後3日で漸減中止)とAcv(2,000mg/日、7日)を経口投与した。正常対照には健常者24人の血清を用いた。

初診時に採取した血清のHSVとVZVに対するIgM抗体をEIA捕捉法にて測定し、初診時と2週後に採取したペア血清で、HSV、VZV、cytomegalovirus(CMV)、measles virus(MV)に対するIgG抗体価を、EIA固相法にて測定した。抗体価は、EIA価として定量し、IgG抗体はEIA価4.0以上を、IgM抗体はEIA価1.2以上を陽性とした。

次の4基準によりHSVやVZVとの関連症例を診断し、各基準の診断率を比較した。①IgM抗体陽性；②IgG抗体のEIA価比(ペア血清間のEIA価の比率、[2週後] / [初診時]) < 0.5 または > 2.0 (EIA価は抗体価の対数に比例し、EIA価比2は抗体価4倍の変動に相当する：従来法)；③EIA価比が正常範囲(対照群の平均±3SD)を越える；

④補正EIA価比(EIA価比を抗MV抗体のEIA価比で補正)が正常範囲(平均±3SD)を越える。

結果

患者群と対照群の性・年齢構成に差はなかった(表1)。IgG抗HSV抗体の陽性率は患者群で有意に高かった。IgM抗体は、Bell麻痺の1例で抗HSV抗体が陽性だった。

IgG抗体のEIA価比(図1)が2以上を示したのはHSV1例、VZV1例であった。一方、EIA価比の正常範囲(0.65～1.46)を越えた症例は、HSV2例、VZV1例であった。CMVとMVでは、全例正常範囲内にあったが、平均が1以下に偏った。

補正EIA価比(図2)が正常範囲(0.62～1.56)を越えた症例は、HSVが4例、VZVが2例であった。両者に重複症例は含まれなかった。CMVの補正EIA価比は、1を中心に分布し、全例正常範囲内にあった。

ウイルス関連症例の診断率は、IgM法、IgG従来法、EIA価比法、補正EIA価比法の順に大きくなつた(表2)。補正EIA価比を用いた場合、HSVが10%、VZVが5%と最大になり、従来法よりもHSVで4倍、VZVで2倍に増加した。

考察

Bell麻痺は、潜伏感染するHSVやVZVの再活性化で発症しうる。村上らは、顔面神経減荷術中に採取した顔面神経内鞘液や後耳介筋からPCRによりHSV-DNAの検出を試み、Bell麻痺患者の79%から検出されたが、対照群からは検出されなかつ

表1 Bell麻痺患者群と健常対照群の比較

	Bell palsy (n = 40)	Controls (n = 24)	Significance
Characteristics			
Sex (M / F)	21 / 19	12 / 12	
Age (years)	11 - 78	23 - 77	
mean ± S.D.	45.8 ± 16.4	49.6 ± 16.7	
IgG anti-Virus Ab			
HSV	39 (97.5%)	13 (54.2%)	P < 0.0001
VZV	40 (100 %)	24 (100 %)	
CMV	36 (90 %)	22 (91.7%)	
MV	40 (100 %)	23 (95.8%)	
IgM anti-Virus Ab			
HSV	1 (2.5%)	0 (0 %)	
VZV	0 (0 %)	0 (0 %)	

表2 Bell麻痺患者に占めるウイルス関連症例の割合
- 血清学的診断基準間の比較 -

診断基準	HSV 症例数 (%)	VZV 症例数 (%)
IgM抗体陽性	1 (2.5)	0 (0)
IgG抗体従来法*	1 (2.5)	1 (2.5)
EIA値比法†	2 (5.0)	1 (2.5)
補正EIA値比法‡	4 (10.0)	2 (5.0)

* EIA値比 < 0.5, または > 2.0. † EIA値比 < 0.65, または > 1.46. ‡ 補正EIA値比 < 0.62, または > 1.56.

たと報告した。一方、血清学的に原因ウイルスを決定しうるBell麻痺症例は少なく、本邦の多数例の検討によるとHSV 4%, VZV 8%にすぎない。

Bell麻痺において血清学的診断を難しくする要因には、①再活性化では、IgMが必ずしも増加しない；②顔面神経内で抗ウイルス抗体が産生されても、血中への漏出量が少ない；③ステロイド治療により免疫グロブリン値が低下し、抗体値の小さな変動が隠されてしまう；などが考えられる。

EIA法は高感度の抗体測定法であり、EIA値を求めて定量が可能である。ペア血清間のIgG抗体EIA値比に正常範囲を設定すれば、抗体値で4倍より小さい有意な変動を検出しうると考えられる。また、抗CMV抗体のEIA値比と補正EIA値比を比較して判るように(図1, 2)，補正EIA値比によればステロイドの影響を除去しうる。

本研究では、補正EIA値比を用いると、Bell麻痺のウイルス関連症例数が、従来法よりHSVで4倍、VZVで2倍に増加した。しかし、全Bell麻痺患者に占める割合は、HSVが10%，VZVが5%に

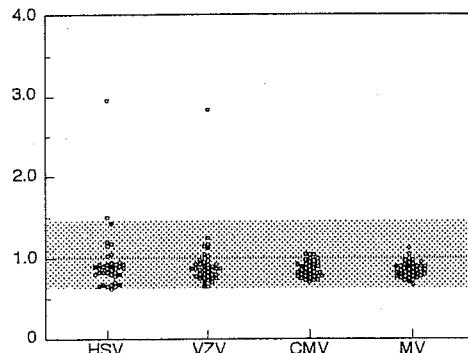


図1 各ウイルスに対するIgG抗体ELA値比。帯状領域は、健常対照のELA値比の平均±3SDを示す。

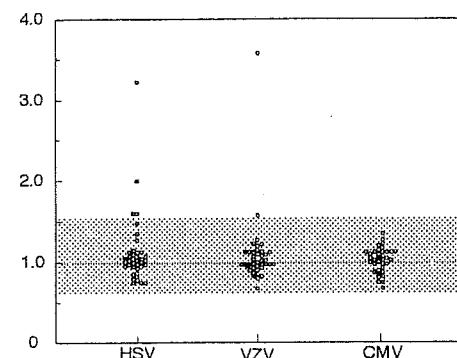


図2 各ウイルスに対するIgG抗体補正ELA値比。帯状領域は、健常対照の補正ELA値比の平均±3SDを示す。

過ぎず、大多数を占めるわけではなかった。この結果は、Bell麻痺の原因ウイルスを検討する場合に血清学的診断法の限界を示すとも言えよう。

結論

患者ペア血清からEIA法にて抗ウイルスIgG抗体値を測定し、補正EIA値比を算出して抗体値の有意な変動を厳密に定義すると、HSVやVZVに関するBell麻痺症例の診断率が向上したが、全体に占める割合は15%で、あまり大きくはなかった。

文献

- 1) Murakami S, et al: Bell palsy and herpes simplex virus: identification of virus DNA in endoneurial fluid and muscle. Ann Intern Med 124: 27-30, 1996.
- 2) Kukimoto N, et al: Viral infection in acute peripheral facial paralysis nationwide analysis centering on CF. Acta Otolaryngol (Stockh) 446 [Suppl]: 17-22, 1988.

演題番号 17

帯状疱疹後に左上肢の麻痺、筋萎縮を呈した一例

加藤昌昭、小野寺淳一、佐藤 景、志賀裕正*、木村 格**、遠藤 実
東北厚生年金病院神経内科、東北大学神経内科*、国療山形病院神経内科**

はじめに

帯状疱疹は後神経節に潜在するウイルスが再燃して発症するといわれており、症状としては罹患神経根の神経領域に一致した有痛性の水泡が特徴的である。この他に、稀に下位運動神経障害、脳炎、脊髄炎などの神経症状を呈することがある。また、これらの神経障害のなかで四肢の限局性的運動障害については segmental zoster paresis の形をとるのが特徴的といわれている。今回我々は C5, 6 領域の帯状疱疹後に左上肢帶の脱力を伴った筋萎縮を呈した一例を経験したので報告する。

症例

57 歳男性。主訴は左上肢の挙上困難。■ 年 10 月 5 日、左肩から上腕にかけて帯状疱疹が出現、このときは特に痛みはなく、近医よりアシクロビル処方され服用を開始していた。10 月 8 日夜より同部位に痛みが出現、10 月 10 日、左上肢挙上困難が出現したため当科受診した。

入院時現症は、左 C5, 6 の支配領域にほぼ一致した皮疹を認めた。表在覚の異常は認められず、筋力は三角筋、棘上筋、棘下筋で 2/5、菱形筋では 4/5 と低下しており、明らかな筋萎縮を認めたが、上腕二頭筋、三頭筋は保たれていた。

検査所見は、一般血液検査では異常を認めず、血清抗水痘帯状ヘルペス抗体価 (IgG) は EIA で 128 倍、各種腫瘍マーカーはいずれも陰性であった。髄液では蛋白の軽度上昇があり、水痘帯状ヘルペス抗体価は 14.3 と陽性であった。IgGindex

は正常であった。筋電図では第 10 病日には、明らかな脱神経電位は認められなかったが、1 ヶ月後の再検査では、左三角筋、菱形筋、棘上、棘下筋にて脱神経電位を認めた。上腕二頭筋、三頭筋では明らかな異常は認められなかった。末梢神経伝導速度は、左上肢、手関節部刺激では、正中神経、尺骨神経とも正常で、F 波も異常は認められなかった。

入院後、アシクロビル 750mg/day i. v. と、作業療法にて約 3 週間後には麻痺は改善した。筋萎縮は麻痺の改善に遅れて改善傾向を示した。

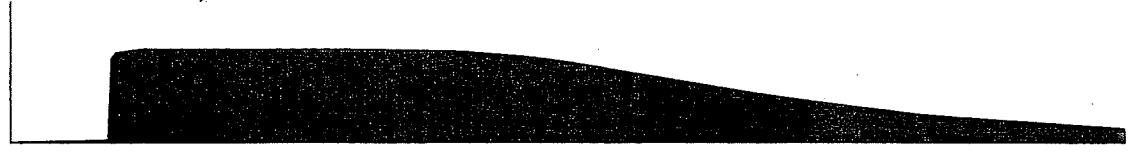
考察

脱力の部位、および、筋電図所見、そして皮疹の分布より本例の障害部位は C5 の神経根に限局しているものと考えられた。帯状疱疹に伴った運動神経障害の発症機序としては、1. 後根神経節から脊髄を介して前角細胞へのウイルスの浸潤、2. 前根を介して運動神経軸索への浸潤、3. 末梢感覺神経系から逆行性に運動神経への浸潤、4. 脊髄腔、リコールを介して前根へと浸潤するといったことが考えられる。本例においては、症状の出現が急速であること、障害部位が限局性であること、症状の改善が比較的早く認められたこと、髄液所見が比較的軽度であったこと等より後根神経節からのウイルスの直接浸潤あるいは炎症の波及による運動神経障害であると考えられた。

帯状疱疹による運動神経障害は、帯状疱疹の数%に出現するといわれており、Merchut らの報告では機能的改善を認めたものが 79% で、改善までの期間は平均 11 ヶ月であった。本例は、約 3 週間で機能的にはほぼ

三角筋筋力(徒手筋力テスト)

1
2
3
4
5



Aciclovir 4000mg/d p.o

Aciclovir 750mg/d i.v.

作業療法

10/6 10/10 10/14 10/21 11/1 11/14 11/20 12/1

改善しており、比較的早い経過での回復を示している。

また、皮疹出現時にアシクロビル 800mg × 5/d p.o. を使用することによって、運動神経障害の出現頻度が 17%から 2%と優位な減少を示すといわれている。本例では、皮疹出現直後より治療を開始していたにもかかわらず運動神経障害が出現した。しかしながら臨床症状は一般的なものと比べると軽く、改善も早かった。このことは、治療の開始と、リハビリテーションを早期に開始したことに関係していると考えられた。

- 3) 大竹敏之ら 腕神経叢炎を示した帯状疱疹ウイルスによる単麻痺の 1 例. 臨床神經 31:1245-1247, 1991
- 4) 林俊治ら 左側横隔神経麻痺と neuralgic amyotrophy 様症状をきたした頸部帯状ヘルペスの 1 例. 神經内科 21:484-487, 1984
- 5) George M et al. Segmental zoster paresis: An electrophysiological study. Muscle & Nerve 19:784-786, 1996

結論

帯状疱疹後に C5 神経根に一致した脱力と、筋萎縮を呈した症例を経験した。帯状疱疹による運動神経障害は重篤な後遺症を残すこともあり、早期の治療開始が必要であると考えられる。

文献

- 1) Merchut MP, Gruener G. Segmental zoster paresis of limbs. Electromyogr. Clin. Neurophysiol 36:369-375, 1996
- 2) Mondelli M et al. Effects of acyclovir on sensory axonal neuropathy, segmental motor paresis and postherpetic neuralgia in herpes zoster patients. Eur Neurol 36:288-292, 1996

演題番号 18

頭蓋内病変で発症し、非HIVカポジ肉腫が疑われる多発性病変を認めた一例

柳澤俊之、加茂 力、杉原 浩、下條貞友、高橋洋一、小池 滉*、阿部光文**、

高木正之**、田所 衛**

聖マリアンナ医科大学神経内科、血液腫瘍内科*、病理学**

はじめに

カポジ肉腫（以下KS）は、従来稀な疾患であったが、Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) の出現とともに本邦でも散見されるようになった。また近年、ヒトヘルペスウイルス8型（以下HHV8）がKSの発症に深く関与していることが報告されている。我々は頭痛で発症し、脳、肝臓、筋肉内、胃、皮膚に病変を認め、胃、皮膚病変よりカポジ肉腫と考えられる組織像を呈した一例を経験したのでHHV8との関連を含め報告する。

症例

31歳男性。主訴は、頭痛、嘔気。■年6月20日、突然の頭痛、嘔気が出現。6月23日症状増強し当院外来受診。頭部CTにて脳内に多発腫瘤病変と一部腫瘍内出血を認め、入院となった。既往歴、家族歴は特になく、職業はペットの医薬品会社の営業職。18歳から4年半アメリカに留学の経験がある。既婚者で子供が1人いる。

入院時、体温36.9°C、血圧114/68mmHg、眼瞼結膜に貧血を認め、右10mm、左5mm大の頸部リンパ節を触知。神経学的所見では意識清明で項部硬直とKernig徵候陽性以外は明らかな異常を認めなかった。

入院時検査所見では、血液検査でWBC 6200/ μl (Neut 80.9%、Lymph 14.8%)、RBC 225万/ μl 、Hb 7.5g/dl、PLT 16万/ μl 、ESR 17mm/hrと核の左方移動、貧血、赤血球と血小板の減少、

血沈のわずかな亢進を認めた。生化学検査ではT.P 5.6g/dl、Alb 3.9g/dl、CRP 0.9mg/dlと低蛋白、低アルブミン血症、CRPの軽度上昇を認めた。免疫検査ではIgGが594mg/dlと軽度低下を認めた以外、CD4 33.5%、CD8 29.2%と免疫不全は認めなかった。

入院後グリセオールを投与。6月24日の頭部MRIでは、左右大脳、小脳、脳幹に無数の小結節状の球状腫瘤病変を認め、ガドリニウム造影で増強効果を認めた(図1)。6月26日凝血塊を嘔吐し、翌日施行した上部消化管内視鏡検査で胃前壁に小クレーター状の隆起性病変を認めた。生検の結果、同病変は紡錘形細胞の増殖と赤血球を内在する毛細血管様の管腔構造の形成を認め、組織学的には血管肉腫のうちでKSが最も考えられた。全身の画像検査より、頸部、後頭部、腰部筋肉内、肝臓にいずれも造影剤で増強効果を認める腫瘤状病変を認めた。胃病変の病理組織でKSが強く疑われたため、全身皮膚の病変を検索し、左肘部、左足背、右大腿部に斑状皮疹を認めた。皮膚生検にて、胃病変と同様の紡錘形細胞の増殖と毛細血管腔構造を認めた。承諾を得てHIV抗体価を測定したがゼラチン粒子凝集法(PA法)、Western Blot法とも陰性であった。7月3日、突然右片麻痺が出現し、頭部CT上、脳内の病変より同時多発性に出血を認めた(図2)。7月8日夕方、脳ヘルニアを来し、7月20日死亡した。経過は28日であった。

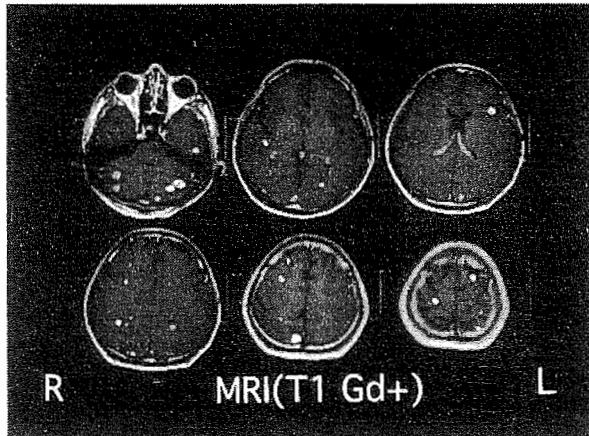


図1 頭部MRI T1ガドリニウム造影

後日血清、胃および皮膚のパラフィン切片でHHV8を検索した。血清はELISA法、蛍光抗体法とも陰性、胃組織では免疫染色で陰性、皮膚組織はPCRでHHV8 DNAが陽性であった。

考察

従来KSは古典型、アフリカ型、AIDS関連型の三者が知られている。近年KSの発症機序に深く関連すると考えられるHHV8の報告があり、古典型では87-100%、アフリカ型では70%、AIDS関連型では100%に陽性であると報告されている^{1, 2)}。本例の胃と皮膚病変は組織学的にはKSと考えられ、非HIVで免疫不全がない患者に発症したことが興味深い。HIVが陰性なため従来の分類では古典型を考えるべきであるが、特徴的な皮膚病変の次如、頭蓋内病変の存在など古典型とは一致しない臨床像を呈した。本例の特徴は、脳、肝臓、筋肉内、胃、皮膚に血流が豊富な病変を散布性に認め、大きさが比較的均一で組織的に同一の病変が同時多発性に発症した可能性である。さらに脳に多発した病変がKSとすれば非常に稀であり、頭蓋内病変は凝血学的検査に異常を認めないにも関わらず同時多発性に出血をきたしたことでも本例の特徴である。またHHV8 DNAが皮膚で陽性であり、発症に関与している可能

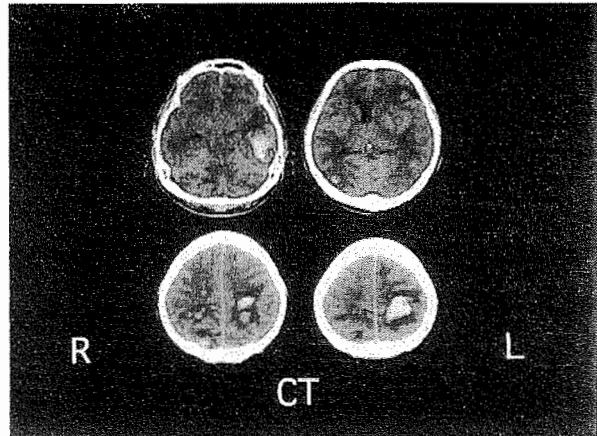


図2 第11病日の頭部CT

性が示唆された。しかし、血清および胃病変でHHV8を検出できなかったことは、KSの進展ステージとHHV8の関連をさらに検討する必要がある。

結論

頭蓋内病変で発症し、非HIVカポジ肉腫が疑われる多発性病変を認めた一例を経験した。発症にHHV8が関与している可能性が示唆された。

謝辞

本例のHHV8について検索していただきました国立感染症研究所、エイズ研究センターの佐多徹太郎先生に深謝いたします。

文献

- 1) Huang YQ et al. Human herpesvirus-like nucleic acid in various forms of Kaposi's sarcoma. Lancet 345:759-761, 1995
- 2) Moore PS et al. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and those without HIV infection. N Engl J Med 332:1181-1185, 1995
- 3) 佐多徹太郎. ヒトヘルペスウイルス8型（カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス）感染症. ウィルス47: 61-68, 1997

演題番号 19

Ganciclovir の長期投与が有効だった慢性髄膜脳炎の 1 例

大久保由希子，野中道夫，柏木 基，今井富裕，千葉 進，松本博之
札幌医科大学神経内科

はじめに

ganciclovir および抗サイトメガロウイルス (CMV) 抗体高力価免疫グロブリンの長期投与が有効であった慢性髄膜脳炎の 1 例を経験したので報告する。

症例

57歳、女性。■年5月下旬、発熱、頭痛、見当識障害で発症し近医入院。入院後も症状は増悪し、幻覚・妄想状態が加わった。髄液細胞数は、 127mm^3 、単核球86%と単核球優位の細胞增多を認め、頭部MRI、T2強調画像にて、白質に境界不明瞭な高信号領域が多発していた。脳波では、右前頭葉から spike and wave complex、右優位全般性に突発性徐波と spike が出現していた。

ヘルペス脳炎を疑いacyclovirの投与を投与したところ、症状は改善したが、再度、症状、髄液所見、脳波所見が悪化した。その後、ステロイドパルスを含む、ステロイド治療、acyclovir の投与、ganciclovirの投与を行ったが、症状は増悪と改善を繰り返しながら、次第に悪化した。

治療が奏効しないため、確定診断を得るために左前頭葉より脳生検を施行した。大脳皮質は、神経細胞の消失とアストロサイトの増生を伴った壊死性変化を示し、meningeal lymphocytic infiltration と perivascular cuffing 認め、髄膜脳炎に矛盾しない所見だったが、CMV および他のウイルスについては、免疫組織学的検索でも確認されず、封入体も確認できなかった。

■年3月30日、当科に転院。

入院時、意識障害と痴呆症状が著明で、項部硬直、左同名半盲、Gegenhalten、病的反射と

原始反射の出現を認めた。

頭部MRIでは、脳室、脳溝は拡大し、T2強調画像で白質に散在する高信号領域を、テント上にleptomeningeal enhancement を認めた。

脳波では、全般性の不規則徐波が持続性に出現していた。

白血球数は、正常だったが、炎症反応が陽性だった。免疫機能については、T、Bcellサブセット、リンパ球表面マーカー、リンパ球芽球化反応試験、骨髄検査で免疫不全を示す所見は認めず、HIVも陰性だった。

髄液検査では、初圧 $32.5\text{cmH}_2\text{O}$ 、終圧 $15.0\text{cmH}_2\text{O}$ 、細胞数 76mm^3 、単核球30%、多形核球70%、蛋白 59mg/dl 、糖 49mg/dl だった。

髄液中のウイルス抗体価は、調べたかぎりでは EIA で CMV に対する IgG のみが 87.4 倍と高く、IgG Index は 0.85、抗体指数は 6.83 と高値を示し、中枢神経系内での CMV に対する免疫応答が示唆された。

PCRによる検索では、CMV、単純ヘルペス、EBウイルス、結核について陰性。培養で一般細菌、抗酸菌、真菌が陰性。細胞診にて異常な細胞を認めなかった。

生検組織の検索では、CMV を含め他のウイルスも確認されなかった。

CMV による髄膜脳炎の可能性が最も高いと考え、ganciclovir を 1 日量 600mg に增量し再投与するとともに抗 CMV 抗体高力価の免疫グロブリン 5g 、5 日間を、1 ル月おきに投与した。意識障害は、ゆっくりと改善し、簡単な会話は可能となった。しかし、側頭葉を中心と著明な大脳の萎縮があり、短期記憶の著明な障害と oral

tendencyなど Klüver-Bucy 症候群に近い状態を呈していた。

症状の改善に伴い髄液細胞数は次第に減少、髄液中 CMV-IgG が低下、IgG Index は 0.53、抗体指数は 1.56 となった。

■年 12月 4日、ganciclovirを中止したが、その後 7ヶ月間、症状の再発は認めていない。

考察

免疫異常のない成人における CMV 髄膜脳炎の報告は少ない。症状は、軽い意識混濁から深昏睡まで様々で、痙攣を伴うことがある。

診断は、血清、髄液の CMV 抗体、PCR による CMV-DNA を参考にすることが多い。

多くは抗ウイルス薬を使用せずに、ほぼ完全回復するが、死亡例も報告されており、早期診断、早期治療が重要と考えられる。

本例は、治療に抵抗性であり、これまでの報告例とはやや異なるが、髄液 CMV 抗体価が高値を示し、ganciclovir の投与により症状の改善とともに抗体価が低下し、他の髄液所見も改善したことから CMV による慢性髄膜脳炎、あるいは、CMV が免疫組織学的検索からも確認できなかったことを考えると、ganciclovir が奏効する類縁のウイルスによる髄膜脳炎が考えられた。

謝辞

病理学的検索に御協力いただいた、北海道大学第 2 病理学講座 長嶋和郎先生、国立感染症研究所 長谷川秀樹先生に深謝いたします。

文献

- 1) 鈴木裕ら：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) Studahl M. et al. : Cytomegalovirus encephalitis in four immunocompetent patients. Lancet 340: 1045-1046, 1992.
- 3) 中島健二ら：健常成人のサイトメガロウイルス脳炎。医学のあゆみ 189 : 953-954, 1999.

CMV感染に伴う腓骨神経麻痺を呈した1例

瀬川文徳*、**、黒岩義之*、一條真琴**、秋月哲史**、松岡康夫**、入交昭一郎**

*横浜市立大学神経内科、**川崎市立川崎病院内科

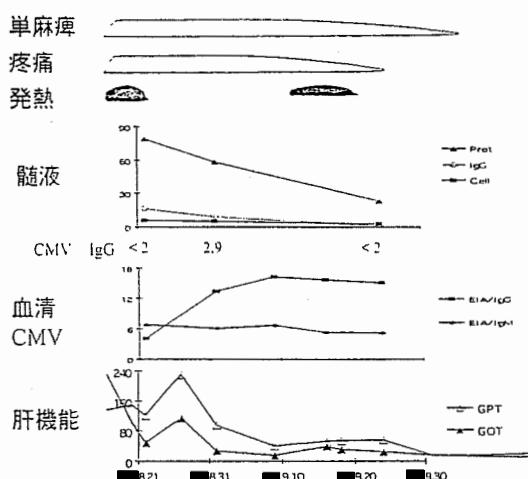
【はじめに】 サイトメガロウイルス(CMV)は、HIV患者や移植後などの免疫不全患者において日和見感染を生じる頻度の高いウイルスである。CMVに関連した神経合併症としては髄膜脳炎、脊髄炎、多発神経炎、視神経炎などが知られている。CMVはHIV患者の末梢神経障害にも関与し、しばしば、CMVの末梢神経への直接感染による疼痛を伴う多発根ニューロパシー(polyradiculoneuropathy)と多発単ニューロパシー(multifocal neuropathy)をきたすことが知られている¹⁻³⁾。免疫異常の明らかでない健常成人では、このようなCMV感染に関連した疼痛を伴う多発ニューロパシーをすることはきわめてまれであり、報告の多くは2次的な免疫異常を介したGuillain-Barré症候群である⁴⁻⁶⁾。今回、我々はCMV感染が示唆されるウイルス抗体検査の変動・発熱・肝機能障害と同時に、腓骨神経麻痺を呈し、疼痛を伴う多発単ニューロパシーに進展した健常成人症例を経験した。

【症例】 18歳男性で、■■年8月10日に40℃の発熱、右足のしびれが出現し、同時に背屈しづらいことに気づいた。近医を受診したところ、CK高値(30,500 IU/l)を指摘され入院となった。点滴、安静でCKは187と数日で低下したが、39℃代の発熱、CRP 12.7と炎症反応が続き、GPT 150 IU/l、GOT 102 IU/lと肝機能障害がみられた。右足は背屈だけでなく、底屈もしづらくなり、疼痛を伴うようになり、8月22日川崎市立病院に紹介入院となった。入院時、意識清明、39℃代の発熱を伴っていた。神経学的所見では脳神経に異常なく、髄膜刺激症状もなかった。運動系では、筋肉把握痛はなく、右アキレス腱反射が低下していたが、他の四肢腱反射はむしろ亢進していた。筋力は上肢では正常、右足関節の背屈不能(MMT 0/5)であり右下垂足を呈していた。足関節底屈もMMT 2/5と低下して

いた。病的反射はみられなかった。知覚系では右膝以下の疼痛、しびれを伴う中等度の全感覺低下を呈していた。一般に行われているM波による神経伝導速度検査では、右腓骨神経の遠位M波(CMAP)の振幅0.15 mV、伝導速度31.1 m/sec、F波潜時59 msec、および右脛骨神経の遠位M波(CMAP)の振幅 1.29 mV、伝導速度35.0 m/sec、F波潜時59 msecであった。腓骨神経により障害が強かった。右腓腹神経は感覺神経活動電位(SNAP)が導出されなかった。通常の末梢神経伝導速度測定法では、左下肢、両上肢の他の末梢神経に異常はみられなかった。微小神経電位図検査(microneurogram)では右正中神経でも複合神経活動電位(CNAP)の振幅が132 μVと低下していた。右正中神経のCNAP 伝導速度は66 m/secと正常であった。この微小神経電位図検査の所見は上肢にもsubclinicalなaxonal neuropathyがあることを示していた。以上の電気生理学的所見および臨床所見より、軸索変性タイプ優位の多発単神経炎の存在が示唆された。

胸部Xp、頭部、脊髄MRIでは異常なく、下肢MRIでも、皮下・筋肉内に腫張・膿瘍を示唆する所見なく、また神経の肥厚を示唆する所見もみられなかった。

入院時、CKは114 IU/lと低下し、腎機能障害もなかった。血沈は13 mm/hであったが、CRPは15.68 mg/dlと高値をまだ呈していた。末梢血では軽度の貧血(Hb 10.4 mg/dl)、GOT 50 IU/l、GPT 122 IU/l、γGTP 86 IU/lと肝機能障害を伴っていた。CMVのIgG(EIA)は4.1、IgM(EIA)は6.85と上昇し、経時的追跡でCMVのIgG(EIA)は16.3と有意な上昇を示した。調べ得た範囲で抗ガングリオシド抗体は全て正常であった。髄液検査では細胞数2/mm³と正常であったが、蛋白 79.5 mg/dlと上昇していた。IgG 16.6mg/dl、IgG index 1.0、IgG産



生量 41.98 mg/day と上昇していた。髄液CMV のIgG(EIA)は2以下であったが、2週間後には 2.9と上昇していた。入院後、Methyl PSL 1,000mg 3日間のパルス療法を施行し、髄液の蛋白、IgGは次第に低下した。下腿の疼痛のため、あまり動こうとせず、鎮痛薬を多様する傾向あり、廃用性と考えられる筋萎縮が出現したが、約2ヶ月で介助歩行可能なレベルまで回復し、10月20日にリハビリ目的で転院となった。

【考察】 CMVに関連した末梢神経障害としては大きく分けて、CMVの末梢神経障害への直接感染による多発根ニューロパシー・多発単ニューロパシーと、CMVの先行感染に伴い、自己免疫学的機序により、2次的に末梢神経障害が障害されるGuillain-Barré症候群(GBS)に分けられる。免疫異常のない健常成人の報告の多くは後者のGBSであり、CMVの直接感染による末梢神経障害は、まれである。CMVに伴うGBSは、近年健常成人を中心に多数報告されており、若年女性が多く、鼻風邪を中心とした先行感染後に運動障害をきたし、呼吸不全を含む重症の経過をたどり、脳神経麻痺や著しい感覚障害をしばしば合併する特徴がある⁷⁾。多くの症例で、抗GM2-IgM抗体が陽性となっており、CMVと、神経の構造糖蛋白に同じGalNAc構造をもつ相同性があり、交差反応としてGBSが発症することが考えられている⁸⁾。一方、CMVの直接感染による末梢神経障害は、HIV患者進行期を中心に報告されており、疼痛を伴う末梢神経障害(painful peripheral neuropathy)を呈することが特徴である。神経病理では末梢神経組織内にCMVに特徴的な核内封入体がみられ、軸索変性と脱髓性変化が混在し、神経線維内の多核球細胞浸潤を伴う多巣性の壊死性病巣がみられる⁹⁾。臨床的には斑状で多巣性の分布を示すしびれ、疼痛を伴う感覚異常で始まり、中等度から重度の非対称性感覚

運動神経障害に進展する¹⁻³⁾。本症例のような横紋筋融解壊死を伴う末梢神経障害の症例¹⁰⁾も報告されている。

本症例は、明らかな免疫学的異常がなく生来健康で、今回の経過中にCMV感染を示す血液、髄液の抗体価の上昇・変動を示していた。CMV感染を示唆する発熱、炎症所見、肝機能障害の出現と同時に、末梢神経障害も出現しており、CMVの直接的な感染が末梢神経障害の1次的な要因となったと考えられた。病歴、診察所見、筋電図所見より、腓骨神経単麻痺で始まり、多発単ニューロパシーに進展したと考えられた。健康成人でこのような末梢神経障害を呈した症例は極めてまれであり報告した。

文献

- 1) Gilmer WS: Clin Podiatr Med Surg 15(2): 281-303, 1998
- 2) Rouillet E, Assuerus V, et al: Neurology 44(11): 2174-2182, 1994
- 3) Fuller GN, Jacobs JM, Guiloff RJ: J Neurol Neurosurg Psychiatry 56(4): 372-381, 1993
- 4) Klemola E, Weckman N, et al: Acta Med Scand 181(5): 603-607 1967
- 5) Dowling PC, Cook SD: Ann Neurol 9 Suppl: 44-55, 1981
- 6) Schmitz H, Enders G: J Med Virol 1(1): 21-27, 1977.
- 7) Visser LH, van der Meche FG, et al: Neurology 47(3): 668-673 1996.
- 8) Irie S, Saito T, et al: J Neuroimmunol 68(1-2): 19-26 1996.
- 9) Said G, Lacroix C, et al: Ann Neurol 29(2): 139-146, 1991
- 10) Maruyama F, Miyazaki H, et al: Bone Marrow Transplant 14(3): 481-482, 1994

演題番号 22

ミオクローヌスと意識障害が、急性に進行した播種性トキソプラズマ髄膜脳炎

畠山治子、南雲清美、根本有子、高木健治、小島重幸

松戸市立病院神経内科

はじめに

トキソプラズマ髄膜脳炎は、近年、AIDS合併症として注目されており、多くは脳内に腫瘍病巣を呈するものとして知られている。われわれは、局所神経症候や、脳内の腫瘍病巣を認めず、ミオクローヌスと意識障害が急性に進行した播種性トキソプラズマ髄膜脳炎を経験したので報告する。

症例

患者：61歳 女性。

主訴：全身のミオクローヌス。

現病歴：■年12月 重症の薬疹のためステロイド投与を開始した。■年5月眩暈、嘔気が出現した。6月両手が震えるとともに、食欲が減退し、8月11日当院の内科へ入院した。8月26日全身のミオクローヌスが出現し、項部硬直を認めたため、8月28日、当科に転科した。

既往歴：糖尿病。

家族歴：特記事項なし。

入院時現症：一般身体所見では、体温は38°C、頭髪と眉毛の脱毛を認めた。神経学的所見では、意識障害がみられ、傾眠状態（JCSでII-10）、中程度の項部硬直がみられ、広範性ミオクローヌスが、両上肢そして頭部を中心に認められた。このミオクローヌスは、静止時のみならず運動時にもみられ、自発的、間欠的に出現し、光、音刺激あるいは、毛布を剥ぐ等の体性感覚刺激で誘発され、睡眠時には消失した。転科4日目より眼球のflutter-like oscillationが出現した。四肢の筋緊張、筋力、感覚、腱反射は正常で、Babinski徵候は陰性であった。

入院時検査所見：血算は正常で、CRPも正常である。血清HIV抗体は陰性で、免疫機能としてのリンパ球サブセットはCD4/CD8比1.05で正常である。血清トキソプラズマ抗体は4096倍、IgG 290IU/mlと上昇し、IgMは0.1で正常値である。

髄液所見は、細胞数153/mm³ (M:P=146:7)と単核球優位に上昇し、蛋白は261mg/dl、糖は102mg/dl(血糖比43%)であり、細菌、結核菌、真菌培養は陰性である。髄液トキソプラズマ抗体は256倍、IgG 20IU/mlと上昇し、IgMは0.1で正常値である。

脳波は、びまん性に見られる2-3Hzの徐波を基礎波とし、150μVの棘波が左半球優位に出現している。ミオクローヌスに伴う筋電図の混入を多數認めるが、三相波や周期性同期性放電は、認められない。

頭部造影MRIでは脳溝深部に極く小さな造影効果が疑われたが、明確なものではなく、テント上、テント下のいずれにおいても明らかな脳内腫瘍病変は認められない。

臨床経過：転科時、単純ヘルペス脳炎や結核性髄膜脳炎を考え、aciclovirとisoniazidを投与したが、ミオクローヌス、意識障害は急性に進行し、転科後4日目には異常眼球運動 flutter-like oscillationが出現し、転科後6日目の髄液細胞数は281/mm³とさらに上昇した。

その後血清および髄液よりトキソプラズマ抗体が検出されたため、トキソプラズマ髄膜脳炎と診断し、sulfadoxin 3g、pyrimethamine 150mg、clindamycin 1.8gを投与した。投与8日目より臨

床症状、髄液所見の改善がみられ始めたが、投与10日目に薬疹が出現し、clindamycinの単独投与を続け、のちにST合剤を追加した。

治療開始1カ月後、下肢優位の運動障害が残存したものの、ミオクローヌスと意識障害は改善した。治療3カ月後の髄液所見は、細胞数2/mm³、蛋白46mg/dlと正常化し、髄液トキソプラズマ抗体価も当初の1/8の32倍に改善した。

考察

トキソプラズマ髄膜脳炎の従来の報告例を検討すると、1980年代以降ではAIDS合併症例が多く、また画像検査の普及もありその多くは種々の局所神経症候を伴い、CT、MRIで脳内占拠性病変を有し、悪性リンパ腫や進行性多巣性白質脳症などとの鑑別が重視されている。

一方、1970年代以前の報告、例えばTownsendらのreviewによれば、細胞内皮系腫瘍などの合併例が多く、画像検査が普及していなかったことがあるものの、45症例中21例(47%)は局所神経症候を伴わず、びまん性の脳症状のみで終始する播種性髄膜脳炎の病型を呈しており、この間の病型の変遷が認められる。

本症例は、非AIDS下に発症した播種性髄膜脳炎型であり、広範性ミオクローヌスとともに眼球のflutter-like oscillationを呈し、opsoclonus polymyoclonus syndromeの不全型とも考えられた。

近年、トキソプラズマ髄膜脳炎における播種性髄膜脳炎型の頻度は減少しているものの、非AIDS下に発症する臨床病型として重要であり、特にミオクローヌスは本病型の神経症候として重要なと思われる。

結論

全身のミオクローヌスと意識障害が急性に進行し、眼球のflutter-like oscillationを伴った、HIV抗体陰性の播種性トキソプラズマ髄膜脳炎の61歳女性例を報告した。

文献

- 1) 飯島宗一ら：現代病理学大系23A 神経疾患1. トキソプラズマ症、福永 昇、中山書店、東京、1985, p270-271
- 2) Townsend JJ et al. Acquired toxoplasmosis-a neglected cause of treatable nervous system disease. Arch Neurol 32 : 335-343, 1975
- 3) Navia BA et al. Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immune deficiency syndrome : clinical and neuropathological findings in 27 patients. Ann Neurol 19 : 224-238, 1986
- 4) Porter SB et al. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 327 : 1643-1648, 1992

[表1] 後天性トキソプラズマ髄膜脳炎

	局所神経症候または脳内占拠性病変		症例数
	あり(壞死性脳炎型)	なし(播種性髄膜脳炎型)	
Townsendら(1975)	24(3)	21(3)	45(6)
Naviaら(1986)	24	3	27
Porterら(1992)	115	0	115 () 自験例

'80年代以降ではAIDS合併症例が多く、CT、MRIで脳内占拠性病変を有し、'70年代以前、例えばTownsendらによれば、半数近くが播種性髄膜脳炎型を呈しており、この間の病型の変遷が認められる。

演題番号 23

HTLV-1抗体陽性を示した全身性トキソプラズマ症の一剖検例

今野秀彦*, 渡辺誠悦, 佐久間 良, 千田圭二, 野村 宏, 沖田 直, 高瀬貞夫

*広南病院臨床病理部, 神経内科

はじめに：トキソプラズマ症は、免疫不全状態に発症する日和見感染とされており、AIDSでは最も多い合併症とされている。HTLV-1抗体陽性者に免疫能の低下を見ることがあるが、これまでトキソプラズマ症を合併した症例の報告はない。今回、HTLV-1抗体陽性で白血病細胞等の異型細胞が見られないいわゆるcarrierに全身性トキソプラズマ症を発症した症例を経験した。稀な一例としてその中枢神経病理所見を中心に報告する。

