

NEURO·INFECTION

6卷・1号 2001

日本神経感染症研究会

機 関 誌

Neuro・Infection No. 6 巻の発行にあたって

Neuro・Infection No. 6 巻をお届けする。この Neuro・Infection は日本神経感染症研究会の機関誌である。近年は各年度に開催される学術集会の Proceeding としての役割を担っている。幹事の一部から、Proceeding の他にシンポジウムやワークショップで話題性のある主題のものについて別冊として発行しては如何かというご意見を頂いた。巻2号の発行の実績もあり、今後の課題として欲しい。総会で研究会の学会への移行が議論された。大略10回目頃をめざしては如何かというのが総会での集約的意見であった。また本誌に対する原著論文の投稿も議論された。本誌の質の向上にとって貴重なご意見である。是非とも実現されたい。

第6回日本神経感染症研究会の学術集会は本年の7月13、14日の両日好天の札幌市で開催した。特別講演の「JCウイルスとPML」を北海道大学大学院医学研究科神経病態学（分子細胞病理学）の長嶋和郎教授にご執筆いただいた。また北海道大学大学院医学研究科神経病態学（神経内科学）の田代邦雄教授に司会をいただいたシンポジウム「プリオン病をめぐる」も4人のシンポジストから原稿をいただいた。国内第1例目となり社会問題化したBSE（牛海綿性脳症）を含む動物プリオン病、CJDの臨床、プリオン病の診断と治療、プリオン蛋白の分子細胞生物学など、基礎から臨床に亘って白熱した議論となった。また近年社会問題化している小児インフルエンザ脳症に関するワークショップ「小児インフルエンザ脳炎・脳症の病理」の内容も掲載した。その道の権威国立感染症研究所の倉田毅副所長に司会していただいた。一般演題も全国各地から44題いただいた。今後この方面の研究はますます活発化する事を予測させる研究会であったものとする。来年は10月に東京都で東京女子医大の岩田誠教授を会長として第7回の研究会が開かれる。東京で皆様にお会いできるのを楽しみにしている。

第6回日本神経感染症研究会会長 富 樫 武 弘
幹事 糸 山 泰 人
岩 田 誠
塩 澤 全 司
庄 司 紘 史
高 須 俊 明
森 島 恒 雄

7月13日（金）

<p style="text-align: center;">日本神経感染症研究会 A会場 小ホール</p> <p>11:00 受付</p> <p>12:55 開会の辞</p> <p>13:00 一般演題</p> <p>演題番号 A1～4 ヘルペスウイルス-1 A5～9 ヘルペスウイルス-2 A10～13 EBV その他 A14～18 SSPE, SNE, その他 A19～22 エンテロウイルス</p>	<p style="text-align: center;">日本神経感染症研究会 B会場 研修室</p> <p>12:00 世話人会</p>
<p>16:50 サテライトワークショップ（A会場）</p> <p style="padding-left: 20px;">「小児インフルエンザ脳炎・脳症の病理」</p> <p style="padding-left: 40px;">座長 国立感染症研究所 倉田 毅</p> <p style="padding-left: 20px;">1. 「インフルエンザ脳炎・脳症について：臨床のまとめ」</p> <p style="padding-left: 40px;">名古屋大学医学部保健学科 森島 恒雄</p> <p style="padding-left: 20px;">2. 「脳炎と脳症－病理的立場から」</p> <p style="padding-left: 40px;">国立感染症研究所感染病理 佐多徹太郎</p> <p style="padding-left: 20px;">3. 「インフルエンザ脳炎・脳症の病理」</p> <p style="padding-left: 40px;">国立感染症研究所感染病理 岩崎 琢也</p> <p style="padding-left: 20px;">4. 「インフルエンザ脳炎・脳症の病理」</p> <p style="padding-left: 40px;">鳥取大学獣医公衆衛生、東京大学医科学研究所ウイルス感染 新矢 恭子</p> <p style="padding-left: 20px;">5. 「インフルエンザ脳症の病理」</p> <p style="padding-left: 40px;">北海道大学大学院分子細胞病理学 長嶋 和郎</p> <p style="padding-left: 40px;">共催 グラクソ・スミスクライン(株)</p>	
<p>サテライトワークショップ終了後</p> <p>19時より会員懇親会を開催いたします</p> <p style="padding-left: 40px;">於 札幌厚生年金会館 清流の間</p>	

7月14日（土）

<p>日本神経感染症研究会 A会場 小ホール</p> <p>9:00 一般演題</p> <p>演題番号 A23~27 CJD</p>	<p>日本神経感染症研究会 B会場 研修室</p> <p>9:00 一般演題</p> <p>演題番号 B1~5 細菌性疾患</p>
<p>10:00 シンポジウム（A会場 小ホール）</p> <p>「プリオン病をめぐって」</p> <p style="text-align: center;">座長：北海道大学大学院神経内科 田代 邦雄</p> <p>1. 「クロイツフェルト・ヤコブ病の疫学と臨床：新たなる問題」</p> <p style="text-align: center;">国立精神・神経センター国府台病院 佐藤 猛</p> <p>2. 「プリオン病の診断と治療」</p> <p style="text-align: center;">九州大学大学院脳神経研究施設病理 堂浦 克美</p> <p>3. 「動物のプリオン病」</p> <p style="text-align: center;">農業技術研究機構動物衛生研究所 横山 隆</p> <p>4. 「プリオン蛋白の分子細胞生物学」</p> <p style="text-align: center;">長崎大学大学院感染分子病態学 片峰 茂</p>	
<p>13:00 総会</p>	
<p>13:30 特別講演</p> <p>「JCウイルスとPML」</p> <p style="text-align: center;">座長：市立札幌病院 富樫 武弘</p> <p style="text-align: center;">北海道大学大学院分子細胞病理学 長嶋 和郎</p>	
<p>14:30 一般演題（A会場 小ホール）</p> <p>演題番号 A28~31 脳炎</p> <p style="padding-left: 2em;">A32~35 HIV, トキソプラズマ</p>	<p>14:30 一般演題（B会場 研修室）</p> <p>演題番号 B6~9 真菌, MRI</p>

目 次

特別講演	1
シンポジウム	3
ワークショップ	13
サテライトセミナー	13
一般演題	23

特 別 講 演

「JC ウイルスと PML」

北海道大学大学院分子細胞病理学

長 嶋 和 郎

JC ウイルスと PML

北海道大学医学部分子細胞病理学 長嶋和郎

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) は主として免疫不全患者の脳に生ずる脱髄疾患である。原因は human polyomavirus, JC virus である。現在までに我々が調べた日本での PML の基礎疾患、JC virus による脱髄発症機構、細胞選択性を規定する因子、等に関して紹介する。

講演後会場から多数の質問を頂いた。記憶している限り、それらの解答を最後に掲載するので、参考となれば幸いである。

1. 最近の AIDS の増加により PML の発症頻度が高くなってきた。本邦で1998年末までに集計した100例の内訳をみると、基礎疾患として AIDS が多くなってきているが、SLE や長期透析患者などもそれぞれ 7% に見られる。また、本邦の特色として基礎疾患の中に HTLV-I 感染者の発症が見られる。剖検例で HTLV-I 患者では脱髄が壊死性であり、その機序を解明するよう臨床家から依頼された。この現象をウイルスの転写活性に注目して調べた結果、HTLV-I の Tax が JC virus を活性化することが判明した。また、その活性化には NF- κ B を介している事を証明した [1]。

2. JC virus は宿主領域が狭く、ヒト大脳のオリゴデンドログリアでしか増殖しないことが知られている。In vitro での解析でも、種々のヒト由来細胞のうち human neuroblastoma 由来細胞である IMR32細胞でしか増殖せず、HeLa cell, epidermal cell, glioma cell line や kidney, lung, colon

由来細胞などでは増殖しない。この感染における細胞選択性に関する細胞膜因子の関与を virus entry assay にて解析した結果、JC virus はヒト脳細胞のみならず、種を超えて幅広い細胞に entry していることを認めた。また、entry 後に clathrin pathway を利用して核に達することを示し、さらに virus entry には JC virus の外殻蛋白 VP1 による細胞接触が first step であることを明らかにした [2]。

3. JC virus の機能不明遺伝子である agnogene についてその蛋白に対する抗体を作成して調べた結果、Agnoprotein は感染 oligodendroglia の細胞質に広汎に分布していることが明かとなった。通常の染色では脱髄巣には腫大し濃染した核が存在し、その核内には多数のウイルス粒子が見られる (Fig. 1A)。ウイルス構成蛋白である VP1 とウイルスの初期翻訳蛋白である T 抗原は核内にもみ存在する。しかし Agnoprotein をもちいた免疫染色で脱髄巣においても感染 oligodendroglia では細胞質突起を有している事も判明した (Fig. 1B)。さらに agnogene の変異によりウイルス増幅が停止することが明かとなり、agnogene を標的としたウイルス感染の治療法の確立が可能となった [3]。

さらに、細胞選択性を規定している転写因子の研究経過についても触れ、PML 研究から得られた細胞とウイルスとの相関に関して紹介した。

会場からの質問に対する解答：

1. 一般にヒトが感染している JC virus が脳に到達する機構について。

正常なヒトに感染している JC virus の調節領域は PML brain から分離される JC virus と異なっており、 archetype と呼ばれる。免疫不全状態で、 archetype の調節領域に欠失と重複が生じたクローンが脳細胞での増殖を獲得したものと考えられている。

2. PML の病変で壊死性の強い脱髄巢の解釈について。

白質病変が壊死性で cavity を形成するような病理所見を呈する PML がある。皮

質が保たれているので循環障害が加わった、と考えるよりも、我々が HTLV-I 患者の病変の解釈として示したように、ウイルス増殖力が著明で、組織が破壊性になった、と考えている。

3. PML の臨床診断における髄液 PCR 検査について。

髄液をもちいた JC virus DNA の PCR による検索で brain type の調節領域を示す clone が検出され、脳の画像所見とも矛盾しなければ PML と診断できる。但し、陰性でも否定できないし、陽性でも archetype の場合は検討を要する。現在でも brain biopsy が確定診断には大切と思う。

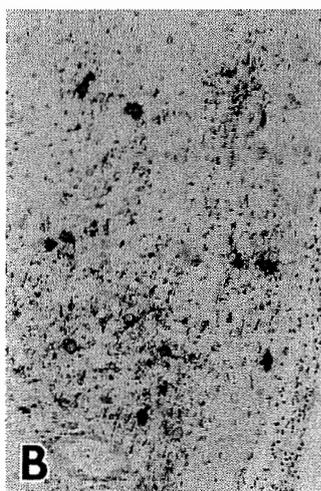
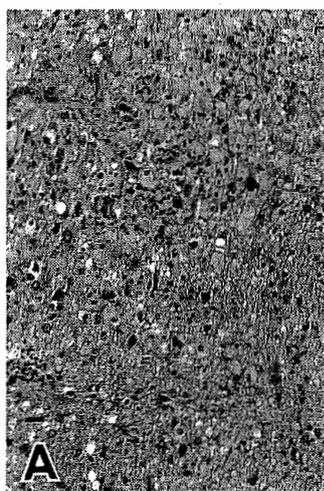


Fig. 1A : PML の脱髄巢には反応性 astrocytes と腫大濃染した核を持つ oligodendroglia が見られる。
Fig. 1B : Agnoprotein に対する免疫染色で、感染した oligodendroglia の細胞質突起が描出される。

1. Okada Y, Sawa H, Tanaka S, Takada A, Suzuki S, Hasegawa H, Umemura T, Fujisawa J, Tanaka Y, Hall WW, Nagashima K. Transcriptional activation of JC virus by human T-lymphotropic virus type I Tax protein in human neuronal cell lines. *J Biol Chem.* 2000;275:17016-17023.
2. Suzuki S, Sawa H, Komagome R, Orba Y, Yamada M, Okada Y, Ishida Y, Nishi-

hara H, Tanaka S, Nagashima K. Broad distribution of the jc virus receptor contrasts with a marked cellular restriction of virus replication. *Virology.* 2001;286:100-112.
3. Okada Y, Endo S, Takahashi H, Sawa H, Umemura T, Nagashima K. Distribution and function of JCV agnoprotein. *J Neurovirol* 2001; in press.

シンポジウム

「プリオン病をめぐって」

- S-1 「クロイツフェルト・ヤコブ病の疫学と臨床：新たな問題」
国立精神・神経センター国府台病院 佐藤 猛
- S-2 「プリオン病の診断と治療」
九州大学大学院脳神経研究施設病理 堂浦 克美
- S-3 「動物のプリオン病」
農業技術研究機構動物衛生研究所 横山 隆
- S-4 「プリオン蛋白の分子細胞生物学」
長崎大学大学院感染分子病態学 片峰 茂

クロイツフェルト・ヤコブ病の疫学と臨床—新たな問題

国立精神・神経センター国府台病院

佐藤 猛

〔目的、方法〕 わが国の CJD は 1996 年の全国調査とその後の厚生省の調査表、さらに 2000 年の遅発性ウイルス研究班(班長北本哲之)のサーベイランス委員によって行われた全国の訪問調査によってほぼ全容が把握されるようになった。CJD の疫学と臨床、鑑別診断困難例など新たな問題について報告する。

〔結果〕 1) 孤発性 CJD: CJD の 90% を占め、初発年齢は 63 ± 11.2 歳、罹病率は 1995 年以降増加しており、人口 100 万人当たり 0.8~0.9、60 歳以上では 2.0~2.4 である。1 年以内に 90% 以上の患者が無動性無言に陥る。髄液中の 14・3・3 蛋白は 85% に陽性である。

孤発性 CJD との鑑別診断が難しかった症例を記録しておくことは、今後の疫学に重要なので紹介する。

若年発症の前頭・側頭葉型痴呆 + パーキンソニスムの 3 例は臨床的に CJD possible とされていたが、その後の検討で CJD は否定された。3 例共に前頭葉、側頭葉の強い萎縮を示したにもかかわらず、後頭葉の変化は軽度であった。また経過も緩徐進行性であった。その中の 1 例は剖検で脳のプリオンが陰性であった(千葉大・新井)¹⁾。

2) 硬膜移植後 CJD: 2001 年 3 月までに 76 例が把握されている。使用硬膜の詳細が不明の 6 例を除き、70 例は全て 1987 年以前のアルカリ未処理の硬膜が使用されていた。

発症年齢は平均 53 歳(15~79 歳)と若年者が多い。初発症状失調症状が精神症状と共に多いことが孤発性と異なっている。

北本により dura-classic CJD と dura-variant CJD との 2 群が指摘されている。Classic は孤発型と同様の臨床、病理像を呈し、variant は緩徐進行性、脳波の PSD を欠き、病理では florid plaque が存在する。硬膜使用時期は 1983~1987 年が多く、移植から発症までの期間は 16 ヶ月から 17 年であり、まだ年々増加しており、患者数は 100 名に達すると推定される。

3) 家族性 CJD, GSS: CJD 全体の 10~15% を占め、プリオン蛋白遺伝子の変異は、15 種類の点変異と 8 種類の長さの異なる octarepeat の挿入が記載されている(表 1)。

小脳失調型 GSS(コドン 102 変異)が 90% を占めている。痙性麻痺型 GSS(コドン 105 変異)は歩行障害以外に痴呆、ミオクローヌスで初発する例もある。

コドン 200 変異は家族性 CJD のなかで 2 番目に多く、経過が早い。

家族性致死性不眠症(FFI): コドン 178 変異と 129 番の多型性とで不眠型と痴呆型とが存在する。遺伝子変異がある症例の 40% は家族歴がなかった。

4) プリオン蛋白の分子構造とコドン 129 の多型性との関連と病型: Parchi ら(2000

年)¹⁾ はプリオン蛋白を免疫ブロッティングし、泳動パターンとコドン 129 の多型性から CJD を 1 型と 2 型に分類し、さらにコドン 129 の M/M、M/V、V/V との組み合わせが病型と深く関連することを示している。新変異型 CJD は 2 型に属するが、孤発性 CJD の中でコドン 129 が V/V は新変異型と区別出来ないと記載している。

今後はプリオン遺伝子の多型性の解析が CJD の病型を考える上に重要となる。

文献

1. K Arai, K Kashiwado, T Hattori et al. . Neuropath. 21:A13, 2001.
2. 立石 潤:スローウイルス感染とプリオン、山内一也、立石 潤 編、近代出版、東京、1994, pp214-226
3. 佐藤 猛、北本 哲之ほか:厚生労働省「遅発性ウイルス研究班」平成 12 年度報告書、pp73-81.
4. Parchi P et al. PNAS 97:10168-10172, 2000

表1 プリオン蛋白遺伝子の変異と臨床、病理所見：
立石の報告(1993)²⁾と全国調査(2000)³⁾結果より

挿入、変異	患者数	遺伝形式	発症年齢	死亡までの期間	臨床像
96bp	1	孤発性	63	7	歩行障害、痴呆、6年後無動
144bp	1	家族性	34	6年以上生存中	痴呆、構音・嚥下障害、小脳失調
102(Pro→Leu)	22	失調性 GSS	52	5(2~11)	失調、2例は不安で発症
105(Pro→Leu)	4	痙性 GSS	45	7~11	痙性麻痺、2例は7年以上痴呆
145(Trp→Stop)	1	家族性	39	20	痴呆、10年後ミオクローヌス
180(Val→Ile)	5	孤発性	72	2~6	痴呆、不安
180(Val ~ Ile) 232(Met→Arg)	1	孤発性	84	1	痴呆
198(Phe→Ser)	1	家族性	56	3年以上	痴呆、1年後無動
200(Gln→Lys)	14	家族性	57	0.6~1	痴呆
210(Arg→Lys)	1	家族性	60	0.6	不安、不眠
232(Met→Arg)	13	家族性、孤発性	60	1.6~0.9	痴呆、性格変化、失調などで初発
なし	1	家族性	54	8年以上生存	痴呆、行動異常にて初発

プリオン病の診断と治療

—治療法開発の現状と早期診断法開発の重要性—

堂浦克美

九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設病理部門

はじめに

クロイツフェルト・ヤコブ病に代表されるプリオン病は、発症すると大半の症例が高度の痴呆をきたし数カ月以内に失外套状態となり1—2年で死の転帰をとる神経難病である。患者の脳やリンパ組織は感染性を有し、病気の本体は他の感染症とは全く異なる蛋白質因子である。稀少な神経難病（年間100万人に約1人の発症率）であるが、不幸にも本邦ではヒト乾燥硬膜(Lyodura®)移植をうけた患者にプリオン病が多発しており（2001年1月までに72症例）、潜在的に危険な硬膜移植患者は20万人に達する。一方、狂牛病および変異型クロイツフェルト・ヤコブ病勃発の脅威は今や英国より欧州全域に広がり北米・アジアを侵襲する勢いを見せ隣の朝鮮半島でも話題となっており、本邦への上陸は時間の問題と見られている。このような状況にありプリオン病の病態発生機序の解明、予防・治療法の開発が至急に求められている。

治療薬開発の現状

硬膜移植後のプリオン病が多発している本邦では、すぐに実用化できるプリオン病予防・治療薬が必要である。しかしながら、これまで動物実験で有効性が報告されてきたものは、いずれも末梢からの感染において感染以前あるいは感染早期（すなわち病原因子が中枢神経系に到達する以前）の投与でのみ発症遅延効果があるのであって、中枢神経系が侵され症状が出現してからでは無効であることが報告されてきた。これは、発症（中枢神経症状が出現）してから医療機関にかかるヒトの場合には効果が期待できないことを示している。これまで感染細胞や動物を用いた実験で有効性が確認されているものを大別するとプリオン蛋白に直接作用するものとそうでないものに別れる（表1）。

直接作用するものには硫酸基を持つ酸性化合物やその誘導体、4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin (IDOX)、cyclic tetrapyrrole、ベーターシート緩解ペプチド、抗プリオン蛋白抗体が報告さ

れている。硫酸基を持つ酸性化合物やその誘導体にはアミロイド染色に利用される Congo red や polyanionic sulfate などがあり、プリオン蛋白と結合するグリコースアミノグリカンの働きを競合的に阻害し新たな病原型プリオン蛋白の生成を阻害する。IDOX は adriamycin の誘導体であり、その誘導体である FCE29084A も動物実験で有効性を確認されている。cyclic tetrapyrrole である porphyrin 化合物や phthalocyanine 化合物は硫酸基を持つ酸性化合物と同様な機序で病原型プリオン蛋白の生成を阻害する。また、プリオン蛋白115-122アミノ酸残基に2アミノ酸残基毎にプロリンを組み込んだ合成ペプチドが病原型プリオン蛋白のベーターシート構造を緩解し感染性の低下をもたらすことが報告されている。一方、間接的に病原型プリオン蛋白の生成を抑える薬剤としてはシステインプロテアーゼ阻害剤やライソゾーム親和性薬剤 (quinacrine, chloroquine)、抗精神薬である chlorpromazine、抗真菌剤である amphotericin B がある。これらの薬剤の作用機序についてはまだ明らかではない。

以上の薬剤のうち、臨床使用可能な薬剤についてはプリオン病患者への使用例が報告されている。amphotericin B は脳への移行が悪く副作用が強いが、使用された例では無効であったとの報告がある。Quinacrine、chlorpromazine はプリオン病患者への使用が始まったところであり、variant CJD 患者1例で劇的に効いているとのタブロイド紙での報告があり、その真偽について現在世界中の注目を集めている。一方開発中の薬剤では、IDOX とその誘導体はヒトへの臨床治験が進行中であり、cyclic tetrapyrrole は近い将来ヒトへの臨床治験が始まるのではないかと考えられる。

早期診断法開発の重要性

大半の症例が亜急性の経過をとり発症後数カ月以内に失外套状態に陥ることより、治療が成功を収めるためには発症早期に確定診

断できる方策の開発が極めて重要である。現在は神経学的所見、脳波所見、CT・MRI画像所見、髄液NSE・14-3-3蛋白値、プリオン蛋白遺伝子解析結果などを総合的に勘案しプリオン病を診断している。臨床早期よりMRI拡散強調画像や髄液14-3-3蛋白値に異常を示す症例もあるが、これらの異常所見だけでは早期確定診断は出来ない。治療法の確立に伴い脳生検などの侵襲的手段による早期診断も積極的に行われる可能性もあるが、非侵襲的にマスキリングできる早期診断法の確立が早急に望まれる。

最近、プラスミノゲンが病原型プリオン蛋白とのみ特異的に結合すること、罹患個体では赤芽球分化関連因子の発現低下があること、さらには試験管内で病原型プリオン蛋白を効率的に増幅する方法などが報告されている。また、アルツハイマー病では非侵襲的な画像診断法としてAβアミロイドイメージングの開発が積極的に行われている。これは、放射性同位元素で標識したAβアミロイド結合性試薬を末梢より投与し脳内に沈着したA

βアミロイドをPETやSPECTで画像化し、診断および病勢の経過観察のために利用しようとする試みである。これらの研究成果をプリオン病早期診断に応用できる可能性が考えられる。

おわりに

プリオン病治療薬の開発は、ハイリスクの人々や発症患者にとって福音となることはもちろんのこと、争点となっている病原因子の本体の解明や病態解明にも新たな知見を与えるものと期待される。

現在のところ治療薬開発の中心である病原型プリオン蛋白の生成阻害を標的とした医薬分子の開発は、いまだに病原型プリオン蛋白の立体構造情報が得られていないため立体構造に基づいた医薬分子の設計が困難である。しかし、他のコンフォメーション病、特にアルツハイマー病に有効なAβアミロイド作用薬がプリオン病の治療にも応用できる可能性があり、プリオン病治療の新薬開発と実用化は悲観的ではないと考えられる。

表1. 感染細胞や動物を用いた実験で有効性が報告されている主な化合物

<p>プリオン蛋白に直接作用する化合物</p> <p>disulfonated dye: Congo red</p> <p>Congo red derivative: chrysamine G</p> <p>polyanionic sulfate: carrageenan, dextran sulphate (m.w. 500,000)</p> <p>low molecular weight anionic sulfonate / sulfate: polyvinylsulfonate (m.w. 1,000), 1,2-ethanediol disulfate, 1,3-propanediol disulfate</p> <p>anthracycline: 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin (IDOX), FCE29084A</p> <p>cyclic tetrapyrroles (porphyrins and phthalocyanines): phthalocyanine tetrasulfonate, deuteroporphyrin IX 2,4 bis(ethylene glycol) iron (III)</p> <p>β-sheet breaker peptide: iPrP13 (DAPAAPAGPAVPV)</p> <p>抗プリオン蛋白抗体</p>
<p>プリオン蛋白に直接作用しない化合物</p> <p>polyene antibiotic: amphotericin B</p> <p>cysteine protease inhibitor: E-64d</p> <p>lysosomotropic agent: quinacrine, chloroquine</p> <p>phenothiazine derivative: chlorpromazine</p>

動物のプリオン病

独立行政法人農業技術研究機構

動物衛生研究所 横山 隆

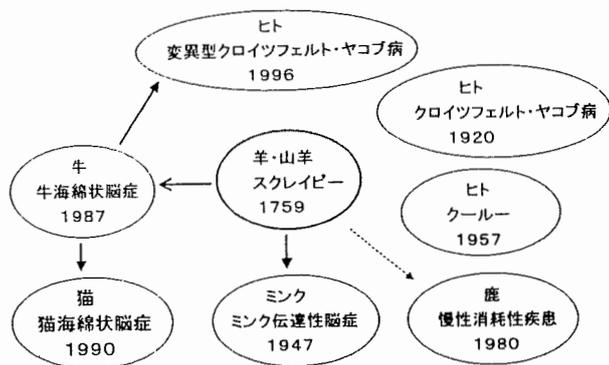
伝達性海綿状脳症 (TSE) またはプリオン病と呼ばれる致死性の中樞神経系疾患がヒト、動物で問題となっている (図1)。羊、山羊のスクレイピーは200年以上前から知られているプリオン病であるが、ヒトのクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) との因果関係は認められていなかった。1947年にスクレイピー発症羊の臓器 (飼料) を介して伝達性ミンク脳症 (TME) が発生した。1987年に英国で牛海綿状脳症 (BSE) の発生が報告されたが、これは仔牛の育成を促進する目的で給餌された動物性蛋白質 (羊、牛の屑肉が原料) の汚染が原因であった (図2)。BSEはこの汚染飼料により、動物園のレイヨウ、オリックスなどの反芻動物やピューマ、ライオンなど、ペットフードを介して飼い猫へも伝達された新たなプリオン病を引き起こした。スクレイピー以外の動物のプリオン病は人間が作り出したものといえる (図1)。1988年7月から動物性蛋白質飼料の牛への給餌を禁止したことにより、BSE発生数は1992~93年をピークに減少に転じた。しかし、英国では現在までに18万頭以上の感染牛が淘汰されている。1996年にはヒトの変異型 CJD (vCJD) の発生ならびに BSE との関連性を示唆する報道がなされ、世界中を巻き込んだ社会混乱 (BSE パニック) が発生した。BSE問題は家畜衛生の領域にとどまらず、食品、