症例：死亡時55才 女性 主婦、宮城県生まれ、
主訴：四肢脱力、歩行障害既往歴：手術・輸血歴なし
家族歴：特になし
生活歴：猫飼育・生肉食習慣なし

現病歴：■■■年5月頃より全身の脱力を自覚するようになり、近医受診し高血圧と肝機能障害を指摘された。脱力は徐々に進行し、9月頃には伝い歩き状態となった。10月、脳CTで異常所見を指摘され脳梗塞を疑われたが、激しい頭痛を伴うようになったことから精査目的で紹介入院となった（10月19日）。又、時期は不明であるが、言葉がはっきりしなくなり、物忘れも目立ってきていたという。

入院時所見：身長：150cm 体重：48kg 体温：36.1℃ 意識清明。神経学的には、頸部及び四肢近位筋優位の筋力低下が見られ歩行は不能、右半身の表在覚鈍麻と右上下肢の病的反射が陽性であった以外に異常を認めなかった。髄膜刺激徵候（+）、リンパ節腫脹（+）、両側の手掌紅斑を見るも発症時期は不明であった。

検査成績：赤沈25/56、GOT 138, GPT 103, LDH 923, CK 3439, Ald 18.8, Mb500以上、γ-globulin1.9 g/dl(26%)、STS(+), TPHA(-), ANA x80, 抗DNA抗体 18 IU/ml, 抗Jo-1抗体(-), 抗HCV抗体(+), 抗HTLV-1抗体 (PA : x 256以上), HIV抗体(-)。髄液所見では軽度の蛋白增加(初圧90mmH₂O、細胞数4/3, 蛋白46mg, 糖57mg(血糖94mg), 抗HTLV-1抗体(PA: x32以上), MBP2.8, OB(-)。保存されていた血清・髄液での抗トキソプラズマ抗体はいずれも陰性であった。免疫機能では、CD4/8比は正常範囲内(1.40)であつ

たが、Con.Aに対するリンパ球幼若化反応が低反応性(4730:26000-53000)でツ反も陰性(0x0/3x2)であった。血液、髄液ともに異型細胞は認められなかつた。針筋電図で、四肢の近位・遠位筋に筋原性変化を、時に脱神経電位も認めら、左大腿直筋の生検像では、単核細胞浸潤を伴う筋線維の壊死像が見られた。脳MRIでleukoaraiosis、T1強調画像で両側視床及び左内包前脚から基底核にかけて多発性に低信号域を認めた。

臨床経過：多発性筋炎として、10月31日プレドニン60mg（経口）より開始。徐々に筋原性酵素の軽減とともに筋力は回復したが、12月下旬より自発性及び精神機能の低下が出現その後進行性に経過し、翌年の3月初旬には全身性の痙攣発作を機に無言・無動の状態となつた。痙攣発作はその後も出没した。Toxic epidermal necrolysisの発現とともに、多臓器不全、DICを併発し6月25日死亡。全経過約14カ月であった。なお、死亡約1カ月前の脳MRIでは、視床の変化は更に強調され、一部で造影剤による増強効果も見られた。又被殻の外周を縁取りするようにT2強調画像で高信号域が描出され、更に左後頭葉にも高信号域として梗塞様病変が見られた。

病理所見：脳重量980g. と小型の脳であったが、表面に特記すべき所見はなく、剖面では前頭葉及び後頭葉白質に境界鮮明な壊死巣が見られ、又被殻の外縁を縁取りするような線状のcystic lesionが認められた。両側視床に茶褐色調の色調の変化が見られた。中枢神経組織所見では主に4つのタイプの組織像が観察された。1) microabscess: Toxoplasmaのtachyzoitesを含むmacrophage、microgliaを中心に、周囲に小单核細胞の浸潤を伴つた病巣。数個の細胞のみのものから、中心部に組織壊死を伴うものまで程度は様々であった。稀に多核巨細胞も観察されたが、好中球や形質細胞の浸潤は確認されなかつた。大脳、脳幹、小脳及び脊髄に広範囲に分布し、灰白質に多発する傾向が見られた。2) tissue rarefaction with gliosis: 両側視床に見られた変化で、多発するmicroabscessの形成や閉塞性の壁肥厚を示す小動脈も見られた。左内包から大脳脚にかけ

てにも同様の変化が観察された。3) coagulative necrosis: tachyzoitesの大きな集簇塊を含む凝固壊死巣で、左側脳室前角周囲の白質及び後頭葉白質内に観察された。一部にmacrophageの出現もあるが、炎症性細胞浸潤は見られなかつた。4) cystic lesion:被殻の外周に見られた病変で線維性グリアによって裏打ちされ、ヘモジデリンを含むマクロファージの出現を伴つていた。視床にも小さなcystic lesionが散見された。5) その他、内腔が閉塞し動脈瘤様に拡張した血管、トキソプラズマが充満する径100ミクロン前後の小血管が見られ、周囲の実質に浸潤するtachyzoidも観察された。海馬回CA1領域や大脳皮質に層状に拡がるgliosis、びまん性に拡がるmicrogliaの增多などが認められた。一般臓器では、心筋、腎、肺、骨格筋等にToxoplasmaの浸潤巣が確認されたが、特に腎臓では糸球体の血管内に充満する像が目立つた。リンパ節炎は見られなかつた。今回、microabscessを構成する細胞について免疫染色で検討を行つた。使用した一時抗体は、CD3(Tcell), CD20(Bcell), CD45(LCA), CD68 (macropahge & microglia), HLA-DR(MHC class II antigen), GFAP(astroglia), Toxo-plasma gondiiに対する抗体である。micro-abscessの周囲に浸潤する細胞の多くはLCA陽性、CD3陽性のTリンパ球であり、Bリンパ球や形質細胞、好中球は見られなかつた。細胞数の多寡は壊死巣の広がりと関連するようであつた。中心部に位置する細胞は、CD68陽性のマクロファージ、ミクログリア系の細胞であつたが、これらの細胞は周辺の浸潤細胞の多寡によりHLA-DRに対する反応性が異なる傾向にあつた。つまり浸潤細胞が乏しい場合には強陽性、多いものはむしろ減弱傾向を示した。また、microabscessに対するGFAP陽性astrogliaの反応は常に乏しいものであつた。

考察：本症例は、HTLV-1抗体陽性で血液に異型リンパ球が見られなかつたいわゆるHTLV-1のキャリアに発症したトキソプラズマ症であり、そして入院時よりConAによるリンパ球幼弱化反応の著しい低下が見られたことから細胞性免疫能の低下がその背景にあったものと思われる。しかし、本症例のようなHTLV-1キャリアーに伴つたトキソプラズマ症の臨床例及び剖検例の報告はみられていない。従来、ホジキン病、白血病、悪性腫瘍更にそれらに対する抗ガン剤、放射線療法や免疫抑制剤などの治療に伴つて生じることが一般的であった。それらと共に通してみられる基本的な病理象について見ると、多発するmicroabscess, cystic lesion, coagulative

necrosis 更にグリオーシスを伴う組織の粗鬆化などであった。また、反応性に侵潤してくる細胞は、マクロファージ、ミクログリア、リンパ球が主体であり、好中球はないとされている。一方、近年多数みられるAIDSに生じたトキソプラズマ症の場合には更に好中球の浸潤と膿瘍形成が生じやすいとする報告もある。従来のこれらの病理所見に比較し本症例の病理像をみたとき、好中球の浸潤は見られず際立つた違いはないように思われた。初期より細胞性免疫能の低下があり、抗トキソプラズマ抗体値の上昇もなく更にステロイド剤による免疫抑制効果など、全般性の著しい免疫能の低下が想定されるものの、臨床的にも病理組織像の上でも、これまでのトキソプラズマ症のそれらと大きな違いは見られなかつた。Toxoplasma gondiiには型によって毒性の強弱があるというが、病変の形成には毒性についても考慮されなければならないようと思われる。

中枢神経トキソプラズマ症の基本的病変であるmicroabscessは、虫体を包囲するように配列する单核細胞の集簇層からなるもので、中心に壊死巣を伴わずにミクログリアのみからなるmicroglial noduleから明らかな壊死巣を伴うabscessまで様々である。免疫染色法により種々の段階に見られる細胞について見てみると、中心部で虫体を含む或いは接してみられる細胞は、マクロファージ・ミクログリア細胞であり、周辺部に浸潤する細胞は主にTリンパ球であった。このマクロファージ、ミクログリアの細胞はいずれもMHC class II antigen陽性の細胞であるが、中心部の壊死或いは周囲のリンパ球浸潤が明らかな場合には、この抗原性は減弱してくる傾向が見られた。これらの観察結果の解釈は困難であるが、少なくともmicroglial nodule からmicroabscessへの形成には免疫反応が関与するものと思われる。このような細胞反応がHTLV-1陽性例に特徴的なものか、或いはトキソプラズマ症に一般的なものなのか今後の検討を待ちたい。

文献：

1. Couvreur J & Desmonts G: Toxoplasmosis. in "Handbook of Clinical Neurology". Vol.35 ed Vinken PJ & Bruyn GW, p115-141, 1978
2. 小野昭夫：トキソプラズマ症—特に免疫抑制者における諸問題を中心に. 臨床と微生物 14: 465-470, 1987

演題番号 24

原因不明脳炎症例での脳血流検査経過

望月葉子、大石 実、田尻伸雄
日本大学練馬光が丘病院神経内科

はじめに

単純ヘルペス脳炎の急性期に、single photon emission CT (SPECT) で高集積が認められることが報告されている^{1, 2)}。その他の脳炎でも同様の報告があり、脳炎の診断に脳血流検査が有用とされている^{3, 4)}。経過中、頭部 CT にて低吸収域が出現し、キセノン CT 脳血流検査で病巣部の血流増加が認められ、経過観察し得た脳炎の症例を経験したので報告する。

症例

患者：42歳、女性。

主訴：意識障害、発熱。

現病歴：■年3月1日から、発熱、頭痛、嘔吐が出現した。3月7日昼頃から、見当識障害が出現したため当院に入院した。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：高校卒業、自営業（酒屋）手伝い。
常用薬・飲酒・喫煙なし。

入院時現症：体温は36.8℃、一般身体所見に異常なかった。神経学的所見は、意識はJapan Coma Scale で3、髄膜刺激徵候が陽性であった他には異常なかった。

検査所見：尿一般、血算、血液生化学、電解質は異常なく、CRP 0.1 mg/dl であった。髄液検査は、夜間救急検査で、初圧 280 mmCSF、細胞数 68/ μ l(单:多 = 64:4)であった。3月10日には、細胞数 40/ μ l(单:多 = 113:7)、蛋白 41 mg/dl、糖 51 mg/dl、IgG 3 mg/dl、HSV DNA (PCR) 隆性であった。インフルエンザ A、アデノ、パラインフルエンザ、HSV、VZV、CMV、EBV 抗体価は、3月10日と4月10日で有意な変動はなかった。3月7日の頭部 CT で左側頭葉内側部に小出血を認めた。

経過：意識障害、髄膜刺激徵候陽性、髄液細胞数增加を認め、髄膜脳炎と診断し、aciclovir、glycerol の投与を開始した。発熱は 38℃台になったが、神経症状の悪化はなかった。3月11日の頭部 CT では、側頭葉の出血は吸収されていたが、左前頭葉に低吸収域を認めた。同日、キセノン 30%、酸素 50% のガスを 3 分間吸入 5 分間排出法で行ったキセノン CT 脳血流検査で、その低吸収域に一致して著明な血流増加が認められた（図 1）。3月25日の脳血流検査では、病巣部は軽度血流増加を呈していた。また、acetazolamide 17 mg/kg 静注後には脳血流は病巣部位も含めて増加した（図 2）。4月4日のMRI では、同部位に T2 強調画像で高信号、T1 強調画像で皮質は線状に高信号、皮質下白質は軽度の低信号、Gd-DTPA 造影 T1 強調画像でわずかに増強効果がみられた。臨床症状は改善し、4月11日に退院した。5月2日の脳血流検査では、病巣部は、acetazolamide に反応しなかった。その後の MRI 画像は同様で、2年後の SPECT では、同部位の血流低下を認めた（図 1）。この間、臨床症状は変化なく、軽度の痴呆、書字障害を認めている。

考察

本症例は、原因ウイルスは同定されず、原因不明の脳炎と診断した。経過中出現した頭部 CT の低吸収域は、脳血流検査で血流増加が認められたので脳梗塞ではなく、脳炎の病巣と考えられた。発症13日目には、頭部 CT 上、病巣は消失していた。脳血流検査では、acetazolamide 反応性は保たれていたが、軽度の血流増加を認めた。約1ヶ月後には、acetazolamide 反応性は低下し、2年後には、血流低下が認め

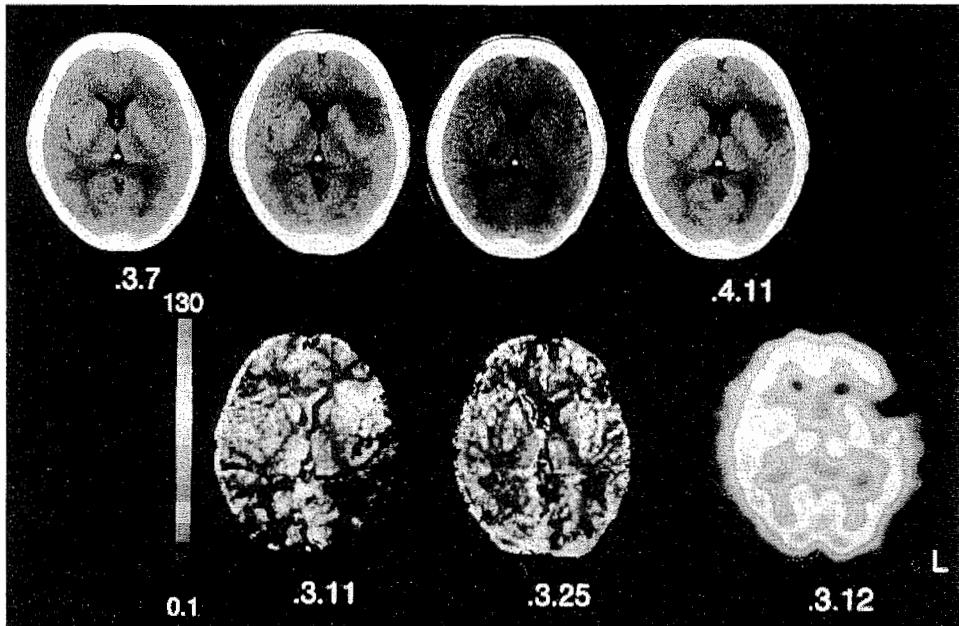


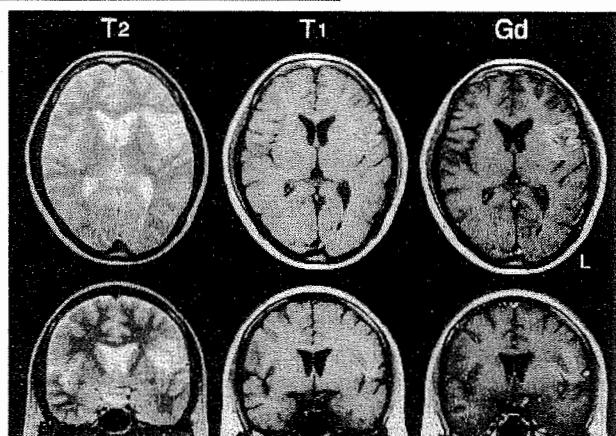
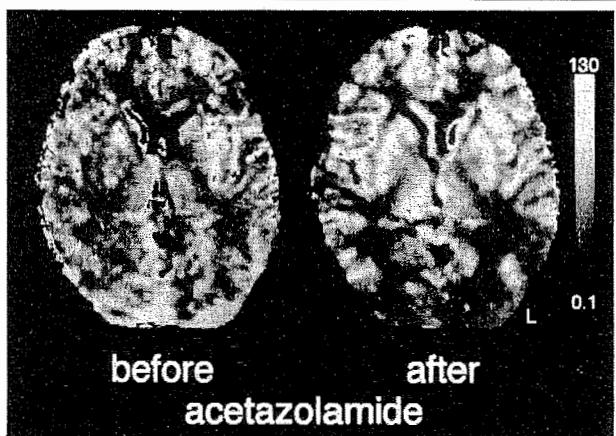
図1
図2
図3

図1 Head CT and cerebral blood flow examination (xenon CT and SPECT)

図2 Xenon CT cerebral blood flow examination (■.3.25)

図3 Head MRI
(■.4.4)

T1 TR 340, TE 15
T2 TR 3000, TE 100



られた。

脳炎のSPECTでの報告では、急性期は主に高集積、慢性期は正常集積あるいは低集積とされている^{3,4)}。高集積を呈する機序は、炎症による脳組織とトレーサーの親和性の増加の関与¹¹、充血、血管床増大等の炎症性変化に基づく局所脳血流量の増加^{2,4)}とされている。脳炎の経過観察に脳血流検査は有用と報告されているが、その検査時期により呈する所見は異なっており、今後の症例の集積が重要と考える。

結論

原因不明の脳炎の経過中出現した頭部CTの低吸収域は、脳血流検査で血流増加が認められ、acetazolamideに反応したので、脳梗塞ではなく、脳炎の病巣と考えられた。脳炎での脳血流検査は、その検査時期により呈する所見は異なる。

文献

- Launes J. et al. Diagnosis of acute herpes simplex encephalitis by brain perfusion single photon emission computed tomography. Lancet i: 1188-1191, 1988
- 今村 徹他. 単純ヘルペス脳炎のsingle photon emission CT—患側側頭葉の高集積にともなう前頭頭頂葉低集積所見の意義について—臨床神經 31: 1182-1185, 1991
- Kao C-H. et al. Tc-99m HMPAO brain SPECT findings in pediatric viral encephalitis. Clin Nucl Med 19: 590-594. 1988
- Schmidbauer M. et al. SPECT and MR imaging in herpes simplex encephalitis. J Comp Assist Tomogr 15: 811-815, 1991

演題番号 25

痙攣と意識障害を主徴とした非単純ヘルペス脳炎の検討

野倉一也, 伊藤由里, 大澤宏之, 木村彰宏, 尾関俊彦, 舌津高秋, 加藤秀司, 宮田榮三,

三浦尚子, 館 正之, 大橋直子*, 古閑 寛, 山本纏子

藤田保健衛生大学神経内科, 名古屋記念病院神経内科*

[目的]

1996年10月から1999年1月までに当科において痙攣、意識障害を主訴とし、重積痙攣に対する集中治療を要し、急性期にヘルペス脳炎を示唆する所見に乏しい脳炎を6例経験した。これらは長期間の抗痙攣治療が必要であったが予後は良好であり、他施設でもこのような症例があるのか、また診断と原因の検索が必要と考えた。

[対象]

1996年10月から1999年1月までに当科で経験した非単純ヘルペス脳炎6例。

[結果]

背景: 19歳から40歳までの分布、すべて女性。

主訴: 全例痙攣、意識障害。

病歴: 記憶障害や精神症候が発熱や頭痛と相前後して出現。4例は精神疾患との鑑別に困難を感じるほど。

痙攣: 強直性または間代性痙攣との混合。5例は重積発作であった。

治療: 急性期からステロイド[†] 使用は4例、亜急性にステロイド+ワルス療法施行2例。全例にアシクロビル使用。痙攣に対しては5例に意識障害と呼吸管理を要する投薬(ジアセバム、ミダゾラム、チアミラールNa、塩酸リドカイン)を必要とし、挿管、人工呼吸管理から気管切開を必要とした。全員が気管切開口を閉鎖し得た。

MRI: 4例に慢性期に淡蒼球にT1での高信号(微量元素点滴投与例に一致)、1例に軽度大脳萎縮。

SPECT: 全例急性期にはヘルペス脳炎を疑わせるような側頭、前頭葉の集積を認めなかった。亜急性期には大脑の全般性血流低下2例、部分的な低下2例。

予後: 2例がほぼ改善、4例は軽度の記憶障害、2例が抗痙攣薬を必要としている。

検査結果: 特異的な所見はなく、髄液検査は正常例もある。血清virus抗体価では調べた範囲では有意な上昇を認めたものはない。PCRでは髄液中単純ヘルペスDNAは全例陰性。

[考察]

鑑別するべき疾患は多数ある。Reye症候群は最近ではアスピリン投与が控えられ減少しているとされ、青年、成人例は稀とされる。また高アノニア血症や肝機能障害を伴うがそのような所見は見られず否定的である。influenza脳炎、日本脳炎、ヘルペス脳炎を含む既知のvirus性脳炎としてはいずれも典型的でなく、予後も異なる。血清中の抗virus抗体価や髄液のPCR法での検出も陰性であった。PCR法で検出されなければherpes脳炎は否定できるとは限らないが少なくともSPECTを含めた画像上からは否定的である[†]。Postinfectious encephalitisは何らかの感染や炎症に引き続き起こり、allergicな機構、ADEMや血管炎との関連が示唆されている。われわれの症例はいずれも先行感染に引き続く発症とはいいがたく中枢神経系への一次的な感染を伺わせる経過であった。その他、代謝性脳症としては類似の病態は考えにくい。急性致死性緊張病は概念がやや古いが

症例	年齢	初発症状	痙攣	人工呼吸管理	抗痉挛薬 麻酔薬	入院時脳脊髄液検査	CPK	入院時 WBC	後遺症
1	25	発熱 健忘	初期は両上肢の ミオクローヌス 後に間代性痙攣	不要	ジアゼパム	Cell 32 mm ³ (mono) Prot 25mg/dl Glu 85mg/dl	0.3	13700	—
2	20	発熱 精神症状	強直性痙攣	不要 (気切88日)	ジアゼパム リドカイン	Cell 124 mm ³ (mono) Prot 35mg/dl Glu 59mg/dl	1.1	10900	—
3	19	発熱 頭痛	間代性痙攣	要(49日)	ミダゾラム リドカイン	Cell 1mm ³ mono Prot 19mg/dl Glu 107mg/dl	0.3	7500	痙攣 軽度の記憶障害
4	21	発熱 倦怠感	左上肢顔面の ミオクローヌス 後に間代性痙攣	要(33日)	チアミラール ミダゾラム	Cell 0 mm ³ (mono) Prot 23mg/dl Glu 105mg/dl	0	12400	痙攣
5	28	発熱 易怒性	強直性痙攣	要(120日)	チアミラール ミダゾラム	Cell 146 mm ³ (mono) Prot 50mg/dl Glu 84mg/dl	1	16900	軽度の記憶障害 性格変化
6	40	発熱 記憶障害 幻覚	強直性痙攣	要(54日)	チアミラール ミダゾラム	Cell 0 mm ³ (mono) Prot 47mg/dl Glu 72mg/dl	0.6	4000	記憶障害 自発性低下

表 症例のまとめ

一部には類似性がある。しかし CPK の上昇や緊張病のような四肢の固縮などは認めず、精神病を疑わせる経過ではなかった。一部に自発性の低下と記憶障害のみが残存している。報告された類似例で最も共通性があるのは急性リソバ球性髄膜脳炎として剖検および臨床報告されているものである。最近の川西らの 1 例²⁾、深井らの 3 例³⁾はいずれも青年女性であり、女性に多いというわれわれの示した特徴に一致している。

経過中に痙攣重積や高度の意識障害があるが画像診断では脳浮腫が明らかでなく、機能的には重度の障害があるものの可逆性を残した病態であると推察できる。課題として今後こうした症例の原因究明をめざし virus 抗体価の測定、virus の分離、髄液中各種サイトカイン測定などの工夫が必要と思われる。

[結論]

われわれの施設で 3 年弱の期間に 非定型脳炎と思われる 6 例を経験した。その臨床特徴をまと

めると 1) 青年女性、2) 発熱、頭痛、精神病で発症、3) 遷延する意識障害、痙攣の重積、4) 痙攣コントロールのため長期間の麻酔薬投与と人工呼吸管理、5) 非単純ヘルペス性脳炎である、6) 画像上形態的な異常は軽微で予後が比較的良好。

重篤な症候が遷延するが軽微な後遺症のみで救命し得る脳炎の 1 群があり、痙攣に対する充分な対処と注意深い全身管理が必要と考えられた。既報告の中では急性リソバ球性髄膜脳炎と類似している。

[文献]

- 1) Masdeu JC et al. Viral infections of the brain. J of Neuroimaging 5 Suppl 1:S40, 1995
- 2) 川西洋一ら. 特異な臨床経過を呈し急性リンパ球性髄膜脳炎の疑われた 1 臨床例. 精神医学 38:545, 1996
- 3) 深井浩介ら. 若年に精神症状で発症し、重篤な経過をとるが回復可能な急性脳炎 - 急性リソバ球性髄膜脳炎 - 精神医学 40:63, 1998

演題番号 26

錐体路に沿ったMRI異常信号領域と小脳出血を合併した血友病Aの1例

及川歎^{*}, 伊藤和則^{*}, 藤木直人^{**}, 川嶋乃里子^{**}, 松本昭久^{**}, 田代邦雄^{***}

^{*}美唄労災病院神経内科, ^{**}市立札幌病院神経内科, ^{***}北海道大学医学部神経内科

はじめに

MRIで橋から中脳, 大脳脚, 両側内包へと錐体路に沿った左右対称のT2高信号領域と左大脳脚を含めた小脳出血像を呈し, 血友病Aによる易出血性のため治療に難渋した1例を経験したので, その臨床経過について報告する.

症例

患者; 46歳男性

主訴; 構音障害, 歩行困難, 左手足のしびれ

現病歴; ■■■年8月10日に両下肢のつっぱり感が出現. 15日より咽頭痛, 22日に37度台の発熱があり, 23日に構音障害と左手足のしびれが出現. 24日に歩行障害が出現し, 当科受診.

入院時現症; 体温38.0°C, 咽頭発赤, 頸部リンパ節腫脹, 胸部聴診上異常なし.

神経学的陽性所見; 意識障害 (JCS10), 構音障害, 頸部硬直, 全般性腱反射亢進, 両下肢の痙攣性硬直, 両側バビンスキーリー反射とチャドック反射陽性, 両足間代, 左上下肢軽度筋力低下, 左半身表在感覚鈍麻を認めた.

画像検査; 胸腹部単純X線写真に異常はない. 脳CTで大脳基底核から橋にかけての低吸収領域を認めた.

以上より髄膜炎を疑い, 即日入院となった.

入院後経過; 血液検査でWBC10800だがCRP陰性. 血清ウイルス学的には, CF法でVZV抗体陰性, HSV抗体8倍, CMV抗体16倍. 膜原病精査で明らかな異常はない. 髄液検査で細胞数112/mm³ (単核35/mm³) と蛋白84mg/dlであり, 予防的にアシクロビル, 抗生剤 (CTX) と脳浮腫改善剤を開始. 翌日の髄液検査で細胞数43/mm³ (単核

26/mm³) と単核球優位になり, 蛋白は70mg/dl.

髄液HSV-DNA (PCR) は陰性.

脳波はびまん性徐波であり, 周期性限局性放電はなかった.

その後四肢麻痺となり, 意識障害 (JCS10→200) と呼吸状態が進行性に悪化し, 気管内挿管して一時ICUに転科.

やや全身状態が改善した9月4日に脳MRIを撮影したが, 両側内包から脳幹部へ錐体路に沿った左右対称のT2高信号領域, さらに左大脳脚を含めた小脳出血像を認めた.

髄液検査を連日行ったが, 一度traumatic tapになってから, 腰椎穿刺で筋肉内に針刺入するだけでも易出血性となった. 穿刺部の止血困難から, 凝固系異常を疑って検査を施行し, 第VIII因子6%, 第IX因子131%, PT99%, APTT51秒, Fib715, FDP(B)3.2, 凝固抑制VIII因子陰性, ループアンチコアグラント陰性, VIII因子様抗原定量247%, 高分子キニノーゲン84%, プレカリクレイン100%であった. CD4が29.3と低かったが, HIV1,2抗体陰性. また, 筋肉CTで穿刺針刺入部以外の深部筋肉内にも出血像を認め, 軽症血友病Aと診断. 直ちに凍結血漿点滴を始め, 翌日から第VIII因子補充療法を開始.

呼吸状態が悪化したため, 9月14日に気管切開を施行. 気切部周囲の組織からじわじわとにじみ出る出血がなかなか止まらず, さらにその後上部消化管出血が続いたため, 第VIII因子製剤を大量に用いるなど止血に難渋した.

ウイルス抗体価の推移は, 血清でHSV-1はNT法で9月17日の8倍から10月21日の256倍へ, EIA法で9月17日の2.1, 9月24日の4.7, 10月21日の

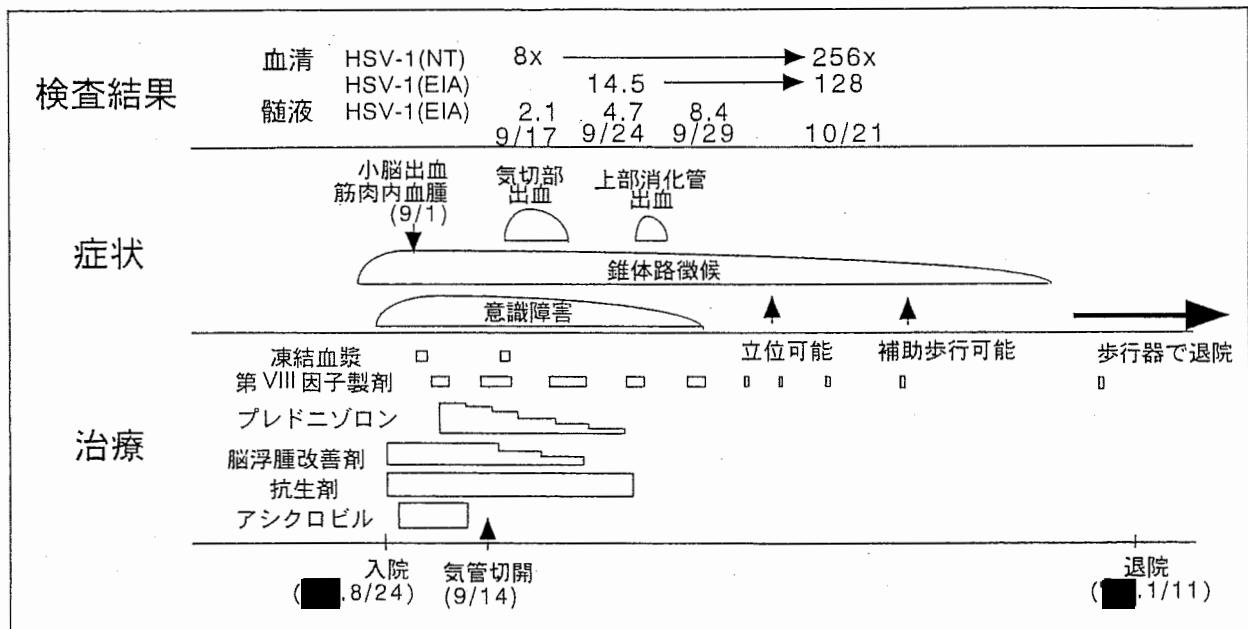


図1. Clinical course

128へ、さらに髄液はEIA法で9月17日の2.1、9月24日の4.7、9月29日の8.4と推移しており、ヘルペスウイルスによる脳幹脳炎の可能性が示唆された。髄液HSV-DNA (PCR) は一貫して陰性。

脳CT上の小脳出血像は、第VIII因子製剤投与に平行して徐々に改善。その後、 α 波の出現による脳波の改善とともに、9月25日頃より開眼して指標追視が可能になり、意識レベルが徐々に改善。リハビリを開始してから四肢筋力が徐々に回復したが、脳MRIのT2高信号領域の縮小とともに錐体路徴候が減弱し、11月頃には消失。

■年1月11日には歩行器状態でリハビリ目的の転院が可能となった。

臨床経過を図1に示した。

考察

錐体路に沿ったMRIの異常信号領域は、脳血管障害¹⁾や筋萎縮性側索硬化症 (ALS)²⁾におけるワーラー変性や、急性脳症における脳浮腫³⁾などが知られている。

本症例では、血清HSV抗体が有意に推移し、錐体路徴候の改善とともに脳MRIのT2高信号領域が改善していることから、むしろヘルペスウイルスにより橋から両側内包まで錐体路に沿つ

た可逆的な脳浮腫や炎症が生じたことが疑われる。推論の域を脱しないが、髄液HSV-DNA (PCR法) が一貫して陰性であることを加味すると、血友病による易出血性から小脳・脳幹部の実質内に限定した出血が生じ、血行性に錐体路に沿った脳浮腫や炎症を生じたと考えられる。

結論

血友病Aがあり、錐体路に沿ったMRIのT2高信号領域と小脳出血を合併した症例の報告はなく、貴重な症例をと考えられたので報告した。

文献

- 織田哲至他；脳血管障害における錐体路ワーラー変性のMRIによる定量的評価. 脳神經 43(7) : 645-648, 1991.
- 瀬川文徳；MRによるALSにおける錐体路異常の分析. 臨床神經33 : 835-844, 1993.
- Matsushita E. et al. Suspected acute encephalopathy with symmetrical abnormal signal areas in the basal ganglia, thalamus, midbrain and pons diagnosed by magnetic resonance imaging. Acta Paediatrica Japonica 39 : 454-458, 1997.

演題番号 27

抗 GQ1b 抗体、抗 GD1b 抗体、抗 GT1a 抗体を認めた脳幹脳炎の 1 例

春日郁子、瀬川文徳、鶴見裕子、上田直久、馬場泰尚、長谷川修、黒岩義之

横浜市立大学医学部神経内科

はじめに

感染症状に引き続き、Fisher 症候群を示唆する急性発症、進行性の眼筋麻痺と小脳性運動失調に加えて意識障害、錐体路徵候、感覺障害などが見られた症例は Bickerstaff 型脳幹脳炎（以下 BBE）と診断される。BBE では Fisher 症候群と同様に抗ガングリオシド抗体の存在が報告されている。今回当科で経験した BBE について各種抗体を含めた考察を加えて報告する。

症例

29 歳女性。■■■年 2 月 17 日頃、発熱、咳などの感冒様症状が出現した。3 月 2 日に歩行時のふらつき、呂律の回りにくさを自覚し、翌日から運動失調に加え、複視、四肢脱力、嚥下障害が出現したため、3 月 4 日（第 3 病日）当科入院となった。入院時、発熱、外眼筋麻痺、顔面神経麻痺、球麻痺、四肢筋力低下、四肢のしびれを認め、深部腱反射は低下、Babinski 徵候は陽性であった。

検査所見では末梢血の白血球数の增多を認め以外は異常なく、髄液検査では細胞数 18/ μ l、蛋白 30mg/dl であった。抗 GQ1b 抗体、抗 GD1b 抗体、抗 GT1a 抗体（共に IgG 抗体）と 3 種類の血清抗ガングリオシド抗体が陽性であった。各種ウイルス抗体は調べた範囲では陰性であった。脳波では第 4 病日には基礎波が後頭優位の α 波であったが、第 7 病日には全般性に 6-7Hz の θ 波となった。ABR は 潜時延長なく正常であった。第 3 病日の運動神経伝導速度では、下肢神経伝導速度の軽度遅延を認めたが、感覺神経伝導速度は

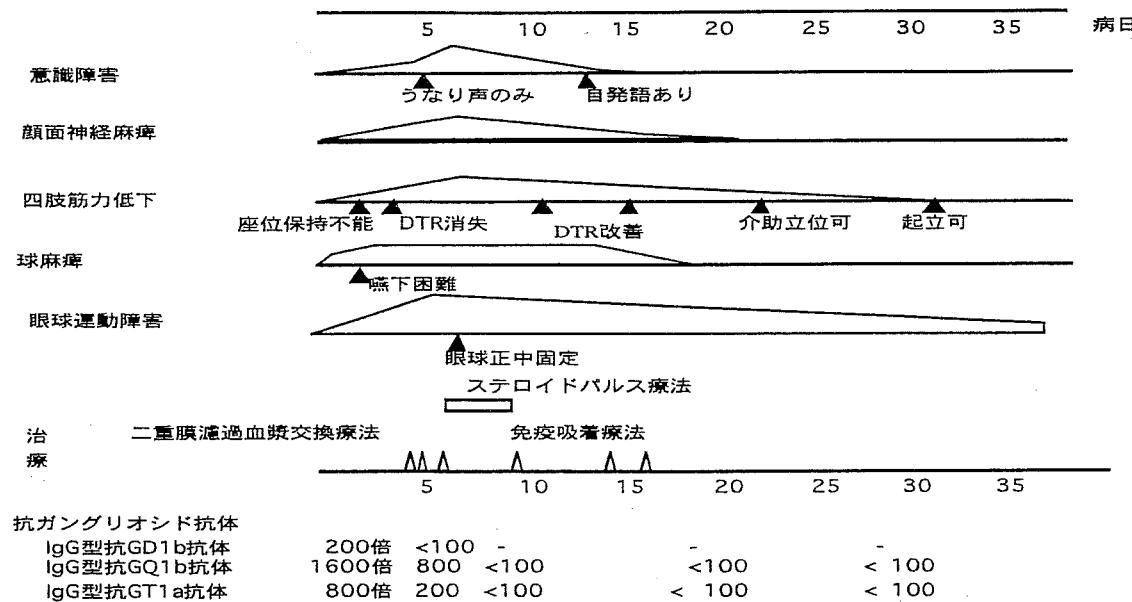
正常であった。第 3 病日の瞬目反射では左右それぞれの刺激で R1 成分の導出不良と R2 成分の潜時遅延が見られた。

入院後（図 1）第 4 病日に筋力低下が進行し、腱反射が消失したため、二重膜濾過血漿交換療法を 3 日間施行した。しかし、第 5 病日から意識レベルが低下し、脳波が徐波化した。意識障害を伴ったため、第 6 病日からステロイドパルス療法を 3 日間施行した。しかし、その後も意識障害は JCS30 まで進行し、眼球は正中固定となった。第 8、10、15、17 病日と 4 回の免疫吸着療法を施行したところ、第 11 病日より意識障害は改善傾向を示し、深部腱反射が回復した。筋力低下、顔面神経麻痺、球麻痺も改善し、発症 45 日目にはほぼ正常となった。回復当初は感情失禁や幼稚な言動が見られた。眼球運動障害では回復期に上方固視不良が見られ、corrective saccade と考えられる upbeat nystagmus が認められた。

考察

本症例では複数の抗ガングリオシド抗体がみられた。Fisher 症候群（FS）や Guillain-Barre 症候群（GBS）では多彩な抗ガングリオシド抗体が検出され、各抗体と臨床症状との関連性が推定されている。しかし、検索できた範囲で BBE では、ほとんどが抗 GQ1b 抗体について言及していたが、抗 GQ1b 抗体以外の報告は 1 例だけであった。また、治療方法が異なるため、単純には比較できないが、検索できた範囲では抗 GQ1b 抗体の力価と重症度、回復までの罹患期間に相関は見られなかった。

【図 1：入院後の経過】



【図 2：本症例で見られた抗体と関連する症状】

	滝川	高野ら	高野ら	神崎ら	秋山ら	小出ら	北沢ら	板倉ら	菊地	杉原ら	杉山ら	小野木	小山ら	小鷹ら
症例	17男	39女	23女	17女	35女	21女	14女	54女	7男	43女	47女	48男	21男	29男
抗体		GQ1b	GQ1b	GQ1b		GQ1b	GQ1b	GD1b, GD1a, GalNac- GD1a, GM1	GQ1b 2800倍	GQ1b 3200倍	—	GQ1b 3200倍	GQ1b	GQ1b 51200倍
罹患期間	19	300		65		30	150	30	66	30	45	50		73

本症例で見られた抗体のうち、抗 GQ1b 抗体は FS に特徴的だが、GBS、BBE にも見られ、動眼神経、滑車神経、外転神経の髄外部の Ranvier 絞輪部周囲に親和性があり、伝導ブロックの原因となり、外眼筋麻痺に特異的に関連していると言われている。また、抗 GD1b 抗体は末梢神経感覚障害の他に、小脳にも親和性があり、小脳失調に関連していると言われる。本症例では電気生理学上、感覚障害を認めなかったが、自覚症状として、四肢遠位のしびれがあり、GD1b 抗体の関与が推測される。抗 GT1a 抗体は球麻痺と外眼筋麻痺に関連していると言われる。