医薬品業界を含めた公衆衛生領域にも深刻な影響を及ぼしている。

さらに英国から輸出された動物性蛋白質飼料に起因して、ヨーロッパ各国に BSE 問題が波及している (表1)。2001年7月までに、ヨーロッパの14カ国 (英国を除く) で2,000頭以上の感染牛が確認され、vCJD の患者数の増加とともに大きな問題となっている。2001年1月より EU ではすべての家畜に対して動物性蛋白質飼料の給餌を禁止したが、現時点でどの程度の牛が BSE に感染しているかは不明であり、ヨーロッパの BSE 問題の終息時期を予測することも難しい。

その他の動物のプリオン病として、米国・カナダにおける鹿慢性消耗性疾患 (CWD) が知られている。CWD の原因として羊スクレイピーによる牧野の汚染が示唆されているが、両者の関係は明確ではない。我が国では羊スクレイピーの散発的な発生が知られているものの BSE ならびに他の動物のプリオン病の発生は無い。現在の清浄度を保つため、安全な畜産物を供給するために BSE の侵入防止ならびに発生予防の対策が講じられている (図3)。

図1 プリオン病または伝達性海綿状脳症



数字は最初に報告された年

図2 牛海綿状脳症(BSE)および変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD) 発生の原因

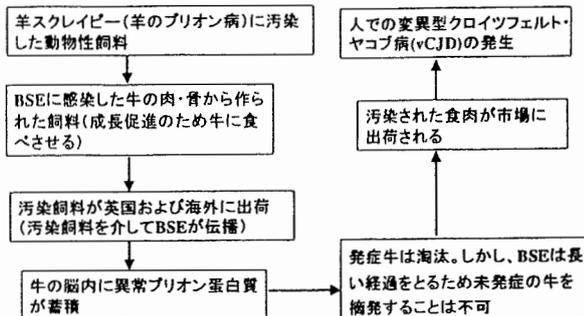


表1 ヨーロッパにおけるBSE発生頭数

年	英国	アイルランド	スイス	フランス	ポルトガル	ベルギー	オランダ	ルクセンブルク	リヒテンシュタイン	ドイツ	デンマーク	スペイン	イタリア	チェコ	ギリシャ
1987	446														
1988	2,514														
1989	7,228	15(5)													
1990	14,407	14(1)	2		1(1)										
1991	25,359	17(2)	8	5	1(1)										
1992	37,280	18(2)	15	0	1(1)					1(1)	1(1)				
1993	35,090	16	29	1	3(3)					0	0				
1994	24,436	19(1)	63	4	12					3(3)	0		2(2)		
1995	14,562	16(1)	68	3	14					0	0		0		
1996	8,149	73	45	12	29					0	0		0		
1997	4,393	80	38	6	30	1	2	1		2(2)	0		0		
1998	3,235	83	14	18	106	6	2	0	2	0	0		0		
1999	2,277	96	50	31	170	3	2	0	0	0	0		0		
2000	1,347	149	33	162	163	9	2	0	0	7	1	2	0		
2001	304	62	18	97	44	15	10	0	0	81	2	46	16	1	1
計	181,161	659	382	339	574	34	18	1	2	94	4	48	18	1	1

()内は輸入牛での発生数

図3 日本におけるBSE対策

日本にはBSEの発生は無く、汚染牛肉も輸入されていません。農林水産省では、BSEの侵入防止・発生予防のために次の対策を講じています。

- 1) BSE発生国(英国・ヨーロッパ諸国)からの肉骨粉(動物性蛋白質飼料)の輸入禁止
- 2) BSE発生国からの家畜および畜産物の輸入禁止
- 3) 日本の反芻獣(牛)へ肉骨粉を給与しない
- 4) 国内の監視体制ならびに診断体制の強化

プリオン蛋白の分子細胞生物学

長崎大学大学院医学研究科

感染分子病態学 片 峰 茂

1. プリオン病とプリオン蛋白

プリオン蛋白 (Prion Protein; PrP) は、正常単一遺伝子にコードされる GPI アンカー型膜糖蛋白である。主に神経細胞に発現するが、アストロサイトやリンパ組織にも発現が認められる。プリオン病の脳組織中にはプロテアーゼ抵抗性の異常 PrP (PrP^{Sc}) が蓄積し、正常蛋白 (PrP^C) から PrP^{Sc} への翻訳後 2 次構造変換がプリオン病の実態と考えられている。実際我々は PrP 欠損マウスにプリオンを接種しても、プリオン病の発症も感染因子の増殖も起こらないことを示し、PrP^C がプリオン病発症・感染因子複製に必須であることを証明した¹⁾。ただ PrP^{Sc} がプリオン病病原体 (感染因子) そのものであるか否かについての最終結論は得られていない。

2. プリオン蛋白の生理機能

PrP^C の生理機能に関しては不明の点が多いが、我々は独自に作製した PrP 欠損マウス (Ngsk Prnp^{0/0}) に加齢に伴う神経細胞死が惹起されることを見出した。Ngsk Prnp^{0/0} は 50 週齢を超える頃から失調歩行を呈し、進行性に増悪した。病理学的には小脳プルキンエ細胞の進行性の脱落を認めた²⁾。この神経細胞死は正常 PrP 遺伝子再導入により回避 (rescue) されるため³⁾、PrP^C が神経細胞の生存維持に重要な機能を

有することが推測される。さらに、欠損マウスの神経細胞死からの rescue を種々の変異 PrP 遺伝子の導入により試みたところ、N 末 Octarepeat 欠損変異 (MoPrnp Δ 23-88) により PrP 遺伝子の rescue 能が消失することが判明した (unpublished)。PrP^C の生理機能発現には銅イオン (Cu²⁺) 結合部位とされる Octarepeat 領域が重要であることが強く示唆された。PrP^C はプレシナプスにおいて Cu²⁺ 輸送蛋白として Cu²⁺ 依存性の活性酸素代謝系に関与するとの説が提出されており、実際に PrP 欠損マウスにおいては Cu/Zn SOD 活性が低下しているとする報告もある。しかしながら我々の実験ではこの説を裏付ける成績は得られていない。

3. プリオン類似蛋白の発見とその意義

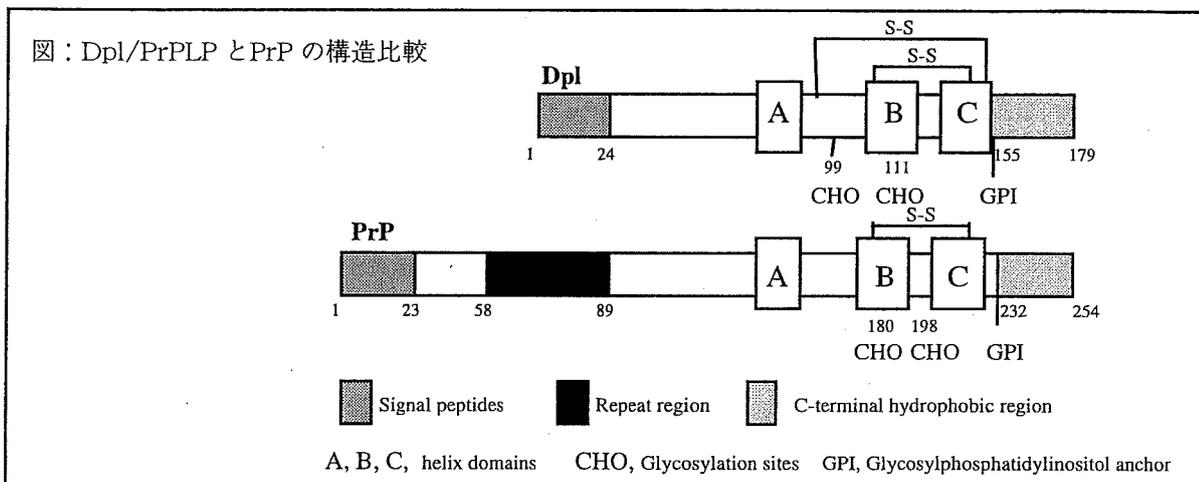
ところで一方、他の施設で作製された PrP 欠損マウス (Zrch Prnp^{0/0}) には Ngsk Prnp^{0/0} におけるような神経細胞死が惹起されず、その分子機構は謎として残っていた。最近我々は Ngsk Prnp^{0/0} 脳組織に PrP 遺伝子 exon 1/2 とハイブリダイズし exon 3 とはしない PrP mRNA とは異なる異常 mRNA を同定した。この mRNA は Zrch Prnp^{0/0} には存在しない。cDNA 構造解析によりこの mRNA は Prnp インترون構造破壊に起因する PrP 遺伝子と 16 kb 下流の新規遺伝子の間での intergenic splicing に基づく融合

mRNA であることが判明した⁴⁾。この新規遺伝子は PrP 類似蛋白 (PrPLP) をコードする ORF を有する。米国のプルシナーらもほぼ同時期にゲノム解析により同遺伝子を発見し Doppel (Dpl) と命名した⁵⁾。N_gsk Prnp^{0/0}における異常 mRNA の発現は Prnp プロモーターにドライブされ、その結果 PrPLP/Dpl の神経細胞での異所性発現が惹起されていることが判明した。即ち、N_gsk Prnp^{0/0}の神経細胞死には PrP の機能消失と PrPLP/Dpl 異所性発現の双方が要因となることが強く示唆された。また PrPLP/Dpl の構造をミミックする N 末欠損型 PrP を発現するトランスジェニックマウス (正常型 PrP は欠損) にも同様の神経細胞死が報告されている。これらの事実は、PrP と結合する未知の機能分子 (リガンド? 受容体?) を PrPLP/Dpl あるいは N 末欠損型 PrP が占拠し、神経細胞生存に必須のシグナル伝達を阻害する (あるいは細胞死シグナルをプロモートする) 可能性を示唆している。プリオン病に

おいては異常型 PrP が同様に阻害物質として働き神経細胞死を惹起するとも考えられる。

PrP と PrPLP/Dpl の相同性は一次構造レベルでは 25% 程度であるが、共に GPI アンカー型膜糖蛋白であり N 末の繰り返し配列領域を欠く以外は極めて類似した二次構造を有する (下図参照)。PrPLP/Dpl は初のプリオン類似蛋白であり、その生理機能とともに立体構造変換による病原性獲得の可能性 (第 2 のプリオンの可能性) が最大の興味である。

PrPLP/Dpl の生理機能は不明であるが、正常成体マウスにおいては精巣・肺・心臓で高発現するが脳での発現はほとんど認められない。ところが PrPLP/Dpl が新生児マウス脳組織の血管内皮細胞で一過性に発現し、生後 1 週で最高レベルに達することを見出した⁶⁾。これは血液脳関門形成時期に一致し、PrPLP/Dpl の生理機能を考える上で示唆的である。



文 献

- 1) Sakaguchi, S. et al.: Accumulation of proteinase K-resistant prion protein is restricted by the expression level of normal PrP in mice inoculated with a mouse-adapted strain of the Creutzfeldt-Jakob disease agent. *J. Virol.* 69, 7586-7592, 1995
- 2) Sakaguchi, S. et al.: Loss of cerebellar Purkinje cells in aged mice homozygous for disrupted PrP gene. *Nature* 380, 528-531, 1996
- 3) Nishida, N. et al.: A mouse prion protein (PrP) transgene rescues Purkinje cell degeneration and demyelination in mice deficient for PrP. *Lab. Invest.* 79, 689-697, 1999
- 4) Li, A. et al.: Identification of a novel gene encoding a PrP-like protein expressed as chimeric transcripts fused to PrP exon 1/2 in ataxic mouse line with a disrupted PrP gene. *Cell. Mol. Neurobiol.* 20 (5) , 553-67, 2000
- 5) Moore, R.C. et al.: Ataxia in prion protein (PrP) deficient mice associated with upregulation of the novel PrP-like protein doppel. *J. Mol. Biol.* 292 (4), 797-817, 1999
- 6) Li, A. et al.: Physiological expression of the gene for PrP-like protein, PrPLP/Dpl, by brain endothelial cells and its ectopic expression in neurons of the PrP deficient mice ataxic due to Purkinje cell degeneration. *Am. J. Pathol.* 157 (5), 1447-1452, 2000

サテライトワークショップ

「小児インフルエンザ脳炎・脳症の病理」

- W-1 「インフルエンザ脳炎・脳症について：臨床のまとめ」
名古屋大学医学部保健学科 森島 恒雄
- W-2 「脳炎と脳症－病理学的立場から」
国立感染症研究所感染病理 佐多徹太郎
- W-3 「インフルエンザ脳炎・脳症の病理」
国立感染症研究所感染病理 岩崎 琢也
- W-4 「インフルエンザ脳炎・脳症の病理」
鳥取大学獣医公衆衛生、東京大学医科学研究所ウイルス感染
新矢 恭子
- W-5 「ウイルス性脳炎の診断とインフルエンザ脳炎脳症の病態」
北海道大学医学部病理 長嶋 和郎

インフルエンザ脳炎・脳症とはなにか？

国立感染症研究所 倉田 毅

「インフルエンザ脳炎・脳症」という語は、わが国にのみ存在する用語である。`脳炎`とは、感染病理学的に実証が可能であるというのが世界のウイルス感染病理学者の常識である。

`脳症`とは、患者の臨床経過中における症状について診断されるもので、病理学的証左の有無は関係ないといえる。

では、近年流行したインフルエンザウイルス感染による`インフルエンザウイルス脳炎`が呼吸器系（鼻、気管支、肺）をとばして、いきなりおこるようなことがあるか？という大きな疑問にどのような答えがあるか？ 少なくとも今迄のわが国の`脳炎`の議論は、感染病理学以前のところでなされていたのでは？ もちろん近年折りしも登場したH5N1が従来のウイルスと全く異なり、きわめて強い神経病理性を示すことは、我々にも明らかにしており（岩崎ら）この点は今後十分に注意していく必要はある。

インフルエンザウイルス脳炎（A—H1N1、A—H3N2、B）の診断にはウイルス学的、ウイルス感染病理学的根拠をもつことが必須である。

このシンポジウムにおいて、インフルエンザウイルス脳炎の存在の有無について今後の生・剖検材料にもとづいた十分な議論がなされることを期待している。

「インフルエンザ脳炎・脳症について：臨床のまとめ」

名古屋大学医学部保健学科

森 島 恒 雄

インフルエンザ脳炎・脳症は、5歳以下の小児を中心に、インフルエンザの発熱後0～2日以内に発症し、約30%が死亡する重篤な疾患である。A・香港型、A・ソ連型およびB型インフルエンザにより発症するが、A・香港型による頻度が最も高い。本症において血小板減少、AST / ALT / LDH / Cr / NH₃の上昇がみられる症例の予後は極めて悪かった。病態はまだ不明であるが、高サイトカイン血症および髄液

中の高値、血管透過性の亢進（血管内皮細胞の障害などによる）が認められる。一部のNSAIDsが投与された症例の致命率は上昇していた。現在、本症の重症例において、種々の治療法の多施設共同研究が進行中である。本年のインフルエンザの流行は小規模であったが、本症は約50例認められた。ただ、致命率は約10%に減少している。これらインフルエンザ脳炎・脳症の現状と対策について報告したい。

脳炎と脳症—病理学的立場から

国立感染症研究所感染病理部

佐多 徹太郎

インフルエンザ脳炎・脳症という言葉は、ウイルス感染症の病理学をやってきた者には、いかにも意味不明である。前者をそのまま受け取れば、インフルエンザウイルスが脳内に侵入し、他のウイルス脳炎と同様の病態を引き起こしているとして理解できるし、後者の場合はインフルエンザ感染症にともなう脳神経症状と考えるのが一般的であろう。あるいはその両者が存在する病態なのか。最近では、インフルエンザウイルス感染に伴って脳炎あるいは脳症を起こす例が問題となっているが、これらの病理学および感染症学的な解析がなされてから、病態が把握され、そして治療や予防といった対策がとられるべきものと考えられる。座長の指名により、病理学的立場から脳炎および脳症についてまとめることとなった。

まず「炎症」をいう言葉で定義される状態について、再度教科書を見てみると、組織の障害に対するほ乳類に特徴的な反応で、一連の反応が障害部位におこり、その反応は一般的に血管と関連する事象であると書かれてある。また、武谷止孝先生の神経病理組織学入門という1970年発行の名著がある。その中で、炎症の定義は難しいが、「変質」、「滲出—浸潤」、そして「増殖」からなる「複合機転」を炎症と考えたいと記載してある。いずれにせよ、病理組織学

的には組織切片を光学顕微鏡によって観察し、得られる組織所見が上記に相当するものであれば、炎症と考え、それらが欠けていて神経症状がみられた場合は脳症というしかないと簡単に理解される。

Rubinstein によって英訳されたフランスの神経病理学マニュアルでは、脳炎は脳における非化膿性炎症であって、二次的な原因によるものは除くとされている。その中には、原発性脳炎と二次性脳炎、さらに感染後脳炎に分けられ、その原因ウイルスが分類されている。これらはもはや古い知識となっているが、その考え方についてはなるほどと思わせる部分もある。記載された脳炎の組織像、すなわち neuronophagia, cellular infiltration, microglial cell proliferation, inclusion body は現在でも同じである。しかしながら、その後、感染症病原体の発見や原因ウイルスの動態、病態との関連などが判明しているため、古典的脳炎の定義も少々変わってくるかもしれない。

ウイルス性脳炎としては、単純ヘルペスウイルス脳炎が典型的かもしれない。脳は壊死、軟化、出血が側頭葉を中心に認められ、組織学的には血管周囲性のおもにリンパ球からなる円形細胞浸潤 (vascular cuffing) がみられるとともに、神経細胞やグリア細胞等の核内に好酸性の封入体が見られる。特異抗体を用いた免疫染色でこれら

脳固有細胞の細胞質や核内に単純ヘルペスウイルス抗原が検出され、さらに電顕ではヘルペス型粒子像を認める。つまり、脳固有細胞で感染ウイルスが増殖し、これに対し宿主の免疫反応が起こって vascular cuffing が起こる。ウイルスが細胞内で増殖することによって細胞は破壊され、また脳組織も破壊される。血管内皮細胞も感染し出血が起こる。つまり脳内でウイルスが感染・増殖することによって、病変が形成され、それに伴って脳神経症状が出現するのである。

手元にある医学書を見てみると、脳炎や脳症という単語の前にさまざまな単語がついている。一般的に、感染症の場合は前者、「脳炎」がつづき、代謝性あるいは循環血液性等では後者、「脳症」がついている。前者の場合は、病原体が少なからずその部に存在し、また反応性の炎症性細胞の浸潤が認められる。後者の場合は病理組織学的にも浮腫が主体で、脳の炎症といえる上記所見がみられない。また文献検索でよく利用する PubMed では、encephalitis では 26,236 件がヒットするが、encephalopathy では 920 件しかヒットしない。前者ではウイルスが半分、細菌はさらに半分となり、大体は感染性病原体が引っかかる。しかし、後者では、BSE ほか、肝性・肺性、急性、慢性、毒性、高血圧性、橋本病性など、感染性病原体の名称は出てこない。わずかに shigella や salmonella そして、Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) と HIV 脳症が見つかる。

しかしながら、JCV による脳病変は

PML であり、HIV 感染者にみられる神経症状は HIV 脳症 (HIV encephalopathy) とよばれており、いずれも感染性病原体が脳内に侵入した結果の病変にもかかわらず、脳炎でなく、脳症と記載されている。実際、PML の病理像では、白質主体の多発性脱髄病変で、オリゴデンドログリアの核内は封入体がみられるものの、炎症性細胞浸潤は、脱髄巢内のマクロファージ以外はない。HIV 脳症あるいは脳炎では、血管周囲の多核巨細胞の存在が特徴的であり、高度な場合は白質の脱髄病変も伴うが、いわゆる血管周囲性の炎症性細胞浸潤はないことがほとんどである。脳炎所見は病理組織学的検索の結果であり、生前では生検がなければ、炎症の組織所見を得ることはできない。その当たりが用語の若干の混乱を招いている原因の一つではないかと思われる。

HIV 脳症はさまざまな用語で表現されてきたが、最近では HIV 脳炎とよぶことが多くなった。たしかに血管周囲性炎症性細胞浸潤をみることは少ない。しかし巨細胞性脳炎では血管周囲の単球・マクロファージ系細胞の浸潤がみられ、そこには HIV の存在が証明できるようになった。また最近では脳組織固有細胞内にも HIV 感染も示されてきている。また HIV 感染脳所見は多彩であり、感染初期では炎症性細胞浸潤も認められ、感染後期では脱髄も起こってくることもあり、HIV 感染に伴う一連の変化を総称して HIV 脳炎とよぶというのが最近のコンセンサスであろう。HIV encephalitis と HIV leukoencephalo-

pathy はその両極の病態ないしは病像と考えられている。

脳炎は病理組織学的炎症所見が脳組織に認められるものを指し、脳症はそれがみられなくて浮腫が主体のものを指すらしい。後者はとくに代謝性障害に伴う血管内皮細胞の障害による血管透過性の亢進、そして蛋白の漏出と浮腫が病理学的所見である。しかしながら、免疫組織化学や in situ hybridization 法の進歩に伴って、脳固有細胞や組織に、病原体が感染、しかも増殖していることが脳炎の一義的役割を果たしていることが以前よりも分かるようになった。宿主の反応である炎症性細胞浸潤はそ

の結果であると考えられるので、病因論的には炎症性細胞浸潤がみられなくとも、病原体が脳が存在し、さまざまな組織障害を引き起こしている場合は脳炎といえるのではないか。実際、高度免疫不全例では炎症性細胞浸潤が見られないことが多い。そう考えれば、異論があるかもしれないが、PML は JCV 脳炎ともよべるものであろう。

インフルエンザウイルスによる脳神経症状が実際、脳組織内にウイルスが存在しているならば、脳炎というべき病態と考えられるが、もし存在しないなら脳症と考えられる病態であろう。他の演者による脳の感染病理学的所見次第であろう。

インフルエンザ脳症の病理

国立感染症研究所感染病理部

岩崎 琢也、長谷川秀樹、佐多徹太郎

〔目的〕 現在、乳幼児期に感染し、重篤な神経症状を引き起こし、致命的転帰を来すウイルスとして、インフルエンザウイルスとエンテロウイルス71 (EV71) が代表的存在である。この2つの感染症は季節的好発時期ばかりでなく、臨床症候的にも神経病理学的にも非常に異なっている。ここでは両者の病理像を対比、さらに、マウスに経鼻的にインフルエンザウイルスを感染させて得られた病理像とも比較する。

〔対象と方法〕 臨床的にインフルエンザ脳症と診断された人体剖検10例について、組織学的ならびにインフルエンザウイルス抗原についての免疫組織学的解析を行った。ウイルス抗原の検討はヌクレオプロテイン (NP を認識する抗体を使用した。さらに、インフルエンザウイルス A/PR/8/34 (H1N1)、A/HK/483/97 (H5N1)、B/Ibaraki/2/85 を経鼻的に接種した BALB/C マウスの病理像と比較検討した。

〔結果〕 臨床的にインフルエンザ脳症と診断された剖検例の脳組織は肉眼的には浮腫性変化を伴っていることが多く、脳ヘルニアも伴っており、脳圧が亢進していることが推察された。しかし、いずれの例においてもインフルエンザウイルス抗原を検出することは出来ず、一般にウイルス性脳炎の

指標となる neuronophagia, vascular cuffing 等の組織変化もなく、ウイルス感染が直接脳浮腫・脳圧亢進を引き起こす事実は認められない。組織学的変化としては、浮腫、とくに大脳白質の血管周囲に空隙形成とマクロファージの浸出がみられたが、このような変化は他の病因でも生じることが知られている。一方、EV71 脳炎の剖検例では脳幹部・小脳核にウイルス抗原が検出され、また、ウイルス性脳炎の組織学的変化もともなっており、あきらかにインフルエンザウイルス脳症と異なっている。

一方、マウスの経鼻感染では H1N1 ウイルスの感染では中枢神経組織にウイルス抗原が検出されることはないが、H5N1 ウイルスでは中枢神経組織に感染細胞を認める。しかし、この場合においてもウイルス抗原は感染後 3・4 日以降であり、また、その局在も脳幹部あるいは嗅脳であり、視床・大脳基底核に最初に病変が認められることはない。

〔考察〕 インフルエンザ脳症は浮腫性変化を主体とする病態であり、インフルエンザウイルスが中枢神経組織内で直接増殖したことにより発生する病態とは考えられない。

インフルエンザ脳炎・脳症の病理

新矢恭子、喜田 宏、富樫 武弘

はじめに

近年、我が国においては、香港型 (H3N2) およびソ連型 (H1N1) ウイルスの流行に伴い、幼児に於ける脳症または脳炎の発症増加の傾向が認められた^{1),2),3),4)}。すなわち、1994年から1996年にかけて、毎冬10例以上のインフルエンザ感染による幼児の脳症または脳炎の発生報告がなされていたが、1997/1998年冬期には、香港型ウイルス流行の拡大に伴い、死亡例の増加が認められた。更に、1998/1999年冬期の厚生省による調査では、全国で217例の脳症または脳炎の発生例が報告された。これらのインフルエンザ感染にみられる神経合併症 (脳症または脳炎) が、甚急性で死亡率の高い疾患であることから、本疾患の病理発生機序解明が切望されている。

しかしながら、甚急性の経過をとること、罹患患者は幼児が殆どであることなどから、その発生機序には未だ不明な点が多い。我々は臨床的にインフルエンザ感染による急性脳症が疑われた小児症例2例を病理組織学的に検索する機会を得た。ここに報告し、「インフルエンザ脳炎・脳症」発症時の病態把握の一助としたい。

材料と方法

症例1

臨床所見

5歳、男児

初期症状として発熱・発咳・嘔吐・腹痛、その後嘔吐・頭痛とともに眼球反転・四肢硬直を伴う痙攣出現、およそ4時間の経過で死亡

IL-6 および TNF- α 高値

病理学的検索

脊髄、脾臓、腎臓、心臓、肺、喉頭、気管、リンパ節、大腸、副腎、扁桃および胸腺のホルマリン固定材料を定法に従い、パラフィン包埋した。5 μ 厚に薄切し、ヘマトキシリン・エオジン (H.E.) 染色を施した後、鏡検した。

症例2

臨床所見

2歳11ヶ月、男児

発熱・発咳・下痢を主訴とし、発症2日目に意識障害・ショック状態、入院2時間後に死亡

病理学的検索

脳 (小脳～延髄)、肝臓、腎臓、心臓、肺、十二指腸および脾臓のホルマリン固定材料を定

法に従い、パラフィン包埋した。5 μ 厚に薄切し、H.E.染色を施した後、鏡検した。

結果

【中枢神経系の病理学的変化】

症例1. 《小脳・橋・延髄》高度の血管因性浮腫 (血管周囲性の蛋白液漏出、硝子滴の蓄積、および豊富な硝子様細胞質を有するマクロファージ浸潤または星状膠細胞増殖) 輪状出血、点状出血、細小動脈壁の硝子化、白質に主座する高度の海綿状態、脈絡叢毛細血管内の線維素血栓形成・内皮細胞腫大

症例2. 《脊髄》高度の血管因性浮腫 (血管周囲性の蛋白液漏出、硝子滴の蓄積、および豊富な硝子様細胞質を有するマクロファージ浸潤または星状膠細胞増殖)、輪状出血、点状出血、小血管壁の高度の腫大、毛細血管内の線維素血栓形成

【肺の病理学的変化】

症例1. 気管支・間質性肺炎、細気管支内腔への泡沫状マクロファージの蓄積、肺胞壁の肥厚 (毛細血管拡張、炎症細胞浸潤)、小動脈内線維素血栓形成

症例2. 間質性肺炎、細気管支内腔への泡沫状マクロファージの蓄積

【リンパ組織の病理学的変化】

症例1. 《脾臓》高度の濾胞壊死 (濾胞内に硝子様物質の沈着あり)、小動脈壁の硝子化

症例2. 《脾臓》高度の濾胞壊死 (濾胞内に硝子様物質の沈着あり)、小動脈壁の硝子化、赤脾髄内細胞の崩壊像、多量の細胞崩壊物および線維素の静脈内流入《リンパ節》濾胞壊死《扁桃》化膿性炎症《胸腺》濾胞活性化、髄質への好中球浸潤

【その他の病理学的変化】

症例1. 《十二指腸》腸陰窩細胞の核崩壊像および剥離、粘膜固有層内毛細血管での線維素血栓形成

症例2. 《腎臓》軽度の好中球浸潤を伴った糸球体崩壊像、尿細管の硝子滴変性、血管内線維素血栓形成

2例に共通してみられる中枢神経系病変は、血管因性と思われる浮腫であり、量的な差はあるが、何れも血栓形成を伴っていた。血管内皮細胞の明らかな崩壊像は観察されなかったが、内皮細胞の腫大や血管壁の硝子化などの変化が認められた。その他、何れの症例においても、間質性肺炎像が確認された。

また、リンパ系組織の濾胞壊死が顕著であった。

考察

2症例の病理学的検索では何れも中枢神経系における非炎症性の浮腫性病変が確認された。脳浮腫の発生機序は、主に2つに大別されている。つまり、膠細胞の浸透圧調節の障害に起因すると言われていた細胞障害性浮腫 (cytotoxic edema)、および血管障害に起因すると言われていた血管因性浮腫 (vasogenic edema) である。本症例の主要病変である中枢神経系の変化は、血管周囲への漏出性変化 (硝子滴形成を認む) および血栓形成を伴っており、血管因性の浮腫に起因するものであろうと思われた。これらの浮腫病変は血管透過性変化、または血栓形成に起因した血管の破綻による変化である可能性が考察された。

また、リンパ系組織に於いて、濾胞の壊死が顕著に観察された。甚急性経過をとり、予後の悪いインフルエンザ脳症患者では、血中サイトカイン量 (IL-6, TNF- α) の上昇が認められることが報告されている⁹⁾。リンパ系組織における濾胞壊死は、サイトカイン上昇に何らかの形で関与している可能性があるのではないかと考察された⁹⁾。

更に、全身各所で線維素血栓形成が認められることから、血液性状の変化によって、播種性血管内凝固 (DIC) 症候群に陥っていたことが推察された。これまでの報告で、血液凝固異常を呈する症例の死亡率が高いことが判明していることから^{7),8),9)}、予後に関する要因として、注意が必要であると思われる。

おわりに

インフルエンザ脳症で死亡した小児2例についての病理組織学的所見を示した。中枢神経系では、硝子滴形成を伴う血管周囲への漏出性変化、および血栓形成を特徴とする浮腫が観察された。これらの浮腫性病変は、血管因性に引き起こされたものであると判断された。その他、リンパ系組織での濾胞壊死、DIC 症候群が観察された。

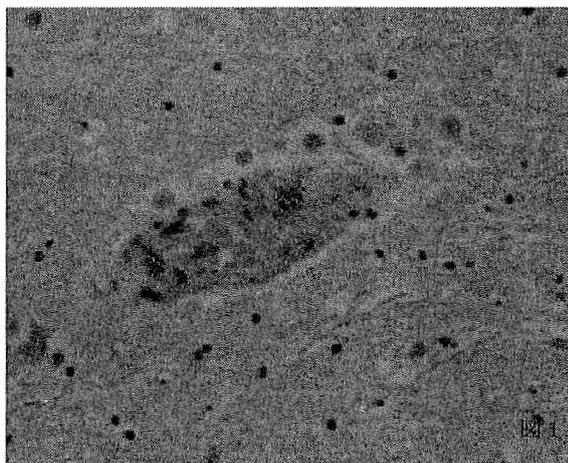
謝辞

本研究は、松園嘉裕先生、成田光生先生、武越靖郎先生との共同研究である。新矢恭子は日本学術振興会特別研究員制度により支援されている。

文献

1. Togashi T., Matsuzono Y., et al: Epidemiology of influenza-associated encephalitis-encephalopathy in Hokkaido, the northernmost island of Japan. *Pediatrics International* 42: 192-196, 2000.

2. 富樫武弘、松園嘉裕ほか：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.
3. Yagishita, A., Nakano, I., et al: Acute encephalopathy with bilateral thalamotegmental involvement in infants and children: Imaging and pathology findings. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 16:439-447, 1995.
4. Takahashi M., Yamada T., et al: Influenza virus-induced encephalopathy: Clinicopathologic study of an autopsied case. *Pediatrics International* 42: 204-214, 2000.
5. 富樫武弘、松園嘉裕ほか：インフルエンザ流行中に見られる小児期脳炎・脳症患者の脳脊髄液中 IL-6、TNF- α 。日本小児科学会雑誌 103:16-19, 1999.
6. Van Reeth, K. Cytokines in the pathogenesis of influenza. *Veterinary Microbiology* 74: 109-116, 2000.
7. 神村直久、松坂哲應ほか：インフルエンザウイルス。日本臨床 55:880-885, 1997.
8. 富樫武弘、古田博文ほか：インフルエンザ流行期に発症した小児急性脳炎・脳症。日本小児科学会雑誌 103:1202-1209, 1999.
9. 富樫武弘：インフルエンザ脳炎・脳症。日本臨床 58:2255-2260, 2000.



ウイルス性脳炎の診断とインフルエンザ脳炎脳症の病態

北海道大学医学部病理 長嶋和郎

1. **急性脳症**：現在、一般的に理解され多くの研究者により認められている小児期の「急性脳炎・脳症」は、1) Influenza encephalitis/encephalopathy、2) Reye syndrome、3) Acute necrotizing encephalopathy (Mizuguchi 脳症)、4) Hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome、5) Encephalitis/encephalopathy of unknown etiology に細分される [1]。1) と 2) は臨床的に区別可能となってきている。3) の Mizuguchi 脳症は病巣の分布と病理所見から Leigh 脳症に類似しており、このような病態がインフルエンザ感染に関連して生ずるということは、脳症発症機構の解析に重要と思われる。両疾患の違いは Leigh 脳症では病巣内で血管が保たれており、むしろ増殖するのが特徴であるが、Mizuguchi 脳症では血管透過性の亢進と血管壁の破壊による出血が生じる点であるが、類似性から mitochondrial disease 関連 metabolic disease が生ずる点で興味深い。

2. **急性ウイルス性脳炎**：ウイルス性脳炎の病態は古来、1) 炎症細胞反応、2) グリア結節、3) ウイルス封入体の存在とが三徴とされてきた。しかし、急性ウイルス性脳炎ではこれらを欠く場合がある。参考としてインドより送られてきた狂犬病 Rabies の急性脳炎の病理を紹介する [2]。典型的な症例では上記三徴を備えているが、昏睡で入院して死亡した症例などでは、

脳には炎症所見やグリア結節、封入体が見られない。顕微鏡で見る限り正常の脳である (Fig. 1A)。所が、Rabies 抗体を用いてウイルス抗原を染めて見ると、全ての neuron が陽性となる (Fig. 1B)。Neuron のみならず周囲の glia も陽性となる。もちろんこの抗体の特異性は多数のコントロールを用いて証明されている。このことから、ある種のウイルスによる急性脳炎では、炎症所見も呈さずにウイルスが増殖している場合があることが明かである。また、このことからウイルス脳炎である、というにはウイルス蛋白を証明し、ウイルスが増殖していることを示す事が重要であろう。

3. **インフルエンザに伴う下痢症**：我々の経験した症例であるが、インフルエンザ感染後急死した2歳の小児では剖検時、腸管内に大量の水様便が貯まった状態が見られ、これによる電解質障害で急死されたものと推測された。インフルエンザ抗体が腸管粘膜の microvilli と交差反応を示した。非特異的反応か、又は共通抗原があるためなのか、今後解析を進めたい。

4. **インフルエンザ脳症の病理所見**：インフルエンザ脳症の病理で共通する所見は Edema and Congestion であり、それは vascular leakage に由来する産物である。急性に生ずるこの反応は immediate transient response と呼ばれ、histamine, bradykinin, leukotrienes, substance P などにより発症

し、IL-1, IL-6, TNF, IFN- γ , hypoxia など血管内皮の sublethal injury による亢進する。これらの要因としてインフルエンザがどのように関与しているのかが検索の対象となる。

5. インフルエンザ構造蛋白：インフルエンザウイルスは 8 segment の RNA からなっており、RNA polymerase の他に HA, NA, NP, M1, M2, NS1, NEP 等の蛋白が翻訳されている。ウイルス表面には HA, NA M2 が露出している。ちなみに最近開発された抗インフルエンザ薬である Zanamivir は NA (neuraminidase) の活性部位に強く結合してその活性を阻害する薬剤である。本剤は NA の 3 次元構造解析からコンピューター

を用いてデザインされた薬であり、ポストゲノム創薬の先駆けとして注目される [3]。

一方アマンタジンの作用部位であることが判明した M2 蛋白は膜表面に存在し、4 量体を形成し ion channel の役割を行っている。例えば M2 蛋白が大量に放出され、神経系細胞の neurotransmitter 等と競合した場合、急性の細胞機能障害を発症する事などが推測されよう。又は、これらのウイルス蛋白が上記の種々の因子を活性化し immediate transient response を生じ、画像上では急速に広がる脳腫脹を示し、意識障害や痙攣を惹起し、心肺停止に至るものと理解されよう。これらを証明するための研究の推進が重要な課題であると思われる。

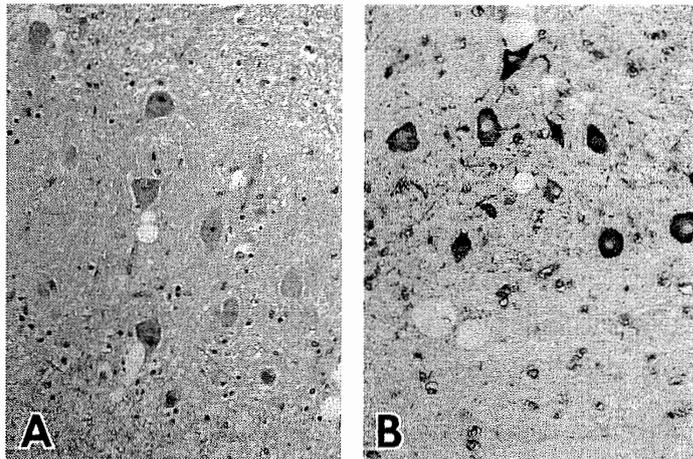


Fig. 1A: インドから送られてきた Coma で死亡した症例。通常の組織染色では炎症所見が全く見られない。小脳歯状核の HE 染色。

Fig. 1B: 同じ標本を抗 Rabies 抗体をもちいた免疫染色では neuron だけでなく astrocyte および白質の oligodendroglia にも抗原が存在している。小脳歯状核の免疫染色。

1. 富樫武弘. インフルエンザ脳炎・脳症. 日本臨床58: 2255-2260, 2000.
2. Radotra and Banerjee. Immunohistochemical study of human rabies. Neuro-pathology 20: 197-203, 2000.
3. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS,

Klein TC, Elliot MJ, Hammond JM, Sharp SJ, Ossi MJ. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. N Engl J Med 343:1282-1289, 2000.

一般演題

目 次

A-1	症状改善後に頭部 MRI 病変の拡大を認めた単純ヘルペス脳炎の一例……………	23
	市立枚方市民病院内科 石田志門	
A-2	HSV-PCR 陰性であった再発性単純ヘルペス脳炎の35歳男性例……………	25
	東京慈恵会医科大学神経内科 田村洋平	
A-3	単純ヘルペス脳炎成人例における転帰影響要因についての 多変量解析による検討……………	26
	山形県立保健医療大学 亀井 聡	
A-4	単純ヘルペスウイルスと帯状疱疹ウイルス抗体価の上昇を認めた 再発性髄膜炎……………	28
	横浜市立大学神経内科 瀬川文徳	
A-5	Creutzfeldt-Jakob 病様の亜急性の経過を呈したウイルス性脳炎……………	30
	横浜市立大学神経内科 島村めぐみ	
A-6	非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の臨床的特徴—自験2例と文献的考察—……………	32
	松戸市立病院神経内科 宗像 紳	
A-7	単純ヘルペスウイルス神経感染症の調査……………	34
	久留米大学第一内科 岩田安弘	
A-8	胸部帯状疱疹に合併した HZV 髄膜炎の一例……………	36
	藤田保健衛生大学病院神経内科 神谷雅人	
A-9	水痘、帯状ヘルペス脳炎の臨床的特徴……………	37
	東京理科大学保健管理センター 太田宏平	
A-10	Epstein-Barr virus 中枢神経系感染症の分類に関する1考察……………	39
	久留米大学第一内科 藤本 浩	
A-11	Conus myelitis を呈した EB ウイルス感染症の一例……………	40
	東京女子医大第二病院内科、同脳神経センター神経内科 秋山尚子	
A-12	多発性硬化症髄液 IgG の認識エピトープとウイルス構成蛋白との相同性検索……………	42
	東北大学神経内科 藤盛寿一	
A-13	精神疾患におけるボルナ病ウイルス感染の臨床的検討……………	44
	大阪府立病院精神科 松永秀典	
A-14	亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン療法確立のための 臨床薬理動態の検討……………	46
	福島県立医科大学小児科 細矢光亮	

A-15	急性壊死性脳症の脳病変の構造に関する病理学的研究……………	48
	自治医科大学小児科 水口 雅	
A-16	秋季に発症した日本脳炎の一例……………	49
	川崎医科大学神経内科 宮崎裕子	
A-17	進行性痴呆を示し、全脳性にグリア結節を呈した慢性ウイルス性脳炎の 一部検例……………	51
	久留米大学第一内科 岩田安弘	
A-18	ウイルス性髄膜脳炎における髄液ケモカインの検討……………	53
	大阪医科大学第一内科 中嶋秀人	
A-19	筋萎縮性側索硬化症におけるエンテロウイルス関与の検討……………	55
	金沢医科大学微生物 大原義朗	
A-20	エンテロウイルス71抗体価の上昇を認めた横断性脊髄炎の一例……………	57
	東京女子医大脳神経センター神経内科 宮崎一秀	
A-21	エンテロウイルス71感染による脳幹脳炎の一例……………	59
	山口大学小児科 伊住浩史	
A-22	脊髄前角細胞に限局する異常高信号域をMRIで認め、ポリオ類似の病態と 考えられた急速進行性非対称性四肢麻痺の一例……………	61
	北里大学医学部内科 門前達哉	
A-23	病初期より頭部MRIで異常を認めたCreutzfeldt-Jakob病と思われる一例……	63
	黒石市国民健康保険黒石病院神経内科 布村仁一	
A-24	拡散強調MRI画像が診断に有用であった非典型的CJDの3例……………	65
	東北厚生年金病院神経内科 浅野昌宏	
A-25	プリオン蛋白遺伝子コドン180に点変異をみとめたクロイツフェルト・ ヤコブ病の一部検例……………	67
	東北大学神経内科 松崎理子	
A-26	非典型的な経過をとった山梨県のCreutzfeldt-Jakob病200Lysの姉妹……………	69
	山梨県立中央病院神経内科 富樫慎治	
A-27	CJD患者髄液中の14-3-3蛋白アイソマー解析……………	70
	東北大学神経内科 志賀裕正	
A-28	ウイルス性脳炎によるけいれん重積症に対するバルビツレート療法の 臨床的検討……………	72
	神戸市立中央市民病院神経内科 高野 真	
A-29	難治性の痙攣重積を呈し、低体温療法が奏効した脳炎の一例……………	74
	新日鐵広畑病院神経内科 橋口英志	

A-30	抗 GM2抗体上昇を認めた急性散在性脳脊髄炎の 1 例	77
	横浜市立大学神経内科 土井 宏	
A-31	精神症状を初発症状とし、原因が不明であった脳炎の特異な臨床経過 について	79
	札幌医科大学神経内科 保月隆良	
A-32	AIDS 関連トキソプラズマ脳症と脳原発悪性リンパ腫の鑑別 (自験例を中心に)	82
	都立駒込病院神経内科 酒井美和	
A-33	AIDS 関連進行性多巣性白質脳症の 1 剖検例 —特に病態進行と JC ウイルス DNA の動態について—	85
	都立駒込病院神経内科 岸田修二	
A-34	Isaacs 症候群を伴った HIV-1 感染症	88
	東京女子医科大学脳神経センター神経内科 望月温子	
A-35	トキソプラズマ脳症を発症した 54 歳、健常女性例	89
	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 岩田 剛	
B-1	肺腺癌の脳転移との鑑別を要したりステリア脳膿瘍の一例	91
	大阪医科大学第一内科 仁科拓也	
B-2	ribosomal RNA を標的とした Multiplex PCR 法と light cycler による 化膿性髄膜炎の診断	93
	東京医科大学小児科 長谷川大輔	
B-3	比較的緩徐な経過で発症し血管炎を伴った S. anginosus 髄膜炎の 1 例	95
	新潟大学脳研究所神経内科 新井亜希	
B-4	反復する対麻痺を呈した脊髄硬膜外膿瘍の一例	96
	沼津市立病院神経内科 山中 泉	
B-5	広範な硬膜外膿瘍の一例—当院での自験 5 例を含めての検討—	100
	東京都立駒込病院神経内科 馬場智尚	
B-6	当科における副鼻腔炎に続発した中枢神経系感染症の検討	102
	福島県立医科大学神経内科 本間真理	
B-7	Miconazole が奏効した painful ophthalmoplegia の 1 例	104
	鳥取大学脳神経内科 渡辺保裕	
B-8	特異な MRI 所見を呈した急性小脳失調症の一例	106
	福岡徳洲会病院内科 小西洋平	
B-9	MRI にて脳室内腫瘤性病変がみられた好酸球性髄膜炎の 1 例	108
	山口大学神経内科 川井元晴	

演題番号 A-1

症状改善後に頭部 MRI 病変の拡大を認めた単純ヘルペス脳炎の一例

石田 志門*、森口 暁仁*、古川 恵三*、中嶋 秀人**

*市立枚方市民病院内科

**大阪医科大学第一内科

はじめに

単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex encephalitis: HSE) は、原発性脳炎のなかで比較的頻度が高く、予後不良であり重度な後遺症や死亡例も少なくない。今回我々は、acyclovir 治療により症状の改善を認めた後に、頭部 MRI 病変の拡大を認めた HSE の一例を経験したので報告する。

症例

58歳 女性。

既往歴、家族歴：特記事項認めず。

現病歴：■年1月10日から発熱、頭痛、嘔吐が出現。1月13日から表情が乏しくなり、トイレへ這って移動するようになった。翌日から食事を全く摂取せず、「近所の住人が家にいる」といった幻覚症状が認められたために、同日当科入院となった。入院時現症：意識；傾眠傾向。体温；38.8度。血圧；142/78mmHg。脈拍；84/分整。一般内科学的所見に異常認めず。項部硬直(++)、Kernig 徴候(+)の他は、神経学的所見に異常認めず。

検査所見：赤沈 28mm/hr、血算正常、血液生化学で FPG 157mg/dl、HbA1c 6.1%である他は、CRP、免疫グロブリン、補体系、抗核抗体は正常範囲内であった。腫瘍マーカー (CEA、Pro-GRP、NSE) は正常範囲内。胸部レ線、CT では、活動性病変は認められなかった。血清 HSV、VZV、CMV、EBV、麻疹、ムンプス抗体価は有意な増加を認めなかった。髄液所見は無色透明、初圧 150mmH₂O、細胞数 320/mm³ (多核球 12%、単核球 88%)、蛋白 55.5mg/dl、IgG index 0.29、髄液 HSV 抗体価は陰性であったが、HSV DNA は PCR 法で

陽性であった。抗神経抗体の Hu 抗体は陰性で、脳波は基礎波の徐波化とびまん性にθ波の混入が認められた。頭部 MRI では、T₁ 強調画像で両側側頭葉内側および海馬の腫脹と低信号域病変を認め (図 1)、T₂ 強調画像で右優位の両側側頭葉内側、海馬、扁桃核、右島回、両側前頭葉帯状回に高信号域病変が認められた。帯状回に軽度の Gd 静注後の増強効果がみられた。I¹²³-IMP SPECT では、両側側頭葉内側、海馬および前頭葉内側で著明な血流増加が認められた。治療と経過：HSE の診断で、acyclovir および betamethasone の経静脈内投与を施行、第 8 病日には意識は清明となった。意識回復後、近時記憶障害が認められたが徐々に改善した。中等度の記憶障害の後遺症は残存したが、第 53 病日に家庭復帰が可能となり、現在に至るまで再発なく経過している。血清および髄液 HSV 抗体価は増加を示し、髄液 HSV DNA /PCR は acyclovir 投与終了時に陰性化した。また、症状は改善し髄液細胞数は減少した反面、髄液蛋白は低下せず、ミエリン塩基性蛋白 (MBP) は慢性期に進行性に増加、発症 3 ヶ月後には 30ng/ml 以上に達した。さらに、オリゴクロナール IgG バンド (OCB) は持続性に陽性であった。第 18 病日、意識回復後に撮影した頭部 MRI では、T₁ 強調画像で右側頭葉内側と海馬、左島回、両側帯状回で高信号域病変の出現が認められた (図 1)。T₂ 強調画像では、島回および帯状回の高信号域病変は等信号に変化した。退院後、発症 3 ヶ月後では、側頭葉鉤部は萎縮性変化を示し、T₁ 強調画像の高信号域病変は

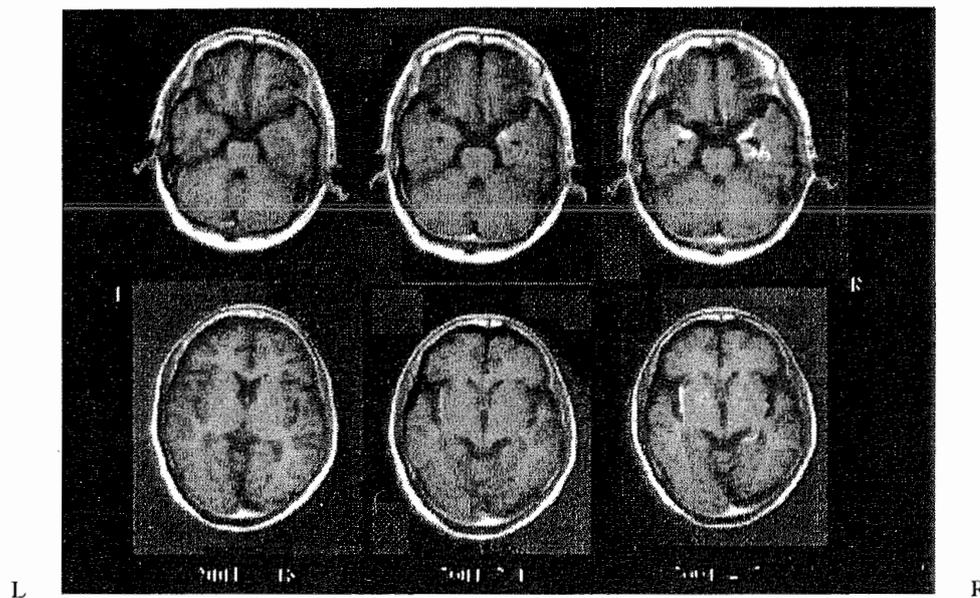


図1 頭部MRI (T1強調画像) の経時的变化 (左から入院時、第18病日、3ヶ月後)

左側頭葉内側、右島回、直回にも出現し、病変分布の拡大が認められた (図1)。この時期に施行されたSPECTでは、脳血流異常は正常化を示した。

考察

本例における頭部MRI所見の特徴として、症状の回復期に病変分布の拡大を呈した点があげられる。頭部MRIの経時的検討では、急性期は浮腫性変化を示し、やがて出血性病変と萎縮性変化が出現したと考えられた。また本例では、髄液MBPが高値を示しOCBが陽性であった。大脳白質病変を伴うHSE例では、MBPやOCBが陽性となる報告は散見されるが¹⁾、本例では病変の主座が画像上側頭葉や大脳辺縁系の灰白質に局在して、大脳白質には明かなMRI病変を呈しておらず、興味ある所見と考えられた。多発性硬化症 (MS) の他にHSEや亜急性硬化性全脳炎では髄液OCBが検出されることはかねてから知られており²⁾、HSE動物モデルにてHSV接種後にMS類似の脱髄性変化をきたす報告もある³⁾。本例では、髄液MBPの

経過と頭部MRI病変の拡大が平行して推移しており、HSVによる神経障害には直接的障害の他に、免疫アレルギー的機序が関与している可能性が考えられた。

結語

acyclovir治療が有効であった、成人HSEの一例を経験した。症状の回復期に、MRI病変分布の拡大を呈した。本例のHSE病変拡大の病態に、脱髄などの免疫アレルギー的機序が関与している可能性が考えられた。

文献

- 1) 塩田宏嗣他：単純ヘルペス脳炎後に広汎な大脳白質病変を認めた一例。Neuro-Infection 5: 25-26, 2000
- 2) Chu AB, et al: Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid in various neurological disease. Ann Neurol 13: 434-439, 1983
- 3) Vahlne A, et al: Possible association of herpes simplex virus infection with demyelinating disease. Scand J Infect Dis, Suppl. 47: 16-21, 1985

演題番号 A-2

HSV-PCR 陰性であった再発性単純ヘルペス脳炎の35歳男性例

東京慈恵会医科大学神経内科

田村 洋平、松井 和隆、森田 昌代、栗田 正、井上 聖啓

【症例】

35歳、男性、独居生活者。■年5月上旬より微熱、頭痛、咽頭痛が続いていた。

6月8日、近医で感冒薬を処方された後会社に出社するも、具合が悪いと言って早退した。同僚によると、この時の患者の言動には特に異常を認めなかった。翌日は無断欠勤した為に同僚が自宅に連絡、本人は家で休んでいる返答した。6月11日は本来休みであったが13時頃出社した。この際同僚との会話はつじつまが合わず、振る舞いもどことなく奇妙であった。レジの業務を行ったが、伝票はめっちゃくちゃになっていた。業務終了後も暗い部屋ですっと座っていた為同僚が不審に思い、救急隊を要請、19時当院に搬送された。来院時、40℃の発熱と意識障害を認め、頭部CTで右側頭葉の腫脹が確認された為、緊急入院となった。