結論

今回、我々は抗 GQ1b 抗体以外の抗体を検出

した BBE を経験した。BBE でも FS や GBS と同様に複数の抗ガングリオシド抗体が認められ、抗 GQ1b 抗体以外の抗体も BBE の多彩な臨床症状に関与していると推定された。

抗ガングリオシド抗体を測定していただいた北里大学東病院の齊藤豊和先生、入江幸子先生に深謝します。

参考文献

- 楠進:抗ガングリオシド抗体の疾患特異性.神經進歩 41(2):222-232,1997
- 小鷹ら: Bickerstaff 型脳幹脳炎の診断と病因.神經進歩 43(1):114-127,1999
- 荒木ら:抗 GD1b IgG 抗体が陽性で小脳症状を伴った Guillain-Barre 症候群の 1 例.臨床神経学 39(5):527-530,1999

演題番号 28

生後3ヶ月以下の発熱を主訴とした乳児におけるRT-PCRを用いた 髄液中enterovirusの検出

河島尚志，有瀧健太郎，柏木保代，高見剛，篠本雅人，土田尚，武隈孝治，星加明徳

東京医科大学小児科

目的

生後3ヶ月以下の発熱患者は敗血症や髄膜炎など緊急性を要求される疾患が多く、入院精査となる症例を多数経験する。しかしながら、原因のはつきりしない症例も多く、不明熱や上気道炎と診断され退院となる症例も多い。一方、乳幼児のenterovirusの髄膜炎は後遺症を残すことが報告され、予後は決して良くないことが知られている。近年RT-PCRを用いた方法によりウイルス分離よりも感度が高く、より迅速に診断できるようになってきた¹⁾。今回、発熱を主訴とした3ヶ月以下の乳児におけるenterovirusの髄液における浸透率を保存髄液を用いRT-PCRにより調査を行った。

対象

生後3ヶ月以下の発熱（38℃以上）を主訴に入院、髄膜炎を疑われ髄液検査がなされ凍結保存してあった髄液24検体を対象とし、凍結融解してあったものは除いた。

方法

すでに我々が報告しているRT-PCRとdirect sequencingの方法により行った²⁾。簡単に、RNA抽出をQIAamp Viral RNA kit[®]にて行い、ついでAMV reverse-transcriptaseによりウイルスRNAに相補的なcDNAの作製を行い、PCR

を用い目的遺伝子の増幅をnested PCRにて行った。first PCRは、E1 (640-: 5'-CACCGGATGGCCAATCCA), E2 (456-: 5'-CCTCCGGCCCTGAATG) を用い、secondPCRは R1 (597-: 5'-ATTGTCACCATAAGCA), M13-R2 (450-: 5'-TATGTAAAACGACGGCCAGTGCC CCTGAATGCGGCTAAT)を用いた。その後2% agarose gel にて陽性であるかを判定し、陽性検体の塩基配列は陽性の産物を切り出し、direct sequencing にて塩基配列を調査した。これらの反応に用いるprimerは5'側の非翻訳領域のenterovirus共通の塩基配列部位を選択し、ほとんどのenterovirusを同時に検出できるものを用いた。

結果（表）

24例中10例（42%）でenterovirusのRT-PCRが陽性であった。測定した検体の内、化膿性髄膜炎、尿路感染症、RSvirus感染症、Rotavirus感染症、急性上気道炎、肺炎は全例陰性であった。髄液細胞数が30/3以上を示し、無菌性髄膜炎と診断された4例中2例に陽性、不明熱（髄液細胞数30/3以下）と診断されていた4例中3例に陽性であった。一方NICUに発熱を主訴に入院した患児4例中3例で髄液中のenterovirusが陽性であった。これらの内ウイルス分離されたものは coxsachie B3 とEcho 7であった。NICUの4例は全例塩基配列が一致した。また、6ヶ月から2

疾患	例数	PCR陽性例
尿路感染症	3	0
adenovirus感染症	1	0
RSウイルス感染症	1	0
急性上気道炎・肺炎	6	0
化膿性髄膜炎	1	0
無菌性髄膜炎・脳炎	4	2 (50%)
不明熱	5	3 (60%)
合計	21	5 (23.8%)

年間フォローアップした5例においてDQに異常のあった者ではなく、CT・MR施行例にも異常はなく、明らかな早期の後遺症を残した乳児はいなかった。

考察

3ヶ月以下の乳児における発熱を主訴とする患儿では高率にenterovirusが中枢神経系に浸潤していると考えられる。乳幼児のenterovirus髄膜炎の予後調査に関する文献は、Sellsらにより16%に明瞭な神経学的後遺症、26%に障害の可能性が報告され³⁾、中野らによりCTにて40%に異常を、12.5%に脳波異常を認めたと報告されている⁴⁾。このためenterovirus 中枢神経感染症は決して予後は良い疾患ではなく、今後PCR陽性例を加えた乳児期早期の発熱患者での長期の予後を検討しなければならないと考えられる。

文献

- Yerly S, et al : Rapid and sensitive detection of enteroviruses in specimen from patients with aseptic meningitis. J Clinic Microbiol 34:199-201, 1969
- Takami T, et al: Usefulness of nested PCR and sequence analysis in a nosocomial outbreak of neonatal enterovirus infection 11:67-75, 1998
- Sells CJ, et al : sequelae of central nervous system enterovirus infections. N Eng J Med 293:1, 1975,
- 中野省三他：乳幼児無菌性髄膜炎の長期予後. 日児誌85: 1686-1690, 1981

演題番号 29

二相性の経過をとったエンテロウイルス脳炎の2症例

細矢光亮^{*1}、佐藤晶論^{*1}、陶山和秀^{*1}、本泉 健^{*1}、森田浩之^{*1}、加藤朝子^{*1}、小澤玲子^{*1}
佐野秀樹^{*2}、塚越 哲^{*2}、渡辺美佳子^{*3}、二宮規郎^{*3}、鈴木 仁^{*1}

福島県立医科大学医学部小児科^{*1}、公立岩瀬病院小児科^{*2}、寿泉堂総合病院小児科^{*3}

はじめに

エンテロウイルス属は神経系に対して親和性を有し、なかでもポリオウイルスによる急性灰白髄炎、エコーウィルスやコクサッキーウィルスによる無菌性髄膜炎は良く知られている。しかし、脳炎の起因ウイルスとしての認識は一般的に低い。

エンテロウイルス属に良く保存されている 5'末端の非構造領域にプライマーを設定することにより、PCR 法を用いてほとんどのエンテロウイルスが検出可能である¹⁾。我々は、二相性の中枢神経症状を呈した急性脳炎患児 2 例の髄液中に、PCR 法によりエンテロウイルス遺伝子を検出し、病因として本ウイルスの関与が考えられた症例を経験したので報告する。

症例

症例 1：2 歳 11 ヶ月、女児

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：特記すべきことなし

主訴：無熱性痙攣

現病歴：■年 5 月 18 日、突然、無熱性全身性強直性痙攣が生じ、公立岩瀬病院を受診した。痙攣は約 30 分間持続したが、ジアゼパムの静注により頓挫した。翌 19 日朝には意識清明となった。てんかん、痙攣重積の診断でバルプロ酸を服用させた。しかし、22 日より意識がもうろ

う状態となり、左上肢に丸薬をまるめるような運動が出現し、その後徐々に病状は進行し、左半身不随意運動、右半身痙攣、意識は混濁から昏睡状態になった。6 月 13 日の頭部 CT 所見では、左後頭部を中心に広範囲におよぶ低吸収域が出現した。髄液検査では細胞数 52/3 μ l (単核球が 90%)、蛋白 23mg/dl、糖 44mg/dl で細菌培養、ウイルス培養はともに陰性であった。病初期の 2 回の髄液を用いてウイルス遺伝子検索を施行したところ、単純ヘルペスウイルス 1,2 型は陰性であったが、エンテロウイルスは陽性の結果を得た。右上下肢に麻痺を残し回復した。

症例 2：10 歳、女児

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：特記すべきことなし

主訴：意識障害

現病歴：■年 10 月 16 日朝から気分不快を訴えていたが、昼頃突然に意識消失、転倒し、寿泉堂総合病院小児科に入院した。意識はもうろう状態で体動がはげしく、意味不明なことばを発し、左上肢に弛緩性の麻痺を認めた。翌 17 日には意識が清明となり、麻痺も軽快した。ところが、26 日より両下肢のシビレ感が出現し、27 日には傾眠傾向となり、痛み刺激にやっと開眼する程度になった。意識レベルの低下は 10 日間続いた後、清明となった。頭部単純 CT 所見で

は全脳に浮腫を認めたが、局所的な病変はなかった。髄液検査では、細胞数 $15/3 \mu l$ (単核球が 93%)、蛋白 29mg/dl、糖 86mg/dl で、細菌培養、ウイルス培養とともに陰性であった。髄液中のウイルス遺伝子検索では、症状の間欠期および 2 回目の神経症状時、単純ヘルペスウイルス 1,2 型は陰性、エンテロウイルスが陽性であった。その後、意識レベルの低下、痙攣等の神経症状はみられない。

考察

症例 1 と症例 2 の髄液検体を用いて、PCR 法により増幅した遺伝子産物の塩基配列を決定すると、1 力所を除いて一致していた。従来、この領域での塩基配列が報告されている他のエンテロウイルスと比較すると、エンテロウイルス属に共通する部分はすべて一致していた。すなわち、2 症例とも髄液中にエンテロウイルス遺伝子が存在していたことは確かである。しかし、最も相同性が高かったエコー 6 型との一致率は 93% と低く、ウイルス血清型の特定はできなかつた。

脳炎の際の神経症状は急激に出現し、一相性に経過するのが普通である。エンテロウイルスが原因で、二相性の経過をとったとする報告は未だない。検出された PCR 産物の解析からは、2 症例の発症に関与したエンテロウイルスは、同一あるいは近似した血清型であったと考えられる。神経症状が二相性を示した原因は不明であるが、自験例はある特定のエンテロウイルスが非定型的脳炎の発症に関与している可能性を示唆するものであり、興味深い。

エンテロウイルスが急性脳炎の病因になり得ることは知られているが、エンテロウイルス脳炎と診断された症例は少ない。エンテロウイルス脳炎において、髄液からウイルスが分離され

るのはまれである。また、神経症状が出てから後では、咽頭ぬぐい液や肛門ぬぐい液を検体としてウイルス分離を試みても、分離率は低い。また、エンテロウイルスには多数の血清型があるため、血清学的診断も無理である。これらがエンテロウイルス脳炎の診断率を下げている原因であると考える。我々の用いたエンテロウイルスに対する PCR 法は、感度、特異度ともに優れており、エンテロウイルスによる中枢神経感染症の診断に有効である^{2,3)}。原因不明の脳炎・脳症においては、特にヘルペスウイルス脳炎が否定された場合は、このような PCR 法により、積極的にエンテロウイルスの検索を行う必要があると考える。

結語

二相性の中枢神経症状を呈した急性脳炎の 2 症例の髄液中に、PCR 法によりエンテロウイルスを検出し、エンテロウイルス脳炎と診断した。本法は、エンテロウイルスによる中枢神経感染症の診断に有効である。

文献

- 1) Hosoya M, Honzumi K, Suzuki H. Detection of enterovirus by polymerase chain reaction and culture in cerebrospinal fluid of children with transient neurologic complications associated with acute febrile illness. J Infect Dis. 1997; 175: 700-703.
- 2) Hosoya M, Honzumi K, Sato M, et al. Application of PCR for various neurotropic viruses on the diagnosis of viral meningitis. J Clin Virol. 1998; 11: 117-124.
- 3) 佐藤晶論、細矢光亮、本泉 健、他. 1997 年に福島県県中地方で流行した無菌性髄膜炎の病原診断. 日小会誌. 1998; 102: 1277-1283.

演題番号 30

中国における「急性弛緩性麻痺（AFP）」の鑑別診断 －中国ポリオ支援の経験から、我国のポリオ根絶宣言にむけて－

○山本悌司、斎藤佐、飛田兆一、本間真理、杉山泰二、下地真哉
清水さおり
福島県立医科大学神経内科

[目的] WHO は地球上からポリオを根絶する戦略として、開発途上国のみならず、我国を含めた先進国でも野生株ポリオが存在しないことを科学的に証明することを課している。当科は 91 年以来、中国のポリオ根絶支援のため、特に急性弛緩性麻痺(AFP)の臨床鑑別診断に協力してきた。本報告では中国での経験を踏まえ、我国でも問題になるであろう AFP の臨床神経学的問題点を考察する。

[結果]

1. 臨検上、脱髄型の Guillain-Barre 症候群(GBS)の鑑別は容易であった。しかし、急性軸索型 GBS もみられ、本症は高度の四肢麻痺と筋萎縮を生じ、回復も遅延した。そのため、ポリオとの鑑別が重要であった。我国でも欧米に比較して急性軸索型 GBS の頻度は高いと考えられる。
2. ポリオ性急性脊髄炎は中国南方省で非常に頻度が高かった(図1、図2)。北西部の新疆自治区では見出されなかった。原因としてポリオ以外のエンテロウイルスによるものが大部分と考えられた。WHO はこれらを急性横断性脊髄炎としているが、実際の症例で横断性はまれであった。むしろ、上位・下位運動系障害が混在し、非対称性筋萎縮を特徴と

した。ポリオとの鑑別が時に非常に困難であり、中国では大部分ポリオと臨床診断されているのが現実である。

3. 中国で流行は収束した。その結果、ここ数年のウイルス分離の結果から、野生株は見出されず、臨床的ポリオ、GBS、非ポリオ性急性脊髄炎ともに高頻度にワクチン株ポリオが分離されているのが現状である(図3)。そのため、ポリオ流行の収束後には、ウイルス学的にこれら AFP の鑑別は困難であり、臨床的診断が重要性を増すと考えられた。

[結論] 以上の中国での経験から、我国におけるポリオ根絶宣言のためにはポリオ疑診例の遗漏ない報告と、速やかな便検体の採取が必須であろう。そして、今後 3 年間にウイルス学的に日本には野生株ポリオが存在しないことを証明することが重要である。厚生省と国内ポリオ根絶委員会はそのための報告様式を用意し、各都道府県衛生研究所・国立感染症研究所で無料でエンテロウイルス分離同定を実施していることを付け加えたい。

文献

Hida C, Yamamoto T, Chiba Y, Jingjin Y.: Differentiation of non-polio viral myelitis is mandatory for polio eradication in China. Pediat Infect Dis J 18;388-389, 1999

図1 過去3年間のボリオ疑診例の最終診断

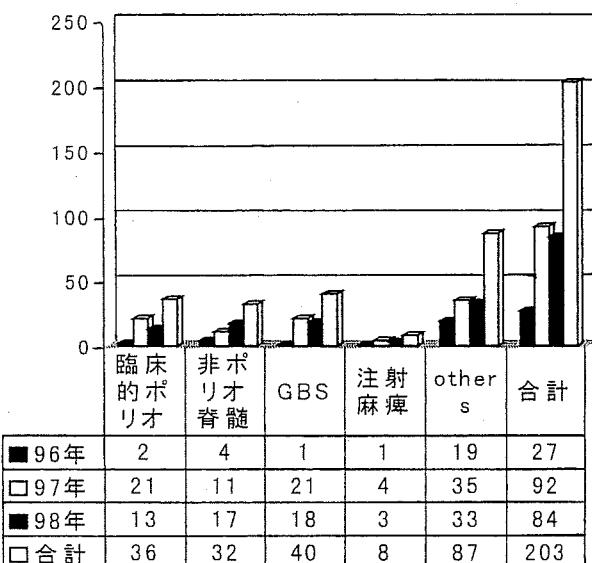


図2 南方、北方省での AFP 症例の比較

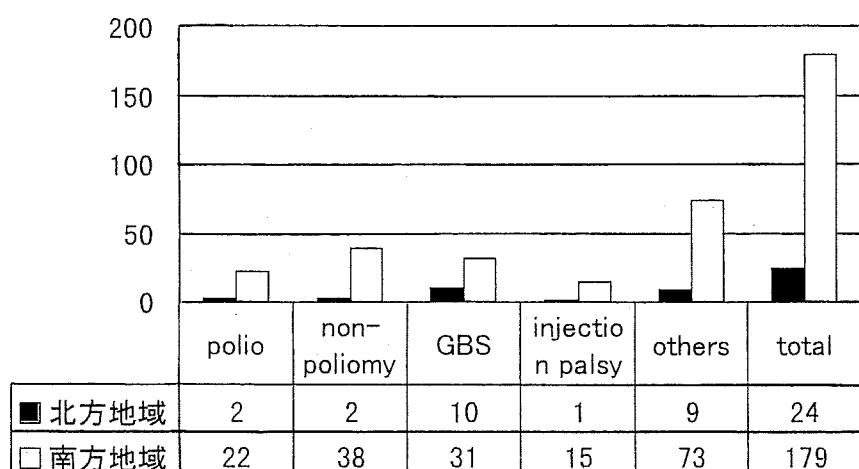


図3 ウイルス分離状況

	polio	entero	negative	not done	total
poliomyelitis	4	2	3	0	9
non-polio myelitis	6	5	8	0	19
G-B-S	3	6	9	4	22
injection palsy	1	3	3	5	12
others	3	5	14	8	30
total	17	21	37	17	92

演題番号 31

エコーウイルス30型髄膜炎における脳血流SPECTの検討

西河美希、吉富友美、松原知代、田中典子、市山高志、林 隆、古川 漸

山口大学小児科

目的

山口県下で1998年5月から9月に流行したエコーウィルス30型髄膜炎患児について脳血流シンチグラフィー (single photon emission computed tomography : SPECT) を行い、局所脳血流低下の有無を検討した。また、髄液中サイトカインを測定し、局所脳血流低下の機序について検討した。

対象・方法

1) 1998年5月から9月に当科に入院し臨床症状、髄液検査、ウイルス分離（髄液、咽頭ぬぐい液、便）、血清抗体価（中和反応）によりエコーウィルス30型髄膜炎と診断した27例（男児22例、女児5例、9ヵ月～11歳；平均6.3歳）を対象とした。急性期（第1病日から第3病日）に^{99m}Tc-HMPAOを用い、脳血流SPECTを撮像した。また、局所脳血流異常例は回復期（約1ヵ月後）に再検査を行った。

2) 髄液中のtumor necrosis factor-alpha (TNF- α)、sTNF-receptor (sTNF-R)、interleukin-1beta (IL-1 β) をキット (TNF- α : R&D社、sTNF- α : Bender Medsystems社、IL-1 β : Genzyme社) を用いて、sandwich ELISAで測定した。正常対照は、細胞增多のない無熱の児10例（男児7例、女児3例、7ヵ月～14歳；平均5.1歳）である。

結果

1) SPECT：20例（74.1%）に局所脳血流低下を認めた。血流低下部位は、基底核12例（60%）、側頭葉8例（40%）、後頭葉4例（20%）、頭頂葉3例（15%）、その他小脳、視床だった。9例に重複病変を認めた。異常所見は、回復期に全例改善した。また、経済中あきらかな神経症状を伴わず、頭痛、嘔吐などの重症度と関連はなかった。

2) 髄液中サイトカイン：TNF- α 値は、全例測定感度（15pg/ml）以下だった。SPECT異常例のsTNF-R値は、 1.35 ± 0.57 ng/mlで、SPECT正常例は、 0.90 ± 0.14 ng/ml、および正常対照、 0.90 ± 0.39 ng/mlに比し有意に高値だった（ $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ ）。SPECT異常例のIL-1 β 値は、 4.61 ± 4.61 pg/mlで、正常対照に比し高値だった（ $p < 0.01$ ）。SPECT正常例のIL-1 β は、 2.96 ± 2.16 pg/mlで上昇はみられなかった（図1）。

考察

エコーウィルス30型を含めたエンテロウイルスによる髄膜炎は、夏季に流行し、それぞれのタイプが数年ごとに流行する。一般的に予後は良好と考えられているが、長期予後の報告、とくに1歳以下の発症例では、後遺症として、てんかん、知能障害、CTでの脳萎縮、脳波異常を残

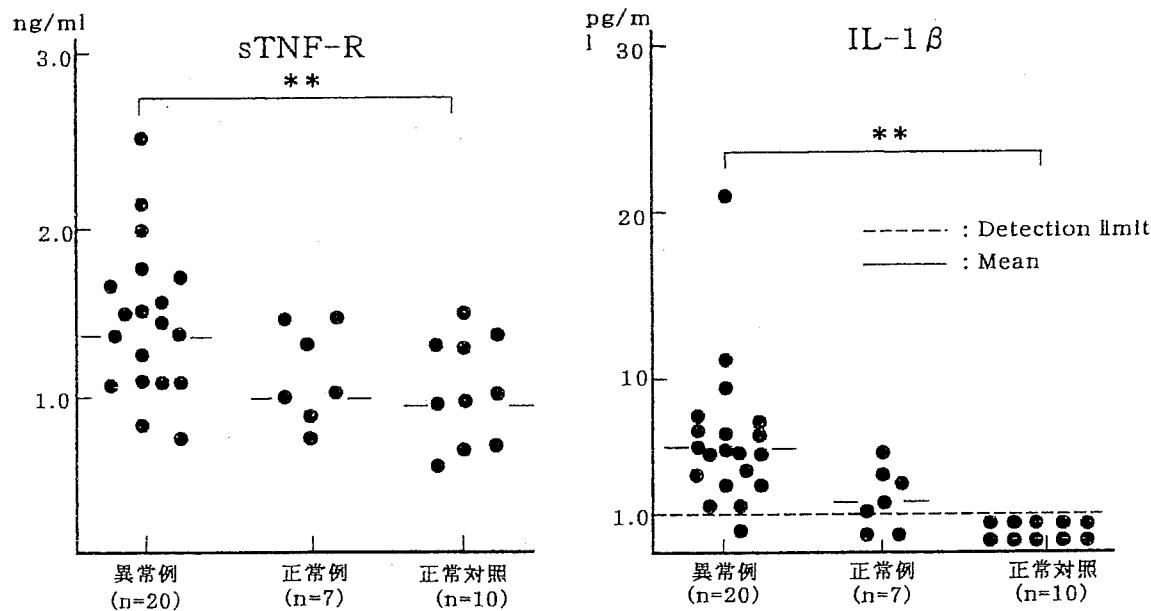


図1. SPECT異常例と正常例の髄液中のsTNF-RとIL-1 β 値

異常例のsTNF-Rは正常例、正常対照に比し有意に高値だった。

異常例のIL-1 β は正常対照に比し有意に高値だった。

**: p<0.01

す例が20～30%にみられ、必ずしも良好とはいえない(1)。

エコーウィルス30型髄膜炎における脳血流SPECTでは、74.1%に一過性に局所脳血流低下を認め、病変は、基底核、側頭葉、後頭葉の順に多かった。また異常例の髄液中sTNF-RおよびIL-1 β 値はSPECT正常例に比し、高値だった。細菌性髄膜炎、急性脳炎では髄液中の炎症性サイトカインの上昇がみられるが、ウイルス性髄膜炎では上昇しないことを既に報告した(2、3)。以上からエコーウィルス30型髄膜炎では、臨床的に神経症状を伴わない症例でも局所的に脳炎を合併している可能性があると考えられる。今後の長期的な予後の評価が重要である。

結論

エコーウィルス30型髄膜炎27例において脳血流SPECTにより局所脳血流を測定した。

1) 20例(74.1%)に急性期の局所脳血流低下を認め、全例回復期に改善した。

2) SPECT異常例20例中12例(60%)で、基底核の血流低下を認めた。

3) SPECT異常例では、正常例に比し髄液中のsTNF-R、およびIL-1 β 値の上昇を認めた。

文献

- Bergman I. et al. Outcome in children with enteroviral meningitis during the first year of life. J Pediatr 110 : 705-709, 1987.
- Ichiyama T. et al. Cerebrospinal fluid concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor in bacterial and aseptic meningitis. Neurology 46 : 837-838, 1996.
- Ichiyama T. et al. Cerebrospinal fluid levels of soluble tumor necrosis factor receptor in acute encephalitis. J Neurol 243 : 457-460, 1996.

演題番号 32

エコーウイルス 30 型髄膜炎の髄液における免疫学的検討

吉富友美、松原知代、西河美希、片山久美子、松岡 尚、市山高志、林 隆、古川 漸

山口大学医学部小児科

目的

山口県では1998年夏期にエコーウイルス30型による髄膜炎が流行した。無菌性髄膜炎で髄液中のサイトカインの上昇は報告されている(1, 2)が、正確なメカニズムは明らかにされていない。エコーウイルス30型髄膜炎の免疫病態を明らかにするために髄液中単核球サブセットとサイトカインについて検討した。

対象、方法

1) 1998年5月から8月に当科に入院した8カ月から9歳(平均5歳9カ月)のエコーウイルス30型髄膜炎患児25例(男児20例、女児5例)を対象とした。

サイトカインの正常対照は7カ月から14歳(平均5歳1カ月)の髄液細胞增多のない無熱の児10例(男児7例、女児3例)である。

2) 髄液中単核球サブセットはフローサイトメトリーで、髄液中MCP-1、IFN- γ およびIL-12をR&D社のキットを用いてELISAで測定した。

結果

1) 髄液中単核球サブセット(図1)ではCD14陽性モノサイト/マクロファージが $42 \pm 18.6\%$ (平均 \pm SD)と増加していた。その約30%は、炎症に関与し、抗原提示能の高いサブポピュレー

ションであるCD14陽性CD16陽性モノサイト/マクロファージだった。CD14陽性モノサイト/マクロファージは病日と負の相関を示した($r=-0.49$, $p<0.05$)。

2) 髄液中リンパ球サブセット(図1)では、CD4陽性Tリンパ球 $61.2 \pm 10.5\%$ 、CD8陽性Tリンパ球 $22.7 \pm 6.6\%$ だった。CD4陽性Tリンパ球およびCD8陽性Tリンパ球中のHLA-DR陽性細胞の比率は $28.8 \pm 12.4\%$ 、 $37.8 \pm 21.2\%$ と増加していた。Bリンパ球、NK細胞は少数だった。

3) CD4/8比は平均約3とCD4陽性Tリンパ球優位だったが、CD4/8比は年齢と正の相関を示した($r=-0.514$, $p<0.05$)。年長児ではCD4陽性Tリンパ球が、年少児ではCD8陽性Tリンパ球が重要である。

4) 髄膜炎患児における髄液中MCP-1値は $7,794 \pm 7,131\text{pg/ml}$ で、正常対照($594 \pm 211\text{pg/ml}$)に比し有意に増加していた($p<0.01$)。

IFN- γ 値は髄膜炎患児19例(76%)に検出され、その平均は $29.1 \pm 18.2\text{ pg/ml}$ だった。

IL-12値は髄膜炎患児11例(45.8%)に検出され、その平均は $0.6 \pm 0.1\text{ pg/ml}$ だった。正常対照のIFN- γ とIL-12は全例測定感度以下だった。

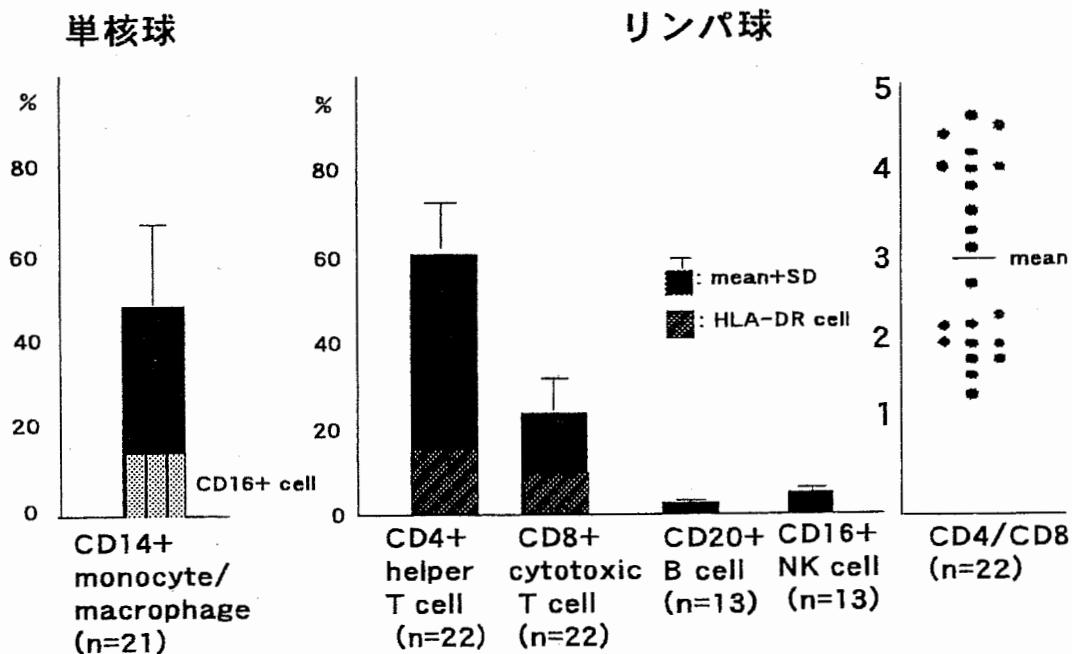


図1 エコーウィルス30型髄膜炎の髄液中単核球サブセット

CD14+monocyte/macrophageは単核球に占めるパーセント、
リンパ球サブセットはリンパ球に占めるパーセントを示す。

考察

ウイルス感染症における免疫学的応答反応について、エコーウィルス30型髄膜炎での検討は成されていない。

エコーウィルス30型髄膜炎では、モノサイト／マクロファージの増殖を促すMCP-1の髄液中の上昇がみられ、それに呼応しCD14陽性モノサイト／マクロファージの増加がみられた。CD14陽性モノサイト／マクロファージは急性期早期に重要な役割を担っていると考えられる。

髄液中のリンパ球では活性化したCD4陽性Tリンパ球とCD8陽性Tリンパ球が増加し、CD4/8比は年齢と正の相関がみられた。エコーウィルス30型髄膜炎の免疫学的応答においては成人でのエコーウィルス4型髄膜炎の報告(3)と同様に、年長児ではCD4陽性Tリンパ球が、年少児ではCD8陽性Tリンパ球が主体となっている可能性が示唆された。またCD4陽性Tリン

パ球については髄液中IL-12の増加から、T helper (Th1) Tリンパ球への分化が推測された。

文献

- Frei K. et al. Production of B cell stimulatory factor-2 and interferon gamma in the central nervous system during viral meningitis and encephalitis. Evaluation in a murine model infection and in patients. J Exp Med 168: 449-53, 1988
- Sprenger H. et al. Chemokines in the cerebrospinal fluid of patients with meningitis. Clin Immunol Immunopathol 80: 155-61, 1996
- Lucht F. et al. Evidence for T-cell involvement during the acute phase of echovirus meningitis. J Med Virol 38: 92-6, 1992

演題番号 33

インフルエンザ脳症が疑われた剖検例の病理学的検討

高橋三津雄*、山田達夫*、中下誠郎**、七種啓行***、

出口雅経****、喜田宏*****、豊田哲也*****

福岡大内科・健康管理科*、佐世保市立総合病院小児科**、さいくさ小児科***、

出口小児科****、北大獣医*****、久留米大ウイルス学*****

目的

インフルエンザの流行期に、小児に発症し、高熱、意識障害、けいれんを主徴とし、急速に症状が進行する脳炎・脳症が存在し、特に我が国では 1995 年以降、各流行期に全国から散発例の報告が相次いでなされた。しかし、中枢神経系内での、ウイルス遺伝子・蛋白の同定とこれに関連した病理変化の報告はほとんどない。われわれは 1997/1998 のインフルエンザ流行時に死亡した症例の剖検から得られた、脳を含む各組織で病理変化を検索しインフルエンザ脳症について検討した。

対象と方法

症例は、2 歳女児。2 日間の 39°C におよぶ発熱・咳嗽に引き続き、意識障害、ふらつき、歩行障害、突然の呼吸停止を来たし、蘇生処置されたが、全経過 7 日で死亡した。死後、約 5 時間で新鮮凍結および 4%PFA 固定標本(4°C、48 時間)を得た。固定標本から 20 ミクロンの浮遊切片を作成した。咽頭ぬぐい液からのウイルス分離で、H3N2 型のインフルエンザ A ウィルスが検出されたため、これに対する各種抗体を用い、ペルオキシダーゼ、アルカリフェオスファタ

ーゼ、蛍光標識による免疫組織化学染色をそれぞれ行った。分離されたウイルスを MDCK 細胞を用いて培養し、titration を施行し、ウイルス濃度を決定した。このウイルスをサル脳内に直接接種し、神経徵候の出現と病理学的变化を観察した。また、症例の各部の新鮮凍結標本から RT-PCR により、ウイルス遺伝子を検索した。

結果

各種陰性対照との比較から、A/Kumamoto/22/76(H3N2)に対するニワトリ抗血清でのウイルス抗原陽性部位は、肺、脾、胰、脳(小脳、脳幹部)であった。腎、肝、心筋、骨格筋および脳(海馬、側頭葉、前頭葉、後頭葉、頭頂葉)には、特異的染色はなかった。肺胞および血管内遺残血球および脾臓での 2 重染色から、ウイルス抗原は T リンパ球の一部に認められ、これらの多くは CD8 陽性細胞であった。肝に脂肪変性を認めなかった。脾臓では、ランゲルハンス島 β 細胞がウイルス抗原陽性であった。小脳では、プルキンエ細胞の一部が濃染した。橋核のニューロンが広範囲に染色された。RT-PCR では、肺、肝、側頭葉サンプルで陽性バンドを認めた。脳内接種したサルの還流固定脳標本で

は、接種部位周囲の脳実質に反応性ミクログリアが多数出現し、やや離れた皮質錐体細胞層のニューロンの一部に濃染像が認められた。

考察

幼・小児に好発し、多くは24時間以内に痙攣重積などで、心肺停止にいたるインフルエンザ脳症の本態は、依然不明である。ウイルス側の要因として、神経病原性の獲得が考えられるが、インフルエンザ罹患数に対して、脳症の発生が比較的まれであることを考えると、一義的に神経病原性ウイルスが原因とは考えられない。過去のマウスを用いたわれわれの感染実験などから、WSN株では、容易に脳実質内に感染を引き起こすことが示されている。したがって、脳症を引き起こすウイルスの一部も、脳実質内、ことに後頭蓋窩の神経細胞に感染する可能性がある。感染経路として、これまで一般的には認められていないウイルス血症、ことにTリンパ球ないしは単球系の細胞を介した伝播が考えられる。脳実質内感染を契機に、様々なサイトカインなどの影響と相まって、広汎かつ急速な脳浮腫の出現が脳症の本態と考えられる。これは、過去の画像報告とも合致するものである。おそらく、インフルエンザ感染に際しては、多くの症例で種々のサイトカインの産生が高まっているものと思われるが、脳症発症例では、これにさらに脳浮腫を来す要因が重なっているものと思われる。そのメカニズムの詳細は、なお不明であるが、血液脳関門の急速な破綻がそれに関

与しているものと思われる。今後、さらに本症の実態把握と、剖検を含めた病態解明が必要と思われる。

結論

症候的に出血性ショック・脳症の経過をとったインフルエンザ脳症の1剖検例を報告し、死後のサンプルでは、ウイルス遺伝子は広範な部位に認められ、ウイルス抗原は、肺、網内系、テント下脳組織に認められた。脳症の発症には、ウイルス要因に加え、宿主側の要因として、ウイルス感染の際産生される、各種サイトカインなどの影響で容易に脳浮腫を来しやすいメカニズムがきわめて重要と考えられる。

文献

- 1) Reye RD. et al. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A disease entity in childhood. Lancet ii:749-753, 1963
- 2) Levin M. et al. Haemorrhagic shock and encephalopathy: A new syndrome with a high mortality in young children. Lancet ii:64-67, 1983
- 3) Mizuguchi M. et al. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: A new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 58:555-561, 1995

演題番号 34

平成11年度における当院でのインフルエンザ脳炎・脳症の6例

渡邊年秀、仁平 洋、伊藤希美、堤 裕幸、中田修二、千葉峻三
札幌医科大学医学部小児科

目的

インフルエンザは毎年必ず流行し、乳幼児から高齢者に至るまで様々な合併症をもたらす。この流行期に中枢神経症状を示す例の報告が小児科領域を中心に散見される。これらの報告はインフルエンザ脳炎・脳症として取り扱われるが明確な定義も無く病態も明らかではない。また、全国規模の報告や一施設でのまとまった報告も少ない。平成10/11年の冬期間に、我々は6例の中枢神経症状を示すインフルエンザ症例を経験し、その臨床像を検討したので報告する。

対象と方法

平成10年10月1日より平成11年3月31日の間にけいれんや意識障害を主訴に当院の小児科病棟、救急部、ICUに入院となった小児のうち咽頭スワブからインフルエンザウイルスが分離された患者を対象とした。上記条件を満たす6人の患者の入院記録から年令、性別、初発症状、痙攣発症までの時間、入院時検査結果、インフルエンザワクチン接種歴、既往歴、家族歴、転帰などを調べた。尚、Reye症候群の基準を満たすものは今回の対象から除外した。解析にはMann-Whitney検定を行った。

結果

条件を満たした患者は計6人（男3人、女3人）であった。年令は1歳7ヶ月から3歳10ヶ月で平均2.6歳±0.96歳で、既往歴として熱性けいれんやてんかんを有している者はおらず、インフルエンザワクチンの接種歴は、死亡した1例で1回認めました。初発症状は発熱、嘔吐、咳嗽が主で、6例中5例で初発症状として発熱を認めた。有熱期間は1日から4日で平均3.00±1.10日であった。初発症状出現から意識障害までの時間は8時間から47時間で平均23.8時間±13.5時間でした。転帰は6例中3例で死亡しました。死亡群3例と軽快群3例において発症年令、有熱期間、初発症状から意識障害までの時間等などには有意差は認めなかった。しかし、入院時検査

結果の項目では、死亡群vs軽快群の比較（平均±SD）でASTは222.0±140.9vs42.0±1.0, ALTは56.0±9.2vs15.7±0.6, LDHは1742.7±1701.4vs536.3±114.1, 血糖は371.7±28.5vs115.3±17.5比較で有意差（p<0.01）を認めた。

考察

インフルエンザ罹患中の中枢神経系合併症はインフルエンザ脳炎・脳症として取り扱われているが、明確な定義も無く多様な病態が含まれていると思われます。今年6月の厚生省の発表した今シーズンのインフルエンザ脳炎・脳症は218名で、5歳までに全体の82.5%が含まれ、死亡例58人（26.6%）で、後遺症を残した者56名（25.8%）、後遺症無く軽快した者は86名（39.6%）であった。また4歳まで、死亡例の58人中48人を占めていた。症状は意識障害、けいれん発作を主として、麻痺、嘔吐、異常行動、多臓器不全、DIC、心筋炎であった。北海道の1994/95シーズンと1995/96シーズンのインフルエンザ流行期の小児期脳炎・脳症を検討した富樫らの報告では、計26例の患者が発生しており、転帰は13例が死亡、後遺症を残した者が5例で、ワクチン歴は接種不明2例を除き全員未接種でした。我々の症例では死亡率は50%で、症状は富樫らや厚生省の発表と良く一致していた。死亡した群と死亡しなかった群とで発症年令、有熱期間、意識障害までの時間等に有意差を見つける事はできなかったが、血糖、AST,ALT,LDHでは有意な差を認めた。これは、死亡する患者は経過が早く、入院時に既に種々の臓器に障害を受けていることを意味していると思われる。インフルエンザ脳炎・脳症では、ウイルスの直接浸襲や、二次的な反応の結果によるもののどちらも存在していると思われる。ウイルス血症に関してはワクチン接種にて症状の進展を食い止めることは可能と思われます。死亡群では治療に対する反応が甚だ悪く、発症予防および重篤化阻止の観点から流行前の2回のワクチン接種率を高めるのが最も有効な対策

症例	性別	年齢	初発症状	有熱期間	初発から意識障害までの時間	熱生痙攣の既往	インフルエンザワクチン接種	転機
症例1	女児	3歳10カ月	発熱	3日間	29時間	無し	1回すみ	死亡
症例2	男児	1歳7カ月	発熱、不機嫌	1日間	8時間	無し	未接種	死亡
症例3	男児	3歳7カ月	頸部痛、嘔吐	3日間	47時間	無し	未接種	死亡
症例4	女児	2歳5カ月	発熱、咳嗽、嘔吐	4日間	24時間	無し	未接種	軽快
症例5	男児	2歳1カ月	発熱、咳嗽	4日間	20時間	無し	未接種	軽快
症例6	女児	1歳10カ月	発熱	3日間	15時間	無し	未接種	軽快

表1：症例のまとめ

項目	死亡群	軽快群	死亡群vs 軽快群
	MEAN ± SD	MEAN ± SD	
年齢(月)	36.33 ± 15.14	25.33 ± 3.51	NS
有熱期間(日)	2.33 ± 1.15	3.67 ± 0.58	NS
意識障害までの期間(時間)	28.00 ± 19.52	19.67 ± 4.51	NS
入院時白血球(/μl)	11033.33 ± 1401.19	9266.67 ± 2145.54	NS
入院時血小板(×10 ⁴ /μl)	13.10 ± 9.62	20.47 ± 1.62	NS
入院時血糖(mg/dl)	371.67 ± 28.54	115.33 ± 17.47	<0.01
AST(IU/L)	222.0 ± 140.9	42.0 ± 1.0	<0.01
ALT(IU/L)	56.0 ± 9.2	15.7 ± 0.6	<0.01
LDH(IU/L)	1742.7 ± 1701.4	536.3 ± 114.1	<0.01
CK(IU/L)	180.3 ± 70.5	122.7 ± 42.4	NS

表2：各項目の結果

であると思われる。

結論

インフルエンザ脳炎・脳症は幼児期に起こる予後不良の疾患である。インフルエンザ脳炎・脳症を発症した者は全例ワクチン接種不十分であるので、予防および重篤化阻止の観点からインフルエンザワクチンの2回の接種が唯一有効な手段と思われた。

文献

- 厚生省保健医療局結核感染症課. インフルエンザの臨書経過中に発生した脳炎・脳症について. 報道発表資料, 1999
- 富樫武弘, 松薦嘉裕, 穴倉迪彌, 根路銘国昭. インフルエンザ流行中の小児期脳炎・脳症. 日本臨床55: 2699-2705, 1997
- 葛原誠人, 木村桂子, 三宅 進: 髄液からウイルスが分離されたインフルエンザ感染症の2例. 日小会誌101: 1063-1066, 1997

演題番号 35

1997-98シーズンのインフルエンザ関連脳炎・脳症の検討

伊藤嘉規*、市山高志†、星野洋*、田中直子*、松山正浩*、木村宏*、柴田元博*、石和田稔彦‡、
黒木春郎‡、古川漸†、森島恒雄§

*名古屋大学小児科、†山口大学小児科、‡千葉大学小児科、§名古屋大学保健学科

はじめに

インフルエンザウイルスに関する中枢神経系合併症としては、Reye 症候群がよく知られているが、1957 年のアジアかぜの大流行時には、欧米を中心にインフルエンザ関連脳炎・脳症（以下、本症）が多数報告され、以後も文献上散見される。一方、我が国において 1989-90 流行シーズン以降、各地でインフルエンザ流行期に一致した、小児の急性脳炎・脳症の報告が急増した¹⁾。1997-98 シーズンの A 香港型単独流行時にインフルエンザの流行に一致して、愛知県においても急性脳炎・脳症の報告が相次いだ²⁾。このうち、インフルエンザウイルスとの関連を特定し得た症例について、インフルエンザ関連脳炎・脳症と考え、その臨床像の解析を行うとともに、髄液および血漿中のサイトカインを測定することにより病態の検討を行った。

対象および方法

対象は、1997-98 年流行シーズンに、急性期の咽頭拭い液が Reverse Transcription(RT)-PCR 陽性または血清抗体価の上昇によりインフルエンザ感染症と確定した急性脳炎・脳症例（11 小児例、以下、脳炎・脳症群）とした。また、咽頭拭い液が RT-PCR 陽性で、重症合併症のないインフルエンザ感染症 29 例を対照群とした。なお、RT-PCR 法については別に報告した³⁾。

急性期の血漿および髄液中の炎症性サイトカイン [TNF- α 、可溶型 TNF レセプター 1 (sTNF-R1)、IL-1 β 、IL-6] については ELISA 法のキット (IL-1 β kit; Genzyme : TNF- α 、sTNF-R1 および IL-6 kits; R&D Systems) を用い、ELISA 法にて測定した⁴⁾。

統計学的検討は、フィッシャーの直接確率計算法を用いた。

結果

脳炎・脳症群の臨床像を表 1 に示した。検査所見では、髄液検査で異常を認めた症例はなく、著明な肝障害が 11 例中 4 例に、頭部 CT および脳波異常がともに約 4 割の症例に認められた。また、症例 5 は急性壊死性脳症と診断され、症例 3、5 および 11 は Reye 様症候群にあたると考えられた。血清抗体の有意な上昇を確認した

9 症例はすべて A(H3N2) による感染であった。

次に、脳炎・脳症群の髄液中のサイトカインは、sTNF R1 が 2 例、IL-6 が 1 例で上昇しており、さらに、血漿中のサイトカインに関しては、IL-6 高値例 (100 pg/ml 以上) が対照群より有意に多かった（表 2 および 3）。しかし、血漿および髄液中のサイトカイン測定値の上昇と臨床症状、検査所見および予後には、有意な関係は認められなかった。

考察

今回の私共の検討で、血漿中の IL-6 高値の症例が脳炎・脳症群において対照群より有意に多く見られた。IL-6 は炎症性サイトカインとして知られ、マクロファージなどで産生されるが、血管内皮細胞からも分泌される。Davis ら⁵⁾は、Balb/c マウスにインフルエンザウイルスを静脈内投与すると、Reye 症候群様の症状を示し、血管内皮細胞の傷害による非炎症性の脳浮腫が観察されたと報告した。一方、Saija ら⁶⁾は、ラットで頸動脈より IL-6 を投与すると、脳における血管透過性の亢進および脳血流量の低下がみられたと述べている。IL-6 を星状神経膠細胞に発現させたトランスジェニックマウスでは神経細胞の変性が見られたとの報告もある⁷⁾。さらに、Farkas ら⁸⁾は急性膜炎のラットモデルでは、血清 TNF- α と IL-6 の上昇に伴って、血液脳関門の透過性の変化に起因する脳浮腫が認められるとしている。これらは、ヒトにおいても、局所で産生されたサイトカインが脳症を引き起こす可能性を示している。今回検討した脳炎・脳症例においても、血管内皮細胞が感染に伴って刺激され、多量に放出された IL-6 が本症の発症に関与した可能性が考えられる。

近年、Reye 症候群以外にも、急性壊死性脳症や Hemorrhagic shock and encephalopathy の症例の一部でインフルエンザウイルスとの関連が証明されている。今回の症例の中でも症例 5 は急性壊死性脳症例であり、症例 3、5 および 11 は Reye 様症候群にあたると考えられた。さらに、私共は 1996-97 シーズンには Hemorrhagic shock and encephalopathy の症例も経験した。このように、インフルエンザ関連脳炎・脳症は、Reye 症候群、急性壊死性脳症および

表1 1997-98シーズンのインフルエンザ関連脳炎・脳症11例の臨床症状

症例 No.	年齢/ 性別	発症日	意識障害 (3-3-9度方式)	痙攣	神経症状	最高体温 出現病日 [有熱期間(日)]	ワクチン 接種	予後
1	2歳/女	■.2.22	100	有	2	39.3(4)	無	軽快
2	2歳/男	■.2.12	200	有	2	40.4(3)	無	軽快
3	2歳/男	■.2.16	200	有	2	40.1(6)	無	軽快
4	2歳/男	■.1.30	200	有	2	40.0(5)	無	軽快
5	3歳/男	■.2.2	300	有	1	40.0(6)	無	後遺症
6	5歳/男	■.2.3	300	有	1	40.2(15)	無	後遺症
7	6歳/女	■.1.30	300	有	1	40.0(5)	無	軽快
8	6歳/女	■.2.9	3	無	1	40.0(3)	無	後遺症
9	11歳/男	■.2.2	3	無	1	39.0(7)	無	後遺症
10	11歳/男	■.2.5	3	有	4	39.3(3)	無	軽快
11	13歳/女	■.1.27	300	有	2	39.0(4)	無	死亡

表2 脳炎・脳症群における急性期炎症性サイトカイン高値症例

症例 No.	検体 採取 病日	脳液中サイトカイン(pg/mL)				血漿中サイトカイン(pg/mL)			
		TNF- α	sTNF-R1	IL-1 β	IL-6	TNF- α	sTNF-R1	IL-1 β	IL-6
3	2	<15	1196	<4	324*	<31.2	2232	<8	860
4	3	<15	2934	ND	<31.2	<31.2	810	30.2	18.2
5	4	<15	1848	<4	<31.2	<31.2	702	<8	<12.5
8	1	<15	433	<4	<31.2	<31.2	869	<8	100
9	5	<15	553	<4	<31.2	<31.2	>5000	<8	1295
(正常範囲)		<15	836 ± 402	<4	<31.2	<15.6	1020 ± 495	<4	<12.5

*下線は異常値を表す。

表3 急性期の炎症性サイトカイン高値症例の割合

サイトカイン (pg/mL)	脳液		血漿		
	脳炎・脳症群	対照群	p 値	脳炎・脳症群	対照群
TNF α	0/7	0/9	1.00	0/29	0/29
sTNF-R1	2/7	2/9	0.13	1/29	1/29
IL-1 β	0/6	2/9	0.23	2/29	2/29
IL-6	1/7	4/9	0.58	12/29	12/29
IL-6(≥ 100)	1/7	3/9	0.01	0/29	0/29

Hemorrhagic shock and encephalopathyなどと共通点のある病態を示すことから、これら一連の疾患群には、共通の病因が存在する可能性が高いと思われる。

本症については、私共が愛知県で行った調査などから推定して、1997-98 流行シーズンに全国で 100-200 例の死亡例が存在した可能性もあり(未発表)、今後も引き続き注意が必要であるとともに、本症への対策が急務である。

稿を終えるにあたり、貴重な症例を御報告いただいた先生方に深謝いたします。

文献

- 富樫武弘, 他. 日児誌 1999; 103: 16-19.

- 伊藤嘉規, 他. 日児誌. 投稿中.
- Ito Y, et al. J Med Virol In press.
- Ichiyama T, et al. Clin Infect Dis 1997; 25: 328-329.
- Davis LE, et al. J Neurol Sci 1990; 97: 221-231.
- Saija A, et al. Life Sci 1995; 56: 775-784.
- Campbell IL. Ann N Y Acad Sci 1998; 840: 83-96.
- Farkas G, et al. Neurosci Lett 1998; 242: 147-150.

演題番号 36

パラインフルエンザ 3 型抗体価の上昇をみたウィルス性筋炎の 2 症例

柄久保早苗*、熊谷智広*、赤沼順*、渡邊多佳子*、香山久江*、栗野裕行**、山本悌二*

*福島県立医科大学神経内科、**星総合病院神経内科

はじめに

臨床的にウィルス性筋炎と診断され、血清学的にパラインフルエンザ 3 型抗体価の上昇を認めた 2 症例を経験したので報告する。

症例 1

34 歳男性、主訴は下肢の浮腫、疼痛、筋萎縮であった。■年 6 月より下肢の浮腫と疼痛が出現し徐々に進行、7 月には乏尿、呼吸困難も加わり入院した。心エコー上右心不全の所見を認め、また CPK 上昇(1251 IU/l)を認めた。ステロイド少量投与にて一時症状の改善傾向をみるもその後再度増悪した。外側広筋より筋生検を施行し、広範な筋の壊死を認めた。ウィルス抗体価検査にてパラインフルエンザ 3 型抗体価の上昇を認め(1024 倍)、同ウィルス感染による筋炎と診断し、ステロイドパルス療法を施行したところ症状の著明な改善を認め、■年 1 月退院となった。退院時には下肢の運動障害(歩行器を用いての歩行)を残すのみで、ウィルス抗体価は 126 倍と低下していた。電顕、免疫組織学的にウィルス粒子、抗原は認められなかった。本症例はその後再発をみていない。

症例 2

68 歳男性、主訴は発熱、上下肢の疼痛であった。■年 1 月、両上下肢の疼痛が出現し、数日

後より発熱が出現したため入院となった。入院時 CPK 上昇(4550IU/l)、クレアチニンの上昇を認めた。筋力低下はないものの、把握痛を認めた大腿四頭筋より筋生検を施行したが、正常筋組織であった。しかし臨床的にはウィルス性筋炎が疑われ、ステロイドパルス療法を施行した。症状、検査所見の著明な改善を認めたため、2 月退院となった。なおウィルス抗体価検査ではパラインフルエンザ 3 型の上昇(1024 倍)を認めた。

考察

自験例 2 例を比較した。共通点として臨床的にウィルス性筋炎と診断され、その起因ウィルスとしてパラインフルエンザウィルス 3 型が想定されること、双方ともステロイドが著効したことがあげられる。相違点として症例 1 は亜急性から慢性の経過をたどり診断に難渢したが、症例 2 は急性の経過であり典型的なウィルス性筋炎の臨床像を示した。また症例 1 は経過中 CPK 値が最高でも 1251IU/lまでの上昇をみた限りであったが、臨床像としては重症化を示し、心筋炎を併発したのに対し、症例 2 は急激な CPK の上昇をみたにもかかわらず、臨床像としては筋の破壊をともなわずに終息した。

この相違点について症例 1 を中心に考察を加える。まずウィルス性筋炎の臨床経過について

だが、古典的に知られているウィルス性筋炎は通常急性で一峰性の経過をたどることが多い。自験例の症例 1 は亜急性に増悪し、さらに二峰性ともみえる経過をたどったことから、診断として多発性筋炎の可能性が否定できない。しかし文献によれば、長期間増悪傾向を示し自然経過にてその後速やかに改善を示した例の報告もあり、慢性の経過であってもウィルス性筋炎の可能性は否定されず、本症例でも治癒後現在まで約 2 年半が経過しているがその後再発をみていないことからウィルス性筋炎と診断した。コクサッキー B 群による流行性筋痛症では一部数週間の遷延例の報告もあり、高頻度に心筋炎を伴うことも含めて本例との類似性が見いだせる。また一見二峰性にみえる経過をたどったことに関しては、ステロイドによる partial treatment の影響が大きいと考えられる。ステロイドにて一時改善を示しながらもすぐに tapering したことから炎症の再燃をみたと思われる。本症例では確定診断を得るため電顎にてウィルス検索を試みたが、ウィルスは証明できなかつた。また症例 2 も含めて血清ウィルス抗体価検索を行い、パラインフルエンザ 3 型の上昇をみたが、ペア血清での 4 倍上昇は確認できなかつた。このことからパラインフルエンザ 3 型が起因ウィルスであったと確定するには至らなかつたが、その可能性は強く示唆されたと考える。

最後に CPK 値と重症度の解離についてだが、症例 1 のように慢性的に筋破壊をきたした場合、持続的に CPK の緩やかな上昇を示すことは十分想像され、ワンポイントの CPK 値を重症度の判

定材料とすることは危険であると考える。ウィルス性筋炎は本来予後良好な疾患であるが、時に心筋炎を併発し、また高度の筋破壊が引き起こされた場合はその快復に長期を要することもある。周知のごとくステロイドの治療効果が期待できるので、本疾患を疑った場合は他の要因を除外した上で、早期のステロイド大量療法が有用であろう。

結論

- 1) パラインフルエンザウィルス3型感染が疑われ、異なる臨床経過をたどったウィルス性筋炎2症例を経験した。
- 2) CPK 値は重症度を反映しないことがあり、注意深い経過観察が重要であると思われる。
- 3) 予後改善のために早期のステロイド大量療法は有用であると考えられる。

文献

- 1) C. David Naylor et al. Sporadic viral myositis In two adults: CMAJ 137: 819, 1987
- 2) T. Tomas T. et al. Chronic myopathy associated with coxackievirus type A9: N EJM 292: 608, 1975
- 3) 新谷宇一郎他. 高率に心電図異常を伴つた流行性筋痛症についての研究: 日内会誌 74: 44, 1985.

演題番号 37

夏期に発熱を繰り返した日本脳炎後遺症の一例

降矢芳子*、中室卓也**、形岡博史*、隈田啓一*、安東美波留*、錫村明生**

*平井病院神経内科、**奈良県立医科大学神経内科

はじめに

近年日本における日本脳炎患者の発生数は激減しているが、アジア全体ではいまだ年間発病数は約50,000例、死亡率も20-40%と重篤な疾患である事には変わりない。今回我々は、40歳で発病し昏睡状態および呼吸不全に陥りながらも回復、その後比較的日常生活動作の保たれた状態で10年間の長期にわたり外来フォローし、その間、夏期に発熱を繰り返した日本脳炎患者を経験したので報告する。

症例

49歳女性。■年9月24日に頭痛、39.4°Cの発熱にて発症、意識障害及び粗大な振戦様運動も認められた。ペア血清による日本脳炎抗体価の検討から日本脳炎と診断された。一時人工呼吸器装着を要し約2週間で離脱、無動無言の状態であったが、徐々に症状改善し、5カ月後には簡単な会話が可能となり独歩可能となった。寡動、姿勢保持反射の障害、短期記憶の障害および発症前数年の記憶障害が残存した。頭部MRIでは両側視床、海馬、黒質、淡蒼球、側脳室周辺白質にT1強調画像で低信号域、T2強調画像で高信号域を認め特に視床では内側部と後部に強く変化が認められた。発症直後の高カロリー輸液施行時に著明な高血糖を示し大量のインスリン投与を要したが、経口摂

取開始後は血糖コントロールは良好となり■

年9月には自宅退院となった。その後急速に太りはじめ、退院後約一年で血糖降下剤の投薬を開始した。■年夏、炎症所見や感染症状を伴わない高熱が出現、その後夏場になると同様症状を繰り返すようになった。■年4月初旬から暑い日が続いていたが4/7より38°C台の発熱が出現、外来で点滴を受け一旦解熱するも4/18に再び39.5°Cの発熱あり同日当科に入院となった。入院時全身の発汗著明であった。神経学的には四肢腱反射の亢進、四肢筋緊張の亢進を認め、右上下肢にごく軽度の静止時振戦を認めたほか特に異常所見はなく、意識清明なるも自発言語は少なく非熱発時と著変はなかった。血糖値が345mg/dlと高値を認め尿糖およびケトン強陽性であり、脱水によると思われる総蛋白、血色素の軽度高値を認めた。CRPは0.13と陰性であり胸腹部X線所見は異常なく、咽頭および尿培養は陰性であり、感染を示唆する所見は認められなかった。抗核抗体や補体系、血沈も正常範囲内であった。脳波も正常であり糖尿病性末梢神経障害は明らかでなく、起立性低血圧や不整脈等はなく、CV_{RR}も正常範囲内であった。内分泌学的検査では、TRH負荷によるプロラクチンの異常高値およびインスリン負荷試験におけるβエンドルフィンの上昇の欠如が認め

TRH,CRH,LH-RH負荷試験

	負荷前	30分後	60分後	120分後
TSH	1.30	26.82	21.14	11.31
PRL	13.5	88.0↑	51.1↑	21.1↑
LH	1.6	17.7	17.7	21.5
FSH	2.7	3.9	4.0	4.7
ACTH	15	383	250	93

insulin負荷試験

	負荷前	30分後	60分後	90分後	120分後
BS	112	42	72	94	102
β-ED	7.0	8.0↓		9.0↓	
GH	1.61	6.36↓	9.40↓	9.37↓	9.53↓

表1 内分泌負荷試験

(単位は PRL, β-ED, GH :ng/ml LH, FSH
:mIU/ml TSH :μU/ml BS: mg/dl)

られ、視床下部障害の存在が示唆された。TRH, LH-RH, CRHに対するTSH, LH, FSH, ACTHの反応は正常であった(表1)。入院後補液と抗生素の投与により体温は正常化しインスリンの投与により血糖も正常化し退院した。

考察

本疾患の長期的予後については、後藤ら¹⁾が罹患後15年間にわたる長期経過について報告している。後遺症では筋緊張異常(64%)や運動麻痺(45%), 顔面強剛(33%)が多く振戦がこれにつぐ(10%)が、多くは10-15年のうちに改善すると報告している。本症例も振戦及び易興奮性はほぼ消失しており、報告と合致するものであった。自律神経障害については瞳孔異常が約10%あり、発汗過多3例(うち一例は右半側)の記載があるのみで、本例のような夏期発熱例はない。

本例における内分泌負荷試験では視床下部中間部の関与するTSH, LH, FSH, ACTHの反応は正常であった。insulin負荷試験におけるβエンドルフィンおよびGHの低反応からは視床下部吻側部のglucoreceptorの障害が示唆された。視床下部障害により摂食障害や高血糖を生じる事は知られており、また視床下部吻側核は体温調節に関与

する事も報告されている。本例の病巣であった視床内側は視床下部からの線維を受け近接しており、同部位の直接障害もしくは何らかの線維性連絡の障害による二次的な障害により、これらの症状を生じたと考えられた。本例のような夏期熱発の後遺症例はなく、また内分泌学的に視床下部の障害が示唆された報告はないため、貴重な症例と考えられた。両側視床は本疾患で侵されやすいため²⁾、他例でも認めうるものと考えられ、過去の蓄積症例の再検討が必要であると考えた。

結論

- 1)日本脳炎罹患後10年間の長期にわたり外来で経過観察し得た49歳女性例を報告した。
- 2)夏期に体温調節障害によると思われる発熱をくり返し、内分泌学的にも視床下部の障害が示唆された。

文献

- 1)後藤彰夫. 日本脳炎後遺症. 神經進歩11: 329-351, 1967
- 2)Misra UK. et al. Radiological and neurophysiological changes in Japanese encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiat 57: 1484-1487, 1994

症状軽快中に頭部MRIにて 深部白質にびまん性病変の出現を認めた日本脳炎の一例

佐竹真理恵、濡木真一、成迫智子、橋口良也、法化団陽一、永松啓爾
大分県立病院 神経内科

はじめに

日本脳炎の年間発病は、数十例と著減しているが¹⁾、夏季発病の急激な意識障害を伴う髄膜脳炎の診断として常に考慮しなければならない疾患である。本症における頭部MRIは、病初期から所見を認め、病変の広がりを明確にでき、早期診断にも有用である。

今回我々は頭部MRIにて病初期に比較的典型的な所見を認め、症状軽快中の慢性期に深部白質にびまん性病変の出現を認めた症例を経験したので報告する。

症例

症例：58歳女性

主訴：発熱、意識障害

現病歴：■■■年9月11日発熱(38.5°C)、12日左足の脱力が出現、13日には意識障害が加わり、夕方には殆ど反応しなくなつたため当科入院となった。

入院時現症：体温39°C、意識はJCS III-200、脳神経系で脳幹反射は保たれていた。頸部は高度硬直を、運動系では上肢でわずかに自動運動をみたが、下肢では自動運動なく、高度の痙攣性を認めた。腱反射は両膝蓋腱反射が著明に亢進していたが、上肢およびアキレス腱反射は正常、病的反射も認めなかつた。

検査所見：検尿、検便異常なく、白血球が9710/mm³(好中球 82.2%)、血沈60/93、CRP 9.2mg/dl、髄液検査で細胞数 222/3mm³(単核

90%)、蛋白 109mg/dl、MBP 7.1ng/dlと上昇していた。結核菌PCR、HSV PCR、クリプトコッカ抗原はいずれも陰性だった。日本脳炎ウイルスに対するペア血清・髄液での抗体価が、4倍以上の上昇を示し、日本脳炎と診断した。

経過：入院後、ステロイドパルス療法、ゾビラックス、グリセオールの投与、全身管理にて10月中旬には解熱し、意識はほぼ清明となった。それに伴い筋固縮、寡動などの錐体外路症状が明らかとなつたが、抗パーカジオノン投与にて11月中旬には日常生活はほぼ可能となった。臨床症状に伴い、髄液検査も11月には細胞数 24/3mm³、蛋白 41mg/dl、MBP 3.0ng/dlと改善した。

入院時の頭部MRI(第4病日)にて、右中脳黒質、右橋被蓋部、両側視床・基底核・深部白質にT2強調・FLAIR画像で高信号域の病変を認めた(図1:A～C)。第30病日には明らかな変化は認めなかつたが、第78病日に再検したところ、右中脳黒質、右橋被蓋部は明らかな変化はなく、両側視床・基底核の病変は改善傾向にあつたが、両側深部白質でT2強調・FLAIR画像でびまん性に高信号域の病変の出現を認めた(図1:D～F)。臨床症状はその後も改善し、軽度の錐体外路症状と記憶障害(HDS-R 26/30点)のみとなつた。

考察

日本脳炎の頭部MRIでみられる主な病変部位は、脳幹、海馬、視床、大脑基底核、白質とさ

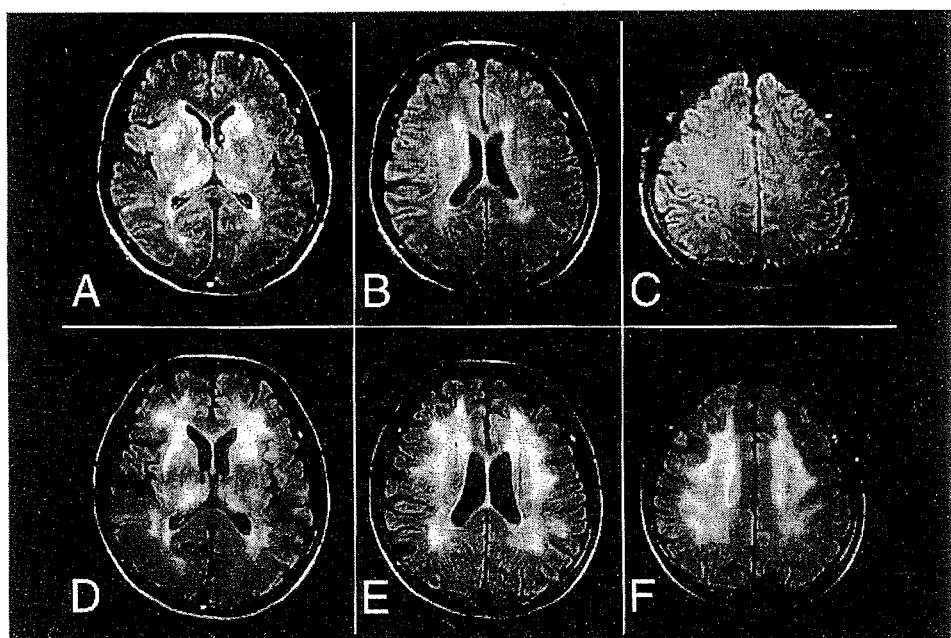


図1 頭部MRI(FLAIR画像)

A～C(第4病日): 両側視床・基底核・深部白質に高信号域の病変を認める。 D～F(第78病日): 両側視床・基底核の病変は改善傾向にあるが、両側深部白質でびまん性病変の出現を認める。

れ本例もよく一致する^{1,2)}。しかしながら、本例のように慢性期に深部白質のびまん性病変の増悪を認めた報告は数例のみ^{2,3)}で、いずれも重篤で予後不良であった。Shojiら²⁾は、本例と同様の頭部MRIの経過を呈した剖検例で、深部白質のびまん性病変に一致して、反応性の7ストロサイト・グリゴ細胞の増生、脱髓を認めたと報告している。本例は深部白質のびまん性病変の増悪にもかかわらず、症状・髄液のMBPは経過とともに改善を示し白質病変の意義については不明であった。今後も頭部MRIを含めた経過観察を行う予定である。

結語

症状軽快中に頭部MRIにて、慢性期に深部白質にびまん性病変の出現を認めた日本脳炎の一例を報告した。これまでの報告と比べ、予後が良い点が特徴的であった。

文献

1) Abe T, et al. Japanese encephalitis. J

MRI 8: 755-761, 1998

2) Shoji H, et al. Magnetic Resonance Imaging findings in Japanese Encephalitis White matter lesions. J Neuroimaging 206-211, 1994

3) 城下裕ら MRI-CTと脳波で特異な所見を呈した日本脳炎. 神経内科 29: 409-415, 1988

演題番号 40

急性麻疹脳炎後に脳梁菲薄化を認めた1症例

津留俊臣、西村靖子、三浦夕美子、藤本浩、綾部光芳、庄司紘史
久留米大学医学部第一内科

はじめに

急性麻疹脳炎後、一度は改善を認めたが、1年半後より再びADLと知能の低下を来たした症例を経験した。麻疹脳炎は後遺症のため最も注意を要する麻疹の合併症と考えられており、麻疹の経過で早期に発症した場合にはウイルスの直接侵襲が主役を果たし、後期に発症した場合には免疫学的反応による脱髄が重要であると考えられている。しかし、一年以上も後に遅発性の中枢神経障害を来たした報告例は検索し得なかった。我々は、発症から約4年に渡って麻疹脳炎患者の脳梁の変化を観察することができ、興味深い所見を認めた。

症例

症例は19歳男性。15歳時に急性麻疹脳炎に罹患。発熱、発疹出現後、吐気、嘔吐とともにけいれん、除皮質硬直、昏睡に至った。人工呼吸管理下にデカドロン20mg/日などの投与で意識は徐々に改善し、歩行も独歩可能なまでに回復していた。発症約1年半経過した頃より、歩行に介助を必要とし始め、知能レベルの低下を家族に指摘されるようになった。発症約3年の経過で当院に精査入院となった。

入院時現症では微熱を認めたが、一般理学所見は異常なし。神経学的所見にて意識は清明、知能はWAIS-R TIQ 40。麻痺性構音障害、左上肢ジストニー肢位、左側優位の痉性四肢麻痺、左上下肢腱反射亢進およびBabinski反射を両側に認めた。また、前頭葉症状と思われる把握反

射、強制反射、Gegenhaltenを認めたが、明らかな脳梁性失行はなかった。感覚障害や膀胱直腸障害はみられなかった。

入院時検査所見では炎症反応は陰性で、TG 239mg/dlと高値であったが、肝腎機能、電解質は正常であった。免疫学的検査・甲状腺機能正常。髄液検査では細胞数は $0.3/\text{mm}^3$ と正常で、蛋白は51mg/dlとやや高値を示したが、ミエリン塩基性蛋白、オリゴクローナルバンドは陰性であった。血清学的検査では発症時の麻疹ウイルス抗体価はHI法にて64倍であったが入院時は8倍であり、風疹を含むその他のウイルス抗体価の上昇は認められなかった。ビタミン、極長鎖脂肪酸、ライソゾーム酵素活性は正常であった。電気生理学的検査では上肢SSEP、ABR、VEPに異常なく、脳波では前頭葉優位に軽度の徐波化はみられたがPSDは認めなかった。

入院時のMRIでは前頭葉に強いび慢性の脳萎縮を認め、大脳白質は広汎にT1WIで低信号、T2WIで高信号を示し、FLAIR法で脳室周囲の高信号が際立っていた。また、ガドリニウム造影効果はみられなかった。さらに、脳梁は全体的に菲薄化が著明であった。脳炎発症前（13歳時）に頭部CTを撮影しており、発症直後、1年半、3年、4年経過後のCTをそれぞれ比較すると、脳梁の菲薄化はADLと知能レベルの低下が認められた時期（発症1年半後）より生じたと考えられた。SPECTでは左基底核の血流低下があるのみで大脳皮質の血流低下は認められなかった。

考察

麻疹ウイルス抗体価の推移より、遅発性の中枢神経障害は亜急性硬化性全脳炎によるものでないことは明らかである。

脳梁が二次的に萎縮する疾患としては、脳梗塞、脳出血、アルコール、Marchiafava-Bignami syndrome、多発性硬化症およびアルツハイマー病で報告が散見され、虚血、脱髓、変性などによるものと考えられる。

急性脳炎後に脳梁の萎縮が認められた症例は検索した限り4例であり、脳梁および帯状回の一部に異常を認めたものや急性期から回復期にかけて白質から脳梁にかけて境界不明瞭な高信号域が広汎に分布していた。しかし、脳梁全体が高度に萎縮した症例やMRIで脳梁萎縮を捉えた報告はみられなかった。また、認知機能の低下と運動能力の低下は脳梁萎縮による症状と思われたが、1年以上を経過して遅発性に症状が出現した報告も検索できなかった。

脳梁が萎縮する原因としては、急性脳炎後に大脳皮質が萎縮した結果として二次的に生じること、大脳白質の脱髓の結果として二次的に生じること、脳梁自体に病変が及んだことが考えられる。多発性硬化症での脳梁萎縮の検討では、白質病変との関連性ではなく、大脳萎縮と脳梁萎縮には極めて深い関係が認められている。本例でも大脳萎縮が明らかであり脳梁萎縮に関与しているものと思われるが、脳梁萎縮が全体的かつ高度であることや遅発性に生じたことは説明しにくい。したがって、大脳萎縮、白質障害、脳梁自体の病変のいずれもが関与して脳梁萎縮が生じたことが示唆された。また、本例では急性期にステロイドも投与されているにもかかわらず、急性期のステロイド投与で脳梁萎縮を予防できなかったことから、重症麻疹脳炎の急性期治療を考える上で重要な症例と考えられ、遅発性の神経障害を予防するような処置を考慮する必要性が示唆された。

結論

本例では脳梁が萎縮し始めたときに新たな病気が発症したとは考えにくく、急性麻疹脳炎と関連した脳梁の遅発性障害と考えられた。脳梁の萎縮と臨床症状の出現に時間差があった可能性もあり、脳梁萎縮の原因は不明だが、全体的かつ高度に萎縮していたことは大脳皮質の萎縮だけでなく大脳白質の広範な障害や脳梁自体の病変も関与していたものと推察された。

文献

- 1) 阪本敏久ら. 画像にて両側脳梁に限局した異常を認めた脳炎の1症例. 脳神経 49: 349-352, 1997
- 2) 石川幹男ら. 妊娠中に発症した重症麻疹脳炎の1例. 臨床神経 34: 479-483, 1994
- 3) 岩崎泰雄ら. 多発性硬化症の磁気共鳴像臨床像と脳梁萎縮の関係について. 臨床画像 8: 80-83, 1992

演題番号 41

パプアニューギニア(PNG)の野生麻疹ウイルス及び亞急性硬化性全脳炎(SSPE)ウイルスのゲノム解析

三木健司***、駒瀬勝啓**、河西竜太***、JMムゴネ***、P.アスオ***、J.マーカス***、S.ムゴネ****、M.P.アルバース****、高須俊明*

*日本大学神経内科、**北里研究所ウイルス二室

ゴロカ基盤病院、*PNG医学研究所

目的

PNGではSSPEの発生頻度が異常に高い事が報告され^{1),2)}、我々の疫学調査でもそれを確認した(15歳未満人口100万あたりPNG 123、日本 0.25)。また、SSPE患者の麻疹予防接種率が非SSPE麻疹患者の麻疹予防接種率より高い可能性が示され、SSPEの多発に麻疹予防接種の関与が疑われた。そこで、PNGでSSPEを引き起こした麻疹ウイルスが当地で流行するウイルスなのか、ワクチン株と関連があるのかを知る目的で、PNGのSSPE患者、麻疹患者由来のウイルスと既に報告されている他地域の麻疹ウイルス野生株、SSPEウイルス及びワクチン株との関連性を調べた。

対象

病歴、診察所見より急性麻疹と診断した4患者(男性3・女性1、平均年齢9.6歳)の末梢血リンパ球4検体、及び病歴、神経所見(1.構音失調、2.不安定歩行、3.四肢のミオクローヌス運動)、抗麻疹ウイルス IgG 抗体陽性(抗原固相化 EIA 値: 血清; 1780 隆液; 810)よりSSPEと診断した1患者での末梢血リンパ球、隆液2検体の計6検体を用いた。

方法

隆液およびリンパ球よりTrizolにてm-RNA、RNAを抽出後 AMV reverse transcriptaseを用いてcDNAを合成した。Taq DNA polymeraseを用いたNested PCR法で麻疹ウイルス上のN遺伝子の超可変部位Na領域、Edmonston株由来のワクチン株の鑑別が可能な領域であるNb領域、及び、H遺伝子の領域の一部分をHa領域と設定し、各部を

増幅し、アガロースゲル上にて確認後、ABI auto sequencer377を用いて塩基配列を決定し、遺伝子解析ソフト GENETYX ver 10を用いて解析した。

結果

麻疹N遺伝子上の超可変部位であるNa領域に対するRT-PCR法で、SSPE患者由来の末梢リンパ球検体から予想された大きさのDNAバンドが増幅されたが、麻疹患者末梢リンパ球4検体、SSPE患者隆液からは増幅されなかった。増幅されたSSPE患者由来のDNAの塩基配列を決定したところ、過去に報告のない新規の配列であった。また、Nb領域、Ha領域に対するRT-PCR法では、麻疹患者の末梢リンパ球3検体からのみ予想された大きなDNAバンドが増幅され、SSPE患者からは増幅されなかった。増幅された麻疹患者由来の3例のDNAの塩基配列は同一で、過去に報告のない新規の配列であった。SSPE患者由来ゲノムをPNG98SSPE、麻疹患者由来ゲノムをPNG98とそれぞれ命名した。SSPE患者から検出されたゲノムと麻疹患者から検出されたゲノムは直接比較できないため、WHO Measles strain bank³⁾の標準株を用いて、それぞれの領域の系統樹を作成した。麻疹患者由来のNb領域(図1)及びHa領域(図2)配列の系統樹上の位置はD群のほぼ同じ場所に位置し、D群の新亜群を形成する可能性が示唆された。また、SSPE患者由来のNa領域の配列(図3)も同様にD群に位置し、D群の新亜群を形成する可能性が示唆された。これらの系統樹よりSSPE患者由来ゲノム及び麻疹患者由来ゲノムは互いにD群の亜群に位置し、近縁である可能性が示さ

れた。

考察

SSPE 患者からの PNG 固有と思われるウイルスゲノムが検出でき、それが PNG の麻疹患者から検出されたゲノムと近種である可能性が高い事が系統樹解析から示された。この事は、PNG の SSPE 患者の少なくとも一部は PNG 固有野生麻疹株により発症している事を示唆される。

図1 Nb site 系統樹

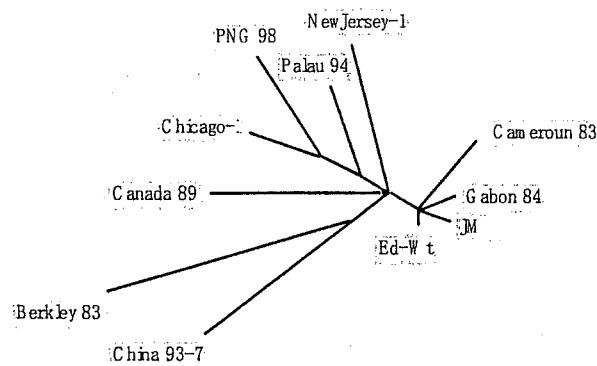


図2 Ha site 系統樹

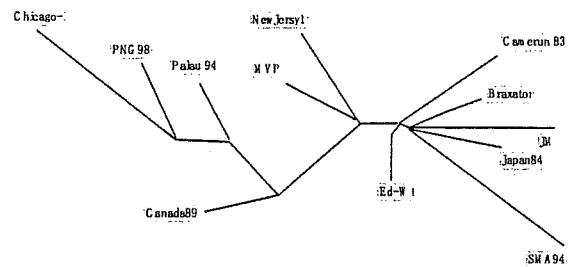
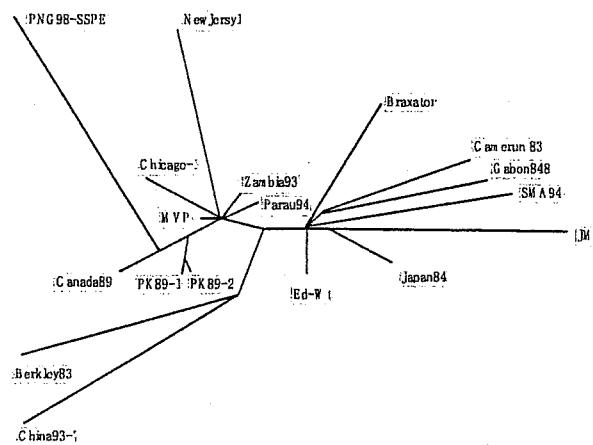


図3 Na site 系統樹



参考文献

1. Lucas K, Sanders RC, Ronga A, Ronga T, Pinai S, Alpers MP. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Papua New Guinea: a high incidence in young children. *Epidemiol. Infect.* (1992) 108: 547-553.
2. Lucas K. Subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea. *PNG Med J* (1993) 36:185-186.
3. WHO EPI; Standardization of the nomenclature for describing the genetic characteristic of wild-type measles viruses. WHO, *Weekly Epidemiological Record*, 1998; 73:265-269