入院時体温40.0℃、他に一般内科学的には異常を認めなかった。神経学的に、意識は傾眠状態で見当識障害を認めた。他に脳局在徴候や髄膜刺激徴候は明らかでなかった。入院時検査では、白血球増多(11400/ μ l)、肝逸脱酵素の上昇(AST 467 IU/l, ALT 100 IU/l, LDH 1330 IU/l)、CRP上昇(3.7mg/dl)を認めた。髄液では性状は日光微塵、単核球中心の細胞数増多(147.7/ μ l)を認めた。蛋白は36mg/ml、糖は67mg/ml、IgGIndex 0.874であった。ウイルス学的には、HSV-IgG抗体価12.5、HSV-IgG 0.20、HSV-IgM、0.21、HSV nested PCR 191 copy/ml, HSV 抗原定量(化学発光

法) 21000pfu/ml 相当の抗原量と、単純ヘルペスウイルス感染症を示唆する所見であった。頭部MRIでは右側頭葉、右直回及び帯状回に異常信号域を認めた。

入院後、単純ヘルペス脳炎の診断で入院第2病日よりAcyclovir 1500mg/日の投与を開始した。第10病日で意識障害は遷延し、画像所見上も改善を認めなかった為に、Acyclovirで効果不十分と判断しAra-A 900mg/日を併用した。その後は意識障害は改善し、軽度の認知機能障害を認めるのみとなった。

第41病日に再度38℃台の発熱と意識障害が出現した。頭部MRIでは異常信号域の拡大を認めた。この時の髄液HSV-PCRは検出感度以下であった為、感染後二次的アレルギー反応と考えステロイド大量療法を施行した。しかし神経症状は増悪し、頭部MRIで異常信号域はさらに拡大した。HSVの再活性化と判断、Ara-Aの再投与を行ったところ症状および画像所見の改善を認めた。

【考察】

本症例は2相性の経過を辿った単純ヘルペス脳炎の1例である。再増悪時HSV-PCRは陰性であったが、結果的にはHSVの再活性化と考えられた。同様の症例は過去にも報告されている。今後このような症例で症状の再増悪を認めた場合にはPCR陰性であっても抗HSV薬の投与を行うべきであると考えた。

演題番号 A-3

単純ヘルペス脳炎成人例における転帰影響要因についての 多変量解析による検討

日本大学医学部 内科学講座 神経内科部門, 同 総合科学研究所*, 同 衛生学**,
山形県立保健医療大学***, 東北大学医学部 神経内科****

亀井 聡*, 関澤 剛***, 高須俊明*, 糸山泰人****, 水谷智彦*, 平柳 要**

目的

単純ヘルペス脳炎(HSVE)成人例での転帰に対する影響要因について、従来報告されている群間比較検定でなく、多変量解析を用いて検討する。

対象

対象は日本大学および東北大学神経内科とその関連施設に入院したHSVE 35例である。病因診断は、全例にて髄腔内抗体産生を確認し、さらにPCR法または化学発光法にて陽性を確認した症例群である。

方法

(1) 転帰の評価

転帰の評価は、過去の報告¹⁾の基準に沿っておこなった。アシクロビル治療終了後、3ヶ月時点での転帰を以下の基準にて評価した。全治と軽度後遺症を転帰良好とし、中等度後遺症から死亡を転帰不良とした。軽度後遺症とは、軽度の精神・神経学的障害を有するが、日常生活および社会生活が可能な症例、中等度後遺症は、運動・会話・記憶・痙攣発作などを有し、日常生活は可能だが、社会生活復帰は不可であった症例、さらに高度後遺症は、障害のため、日常生活に介助を要した症例とした。

(2) 検討した転帰影響要因

年齢、抗ウイルス薬開始時の発症からの病日、抗ウイルス薬開始時の意識障害の程度、初回頭部CTによる病巣検出の有無、脳波上の周期性同期性放電の有無、および初回髄液所見として髄液細胞数と髄液蛋白濃度を検討した。なお、意識障害の程度は、多変量解析では、連続変数であることが好ましいこともあり、Glasgow Coma Scale (GCS)にて評価した。

前述の各要因のうち、年齢、病日、意識障害の程度は、実数を用い、CTと脳波は所見の有無で2群に分けた。さらに、髄液細胞数と髄液蛋白濃度は、いずれも値が1変化しても、臨床上有意とは考えられないことから、髄液細胞数は1:0-10, 2:11-100, 3:101-300, 4:≥301/mm³に群別し、髄液蛋白濃度は1:≤50, 2:51-100, 3:≥101 mg/dlに群別し、解析をおこなった。

(3) 解析方法

① 転帰を従属因子Y、つまりY₀を良好、Y₁を不良と設定し、転帰影響要因を独立因子X₁からX₇として、多変量ロジスティック解析(multivariate logistic regression analysis; The SAS System release 6.12, SAS Inc. NC, USA)にて、各要因のOdds比とp値を求めた。

② 上記解析にて、統計学的に有意(p<0.05)であった転帰影響要因を、図1に示したロジスティック回帰モデルにより分析し、予測と実際の結果の合致率を算定した。

図1. ロジスティック回帰モデル

$$\log \left(\frac{\Pr(Y=1 | X_1, X_2, \dots)}{\Pr(Y=0 | X_1, X_2, \dots)} \right) = B + A_1 X_1 + A_2 X_2 + A_3 X_3 + \dots$$

従属因子Y: Y₀=転帰良好, Y₁=転帰不良

独立因子X: 転帰影響要因 X₁~X₇

結果

(1) 対象群の概要

- ① 年齢:
17~77歳に分布し、平均±標準偏差は44±19歳であった。
- ② 性別:
男性19例、女性16例であった。
- ③ 抗ウイルス薬開始時の発症からの病日:
第1~34病日に分布し、平均±標準偏差は8.6±6.5日であった。
- ④ 抗ウイルス薬開始時の意識障害の程度:
GCS 3~14点に分布し、平均±標準偏差は8.0±3.9点であった。程度別では、lethargyは全体の34%, semi-coma 23%, coma 43%であった。
- ⑤ 初回頭部CTによる病巣検出:
「なし」が症例全体の40%, 「有」が60%であった。
- ⑥ 脳波上周期性同期性放電の検出:
「なし」が症例全体の55%, 「有」が45%であった。
- ⑦ 初回髄液所見:
(A) 髄液細胞数: 4~1,376/mm³に分布し、平均±標準偏差は210±311であった。群別による全体の割合を図2に示した。
(B) 髄液蛋白濃度: 33~580 mg/dlに分布し、平均±標準偏差は127±121であった。群別による全体の割合を表1に示した。

表1. 初回髄液の髄液細胞数と髄液蛋白濃度値により群別した症例数の割合

(A) 髄液細胞数

0-10	11-100	101-300	≥301	/mm ³
5	14	8	8	例

(B) 髄液蛋白濃度

≤50	51-100	≥101	mg/dl
6	16	13	例

(2) 多変量ロジスティック解析の結果

解析結果を表2に示した。有意な独立要因として、年齢、抗ウイルス薬開始時の病日、抗ウイルス薬開始時の意識障害の程度、頭部CTによ

る病巣検出の4要因が挙げられた。つまり、対象群では、高齢なほど、抗ウイルス薬開始病日が遅くなるほど、意識障害の程度が高度なほど、かつ頭部CTにて病巣が検出された場合ほど、転帰は不良であった。一方、周期性同期性放電および髄液所見は有意でなかった。上記4要因による決定係数は、0.856と高値を示した。

表2.多変量ロジスティック解析の結果

独立要因	Odds 比	P 値
年齢	1.545	<0.0001
抗ウイルス薬開始時の病日	1.814	0.0134
抗ウイルス薬開始時の意識障害の程度(GCS)	2.188	0.0265
頭部CTによる病巣検出	4031.6	0.0489
脳波上の周期性同期性放電検出	1.333	NS
髄液細胞数	0.737	NS
髄液蛋白濃度	2.889	NS

註:NS=有意差無し

上記にて、 $P < 0.05$ と有意であった4要因によるロジスティック回帰モデルの解析結果を示す。4要因による転帰予測は図2-①で示した式で示され、この算出式による、予測値と実際の結果との関連結果を、図2-②に示した。予測と実際の転帰の合致率は高かった。

図2.ロジスティック回帰モデルによる解析

① 転帰の予測値の算出式

$$\text{転帰 } Y (1=\text{不良}, 0=\text{良好}) = -50.048 + 0.435 (\text{年齢}) + 0.596 (\text{病日}) + 0.783 (16-\text{GCS}) + 8.857 (\text{CT:有}=2, \text{無}=1)$$

② 予測値と実際の結果との関連

	転帰良好の予測	転帰不良の予測
実際に転帰良好	20例	1例
実際に転帰不良	1例	13例

全体の合致率：94.29% (33/35例)

考察

本症における従来の転帰不良要因の報告を表3に示す。

表3.従来の転帰不良要因についての報告

- (1)年齢
 ≥ 30 歳 (Whitley RJ, et al: 1986¹⁾)
 ≥ 40 歳 (亀井ら: 1996²⁾)
- (2)抗ウイルス薬開始時の意識障害の程度
 $\text{GCS} < 7$ 点 (Whitley RJ, et al: 1986¹⁾)
 $\text{coma or semi-coma} > \text{lethargy}$
 (Sköldenberg B, et al: 1984³⁾)
 $\text{coma} > \text{lethargy}$ (亀井ら: 1996²⁾)
- (3)抗ウイルス薬開始時の病日
 > 4 病日 (Whitley RJ, et al: 1986¹⁾)
- (4)初回頭部CTにて病巣検出
 有 (Whitley RJ, et al: 1989⁴⁾)、
 病巣の広がり > 1 葉 (塩田ら: 1998⁵⁾)

転帰不良要因として年齢が30歳以上、40歳以上が報告されている。さらに、意識障害の程度としてGCS 7点未満、昏睡もしくは半昏睡例、または昏睡例が報告されている。同様に、抗ウイルス薬開始時の病日では4病日以上や初回頭部CTにおける病巣検出も報告されている。しかし、これら報告はいずれも群間比較検定による評価であり、多くの報告でcut off値が設定されている。つまり、例えば年齢については、30歳以上は転帰不良と報告されているが、実際に29歳と30歳で転帰に対してどれくらい影響が異なるのか、また30歳と70歳で転帰に与える影響は同じであるのかという疑問が残る。さらに、群間比較検定では背景に偏りが存在する可能性があり、この点を十分に考慮しなければ、群間比較検定の評価結果が信頼すべき所見か否か結論しにくい。以上の点から、本症の転帰影響要因の評価には、多変量解析による分析が必要と考えた。

結論

- ① HSVE成人例35例を対象に、本症の転帰に影響を与える要因を多変量ロジスティック解析にて検討した。
- ② 有意な影響要因として、患者の年齢、抗ウイルス薬開始時の意識障害の程度、抗ウイルス薬開始時の病日、および初回頭部CTによる病巣検出が挙げられた。
- ③ 上記4要因を用いたロジスティック回帰モデルによる転帰の予測は、実際の転帰の結果と高い合致率を示した。

文献

1. Whitley RJ, et al. Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. *New Engl J Med* 314: 144-9, 1986.
2. 亀井 聡, 大澤 勲, 高須俊明: 単純ヘルペスウイルス脳炎20例および疑診例に対する抗ヘルペスウイルス薬の使用状況と治療成績, *神経治療学* 13(2), 187-193, 1996.
3. Sköldenberg B, et al. Aciclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. *Lancet* II: 707-211, 1984.
4. Whitley RJ, et al. Diseases that mimic herpes simplex encephalitis. *JAMA* 262: 234-239, 1989.
5. 塩田宏嗣, 亀井 聡, 高須俊明: 単純ヘルペスウイルス脳炎成人例の臨床解析(第2報). *日大医学雑誌* 57(10), 498-515, 1998.

演題番号 A-4

単純ヘルペスウイルスと帯状疱疹ウイルス抗体価の上昇 を認めた再発性髄膜炎

瀬川文徳、土井宏、島村めぐみ、岡田雅仁、児矢野繁、黒岩義之
横浜市立大学神経内科

はじめに

感染症に対する免疫の獲得は、特に初感染では、感染後にまずIgM抗体が上昇し、遅れてIgG抗体が上昇し、抗体のseroconversionが出現し、感染に対する免疫が獲得されていくと考えられる。我々は髄膜炎の症例で、単純ヘルペスウイルスのIgM抗体が持続的に高値を示し、IgG抗体へのseroconversionが行われず、再発性を繰り返した症例を経験した。

神経感染症において、原因となるウイルスの診断は、一般に①2週間以上の間隔において測定したペア血清において4倍以上の有意なウイルス特異IgG抗体価の変動があること、②血清ウイルス特異IgM抗体価の上昇が認められること、③髄液PCR検査において、ウイルスが同定されること、④ウイルス特異IgG抗体価の髄液血清比（抗体価指数）によってなされている。我々の症例は、初発時は帯状疱疹ウイルス抗体価の有意な上昇を認めたが、その後有意な変化を示さず、単純ヘルペスウイルスのIgM抗体が持続的に高値を示した。髄液PCRでは単純ヘルペス2型のウイルスが同定された。示唆に富む症例であり報告する。

症例

初発時18歳の女性。年2月1日より、39℃の発熱、頭痛、倦怠感が出現し、近医受診し治療を受けたが軽快せず、頭痛が増悪。2月18日頃より腰痛、頻尿を伴うようになり、2月19日悪心、嘔吐、意識混濁を伴うようになった。当科紹介となった。髄膜刺激症状を認めたため2月20日、髄膜炎の診断で入院となった。入院時、39.7℃の発熱があり、覚醒しているが、頭痛が強く反応が鈍いが、診察上、項部硬直、Kernigh徴候を認めたが、深部腱反射正常で、病的反射なく、脳神経、運動系、感覚系、錐体外路、小脳系、自律神経系に明らかな異常は認められなかった。髄液検査では初圧155 mmH₂O、細胞数215/ μ lで単核球主体、蛋白39 mg/dl、糖80 mg/dl、ADA 1、IgG index 0.64であった。vidarabine(AraA)により治療により、2週間ほどで、頭痛、悪心等は軽快し、髄液所見も軽快し、退院となった。しかし、その2ヶ月後の5月に、再び38℃台の発熱、

頭痛が出現し、髄膜炎再発の診断で再入院となった。加療で、症状、髄液所見が軽快し退院したが、その後も11月、年10月、年3月と、38~39℃の発熱、頭痛、倦怠感など髄膜刺激症状が出現し、入院となった。それぞれ髄液検査で単核球優位の髄液細胞数増多、蛋白増加を認め、再発性の無菌性髄膜炎と診断した。外耳道、口唇に痒み、痛みを伴う小丘疹が再発時に出現した。陰部の皮疹は経過を通じて認められなかった。年3月の再発は出産後1ヶ月目で、出産を契機に再発したものであった。髄膜炎の再発ごとに髄液検査では、髄液細胞の単核球有意に上昇、髄液蛋白の上昇を認めた。初回入院時検査で単純ヘルペスウイルス血清IgM抗体価(8.3)の上昇を認めたが、その後IgM抗体価は高値のまま変動した。血清・髄液単純ヘルペスウイルスIgG抗体価(53.2/30)は初発時には上昇したが、その後の再発では有意な変動を示さなかった。しかし、髄液PCR検査では単純ヘルペス2型ウイルスが髄膜炎再発の各急性期には同定された。頻回に再発を繰り返しているが、治療に対する反応は良好で、第1回から3回の再発ではaciclovir(ACV)開始時に腕・体幹に皮疹が出現したためvidarabine(AraA)により治療し、第4,5回は、了解を得てチャレンジテストを行ったのちにACVで治療を行い、速やかに発熱・頭痛は軽快した。髄液細胞数の減少、抗体価・抗体価指数の低下を認めている。特に後遺症も認めていない。

考察

この症例は、血清、髄液のIgG抗体価、抗体価指数の変動のみ追跡すると帯状疱疹ウイルスによる再発性髄膜炎と診断されてしまう。しかし、髄液PCR検査では帯状疱疹ウイルスが同定されることはなく、単純ヘルペスウイルス2型が再発ごとに同定されており、また、血清、髄液単純ヘルペスウイルスIgM抗体価の上昇も認められていることから、単純ヘルペス2型による再発性髄膜炎と考えた。

通常、単純ヘルペスウイルスの初感染においては、感染後まずIgMが上昇し、1-2週間でピークに達した後、2-3ヶ月で減少する。IgGは遅れて上昇し2-3ヵ月後には安定する。

通常の感染症では、ウイルスIgM抗体上昇後に、IgMからIgGへと抗体がスイッチするseroconversionが出現し、ウイルスに対する免疫が獲得されていくと考えられる。この症例ではこのseroconversionが行われず、単純ヘルペスIgG抗体が血清でも髄液でも上昇しなかったものと考えられた。そして、十分な免疫が獲得されず、治療反応性は良いが、再発を繰り返したものと考えられた。

一般に、神経感染症の診断では血清、髄液のIgG抗体価が、重要視されるが、IgG抗体価、抗体価指数の変動のみでは診断できない症例があることは、神経感染症の診断を考える上で大変重要な点と考えられた。

単純ヘルペスでも、1型(HSV-1)と2型(HSV-2)は抗原性の違いだけでなく、その自然感染部位がHSV-1は主に上半身であるのに対し、HSV-2は主に下半身に感染し、性行為などで伝播するという独特の疫学的な特徴がある。今回の症例は、婦人科で検査を繰り返しているが、陰部に明らかな病変はみいだせず、外耳道、口唇が感染巣として考えられた。この症例のようにHSV-2でも陰部などが感染源として考えにくい症例があることも注意すべき点と考えられた。

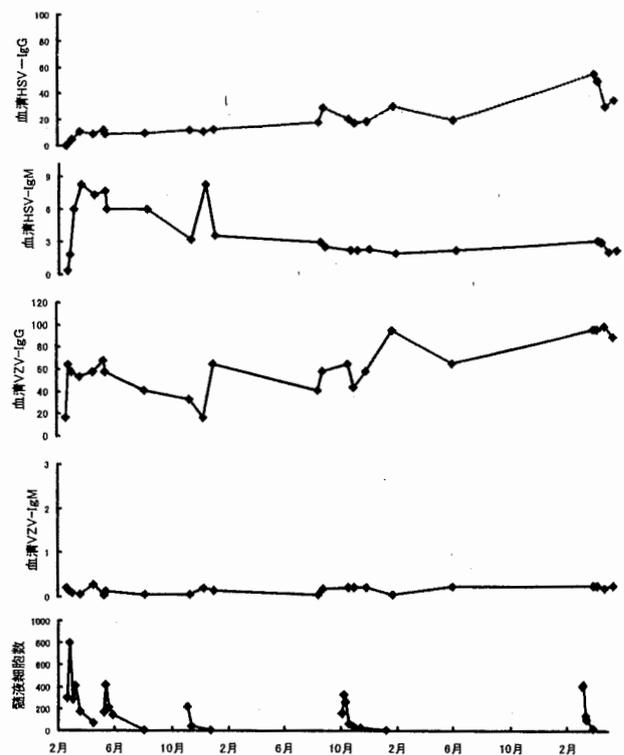
女性性器の単純ヘルペスウイルス初感染における検討では、HSV感染初期においてIgM抗体の陽性率は第11-15病日では、HSV-1、HSV-2共に100%であり、平均的な推移をみると、2-3週間をピークとして低下する症例、ピーク以降も低下しないで持続的に高値を続ける症例、抗体価が上昇せず低値のまま持続する症例がある。HSV-1で69%、HSV-2で54%と半数以上の症例が、2-3週間をピークとしてIgMは低下するが、HSV-1の9%、HSV-2の36%と、ピーク以降も低下しないで持続的に高値を続ける。

正常成人においてHSV-1の抗体保有率が77.6%に対し、HSV-2は7.8%であり、正常成人の多くはHSV-2に対する免疫が出来ていない可能性が高い。この事は、90%以上の健康者成人では、HSV-2に感染した場合に初感染となり、そして感染した症例の1/3以上の症例と高率にIgM高値が続き、IgGへのseroconversionが行われず、HSV-2に対する免疫が獲得されないことを示唆する。つまり、HSV-2に感染した場合初感染になり、感染に対して十分免疫ができず、本症例のように再発性の経過をとる可能性がある。このことは、再発性髄膜炎の原因として、HSV-2が最も考えやすいこととも合致するものと思われた。

この症例では、初発時に带状疱疹ウイルスIgG抗体価の上昇を認めたが、これは単純ヘルペス感染に伴う非特異的な抗体価の上昇と考えられた。しばしば、2種類以上のウイルス抗体価が上昇し、二重感染と論議される症例が報告されているが、この症例のように、一方のウイルス感染に伴う非特異的な上昇である可能性があり、経時的に追跡すること、PCR検査など他の検査と組み合わせて慎重に診断することが重要と考えられた。

文献

1. 橋戸円、川名尚、津山久弥 他：わが国における単純ヘルペスウイルス2型特異抗体の保有状況. 医学のあゆみ 152: 669-670, 1990.
2. 小泉佳男、川名尚：女性性器の単純ヘルペスウイルス初感染における抗体推移に関する研究. 日本産婦人科学会雑誌 51: 65-72, 1999.



演題番号 A-5

Creutzfeldt-Jakob病様の亜急性の経過を呈したウイルス性脳炎

島村めぐみ、高橋竜哉、瀬川文徳、鈴木ゆめ、黒岩義之
横浜市立大学神経内科

はじめに

通常のウイルス性脳炎は、急性に発症し一峰性の経過を呈することが多い。本例は約1ヶ月の経過で意識障害が変動し、初期には髄液や画像上の異常は認めず、経過中ミオクローヌスと小刻み歩行などの錐体外路症状、脳波上PSD (Periodic Synchronous Discharge)を呈したことからCreutzfeldt-Jakob病との鑑別が問題になった。痙攣に加え、極期には血圧低下、呼吸停止をきたしたがアシクロビルの投与後に全快した。このような経過を示すウイルス性脳炎は稀であり、診断に苦慮することが多いと思われたため報告する。

症例 73歳 女性 清掃業

主訴：腰痛、意識障害

既往歴：33歳 子宮外妊娠で輸血を受けた。

現病歴：■年6月から物忘れが多くなった。10月から腰痛と倦怠感を訴えるようになった。

10/17、孫が訪ねてきたが、無関心だった。10/24、親戚の電話番号が思い出せなくなった。10/25、職場に出勤したが、ぼんやりして仕事にならず早退した。腰痛を訴え、頻回にトイレに行った。身の周りのことは自立していたが、家族の話しかけに反応しなかった。10/28、口から泡を吹き、全身を硬直させるような痙攣発作が2回出現した後、いびきをかいているため近医に入院した。入院時、体温38度であったが、髄膜刺激症状や明らかな麻痺は認めなかった。入院翌日、覚醒し、簡単な会話、食事摂取、歩行が可能になった。歩行は小刻みであった。

11/2頃から、呼びかけに反応しないことが多くなった。視線は落ち着きがなく、院内放送や周囲の物音でびくっと体を震わせるようになった。頭部MRIで異常を認めなかった。11/10、食事摂取不可能になり便失禁出現。Inputが入らず、発語もなくなった。小刻み歩行は増悪し、しだいに体動が減少した。11/11、施行された髄液検査で細胞数 10/3、糖 56 mg/dl、蛋白 96 mg/dlであった。11/18から38°C台の発熱が持続し、無動となった。11/20、全身痙攣の後、意識レベル低下(JCS200)、血圧低下(80台)、自発呼吸の消失が出現。気管内挿管後、当科紹介入院となった。

入院時現症

血圧130/80、脈白20/分 整、体温39.4度。

陰部にびらんを伴う融合性の紅斑を認める他、一般内科所見に特記すべき異常所見はなかった。

神経学的には、GCS E 4VTM2程度の意識障害を認めた。瞳孔同大で対光反射は正常、眼球偏位なく、眼球頭位反射を認めた。また髄膜刺激症状や運動麻痺、不随意運動は認めなかった。

深部腱反射は全体的に亢進し、Babinski、Chaddockなどの病的反射が陽性であった。

入院時検査

尿検査は異常なく、血液検査は、WBC 11400、Hb 11.0、plt 18.0、TP 5.5、GOT 69、GPT 77、LDH 547、Alp 374、BUN 8、Cr 0.31、CRP 9.0、Na 125、K 4.3、Cl 88と炎症

反応と低Na血症を認めた。髄液検査では、初圧 18cmH₂O、細胞数54/1：単核球優位、糖73 mg/dl、蛋白32、IgG index 0.75 [正常：-9.9~3.3]であった。

ウイルス抗体価はHSV-IgGがベア血清で77.3→422.0と4倍以上の上昇を示した。髄液HSV-IgG 11.8 (<2.0)、IgMの上昇はなかった。その他のウイルスの抗体価の上昇は血清、髄液とも認めなかった。HSVの血清、髄液の抗体比0.0152 (<0.05)、抗体指数1.41 (<2)、IgG補足抗体比0.935と明らかな増加はなく、血清からの移行と考えられた。PCRはHSV type-1、type-2、CMVを検索し全て陰性であった。

胸腹部X線、心電図で異常なく、頭部MRI画像でT2強調画像にて、橋被蓋部を中心に左右対称に高信号を認めたが、T1強調画像では異常を認めなかった。脳波では、基礎律動は不明瞭で、前頭葉から全般性に0.3~1Hzの周期でPSDを認めた。

入院後経過

入院翌日から、血圧は安定し自発呼吸が認められた。また周囲への追視、随意運動を認めた。髄液所見からウイルス性脳炎と考え、Ara-Aの投与を開始した。入院時から、臀部にびらんを伴う紅斑を認め、12/28に陰部ヘルペスと判明したため、Ara-Aからアシクロビルの投与に変更した。アシクロビル投与後、意識レベルはすみやか

に改善し、12/2に気管内チューブを抜管したところ、直後から自発語を認めた。失見当識、逆行性健忘を認めたが、精神症状、失語は認めなかった。脳波上基礎律動の改善、髄液細胞数の低下をみ、MRI上の異常信号も消失した。その後、食事、歩行が可能になり、軽度の記憶力障害をのこし、■■■■年1/7に退院した。退院後、徐々に記憶力障害は改善し、現在まで健在である。

考察

本例は亜急性に意識障害、ミオクローヌス、小刻み歩行などの錐体外路症状が進行し、脳波上PSDを呈したことから、当初、Creutzfeldt-Jakob病（CJD）との鑑別が問題になった。PSDの起源はいまだ定説はないが、近年では、脳幹、視床の細胞の放電の亢進、もしくは障害を受けた大脳皮質からの放電の抑制の低下により、脳幹の発作波が開放されてPSDが出現するという皮質下説が優勢である。

本例は眼球運動障害をはじめ、脳神経障害は明らかではなかったが、前医で観察されたミオクローヌスや極期の血圧低下、自発呼吸停止のエピソード、MRI所見もからも脳幹に病変の主座があったものと考えた。経過中観察された、ぼんやりしてin-putが入らない症状は、失語よりも意識障害の要素が強く、脳幹網様体を中心とした障害と考えた。

加えて全身痙攣発作や脳波で観察された全脳の徐波化から、本例は大脳皮質障害の合併も示唆された。前述のPSDの皮質下起源説を考えると、脳幹を含めた全脳の広範な障害により極期にPSDが出現し、抗ウイルス剤の投与後に皮質障害が改善したことを反映して、基礎律動の改善を認めたものと考えられた。

本例は、適切な時期に髄液のウイルス抗体価の検索が施行されなかったためか、有意な抗体価の上昇は認められず、2回のPCRにても起因ウイルスは同定し得なかった。しかし、腰痛が先行し、陰部ヘルペスを認めたこと、ペア血清で4倍以上の単純ヘルペス（HSV）抗体価の上昇を認めたこと、大脳・脳幹両者への侵潤が考えられたことから、HSVによる脳幹脳炎が強く疑われた。

HSV1型による脳炎は通常、側頭葉を中心とする急性壊死性脳炎の形をとることが多い。しかし少数ではあるが脳幹脳炎の報告もあり、幻覚、痙攣や意識障害などの大脳半球症状に難聴、ミオクローヌス、呼吸異常などの脳

幹症状が加わった例が、いくつか報告されている。軽症で再発を繰り返す髄膜炎や脊髄炎は、HSV2型によるものが有名であるが、中には頻回に軽症の脳幹脳炎を繰り返し、15回PCRを施行したうちの3回でヘルペス1型を検出した報告もある。このため本例の場合、計2回の髄液検査でPCR陰性であったことで、起因ウイルスとしてHSVは完全には否定できないと思われた。

本例は、CJD様の非典型的な経過を示す一方、発熱、痙攣、抗ウイルス剤への反応などウイルス脳炎として、合致した部分も認めた。このように神経症状、検査所見から診断に苦慮する症例の場合、髄液検査や画像検査を繰り返し施行することも重要ではあるが、熱形や陰部を含めた全身の観察など基本に立ち返った診療が、早期診断、早期治療に有用であろうと思われた。

文献

R. Sakakibara, et al. Micturitional disturbance in herpetic brainstem encephalitis; contribution of the pontine micturition center. JNNP 1998; 64:269-272.