演題番号 42

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）の麻疹抗体価の推移

二瓶健次、大橋裕子、有賀賢典、比嘉修江、内藤春子
国立小児病院神経科

目的

亜急性硬化性全脳炎（SSPE）は麻疹ウイルスが関与する遅発性ウイルス感染症とされており、診断には麻疹抗体価の上昇が有用である。SSPEの発病後は比較的定型的な経過をとることが多く、その臨床経過には、Jabourの4期に分けるステージ分類が有名である。一方最近ではイノシプレックス、インターフェロンなどSSPEに対しても治療が試みられるようになり、従来いわれていたよりは経過が長い例や、改善を示す例が見られるようになった。このような例も含めて麻疹抗体価を経時に測定し、その意義について検討することを目的とした。

対象

- 1) 国立小児病院神経科に入院あるいは通院しているSSPEの症例
- 2) イノシプレックス—SSPE研究会で集積されたSSPEの症例

治療として、イノシプレックス、一部の症例でインターフェロンが用いられた。

方法

上記症例で、血清、髄液の麻疹抗体価が経時に測定された例について麻疹抗体価の変化を検討した。抗体価観察期間は、3ヶ月から、9年であった。

臨床経過については、Jabourの分類を用いた。

結果

症例1（観察期間4年）：1期では比較的低い値であったが、急速に2期に進行抗体かも急速に上昇した。3期の後半から低下し始め、

4期でさらに低下した。症例2（観察期間1年）：1期から2期にかけて上昇し、3期で平行となり、4期で低下した。症例3、4（観察期間2年、2年）：1、2期の抗体価は不明。3期で血清麻疹抗体価は512から1024倍の間であったが、4期にいたって低下した。また、同時に採取した髄液中の抗体価も血清のそれとほとんど同じ変化を示した。症例5（観察期間9年）：1期すでに高価を示し2期も高価を持続したが、3期から4期と進行するに従い抗体価も急速に低下した。症例5（観察期間3月）：4ヶ月で1期から4期に至って死亡した劇症型のSSPE例で1期から4期の進行に一致して抗体価も上昇した。症例6、7（観察期間3年、4年）は2期から1期へと臨床症状が改善した例で、両者とも1期へと改善するに伴い抗体価は低下した。症例8（観察期間2年）は2期の中期から2期の前期と一時的に軽快したが、そのご再び3期へと進行した例で、2期の前期に改善した時期に一致して抗体価は低下した。悪化につれて抗体価も上昇した。症例9（観察期間4年）；1期から2期中期まで進行し、その後2期1期と改善した例でやはり、病気と一致して抗体価が推移した。

症例10（観察期間6年）は6年間2期で進行が停止しそのまま継続している例であるが、この間抗体価も128倍のまま一定している。

麻疹抗体の補体結合反応（CF）、血球凝集反応（HI）、中和抗体（NT）

のそれぞれの変化を見た例では、CFがもっとも大きく変化し、NTの変化はあまり大きくなかった。

1期から4期へと進行を示した30例のそ

それぞれのステージの麻疹抗体価の平均を示すと、1期から2期にかけて上昇し、3期で横ばいとなり、4期で低下するというパターンを示した。

考察

従来、SSPEの診断がミオクロースがあらわれる2期でつけられることが多かったので血清麻疹抗体価は高い価を示していたものと思われる。しかし、最近では性格の変化や軽度の知能の変容でもSSPEが疑われ、麻疹抗体価を測定されることが多くなり、1期の早期で診断されることが多くなってきた。それにつれて従来いわれていたより血清麻疹抗体価は低い例が見られるようになった。これらの例は2期へと進行するに従い抗体価は上昇を示すことが多い。初期の段階で抗体価が低いことで、SSPEを否定せず、疑いがある場合は継続して測定するべきである。2、3期では最も高い価を示しているが、臨床的にも脳波、画像的にも進行を示している時期であり、そのことを反映しているのかもしれない。4期では脳波全般的に崩壊し抗原も消失してしまっている可能性がある。

SSPE発症前の抗体価を測定した報告が見られないでの、いつの時点から抗体価が上昇していくのか不明であるが、1期から2期にかけての麻疹抗体価の上昇を見ると、臨床症状の発症前ではおそらく低いのではないかと想像される。

臨床的な改善、悪化に伴って抗体価も低下あるいは上昇することは、臨床症状の評価に有用であると考えられた。臨床症状の変化に伴い麻疹抗体価が推移することは興味のあるところであるが、その機序については今後研究されなければならない。

結論

1) Jabourの1期から2期にかけて麻疹抗体価は上昇し、2、3期で平行し、4期では低下してくる。

2) 継渴中に、臨床症状の改善、再燃が見られる場合は、その臨床症状に伴って、麻疹抗

体価は低下あるいは上昇する。

3) 髄液の抗体価は血清の抗体価とほぼ平行して変化する。

演題番号 43

パプアニューギニアの亜急性硬化性全脳炎に関する疫学調査

高須俊明*、三木健司*、駒瀬勝啓**、國分裕司*、西村敏樹*、河西竜太*、吉川泰弘***

*日本大学医学部神経内科、**北里研究所基礎研究所ウイルス二室、***東京大学農学部実験動物

目的

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis, SSPE) の著しい多発が、パプアニューギニア (Papua New Guinea, PNG) から 1993 年に報告された¹⁾。15 歳未満人口百万当り換算年間 78 という数値は、日本の報告値の 136 倍、パキスタンのカラチでの報告値の 5.5 倍に達する。この著しい地域差は、SSPE の発生に何らかの地域要因が関与していることを示唆する。この多発の実態と背景を探るため、我々は、PNG 国東部高地州 (Eastern Highlands Province, EHP) ゴロカ地域において、疫学調査を実施した。

対象・方法

1997 年 4 月から 1998 年 10 月までの 1 年 7 ヶ月 (1.58 年) 間に、Goroka Base Hospital, GBH 小児科に受診した 62 名に、神経学的診察、血清学的検査を実施した。抗麻疹ウイルス抗体はエスアールエルに依頼して酵素抗体法 (EIA) で行い、EIA 値 4.0 以上を陽性、4.0 未満、2.0 以上を判定保留、2.0 未満を陰性とした。SSPE の診断基準は神経学的に SSPE 容疑があり (進行性の精神活動退行と運動能力の退行にミオクローヌスを伴なう)、血清学的に SSPE である (髄液麻疹抗体が陽性) こととした。

結果

- 1) SSPE は 34 名と診断された。うち 3 例は高地州 (EHP 2 例、Chimbu 州 1 例)

例、西部高地州 2 例)、1 例は沿海州 (Madan 州 1 例) 居住者であった。

2) この 34 例の麻疹予防接種歴は、既接種 13 例 (うち接種年月日の記載ある者 11 例#)、未接種 3 例、接種の有無不明 18 例に分れた。既接種者率は、既接種と未接種を合せた中の 81% (#69%) となった。

3) この 34 例の麻疹歴は、既罹患 14 例、未罹患 6 例、罹患の有無不明 14 例に分れた。罹患者率は、既罹患と未罹患を合せた中の 41%、既罹患と未罹患に罹患の有無不明を合せた中では 70% となった。

4) この 34 例の麻疹罹患年齢は 1 歳未満 50%、2 歳未満 71% であった。

5) この 34 例の SSPE 発病時年齢は 3 歳から 14 歳の間で、中央値 6-7 歳、5 歳に一つの峰を作っていた。

考察

GBH における年間 SSPE 診断症例中 EHP 居住者数 15.8 (1.58 年間での診断症例数 25 を診断期間の長さ 1.5 で割った値) を、同期間の EHP における 15 歳未満人口 133,419 (1990 年国勢調査結果からの推定値、1997 年 132,855、1998 年 133,983 の平均) で割ると、15 歳未満人口百万当り年間診断症例率は 118 となる。この値は、世界各地からの従来の報告値のどれよりも著しく高い。1988-92 年に PNG (の高地 4 州と沿海 2 州) で観察された高発生¹⁾ が、EHP で今も続いていると言える。

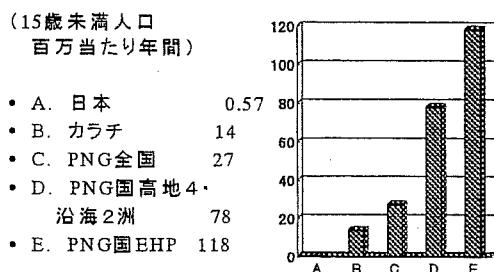


図 1. SSPE 発生頻度の国際比較

SSPE 患者中の既(麻疹予防)接種者率は、日本の 5.4%に比べ著しく高い。もし SSPE 患者の既接種者率が非 SSPE 小児の既接種者率と差がないなら、当地で実施された予防接種が無効であったことになる。もし前者が後者より高いなら、当地で実施された予防接種が SSPE の発生を助長したことになる。この点の解明には、症例対照研究が必要である。もし接種が麻疹罹患後に実施されたものであったなら、接種が SSPE 発生予防に役立たなかつた可能性がある。この点、調査中である。

SSPE 患者中の麻疹罹患者率 41%または 70% は、カラチの 91%、日本の 90%に比べてかなり低い。

SSPE 患者中の 1 歳未満麻疹者率 50%は、カラチの 15%、日本の 39%に比べてかなり高く、2 歳未満罹患者率 71%は、カラチの 37%より著しく高いが、日本の 71%と等しい。

SSPE 発病年齢の中央値 6-7 歳は、カラチの 10 歳、日本の 8 歳に比べてやや低い。

結論

PNG 高地州の SSPE には次の特徴がある。

- 1) EHP での発生率は、1997-98 年で 15 歳未満人口百万当たり年間 123 で、著しい多発が今

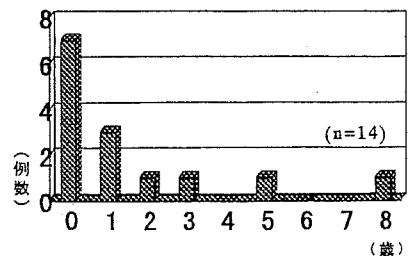


図 2. 麻疹罹患年齢 (PNG 国高地州の SSPE 患者)

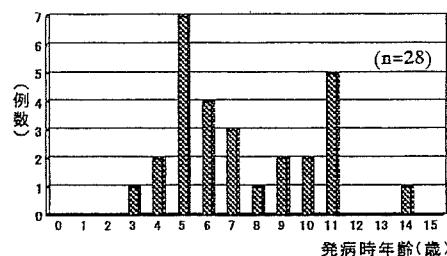


図 3. 発病年齢 (GBH で診断した PNG 国高地州の SSPE)

も続いている。

- 2) 既麻疹予防接種者率は著しく高く、今後の徹底的な解明を要する。
- 3) 麻疹罹患年齢は、1 歳未満罹患者率が 50%に達し、幼若麻疹罹患が際立って多い。
- 4) 発病年齢の若い者が多い。

文献

- 1) Lucas K. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Papua New Guinea. PNG Med J 36:185, 1993

演題番号 49

髓液鼻漏に起因し再燃を繰り返した 難治性細菌性髄膜炎の治療 -metronidazole の使用について-

河西竜太*、亀井聰*、水谷智彦*、高須俊明*

*日本大学医学部神経内科

はじめに

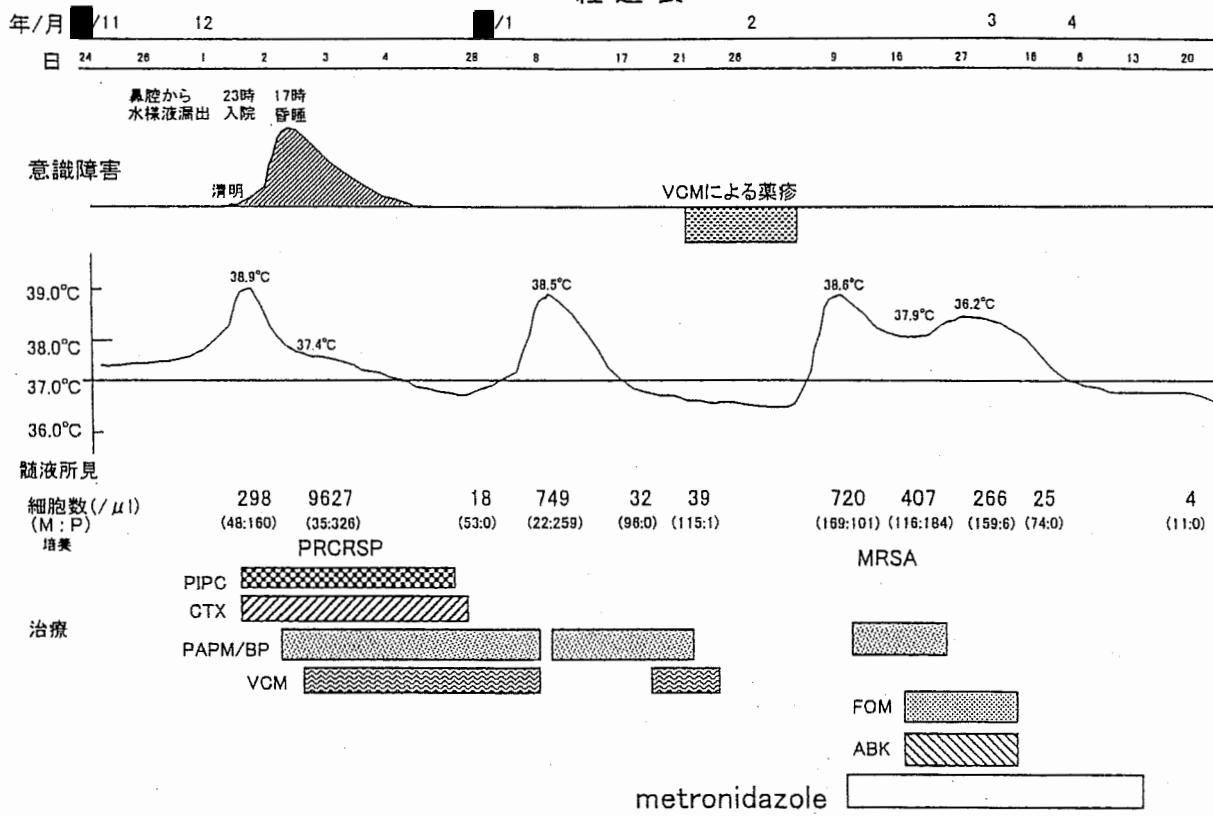
髓液鼻漏に起因したペニシリン耐性セフェム系耐性肺炎球菌 (PRCRSP) 性髄膜炎で発症、再燃を繰り返し経過中メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 性髄膜炎も併発した難治性細菌性髄膜炎に対し、抗生素と metronidazole 併用にて治癒できた症例を経験したので報告する。

症例

58歳、男性。■年11月24日、当院耳鼻咽喉科で前頭洞囊腫、副鼻腔炎に対し前頭洞開放術施行。術後、微熱を呈し、fosfomycin、panipenem/betamipron (PAPM/BP) で解熱し退院。26日、37.5℃の発熱出現、roxithromycin を内服したが軽快せず、29日、右鼻腔から水様液が漏出。12月1日、頭痛、発熱を認め、当科入院。入院時、体温 38.7℃、意識清明だが、項部硬直、Kernig 徴候、右側顔面触覚低下を認めた。入院時検査所見では、白血球 20300、CRP 17.4 と著高を呈し、血糖 237、HbA1c 9.7% と高値を示した以外、異常はなかった。鼻腔からの細菌培養では、PRCRSP と MRSA を検出していた。経過表に示したように、11月24日から微熱で発症。12月1日23時に頭痛、38.9℃の発熱、髄膜刺激徵候を認め入院し、前回入院中 ABPC に対するアレルギーがあったことも考慮し、PIPC、CTX を投与した。入院後、意識は清明から昏睡へ、髓液細胞数は 298 から 9627/ μ l と増加したため、12月2日17時、入院後18時間後に、PRCRSP

性髄膜炎を疑い、PAPM/BP 投与を加えた。同日夜、肺炎球菌抗原陽性の報告を受け、vancomycin (VCM) を加え、入院4日目に報告を受けた感受性検査では、ペニシリン系及びセフェム系の抗生素いずれにも耐性だった。imipenem、panipenem、vancomycin には感性だった。以上から、本例の髄膜炎の起因菌は PRCRSP と判断した。12月4日、髓液鼻漏に対する閉鎖術を施行した。その後、抗生素投与を継続し、臨床症状は改善し、12月28日、髓液細胞数は 18/ μ l と低下し、抗生素治療を終了した。しかし、■年1月8日、再び 38.5℃ と発熱を認め、髓液細胞数も 749/ μ l と多形核球優位に増加したため、細菌性髄膜炎再燃と考え、PAPM/BP を再び投与し、その後、VCM を追加した。髓液細胞数は改善傾向にあったが、1月21日、VCM の副作用と思われる重症のライエル型紅皮症が全身に出現したため、細胞数が完全に正常化する前に、抗生素を中止せざるを得なかった。2月9日、再び 38.6℃ と熱発し、髓液細胞数は 720/ μ l と上昇、細菌性髄膜炎の再燃を繰り返していることより、前頭洞囊腫から排菌している病態を考え、PAPM/BP を再開し、同時に metronidazole を投与した。その後、髓液培養で MRSA も認めたため fosfomycin、arbekacin を追加した。臨床症状、髓液所見は次第に改善し、その後、悪化することなく、4月25日、髓液細胞 4/ μ l と正常化し、退院した。

経過表



(註)PRCRSP:ペニシリン耐性セフェム系耐性肺炎球菌、MRSA:メチシリン耐性黄色ブドウ球菌。

考察

本例の特徴は髄液鼻漏に起因した PRCRSP 性髄膜炎で発症したこと、頭蓋近傍病巣から排菌による髄膜炎の再燃を繰り返し、難治性であったこと、が挙げられた。中枢神経系感染症における metronidazole の使用は、細菌性脳膿瘍、*Bacteroides fragilis* 髄膜炎などの治療に使用されている。その薬理機序は病原体の DNA と結合し核酸合成を阻害し、また、肉芽腫形成抑制作用、白血球由来の活性酸素の酸性を抑制し、抗炎症作用があると考えられている。本例の前頭洞囊腫は被膜内の感染病巣で、同感染巣からの排菌を呈していたことが考えられたことから、本例の病態としては脳膿瘍に類似していると考え、抗生素と共に metronidazole を併用し、治癒できたと考えた。

結論

頭蓋近傍の感染巣に起因し再燃を繰り返す難治性細菌性髄膜炎の治療に対し、抗生素と共に metronidazole の併用が有効である可能性があると考えた。

文献

- 1) Garvey G. Current concepts of bacterial infection of the central nervous systems: Bacterial meningitis and bacterial brain abscess. J Neurosurg 59: 735-744, 1983
- 2) Grove DI. et al. Suppression of cell-mediated immunity by metronidazole. Int Archs Allergy appl Immunol 54: 422-427, 1977

演題番号 50

肛門周囲膿瘍が感染源であった、細菌性髄膜炎で発症し、不幸な転帰をとった一例

岸田日帶、西山毅彦、小山主夫、高橋竜哉、瀬川文徳、長谷川修、黒岩義之
横浜市立大学医学部神経内科

はじめに

細菌性髄膜炎は各種抗生素質が使用されるようになつた現在も早期に診断し治療しなければならない疾患である。細菌性髄膜炎の感染源として外傷、急性中耳炎、副鼻腔炎などがあり、その部位の感染のコントロールが髄膜炎の治療に重要になる。

今回、我々は肛門周囲膿瘍を感染源として発症した、稀な細菌性髄膜炎の症例を経験したので報告する。

症例

61歳、男性。既往歴は、52歳でアルコール性精神病、55歳で肝機能障害を指摘されている。30歳頃より40本/日の喫煙歴、ビール5本/日の飲酒歴がある。

■年1月4日に立ちくらみ、食欲低下が出現、翌5日から排尿、排便困難が出現した。7日には、馬券を買ってもいないので「あたつた、あたつた」と大騒ぎする、布団に放尿するなどの異常行動が出現、徐々に傾眠傾向となつた。10日、呼びかけに応じなくなり救急車で搬送、当院某科緊急入院となった。13日、強い項部硬直、ケルニッヒ徵候認め、髄膜炎疑いで当科へ転科となった。

JCS 200の意識障害、38.6度の発熱、両側肺胞呼吸音減弱、眼位は正中固定、項部硬直、ケルニッヒ徵候認めた。心音には雜音聴取せず、

腹部は平坦軟であった。全身的な検索を行つたところ、右臀部から会陰にかけて5cm大の発赤腫脹した肛門周囲膿瘍を認めた。末梢血液生化学的検査では、白血球数 $16700/\mu\text{l}$ 、CRP 29.6 mg/dlと高度の炎症反応、血小板数 4000/ μl 、PT 時間延長と DIC と診断できる状態、AST 162 mU/ml、ALT 63 mU/ml、CHE 42 mU/ml、アンモニア 120 mg/dlと肝機能障害、BUN 158 mg/dl、Cr 2.4 mg/dlと腎機能低下がみられた。髄液検査では、細胞数 330/ μl (多核球優位)、蛋白 153 mg/dl、糖 64 mg/dl(血糖 188 mg/dl)、ADA 10 mU/ml であった。血液培養で β -streptococcus が検出され敗血症といえたが、髄液培養は陰性であった。後日、膿瘍を切開排膿した検体からバクテロイデス、大腸菌、エンテロコッカスが培養された。心エコーでは疣蹠を認めず、感染性心内膜炎の所見は認めなかつた。頭部 CT では脳の腫脹を認める以外、異常所見を認めなかつた。

肛門周囲膿瘍を感染源とする細菌性髄膜炎と診断し、ABPC 12g/日、CTX 8g/日を開始した。肛門周囲膿瘍に対しては切開排膿、ドレナージを行つた。入院3日後には意識はJCS 20まで改善、髄膜刺激症状は消失し細菌性髄膜炎は軽快したと思われた。また、CRP 8.2mg/dlと全身の炎症所見の改善がみられた。その後、再度全身性の炎症反応が増悪、抗生素に反応しなくなり DIC が進行し、肝不全、腎不全、ARDS

細菌性髄膜炎の基礎疾患（表1）

急性中耳炎	19%
肺炎	15%
副鼻腔炎	12%
慢性中耳炎	7%
心内膜炎	7%
免疫不全状態	19%
アルコール中毒	18%
糖尿病	10%
頭部外傷	9%
髄液漏	8%
原因不明	25%

となり、多臓器不全で入院14日後に永眠した。

家族の承諾を得て病理解剖を行った結果、脳軟膜の白濁、肛門周囲から腸腰筋周囲にまで及ぶ蜂窩織炎、僧帽弁、大動脈弁に1cm大の多発性疣子を伴う感染性心内膜炎、脳・脾・腎に小梗塞巣、ほか多臓器に敗血症を伴う所見を認めた。

考察

本例は肛門周囲膿瘍を感染源として敗血症、細菌性髄膜炎が起き、結果として多臓器不全で死亡した症例である。初診時に心雜音なく、心エコーでも異常のなかったことから、剖検時に認められた感染性心内膜炎の所見は、敗血症が長期間継続したため二次的に生じた結果で、感染源ではないと思われた。

一般的には、細菌性髄膜炎の基礎疾患として感染源となりうるのは中耳炎、副鼻腔炎、感染性心内膜炎などが知られている¹⁾（表1）。細菌性髄膜炎でアルコール性肝障害や糖尿病などの基礎疾患のある方には、肛門周囲膿瘍も含めた全身的な感染源の検索を行い、そして速やかに治療を始める必要がある。

肛門周囲膿瘍²⁾は、日常しばしば発生する感染症であるが、抗菌剤のみでは治癒せず、一般的には外科的に切開排膿治療が行われる。これによって一時的に炎症症状が改善し、痔瘻が形成されるので、そこで根治手術が行われている。検出菌は嫌気性菌と好気性菌の複数菌感染であり、菌量も非常に多い。そのために、切開排膿後も両者に十分な抗菌スペクトルを有する薬剤の選択が必要である。

結論

細菌性髄膜炎では、早期の診断と治療が重要である。本症例のように、稀ではあるが肛門周囲膿瘍も感染源になりうるため、全身の診察は非常に重要である。

文献

- Marlene L. Durand et al. Acute bacterial meningitis in adults: A review of 493 episodes. The New England Journal of Med 328: 21-28
- 岩井重富: 肛門周囲膿瘍. 日本臨床別冊 領域別症候群 23: 632-635

演題番号 51

慢性扁桃炎からの二次感染が疑われた細菌性髄膜脳炎の1例

川井元晴*, 山下博史*, 森松光紀*, 阿武孝敏**, 江本政広**, 岡芳知**, 中野智子***, 緒方洋一***, 高橋正紘***

*山口大学神経内科, **同第三内科, ***同耳鼻咽喉科

はじめに

細菌性髄膜炎の誘因として、中耳炎・副鼻腔炎などの傍髄膜感染症や、肺炎・心内膜炎などからの血行性伝播、外傷や外科手術、髄液鼻漏・髄液耳漏などが知られているが^{1), 2)}、扁桃炎は成人例では稀である。我々は、慢性扁桃炎からの二次感染が疑われた細菌性髄膜脳炎の1例を経験したので報告する。

症例

54歳、男性。主訴は意識障害、発熱。既往歴として20歳代から扁桃腺炎が頻回に生じていた。また42歳時肺炎あり。

■年11月27日抜歯後発熱が出現した。抗生素を服用したが咽頭痛も出現したため近医受診。急性扁桃炎を指摘され、抗生素をさらに投与されたが37~39℃の発熱が持続した。12月9日には肝障害も出現し近医入院し、各種抗生素で加療されたが効果なく、12月18日より意識障害、項部硬直が出現したため当科入院した。

入院時は体温38.3℃、胆汁様嘔吐、便失禁あり。肝腫大がみられた。神経学的には意識レベルはJCS 30で項部硬直は3.5横指であった。明らかな麻痺はなかったが、Chaddock徵候が右側で陽性であった。血液検査では肝障害、貧血がみられ、白血球、CRPは著明に上昇していた。髄

液所見では、蛋白增加・多核白血球優位の細胞増加がみられ、糖は血糖の50%程度であった。髄液中HSV DNA、髄液培養は陰性であった。頭部CT・MRIに特記すべきことはなかった。腹部エコー・CTにて肝脾腫がみられた。入院後、CTX 4g/日、PIPC 8g/日、グリセオール600ml/日、フェニトイン250mg/日を投与した。左上肢屈曲、頸部左回旋するピクツキがあったがジアゼパム静注により消失した。12月28日には意識清明となつたが微熱は持続した。扁桃炎、中耳炎、副鼻腔炎、口腔内に炎症所見はなく、内視鏡、心エコー、骨髄穿刺にても異常はみられず感染源は不明であった。抗生素中止後、再び38℃台の発熱が出現し、■年1月21日の血液培養で*Prevotella spp.*が検出された。2月5日よりCRDM 1200mg/日及びIPM/CS 1g/日を投与し、解熱したため3月28日に退院した。しかし、その後再び発熱し5月14日当院第3内科に入院した。経過観察時に扁桃腫大と白苔がみられ、扁桃マッサージにて体温・CRPの有意な上昇を認め(図1)、病巣扁桃が疑われた。扁桃の白苔からはα溶連菌、非溶連菌が検出された。当院耳鼻咽喉科にて両側口蓋扁桃摘出術を施行され、以後発熱は消失した。摘出扁桃は病理学的に慢性扁桃炎の所見であった。

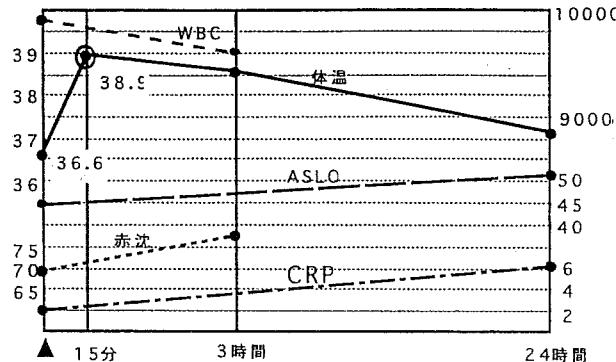


図1 扁桃マッサージ試験

考察

扁桃炎から2次的に生じる髄膜炎としては、小児では溶連菌感染症に伴うものがよく知られている。起炎菌としては、A群及びB群溶連菌や、髄膜炎菌の他に *Fusobacterium* や *Prevotella* といった嫌気性菌が挙げられているが、成人では稀である。本例では、血液培養にて *Prevotella spp.* が検出されたが、扁桃には証明できず、今回の一連の炎症の起炎菌であったかどうかは不明である。しかし、*Prevotella spp.* は髄膜炎を起こしうる口腔内の常在菌であり³、本例の髄膜炎発症に関与した可能性がある。

慢性扁桃炎は、しばしば急性増悪するが、それが頻回なものは習慣性扁桃炎といわれる。さらに、IgA腎症や掌蹠膿疱症などの2次性疾患を伴い、扁桃マッサージ試験などの扁桃誘発試験が陽性ならば病巣扁桃と診断される。本例では2次性疾患の合併はみられなかつたが、扁桃マッサージ試験が陽性であり、慢性習慣性扁桃炎が急性増悪した際、血行性に炎症が波及し、髄膜炎を発症したと思われ、感染源の検索が継続して行われることが重要と思われた。

結論

- 慢性扁桃炎からの2次感染が疑われた細菌性髄膜炎の1例を報告した。
- 髄膜炎治療中は扁桃炎は指摘されず、抗生素中止後、発熱と共に扁桃炎が明らかとなった。
- 扁桃マッサージ試験が陽性であり、扁桃摘出後発熱は軽快した。病理所見は慢性扁桃炎であった。
- 髄膜炎の発症にも慢性扁桃炎が関与していたことが示唆され、感染源の検索が経過中継続して行われることが重要と思われた。

文献

- Durand ML. et al. Acute bacterial meningitis in adults : A review of 493 episodes. N Engl J Med 328 : 21-28, 1993
- Whitaker CW. Intracranial complications of ear, nose, and throat infections. Laryngoscope 81 : 1375-80, 1971
- Brooks GF. et al. Infections caused by anaerobic bacteria. Jawetz, Melnick & Adelberg's medical microbiology. 21st ed, London, Prentice Hall International Inc. : pp267-272, 1998

演題番号 52

血液培養サンプルのグラム染色により早期診断が可能であった リストリア脳膿瘍の1例

高野明美*、足立弘明*、祖父江 元*、水野正司**、近藤千華**、渡辺縁子**、

川村久美子***、太田美智男***

*名古屋大学神経内科、**第3内科、***細菌

はじめに

ヒトリスティア症は本邦では1958年以来約780例余りの報告があるが、日本における発症率は年間20~25人、罹患率は100万人あたり0.2人であり、欧米と比較すると稀な感染症である¹。症状は髄膜炎、髄膜脳炎、敗血症がほとんどで、脳膿瘍は非常に稀で本邦においては既報告が1例見られるのみである²。リストリア症は死亡率が約29%と非常に高いが、リストリア脳膿瘍は死亡率が59%とさらに予後不良である³。私たちは発症後24時間で血液培養サンプルのグラム染色によりリストリア脳膿瘍の診断に至り、早期治療開始により後遺症を残すことなく治癒した症例を経験したので報告する。

症例

患者は58歳の女性。既往歴に多発性内分泌腫瘍症2A型がある。28歳時右副腎褐色細胞腫にて右副腎摘出、48歳時甲状腺髓様癌により甲状腺摘出術をうけ、同時に副甲状腺腫を2個摘出した。54歳時褐色細胞腫にて左副腎摘出、55歳時甲状腺髓様癌再発により残存甲状腺摘出術をうけ、甲状腺ホルモンおよび副腎皮質ステロイドホルモンの補充療法中であった。45歳時胆囊結石にて胆囊摘出術を受けた。54歳時1日1gの蛋白尿を指摘されたが放置していた。■年6月10日全身浮腫、倦怠感のため入院となつた。尿蛋白は1日7.5gで多彩な尿円柱が見られネフローゼ症候群と診断された。両側の無菌性胸膜炎、心膜炎、腹膜炎が見られた。抗核抗体陽性、抗ssDNA抗体陽性、低補体値が存在し、腎生検にて糸球体に免疫グロブリン、補体、免疫複合体の沈着が見られたことから全身性エリテマトーデス(SLE)、ループス腎炎と診断さ

れた。8月4日からプレドニン40mg/日が開始された。10月1日に39℃の発熱とともに左上下肢の脱力を自覚、進行するため10月2日神経内科初診となった。

身体所見は体温39.0℃、脈拍108/分、不整なし、血圧150/100 mmHg、中心性肥満を認めるも浮腫はなく、心、肺、腹部に異常は認めなかつた。意識は傾眠傾向であったが、項部硬直なし。脳神経に異常は認めず、左上下肢反射は左上肢で低下、左Babinski徵候を認めた。小脳症状は見られなかつた。

検査所見は尿蛋白2.54g/日、WBC 14600/ μ l、総蛋白5.3 g/dl、BUN 25 mg/dl、creatinin 0.7 mg/dl、CRP 0.7mg/dl、C3 143.0 mg/dl、C4 21.3 mg/dl、ANA 40x、ssDNA Ab 136.9 AU/ml、dsDNA Ab 3.9 IU/ml。髄液検査は初圧170 mm H₂O、水様透明、細胞数 78/mm³(单核球17、多形核球61)、蛋白53 mg/dl、糖69 mg/dl、細菌培養は陰性。胸部X線像は正常、頭部MRIで右大脳半球に周囲に浮腫を伴う多数のring enhanceを認めた。10月1日に行った血液培養は24時間後には好気性ボトルは暗赤色を呈し溶血が認められた。血液培養サンプルのグラム染色でグラム陽性小桿菌が多数認められた。芽胞がないこと、菌体が小さいことからListeria菌が疑われ、これによる脳膿瘍と診断した。最終的に *Listeria monocytogenes* 1/2a型、O-factor I, II, (III), H-factor A, Bと判明した。薬剤感受性検査はPCG, ABPC, CTM, CCL, IPM, CVA/A, GM, MINO, OFLX, ST, CP, SBT/Aには感受性があつたが、CAZ, CZX, CPFXには不応性で、LMOX, AZT, CTX, CTRXには耐性であつた。

ペニシリソG(PCG) 1600万単位/日、トブラ

マイシン 30mg/日の投与を開始し、翌朝には意識は清明となり脱力や知覚障害の改善が見られた。神経症状は約1か月で完全に消失し、頭部MRIの病変も縮小したが、治療開始後8週間の時点では頭部造影MRIにて膿瘍壁が複数造影された。Listeria菌による持続感染があると判断し、治療を継続した。6か月後の3月30日には造影効果は完全に消失し、治療を中止した。以後再発は認めていません。

考察

*L. monocytogenes*は髄膜炎や髄膜脳炎を起こしやすいが脳膿瘍は稀で、日本の約40倍の頻度でリステリア症が見られる欧米でも全体の1%にすぎない⁴⁾。罹患者は早期に重症化しやすく致死率は59%と高いので、早期診断治療が必要であり、本例では血液培養検査のグラム染色の結果から早期診断が可能となり救命し得た。本例から分離されたリステリア菌は既報告同様第3世代のセフェム系あるいはモノバクタム系抗生物質には耐性を示し⁵⁾、治療には従来使われているPCGやABPCが適当であると思われた。リステリア脳膿瘍に対する治療は膿のドレナージを行った方が予後が良いとの報告があるが³⁾本例では径が1cm以下の小膿瘍が多発しており、外科的適応はなかった。保存的治療では4-8週の抗生素治療の報告が多いが、5か月間治療を要した報告もある⁶⁾。本例では8週後の頭部MRIでは膿瘍壁は造影され、その後経時に頭部MRIで観察したが、膿瘍壁の造影効果が消失するまでに6か月かかり長期加療を要した。リステリア症は日和見感染症であり、本例では担癌患者であることに加え、SLE、ネフローゼ症候群がありステロイド治療中であったことが免疫能の低下をもたらしたと考える。コチゾン投与によりマウスの*L. monocytogenes*のLD₅₀は100～100,000倍低下するとの報告があり⁷⁾、ヒトにおいてもステロイド治療は細胞性免疫を抑制しリステリア症に対する危険性を増加させると言われている⁸⁾。本例ではステロイド剤の減量を試みたが原疾患の治療上中止は不可能で抗生素を長期使用せざるおえなかった。市販食品のリステリア菌による汚染は広範で生食肉の汚染率は40%と高く、同菌は6-8%の塩分に耐性で、0℃から43℃まで増殖可能なので冷蔵庫への過信は禁物である。免疫機能低下者は加熱調理を心掛けるなどの注意が必要と思われる。

結論

リステリア脳膿瘍は稀であるが早期に重症化しやすく致死率が高い。早期診断には血液培養検査のグラム染色は有用で、治療効果判定には造影頭部MRIが重要である。

謝辞

*L. monocytogenes*の血清型を調べていただき同症に関し御教示いただきました新潟衛生研究所の寺尾通徳博士に深謝いたします。

文献

- 1) 丸山 務. リステリア感染症. 臨床と微生物 21: 655-661, 1994
- 2) Umenai T. et. al. *Listeria monocytogenes* infection with brain abscess formation - The first case in Miyagi prefecture. Tohoku J exp Med 124: 95-96, 1978
- 3) Dee RR. et. al. Brain abscess due to *Listeria monocytogenes*: case report and literature review. Rev Inf Dis 8: 968-977, 1986
- 4) Updike WS. et. al. Successful medical treatment of listerial brain abscess. West J Med 52: 298-301, 1990
- 5) 中島 敏晶ら. 1986年以降の4年間に経験された高齢者Listeriosisの5症例. 感染症 64: 1468-1473, 1990
- 6) Outin HD. et. al. Abces listerien solitaire du tronc cerebral. Rev Neurol 145: 153-156, 1989
- 7) Miller JK. et. al. Effects of cortisone on susceptibility of mice to *Listeria monocytogenes*. Am J Clin Pathol 43: 248-250, 1965
- 8) Southwick FS. et. al. Intracellular pathogenesis of listeriosis. NEJM 334: 770-776, 1996

演題番号 53

Clostridium属の別の細菌が検出された破傷風の2例

法化図陽一*、今居裕淑*、有村仁志*、永松啓爾*、鹿島信之**、安東泰行***

*大分県立病院神経内科、**同整形外科、***同中央検査部

はじめに

破傷風は、破傷風菌 (*Clostridium tetani*; 以下 *C.tetani*) の産生する神経毒素による中毒性疾患であるが、今回我々は、他の嫌気性菌は検出されるものの *C.tetani* は検出されなかった破傷風の2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

症例1：81歳、女性。

主訴：開口障害、嚥下障害

現病歴：■■■年4月20日、竹が前脛骨部に刺さったが、自分で引き抜き同部にカットバンを貼った。4月26日より肩が凝り、声がかずれるようになり、翌27日より嚥下障害、28日より開口障害、体が固く自分では起きれない、転びやすいなどの症状が出現し、段々ひどくなるため30日当科に入院した。一般内科学的には体温36.8°C、左前脛骨部に刺し傷のあとを認めた。神経学的には意識清明、開口障害、構語障害、嚥下障害、項部、腹部、左に強い両下肢の筋緊張亢進、歩行困難を認めた。

入院時検査では末梢血WBC15190/mm³、RBC449万/mm³、Hb13.6g/dl、血小板22.3万/mm³、一般生化学検査ではGOT 70 IU/L、GPT 42 IU/L、LDH973 IU/L、CPK1794 IU/L、BUN69.4mg/dl、CRN1.6mg/dl、CRP13.9mg/dl、髄液所見では初圧105mmH₂O、細胞数3/3個、蛋白208mg/dlであった。入院時頭部CTでは異常を認めなかつ

た。

臨床症状ならびに臨床症候より破傷風と診断し、直ちに抗破傷風人免疫グロブリン、抗生素の投与を開始するも症状さらに悪化したため左前脛骨部のデブリードマンを施行すると同時に dantrolene の経口投与を開始した。その後症状徐々に軽快した。創部からの細菌培養では、*C.bifermentans* が検出されたが *C.tetani* は検出されなかった。

症例2：63歳、女性

主訴：左手首のこわばり、開口障害

現病歴：■■■年9月8日左手首に棘が刺さるもそのまま放置。9月10日近医にて棘を除去。9月16日左手首のこわばりを自覚し、22日から口が開けにくいことに気付く。24日当科に入院した。一般内科学的には体温36.5°C、左手首に刺し傷のあとを認めた。神経学的には意識清明、開口障害を認め、左に強い四肢の筋緊張亢進（左手首屈曲肢位）ならびに腱反射の亢進を認めた。入院時検査では末梢血WBC6170/mm³、RBC455万/mm³、Hb42.2g/dl、血小板28万/mm³、一般生化学検査では、GOT 48 IU/L、GPT 14 IU/L、LDH877 IU/L、CK146 IU/L、CRP0.1mg/dl、髄液検査では初圧105mmH₂O、細胞数1/3個、蛋白23mg/dlであった。臨床症状ならびに臨床症候より破傷風と診断し左手首のデブリードマン（同部に小さな棘の取り残しを認めた）を施行し、抗破傷風人免疫グロブリン、抗生素の投与を直ちに行なった。しかしながら開口障害は翌日には

さらに増悪したためdantroleneの経口投与を開始したところ翌日から症状は徐々に軽快した。創部ならびに取り残しの棘からの細菌培養からは*C.glycolicum* *C.bifementans*が検出されたが*C.tetani*は検出されなかった。

考察

破傷風の診断は臨床診断が主体であり、創部からの細菌分離は1/3程度であり、Christensenの報告¹⁾では28%である。我々の2症例においては同じclostridium属の細菌を検出するも2症例とも*C.tetani*は検出されなかった。

同じclostridium属の細菌が検出されたことは創部は嫌気性菌の生える環境にあったことを証明しているが、*C.tetani*の分離の難しさを示唆する貴重な症例とも考えられた。

また、2例ともdantroleneの経口投与が有効であった。破傷風におけるdantroleneの有効性の報告はRochaによりなされ²⁾、その後経口剤の有用性も報告されるになった³⁾⁴⁾。著者らも軽症破傷風例においてその有用性を報告した⁵⁾。今回の2症例においてもdantroleneの経口投与は有効であり、軽症、および中等症の破傷風に試みる価値のある治療法と考えられた。

結語

Clostridium属の別の細菌 (*C.bifementans*, *C.glycolicum*) が検出され、*C.tetani*が検出されなかった破傷風の2例を報告した。破傷風菌 (*C.tetani*) の検出の難しさを示唆する症例と考えられた。

文献

- 1) Christensen NA et al: Clinical experience with tetanus: 91 cases. Proc Staff Mee Mayo Clin 32:146,1957
- 2) Rocha H: Myorelaxant effect of dantrolene sodium in treatment of tetanus. Rev Inst

Med Trop Sao Paulo 17:257-262,1975

3) 谷岡富美男ほか：ダントロレンが奏功したと思われる破傷風の1例.救急医学12: 653-656,1988

4) 藤林哲男ほか：ダントロレンが有効であった破傷風の1例.臨床麻酔13: 697-698,1989

5) 法化図陽一ほか：片側顔面の痙攣を主徴としたdantroleneが著効を示した破傷風の1例.内科79: 993-995,1997

演題番号 54

急速に症状の増悪をみた結核性髄膜脳炎・脳幹部結核腫の1例

丹羽 篤*、伊部敏雄**、成田有吾***、葛原茂樹***

*紀南病院神経内科、**同内科、***三重大学医学部神経内科

はじめに

我々は、感冒様症状に続いて、急速に中枢神経症状が出現、増悪したことにより、結核性髄膜脳炎・脳幹部孤発性結核腫と診断した1症例を経験した。

症例

患者：45歳、男性、美容師。

主訴：意識障害、四肢麻痺。

家族歴：■■年に妻が肺結核に罹患。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：■■年2月中旬ごろから、発熱と全身倦怠感を認め、2月下旬に頭痛と嘔気が出現した。3月1日より意識障害が出現、3月6日に左片麻痺が加わり、3月10日から嚥下構音障害をきたし、四肢麻痺に至った。

入院時一般身体所見：体温は38.0°Cの発熱を認め、血圧は140/80mmHg、心拍は78回/分で、明らかな肺雜音はなく、他の一般内科学的所見に特に異常はなかった。

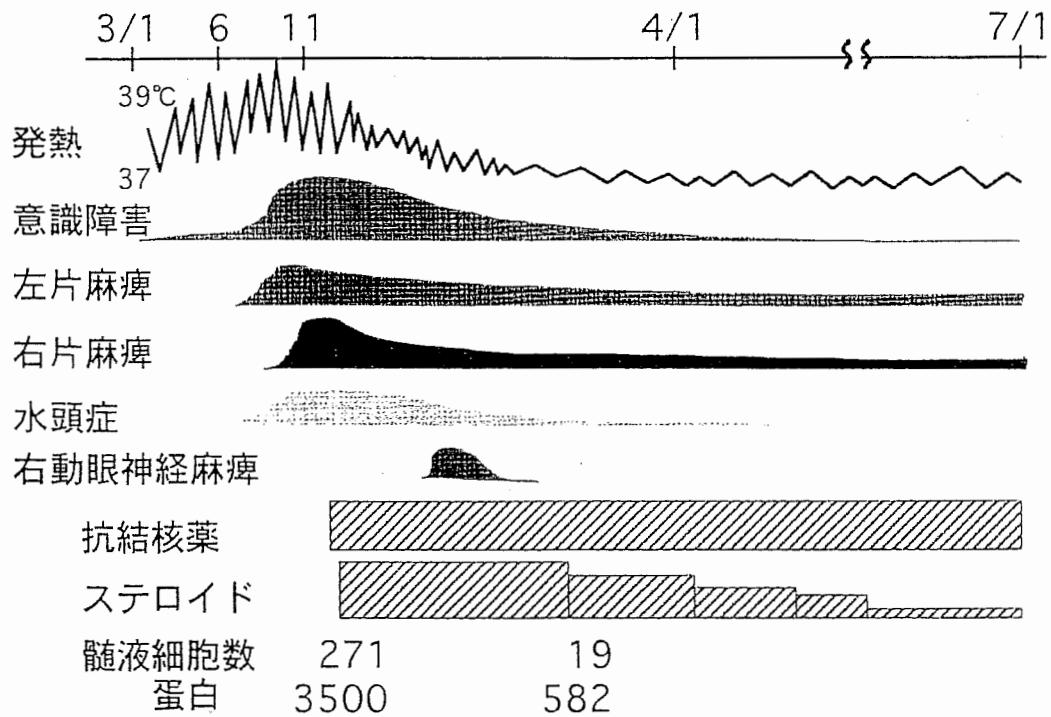
神経学的所見：JCS20-30の意識障害があり、軽度の項部硬直を認めた。眼位や瞳孔は正常で、眼球運動は上下方視で軽度の制限を認めた。また嚥下・構音障害、左側優位の四肢麻痺と腱反射亢進を認め、Babinski反射は両側陽性であった。これらの病歴と所見から、髄膜脳炎を疑って検索を進めた。

入院時検査所見：白血球数は18500/μl、赤沈は1時間値が29mm、CRPが6.0mg/dlで、他の血清生化

学検査は正常であった。ツベルクリン反応は一般用が8×5mm、確診用が25×15mm、血清ADAは27.8 IU/lと上昇し、CD4/CD8比は0.32と低下していた。抗HIV抗体、血清HB定性反応、抗HCV抗体、梅毒血清反応は全て陰性であった。また、入院時の喀痰塗抹結核菌検査はガフキー1号であった。胸部X線では右肺に淡い陰影と少量の胸水を認めた。髄液検査では、271/μlの細胞增多（リンパ球が90%、好中球が10%）があり、蛋白は3500mg/dlで、纖維素の析出を強く認めた。髄液糖は48mg/dlで、同時血糖116mg/dlに比し髄液糖の軽度低下を認めた。また塩素は91mEq/dl、髄液のADAは22.3IU/lと上昇していたが、結核菌のPCRは陰性であった。以上の髄液所見は結核性髄膜炎に矛盾しなかった。入院時の頭部MRI検査所見では、橋上部にT1強調で等信号、T2強調で高信号を示す、やや境界不明瞭な病変を認め、結核性髄膜脳炎・頭蓋内結核腫と診断した。

治療経過：入院翌日から抗結核薬を投与したが、意識障害、四肢麻痺は増悪し、画像上水頭症が増強したため、第3病日からステロイドを投与した。その後一時に右動眼神經麻痺が出現をみたが、臨床症状・髄液所見とも一相性に改善した。

MRI画像の推移：抗結核薬治療によって橋上部のガドリニウムで増強される部位は縮小したが、一時的にT2高信号域は橋全体に広がった。これは浮腫の影響を反映しているものと思われた。しかし、4月20日以降の画像で、傍正中動脈群の血流域に梗塞巣を確認した。なおMRA画像では、同部の動脈



の狭窄や閉塞を認められなかった。

発症より4ヵ月後の現在、患者は意識は清明で、会話や自力での経口摂取は可能であるが、左側優位の四肢筋力低下（軽度）が遷延している。一部のADLに介助を要す状態で、リハビリテーション継続中である。

考察

今日、本邦においては結核患者の増加に伴い、中枢神経の結核感染症も増加している。本例は感冒症状の先行ののち、急速に中枢神経症状の増悪をみた。画像上脳幹部に孤発性の病巣を確認し、他の検査所見と併せて、頭蓋内結核腫・結核性髄膜脳炎と診断した。本例は比較的早期に治療を開始することができた。治療開始後一時的に症状の進行をみたが、その後の臨床症状は比較的良好に改善した。抗結核薬の治療開始後に、一時的な増悪をみると少くない。増悪に関しては一般的には水頭症、動脈炎による血管障害、抗結核薬の無効化などが指摘されている。本例においても、橋の中部に小梗塞巣を併発している。この梗塞巣

は本例における後遺症状の原因と考えられた。

結論

多発性髄膜脳炎・脳幹部孤発性結核腫の1例を報告した。

文献

- 1)Gupta R.K. et al. MR imaging and angiography in tuberculosis meningitis. *Neuroradiology* 36: 87-92, 1994
- 2)Rojas-Echeverri L.A. et al. Predictive value of digital subtraction angiography in patients with tuberculous meningitis. *Neuroradiology* 38: 20-24, 1996
- 3)Knauer-Fischer S. et al. Tuberculoma of the pons. *Pediatr Neurol* 20: 57-59, 1999
- 4)新実彰男、ほか：抗結核化学療法開始後の頭蓋内結核腫の悪化について—自験例および本邦報告例の検討と考察—. *日胸疾会誌*, 27 : 1300-1308, 1989

演題番号 55

結核性髄膜炎の2例

広南病院神経内科

藤盛寿一, 菊池昭夫, 三須建郎, 千田圭二, 野村宏, 沖田直, 今野秀彦, 高瀬貞夫

はじめに

結核性髄膜炎のステロイド療法については種々意見がある。今回我々は結核性髄膜炎の2例を経験しステロイド併用療法を行った。若干の考察を加え報告する。

症例1

症例は41歳男性。■■■年11月初旬から項部痛出現。12月から微熱を伴い、1.7、行動異常が出現した。1.23入院。入院時、神経学的には意識障害、項部硬直、中枢性左顔面神経麻痺、左Babinski徵候を認めた。髄液所見は細胞数707で多核球23%，蛋白98，糖31であった。抗結核剤を開始したが入院5日目意識障害を伴った左上下肢の麻痺が出現し増悪したため1週間デキサメサゾンを16mgより漸減使用した。意識障害は軽減したが麻痺は残存した。デキサメサゾンの投与により髄液細胞中の多核球の割合は減少し糖の増加を認めた。

症例2

症例は30歳 男性。■■■.9.30、悪寒、頭痛出現。10.15、複視、尿閉出現。

10.16、当院転院。初診時、意識障害、髄膜刺激徵候、左外転神経麻痺、弛緩性対麻痺、膀胱直腸障害を認めた。髄液所見は細胞数681、多核球48%，蛋白205、糖2。鏡検で結核菌が検出され抗結核薬を開始した。入院後、意識障害が進行した。10.18、水頭症が出現し同日脳室ドレナージを施行したところ意識は改善し始めたが、10.22の髄液蛋白が3500と高値を示したためプレドニゾロンを1ヶ月間かけて60mgから漸減使用した。その後、髄膜刺激症候および左外転神経麻痺は改善し消失した。対麻痺は一時進行したが改善傾向となつた。ステロイド漸減に伴い一時、髄液細胞数が増加したが多核球の減少は明かではなかった。髄液蛋白の高値は持続したが糖は著明に改善した。脊髄MRIでは胸髄の腫大および脊髄表面の造影効果を初期より認め一時拡大を示した。1.21のMRIではTh8を中心に髄内に造影されるmassが出現しparadoxical progressionが考えられた。一方、入院時の腰髄MRIで認められた造影効果を伴った脊髄の腫大は1.19には軽減した。

考察

結核性髄膜炎では脳底部の肉芽性滲出物により閉塞性水頭症や血管炎による脳梗塞が生じる。症例①では脳梗塞が完成了した時点でデキサメサンが投与され脳梗塞の発生を予防することができなかつた。症例②では入院2日後に水頭症が進行し、この予防ができず結果としてVDDを施行した。

結核性髄膜炎に対するステロイド併用療法については成人では十分な検討がなされていない。Schoemanらは小児141症例の検討でステロイド投与は生存率上昇、知的後

遺症の軽減に効果があったとしている。しかし頭蓋内圧や基底核部の脳梗塞の発生に関しては明かな影響を与えたなかったとしており、ステロイドの投与量や投与期間に関しては検討を要すると考えられている。

結論

2例ともステロイド投与により髄液所見の改善（好中球減少、糖増加）が得られ特に弊害は認められなかった。脳梗塞や水頭症の合併を防止するためには、より早期のステロイド併用が必要と思われた。

文献

- 1) Schoeman JF, et al. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics* 1997;99:226-231
- 2) 片山 晃 : Paradoxical progressionの治療と予後. 神経内科 48 : 431-438, 1998
- 3) 綾部 光芳, 庄司 紘史 : 結核性髄膜炎. *NEURO.INFECTION* 3巻, 1号.S-7.1998

演題番号 56

両側大脳辺縁系にMRI異常を示した神経梅毒（進行麻痺）の一例

佛坂顕*、今泉登史宏、西村靖子、三浦夕美子、藤本浩、綾部光芳、庄司紘史

*久留米大学医学部第一内科

目的

両側扁桃体・海馬に異常病変を示した神経梅毒（進行麻痺）の一例を報告する。

症例

41歳、未婚独居男性、トラック運転手。25歳頃より風俗関係への出入りがあった。主訴は、物忘れ、痴呆。■■■年9月仕事より帰る途中、自分のワゴン車を運転していく道がわからなくなり、兄が迎えに行った。
■■■年正月、姉達は彼が以前のことを忘れていることに気づく。1月8日の夜、勤務先より帰る途中同様に道がわからなくなり、その夜警察に保護された。以後、このことや母の入院していることなど憶えていない。1月10日近くの脳外科を受診し、2月3日公立病院脳外科に入院。神経梅毒と診断され2月10日当院転入院した。

入院時現症：血圧132/86mmHg、脈拍78/分、体温36.7℃、皮膚粘膜正常、胸腹部では一般理学的異常なし。神経学的には、意識清明、痴呆（+）、抑うつ（+）、HDS R 12点、WAIS R VIQ 56点、PIQ 49点、TIQ 47点。日時、場所への軽度見当識障害がみられた。即時・近時・遠隔記憶障害（+）。4桁の数字の逆唱が不可。失語・失認・失行・失書・失読（-）。瞳孔正円同大、両側対光反射（+）、他の脳神経異常なし。項部硬直（-）、Kernig徵候（-）。四肢では、腱反射軽度亢進、Babinski徵候（-）。小脳・感覺・膀胱直腸障害（-）。

検査所見：一般検血、血液生化学異常なし。CEA 2.4ng/ml, NSE 8.4ng/ml, 抗Hu抗体、

抗Yo抗体（-）。胸部X線、ECG正常。STS：凝集法4倍、ガラス板法4倍、TPHA20480倍。HIV（-）、HTLV-1（-）、HSV CF16倍、IgG EIA83.5。頭部CT；両側大脳前頭、側頭部の軽度萎縮を認める。MRI；両側扁桃体・海馬に異常信号病変を認める（図1）。MRA異常なし。脳波全般徐波化、PLEDs（-）。髄液所見；細胞数122/mm³、蛋白145mg/dl、糖62mg/dl、TPHA5120倍。HSV IgG EIA4.2。髄液からのHSVPCR（-）。

臨床経過：PCG 50万単位10日間筋注、転入院後大量投与を試みるも発疹のため中止。

考察

一過性全健忘様発作で発病した神経梅毒の1例であるが、入院時すでに痴呆を示し、髄管型というより進行麻痺と考えられる。神経梅毒（進行麻痺）のMRIに関しては、萎縮性所見、白質病変が強調されているが、大脳辺縁系の所見は報告がみられない。大脳辺縁系にMRI異常を示していた点で、ヘルペス脳炎、非ヘルペス性辺縁系脳炎、傍腫瘍性症候群との異同が問題になるが、ヘルペス脳炎は、HSV抗体は比較的高い抗体価を示していたが、血清／髄液比は100以上であり、否定される。非ヘルペス性急性辺縁系脳炎は、本例は亜急性である点除外できる。傍腫瘍性症候群とは、Hu,Yo抗体が陰性であり、鑑別した。

結論

一過性全健忘様発作で発症し、亜急性の痴呆

呈した神経梅毒（進行麻痺）例においてMRI上大脳辺縁系に異常所見を認めた。

単純ヘルペス脳炎、非ヘルペス性辺縁系脳炎、傍腫瘍性症候群などの類縁疾患との鑑別にも言及した。

leuko-araiosis を認めた Lissauer 型進行麻痺の 1 例. 臨床神經 35 : 904-907, 1995

3) Zifko U, et al. : MRI in patients with general paresis. Neuroradiology 38 : 120-123, 1996

文献

1) 山口滋紀ら : MRI で左優位の大脳萎縮と

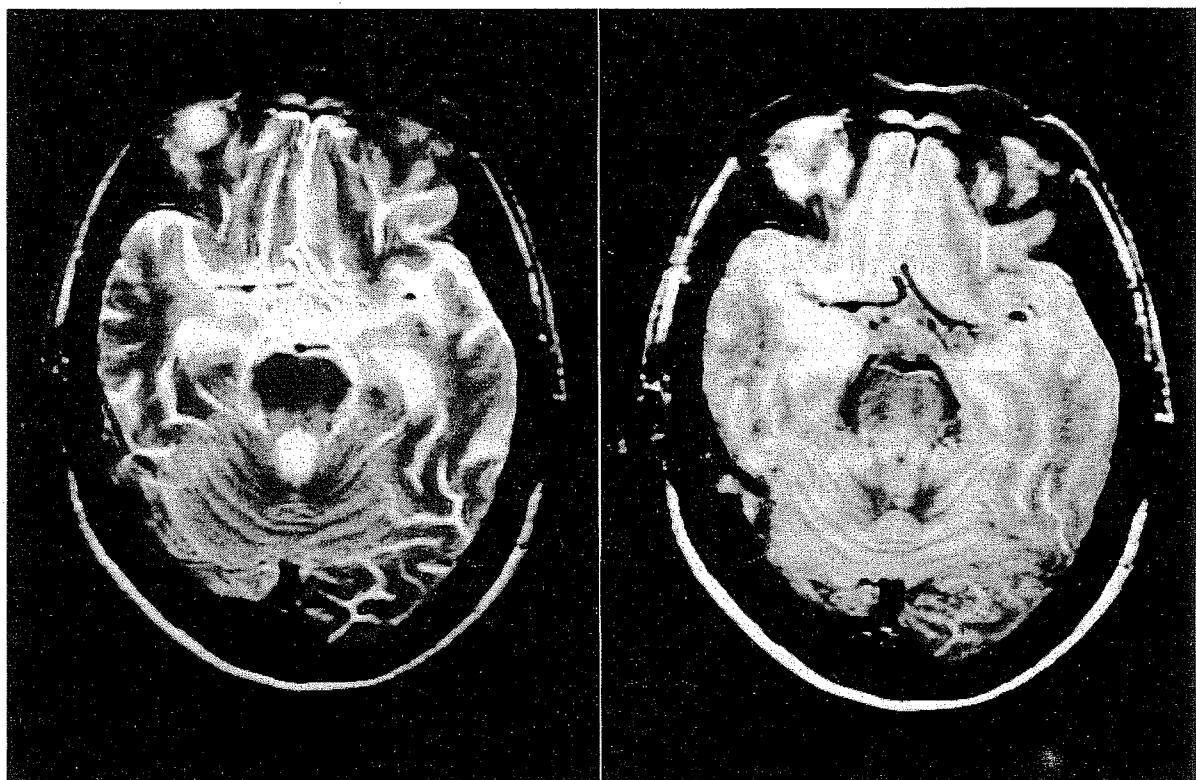


図 1 MRI T2 & プロトン強調像 2.3 ■

拡散強調画像による進行麻痺の病態解析

瀬川文徳*、**、黒岩義之*、一條真琴**、秋月哲史**、松岡康夫**、入交昭一郎**

*横浜市立大学神経内科、**川崎市立川崎病院内科

【はじめに】神経梅毒は、従来よりその臨床病理より、無症候性神経梅毒、感染より数ヶ月～数年で出現する髄膜血管型神経梅毒、10～20年で出現する実質型神経梅毒に分類されてきた^{1,2)}。進行麻痺は従来より、実質型神経梅毒として分類され、梅毒の慢性炎症による直接的な大脳皮質の障害と考えられてきた。進行麻痺の症状が完成していく過程で、髄膜血管型神経梅毒の病態が存在するか、それがどう実質型神経梅毒に移行していくか、明らかではなかった。

拡散強調MRI画像は、今日、脳梗塞の急性期の病巣の描出を中心に広く用いられるようになった^{3,4)}。拡散強調画像は、循環障害による細胞内浮腫と、炎症による細胞外浮腫を鑑別が可能であり、神経梅毒では動脈内膜炎により循環障害をきたしている髄膜血管型神経梅毒の病態を描出することが可能である。今回、我々はLissauer型進行麻痺²⁾の症例で拡散強調画像を検討し、進行麻痺の発症初期には髄膜血管型の病態が存在し、循環障害が大きく関わり、進行とともに実質型に移行する経過を追えた症例を経験した。

【症例】36歳男性で、■■■年10月、朝蒲団で嘔吐し意識低下しているところを発見されて、救急入院した。入院時、意識レベルⅡ-20で眼球の左方偏位、右半身の刺激に対する反応が鈍く、軽度の右片麻痺を認めた。翌日、意識障害回復するも、不穏になり、理解力低下、性格変化を伴うようになった。末梢血液検査ではHBs抗原キャリアー、中等度の肝機能障害あり、ビ

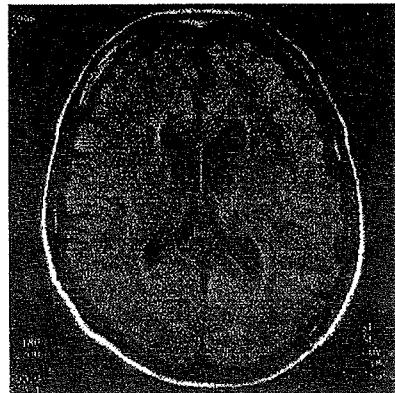
タミンB1、B2、乳酸、ピルビン酸、甲状腺ホルモン等は正常。梅毒ガラス板法4×、凝集法8×、TPHA 2560×、TP抗体定量(CIA) 20480 SU/ml、FTA-ABS 1280倍、FTA-ABS Ig M 5×であった。髄液検査では細胞数48/3 (N:L 2:46)、蛋白 35.8 mg/dl、糖 66.4 mg/dl、TP抗体定量(CIA) 2560 SU/ml、FTA-ABS Ig M 1×であった。血清・髄液梅毒反応は強陽性で進行麻痺と診断された。

通常のT2強調画像、プロトン密度画像、FLAIR画像では明らかな異常が指摘できなかつたが、拡散強調画像では左前頭葉皮質が高信号で描出され、境界領域の皮質型梗塞の所見が得られた。病巣の拡散係数を拡散強調画像より計算すると、拡散係数の低下が確認できた。MRA、血管撮影では動脈瘤などの脳血管異常は確認できなかつた。SPECT検査では同部位の集積低下が確認された。大量ペニシリン療法施行したところ、右片麻痺は軽快し、発症1ヶ月目のSPECTでは脳血流の改善を認めた。また、拡散強調画像の高信号領域も消失した。SPECT、拡散強調画像所見の改善にもかかわらず、その後も人格障害、性格変化は少しづつ進み、3ヶ月後のMRIでは両側前頭葉中心の人脳萎縮、SPECTの再検では、左側優位に両側前頭葉の広範囲な集積低下を認めるようになり、進行性の経過をとつた。拡散強調画像では、以降、信号変化をとらえることはできなくなった。

【考察】進行麻痺は梅毒スピロヘーターによる慢性の髄膜脳炎である。中枢神経系への梅毒ス



T2 強調画像



FLAIR 画像



拡散強調画像

ピロヘーターの感染から進行麻痺を発症するまでの経過は様々である。進行麻痺は、症候性、無症候性、髄膜血管型神經梅毒を経て、一般に10～20年で、頭重、不眠、精神不安定、精神機能低下、抑うつ症状で発症する。まれに片麻痺、失語、失認、失書、けいれんなどの神經巣症状を伴い発症することがあり、Lissauer型進行麻痺と呼ばれている^{2,5)}。進行期には、一般に精神症状が目立ち、進行性の理性荒廃による人格変化、易刺激性、痴呆を呈する。Lissauer型進行麻痺の病理所見としては症状に対応する限局性的脳萎縮、大脑皮質の海綿状変性萎縮、白質の脱髓が報告されている。通常のMRIの検討では大脑萎縮を示すのみの報告が多く、まれに皮質下白質の高信号や深部白質のleuko-araiosisが指摘されていた⁵⁻⁷⁾。SPECT、PETでの検討では、前頭葉、側頭葉の集積低下と、大量ペニシリソル療法による改善が指摘されていた^{5,8)}。今までに、進行麻痺の病態を、拡散強調画像で捕らえた報告はなかった。この症例では、病初期に若年梗塞を思わせる病歴で急速に発症し、拡散強調画像で左前頭皮質・皮質下が高信号に描出され、局所の循環障害を示唆する所見が得られた。人格障害、精神症状の進行とともに、拡散強調画像の高信号は消失し、むしろ左前頭を中心広汎な脳萎縮が目立つようになり、慢性の炎症を示唆する所見が得られた。

神經梅毒が進行麻痺になっていく過程で、まずは病初期に血行性あるいは脳脊髄液よりVirchow-Robin腔を経由して進入した梅毒スピ

ロヘーターが、局所に血管炎を引き起こし、局所の循環障害をきたして髄膜血管型神經梅毒の病態をとると考えられる。神經梅毒では脳軟化を伴う動脈内膜炎、血管内皮細胞の障害が病理学的にも示されている。やがて脳実質に進入した梅毒スピロヘーターの持続的な慢性の炎症を起こし、緩徐進行性の精神神經徵候をきたし、脳実質型神經梅毒として進行麻痺が完成していくものと考えられる。この症例は、我々は臨床的には進行麻痺と診断される症例であり、進行麻痺の病初期に髄膜血管型神經梅毒から、脳実質型神經梅毒に移行していく病態を、拡散強調画像で捉えられたものと考えられた。画像診断が有用で、進行麻痺の病態を考える上で貴重な症例であった。

文献

- 1) Merritt HH et al: Neurosyphilis. New York: Oxford University Press, 1946:456.
- 2) Merritt HH et al: Arch Neurol Psychiatry 27:987-1030, 1932
- 3) 濑川文徳ら:臨床神經 33:446-448, 1993
- 4) 濑川文徳ら: Medical Now 16:3-8, 1993
- 5) 山口滋紀ら:臨床神經学 35:904-907, 1995
- 6) Russouw HG et al: Biological Psychiatry, 41:467-473, 1997.
- 7) Zifko U et al: Neuroradiology, 38:120-123, 1996.
- 8) 高橋恵ら:脳神經 44:645-648, 1992

演題番号 58

髄膜炎・眼底異常と発熱・全身リンパ節腫脹を呈し 診断・治療が困難であったライムボレリア症の一例

白崎弘恵^{1,2)}, 吉田光宏²⁾, 岩佐和夫²⁾, 濱田敏夫²⁾, 坂尻顯一²⁾, 高守正治²⁾, 三澤克史³⁾, 川端寛樹⁴⁾

¹⁾公立能登総合病院神経内科, ²⁾金沢大学神経内科, ³⁾氷見市民病院内科, ⁴⁾国立感染症研究所細菌部

はじめに

ライムボレリア症はマダニによる昆虫媒介感染症で、特徴的な遊走性紅斑に始まり神経系、心臓、関節などの多臓器を障害する。本邦では北海道から北日本に好発し、ほとんどが皮膚症状を主とする第1期の軽症例で、第2期や第3期にまで進展する例はまれである。我々は髄膜炎・眼底異常と全身リンパ節腫脹・発熱を呈し、診断・治療に苦慮したライムボレリア症の一例を経験したので報告する。

症 例

57歳男性。富山県氷見市在住。海外渡航歴なし。主訴は発熱、筋・関節痛、体重減少。■年9月頃より全身倦怠、筋・関節痛が出現。10月4日、近医にて発熱、炎症所見を指摘され入院となった。セフェム系やテトラサイクリン系を含む各種抗生素剤を投与するも改善は認めなかった。経過中、髄液異常と頭部MRI上両側基底核の多発性病変、肝障害を指摘され、11月19日、転院となった。

入院時、13kg／2ヶ月の体重減少と39.0℃の発

熱、季肋下約2横指の肝腫大を認めた。表在リンパ節は鼠径部でのみ大豆大的ものを数個触知した。意識障害、髄膜刺激症状はなく、その他の神経学的所見にも異常はなかった。検査所見で白血球、CRPの上昇と貧血、hyper coagulopathy、ポリクローナルな高ガンマグロブリン血症の所見を認めた。髄液では単核球有意の軽度の細胞数増加、蛋白・IgGの上昇を認めた。一般細菌、真菌、ウイルス検索では有意な異常はなく、膠原病を示唆する所見も認めなかった。全身CTおよびGaシンチでは、縦隔～胸腹部傍大動脈リンパ節の腫脹を指摘され、縦隔鏡下リンパ節生検を行うも、非特異的な炎症所見のみであった。頭部MRIではT2強調像で淡い高信号、造影後T1強調像で増強効果を示す多発性病変を両側基底核に認めた。眼底検査では動脈に沿った乳頭周囲に多数の軟性白斑が、乳頭周囲には網膜出血の所見を認めた。Western blot法による抗ボレリア抗体の検索にて、米国CDCの診断基準を満たすB.afzeliiおよびB.gariniiに対するIgM・IgG抗体価の上昇が確認

され、他疾患が除外されたことよりライムボレリア症と診断した。

12月7日よりminocycline(MINO)200mg／日の静注を開始し、約1週間後より解熱傾向とCRPの漸減を認めたが、12月24日からはMINO内服に変更したところ再燃を認め、静注を再開した。血沈高値が持続するため、2月10日よりceftriaxone(CTX)2g／日の併用も行った。以後発熱や炎症所見、髄液異常は徐々に改善し、頭部MRI所見、眼底異常も正常化したため、3月11日退院となった。

考 察

本例は経過中、発熱、全身リンパ節腫脹、筋・関節痛、髄膜炎、眼底異常、肝障害を認め、ライムボレリア症第2期（拡散期）の臨床症状を呈していた。マダニ非流行地での発症例で、先行するマダニ咬傷歴や特徴的な皮膚所見を欠き、症状の改善に約3ヶ月間の抗生素投与を必要とした点で診断・治療に苦慮した一例であった。

ライムボレリア症における頭部画像所見としては、皮質下・脳室周囲白質に散在性にT2高信号域を認める例、基底核領域の梗塞例やleptomeningeal enhancementを認めた症例が報告されている。眼科的には結膜炎が多く、その他角膜炎、ぶどう膜炎、稀に視神経炎や網膜血管炎がみられる。本例で見られた眼底所見は非典型的であったが、抗生素治療にて正常化している経過よりライム病に伴った所見と考えられた。

ボレリア菌体、特にB. bariniiでは神経系に親和性が高く、感染の初期より血管壁から髄膜・脳実質内に浸潤し、周囲に炎症を惹起すると考えられている。菌体による組織の直接損傷、炎症反応、免疫学的な機序を介し、最終的には髄膜炎、脱髄病変や血管炎を形成する。本例の眼底およびMRIで見られた異常所見もこれらの機序により血管周囲に炎症や循環障害が波及した結果と考えられた。

結 論

1. 血清学的にライムボレリア症が疑われた57歳男性を報告した。
2. マダニ非流行地での発症例で、先行するマダニ咬傷歴や特徴的な皮膚所見を欠き、症状の改善に約3ヶ月間の抗生素投与を必要とした。
3. 両側基底核の多発性病変、眼底所見はいずれも抗生素治療後に消失し、ライムボレリア症に伴う所見と考えられた。

文 献

- 1) Nadelman RB. et al. Lyme borreliosis. Lancet 352 : 557-565, 1999
- 2) 宮崎一秀ら. ボレリア. 別冊日本臨床 領域別症候群26 : 623-628, 1999
- 3) Aaberg TM. The expanding ophthalmologic spectrum of Lyme disease. Am J Ophthalmol 107 : 77-80, 1989
- 4) Oksi J. et al. Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. Brain 119 : 2143-2154, 1996

演題番号 59

濾過法細胞診により髄液真菌数の経過を追ったクリプトコッカス性髄膜炎

小澤鉄太郎，姉崎利治，小原竜軌*，坂井勇仁*，中野亮一，磯田昌岐，高橋俊昭，新井亜希，
小林央，遠藤稔，高野弘基，相馬芳明，辻省次
新潟大学脳研神経内科，*現新潟大学第二内科

目的

クリプトコッカス性髄膜炎における、治療中の髄液真菌数の変化を定量的に評価するため、抗真菌薬投与中の2例について、濾過法による髄液細胞診（濾過法細胞診）を経時的に行い、髄液真菌数を計測した。

対象・方法

対象は1996年から10月から1998年2月までの間に、新潟大学神経内科で治療したクリプトコッカス性髄膜炎患者のうちの2例である。腰椎穿刺による髄液採取は原則として週1回行った。濾過法細胞診は以前に当科で確立し報告した方法¹⁾に従い、採取した髄液の1mlをMillipore社製のアダプターとフィルターを用いて濾過し、アルシアン青染色を行った。真菌数の計測は100倍で検鏡し、フィルター上に観察される菌体をすべて計数した。髄液クリプトコッカス抗原価はラテックス凝集法で測定し、クリプトコッカス培養も定期的に評価した。患者に対し、治療経過中の髄液採取の必要性をあらかじめ説明し、同意を得た。

症例1 69歳男性。主訴は全身の疲労感。

■年1月始めより37度台の発熱が持続

し、1月14日に当科に入院した。入院時軽度の意識障害と項部硬直があり、両側の乳頭浮腫を認めた。腰椎穿刺し濾過法細胞診で *Cryptococcus neoformans* の菌体を多数認め（2,723個/ml），髄液クリプトコッカス抗原価は64倍であった。

症例2 62歳女性。主訴は頭痛と吐き気。

■年10月より頭痛と吐き気が徐々に増悪し、10月28日に当科に入院した。入院時の意識は清明。両側に軽度の乳頭浮腫を認めた。腰椎穿刺し濾過法細胞診で *Cryptococcus neoformans* の菌体を多数認め（2,997個/ml），髄液クリプトコッカス抗原価は4,096倍であった。

結果

2例の治療経過と、髄液真菌数の推移は図に示した。濾過法細胞診で計測した髄液1ml中の真菌数の推移は、治療経過とともに減少し、この推移は髄液クリプトコッカス抗原価の推移とほぼ一致した。髄液クリプトコッカス培養の結果は、治療開始から数週以内に陰性化し、これは、病態を正確に示しているとは言えなかった。

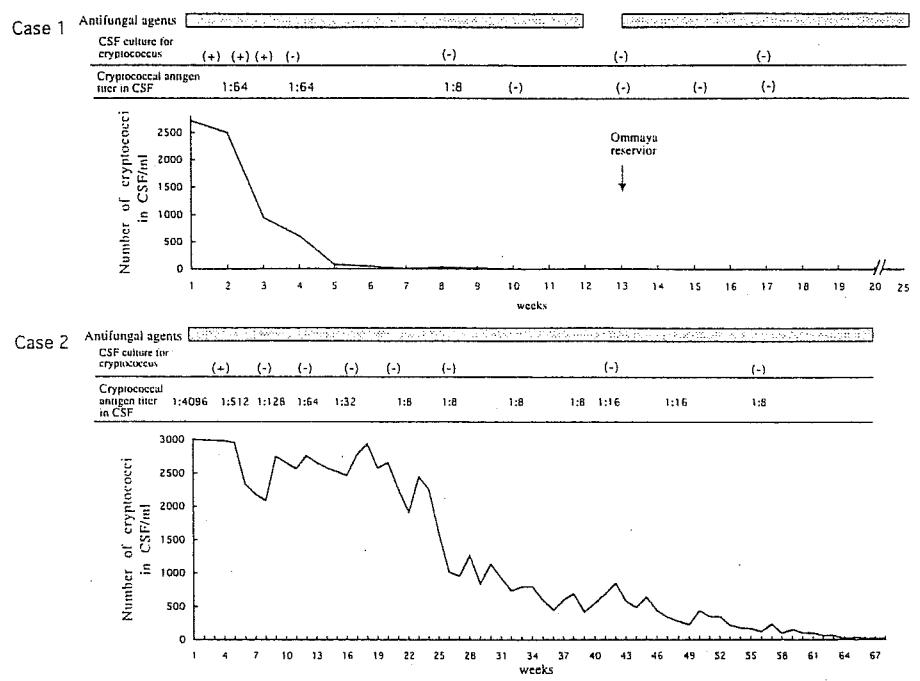


Figure The clinical courses of Cases 1 and 2

考察

髄液中のクリプトコッカス抗原価は、従来よりクリプトコッカス性髄膜炎の経過観察の指標として用いられている²⁾。今回我々の行った濾過法細胞診による髄液真菌数の計測は、髄液 1 ml 中の、莢膜多糖が染色された菌体を全て数えるため、原理的には髄液クリプトコッカス抗原価と相関する結果が得られるものと予測できる。実際、我々の 2 例で観察した髄液真菌数の推移は、クリプトコッカス抗原価の推移とおおむね一致した。この結果から両者は、治療効果の指標としてほぼ同等に用いることができると考えられた。我々の行った濾過法細胞診による髄液真菌数の計測と、クリプトコッカス抗原価の測定の両者を合わせて行うことで、クリプトコッカス性髄膜炎の病態をより正確に評価できると考えられた。さらにこの方法は、迅速に結果が

得られる点で、実践的に大変有用であると考えられた。

結論

クリプトコッカス抗原価の測定に加えて、濾過法細胞診で髄液真菌数を計測することにより、クリプトコッカス性髄膜炎の治療経過はより正確に評価できると考えられた。

文献

- 1) 佐藤修三, 福原信義. 濾過法による髄液の細胞診についての検討と真菌性髄膜炎の診断への応用. 脳神経 29:517-523,1977
 - 2) 新井洋, 平山恵造, 服部孝道ら. クリプトコッカス髄膜炎治療の問題点:4 自験例による検討. 神経内科治療 6:439-445,1989

演題番号 60

Smoldering ATLに合併した難治性クリプトコッカス髄膜炎の一例

佐世保市立総合病院内科

福田安雄、西野友哉、福島 文、夫津木要二、荒木 潤、池田柊一、浅井貞宏

[はじめに]

クリプトコッカス髄膜炎で発症した後、基礎疾患としてsmoldering ATLの合併が明らかとなり、fluconazoleとflucytosineの併用療法により臨床症状は改善し、髄液細胞数も正常化したが、髄液中のクリプトコッカス抗原価は長期間陰性化せず、クリプトコッカス菌体の除去が困難な一例を経験したので報告する。

[症例]

66歳男性。主訴は、発熱、頭痛、嘔吐。■年9月25日より38℃台の発熱をきたし、近医受診。感冒の疑いで抗生素等の投与を受け一時解熱したが、再度発熱し、頭痛、嘔吐も出現したため、10月12日当科に紹介され、10月15日入院。初診時、神経学的には軽度の項部硬直と失調性歩行以外には異常を認めず。臨床経過より髄膜炎を疑い腰椎穿刺施行。髄液中の細胞增多（多核球8/mm³、リンパ球85/mm³、大型単核17/mm³）、蛋白增加（62mg/dl）、糖低下（28mg/dl）があり、クリプトコッカス抗原が陽性（血中2048倍、髄液中512倍）で、髄液中にクリプトコッカス菌体が証明され、クリプトコッカス髄膜炎と診断した。頭部CTは著変なく、頭部MRIでは脳表や脳室壁に沿って軽度の造影効果を認めたが、脳実質内には異常信号域を認めなかった。又、胸部CTで右肺に多発性の小結節影を認め、肺クリプトコッカス症の存在も考えられた。入院直後よりfluconazole 400mg/dayの点滴静注とflucytosine 6.0g/dayの内服治療を開始したところ、症状は徐々に改善し、継時の髄液検査で、細胞数は減少した