K.L Tyler, et al. Recurrent brainstem encephalitis associated with herpes simplex virus type 1 DNA in cerebrospinal fluid. Neurology 1995; 45:2246-2250

北口哲雄ら. Herpetic brainstem encephalitis 臨床神経 1985;25:196-201.

水谷智彦ら. 単純ヘルペス脳炎の臨床像 神経内科 1989;31:123-131.

都井正剛ら. Creutzfeldt-Jakob病の周期性同期性放電の空間的な広がり方の病相による違い 臨床脳波 1994;36:623-627.

演題番号 A-6

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の臨床的特徴

—自験2例と文献的考察—

宗像 紳、南雲 清美、榊原 優美、小島 重幸

松戸市立病院神経内科

目的

単純ヘルペスウイルス(HSV)は大脳辺縁系を好んで冒すが、辺縁系のみならず側頭葉を主として広範に脳をおかし、機能予後は不良であることが多い。しかし近年、HSVによらない大脳辺縁系のみに限局した脳炎で、急性発症の意識障害と痙攣を主徴とし、健忘以外の機能障害を残さないものの報告がみられる。私たちはそれらのいわゆる、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の2症例につき報告し、その臨床的特徴につき考察する。

症例

症例 1、33 才女性。意識障害とけいれんを主訴とし、感冒様症状、頸部リンパ節腫脹に引き続き、意識障害、全身痙攣発作にて入院。入院時現症では 38 度の発熱および頸部リンパ節腫脹がみられ、軽度の項部硬直がみられた。検査所見は、白血球数、赤血球数は正常であったが、血小板数は $89000/\text{mm}^3$ と減少し、脳脊髄液検査は初圧 60mmHg 、細胞数は $18/\text{mm}^3$ とごく軽度の増加、たんぱく 54mg/dl であり、HSV ウイルス抗体価は陰性であった。脳波では 3-5Hz の徐波の混入に、一部鋭波を認めた。頭部 MRI では、扁桃体から海馬にかけて、対称性の限局した病変を認め、前障にも病変が及んでいた。入院後経過は、頭痛、意識障害、痙攣ともアシクロピルの投与後それらは軽快した。しかし意識状態が改善するに従い、前向性および逆向性の健忘がみられるようになり持続した。低下を認めた血小

板数は $152000/\text{mm}^3$ 、脳脊髄液の細胞数は $1/\text{mm}^3$ と正常値になった。

症例 2、24 才女性。感冒様症状、頸部リンパ節腫脹あり、白血球および血小板減少を認め、内科に入院したが、軽度意識障害、全身痙攣発作おこし、神経内科に転科した。入院時現症では発熱と頸部リンパ節腫脹、意識障害を認めしたが、項部硬直はごく軽度であった。入院時検査所見では、白血球 $1100/\text{mm}^3$ 、血小板 $85000/\text{mm}^3$ と減少していた。脳脊髄液は初圧 150mmHg と正常、細胞数は $7/\text{mm}^3$ とごく軽度の上昇、たんぱくは 11mg/dl であった。脳脊髄液中 HSV 抗体価は陰性であった。脳波は 3-5Hz の徐波が主体の基礎律動がみられた。頭部 MRI では、両側海馬と扁桃体の対称性の病変が見られた。入院後経過は頭痛などの頭蓋内圧亢進症状がみられず、脳脊髄液細胞数の増加はごく軽度であり、血小板数、白血球数は低下をしていたため、血液疾患や全身性エリテマトーデスなどが疑われたが、MRI で脳炎と診断し、アシクロピルを使用するとすみやかに意識障害は回復した。症例 1 同様前向性および逆向性の健忘が残った。血小板数 $305000/\text{mm}^3$ 、白血球数 $5000/\text{mm}^3$ 、脳脊髄液細胞数 $1/\text{mm}^3$ と正常化した。

考察

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎といわれているものは、本邦での報告が多く、私たちの調べた限りでは海外では類似症例が散見されるのみであ

る。田平ら、楠原らの報告例¹⁾²⁾も頭蓋内圧亢進症状は軽いものが多く、意識障害、痙攣、健忘を呈し、脳脊髄液の細胞数上昇は軽度、画像上病変は辺縁系に限局しており機能予後は良好であった。私たちの2症例では、その他発病初期に頸部リンパ節の腫脹と、白血球または血小板数の減少がみられ、今後本症の診断をするに際して注意すべき所見と考えられた(表)。またアシクロビルに対する反応は良好であると思われた。発症機序として①HSV 以外の中枢神経感染症(特に他のヘルペス属ウイルスによるもの)、②自己免疫的な機序(自己抗体、あるいはサイトカインなど)による脳炎、③代謝性の脳症などが考えられるがその原因ははっきりしていない。

結語

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の2症例を報

告し、従来どおり頭蓋内圧亢進症状、脳脊髄液の細胞数増加は軽度で、急性期は発熱、意識障害、痙攣がみられ、慢性期は健忘を呈すが、健忘以外の巣症状は残さず予後は良好であった。MRI上、病変は両側扁桃、海馬に対称性に限局しており、アシクロビルに対する反応は良好と思われた。さらに、頸部リンパ節腫脹や白血球および血小板減少などがみられ、注目すべき所見と考えられた。

文献

- 1) 田平一郎ら: MRIで両側の扁桃核と海馬に限局した異常が描出された脳炎の1例. 脳神経 44:649-653, 1992
- 2) 楠原智彦ら: 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. 臨床神経 34:1083-1088, 1994

過去の報告例との比較

	田平1992	楠原 1994				自験	
	case1	case1	case2	case3	case4	case1	case2
年齢 性	25 男	40 男	38 女	38 男	53 女	31 女	24 女
発熱	+	+	+	+	+	+	+
頭蓋内圧亢進症状	+	±	-	-	-	+	-
頸部リンパ節腫脹						+	+
意識障害	+	+	+	+	+	+	+
けいれん	+	+	+	+	-	+	+
前行性健忘	+	+	+	+	+	+	+
逆行性健忘	+	+	+	+	+	+	+
白血球数減少	-	-	-	-	+	-	+
血小板数減少						+	+
脳脊髄液細胞数上昇	軽度	軽度	軽度	軽度	軽度	軽度	軽度
脳脊髄液HSV抗体	-	-	-	-	-	-	-
病変は辺縁系に限局	+	+	+	+	+	+	+
記憶以外の機能予後	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好
アシクロビルの反応	良好		良好	良好		良好	良好

表

演題番号 A-7

単純ヘルペスウイルス神経感染症の調査

久留米大学第一内科、産業医科大学神経内科¹、福岡徳州会病院リハ科²、筑後療養所³、佐世保総合病院⁴、鹿児島市立病院神経内科⁵、山口大学小児科⁶、鹿児島大学難治ウイルス研⁷

・岩田安弘、若杉京子、西坂慎也、藤本浩、綾部光芳、庄司紘史、小島由紀¹、橋本朋子¹、辻貞俊¹、安部浩志³、藤井直樹³、福田安雄⁴、園田健⁵、市山高志⁶、栄鶴義人⁷

はじめに：九州・沖縄地区における神経内科、内科、小児科約100の施設に、1990～1992年、1993～1996年1997～1999年別々に単純ヘルペス脳炎・関連疾患の調査を依頼した。我々の施設を含み、それぞれ27例、39例、30例のHSV神経感染症の回答を頂いた。

診断・方法：1.血清診断(EIA, CF, NT)では、髄液EIA one pointで基準値以上、経時的に4倍以上、血清/髄液比20以下をHSV神経感染症とした。

(表1.)

臨床病型	1990～92	93～96	97～99
側頭葉・辺縁系	13	23	20
辺縁系	0	1	1
びまん性	4	2	2
ADEM	3	3	0
脳幹脳炎	2	1	2
脊髄炎	0	4	1
髄膜炎	5	2	2
他		3	2
	27	39	30
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎	3	2	3

結果：表1にあるように臨床型ではHSV1型側頭葉・辺縁系が主体をなしているが、ADEM例、脳幹脳炎、HSV2型による髄膜炎、脊髄炎など多彩な臨床像が一定の割合で存在している。関連、類似疾患として非ヘルペス性急性辺縁系脳炎、SLE脳症、ミトコンドリア脳筋症、インフルエンザ脳症、フラビウイルス脳炎疑いなどがあった。PCRでは、1990～92：11例性;HSV1:4例、HSV2:2例;1993～96：19例陽性;HSV1:4例、HSV2:3例;1997～1999:14例陽性性;HSV1:11例、HSV2:2例(多くは発症10日以内 陽性)。

予後・治療：97～99年の30例中7例において、アシクロビル750mg/日、11例で1.5g/日、また、ステロイドパルス療法は7例行われ効果は3例であった。死亡例2例、6ヶ月以上入院9例、家庭復帰6例、社会復帰例10。臨床経過では、再発例3例、遷延例9例みられた。

治療・予後：97～99年の30例中7例において、アシクロビル750mg/日、11例で1.5g/日、また、ステロイドパルス療法は7例行われ有効は3例であった。死亡例2例、6ヶ月以上入院9例、家庭復帰6例、社会復帰例10。臨床経過では、再発例3例、遷延例9例みられた。

まとめ：臨床型ではHSV1型側頭葉・辺縁系が主体をなしているが、髄液PCR法導入後ADEM例、脳幹脳炎、HSV2型による髄膜炎、脊髄炎など多彩な臨床像が一定の割合で存在すること明らかにされてきた¹⁾。また、HSV神経感染症に類似、関連した疾患のなかで非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在も注目される。バラシクロビルの経口薬で補うことが可能。難治例にホスカネットの追加投与する。ステロイドの適用は検討を必要とする。非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在も注目される。再発例、遷延例の増加がみられる。

文献 1) M Kaji ,et al : Survey of herpes simplex virus Infections of the central nervous system ,includeing acute disseminated encephalomyelitis, in the Kyushu and Okinawa regions of Japan. Multiple Sclerosis 2:83-87,1996

演題番号 A-8

胸部帯状疱疹に合併したHZV 髄膜炎の一例

藤田保健衛生大学病院 神経内科

神谷雅人、加藤秀司、野倉一也、古閑 寛、山本紘子

〔目的〕胸部帯状疱疹に合併したHZV 髄膜炎の一例を経験したので報告する。

〔症例〕69歳 男性

〔既往合併症〕椎骨脳底動脈循環不全で通院中

〔現病歴〕■■■■年3月2日腹痛と発熱があり、近医受診。帯状疱疹を疑われ、アシクロビル内服の処方を受けた。3月6日頭痛が出現し、増悪するため3月7日当科を受診した。

〔現症〕右Th11、12領域に紅斑を伴う小水疱疹と漿液性の丘疹が多発集簇し、同領域の神経痛を伴っていた。神経学的所見としては項部硬直、Kernig sign が陽性であった。

〔検査所見〕髄液検査で細胞数は1388/3 (Mono98%、Poly 2%)、蛋白は128mg/dl と増加し、髄液のHZV-DNA をPCR法で検索した結果、陽性を示した。

〔経過〕入院後、アシクロビル1500mg/day 静注を10日間施行した。頭痛は第3病日に

消失したが、髄液検査の再検で細胞数がまだ高値であったためアシクロビル750mg/day 静注を7日間続行した。皮疹は第14病日に痂皮化し、帯状疱疹後神経痛は認められなかった。

〔考察〕帯状疱疹に合併する神経障害としては帯状疱疹後神経痛、Hunt 症候群、時に下位脳神経障害などが報告されているが、脳炎や髄膜炎の合併は極く稀である。なかでもPCR法でHZV-DNA 陽性となった髄膜炎の報告は本邦でも少ない。

帯状疱疹ウイルスによる中枢神経障害の発生機序として①HZVの直接侵襲、②中枢神経系のHZVに対するアレルギー反応、③HZVによる他のウイルスの活性化、などが考えられる。本例では髄液でHZVが検出されたことで①による機序が推測され、貴重な症例と考えた。本患者において脳炎・髄膜炎の発症の背景は不明であるが、文献的考察を加えて報告する。

演題番号 A-9

水痘、帯状ヘルペス脳炎の臨床的特徴

太田 宏平[†]、久保 昌史^{*}、宮崎 一秀^{*}、近藤 裕美^{*}、橋本 しをり^{*}、岩田 誠^{*}、
小林 祥子^{**}

東京理科大学理学部[†]、東京女子医大神経内科^{*}

東京女子医大血液内科^{**}

はじめに

成人の水痘、帯状ヘルペスウイルス(VZV)脳炎はそれほど頻度の高い疾患ではないが、近年、成人の水痘感染症の発症頻度は増加していることが指摘されている¹⁾。最近、我々はVZVによると考えられた3例の脳炎を経験したのでその臨床的特徴をまとめ報告する。

症例

症例1は63歳、男性。既往にC型肝炎。入院10日前から発熱がみられ、活動性の低下、物忘れを家人に指摘された。入院時には見当識障害と緩徐な発語がみられたが、運動、感覚系は異常を認めなかった。脳MRIは正常。髄液細胞数は4/mlと正常だが、蛋白は209 mg/dlと高値であった。ウイルス抗体価はVZVに対する抗体捕捉EIAで2.2と高値を示した。aciclovir投与により入院3週後には神経症状は改善したが、aciclovir中止7日後、また意識レベルの低下がみられ、aciclovirの再投与を行った。しかし、一時的に症状は改善したが、aciclovir投与中にもかかわらず再び意識レベルの低下がみられ、Ara-A投与に切り替えた。その後、徐々に神経症状は改善し、入院3ヶ月後に退院となった。

症例2は66歳、男性。未治療の糖尿病あり。入院6日前より咽頭痛を自覚。徐々に見当識障害、歩行障害がみられ入院。入院時には意識障害と振戦、四肢腱反射の低下を認めた。また、口腔内アフタと耳介に水疱がみられた。脳MRIは正常。髄液細胞数は374/ml、蛋白は89 mg/dlと高値であった。また、PCR法で髄液VZVは陽性でありaciclovir投与を開始した。同時に糖尿病の治療を行い、神経症状は改善し、入院1ヶ月後に退院した。

症例3は64歳、男性。リンパ腫の化学

療法、約1ヶ月後より体幹に水痘疹が出現。同じ頃から対麻痺、胸部以下の感覚障害、意識レベルの低下がみられた。脳MRIでは脳萎縮のみだが、脊髄MRIでTh10レベルでT2高信号域を認めた。髄液細胞数は121/mlと増加しPCR法で髄液VZVは陽性であった。aciclovir投与により、意識障害は改善したが、対麻痺は残存した。約2ヶ月後、再度、意識障害がみられたがaciclovirの再投与により比較的速やかに改善した。

考察

小児期の水痘感染症は軽く、一過性の症状を示すにとどまり、その治療にあまり苦慮することはない。一方、成人発症の水痘感染症は免疫不全が誘因となることが知られ²⁾³⁾、時には重症化し小児期の感染とは異なる対応が必要となる。ここに提示した3例の脳炎はいずれも免疫能の低下をきたす基礎疾患を有していた。また、皮疹の伴わないVZV感染は稀であるが⁴⁾、3例中2例では皮疹は見当たらないか、見逃しやすい部位にわずかに認めただにすぎなかった。一方、髄液所見、ウイルス抗体価、PCR法による髄液VZVの検索によりその診断は比較的容易であった。意識障害は強かったが、脳MRIでは対応する病変は指摘できなかった。また、aciclovirに反応を示したが、症状の再発や遷延がみられ、長期にわたる抗ウイルス治療が必要であったことは、宿主の免疫能低下を示唆していると考えられた。

結論

成人のVZV脳炎を報告した。免疫能の低下し、中枢神経感染症が疑われる患者ではVZV脳炎は常に念頭におき鑑別し、治療にあたるべきであると考えられた。

文献

1) Fairley CK, Miller E: Varicella-zoster virus epidemiology--a changing scene? J Infect Dis 174 Suppl 3: 314-319, 1996

2) Rusthoven JJ, Ahlgren P, Elhakim T, Pinfold P, Reid J, Stewart L, Feld R: Varicella-zoster infection in adult cancer patients. A population study. Arch Intern Med 148: 1561-1566, 1988

3) Hoppenjans WB, Bibler MR, Orme RL, Solinger AM: Prolonged cutaneous herpes zoster in acquired immunodeficiency syndrome. Arch Dermatol 126: 1048-1050, 1990

4) Gildea DH, Dueland AN, Devlin ME, Mahalingam R, Cohrs R: Varicella-zoster virus reactivation without rash. J Infect Dis 166: 30-34, 1992

表 自験例の臨床的特徴

	基礎疾患	ヘルペス疹	意識障害 (JCS)	再発・遷延	ACV効果
患者1 63歳、男性	心筋梗塞 糖尿病 慢性C型感炎	なし	I-3	あり	あり
患者2 66歳、男性	糖尿病 (未治療)	口腔内アフタ 耳介水疱	I-3	なし	良好
患者3 64歳、男性	悪性リンパ腫	水痘疹	II-30	あり	良好

演題番号 A-10

Ebstein-Barr virus 中枢神経感染症の分類に関する 1 考察

久留米大学大一内科、医療センター脳卒中内科*

藤本 浩、西村靖子、綾部光芳、庄司紘史、加地正英*

目的： Epstein-Barr virus(EBV) は伝染単核球症 (infectious mononucleosis: IM) の原因として知られ、時に中枢神経系 (central nervous system: CNS) 感染症を引き起こす。

EBV 関連 CNS 感染症を発症様式にて分類し、文献例を含め考察した。

対象： 1984～1997年に当科入院した EBV 関連 CNS 感染症患者 9 名、年齢は 20～79 歳、平均 35 歳、男 4 人、女 5 人。

方法： IM 症状、リンパ球 (異型を含め) 増加、EBV 抗体検査、PCR 法による EBV genome の検出を行なった。発症様式を初感染型、慢性活動性型に分類し EBV 血清学的陽性診断基準は前者は 1) VCA-IgM 抗体の存在、2) VCA-IgG 抗体 4 倍以上、3)

EA DR 一過性上昇、4) VCA-IgG 抗体 320 倍以上、EBNA 抗体の後に上昇、後者は 3 ヶ月以上 EA DR 40 倍以上、VCA-IgG 1280 倍以上とした。

結果： 全てを検討したわけではないが、関連疾患は脳炎 4 例、小脳炎 1 例、ADEM 1 例、脊髄炎 1 例、髄膜炎 2 例、慢性活動性型は 2 例で急性脳炎 1 例、ADEM 1 例存在した。

考察： 慢性活動性 EBV 関連 CNS 感染症の文献例は多くは IM 症状を伴い慢性、再発性であるが自験例の ADEM 例は IM 症状はない、急性脳炎例は発症後 3 年経過するが再発なく経過良好である点が興味を持たれる。

演題番号 A-11

A-11 Conus myelitis を呈した

EB ウイルス感染症の1例

東京女子医大第二病院内科^{*}、
東京女子医大脳神経センター神経内科^{**}、
東京理科大学保健管理センター^{***}、
秋山 尚子^{****}、西村 芳子^{*****}、
太田 宏平^{*****}、近藤 裕美^{*****}、
大川 真一郎^{*****}、岩田 誠^{*****}

症例：60歳 女性。

主訴：腰部から下肢に放散する痛み、
しびれ、尿閉。

家族歴・既往歴：特記所見なし。

現病歴： 年3月初より、軽度の
倦怠感出現。明らかな感染症状の随
伴はみられなかった。3月6日腰痛、
腰部から下肢に放散する痛み出現、3
月8日より歩行不能となった。3月12
日より尿閉となり当院整形外科に入院。
髄液細胞数増多あり、腰椎レベルの
MRI で円錐部の炎症性病変が認められ
3月15日当科に転科となった。

入院時現症：血圧 134/76mmHg、体温
35.6℃、脈拍 72/分 整。一般身体所
見に異常なし。神経学的所見では右側
優位の両側下肢筋力軽度低下、下肢深
部腱反射消失、肛門反射消失、右側 L3
レベル以下、左側 L4 レベル以下の表
在覚・深部覚低下、右 L4 レベル以下
の自発痛、右ラセグ徴候陽性、尿閉が
みられた。

検査所見：血算 10400/mm³ (seg 81%)
と上昇する他は異常なし。尿所見、生
化学、凝固系正常。免疫能・膠原病検
索でも異常みられず。髄液細胞数

363/mm³ (L 333) と増多、蛋白 44.3
mg/dl、IgG Index 0.45 であった。髄
液で PCR 法により EBV-DNA が検出され
たが、他のヘルペス属ウイルスは検出
されなかった。血清 EBV 抗体価の測定
は第9病日に測定を行い、EBEA-DR IgG
10倍未満、VCA IgM 10倍未満、VCA IgG
320倍、EA-DR IgA 10倍未満、EBNA 40
倍だった。下部胸椎から馬尾レベルの
MRI で円錐部の腫大がみられ、内部背
側に T2WI で高信号域、T1WI では等か
らやや高信号を示し Gd でやや不均一
に造影された。同時期に撮影した頭
部・頸椎レベルの MRI に異常はみられ
なかった。電気生理学的検査では下肢
後脛骨神経刺激 SEP で、L3・P20 で
両側の電位の消失があり、馬尾伝導速
度も両側で軽度遅延していた。

入院後経過：メチルプレドニゾロン 1g
3日間点滴静注を施行、引き続きプレ
ドニゾロンの内服療法を行い、症状と
髄液細胞数の改善がみられた。経過中、
髄液より EBV-DNA が検出され抗ウイル
ス剤の追加投与について検討を行った
が、本症例は改善期にあり、比較的副
作用の少ないアシクロビルを選択し、
1500mg/day を10日間投与した。その
後、髄液細胞数の改善、EBV-DNA の陰
性化を認め、神経症状も第55病日に
は軽度の感覚障害を残す他はほぼ消失
した。

考察：EBV は多彩な神経症状を示しう
るが、脳炎・小脳炎をきたす例が多く
みられる。本症例は下肢・会陰部の感
覚障害、自発痛があり、強い膀胱直腸
障害がみられた。MRI 画像で第1腰椎
高位に異常信号域がみられ電気生理学

的検査も円錐部から馬尾の病変を裏付ける所見であった。

本症例のような脊髄・馬尾の報告例は ADEM と考えられる症例や encephalomyelitis の病型をとるものを除くと文献検索した限りでは 5 例のみであった。この 5 例はいずれも若年発症で、骨髄移植後の 1 例を除くと健常者例である。感染形式は記載のあるものではすべて初感染で、伝染性単核症の随伴例が 2 例みられた。障害レベルは一定の傾向を持たないが、比較的広範囲の髄節にわたって病変がみられ、本症例のような円錐馬尾の限局病変は 1999 年の Wong らの報告例のみで本邦での報告はなく貴重な症例と考え報告した。

明らかな感染症状や基礎疾患がない症例でも脊髄円錐馬尾に限局する病変では EBV 感染症の検索も必要であると考えられた。

* 胸椎から馬尾レベル MRI 像



T1WI (Gd(+))



T2WI

演題番号 A-12

多発性硬化症髄液 IgG の認識エピトープとウイルス構成蛋白との相同性検索

東北大学神経内科、広南病院神経内科*、東京医科歯科大学ウイルス制御**
藤盛 寿一、中島 一郎、藤原 一男、三須 建郎、佐藤 滋*、高瀬 貞夫*
山本 雅裕**、山本 直樹**、糸山 泰人

目的

多発性硬化症 (MS) 患者の髄液 oligoclonal IgG の認識エピトープを phage display 法を用いて検索し、ウイルス構成蛋白との相同性を検討した。

対象と方法

MS 14 症例を対象とし、患者髄液 IgG に対して phage display を行った。14 症例中 12 例は髄液オリゴクローナルバンド (OB) 陽性、2 例は陰性であった。1 例においては時期の異なる 3 検体で検討した。

Protein A conjugated magnetic beads (DynaLab 社) に患者髄液 IgG を吸着後、ランダムな 12 アミノ酸配列ペプチド蛋白を表出した phage library を反応させた。吸着した phage を溶出し大腸菌 (ER2738) に感染・増幅させた。抽出した phage を、新たに作成された IgG-beads complex に再度反応させ吸着したファージを溶出した。2 回の phage selection 後に得られた 32 クローンのファージに関し、ランダムペプチド領域の DNA シークエンスを決定し 12 アミノ酸配列を得た。基本的に連続して 6 つ以上の共通アミノ酸配列を有意な相同配列とみなし、得られた共通アミノ酸配列に対してホモロ

ジー検索を行いウイルス構成蛋白を中心に相同性を検討した。

結果

(1) 14 例中 12 例で 1 種類以上の共通配列が認められた。患者間で共通した配列は認められなかった。(2) ウイルス構成蛋白に対する相同性の検索では、EB ウイルス (EBV)、サイトメガロウイルス (CMV)、ヒト単純ヘルペス 1 型 (HSV-1) に対する相同が高頻度に認められ、それぞれ約 50% の症例で相同性を認めた。(3) ミエリン構成蛋白に対しては 1 例でミエリン塩基性蛋白に相同性を認めたのみであった。(4) 1 例においては、異なる 3 病期で全く同じ共通配列が認められた。この症例で得られた 3 種類の共通配列はすべて EBV の異なる構成蛋白に高い相同性を有していた。

考察

オリゴクローナルバンドは MS 髄液を電気泳動して検出されるオリゴクローナルに髄液中で増加した IgG のバンドであり、欧米 MS の 90% 以上で陽性とされ MS が疑われる症例において最も重要な髄液所見と考えられている。