が、クリプトコッカス抗原価は血中1024倍、髄液中256倍以下には低下せず、髄液中のクリプトコッカス菌体も消失しなかった。又、末梢血中に2~13%の異常リンパ球を認め、血清HTLV-I抗体が陽性（128倍）で、HTLV-Iプロウイルス（+）より、smoldering ATLの合併が示唆された。尚、CD4/CD8比は5.0で、CD4+リンパ球の増殖を認めた。12月3日よりfluconazole 400mg/dayとflucytosine 6.0g/dayの内服併用療法に変更し、12月18日軽快退院した。■年7月現在、外来で前述の内服併用療法継続中で、神経症状の再燃は見られないが、髄液中のクリプトコッカス抗原価は尚陰性化せず、クリプトコッカス菌体も少數ながら依然として検出される。ATLに関しては、サザンブロッティングで感染細胞のクローン性増殖が検出された。

[考察]

本例では、smoldering ATLによる免疫能の低下により日和見感染としてのクリプトコッカス髄膜炎に罹患したと思われる。fluconazoleとflucytosineの併用療法は副作用が少なく有用であるが、髄液中のクリプトコッカス抗原価や菌体の陰性化ないし消失を指標にすると投薬期間が長期に渡るのが問題である。各種抗真菌薬の減量ないし中止の時期に関しては、今なお明確な基準がなく、臨床症状と検査値の総合判定により、個々の症例に応じて手探りで決定せざるを得ないのが現状である。より殺菌的で副作用の少ない抗真菌薬の開発が望まれる。

表1 髄液所見の推移

	10/15	10/22	11/5	11/26	3/5	5/14	7/2
初圧 mmH ₂ O	>200	220	160	120	145	120	110
多核球(/3)	24	1	1	1	1	0	0
リンパ球(/3)	265	109	88	37	9	4	0
大型単核(/3)	52	29	12	11	1	1	0
赤血球(/3)	0	1	0	0	64	1	1
蛋白mg/dl	62.0	55.1	36.0	54.6	32.0	23.0	26.4
糖mg/dl	28	34	41	44	54	62	70
(血糖) mg/dl	97	112		118	90		111
クリプト菌体	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
クリプト抗原	512	256	256	256	1024	1	1
(血中クリプト抗原)		2048	1024	1024	512	128	128
HTLV- I 抗体			(-)		(-)	(-)	(-)
(血中HTLV- I 抗体)	128					256	128

[結論]

- 1) smoldering ATLに合併した難治性クリプトコッカス髄膜炎の一例を報告した。
- 2) fluconazoleとflucytosineの併用療法は臨床症状や髄液細胞数の改善には有用であったが、クリプトコッカス抗原の陰性化が困難で、菌体も消失しなかった。
- 3) クリプトコッカス髄膜炎に対する抗真菌薬の投与期間（中止時期）に関する明確な基準を確立する必要がある。
- 4) より強力で副作用の少ない抗真菌薬の開発が望まれる。

[文献]

- 1) 船川 格ら : HTLV-I キャリアーに合併したクリプトコッカス性髄膜炎の一例
臨床神經, 33 : 895-900, 1993
- 2) 原 元彦ら : Fluconazole, flucytosine併用療法が有効であった高齢者クリプトコッカス髄膜炎の一例
神經治療, 15 : 401-405, 1998

演題番号 61

ステロイド治療が奏効した球後視神経炎を伴うクリプトコッカス髄膜脳炎の1例

大橋健二* 石原修 許山美和** 塩澤全司***

* 山梨県立中央病院神経内科（山梨医科大学神経内科），山梨県立中央病院神経内科，

** 同 内科, *** 山梨医科大学神経内科

はじめに

cryptococcus髄膜脳炎による視力障害の原因として代表的なものは球後視神経炎と眼内真菌症である。そのいずれも視力回復の予後は不良であることが知られている。

cryptococcus髄膜脳炎で視力低下をきたし、球後視神経炎を造影MRIで確認し、steroid治療により視力の急速かつ完全な回復、MRIでの増強効果の消失を認めた症例を経験したので文献的考察を加え、ここに報告する。

症例

患者：36歳、看護婦

主訴：頭痛、発熱

家族歴、既往歴：特記事項なし

ペット飼育歴：■■■年2月より8月 インコ、

■■■年5月から9月 家兔

現病歴：■■■年8月下旬より頭痛が出現した。9月1日近医脳外科受診するも異常なしと言われた。9月5日発熱、頭痛のため近医入院、発熱の原因精査のため、9月8日本院内科受診緊急入院。髄膜炎疑われ翌9月9日当科紹介され転科した。

転科時現症：体温38.5℃、一般内科的には異常なし。

神経学的所見では、意識1（JCS）、項部硬直とKernig徵候を認める以外異常なし。

血液生化学的所見：

末梢血：WBC 10,000/ml, RBC 426×
 10^4 /ml, Hb 13.5g/dl, Plt 268000/ml

生化学：TP 6.7g/dl, AST 21U/l, ALT
16U/l, ALP 284U/l, g-GTP 32U/l, CK
73U/l,

BUN 11.7mg/dl, Crtn 0.48mg/dl, Na
131.7mEq/l, K 3.7mEq/l, Cl 94.2mEq/l,
BS 86mg/dl,

CRP 1.72mg/dl, HbA1c 5.4%，

自己抗体：抗核抗体、抗RNP抗体、抗Sm抗体、
抗SS-A, SS-B抗体、抗SCL-70抗体、抗JO-1抗体、

抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体、RAすべて陰性

感染症：RPR, TPHA, HBs抗原, HTLV-1抗体、HIV抗体すべて陰性。

リンパ球表面マーカー：CD4 35.6%, CD8
37.3%, CD4/CD8 0.95

髄液検査：初圧 400mmH₂O以上、細胞数
435/mm³ (mono 203/mm³ poly
232/mm³) ,

蛋白 111mg/dl, 糖 19mg/dl, Cl
102.4mEq/l, 墨汁染色陽性,

髄液培養 cryptococcus neoformans

(serotype A), Cryptococcus抗原価 256倍

放射線学的所見：入院時胸部単純X線所見及び胸部単純CTでは右上肺野に囊胞性病変を認めた。陳旧性cryptococcus感染による病巣と考えられた。Gd-DTPA造影MRI T1強調像では左視床、上小脳槽、迂回槽に増強効果を認め、視交叉部には異常はなかった。

入院後経過：入院時よりfluconazole（以下FLCZ）と5-FC併用により加療を開始した。意識障害、頭痛が遷延し、頭部CT所見上、水頭症の出現をみたため、9月17日に脳室ドレナージ施行し頭痛、意識障害の改善を認めた。加療により全身状態、検査所見とも改善傾向を認めていたが、10月28日に、急速な右眼の視力低下を認め、眼底異常なく、Gd-DTPA造影MRI、T1強調像で視神経交叉部右側、視神経に沿って線状に増強を認めた。さらに11月4日の髄液細胞数は529と増加を認めたため髄膜炎の再燃及び視神経に対するcryptococcusの浸潤による球後視神経炎と診断、治療を一時的にamphotericinB（以下AMPH）髄注及び点滴静注に変更し髄膜炎の治療を強化した。更に、抗炎症作用を期待してPSL 40mgを3日間投与したところ、視力の急速な改善を認めた。しかし、中止5日目に再度急速な視力低下を認め、PSL投与を反復、最終的に18日間かけて漸減してゆき視力の完全な回復を認めた。治療後の造影MRI再検では増強効果の消失を認めていた。その後現在に至るまで視力低下は認

めていない。

考察

本症例では右上肺野に陳旧性cryptococcus病変と考えられる結節性病変が認められており、無症候性のcryptococcus感染が肺に起こった後、何らかの原因で宿主の免疫力が落ちた時に血行性に播種し、特に親和性の高い中枢神経系で感染を起こしたものと考えられる。また本症例のように免疫力低下の原因が不明のものも数多く報告されている¹⁾。本症例においてはGd-DTPA造影T1強調像で左視床に高輝度領域が認められることより、髄膜脳炎であることが確認された。経過中に急速な視力の低下を認めたが、視力障害の原因としては、Okunら²⁾はAMPH髄注後に急速な視力低下を認めた症例、Corbettら³⁾は頭蓋内圧亢進による視神経障害による視力低下が起こることを報告しているがいずれも本例ではあてはまらない。Carneyら⁴⁾、Ofnerら⁵⁾は急激な視力障害の原因をcryptococcusによる視神経への直接浸潤によるものとしており、Ofnerら⁵⁾は生検で視神経鞘にcryptococcus菌体を証明している。本例ではGd-DTPA造影MRI T1強調像より球後視神経炎が考えられ、髄液細胞数増加を認めている事からも、再燃に伴う直接浸潤と考えられた。過去の報告では視力低下に対する治療としてはAMPH投与による保存的治療が主であり、Carneyら⁴⁾は軽症例で視力が改善した患者を1例報告しているが、視力は完全には回復していない。例外的にDenningら⁶⁾がitraconazole投与で完全に回復した眼内真菌症の患者を1例報告しているが、そのほかの報告では視力予後はかなり不良である。一方、cryptococcus髄膜炎でsteroid治療が有効であったとする報告は我々の知る限りでは長谷川ら⁷⁾のADEM様脳病変の報告のみでほかには認められない。高木ら⁸⁾は喘息でsteroid治療中の患者で視力障害を起こした症例を報告しているが、視力の改善は認められなかった。また、太田ら⁹⁾のように、診断が困難であった症例で抗真菌治療を行わないままsteroidを投与し、患者が死亡したという報告も散見される。我々の患者では髄膜炎急性増悪に対して一時的にFLCZをAMPHに切り替え強力に治療を行い炎症のcontrolを得たうえで、軽症球後視神経

炎に対しsteroid治療を行ったため、その強力な抗炎症作用により急速に視神経炎が改善し、急速な視力の回復を認めたものと考えられた。

結論

以上述べたようにcryptococcus髄膜炎で視力障害をおこした時には抗真菌治療を強化するのみで経過観察していくのが一般的であるが、患者の視力予後のためには、抗真菌治療を強化すると同時にsteroid短期投与は考慮されるべき治療法と考えられた。

文献

- 1) Berlin L, Pincus JH: Cryptococcal meningitis: false-negative antigen test results and cultures in non-immunosuppressed patients. Arch Neurol, 46: 1312-1316, 1989.
- 2) Okun E, Butler WT: Ophthalmologic complications of cryptococcal meningitis. Arch Ophthalmol. 71:52-57, 1964.
- 3) Corbett JJ, Savino PJ, Thompson S et. al.: Visual loss in pseudotumor cerebri. Arch Neurol 39: 461-74, 1982.
- 4) Carney MD, Combs JL, Waschler W. Cryptococcal choroiditis. Retina 10:27-32, 1990
- 5) Ofner S, Baker RS. Visual loss in cryptococcal meningitis: J Clin Neuro-Ophthalmol 7:45-48, 1987.
- 6) Denning DW, Armstrong RW, Fishman M et. al.: Endophthalmitis in a patient with disseminated cryptococcosis and AIDS who was treated with itraconazole. Rev. infectious diseases 13:1126-30, 1991.
- 7) 長谷川嘉哉、森下学、池田隆ら：ADEM様脳病変にステロイド大量療法が著効したクリプトコッカス髄膜脳炎。臨床神経学 35: 914-917, 1995
- 8) 高木宏治、岡田 薫、下野信行ら：クリプトコッカス髄膜炎患者6例の検討。真菌誌 34: 19-26, 1993
- 9) 太田一樹、岡田靖、北園孝成ら：多発性根神経炎様症状を初発症状とし、多彩な臨床症状を呈したクリプトコッカス髄膜脳炎の一剖検例。臨床と研究 69: 1851-55, 1992

演題番号 62

MRIにてADEM様脳病変を呈し真菌性髄膜脳炎が疑われた1例

橋口良也、瀧木真一、成迫智子、佐竹真理恵、法化団陽一、永松啓爾

大分県立病院神経内科

はじめに

急性散在性脳脊髄炎（以下、ADEM）は急性に発症し単相性の経過をとる脳脊髄の炎症性散在性白質病変により神經症候を呈する疾患であり、何らかの感染症に伴う場合にはウイルス感染が多いといわれている。

今回我々は、臨床経過より真菌性髄膜脳炎が疑われ、MRIにてADEM様脳病変を呈した比較的稀な1例を経験したので報告する。

症例

患者：51歳、女性。

主訴：発熱、見当識障害、尿閉。

既往歴、家族歴、生活歴：特記事項なし。

現病歴：■■■年10月5日より38°C台の発熱、10月9日より尿閉、10月12日より見当識障害が出現したため当科入院となった。

入院時現症：体温38°C、血圧120/82mmHg、脈拍80/分、整。胸腹部異常所見（-）、表在リンパ節腫大（-）、皮疹（-）。神経学的所見としては意識レベルⅠ-2、項部硬直、四肢腱反射亢進、膀胱直腸障害を認めた。その他脳神経系、運動系、感覚系には異常を認めなかった。

検査所見：末梢血、血液生化学検査でWBC4220、CRP1.4mg/dl。血清学的検査ではD-アラビニトール $2.0\mu\text{mol/l}$ 、クリプトコッカスネオフォルマンス抗原、カンジダ抗原、アスペルギルス抗原は全て陰性。髄液所見では細胞数 $207/\text{mm}^3$ （単核球92%、分葉核球8%）、蛋

白 300mg/dl 、糖 44mg/dl （血糖 88mg/dl ）、ミエリン塩基性蛋白 8.5ng/ml 、オリゴクローナルバンド陰性であった。髄液のクリプトコッカスネオフォルマンス抗原、カンジダ抗原、アスペルギルス抗原、PCR法によるHSV-1、HSV-2、CMV、VZV、EBV、HHV-6 DNA、結核菌DNAは全て陰性。髄液の細菌培養、結核菌塗沫及び培養、墨汁染色は陰性であった。入院時頭部MRIでは左被殻のラクナ梗塞を認めるのみであった。

入院後経過：急性の発症で、発熱、尿閉、見当識障害を認め、単核球優位の髄液細胞増加、結核菌塗沫陰性、墨汁染色陰性より当初はウイルス感染に伴うADEMを考え10月13日よりゾビラックス 1500mg/day を開始し、ソルメドロール 1000mg/day によるステロイドパルス療法を3日間併用した。しかし臨床症状は改善なく、意識レベルもⅡ-10まで徐々に増悪した。10月19日の頭部MRIでは両側視床、橋、側脳室周囲白質にT2強調画像にて高信号域を認め（図1）、髄液のミエリン塩基性蛋白も増加していたのでADEMを再度考慮してソルメドロール 500mg/day によるミニパルス療法を3日間施行したが臨床症状に改善はなかった。そこで髄液の糖も軽度減少していたことから真菌感染症も考え、ジフルカン 400mg/day の点滴静注を開始したところ臨床症状は徐々に改善し、髄液所見、MRI所見も軽快した。

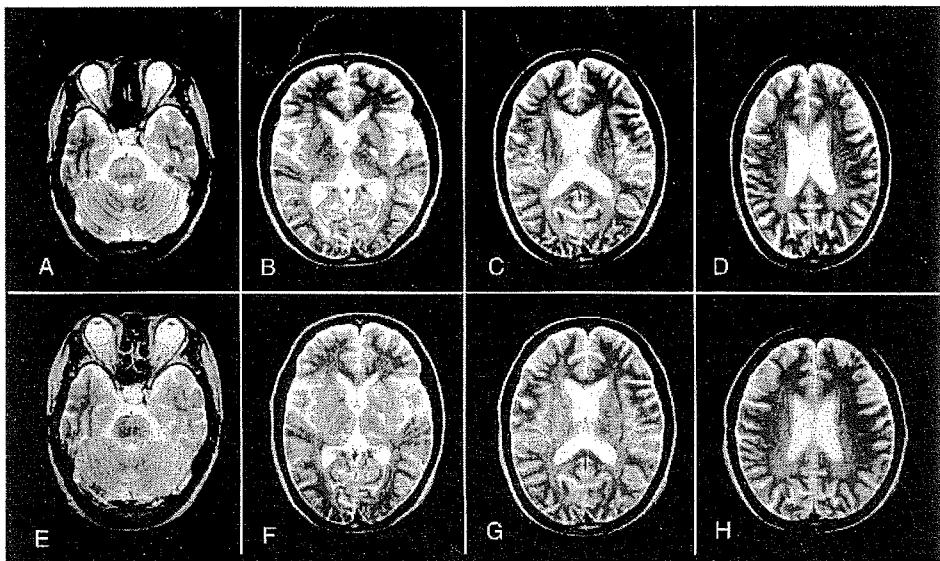


図1 頭部MRI(T2強調画像)

A～D(10月19日): 橋、両側視床、側脳室周囲白質に高信号域の病変を認める。 E～H(10月29日): 両側視床の病変が明瞭になっている。

考察

本症例は諸検査ではクリプトコッカスをはじめ真菌感染症を直接示唆する異常所見は認めなかつたが、診断的治療によりADEM様脳病変を呈した真菌性髄膜脳炎と考えられた。これまでに真菌性髄膜脳炎とADEMとの関連についての報告は我々が検索した範囲では長谷川らの症例¹⁾のみであった。長谷川らの症例はクリプトコッカス感染症である。クリプトコッカス髄膜脳炎のMRI、CT上の多発性脳病変についてはこれまでにもいくつか報告^{2,3)}があるが、それらはクリプトコッカスの直接浸潤によるものでmass lesionを呈し、本症例とは異なっていた。長谷川らの症例との比較では、長谷川らの症例ではクリプトコッカス髄膜脳炎の経過中に神経症状の増悪に伴ってMRI上ADEM様脳病変を呈しているが、本症例ではMRI病変に伴う神経症状の出現ないし増悪はなかった。また治療の面でも本症例ではステロイドは無効であり、抗真菌剤が効果的であった点が特異的であった。

結論

ADEM様脳病変を呈し真菌性髄膜脳炎が疑われた1例を報告した。本症例ではステロイドによる臨床症状及び画像所見の改善は認められなかつた。稀ではあるが中枢性真菌感染症に伴いADEMを発症する可能性を念頭に置く必要がある。

文献

- 1) 長谷川嘉哉ら ADEM様脳病変にステロイド大量療法が著効したクリプトコッカス髄膜脳炎. 臨床神経学 35 : 914-917, 1995
- 2) Fujita NK, et al. Cryptococcal intracerebral mass lesions. The role of computed tomography and nonsurgical management. Ann Intern Med 94:382-388, 1981
- 3) Papovich MJ, et al. CT of intracranial cryptococciosis. AJNR 11:139-142, 1990

演題番号 63

アスペルギルスによると推測される脳膿瘍を再発症し、アムホテリシンBの
24時間点滴静注・隔日投与により略治し得た慢性肉芽腫症の1例

成田光生*、中山雅之*、伊藤和夫**

札幌鉄道病院 *小児科、**放射線科

目的

慢性肉芽腫症におけるアスペルギルス脳膿瘍は致死的であり、再発症したのち救命し得た症例の報告は無い。今回、同症による脳膿瘍の再発が強く疑われ、アムホテリシンB（Am B、通常製剤）の24時間点滴静注隔日投与により腎機能障害を回避しつつ略治し得た症例を経験したので、Am Bの使用経験を中心に報告する。

症例

症例は22歳男性、慢性肉芽腫症。本症は好中球における細胞内殺菌能不全を呈する伴性劣性遺伝の免疫不全症である。13歳時の肺炎が最初の重篤な感染症で[1]、その後15歳時にはアスペルギルスによる肺炎と脳膿瘍[2]、17[3]、19歳時にもアスペルギルス肺炎を再発した。今回は左下肢の脱力・痺れ感にて発症、数日後に左下肢のびくつきに始まる全身性間代性痙攣に進行した。MRIにて前回の脳膿瘍の部位に一致して高信号領域を認め（図1-A,B）、アスペルギルス脳膿瘍の再発と診断した。現症としては左下肢の感覺鈍麻・筋力低下を認めた。右眼に内転障害を伴わない幅狭麻痺を認め病変が中脳パリア核からの遠心性神経に及んでいることが示唆された。血液によるアスペルギルス感染症の診断を試みたが、遺伝子、抗原、抗体、 β -D-グルカンなどいずれも陰性であった（表1）。Am B 1日量30mg(0.6mg/Kg)12時間点滴静注14日間連日投与（表2）にて病変は縮小傾向を示したが（図1-C）、軽度ながら腎機能障害も進

行した。7日間投与を中断し、投与法を24時間点滴静注・隔日投与に変更（表2）、その後28日間の治療にて正常腎機能を維持しつつ、炎症は鎮静化した（図1-D）。

考察

Am B投与においては、腎機能障害を止めることが最重要課題である。本例では予後の極めて不良な脳膿瘍という疾患の性格上当初はAm B連日投与を選択せざるを得なかった。これにより電解質は補充していたにもかかわらず血清カリウム、マグネシウムの低下が認められた（図2）。炎症が必ずしも拡大傾向の強いものではないことが確認されたため、7日間の中止後は隔日投与に変更し、血清電解質は正常範囲内を維持しつつ、病変を縮小できた。この際、尿中カリウム/クレアチニン比、あるいは尿中マグネシウム/クレアチニン比の増加が、血清電解質の低下に先行することが観察された（図2）。本検査は1回尿で判断可能であり、Am B使用中の腎機能低下の簡便な評価法として有用であると考えられる。また腎機能障害発生時には、Am Bは24時間点滴静注・隔日投与が、効果を損なうこと無く安全な投与法であることが示された。

結論

医療技術の進歩、HIV感染の拡大など免疫不全状態患者が増加するとともに、真菌感染症コントロールの重要性が増している。この状況においてAm Bは重要な薬剤と考えられ、本例を紹介した。

表 1 入院時検査所見

白血球	7,300	肝機能	正常範囲
好中球	71%	腎機能	—
リンパ	21%	電解質	—
赤血球	405万		
Hb	12.6	酵アスペルギルスPCR (大部分) ; 隆性	
血小板	28.7万	Pastorex Aspergillus; 隆性	
CRP	2.1	β-D-グルカン	
		エンドトキシン	基準値以下
		アスペルギルス抗体	—

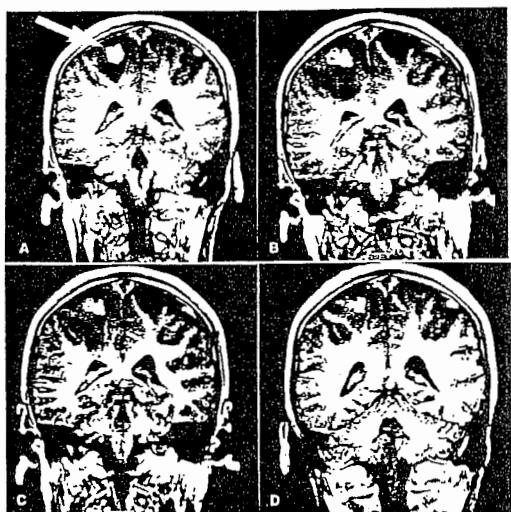


図 1 頭部MRI(T1強調画像)

A. 初診時 B. 入院時 C. Am-B連日投与14日後

D. Am-B隔日投与28日後

文献

- 1) Narita M, Shibata M, Togashi T, Tomizawa K, Matsumoto S. Steroid therapy for bronchopneumonia in chronic granulomatous disease. *Acta Paediatr Jpn* 33:181-185, 1991
- 2) Matsuzono Y, Togashi T, Narita M, Taguchi Y, Miura S. Pulmonary aspergillosis and pseudosequestration of the lung in chronic granulomatous disease. *Pediatr Radiol* 25:201-203, 1995
- 3) Narita M, Itakura O, Ishiguro N, Togashi T. Hypomagnesaemia-associated tetany due to intravenous administration of amphotericin B. *Eur J Pediatr* 156: 421-422, 1997 (with authors' erratum, *ibid* 156:663, 1997)

表 2 Am-B プロトコール

Am-B 連日投与		電解質液(1.2時間)	
Am-B	30 mg	Na	35 mEq/L
Na	17.5 mEq	K	20 mEq/L
K	10 mEq	Cl	115 mEq/L
Cl	17.5 mEq	Mg	40 mEq/L
Heparin	500 U /500 ml		60 ml/hr

Am-B 隔日投与

Am-B 点滴(2.4時間)		電解質液(2.4時間)	
Am-B	30 mg	Na	154 mEq/L
Na	17.5 mEq	K	30 mEq/L
K	10 mEq	Cl	109 mEq/L
Cl	17.5 mEq	Mg	30 mEq/L
Heparin	500 U /500 ml		30 ml/hr

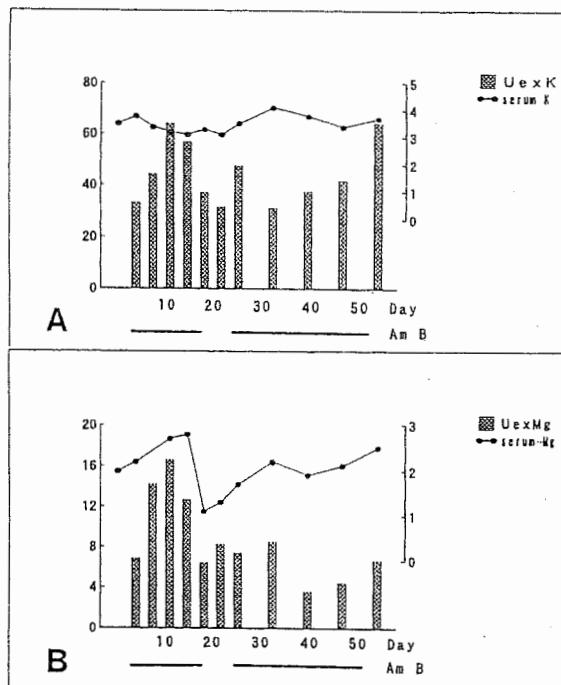


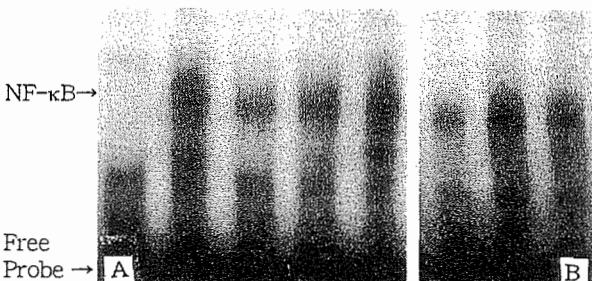
図 2 血清及び尿中電解質の推移

A. カリウム。左縦軸は尿中排泄量(UexK)のスケールで、単位はmEq·K/g·creatinin。

右縦軸は血清濃度(mEq/L)のスケール。

B. マグネシウム。左縦軸は尿中排泄量(UexMg)のスケールで、単位はmEq·Mg/g·creatinin。

右縦軸は血清濃度(mEq/L)のスケール。

LPS - + + + + + - + +
Thiopental 0 0 100 μM 10 μM 1 μM - - +図 2. LPSによるNF-κB活性化に対するThiopentalの抑制効果
A. A-172細胞 B. マウス脳

演題番号 66

Gerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群の1例

橋口英志*, 辻 貞俊*, 立石 潤*

*産業医科大学神経内科, **老人保健施設春風

はじめに

小脳失調, 癡呆症状で発症したGerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群（以下GSSと略す）の1例を経験した。臨床症状, プリオン蛋白遺伝子変異, 病理所見, 動物伝播実験などについて考察を加え, 報告する。

症例

63歳男性。■年5月頃より歩行時のふらつきと物忘れて発症。歩行障害, 癡呆症状は急速に進行し, 異常行動, 性格変化なども認めた。同年8月には歩行不能となり, 寝たきりで, 便失禁の状態となった。9月には言語理解不能となり, 意味のある発語も消失した。■年10月当科入院。手術歴, 輸血歴なし。家族歴なし。

入院時, 音や痛み刺激にのみ開眼し, 対照を注視, 追視することは可能であったが, 命令応答は不能で, 失外套状態であった。光・音・接觸刺激で刺激過敏性のミオクローヌスを認めた。Gegenhaltenあり。■年11月両側上肢に自発性のミオクローヌスが出現。脳波上, ■年1月にBIPLEDs, 同年3月にPSDを認めた。電気生理学的には, giant SEPなく, JLA法でもpremyoclonic spikeを認めなかつた。C-reflexは明らかでなかつたが, delayed long loop reflexを認め

た。経過中, 画像上の脳萎縮は急速に進行し,

■年5月無呼吸発作出現, 同年9月には脳波上持続性全般性徐波となつた。ミオクローヌスの出現頻度が徐々に減少し, 無呼吸の持続時間も長くなり, ■年7月呼吸不全で死亡した。全経過4年3ヶ月。

剖検時脳は650gと高度の萎縮を認めた。大脳, 中脳, 小脳の灰白質を中心に海綿状変化, グリオーシス, 神経細胞の脱落を認めた。大脳, 小脳に多数のKuru斑を認め, 抗PrP抗体による免疫染色は陽性, 抗 β -AP抗体では陰性であつた。PCR-RFLP法でPrPSC陽性, direct DNA sequencingでcodon 102 Pro \rightarrow Leuの点変異を認め, GSS¹⁰²と診断した。実験伝播成績は, NZWマウス10匹に脳内接種し, 7匹が発症した。潜伏期間は640±129日であった。

考察

古典型GSS¹⁰²では, ミオクローヌス, PSD, 海綿状脳病変が稀といわれており, 実験的伝播も約3分の1の症例で可能とされている。本例は, 家族歴が陰性であるが, 遺伝子学的にも病理学的にも典型的なGSS¹⁰²であった。しかしながらGSS¹⁰²としては比較的稀とされるミオクローヌス, PSD, 海綿状脳病変をすべて認め, 実験的伝播も可能であった。このような所見の

表1 古典型GSS (P102L)との比較

	古典型GSS	本例
初発症状	小脳症状	小脳症状, 痴呆
全経過	約6年	4年3ヶ月
EEG上のPSD	(-)	(+)
Myoclonus	(-)	(+)
病理	海綿状病変 (-)~(±)	(+)
Kuru斑	(+)	(+)
実験的伝播	(-)	(+)

いづれかあるいはすべてが陽性の一群がGSS¹⁰²の中にあると考えられた。

本例は、ミオクローヌスを長期間認めたことから非典型的なGSS¹⁰²と考えられたが、その起源は明らかでない。PSDを認め、giant SEP (-), JLA法でpremyoclonic spike (-)であるが、long loop reflex (delayed C-reflex ?)を認めることから、皮質起源の可能性が考えられる。

今後、GSSの病像を考える上で貴重な症例と思われる。

結論

GSS¹⁰²には、従来稀とされるミオクローヌス、PSD、海綿状脳病変、実験的伝播のいづれかあるいはすべてが陽性の一群があると考えられた。

文献

- 1) Furukawa H. et al. A comparative study of abnormal prion protein isoforms between Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome and Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 158: 71-75, 1998
- 2) Parchi P. et al. Different patterns of truncated prion protein fragments correlate with

distinct phenotypes in P102L Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 8322-8327, 1998

- 3) Brown P. et al. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 35: 513-529, 1994
- 4) Tateishi J. et al. Experimental transmission of Creutzfeldt-Jakob disease and related diseases to rodents. *Neurology* 46: 532-537, 1996
- 5) Doh-ura K. et al. Creutzfeldt-Jakob disease patients with congophilic Kuru plaques have the missense variant prion protein common to Gerstmann-Sträussler syndrome. *Ann Neurol* 27: 121-126, 1990

脳炎モデルにおけるThiopentalの抗炎症作用 —TNF- α 産生抑制と転写因子NF- κ B活性化抑制—

市山高志*、Lipton JM**、吉富友美*、西河美希*、伊住浩史*、林 隆*、
古川 漸*

*山口大学医学部小児科、**Department of Physiology, University of Texas, Southwestern Medical Center at Dallas

目的

tumor necrosis factor- α (TNF- α) は炎症病態の形成に関わる炎症性サイトカインである。転写因子nuclear factor kappa B (NF- κ B) はTNF- α をはじめ、多くの炎症性サイトカイン遺伝子からmRNAへの転写を調節する。NF- κ Bは細胞質内でI κ B (inhibitor of NF- κ B) と結合し、不活性な状態で存在する。I κ Bがリン酸化され、蛋白分解すると、NF- κ Bは遊離し核内に移行し、特異的なDNA配列 (NF- κ B binding site) に結合する (活性化)。NF- κ Bの活性化によりサイトカイン遺伝子の転写が始まり、サイトカインの產生が行われる。リポ多糖体 (LPS) によるTNF- α 产生とNF- κ B活性化に対する静脈麻酔薬Thiopentalの抑制効果を、ヒトグリオーマ細胞とマウス脳炎モデルを用いて検討した。

方法

ヒトグリオーマ細胞 (A-172) を5% CO₂を含む37°Cのインキュベーターに入れ、4.5 g/Lグルコース、10 % ラシ胎児血清、100 U/mlペニシリン、100 μg/mlストレプトマイシンを含むDulbecco's Modified Eagle's Mediumで培養した。細胞は大腸菌O111:B4由来のリポ多糖体 (LPS) 100 ng/mlと種々の濃度のThiopentalで処理した。マウス脳炎モデルとして雄のBALB/cを用いた。

腹腔内に5 mg/kg Thiopentalを投与し、脳室内に2.5 μg LPSを投与した。2時間後に脳を摘出し、液体窒素で凍結した。

A-172細胞からのTNF- α 产生は、LPS単独あるいはLPS+Thiopentalで6時間処理後の培養液を用いてELISA kit (R&D system) で行った。A-172細胞、マウス脳炎モデルでのNF- κ Bの活性化は細胞、凍結組織から核内容を抽出し、NF- κ B binding siteを³²Pでラベルしたものをプローブとしてゲルシフトアッセイ法で測定した。

結果

A-172細胞からのTNF- α 产生は、LPS単独群では602±34 pg/mlだったが、Thiopental処理群では、489±40 pg/ml (Thiopental 10 μM)、378±15 pg/ml (20 μM)、327±17 pg/ml (40 μM) と有意に抑制された (図1)。NF- κ Bの活性化は、A-172細胞ではLPS単独群に比して、Thiopental 100 μM、10 μM処理群で抑制された (図2 A)。マウス脳炎モデルでも、LPS単独群に比して、Thiopental処理群でのNF- κ B活性化抑制が確認された (図2 B)。

考察

急性脳炎をはじめとする中枢神経系感染症では、炎症性サイトカインが病態に関与している。

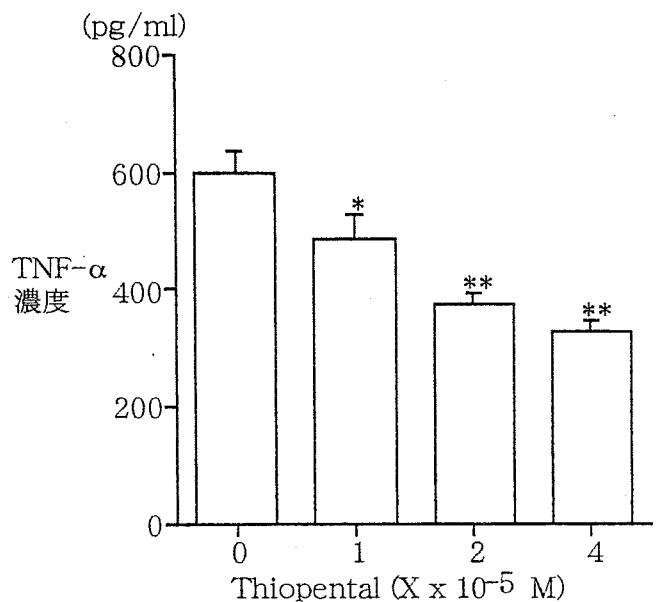


図1. LPS刺激によるA-172細胞からのTNF- α 産生に対するThiopentalの抑制効果
(平均値 \pm S D)
* p<0.05, ** p<0.01 (Mann-Whitney U test)

炎症性サイトカインのコントロールは、治療の一手段として期待される。NF- κ B活性化の抑制により炎症性サイトカインの産生抑制を惹起する。基礎的実験であるが、ThiopentalはNF- κ Bの活性化を抑制し、TNF- α 産生を抑制することから、中枢神経系炎症疾患治療に応用できそうである。

結論

ヒトグリオーマ細胞とマウス脳炎モデルにおいて、ThiopentalはLPSによるNF- κ Bの活性化を抑制し、TNF- α 産生を抑制することを明らかに

した。

文献

- 1) Baeuerle P.A. and Henkel T. Function and activation of NF- κ B in the immune system. Annu Rev Immunol 12: 141-179, 1994
- 2) Ichiyama T. et al. α -melanocyte-stimulating hormone inhibits NF- κ B activation and I κ B α degradation in human glioma cells and in experimental brain inflammation. Exp Neurol 157: 359-365, 1999

演題番号 70

ウイルス性髄膜炎と熱性痙攣症例の髄液中サイトカインの動態

佐藤晶論^{*1}、細矢光亮^{*1}、本泉健^{*1}、片寄雅彦^{*2}、佐野秀樹^{*3}、塚越哲^{*3}、佐久間弘子^{*4}、
加藤一夫^{*5}、鈴木仁^{*1}

福島県立医科大学小児科^{*1}、公立相馬総合病院小児科^{*2}、公立岩瀬病院小児科^{*3}、
星総合病院小児科^{*4}、福島県衛生公害研究所^{*5}

目的

エンテロウイルス性髄膜炎と熱性痙攣症例の髄液中 interleukin-6(IL-6)、IL-8、interferon-gamma(IFN- γ)、tumor necrosis factor- α (TNF- α)濃度を比較し、両者の病態の相違について検討した。

材料と方法

1997年6月から12月までに臨床症状から髄膜炎と診断し、採取した髄液検体のうち、ウイルス分離法またはPCR法によりエンテロウイルスを証明した87検体をウイルス性髄膜炎群とした。これら87検体のうち、髄液細胞数に増加がないのが11検体で、細胞数が増加していたのが76検体であった。

また、同時期に熱性痙攣と診断した患児から採取した髄液のうち、ウイルス分離法およびエンテロウイルスに対するPCR法でウイルス学的検索を試みた24検体を熱性痙攣群とした。これら24検体のうち、エンテロウイルスを髄液中に証明できたのが8検体、証明できなかったのが16検体であった。

悪性腫瘍寛解期に経過観察のため採取された髄液14検体をコントロール群とした。

これら髄液中のIL-6、IL-8、IFN- γ およびTNF- α 濃度をそれぞれ、human IL-6 ELISA kit、human IL-8 ELISA kit、human IFN- γ ELISA kitおよび

human TNF- α ELISA kit(いずれもENDOGEN社)を用いて測定した。各群の髄液中サイトカイン濃度の比較には、Wilcoxon rank-sum testを用い、5%をもって有意と判断した。

結果

1. 髄液中 IL-8 濃度について

髄膜炎群と熱性痙攣群の髄液中 IL-8 濃度は、コントロール群よりも有意に高値を示し、前者の方が後者よりも高値であった。髄膜炎群において、髄液中 IL-8 濃度は髄液細胞数増加群の方が非増加群よりも有意に高値であった。熱性痙攣群で、髄液中にエンテロウイルスが証明された群と、証明できなかった群の髄液中 IL-8 濃度に有意差を認めなかった。

2. 髄液中 IL-6 濃度について

髄膜炎群の髄液中 IL-6 濃度は、熱性痙攣群とコントロール群よりも有意に高値であった。熱性痙攣群とコントロール群の間に有意差はみとめなかった。髄膜炎群において、髄液細胞数増加群と非増加群の間で髄液中 IL-6 濃度に有意差を認めなかった。

3. 髄液中 IFN- γ 濃度について

髄膜炎群と熱性痙攣群の髄液中 IFN- γ 濃度は、

コントロール群よりも有意に高値を示し、前者の方が後者よりも有意に高値であった。髄膜炎群において、髄液中 IFN- γ 濃度は髄液細胞数増加群の方が非増加群よりも有意に高値であった。また、熱性痙攣群で、髄液中にエンテロウイルスが証明された群と、証明できなかった群の髄液中 IFN- γ 濃度に有意差を認めなかつた。