[1] また日本人 MS では OB の検出頻度は 35~

46%にすぎないことが知られているが[2]、その差異の理由は不明である。OBの標的抗原についてはこれまで種々の検討がなされてきたが、いまだ一定の見解が得られていない。

[3][4][5]MS髄液中にはウイルス抗原や細菌抗原もしくはミエリン構成物に対応する免疫グロブリンの存在が知られているが、これらの抗体と髄液OBとの関連は明確ではない。

[6]既知の抗原に対する抗体の反応でOBの対応抗原を検索する方法には一定の制限があり新たな方法論が模索されてきた。Phage display法は、未知の抗原を 10^{10} のオーダーで幅広くスクリーニングすることが可能である。欧米において2、3の検討があるが、一致した見解は得られていない。[6][7]今回の我々の結果からは、MS髄液OBの標的抗原として複数のウイルスの可能性が示された。またウイルスの中ではヘルペスウイルス属、特にEBV, CMV, HSV-1の頻度が高く、MSの一群では髄液OBがこれらのウイルスを標的抗原としている可能性がある。しかし本結果は非特異的免疫応答の結果である可能性もあり、今後コントロールを含めた解析を行いさらに検討を加える予定である。

参考文献

- 1) Andersson M, Alvarez CJ, Bernardi G, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994; 57: 897-902
- 2) Tabira, T., Johnson, K.P., Vandvik, B., Iwashita, H., 1982. CSF immunoglobulin and virus antibody in Japanese MS: a comparative study. In: Kuroiwa, Y., Kurland, L.T. (Eds.), *Multiple Sclerosis East and West*. Kyushu University Press, Fukuoka, pp. 223-233
- 3) Rostrom B. Antibodies against viruses and structural brain components in oligoclonal IgG obtained from MS brain. *J Neurol*, 1982; 226: 255-263
- 4) Cruz M, Olsson T, Ernerudh J, et al. Immunoblot detection of oligoclonal antimyelin basic protein IgG antibodies in CSF in MS. *Neurology*, 1987; 37: 1515-1519
- 5) Sindic CJM, Monteyne Ph, Laterre EC, et al. The intrathecal synthesis of virus-specific oligoclonal IgG in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 1994; 54: 75-80
- 6) Cortese I, Capone S, Luchetti S, et al. CSF-enriched antibodies do not share specificities among MS patients. *Mult Scler*, 1988; 4: 118-123
- 7) Rand KH, Herbert H, Nancy DD, et al. Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 (EBNA-1) associated oligoclonal bands in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2000; 173: 32-39

演題番号 A-13

精神疾患におけるボルナ病ウイルス感染の臨床的検討

松永秀典*、西野佳以**、笹尾芙蓉子、小林剛、呂国棟、朝長啓造、生田和良
大阪府立病院精神科*、麻布大学生物科学総合研究所**、
大阪大学微生物病研究所ウイルス免疫分野

目的

ボルナ病ウイルス (Borna disease virus, 以下 BDV と略す) は、ドイツにおけるウマの流行性髄膜脳炎の病原体で、後肢麻痺などの神経症状のほか、興奮・易刺激性・活動性の亢進や低下などの行動異常を呈する。1985 年に、ヒトの精神疾患でもこのウイルスに対する抗体保有者がいることが初めて報告された^{1,6)}。

BDV は非分節マイナス鎖 RNA ウイルスで、神経親和性が強く、大脳辺縁系に好んで存在する。ウマのボルナ病は、細胞性免疫を主病態とする髄膜脳炎で、ウシ・ヒツジ・ダチョウ・ネコ・イヌでも自然発症が報告されており、潜伏感染はかなり高率と推測されている。BDV 感染そのものは、細胞を傷害せず持続感染しうる特徴をもち、ウマ・ネコでも炎症なしに神経症状を呈する例が観察されている。もしこのウイルスがヒトの疾患と関連するとすれば、主に非炎症性の病態と推測される。現在、躁うつ病^{1,6)}、分裂病⁴⁾、慢性疲労症候群⁵⁾、Parkinson 病⁷⁾などとの関連の可能性が示唆されている。

我々は、BDV のヒトへの影響を明らかにする目的で、精神科患者における抗 BDV 抗体を調べ、抗体陽性例の臨床的特徴を検討した。

対象と方法

大阪府立病院精神科で治療中の患者で、研究の趣旨を説明して同意の得られた 126 例の 176 検体について、Western blot 法で血中の抗体を検索した。精神疾患の診断は DSM-IV に、慢性疲労症候群 (CFS) の診断は、厚生省の診断基準試案によった。Western blot 法では、抗原に大腸菌に発現させた glutathione-S-transferase (GST) 融合 BDV p24 および p40 蛋白質を用いた。あらかじめ GST に対する抗体を吸収除去した血清をこの抗原に反応させ、融合蛋白質に対する反応を認め、しかも GST

単独には反応しない場合を陽性と判定した。

今回の対象のうち 15 例では、過去のうつ病エピソードで dexamethasone 抑制試験 (DST) を施行していたため、その結果と抗 BDV 抗体の結果とを比較検討した。DST の方法は、dexamethasone 0.5mg を 20:30 に経口投与し、翌日の 8:00 (外来では 9:00) と 13:00 に採血して血清 cortisol を測定し、少なくとも一方が 4 μ g/dl 以上の場合を非抑制とした。

結果

診断別の抗体陽性率は、分裂病および他の精神病性障害: 4/34 (12%)、気分障害: 18/64 (28%)、その他の精神障害: 1/22 (5%)、慢性疲労症候群: 2/4 (50%)、身体疾患のみ (精神疾患なし): 0/2 (0%) で、分裂病圏よりも気分障害で高い陽性率を認めた。

分裂病圏における抗体陽性例は、妄想型分裂病 3 例と妄想性障害 1 例であった。

気分障害では、躁病相をもつ双極 I 型障害 (7/21 (33%)) と、うつ病相のみのうつ病性障害 (9/32 (28%)) の間に差を認めなかった。気分障害の臨床像をさらに検討したところ、経過中に重昏迷を呈した例 (抗体陽性 4 例; 陰性 1 例)、および、妊娠中または出産後 6 ヶ月以内に発病・増悪した例 (各 6 例; 6 例) が抗体陽性例に有意に多かった。急速交代型 (各 3 例; 2 例)、幻覚妄想を伴うもの (各 8 例; 10 例) では有意差には至らなかった。

うつ病エピソードで DST を行った 15 例中、抗体陽性の 7 例に計 18 回、抗体陰性の 8 例には計 21 回、過去に DST を施行していた。症状の重症度を 4 段階に分けて抗体陽性群と陰性群とを比較したところ、dexamethasone 投与後の血清 cortisol 値は、陽性群の方が有意に高かった ($p < 0.01$; two way ANOVA)。また、カットオフ値が通常の 4 μ g/dl では差を認め

なかったが、10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ にすると、中等症と重症を併せた非抑制率が、抗体陽性群で有意に高かった ($p < 0.05$; Fisher's exact test)。

症例 (抗体陽性例)

症例 1 42 歳女性。診断: 双極 I 型障害 (急速交代型)。23 歳~30 歳の間、頻回にうつ病相を反復。31 歳から 7 年余りは再発をみなかったが、38 歳で出産した半年後から再びうつ、および軽躁・躁病相を反復している。DST では、うつ病相期に強い異常を認めた。

症例 2 37 歳女性。診断: 大うつ病性障害 (精神病性の特徴を伴う)。ストレスが重なって拒食・緘黙・自殺企図が出現して入院。当初亜昏迷を呈した後、罪責感から土下座したり、「裁判所へ行く」「死にに行く」など言って外出を求めた。一時期、前日に自分が訴えたことを全く忘れて、初めてのよう同じ訴えを繰り返した。軽快後も、以前より物忘れが目立つ。

症例 3 38 歳女性。診断: 全健忘+大うつ病性障害。精神的に苦しい時期が約 1 ヶ月続いた後のある日、急に人の話が理解できなくなった。本人はその後の記憶がないが、「どうして自分はここにいるの?」と繰り返し聞くなどの典型的な全健忘を呈し、他院脳外科に 3 週間入院した。退院後も 2,3 ヶ月は近時記憶の障害が続くとともに、自宅に閉じこもって過去への後悔に明け暮れるなど、抑うつ症状も認めた。

考察

BDV の感染診断法は未確立であるが、現在可能な方法を用いて検討した結果、抗 BDV 抗体陽性例の臨床像の一端が見出された。今回の調査では、分裂病圏より気分障害に抗体陽性例が多い傾向を認め、気分障害では、亜昏迷を呈した例や、妊娠・出産と関連した経過を示した例が有意に多かった。亜昏迷を呈した例は、いずれも幻覚・妄想を認め、「精神病性の特徴を伴ううつ病」と診断されたが、このような重篤な精神症状にウイルス感染という身体因が存在することは理解しうるように思われた。他方、妊娠・出産と関連した経過との関連については、さらに慎重な検討が必要と考えている。

抗体陽性例における DST で血中 cortisol 値

が有意に高かったことは、大うつ病エピソードにおける視床下部・大脳辺縁系の障害と BDV 感染との関連を示唆しているかもしれない。

文献的には、精神症状のみでなく、けいれん発作や、運動・知覚・記憶障害などを合併した例でも、BDV 感染との関連が示唆されている²⁾。数種の動物に神経症状や行動異常をもたらす BDV が、ヒトには病原性がないとは断定しがたく、今後、感染診断法の確立とともに、広く臨床的・疫学的検討が必要と思われる。

他方、我々は、BDV の p24 蛋白質が、神経突起伸張因子である amphoterin (HMG-1) と結合してその機能を阻害することを見出しており³⁾、これが、免疫反応を介さない病態機序と関連する可能性も考えられる。

BDV は *in vitro* ではリバビリンによって抑制される。もし BDV がヒトの疾患と関連するならば、リバビリン等の抗ウイルス剤の臨床的使用も、今後の検討課題となると思われる。

文献

- 1) Amsterdam JD, et al.: Borna disease virus: a possible etiologic factor in human affective disorders? *Arch Gen Psychiatry*, 42: 1093-96, 1985.
- 2) Bechter K, et al.: Possible significance of Borna disease for humans. *Neurol Psychiat Brain Res*, 1: 23-29, 1992.
- 3) Kamitani W, et al.: Borna disease virus phosphoprotein binds a neurite outgrowth factor, amphoterin/HMG-1. *J Virol*, 75: 8742-51, 2001.
- 4) Nakamura Y, et al.: Isolation of Borna disease virus from human brain tissue. *J Virol*, 74: 4601-11, 2000
- 5) Nakaya T et al.: Borna disease virus infection in two family clusters of patients with chronic fatigue syndrome. *Microbiol Immunol*, 43, 679-89, 1999.
- 6) Rott R, et al.: Detection of serum antibodies to Borna disease virus in psychiatric disorders. *Science*, 228: 755-56, 1985.
- 7) 渡辺真紀子、他: Parkinson 病とボルナ病ウイルス. *神経内科*, 52: 374-79, 2000.

演題番号 A-14

亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン療法確立のための臨床薬理動態の検討

細矢光亮^{*}、友田明美^{***}、白石晴士^{***}、三池輝久^{***}、森 修一^{**}、茂田士郎^{**}、鈴木 仁^{*}

^{*}福島県立医科大学小児科、^{**}微生物、^{***}熊本大学発達小児科

はじめに

亜急性硬化性全脳炎(SSPE)に対し、イノシプレックスやインターフェロンによる治療が行なわれているが、その効果は確実とは言えず、有効な治療法の確立が望まれている。抗ウイルス剤であるリバビリンは、組織培養¹⁾や動物実験²⁾において、SSPEの原因である麻疹ウイルス変異株(SSPEウイルス)の増殖を抑制する。我々は、それらの成績から、リバビリンのSSPEに対する最小有効濃度を5~10 μg/ml、安全有効(目標)濃度を50~150 μg/ml、危険濃度を>250 μg/mlと求めた³⁾。そこで、所属施設の倫理委員会の承認と、家族の十分な理解と同意を得た上で、SSPE患者に対しリバビリン療法を行ない、血液・髄液中リバビリン濃度を測定して薬理動態を検討した。

対象と方法

対象;インターフェロン脳室内投与とイノシプレックスの経口投与を行なったが、症状が進行したSSPE患者2例を対象としてリバビリン療法を行なった。

経静脈投与:10,20,あるいは30mg/kgを、8時間おきに30分で経静脈投与した。7日間投与7日間休薬を1クールとし、これを繰り返した。1回目と15回目投与1,3,6時間後に血液を、3時間後に髄液を採取した。

脳室内投与:1,あるいは2mg/kgを脳室内に投与した。5日間投与9日間休薬を1クールとし、これを繰り返した。投与2,6,12,24時間後に髄液を採取した。

リバビリン濃度:高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法により測定した。

結果

経静脈投与(表1):リバビリン10mg/kg/回(30mg/kg/日)の投与では、血液、髄液中リバビリン濃度は有効濃度に達しなかった。しかし、

20mg/kg/回(60mg/kg/日)の投与を繰り返すことにより、血液中及び髄液中リバビリン濃度は最小有効濃度に達した。リバビリン20mg/kg/回(60mg/kg/日)以上の投与量では、貧血、口唇腫脹などの副反応がみられたが、投与中止により回復した。リバビリンの血液から髄液への移行はおおむね良好であったが、移行率は症例1では50~80%、症例2では70~90%と異なり、また症例1では症状の改善とともに移行率が30%前後まで低下した。経静脈投与では、特に症例1においてミオクローヌスの消失、右聴覚障害の軽快などの症状の改善がみられ、髄液麻疹抗体価が低下した。

脳室内投与(表2,図1,2):リバビリン1mg/kg/回の脳室内投与により、投与2時間後の髄液中リバビリン濃度は目標濃度に達した。しかし、半減期は短く、症例1では約2時間、症例2では約6時間であった。症例2において、1mg/kg/回、1日2回投与を行ったところ、髄液中リバビリン濃度の実測値は、予測値にほぼ一致し、目標濃度を維持した。脳室内投与による明らかな副作用はみられなかった。症例2において、髄液麻疹抗体価が低下した。

表1 リバビリン静脈内投与における血液中、髄液中リバビリン濃度と髄液移行率

症例	年齢	性別	月日	投与量 (mg/kg/回)	リバビリン濃度 (μg/ml)		髄液移行率	髄液麻疹 抗体価 (HI)	ステージ 分類 (Jabbour)	
					血液	髄液				
1	13	F	●	8	10	3.0	1.5	0.50	×16	II
				9	20	10.4	8.2	0.79	×16	II
				10	20	14.3	8.0	0.56	×16	I~II
				12	20	11.5	7.5	0.65	×8	I
				2	30	25.1	7.4	0.29	×4	I
				4	30	22.2	7.3	0.33	×4	I
2	14	M	●	8	10	1.3	1.1	0.84	×32	III
				9	20	11.1	7.8	0.70	×32	III
				10	20	19.2	9.0	0.88	×32	III
				12	30	20.9	17.4	0.83	×32	III
				2	30	16.7	14.8	0.89	×32	III

考案

リバビリンは、組織培養上¹⁾およびハムスターを用いたSSPEモデル²⁾において、SSPEウイルスの増殖を抑制する。リバビリン単独での最小有効

図1 リバビリン脳室内投与における髄液中リバビリン濃度
(1回投与後の実測値と1日2回投与時の予測値)

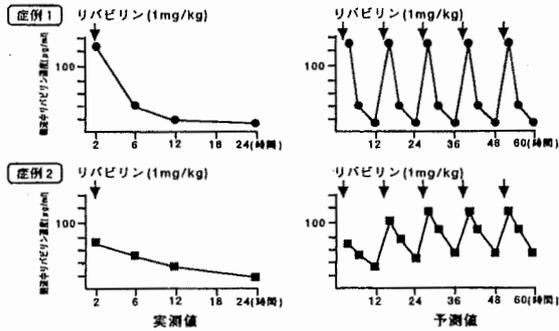
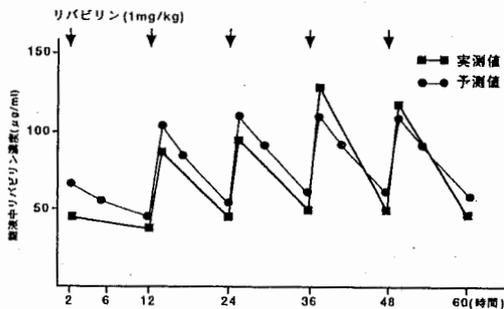


図2 リバビリン脳室内投与(1mg/kg, 12時間おき)による髄液中濃度の予測値と実測値(症例2)



濃度は5~10 $\mu\text{g/ml}$ 、安全有効濃度は50~100 $\mu\text{g/ml}$ と求められている^{1),3)}。これまで、SSPEに対し、リバビリンの経口投与が試みられた報告があり、これによると血液から髄液への移行は比較的良好であるが、髄液中リバビリン濃度は1~2 $\mu\text{g/ml}$ と有効濃度に達せず、臨床的にも効果が認められなかったとしている⁴⁾。そこで、リバビリンを経静脈的、あるいは脳室内に直接投与して、リバビリン濃度を測定し、その有効性を検討した。リバビリンの大量静注により、髄液中リバビリン濃度は最小有効濃度に達し、症例1において臨床症状の改善と髄液中麻疹抗体価の低下を認めた⁵⁾。しかし、静注療法の中止により再燃した。脳室内への直接投与により、髄液中リバビリン濃度は目標濃度に達し、1日2回投与により、髄液濃度は有効濃度を維持した。症例1は、再び症状に改善がみられ、3カ月間の脳室内投与後、治療を中止したが、以後8カ月間再燃はみられていない。症例2においては、症状に改善はみられていないが、髄液中麻疹抗体価が低下した。以上より、髄液中リバビリン濃度を有効濃度に保つことにより、SSPEに対する効果が期待されると思われた。

結語

SSPE に対しリバビリン療法を安全かつ有効に行なうには、血液、髄液のリバビリン濃度、副反応等をモニタリングしながら、症例ごとに適切な投与方法を見出す必要があると考えられた。

文献

1. Hosoya M. et al. Inhibitory effect of selected antiviral compounds on measles (SSPE) virus replication in vitro. *Antiviral Research* 12:87-98,1989.
2. Honda Y. et al. Effect of ribavirin on subacute sclerosing panencephalitis virus infections in hamsters. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38(4):653-655,1994.
3. Ishii T. et al. Effective ribavirin concentration in hamster brains for antiviral chemotherapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40(1):241-243,1996.
4. Ogle, J. W., et al. Oral ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *J.Infect. Dis.* 159:748-750,1989.
5. Hosoya M. et al. High-Dose intravenous ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45(3):943-945,2001.

急性壊死性脳症の脳病変の構造に関する病理学的研究

自治医科大学小児科¹、同神経内科²、国立精神・神経センター神経研究所³、同疾病研究第2部⁴、東京都神経科学総合研究所臨床神経病理⁵、桐生厚生病院小児科⁶、同病理⁷
水口 雅¹、中野今治²、高嶋幸男³、中居淑子⁴、林 雅晴⁵、
桑島 信⁶、吉田カツ江⁷

〔目的〕急性壊死性脳症（ANE）は大脳～視床、脳幹被蓋など特定の脳領域に浮腫性壊死病変を多発性・両側対称性に生じる、小児期急性脳症の1亜型である。ANEはわが国で多発するインフルエンザ脳症のうち最も典型的な病型である一方、ANEの原因としてはインフルエンザが最も高頻度であり、両者の関連は強い。

ANEの神経放射線学的特徴として、視床病変がMRI上、同心円状の層構造を呈することが指摘されているが、その病理学的背景はじゅうぶん明らかにされていない。

今回われわれはANEにおける画像と病理を対応させ、病変形成機序に関する手がかりを得るため、急性期剖検例の脳病変の構造に着目して病理組織学的検討を行った。

〔対象と方法〕ANEの急性期剖検例2例の脳の組織標本を作製し、hematoxylin & eosin、Kluver-Barrera、Bodianなどの染色を行って観察した。

症例1. 1歳男、発熱後3日、神経症状（痙攣）発症後1日で死亡。

症例2. 3歳男、発熱後4日、神経症状（意識低下）発症後3・5日で死亡。

〔結果〕2症例とも大脳～視床、脳幹被蓋

の深部を占める病変があり、病変の内外に不規則な形ではあるが、層状の構造が認められた。

血管の変化として、病変の外では動脈ついで静脈のうっ血、病変の周辺部では毛細管のうっ血、病変の中心部では動静脈・毛細管周囲への出血が目立った。症例1では病変の境界に沿って動脈周囲への血漿漏出が目立った。

脳実質の変化として、病変の周辺部ではミエリンの淡明化と軸索の喪失、中心部では組織の粗鬆化と神経細胞・グリア細胞の壊死（核の不鮮明化、断片化）が認められた。症例1では、病変の境界のやや外でオリゴデンドロサイトの腫脹が始まっており、病変の内部に向かうにつれ進行した。

〔考察〕ANE2症例の脳病変を病理学的に観察した結果、不規則な形ではあるが層構造が認められ、画像所見との対応がある程度ついた。

大脳～視床、脳幹被蓋のいずれにおいても、脳表から深部に進むにつれ脳実質の障害度は強まってゆき、脳血管は動脈→静脈→毛細管の順に冒されていった。これらの所見はANEの病態生理を示唆するものと推測される。

演題番号 A-16

秋季に発症した日本脳炎の1例

川崎医科大学神経内科

宮崎裕子, 力丸満恵, 柴崎謙作, 逸見祥司, 大沢 裕

市川弥生子, 黒川勝己, 村上龍文, 砂田芳秀

はじめに

日本脳炎は通常夏季に多いと言われているが、我々は秋季に発症した日本脳炎の1例を経験したので報告する。

症例

患者は80才女性、主訴：意識障害。既往歴：41才時に子宮筋腫で子宮全摘術施行、56才時に左乳癌で左乳房切除術施行。現病歴： 年10月11日頃より感冒症状あり、14日に2~3分の全身痙攣が出現した。家族の呼び掛けに反応なく、近医に救急搬送された。搬送直後の意識レベルはJCS 10、右上下肢に動きは全く認められなかった。15日より全身痙攣に加え38度台の発熱が出現し、意識レベルはJCSで200~300に低下した。その後も、全身痙攣は3~4回/日の頻度で認められた。18日には約30分間の全身痙攣があり、気管内挿管を施行され、当院に転院した。一般理学的所見：BP 120/88 mmHg, PR 55/min, BT 36.5度。神経学的所見：意識レベル; JCSで200, 対光反射消失, 角膜反射等の脳幹反射消失, 四肢腱反射は亢進, 病的反射は陰性。検査所見：Alb 2.3 g/dl, 糖 199 mg/dl, LDH 853 IU/l だった。髄液細胞数 26 mm³ (単核球 100%), 蛋白 72 mg/dl, 糖 90 mg/dl。頭部MRIで

は両側の視床、黒質にT₂WIで高信号の病変を認めた。この所見は陳旧性脳血管障害によるものか、今回発症に関係する脳炎によるものなのか、鑑別困難だった。入院後経過：入院当初はヘルペス脳炎を疑い抗ウイルス剤を投与していたが血液生化学検査からは否定的だった。脳波でPSDやPLEDsは認められなかった。発症16日目のSPECTは両側視床の血流が低下していた。発症30日頃から錐体外路徴候と除皮質硬直が出現した。髄液所見から髄膜脳炎が示唆されたが当初、起因菌の特定は困難だった。しかし、錐体外路徴候及びSPECTで認めた基底核・視床の病変から日本脳炎を疑いウイルス抗体価を測定した。結果はHI 640倍、CF 16倍と有意に高値であり日本脳炎と診断した。確定診断後の12月8日の頭部MRI所見では、基底核・視床のT₂WI病変は拡大しており、日本脳炎に矛盾しなかった。

考察

過去10年間の日本脳炎の報告例では、届出の時期で一番多いのは9月であったが、10月、11月の届け出も散見された。さらに稀ではあるが1月、2月の届け出も認めた。(表.1)これは、残暑によりコガタアカイエカの吸血活動期が延長した可能性が考えられ

た。

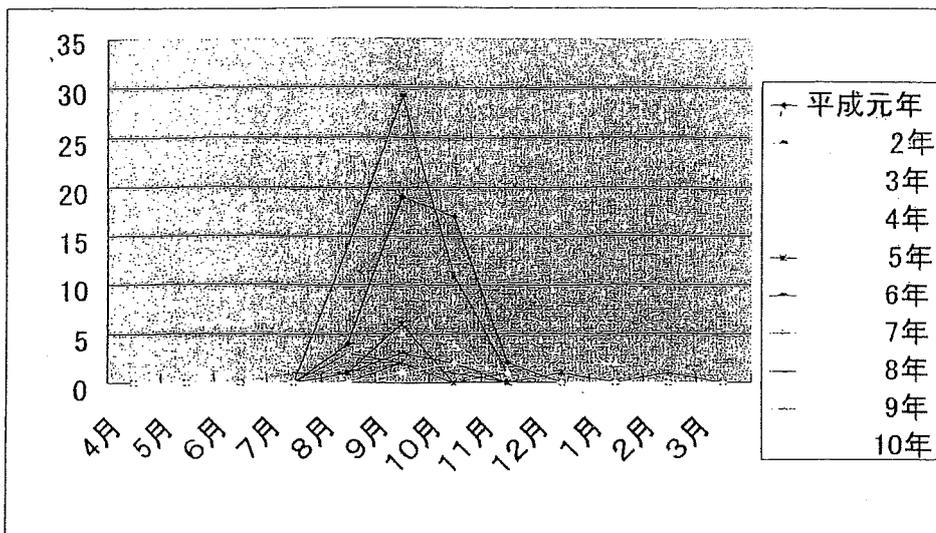
日本脳炎のSPECT所見について詳細に検討している2報告(計12症例)と本例で比較検討した。検討した全ての症例で超急性期(発症1週間以内)には両側視床の血流増加を、亜急性期～慢性期(発症1週間以降)には両側視床の血流低下を認め、本例(発症16日)の結果と矛盾しなかった。

結論

1. 秋季に発症した日本脳炎を経験した。
2. 発症時に脳卒中様症状を認め、発症1ヶ月後に錐体外路徴候が出現した。
3. 頭部MRIの病変部位と一致してSPECTでも両側視床に血流低下を認め診断に有用だった。
4. 夏季以外でも、脳卒中様症状を呈する脳炎では、日本脳炎を念頭に置く必要がある。

参考文献

- 1) Kalita J .et al. SPECT studies of regional cerebral blood flow in 8 patients with Japanese encephalitis in subacute and chronic stage. Acta Neurol Scand 99: 213-218, 1999
- 2) Kazumi K. et al. Single- Photon Emission CT Findings in Acute Japanese encephalitis. AJNR Am J Neuroradiol 18: 465-469, 1997



演題番号 A-17

進行性痴呆を呈し、全脳性にグリア結節を呈した 慢性ウイルス性脳炎の一剖検例

久留米大学第一内科、*病理、**北海道大学病理

岩田安弘、西村靖子、今泉登史宏、西坂慎也、藤本浩、綾部光芳、庄司紘史、*杉田保雄、**長島和郎

症例：63歳、女性、家族歴：特記すべき事項なし、既往歴：20歳肺結核の手術52歳子宮筋腫の手術、59歳腎盂腎炎。

現病歴：multiple myeloma (MM)にて2002年2月よりMP療法施行され当院外来にてfollow中であった。2003年7月11日より38℃台の発熱出現し、8月3日近くの病院入院。感染症、MMの再燃等精査されたが、原因を特定できなかった。また入院時より応答の遅れ、集中力の低下認め徐々に増悪、さらに8月20日頃より見当識障害、痴呆様症状が出現し、精査加療目的にて8月30日当科入院となる。

入院時所見：血圧152/88mm Hg、脈拍84/分、体温38.2℃。心音・呼吸音正常。神経学的所見；つじつま合わない会話、失行・失認(—)、JCS3~10、臥床状態で、四肢除皮質様肢位(+)、腱反射減弱、Babinski反射(—)、膀胱直腸障害(+)。

入院時検査所見：赤沈27mm/1hr、赤血球299万、白血球数4700/ul、CRP2.48mg/dl、LDH1049u、総蛋白6.0g/dl、IgA14mg/dl、IgM19mg、IgG1190mg、IgG-κ型M蛋白(+)、心電図、胸部X-P正常。頭蓋写にて透亮像、頭部MRIにて視床、白質病変がみられる(スライド)、脳波では全般徐波化、一部

三相波を示す(スライド)。STS(-)、血清ウイルス抗体価ではHSV、VZV、CMV、EBVについては、髄液を含め有意な変動はない。血清HTLV-I 64X、髄液では<1×、日本脳炎ウイルス、髄液においてCF<1×、HI<10×、抗フラビウイルス抗体IgG(-)。髄液所見；細胞数14/ul、蛋白48mg/dl、糖68mg/dl、14-3-3蛋白陰性。髄液からのPCR；HSV、VZV、CMV、EBV、HHV 6ゲノムはいずれも陰性。

臨床経過：入院時より38℃前後の発熱が持続していたが感染症を示唆する所見はなく、骨髄穿刺により(9月6日のplasma cell 3.6%) MMの再燃は再度否定、膠原病疾患、悪性腫瘍等も検査所見より除外されている。進行性痴呆、10月10日からミオクローヌス出現し、また髄液所見にてNSE10.8ng/mlと軽度上昇を認めC-J病も疑われたが、経過中改善を認め、脳波でPSDはみられず否定的である。2004年1月31日肺炎を合併し死亡、脳のみ病理解剖された。

病理所見：1.大脳(前頭葉、両側海馬、側頭葉、基底核、後頭葉)；皮質、白質を問わずmicroglia、lymphocyte、astrocyteから成る多数のglial nodule、周囲には顕著なgliosisを認めた。左海馬では小軟化巣がみられた。2.中脳3.小脳4.橋5.延髄；microglia、

lymphocyte、astrocyteから成る多数のglial nodulesがみられる。大脳、小脳、脳幹ともにC-J病と異なりneuronの脱落、粗鬆化の所見はみられない。また川崎医科大学神経病理に依頼したプリオン蛋白の免疫染色は陰性であった。

診断・考察：本患者は、発熱、進行性の痴呆を呈し、経過を通じ3回の髄液検査において軽度細胞増加を示し、急性髄膜炎、急性脳炎というより慢性ウイルス性脳炎と診断される。また、一時期ミオクローヌス発作が出現したためにプリオン病（C-J病・GSS）が疑われたが、剖検脳の組織所見でも否定された。グリア結節を認める脳炎として、日本脳炎、日本脳炎近縁疾患、ダニ媒介性脳炎、Pette-Doring脳炎などが問題となる¹⁾。

結語：症例は63歳の女性、多発性骨髄腫を基礎疾患に有し、発熱、亜急性の痴呆、除皮質様肢位を示し、経過を通じ軽度髄液細胞増加を認め、慢性ウイルス性脳炎と考えられた。6ヶ月後死亡し、剖検の結果全脳性にグリア結節を認めた。日本脳炎ウイルスは髄液抗体陰性で否定的であるが、病理学的特徴から日本脳炎近縁疾患、ダニ媒介性脳炎などフラビウイルス群が疑われる。1999年ニューヨークで鳥伝播によるウエストナイル脳炎の

流行もあり、日本でも輸入感染症が増えている昨今以下のようなフラビウイルス脳炎群は十分考えられた²⁾。

<フラビウイルス脳炎群>

日本脳炎ウイルス
セントルイス脳炎ウイルス
マレー溪谷脳炎ウイルス
ロシオウイルス
西ナイルウイルス
クンジンウイルス
ロシヤ春夏脳炎ウイルス
中部ヨーロッパ脳炎ウイルス
跳躍病ウイルス
ポワッサンウイルス

文献

- 1) 庄司紘史他：急性ウイルス性脳炎・最近の進歩。日本醫事新報。No4013: 33-36, 2001
- 2) Deborah S Asnis, et al: The West Nile Virus Outbreak of 1999 in New York: The Flushing Hospital Experience. Clinical Infections 30:413-8,2000

演題番号 A-18

ウイルス性髄膜脳炎における髄液ケモカインの検討

中嶋秀人, 福田和浩, 杉野正一, 花房俊昭
大阪医科大学第一内科

目的

ケモカインとは炎症部位への細胞浸潤に作用する白血球遊走因子である。脳疾患については感染性髄膜炎における白血球の浸潤にIL-8, MCP-1というケモカインが関与していることが報告され, 多発性硬化症においては脱髄病変を形成するリンパ球の浸潤に種々のケモカインが作用していることが証明されている。今回, 我々はウイルス性髄膜脳炎の髄液を用いてIL-8, MIP-1 α , RANTES, MCP-1の4つのケモカインを測定。ケモカインと髄液細胞数との相関性, ウイルス性髄膜脳炎と脱髄性疾患とのケモカイン値の比較, 治療によるケモカイン値の経時的変化を解析し, ケモカインによるウイルス性髄膜脳炎のstageの判定, 治療効果の指標としての有用性, 疾患鑑別の可能性を検討した。

材料と方法

対象はウイルス性髄膜脳炎20検体, 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)4検体, 多発性硬化症(MS)再発期26検体, MS寛解期10検体, 対照として非炎症性中枢性疾患10検体。いずれも-80℃保存髄液を使用した。ELISAキット(Endogen社)を用いてIL-8, MIP-1 α , RANTES, MCP-1の4つのケモカインを測定した。

結果

ウイルス性髄膜脳炎髄液における4つのケモカインと髄液細胞数との相関をみたところIL-8とMIP-1 α には髄液細胞数との相関性を認めた(図1)。ウイルス性髄膜脳炎, ADEM, 再発期MS, 寛解期MS, 対照群で髄液中の各ケモカインを比較したところ, ウイルス性髄膜脳炎のIL-8, MIP-1 α , RANTESは再発期・寛解期MS, 対照群に比し有意に高く, MCP-1はどの群よりも高値を示

した(表1)。中枢神経内におけるウイルスに対する宿主の防御反応として主にリンパ球を介した免疫反応が重要であり, これらケモカインはこの免疫制御機構に関わるリンパ球の遊走因子としての作用を反映していると考えられる。最近ケモカインの働きとして白血球遊走因子の他にリンパ球の分化誘導, サイトカインの産生調整作用が報告されている。T細胞は分泌するサイトカインにより細胞性免疫に関与するTh1細胞(IFN- γ , IL-2)と液性免疫を司るTh2細胞(IL-4, IL-10)に分類されるが, MIP-1 α はTh1反応を, MCP-1はTh2反応を誘導することが報告されてる。そこでMIP-1 α /MCP-1比によりウイルス性髄膜脳炎, ADEM, 再発期MS, 寛解期MS, 対照群のTh1/Th2の偏りを検討した。ウイルス性髄膜脳炎のケモカイン値はいずれも高値であったが, MIP-1 α /MCP-1比に対照群との差は見られなかった。一方, 再発期MSとADEMではこのMIP-1 α /MCP-1比が有意に高くTh1へのシフトが起こっていることが示された(図2)。経過の追えたウイルス性髄膜脳炎5例において抗ウイルス薬治療前後で各ケモカイン値を比較した。5例中4例

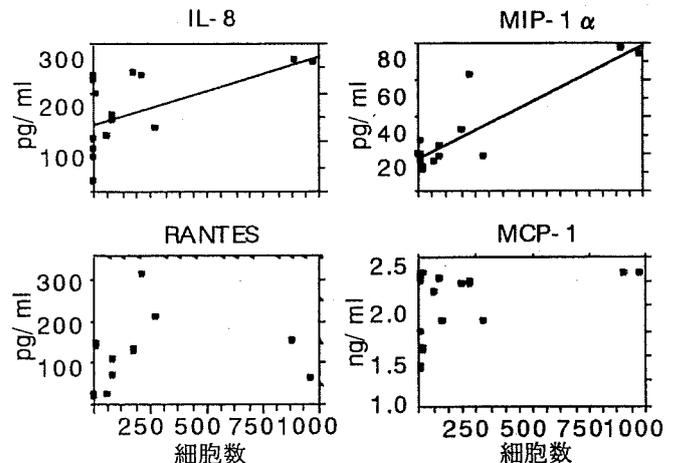


図1 ウイルス性髄膜脳炎における各ケモカインと髄液細胞数との関連

は抗ウイルス薬の投与で臨床症状が改善したが、1例は改善が乏しく治療抵抗性であった。5例全てにおいてIL-8、MIP-1 α は治療後低下した。抗ウイルス薬の効果を認めた4例ではMCP-1が低下したのに対し、治療抵抗性を示した症例ではMCP-1が上昇した。以上よりこれらのケモカイン値が病気の重症度、治療効果の指標になる可能性が示唆された

考案

白血球遊走因子であるケモカインは近年、リンパ球の分化誘導、サイトカインの産生調整といった免疫制御機能にも注目されている。今回我々は、ウイルス性髄膜脳炎、ADEM、MS、非炎症性中枢神経疾患の髄液検体を用いてIL-8、MIP-1 α 、RANTES、MCP-1の4つのケモカインを測定し、ウイルス性髄膜脳炎におけるケモカインの病態・臨床的意義を検討した。ウイルス性髄膜脳炎では4つのケモカイン全て他群に比し高値であった。MIP-1 α /MCP-1比によりTh1/Th2の偏りを検討したところウイルス性髄膜脳炎と対照群・MS寛解期とは差を認めなかったが、ADEMと再発期MSのMIP-1 α /MCP-1比は対照群・ウイルス性髄膜脳炎に比し有意に高くTh2からTh1へのシフトを反映していると考えられた。髄液中の各種ケモカインの比較は疾患の鑑別に有用であり、ウイルス性髄膜脳炎においてケモカインはその活動性、および治療効果の指標になる可能性が考えられた。

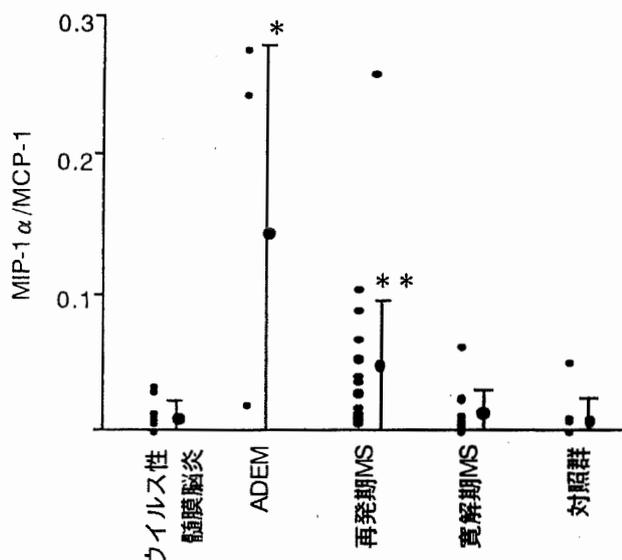


図2 MIP-1 α /MCP-1比による各群の比較

文献

- 1) Rosler A. et al. Time course of chemokines in the cerebrospinal fluid and serum during herpes simplex type 1 encephalitis. *J Neurol Sci* 157: 82-9, 1998.
- 2) Lahrtz F. et al. Chemokines and chemotaxis of leukocytes in infectious meningitis. *J Neuroimmunol* 85 :33-43, 1998
- 3) 中嶋秀人, 他: ヘルペス脊髄炎の発症におけるTh2サイトカインとMCP-1の役割. *NEURO・INFECTION* 5: 9-10, 2000
- 4) Nakajima H. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 enhances the severity of HSV-induced encephalomyelitis through the stimulation of Th2 responses. *J Leukocyte Biol*, 2001 (in print)

表1 ウイルス性髄膜脳炎, その他疾患群における各種ケモカイン値

	IL-8	MIP-1 α	RANTES	MCP-1
ウイルス性髄膜脳炎	174.1 \pm 18.4	26.7 \pm 4.6	85.3 \pm 25.0	2082.0 \pm 63.3
ADEM	192.0 \pm 129.8	27.9 \pm 11.5	9.9 \pm 3.0	528.1 \pm 404.9*
再発期MS	66.0 \pm 13.7*	16.0 \pm 1.7*	6.5 \pm 1.8*	639.3 \pm 104.9*
寛解期MS	40.1 \pm 7.9*	9.0 \pm 2.3*	9.1 \pm 3.4*	1040.5 \pm 205.5*
対照群	31.1 \pm 10.4*	1.2 \pm 0.8*	1.9 \pm 1.7*	584.4 \pm 159.9*

*P < 0.05 vs ウイルス性髄膜脳炎

演題番号 A-19

筋萎縮性側索硬化症におけるエンテロウイルス関与の検討

大原 義朗、小渕 正次、朝倉 邦彦、姫田 敏樹
金沢医科大学微生物教室

目的

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS) は代表的な神経変性疾患であるが、その原因はまだ全く解明されていない。最近、ALS 患者脊髄組織中からエンテロウイルス遺伝子が高率に検出されたという報告例がある^{1,2)}。そこで、ALS におけるエンテロウイルス感染の関与を検討するため、まず ALS 患者にエンテロウイルスがどの程度浸淫しているかを検索した。

材料と方法

ALS 患者 17 例、疾患コントロールとしてパーキンソン病患者 64 例、脊髄小脳変性症患者 11 例および健常者 30 例を対象とした。採血後、遠心分離して血清を採取した。また対象の一部では、EDTA 処理末梢血からチオシアン酸グアニジン法により全 RNA を抽出した。報告に記載のあるコクサッキー B4 型、エコー 7 型の抗体価に関して、それぞれ補体結合 (CF) 抗体価、赤血球凝集抑制 (HI) 抗体価を測定した。さらに、末梢血全 RNA から cDNA を合成し、RT-PCR によりウイルスゲノムの検出を行った。プライマーは報告に従い、検出例¹⁾のプライマーセット 1 (1st PCR; sense: 5'-CAAGCACTTCTGTTTC-

CCCGG-3'、antisense: 5'-ATTGTCACC-ATAAGCAGCCA-3'、seminested PCR; antisense: 5'-CTTGCGCGTTACGAC-3') および非検出例³⁾のプライマーセット 2 (1st PCR; sense: 5'-GTTGCGAAG-AGTCTATTGAG-3'、antisense: 5'-CACCGGATGGCCAATCCA-3'、nested PCR; sense: 5'-CCCCTGAATGCGGCTAAT-3'、antisense: 5'-ATTGTCACCATAAGCAGCCA-3') を用いた。

結果

ALS 患者の抗コクサッキー B4 型 CF 抗体価は 1 例のみ 4 倍であったが、他は全て 4 倍以下であった。パーキンソン病患者および脊髄小脳変性症患者の抗体価はそれぞれ 8 倍が 2 例と 1 例であった。また健常者についても 2 例で 4 倍、1 例で 8 倍を示したにすぎなかった。抗エコー 7 型 HI 抗体価については ALS 患者の 1 例で 128 倍であったが、他はすべて 8 倍以下であった。また、パーキンソン病患者については 4 例で 8 倍、1 例で 16 倍であった。脊髄小脳変性症患者については 8 倍、16 倍がそれぞれ 1 例あった。健常者については 2 例で 8 倍、1 例で 16 倍、3 例で 32 倍であった。

それぞれのプライマーセットを用い

て RT-PCR の検出限界を調べたところ、いずれにおいてもウイルスゲノム 100 コピーまで検出できた。そこで次にプライマーセット 1 を用いて患者末梢血 RNA からウイルスゲノムの検出を行ったところ、ALS 患者 6 例、パーキンソン患者 7 例からはゲノムは検出されなかった。

考察

今回 ALS 患者が有意にコクサッキー B4 型ウイルスおよびエコー 7 型ウイルスに感染している確証は得られなかった。今後さらに症例数を増やして検討する必要があると思われる。また RT-PCR により ALS 患者髄液中あるいは脊髄組織中にエンテロウイルス遺伝

子が存在するかどうかを確認する予定である。

文献

- 1) Berger MM. et al. Detection and cellular localization of enterovirus RNA sequences in spinal cord of patients with ALS. *Neurology* 54: 20-25, 2000.
- 2) Brahic M. et al. Detection of picornavirus sequences in nervous tissue of amyotrophic lateral sclerosis and control patients. *Ann Neurol* 18: 337-343, 1985.
- 3) Muir P et al. Enterovirus infection of the central nervous system of humans: lack of association with chronic neurological disease. *J Gen Virol* 77: 1469-1476, 1996.

演題番号 A-20

enterovirus71 抗体価の上昇を認めた横断性脊髄炎の1例

東京女子医大脳神経センター神経内科
宮崎一秀, 赫 洋美, 内山真一郎, 岩田 誠
東京理科大学理学部
太田宏平

症例は42才, 女性(ID: 181-75772)。
既往歴はスギ花粉症のみであり, 家族歴に特記すべきことはない。
現病歴: 皮疹, 感冒症状などは認めなかった。
■年3月17日午後1時より右上肢, 胸背部の感覚障害が出現したため当院整形外科を受診, 午後3時より頸椎MRIを行なったが明らかな異常を認めなかった。この頃より左上肢にも脱力が出現, 症状は次第に進行し, 午後5時頃には四肢麻痺, 尿閉となったため同日当科入院となった。

現症: 一般身体所見では37.0℃と軽度の体温上昇を認める他異常なかった。神経学的所見では脳神経系に異常なく, 両側上下肢に筋力低下を認めたが頸部筋群や上腕二頭筋, 三角筋の筋力は保たれていた。またTh2以下の全感覚鈍麻を認めた。深部腱反射は両側上腕三頭筋, 両下肢で消失しており, 両側のBabinski徴候が陽性であった。また自律神経系では膀胱直腸障害, 胸部以下の発汗低下を認めた。

検査成績: 血算では白血球数は4000/ μ lと正常であったが, リンパ球が17.8% (712/ μ l)と減少, 好酸球数は0.3% (12/ μ l)と正常であった。生化学では総蛋白6.4 g/dlと軽度低下していたが, γ -グロブリンは1.1 g/dlと正常, IgG, IgM, IgA, IgEも正常であった。またCRPは0.2 mg/dlであったが血沈は一時間値82mmと亢進していた。髄液検査では細胞数, 蛋白はいずれも正常であったが, IgG indexが0.65と軽度上昇, myelin basic proteinが9.9 ng/mlと上昇していた。oligoclonal bandは陰性であり, CD4/CD8比, CD3(+) HLA-DR(+)/CD3(+)は正常であった。また髄液中のHSV-DNA, VZV-DNAは陰性であった。頸椎MRIではC4~Th1にT2高信号域を認め, C6レベルの両側前角にGd-DTPAによる増強効果を認めた。視野検査, 視覚誘発電位では異常を認めず, 頭部, 胸腰髄のMRIに異常信号を認めなかった。免疫学的検査では抗核抗体, リウマチ因子, C3, C4,

各種自己抗体(抗ds-DNA, 抗RNP, 抗Sm, 抗SS-A, 抗SS-B, 抗 β 2GPI), LEtest, MPO-ANCA, PR3-ANCAはいずれも陰性であった。RASTではスギ花粉のみが陽性を示し, ヤケヒョウヒダニ, コナヒョウヒダニは陰性であった。また, ACEは正常, 抗連鎖球菌多糖体抗体も陰性であった。血清ウイルス抗体価は, HTLV-I, HSV, VZV, CMV, 風疹, 麻疹, mumps, coxsackie A9, B1, B2, B3, B4, B5, B6, enterovirus70は有意な上昇を認めず, EBVは既往感染を示すのみであった。唯一enterovirus71の抗体価が512倍と上昇を認めた。髄液のenterovirus-RNA(SRL)は陰性であった。

経過: 入院時よりメチルプレドニゾンパルス療法(1000mg/day, 3日間)を2クール行い, 四肢の筋力低下は急速に改善した。第10病日に行なった頸椎MRIで増強効果を認めたことより髄内の炎症が残存していると考えられたため, さらに3日間(計3クール)のメチルプレドニゾンパルス療法を行い, 続いてプレドニゾン(20mg/day)を経口投与した。1ヶ月後には髄液IgG index, myelin basic proteinは正常化, 頸椎MRIではT2高信号はC6レベルの両側前角に局限, Gd-DTPAによる増強効果は認めなかった。またenterovirus71の抗体価は64倍と急速に低下した。

考察: 本例ではenterovirus-RNAは陰性であったが, 他の原因が否定的であること, 治療により血清抗体価が急速に低下したことより, enterovirus71の関与が疑われた。enterovirusに関連した脊髄炎の報告は1996年以降13例が報告されている(1)~(5)。先天性無ガンマグロブリン血症に合併した伊藤らの症例以外はすべて急性発症である(5)。小児の手足口病やヘルパンギーナなどに合併したものが多いが, 本例のように発熱以外に明らかな合併症状を認めない例や, 成人発症例も散見される。近年, enterovirusの流行に伴い, 神経疾患の合併例が多

数報告されており, enterovirus71 においても脳炎, 髄膜炎, 小脳失調などが報告されている。McMinnらは1999年2月から9月の西オーストラリアでのenterovirus71流行期間に発生した14例の神経疾患について解析した(1)。年齢は2ヶ月から12歳の小児であり, 9例に手足口病または発疹を認めしたが, 3例は発疹を認めず発熱のみであった。神経疾患の内訳は髄膜炎5例, ギランバレー症候群, 急性横断性脊髄炎, 急性小脳失調がそれぞれ2例, オブソクローヌス・ミオクローヌス症候群, 熱性けいれん, 良性頭蓋内圧亢進症がそれぞれ1例であり, enterovirus71感染において横断性脊髄炎の合併は決してまれなものではない。また台湾においてもenterovirus71による手足口病, ヘルパンギーナの流行期間に9例の急性脊髄炎が報告されている。多くは小児だが, 30歳の成人が1例, 16歳~18歳の若年者が3例含まれる。また, 7例は単麻痺であり, 2例が横断性脊髄炎を呈した。MRIにおける病変は片側または両側の脊髄前角であった。本例においても病変の主座は両側の頸髄前角と考えられ, これらの報告に一致する。脳脊髄炎, 肺浮腫を来した剖検例では, enterovirusが脳幹, 脊髄の灰白質を傷害することが報告されている。髄液の炎症所見が乏しくIgG indexの軽度高値を認めたのみであったこと, 髄液のenterovirus-RNAが陰性であったこと, ステロイドにより著明な改善を認めたことより, 本例の横断性脊髄炎の発症機序としては, ウイルスによる直接侵襲よりも, 交叉抗原性, アレルギー性の機序などが想定される。成人における急性横断性脊髄炎においてもenterovirusの関与を疑って精査する必要があると考えられた。

- (1) enterovirus 71 が関連したと考えられる急性横断性脊髄炎の1例を報告した。
- (2) MRIにおいて脊髄前角に病変を認め, 近年の報告に一致するものと考えられた。
- (3) 急性横断性脊髄炎の原因として enterovirus 71 を鑑別するべきである。

参考文献

- (1) McMinn P, Stratov I, Nagarajan L, Davis S : Neurological manifestations of enterovirus 71 infection in children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Western Australia. Clin Infect Dis 32: 236-242, 2001
- (2) Chen CY, Chang YC, Huang CC, Lui CC, Lee KW, Huang SC : Acute flaccid paralysis in infants

and young children with enterovirus 71 infection: MR imaging findings and clinical correlates. AJNR 22: 200-205, 2001

(3) Shen WC, Tsai C, Chiu H, Chow K : MRI of Enterovirus 71 myelitis with monoplegia. Neuroradiology 42: 124-127, 2000

(4) Bohr L, Paerregaard A, Valerius NH : Acute transverse myelitis caused by enterovirus. Ugeskr Laeger 161: 2817-2818, 1999

(5) 伊藤伸朗, 小久保康昌, 成田有吾, 内藤寛, 葛原茂樹 : 先天性無ガンマグロブリン血症に合併した慢性エンテロウイルス髄膜脊髄炎の1例. 臨床神経 36: 306-311, 1996

(6) Anderson O : Myelitis. Curr Opin Neurol 13: 311-316, 2000

演題番号 A-21

エンテロウイルス71感染による脳幹脳炎の1例

山口大学小児科

伊住浩史、市山高志、林 隆、古川 漸

【症例】 3歳 男児

【主 訴】 意識障害、嘔吐

【現病歴】 4日前から発熱、昨日から嘔吐を繰り返したのち、コーヒー残渣様嘔吐が出現し近医を受診。総合市立病院に紹介されたが、意識障害が出現し急激に増悪し当科に紹介され転院した。

【既往歴】 特記事項なし

【家族歴】 同時期に姉がエンテロウイルス71型髄膜炎（手足口病）に罹患。

【理学的所見】 JCS300 頸部硬直を認める
深部腱反射亢進 咽頭反射消失 両側縮瞳を認めた。

【検査所見】 血液検査 WBC10900/ μ l
CRP0.17mg/dl GOT51IU/l GPT5IU/l
Amy114IU/l 抗体価 HSV-IgG,IgM (-)
エンテロウイルス71型 (NT) 256倍 (5病日) 64倍 (33病日)

髄液検査 細胞数475/ μ l 蛋白36mg/dl
糖82mg/dl Cl136mEq/l IgG2.1mg/dl

PCR法 髄液からエンテロウイルス属を同定。

頭部MRI 延髄から中脳にかけT1、FLAIRで高信号域を認める。

【経過】 入院後、脳浮腫および肺水腫を発症し急激に増悪し、6病日に突然ショック状態におちいった。頭部CT上脳浮腫高度のため低体温療法を行い、脳浮腫の改善が見られた。その後徐々に全身状態は改善したが現在も重度の痙性四肢麻痺が見られ、移動運動は不可能。嚥下障害に対し経管栄養中である。

【考察】 1998年に台湾でエンテロウイルス71型による感染症が流行し、脳幹脳炎の報告が見られる。自験例も脳幹脳炎も発症し、脳幹障害に伴う肺水腫をきたしたが低体温療法により救命しえた。

【まとめ】 1. エンテロウイルス71型脳幹脳炎の3歳男児例を経験した。2. 本症例は1998年に台湾で流行したエンテロウイルス71型脳幹脳炎と酷似していた。3. 本症例では、致命的な脳浮腫に対して低体温療法が非常に有効であった。

【参考文献】

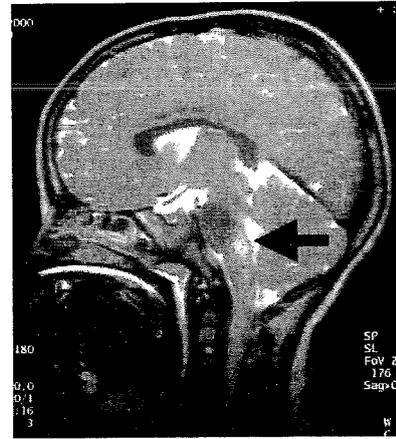
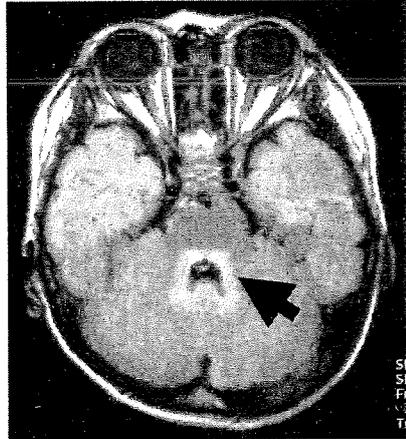
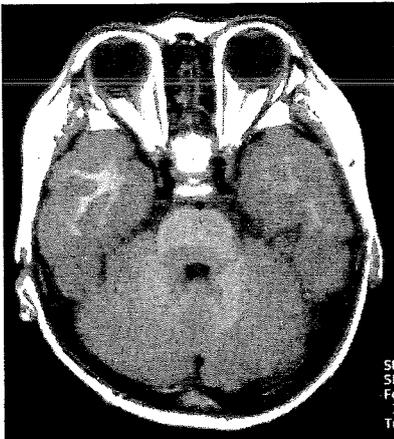
Huang C-C, Liu C-C, Chang Y-C, Chen C-Y, wang S-T, Yeh T-F. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. N Engl J Med 1999;341:936-42.