4. 髄液中 TNF- α 濃度について

各群間で髄液中 TNF- α 濃度に有意差を認めなかつた。

5. 髄液中サイトカイン濃度間の相関関係について

髄膜炎群において、髄液中 IL-8 濃度と髄液中 IL-6 濃度との間に正の相関関係を認めた。熱性痙攣群では髄液中 IL-8 濃度と髄液中 IL-6 濃度との間に相関を認めなかつた。その他の髄液中サイトカイン濃度間で相関関係は認められなかつた。

考察

ウイルス性髄膜炎では、その急性期に種々のサイトカインが髄液中に検出され¹⁾、これらが病態形成に関与すると考えられている。エンテロウイルス性髄膜炎の髄液中 IL-8、IL-6、IFN- γ 、TNF- α 濃度を測定したところ、IL-8、IL-6 および IFN- γ はコントロール群より有意に高値であった。ウイルス性髄膜炎の初期と考えられる細胞数非増加群においても、髄液中 IL-8、IL-6 および IFN- γ 濃度はコントロール群よりも有意に高値であったことは、髄腔内に炎症性細胞が浸潤する以前から、中枢神経系内でサイトカインが産生されていることを示唆している。さらに、髄膜炎群全体および髄液細胞数非増加群の両群で、髄液中 IL-8 と IL-6 濃度間に強い正の相関関係を認めたことは、髄膜炎の炎症初期において、

IL-8 と IL-6 が産生されることを示している。

最近、熱性痙攣患者の髄液中に HHV-6²⁾ やエンテロウイルス³⁾ が証明され、熱性痙攣とウイルスの中枢神経系内感染との関連が示唆されている。そこで、熱性痙攣患者から採取した髄液中のサイトカイン濃度を測定した。熱性痙攣群では IL-8 と IFN- γ 濃度は、コントロール群よりも有意に高値であり、この結果は熱性痙攣において中枢神経系内での炎症の存在を示唆している。しかし、その濃度は髄膜炎群より低値であり、また IL-6 の上昇はみられなかつた。熱性痙攣群では髄液中 IL-8 と IL-6 濃度間に相関関係を認めなかつた。

結語

髄膜炎群と熱性痙攣群との間で、検出されるサイトカインの種類や濃度に相違がみられるところから、髄膜炎と熱性痙攣では、エンテロウイルスの病態への関与の仕方が異なると考えられた。

文献

- 1) Täuber MG. et al. Cytokines and chemokines in meningeal inflammation : Biology and clinical implications. Clin Infect Dis 28:1-11, 1999
- 2) Suga S. et al. Clinical and virological analysis of 21 infants with exanthem subitum (roseola infantum) and central nervous system complications. Ann Neurol 33:597-603, 1993
- 3) Hosoya M. et al. Detection of enterovirus by polymerase chain reaction and complications associated with acute febrile illness. J Infect Dis 175:700-703, 1997

演題番号 71

中枢神経感染症におけるアストロサイト内 integrin α3 subunit の免疫組織化学的局在

金澤美穂, 柴田亮行, 澤田達男, 小林慎雄

東京女子医科大学医学部第一病理学教室

目的

アストロサイトは中枢神経系に特有の細胞で、病的状態においては胞体の腫大、突起の延長あるいは数的増加をきたすことが形態上の変化として知られている。また機能的側面として、血液脳関門の調節や神経栄養因子の放出などを介して、神経細胞死の防止と傷害された脳実質の修復に寄与すると考えられている。今回、我々は病的状態におけるアストロサイトの機能と接着因子の関連を探るため、炎症性疾患での integrin α3 subunit (以下 α3) の局在を免疫組織化学的手法で解析した。

対象および方法

死後 12 時間以内の剖検で得られた中枢神経感染症 19 例を用いた。症例の内訳は細菌感染 5 例、真菌感染 5 例、ウイルス感染 7 例、Creutzfeldt-Jacob 病 2 例であった。臨床上および病理学的に感染が認められない 7 例を対照例とした。各症例のホルマリン固定パラフィン包埋切片 (6 μm 厚) を作製し、一次抗体としてマウス単クローナル抗 α3 抗体 (P1B5, Chemicon, 1: 1000) または、ラビット多クローナル抗 GFAP 抗体 (Dako, 1: 500) を用いた。α3 については Proteinase K による 10 分間前処理を加え、一次抗体と 4°C 下一夜反応させた後、catalyzed signal amplification system (Dako) 変法で免疫反応産物を検出し、DAB で可視化した。GFAP は PAP 法を行い、DAB/NiCl₂ で発色した。いくつかの切片については α3 と GFAP の二重免疫染色を行った。

結果

対照例においては、α3 免疫活性は静止型アストロサイトの核周囲と突起に微細顆粒状物質として観察された。

細菌感染症では、感染初期においては実質内に局所的な炎症細胞浸潤があり、その周囲にエオジン好性の胞体が明瞭化した小型の反応性アストロサイトが観察された。α3 免疫活性は、微細顆粒状で胞体内に局在していた。時間の経過に伴って様々な大きさの膿瘍が形成され、その周囲には腫大した胞体を有する大型の反応性アストロサイトが増生していた。α3 免疫活性は胞体辺縁部に粗大顆粒状物質として観察された。

真菌感染症のうち、アスペルギルス感染例は細菌感染例とほぼ同様の組織像と α3 免疫染色像を示した。クリプトコッカス感染例では菌体が充満した囊胞が実質内に形成されていたが、病巣周囲の炎症所見は乏しく小型の反応性アストロサイトが少数みられるのみであり α3 陽性の微細顆粒を有していた。

ウイルス感染症では反応性アストロサイトの形態と integrin 免疫活性は細菌感染症と同様の結果が得られた。またウイルス感染症の中で、サイトメガロウイルス感染例には核内封入体を有する腫大した細胞が観察された。α3 免疫染色では免沈着物様の凝集、微細な顆粒状物質が観察され、細胞によって異なっていた。また進行性多巣性白質脳症では、奇怪な核を有するアストロサイトが出現しており、これらの細胞では α3 陽性顆粒は微細でごく少数検出されるのみであった。

Creutzfeldt-Jacob 病では、灰白質は海綿状で空胞化しており、神経細胞は高度に脱落し、線維性の反応性アストロサイトが増生していた。 α_3 免疫活性はアストロサイトの核周囲に微細顆粒状に観察された。

考察

細菌、アスペルギルスおよびウイルス感染症においては、経過にともなって大小の反応性アストロサイトが病巣周囲に出現し、その形態により α_3 の染色性が異なっていた。特に大型の反応性アストロサイトでは粗大な α_3 陽性顆粒が特徴的であった。これは、病的状態においてサイトカインなどの因子により活性化されたアストロサイトが、その形態と共に integrin を細胞内で凝集させ、周囲との接着様式を強固にしていると考えられる。

一方、クリプトコッカス感染症や Creutzfeldt-Jacob 病においては大型反応性アストロサイトは余り目立たず、線維性の反応性アストロサイトが多く観察され、 α_3 免疫反応産物は微細な傾向を示した。これは、細菌およびアスペルギルス感染症にみられるような、壊死や炎症細胞浸潤などをともなう急激な組織破壊性変化が、クリプトコッカス感染症や Creutzfeldt-Jacob 病では乏しいことが関連していると思われる。

また感染症の中には、疾患に特徴的な細胞が出現することが知られており、今回サイトメガロウイルス感染症では核内封入体をもつ腫大した細胞が、進行性多巣性白質脳症では奇怪な核を持つ巨大なアストロサイトが観察された。これらの細胞では、 α_3 免疫活性が乏しかったり沈着物様に凝集するなど、反応性アストロサイトと大きく異なることから、傷害された組織の修復に積極的には関与していないと考えられる。

これまでに種々の細胞において integrin の機能

は多様であることが証明されている。今回はある程度組織破壊が進行した時期の中核神経組織を検討したが、感染初期で組織修復が開始される以前の段階でも、遊走するアストロサイト内の integrin が何らかの機能を果たしていると考えられる。今後、アストロサイトの機能と integrin との関連を探るには、病初期から末期までの長期にわたる検討が必要と思われる。

結論

中枢神経感染症例において、組織破壊の程度に応じて反応性アストロサイトが病巣周囲に出現するが、これらの細胞は integrin α_3 subunit を介する接着様式を変化させることによって組織修復に関与していると考えられた。また封入体を持つ腫大した細胞や奇怪な核を持つアストロサイトは、組織修復に積極的には関与していない可能性が示唆された。

文献

- 1) Hynes RO: Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 69: 11-25, 1992
- 2) Paulus W, Baur I, Schuppan D et al: Characterization of integrin receptors in normal and neoplastic human brain. *Am J Pathol* 143: 154-163, 1993
- 3) Hirano A: A Guide to Neuropathology (in Japanese), 3rd ed. Igaku-shoin, Tokyo, 1992

演題番号 72

中枢神経系ウィルス感染症における補体系の検討

小川達次*，樋口じゅん*，岩本佳子**，畠川清美**，木代和美**，厨川和哉**

*仙台市立病院神経内科，**仙台市立病院中央臨床検査室

目的

ウィルス感染時に補体は抗体と共同して働き、ウィルスの中和やウィルス感染細胞の破壊を行うが、ウィルスの感染が抗体の関与なしに補体の第2経路の活性化を引き起こすという感染防御機構も明らかになってきている。我々は、中枢神経系へのウィルス易感染性と補体系の異常との関連を調べる目的で、中枢神経系ウィルス感染症例における補体系の測定を行ったので報告する。

対象・方法

対象疾患群は1995年から1998年までの3年間に当院神経内科に入院したウィルス性髄膜炎8例、ウィルス性脳炎5例の計13例（男性4例・女性9例）で、治癒退院後2週から3年の時点で採血を行った。対照群は健常成人36例で、男性19例（20代・30代・40代各5例、50代4例）、女性17例（20代・30代各5例、40代4例、50代3例）である。両群とも、採血時に上気道炎などの感染症がないことを確かめ、さらにCRPが0.23mg/dl以下であることを同時に採血した検体で確認した。補体系の指標として、CH50（COBAS MIRAを用いた溶血濁度測定法）、C3c・C4蛋白量（BN IIを用いた免疫比濁法）、C9蛋白量（平板内単純免疫拡散法）の4項目を測定した。

結果

(1)対照群のCH50、C3c、C4、C9：男性例では各々 $41.0 \pm 3.7/\text{ml}$ 、 $100.3 \pm 11.6\text{mg}/\text{dl}$ 、 $22.8 \pm$

$5.3\text{mg}/\text{dl}$ 、 $173 \pm 32\text{mg}/\text{l}$ 、女性例では各々 $38.2 \pm 5.0/\text{ml}$ 、 $95.7 \pm 22.3\text{mg}/\text{dl}$ 、 $19.5 \pm 5.6\text{mg}/\text{dl}$ 、 $186 \pm 35\text{mg}/\text{l}$ で、CH50、C3c、C4は女性例で若干低下している傾向がみられたが、男女間に有意差は認められなかった。年代別の検討でも、CH50、C3c、C4、C9は各々、20才代 $39.0 \pm 5.9/\text{ml}$ 、 $95.2 \pm 19.6\text{mg}/\text{dl}$ 、 $19.1 \pm 4.8\text{mg}/\text{dl}$ 、 $186 \pm 38\text{mg}/\text{l}$ 、30才代 $39.2 \pm 4.0/\text{ml}$ 、 $94.4 \pm 15.0\text{mg}/\text{dl}$ 、 $21.9 \pm 5.15\text{mg}/\text{dl}$ 、 $187 \pm 29\text{mg}/\text{l}$ 、40才代 $40.2 \pm 4.8/\text{ml}$ 、 $101.8 \pm 23.1\text{mg}/\text{dl}$ 、 $20.8 \pm 6.5\text{mg}/\text{dl}$ 、 $173 \pm 42\text{mg}/\text{l}$ 、50才代 $40.8 \pm 3.5/\text{ml}$ 、 $103.0 \pm 6.8\text{mg}/\text{dl}$ 、 $24.2 \pm 6.2\text{mg}/\text{dl}$ 、 $164 \pm 16\text{mg}/\text{l}$ で、C9は加齢にともない低下傾向にはあったが、年代間で有意の差は認められなかった。

(2)対照群と疾患群との比較：対照群での補体系指標の検討から、年代・性による差は明らかではなかったので、今回は対照群と疾患群を年齢・性別に分けず、全体で比較検討した。対照群と疾患群は各々、CH50； $39.7 \pm 4.5/\text{ml}$ 、 $39.4 \pm 5.9/\text{ml}$ 、C3c； $98.1 \pm 17.4\text{mg}/\text{dl}$ 、 $107.2 \pm 21.2\text{mg}/\text{dl}$ 、C4； $21.3 \pm 5.6\text{mg}/\text{dl}$ 、 $19.9 \pm 6.5\text{mg}/\text{dl}$ 、C9； $179 \pm 33\text{mg}/\text{l}$ 、 $186 \pm 65\text{mg}/\text{l}$ で、両群間に有意差はみられなかった。疾患群を髄膜炎症例と脳炎症例に細分して検討したが、同様に差は認められなかった。

(3)疾患群における検討（表1）：脳炎例でC4・C9低下1例（①）、髄膜炎例でC4低下1例、

	疾患名	性	年齢	CH50 (CH50/ml)	C3c (mg/dl)	C4 (mg/dl)	C9 (mg/dl)
(1)	脳炎	女	26	31.8	94.4	12.3	48
(2)	脳炎	男	31	36.6	114.0	20.6	154
(3)	脳炎	男	52	37.0	107.0	20.9	182
(4)	脳炎	男	73	46.5	117.0	23.6	234
(5)	脳炎	女	52	40.0	86.1	16.8	152
(6)	髄膜炎	女	43	32.2	106.0	9.5	208
(7)	髄膜炎	女	31	29.8	62.6	15.7	182
(8)	髄膜炎	男	30	39.0	98.8	26.8	168
(9)	髄膜炎	女	20	49.4	150.0	31.8	128
(10)	髄膜炎	女	21	39.5	133.0	14.3	246
(11)	髄膜炎	女	41	41.8	117.0	28.8	324
(12)	髄膜炎	女	41	45.5	104.0	18.3	200
(13)	髄膜炎	女	44	43.6	104.0	20.3	200
基準値				30.0~50.0	68.8~128.0	13.6~36.0	113~245

表1 疾患群の補体系検査結果

(6) と C3c・CH50低下1例(7)、計3例に補体系の異常が認められた。

考察

C3欠損症や膜侵襲複合体を形成するC5~C9までの欠損症では細菌感染症をおこしやすいことが知られている。一方、補体とウィルス感染症に関しては、細菌性髄膜炎急性期で髄液のC3が上昇するのに対して、ウィルス性髄膜炎急性期では髄液中C3の上昇がみられないことが報告されているが、中枢神経系へのウィルス易感染性と補体異常との関連は未だ明らかではない。今回、C3c、C4、C9のいずれかが低値を示した症例が、疾患群で13例中3例に認められた。中枢神経系ウィルス感染症の発症要因として、補体成分の低下や欠損が関与している可能性もあり、今後、症例を追加して検

討すべき課題と考えられた。

結論

ウィルス性髄膜炎・脳炎症例のCH50、C3c、C4、C9を測定し、対照群と比較検討した。両群間に有意差は認められなかつたが、疾患群13例中、C4とC9低下1例、C4低下1例、CH50とC3c低下1例の計3例(23%)に補体系の異常が認められた。

文献

- 1) 山内一也：ウィルス感染と免疫 臨床免疫（上巻）1016-1021、日本臨床社 1990
- 2) Stahel PF. et al. Complement C3 and factor B cerebrospinal fluid concentrations in bacterial and aseptic meningitis. Lancet 1997; 349:1886-1887

演題番号 73

急性散在性脳脊髄炎における末梢血サイトカイン産生Tリンパ球について

西河美希、吉富友美、松原知代、片山久美子、市山高志、林 隆、古川 漢
山口大学小児科

目的

急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM) は、感染症や予防接種を契機に発症し、脳脊髄における多巣性の病巣に基づく神経症状を呈する急性の炎症性脱髓性疾患である。病因は自己免疫機序と推定されているが、不明である。ADEMや多発性硬化症の実験モデルとされている実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental allergic encephalomyelitis, EAE) では、脱髓病変にTリンパ球の関与が報告されている（1）。Tリンパ球は産生するサイトカインによってinterferon- γ (IFN- γ)、interleukin-2 (IL-2) を産生するT helper 1 (Th1) とIL-4、IL-10などを産生するTh2に分類される。EAEでは活性化されたTh1が血液脳関門を通過後、IFN- γ を産生し、ミクログリア、マクロファージのtumor necrosis factor- α (TNF- α) の産生を促進し、オリゴデンロサイトに細胞障害性に働き脱髓が成立する。私共はADEMの末梢血サイトカイン産生Tリンパ球について検討した。

対象・方法

ADEM 3例（男児2例、女児1例、平均5.6歳）について急性期治療前から回復期に経時的にサンプリングした。同時期に神経症状を主訴に入

院したFisher症候群、急性小脳失調症、無菌性髄膜炎（女児3例、平均15歳）を対照疾患とし、正常対照は平均1歳4ヶ月の健常小児14例（男児5例、女児9例）である。末梢血をヘパリン採血しBrefeldin Aの存在下でPMAとionomycinで4時間刺激したリンパ球を、FASTIMMUNESYSTEM(Becton Dickinson社)を用いて細胞内サイトカインを染色し、フローサイトメトリーで3カラー解析した（2）。細胞表面抗体としてPer CP標識抗CD3抗体、抗サイトカイン抗体としてFITC標識抗IFN- γ 抗体、PE標識抗IL-4抗体を用いた。

結果

正常対照のCD3+Tリンパ球に占めるIFN- γ 産生CD3T+リンパ球は15.8±3.8%、IL-4産生CD3T+リンパ球は1.3±1.2%だった。免疫グロブリン大量療法 (high-dose intravenous immunoglobulin, IVIG) が有効だったADEMの症例では、急性期のIFN- γ 産生CD3T+リンパ球は10.6%と正常範囲内だった。IVIGが無効のため、ステロイドパルス療法を施行した2例では、急性期のIFN- γ 産生CD3T+リンパ球はそれぞれ36.7%、33.1%と増加していた（図1）。再燃例では、IFN- γ 産生CD3T+リンパ球も22.4%から29%へ再増加し、臨床症状およびMRIの脱髓所見の改善とともに正常範囲内へ減少した。

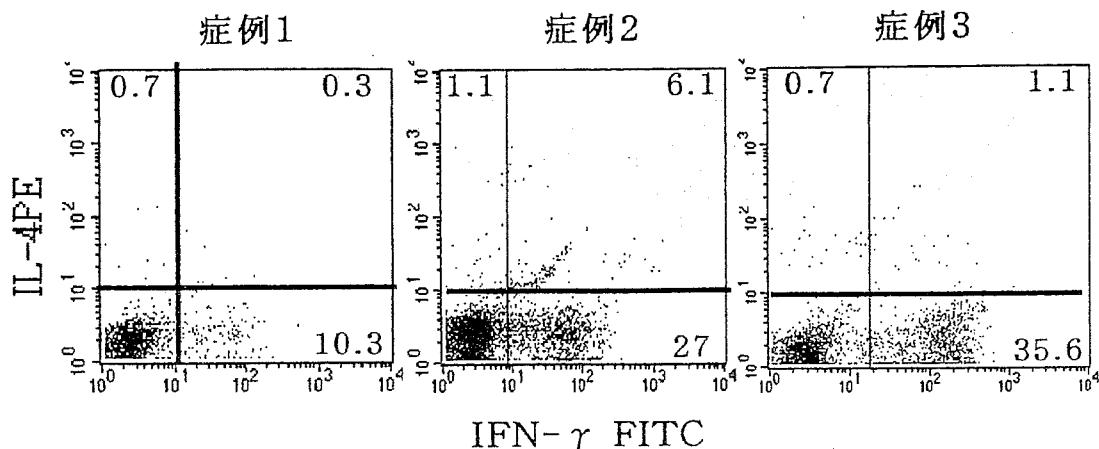


図1. サイトカイン産生CD3+Tリンパ球
(CD3+Tリンパ球に占めるパーセント)
症例2, 3はIFN- γ 産生CD3+Tリンパ球が増加した。
症例1は正常範囲内だった。

全例の経過中IL-4産生CD3Tリンパ球の変動はみられなかった。

対照疾患3例では、サイトカイン産生CD3+Tリンパ球の上昇はみられなかった。

考察

ADEMの脱髓病変発症機序は、病理学的所見からEAEと同様の発症機序によると考えられている。末梢血の細胞内サイトカイン染色法による検討ではADEMの重症例と再燃例でIFN- γ 産生CD3+Tリンパ球の増加がみられ、臨床症状やMRI上の脱髓所見と相関したことから、ADEMの病態にIFN- γ 産生CD3T+リンパ球の関与が示唆された。

文献

- 1) Owen T. et al. Inflammatory cytokines in the brain : does the CNS shape immune response ? Immunol Today 15 : 566-571, 1994.
- 2) Matsubara T. et al. Decreased interferon-gamma (IFN- γ)-producing T

cells in patients with acute Kawasaki disease. Clin Exp Immunol 116 : 554-557, 1999.

演題番号 74

ムンプスウイルス感染に関連したと思われる両側顔面神経麻痺を呈した 非典型的Guillain-Barré症候群の一例

澤田幹雄 * 坂本朋子 * 滝山嘉久 * 中野今治 *

* 自治医科大学神経内科

はじめに

Guillain-Barré症候群(GBS)との関連性が確認されている先行感染の病原体には、*Campylobacter jejuni* (32%), *cytomegalovirus* (13%), *Epstein-Barr virus* (10%), *Mycoplasma pneumoniae* (5%)の4つがある (カッコ内には先行感染の頻度を示した)¹⁾。この中で、*C. jejuni* と *cytomegalovirus* については感染後に発症する GBSの特徴が明らかになってきている。

一方、GBSの先行感染の病原体としてムンプスウイルスの関連した症例の報告は稀であり、1967年以降には6例が報告されているのみである²⁻⁷⁾。今回われわれは、ムンプスウイルス感染に関連したと思われる両側顔面神経麻痺を呈したGBSの亜型に相当する一例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

患者：36歳男性。

主訴：両手足のビリビリ感、閉眼困難、口の動きにくさ、味覚障害。

既往歴：ムンプスの既往なし。

現病歴：■■■年1月13日に咽頭痛と関節痛を自覚した。1月23日(第1病日)に両手足ビリビリ感が出現、第4病日になり閉眼困難、口の動きにくさ、味覚障害が出現したため入院となった。

入院時現症：表在リンパ節触知せず、耳下腺、睾丸に腫脹はない。前頭筋、眼輪筋、口輪筋に右優位の筋力低下を認め、舌前方2/3の味覚低下も認めた。四肢の筋力はたもたれていた。協調運動の異常はなかった。四肢遠位優位の異常感覚、錯覚、感覺・痛覚鈍麻を認めた。腱反射は上肢で消失、下肢ではたもたれていた。

検査成績：尿検査異常なし、赤沈2mm(1時間

値)、CRP 0.1mg/dl.、アミラーゼ106mU/ml.と正常。その他生化学も正常であった。第5病日患者血清中に12種類の糖脂質抗原 (GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GD3, GT1b, GQ1b, GA1, Gal-C, Gal-NAc-GD1a, GM1b) に対する抗体は認められなかった。第5病日の髓液検査では蛋白71mg/dl.、細胞3/mm³と蛋白細胞解離を認めた。第5病日の患者血清を用いて先行感染の病原体につき検索を行ったところ、抗*C. jejuni*抗体、IgM抗サイトメガロウイルス抗体、IgM抗EBV VCA抗体、マイコプラズマ抗体はいずれも陰性であったが、enzyme-immunoassayによるIgM抗ムンプス抗体価は1.58 (抗体指数1.21以上が(+))と陽性であった。第6病日に施行した末梢神経伝導検査では、伝導速度は運動・感覺神経とも正常であったが感覺神経優位に振幅低下を認めた。顔面神経支配鼻筋のM波の振幅は、右2.06mV、左2.85mVと右側で低下していた。

入院後経過：GBSの亜型であると診断、顔面神経麻痺を重視して第8病日より二重膜濾過法(DFPP)を計5回施行した。第27病日に末梢神経伝導検査を再検したところ、鼻筋のM波は両側とも導出不可能になっていた。一方、運動神経では正常下限だった振幅のわずかな改善を認め、sub-clinicalだが電気生理学的な障害が生じていた可能性も否定できないと思われた。感覺神経の導出波形は振幅低下のまま変化はなかった。臨床的には、四肢の感覺障害は第22病日頃より改善傾向を示し、第60病日以降は感覺障害を認めなくなった。第17病日には下肢も含め全ての四肢の腱反射は消失したが、第60病日以降に徐々に下肢から出現してきた。一方、顔面筋の麻痺は改善傾向を示しているが第140病日の時点で完全な回復には至らず、わずかに残存している。

表1. ムンブスに合併したGBSの報告

報告年度 出典	報告者	症例 (年齢、性)	ムンブス 臨床症状	感染～ 発症	重症度	脳神経 症状	四肢 脱力	髄液蛋白 (mg/dl)
'67, Lancet	Ehrlich	45, M	耳下腺炎、睾丸炎	17日間	4	(一)	+	236
'67, Lancet	Ghosh	8, M	耳下腺炎	7日間	4	(一)	+	200
'67, Lancet	Menon	22, M	耳下腺炎	3日間	?	(一)	+	280
'82, NY. S.J	Pollack	25, M	耳下腺炎、睾丸炎	10日間	?	右VII	+	122
'90, JNNP	Duncan	48, M	耳下腺炎、睾丸炎	16日間	4	両VII	+	120
'96, Int.med	沢崎ら	35, M	耳下腺炎、睾丸炎	18日間	4	右VII	+	61
本症例	澤田ら	36, M	なし	10日間	2	両VII	-	71

考察

ムンブスウイルス感染に関連したGBS症例は1967年以降に6例報告されている。表1にこれら臨床像を示した。全て男性であり、本例では認めなかつたが4例に睾丸炎を合併している。顔面神経麻痺を呈した症例は約半数である。

本例は、両側顔面神経麻痺、四肢遠位優位の異常感覚、錯感覚、感覺・痛覚鈍麻、腱反射消失を呈したが、その他の報告例と異なり、電気生理学的にM波振幅の正常下限～軽度異常レベルの低下を認めたものの神経所見では筋力低下を認めず、運動神経障害がsub-clinicalであったことが特徴的であると思われた。本例の症状は、Ropper⁸⁾の提唱しているbifacial paresis, paresthesias, and reduced reflexesと呼ばれるGBSの亜型の一群に相当すると考えられた。

結論

ムンブスはGBSの先行感染の病原体としては稀ではあるが、耳下腺炎・睾丸炎を認めなくとも念頭におく必要がある。また、ムンブスウイルス感染に関連したと思われるGBSの症例では、bifacial paresis, paresthesias, and reduced reflexesと呼ばれるGBSの亜型の臨床症状を呈する例も存在することを考慮する必要がある。

文献

- 1) Jacobs BC. et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome; a case-control study. Neurology 51:1110-1115, 1998
- 2) Ehrlich D. et al. Guillain-Barré syndrome complicating mumps: Lancet 1:115, 1967 (letter)
- 3) Ghosh S. Guillain-Barré syndrome complicating mumps: Lancet 1:895, 1967
- 4) Menon GN. Guillain-Barré syndrome complicating mump. Lancet 1:1004-1005, 1967 (letter)
- 5) Pollack S. et al. Guillain-Barré syndrome. Association with mumps. NY State J of Medicine 5: 795-797, 1982
- 6) Duncan S. et al. Mumps and Guillain-Barré syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 53: 709, 1990 (letter)
- 7) Sawazaki A. et al. Guillain-Barré syndrome and ethylene diamine tetraacetic acid-dependent pseudotrombocytopenia associated with mumps. Internal Medicine 35: 996-999, 1996
- 8) Ropper H. Further regional variants of acute immune polyneuropathy. Arch neurol 51: 671-675, 1994

ダニ感染とGuillain-Barré症候群の関連性

野村恭一*、古川千湖*、木澤英樹*、高岡正敏**、小川恵弘***、濱口勝彦*、島津邦男*

*埼玉医科大学神経内科、**埼玉県衛生研究所、***埼玉県立小児医療センター

はじめに

Guillain-Barré症候群(GBS)の動物モデルである実験的自己免疫性神経炎(EAN)は、末梢神経ミエリン(PNS-M)の構成蛋白であるP2蛋白(P2)により惹起され、またP2蛋白特異T細胞の移注によりEANを作製することができる。既に我々は、GBSの疾患活動期においてP2に対する特異T細胞の出現を認めているが¹⁾、どのような機序で自己のPNS-M蛋白に対する特異T細胞が出現するかについては不明である。

最近我々は、P2アミノ酸配列55-76ペプチドと*Blomia tropicalis* (Bt) ネッタイタマニクダニから得られたrecombinant allergen²⁾ とに高い相同性があることを発見した。Btと同科である*Glycyphagus domesticus*(Gd)イエニクダニのすり潰しによりEANの作製に成功した³⁾。さらにP2と相同性部位のダニ合成ペプチド(ダニSP)にもEAN抗原性があることを確認した⁴⁾。

今回我々は、PNS-M-EAN、Gd-EAN、ダニSP-EAN、GBSにおいて細胞性免疫状態を検討し、P2のT細胞エピトープを確認し、ダニ感作とGBSとの関連性について考察した。

対象・方法

雄、5週齢、Lewisラット 59匹を用いた。無処置ラット(8匹)、EAN抗原として(/匹)、PNS-M 400 μg(13匹)、Gd 200mg(18匹)、ダニ-SP 100 μg(4匹)、200 μg(8匹)、400 μg(4匹)、P2-SP 200 μg(4匹)を用いた。抗原接種後、EANの神経症候を観察し、病理組織学的検査を行った。

各種EAN動物(PNS-M-EAN 5匹、Gd-EAN 6匹、ダニ-SP-EAN 4匹)さらに、GBS 22例において細胞性免疫状態を検討するため、ヒトP2 および P2の合成ペプチドであるSP1-19、SP53-78、SP60-78、SP91-105を抗原として、リンパ球混合培養を施行した。なお、各抗原の濃度は10 μg/mlとした。

結果

抗原別のEAN神経症候の発現頻度は、PNS-Mでは 8/8匹(100%)、Gdは5/12 匹(42%)、P2-SPは4/4匹(100%)、ダニ-SP100 μgは2/4 匹(50%)、200 μgは4/4匹(100%)、400 μgは4/4匹(100%)であった(図1、2)。さらに、病理組織学的検討では、血管周囲の細胞浸潤、脱髓あるいはグリオーシスを認め、いずれの抗原接種動物においてもEANを生じた。

ヒトP2、P2-SP抗原に対する特異感作T細胞の出現の有無を図3に示した。ダニSP-EANでは、ダニSPのみならずヒトP2-SPに対しても同様に感作状態の成立を認めた。GBSでは22例中10例(45%)においてP2特異感作T細胞を認め、これら特異感作T細胞の出現を認めた10例におけるヒトP2-SPに対する細胞性免疫学的検討では、SP53-78は8/10例(80%)、SP60-78は9/10例(90%)、SP60-70は6/10例(60%)において特異感作T細胞を認めた(図4)。

考案

GBSではどのような機序で自己の末梢神経ミエリンの構成蛋白であるP2に対する免疫異常を獲得するかについて検討した。近年、P2とBtから得られたrecombinant allergen²⁾ とに約80%の相同性があることを発見した。そこで、今回はダニ感染とGBSとの関連性について細胞性免疫学的に検討した。

PNS-M-EANではSP53-78、SP60-78、SP91-105、SP1-10のいずれに対しても感作状態の成立を認め、Gd-EANではSP53-78、SP60-78、ダニ-SP-EANではSP53-78、SP60-78に対する特異感作T細胞を認めた。ダニ-SP-EANにおいてヒトP2-SPに対する感作T細胞を認め、ダニ-SPと相同性を有するヒトP2-SPに対しても感作状態の成立を認めており、これら特異感作T細胞はダニ-SPとヒトP2-SPとの両者を認識する可能性を示している。

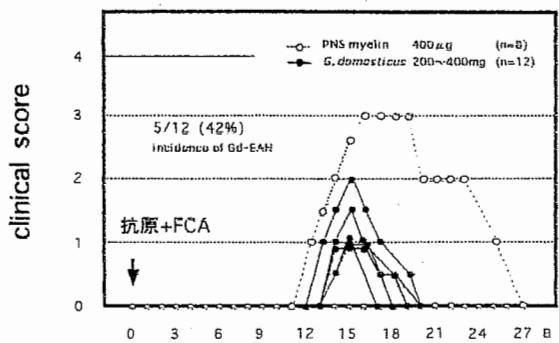


図1 *Glycyphagus domesticus* (Gd) によるEANの神経症状

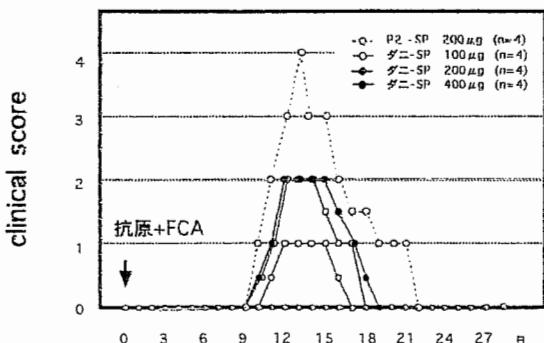


図2 P2合成およびダニ合成ペプチドによるEANの神経症状

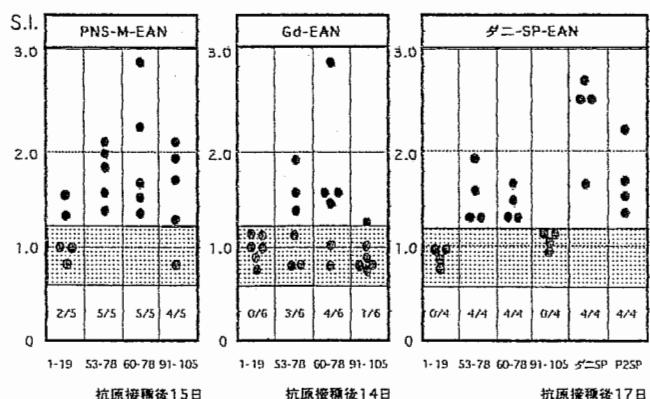


図3 各種EANにおけるP2合成ペプチドに対する特異感作T細胞

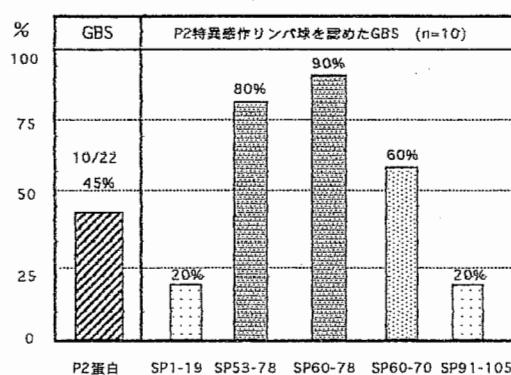


図4 Guillain-Barré症候群 (GBS) におけるP2合成ペプチドに対する特異感作T細胞

GBSにおいてもEAN動物と同様に、SP53-78、SP60-78に対する特異感作T細胞の出現を認め、P2のアミノ酸配列53-78、中でも60-78がT細胞エピトープとして重要であることが推察された。ダニ感染によりPNS-M蛋白であるP2アミノ酸配列53-78、60-78ペプチドに対する感作T細胞が出現する可能性が示唆された。

ヒトにおいては動物モデルのように一度に大量のダニ感作を受ける可能性は少ない。しかし、経皮あるいは経気道的に感作され、局所において貪食細胞、Langhans細胞などの抗原提示細胞によりT細胞に提示され、P2特異感作T細胞が出現した可能性は否定できない。抗原提示を受けた感作T細胞は主にmemory細胞として体内に存在するのではないか。

GBSでは先行感染として発熱、咽頭痛、下痢などを認め、これら先行感染によりheat shock proteinなどのsuper抗原が誘導され、P2特異反

応性細胞が刺激を受け増殖し、血管神経閻門を通過し末梢神経を障害するものと推察した。

今後、ダニ感染とGBS発症との関連性について検討する必要がある。

文 献

- 1) 野村恭一：自己免疫性多発ニューロパチーの診断と治療、Guillain-Barré症候群を中心に、臨床神経 36 : 1367-1369, 1996
- 2) Caraballo L. et al : Cloning and IgE binding of a recombinant allergen from the mite *Blomia tropicalis*, homologous with fatty acid-binding proteins. Int Arch Allergy Immunol 112:341-347, 1997
- 3) 野村恭一ら：ダニ感作により実験的アレルギー性神経炎を生ずる。神經免疫学 6 : 118-119, 1998
- 4) 古川千湖ら：P2蛋白と相同意のダニ合成ペプチドはEAN抗原性を有する。神經免疫学 7 : 84-85, 1999

会の現状

(1999年8月31日現在)

会員

顧問	井形 昭弘	石井 慶蔵	加地 正郎	萬年 徹
世話人	相原 正男	渥美 哲至	阿部 康二	五十嵐 章
	磯村 思无	犬塚 貴	井上 聖啓	岩田 誠
	内野 誠	大澤 仲昭	大原 義朗	納 光弘
	片山 宗一	葛原 茂樹	金澤 一郎	亀井 聰
	岸田 修二	吉良 潤一	熊本 俊秀	倉田 毅
	栗原 照幸	栗山 勝	黒岩 義之	黒田 康夫
	小島 重幸	小林 祥泰	小林 槟雄	斎田 孝彦
	佐藤 猛	佐藤 功	篠原 幸人	島津 邦男
	下條 貞友	庄司 進一	杉田幸二郎	杉田 秀夫
	祖父江 元	高島 郁夫	高橋 光雄	高守 正治
	武内 可尚	竹内 博明	田代 邦雄	田邊 等
	辻 省次	辻 貞俊	寺尾 嘉夫	寺尾 章
	中島 健二	中島 健二	中野 今治	中村 重信
	西澤 正豊	西丸 雅也	二瓶 健次	服部 孝道
	原 寿郎	平井 俊策	平田 幸一	広瀬源二郎
	古川 漸	法化岡洋一	星加 明徳	本藤 良
	松本 博之	水澤 英洋	水谷 智彦	水野 美邦
	柳澤 信夫	柳原 武彦	山田 達夫	山本 優司
	湯浅 龍彦	吉川 哲央	陸 重雄	若山 吉弘

(94名 五十音順)

幹事	糸山 泰人	森島 恒雄	塩澤 全司	庄司 紘史	高須 俊明
	富樫 武弘				
幹事	松永 宗雄				
会員数	一般会員 193名				

賛助会員	日本ウエルカム
	日本ロシュ
	SRL
協 賛	広南会
	仁明会齊藤病院
	東北電力（株）
	仙台東脳外科病院
	三友堂リハビリセンター
	町立鳴子温泉病院
	陽光福祉会エコー療育園
	敬仁会大友病院
	ベーテル病院
	宮城利府掖済会病院
	鹿島台町国保病院
	総合水沢病院
	光ヶ丘スペルマン病院
	仙台徳洲会病院
	古川市立病院
	真壁病院
	村田町国保病院
	大内 謙二
	田辺製薬（株）仙台営業所
	日本臓器製薬（株）
	萬有薬品（株）
	杏林製薬（株）
	塩野義製薬（株）
	武田薬品工業（株）
	日本ウエルカム
	ノバルティスファーマ（株）
	富山化学（株）仙台支店
	エーザイ（株）東北エリア
	協和醸酵工業（株）仙台支店
	住友製薬（株）
	大鵬薬品工業（株）仙台支店
	第一製薬（株）仙台支店
	日本イーライリリー（株）
	日本ベーリングガーイングルハイム（株）
	日本ロシュ（株）仙台支店
	ファイザー製薬（株）
	ファルマシア・アップジョン（株）
	藤沢薬品工業（株）仙台営業所
	ヘキスト・マリオン・ルセル（株）
	キッセイ薬品工業（株）
	（株）クリニコ
	日本シェーリング（株）
	明治製菓（株）薬品仙台支店
	山之内製薬（株）
	サントリー（株）

研究会事務局：久留米大学医学部第一内科 庄司 紘史

〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67

TEL 0942-31-7560 FAX 0942-31-7703

第5回世話人：名古屋大学医学部小児科学教室

会長 森島 恒雄

事務局 木村 宏

〒461-0047 名古屋市昭和区鶴舞 65

TEL 052-744-2303 FAX 052-744-2974

会期：2000年7月14日・15日

場所：名古屋国際会議場

＜神経ウイルス研究会との共催＞