M R I

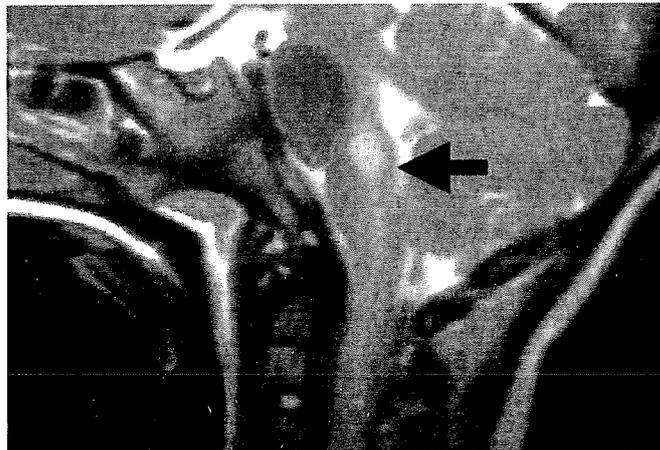
T 1

FLAIR

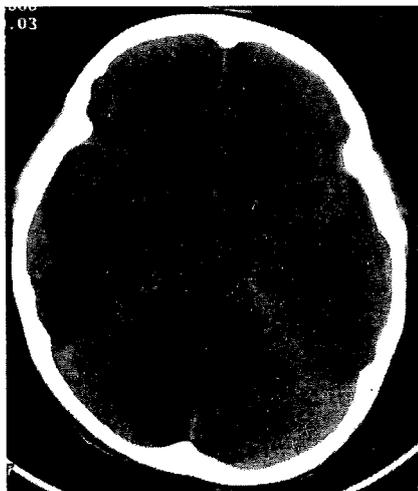
T 2



R

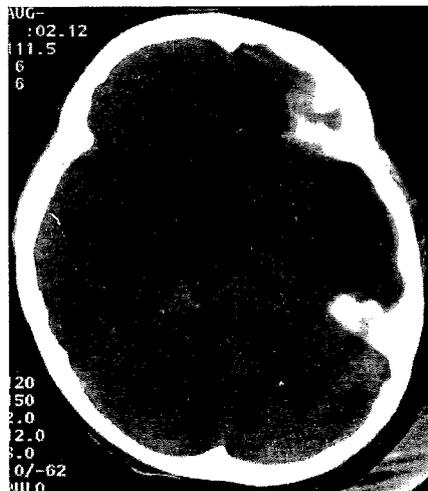


頭部 C T



R

急性期



R

低体温療法後

演題番号 A-22

脊髄前角細胞に限局する異常高信号域を MRI で認め、 ポリオ類似の病態と考えられた急速進行性非対称性四肢麻痺の一例

北里大学病院神経内科

門前達哉 飯塚高浩 五野由佳理 鈴木則宏 坂井文彦

ポリオは、ポリオウイルスが脊髄前角細胞内で増殖し、永続的弛緩性麻痺と四肢の変形を生じる予後不良の疾患である。ポリオウイルス以外のウイルス感染でもポリオ類似の弛緩性麻痺を発症することが報告されているが、その臨床症状は一般に軽症で永続する麻痺を残すことは少ないとされている。今回我々は、脊髄前角細胞に限局する異常高信号域を MRI で確認し、非対称性の高度な四肢麻痺を残したポリオ様症候群の一例を経験したので報告する。

症例呈示

患者は33歳男性。2017年12月27日、頭痛、発熱、上肢の脱力が出現。その後、歩行困難となり31日当院へ入院した。

入院時、発熱を認める以外一般理学所見は異常なし。意識は清明。脳神経系異常なし。右上肢と左下肢に強い非対称性の弛緩性四肢麻痺を認め、深部反射は左アキレス腱反射以外すべて低下していた。感覚系は異常なし。項部硬直を認めた。入院時検査所見では、血算、血液生化学に異常なし。髄液所見は、細胞数 180/ul、P/M : 168/12、蛋白118mg/dl、IgG index0.75、MBP46.6、Oligoclonal band 陰性であった。

入院後、ステロイドパルス療法、aciclovir, erythromycin を開始した。ステロイド投与翌日から頭痛は改善し、解熱傾向に

あったが、四肢筋力低下は進行し、入院第4病日に呼吸筋麻痺のため人工呼吸器を装着した。キランバレー症候群類似の免疫介在性の末梢神経疾患も否定できないため、免疫吸着療法を開始した。その後、徐々に呼吸筋麻痺は改善し、第17病日に抜管した。第25病日に施行した腰髄 MRI で、脊髄前角細胞の部位に一致する T2 高信号域と脊髄前根のガドリニウムの増強効果を認めた。その後、ガンマグロブリン大量療法を行なった。発症約5ヶ月が経過した現在も、筋萎縮を伴った非対称性不全四肢麻痺が残存している。経過中、HIV、マイコプラズマ、Borrelia burgdorferi の抗体は陰性であったが、ポリオ様症候群を来たすといわれているウイルスのうち、コクサッキー B4 ウイルス、エンテロウイルス71の抗体価の優位な上昇を認めた。

考案

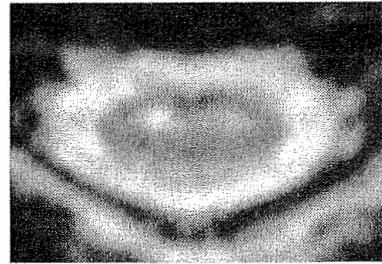
本症例は、無菌性髄膜炎を伴って発症した急速進行性非対称性四肢麻痺の一例である。臨床的に、錘体路徴候、感覚障害を欠き、弛緩性麻痺を呈していることから、脊髄前角細胞と前根を含めた下位運動ニューロン系の選択的障害が生じていると推測された。電気生理学的には、脱髄所見はなく、急性期脱神経所見や複合筋活動電位の振幅低下など軸索障害型の所見を認めた。本症

例の責任病巣は、脊髄 MRI 所見より、頸髄から腰髄に至る広範囲な脊髄前角細胞であり、前根のガドリニウムの増強効果は、前角細胞障害に付随する二次的変化であると推測された。非対称性の筋力低下は、軸

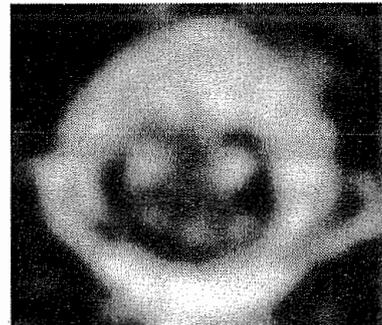
索型ギバンバレー症候群では説明困難であり、脊髄前角細胞を病巣の主座とするポリオあるいはポリオ類似の脊髄灰白髄炎と考えられた。



図；頸髄MRI矢状断（入院第60病日）



脊髄MRI水平断
椎体C5レベル（入院第73病日）



脊髄MRI水平断
椎体Th12レベル（入院第25病日）

表；ウイルス抗体価

	1月4日	1月22日	2月9日
血清コクサッキーB4	16倍	32倍	64倍
血清エンテロ71	8倍	16倍	32倍

参考文献

① MRI of Enterovirus 71 myelitis with monoplegia : Neuroradiology (2000) 42 : 124-127
 ② Poliomyelitis-like illness due to Japanese

encephalitis virus: THE LANCET. vol 351. april 11, 1998
 ③ Adult polio-like syndrome following Enterovirus 70 conjunctivitis : Acta Neurol Scand., 1983:67:263-274

演題番号 A-23

病初期より頭部MRIで異常を認めたCreutzfeldt-Jakob病と思われる一例

布村仁一、清野聡*、村元和則*、三上貴史*、佐々木博海*、上原修*、奈良秀八洲*、馬場正之**、松永宗雄**

黒石市国民健康保険黒石病院神経内科、*同内科、**弘前大学脳研神経統御部門

はじめに

近年Creutzfeldt-Jakob病(CJD)患者の発症早期におけるMRI等の画像所見が報告され^{1)~6)}、CJDの早期診断における有用性が検討されている。今回我々は亜急性に進行し約1年の経過で臥床、無言状態となった痴呆症例を経験した。この症例は、経過、臨床症状、検査所見はCJDとしては非典型的であったものの、発症初期より頭部MRIにおいてこれまでCJDの早期MRI所見として報告されている特徴的異常所見を呈していた。このため現在診断としてまずCJDを疑っているが、本例はこのMRIでの異常所見がCJDの早期診断に有用であるか検討するために貴重な症例と思われる若干の考察を加え報告する。

症例

55歳男性。痴呆をはじめとして明らかな家族歴なし。脳外科手術歴、輸血歴なし。年4月頃よりぼんやりするようになり、物や人の名前がでてこなかったり、物忘れが目立つ様になった。同年6月体重減少も出現したとして当院内科で精査うけるも明らかな異常は指摘されていない(内科医も痴呆の存在を指摘していない)。同年7月物忘れがひどくなったことを主訴に当院脳神経外科受診。痴呆の存在と頭部MRI上の異常所見を指摘され当科紹介入院となった。

入院時現症：発熱なく、胸腹部理学所見には異常なかった。神経学的には視力障害を含め脳神経系に異常なし。明らかな麻痺や感覚障害なし。錐体外路症状や小脳症状も認めなかった。ミオクローヌス等の不随意運動も認めなかった。意識は清明であったが、改定長谷川式簡易痴呆スケールでは19点と痴呆のレベルにあった。物語り文によるかなひろいテストも3点と低下を認めた。ADL的には自立していたが、一日中ぼんやりして過ごし、自分の病室がわからなくな

ることもたびたびあった。

入院時検査所見：末梢血、血液生化学検査には明らかな異常所見は認めなかった。髄液にも異常所見を認めなかった。CJDに関連した検査では、脳波は全般性の徐波化を認めたがPSDは出現せず、髄液の14-3-3蛋白は擬陽性、髄液NSEの増加は認めなかった。プリオン蛋白遺伝子の検索は異常を認めなかった。頭部CT、¹²³I-IMPによる脳血流シンチも明らかな異常所見は認めなかったが、頭部MRIではT2強調像で基底核の高信号化、拡散強調画像では頭頂葉中心に大脳皮質に沿うような高信号域を認めた(図1)。大脳皮質の異常所見はFLAIR法で最も明瞭に観察された(図2)。

臨床経過：年8月に退院後しばらくは明らかな痴呆症状の進行なくADLもほぼ自立していたが、同年11月より着衣失行、言語性の保続が出現し痴呆の進行を認めた。年2月には発語がなくなり日常生活は全介助となったが、この段階ではまだ歩行可能で徘徊を認めた。食事の経口摂取も可能であった。この頃より口周囲に咀嚼様の不随意運動(?)を認めた。同年4月よりは臥床状態となったが7月現在追視は可能で下肢、頸部を自動的に動かすことは可能、咀嚼様の運動は消失したが食事の経口摂取はまだ可能である。現在までの経過中ミオクローヌスと思われる不随意運動は認めず、脳波上のPSDも観察されていない。画像所見ではMRIのFLAIR像では大脳皮質の高信号は経過とともに淡くなったが、基底核に高信号域が出現し脳萎縮が進行している(図3)。¹²³I-IMPによる脳血流シンチでは血流低下が脳全体で高度の血流低下を認めるようになっている。

考察

本症例は発症から臥床、無言状態となるまで約1年を要しており、また1年以上経過した時点

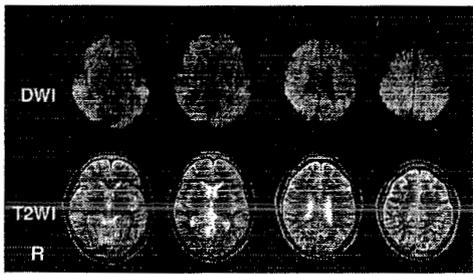


図1 頭部MRI (年7月14日)

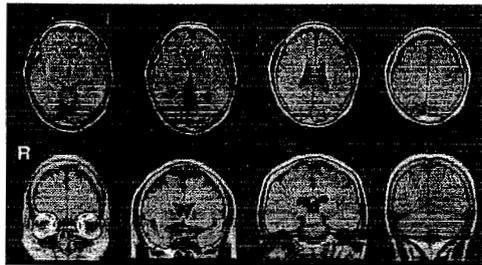


図2 頭部MRI (7月14日) FLAIR像

でも経口摂取が可能である。さらに髄液の14-3-3蛋白やNSEの増加に乏しく、CJDとしては非典型的と思われる。しかしながら経過が長いとしても1年で進行する痴呆であり、1年間で脳萎縮も明らかに進行しており診断としてはCJDを疑わざるを得ない。近年CJDでは初期からMRIで拡散強調画像を中心に異常所見を認めることが報告されてきており^{1)~6)}、その診断的価値が議論されている。本例においても初期より拡散強調像、FLAIR像にて大脳皮質に異常信号域が認められ、この画像所見もCJDを疑う根拠の一つとなっている。現在までの既報告例ではFLAIR像を中心に異常所見を認めた症例は少ない^{4)~6)}。その中で斉藤らの報告例⁶⁾は、病理学的にCJDと診断されているが特異な臨床症状と比較的長い経過を有し、MRIではFLAIR像中心に異常所見を認めていることから我々の症例に類似していると思われる。しかし斉藤らの症例はcodon232の(Met→Arg)の点変異を認めており遺伝子異常を認めなかった我々の症例と異なる。本例においても今後病理学的な検討を加えることが可能であれば、CJDでは臨床症状、経過や遺伝子異常の有無に関わらずMRIが早期診断に対して有用な情報を与えてくれることを示すことが可能と思われる。

結論

非典型的な臨床症状、検査所見を呈し約1年

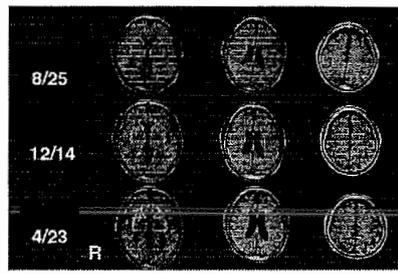


図3 頭部MRI FLAIR像の推移

の経過で臥床、無言状態となった進行性痴呆症例を経験した。頭部MRIのFLAIR像を中心に大脳皮質に異常信号を呈し、CJDが疑われた。MRIはCJDの早期診断に有用な可能性がある。

文献

- 1) Finkenstaedt, M., et al. : MR imaging in Creutzfeldt-Jakob disease. *Radiology*, 199 : 793-798, 1996.
- 2) Demareel, P., et al. : Diffusion-weighted MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*, 52 : 205-208, 1999.
- 3) Bahn, M.M., et al. : Abnormal diffusion-weighted magnetic resonance images in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. Neurol.*, 56 : 577-583, 1999.
- 4) 法化 関陽一ら : Creutzfeldt-Jakob 病におけるMRI. *神経内科*, 53 [Suppl.2] : 218-219, 2000.
- 5) 山川一夫ら : Creutzfeldt-Jakob 病の初期MRI. *神経内科*, 53 [Suppl.2] : 404-405, 2000.
- 6) 斉藤 従道ら : MRI-FLAIR像でのみ初期病変が描出され、特異な臨床症状を認めたcodon 232点変異 Creutzfeldt-Jakob 病の一例. *臨床神経*, 40 : 51-54, 2000.

演題番号 A-24

拡散強調 MRI 画像が診断に有用であった非典型的 CJD の 3 例

浅野昌宏^{1,2}, 志賀裕正², 武田篤², 糸山泰人²

遠藤実¹, 日向野修一³, 高橋昭喜³, 北本哲之⁴

東北厚生年金病院神経内科¹, 東北大学神経内科², 同放射線科³, 同病態神経学講座⁴

はじめに

Creutzfeldt-Jakob disease(CJD)は致死性的感染性疾患であり, 医原性 CJD も報告されているが, 治療法は未だ確立されていない. CJD の臨床診断では, 進行性痴呆, ミオクローヌス, 脳波での周期性同期性放電(PSD)の出現が重要視されている. しかしその初期症状は多様であり, また経過を通してミオクローヌスや PSD を認めない症例も 20-40% 存在し, 特異的補助診断法も未だ確立していない. 近年 CJD の MRI 所見, 特に拡散強調 MRI 画像(DWMRI)での特徴的所見の報告が出されている¹⁻²⁾. われわれは非典型的の症状で発症した CJD の診断に, DWMRI が有用であった症例を経験したので報告する.

症例

非典型的の症状で発症した CJD の 3 例で, Kretschmar らの CJD 診断基準³⁾において probable(症例 1)あるいは definite (症例 2,3)であった.

症例 1 66 歳, 男性

主訴: 右上肢のふるえ

既往歴: 虫垂切除術(20 歳), 輸血歴無し

家族歴: 類症なし

海外渡航歴: 25 年前に英国旅行

現病歴: 年 4 月頃から右上肢のふるえが出現し, 徐々に増悪した. 5 月には, 右下肢と左上肢動作も不自由となり歩行困難となった.

経過: 入院時, 意識は清明. 右上肢中心に四肢の動作時ミオクローヌスを認め, 右半身の錐体路徴候, 感覚過敏も伴っていた. 入院時には進行性痴呆, CJD に特徴的なミオクローヌス, PSD は呈していなかった. その後意識障害が進行し, 四肢の安静時ミオクローヌス, 驚愕反射, PSD も出現した. 髄液中の 14-3-3 蛋白は陽性, プリオン蛋白遺伝子変異は認めなかった.

症例 2 75 歳, 女性

主訴: 歩行時のふらつき

既往歴: 手術歴, 輸血歴なし

家族歴: 類症なし

海外渡航歴: なし

現病歴: 年 1 月頃に歩行時のふらつきが出現, 2 月には歩行困難となる. 4 月から, 痴呆, 尿失禁が出現し徐々に進行した.

経過: 入院時には高度の痴呆(HDS-R 3/30)が見られ, 加えて体幹に優位の小脳失調, 深部腱反射の低下, 尿失禁が見られた. 痴呆は緩徐に進行したが, 経過を通してミオクローヌス, PSD は示さなかった. 髄液中の 14-3-3 蛋白は陽性, プリオン蛋白遺伝子検索にてコドン 129 の多型性(Val/Val)を認めた.

症例 3 76 歳, 男性

主訴: 動作緩慢

既往歴: 胃癌手術(63 歳), 大腸癌手術(76 歳), 輸血歴なし

家族歴: 類症なし

海外渡航歴: 東・東南アジアに頻回. 欧州はなし

現病歴: 年 12 月より動作緩慢, 意欲の低下が緩徐に進行した. 年 2 月より, 健忘, 発語減少, 歩行困難(小刻み歩行)が出現した.

経過: 入院時には高度の痴呆(HDS-R 3/30)が見られ, 加えて四肢の鉛管様固縮, 深部腱反射の亢進, 小刻み歩行といったパーキンソンニズムを呈していた. また上方注視麻痺も見られ, 強制把握反射・snout 反射は陽性であった. 痴呆は緩徐に進行したが, 経過を通してミオクローヌス, PSD は示さなかった. 髄液中の 14-3-3 蛋白は陽性, プリオン蛋白遺伝子検索にてコドン 180 の点変異(Val→Ile)とコドン 129(Val/Met)の多型性を認めた.

MRI 所見

MRI 撮像法: 1.5TMRI 装置, 標準頭部 MRI コイルを使用した. DWMRI はエコープランナーイメージング(SE/EPI)法で撮影した. 繰り返し時間(TR)4000msec, エコー時間(TE)72-96msec, 拡散強調のための motion proving gradient (M PG)を x, y, z 軸それぞれに印可し, b 値 1000sec/mm² で施行した.

症例 1 では, CJD に典型的な両側の肘関節を約 1Hz で同期して屈曲させるミオクローヌスの出現や, 意識障害, 脳波上の PSD がまだ認められない

発症 2 ヶ月時の DWMRI において、左前頭葉、両側頭頂葉、および両側島回の皮質に高信号域を認めた (図 1A)。発症 5 ヶ月時には、高信号域は両側に拡がり、左右の尾状核頭部と被殻前方部にも高信号域を認めた (図 1B)。

症例 2 は入院直後の DWMRI において、両側尾状核頭、右レンズ核、および両側視床に高信号域を認めた (図 2)。

症例 3 は入院直後の DWMRI において、両側の大脳皮質広範囲、および左側尾状核、レンズ核に高信号域を認めた (図 3)。

考察・結論

ミオクロノスや PSD が CJD 診断の手がかりとなることが多く重要視されているが、これらが出現しない症例も稀ではない。症例 2, 3 のようなプリオン蛋白遺伝子変異を持つ症例にはミオクロノスや PSD が出現しないことが多いとされている⁴⁻⁵⁾。今回報告する何れの症例も、これまで CJD 診断に重要視されてきた進行性痴呆、ミオクロノス、PSD が出現するよりも早期に拡散強調 MRI 画像において、基底核 (被殻前方部と尾状核頭部) あるいは

は大脳皮質の高信号域を認め、CJD 診断への大きな手がかりとなった。感染予防上もより早期に診断することが重要で、拡散強調 MRI 画像は CJD 臨床早期診断に有用と思われた。

文献

1. Demaerel P, Baert AL, et al : Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 349 : 847-8, 1997
2. Bahn MM, Kido DK, et al : Brain magnetic resonance diffusion abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 54 : 1411-5, 1997
3. Kretschmar HA, Ironside JW, et al : Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 53 : 913-20, 1996
4. Parchi P, Giese A, et al : Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 46 : 224-33, 1999
5. 岩崎靖, 曾根美恵ら : プリオン蛋白遺伝子 codon180 の点変異とことなるアルル上に codon129 の多型をともなった Creutzfeldt-Jakob 病の臨床病理学的特徴. *臨床神経* 39 : 800-806, 1999

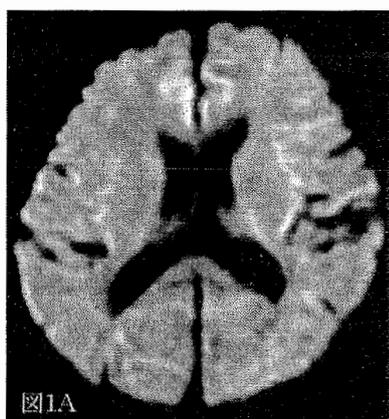


図1A

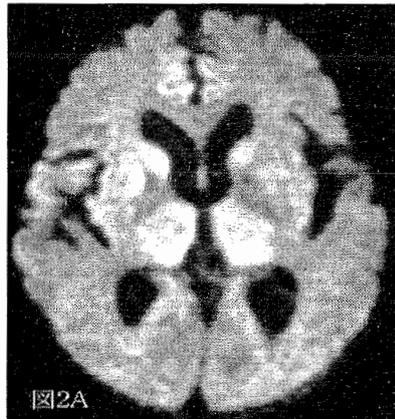


図2A

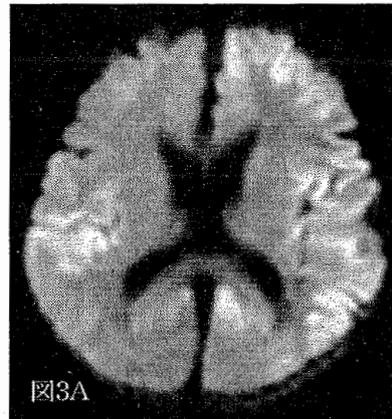


図3A

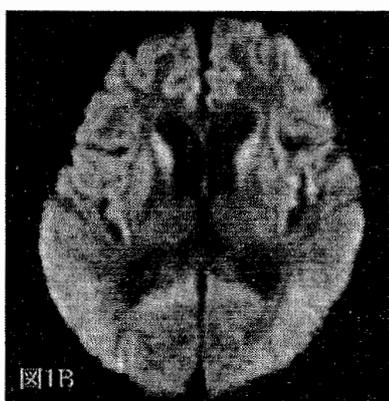


図1B

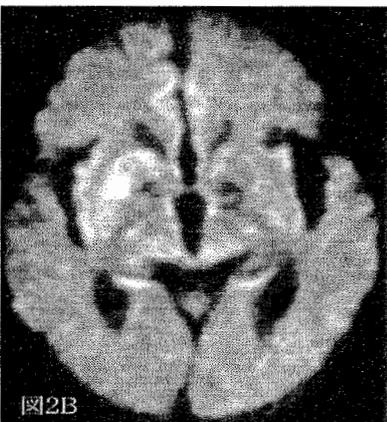


図2B

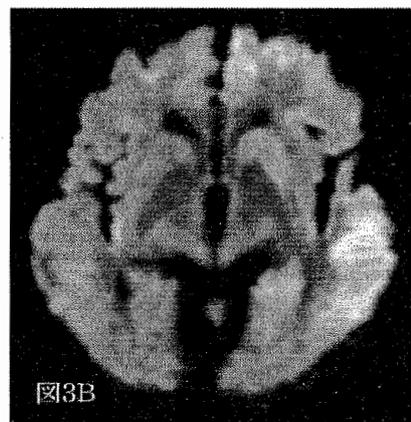


図3B

演題番号 A-25

プリオン蛋白遺伝子コドン 180 に点変異をみとめた

クロイツフェルトヤコブ病の一部検例

東北大学神経内科、広南病院神経内科*

松崎 理子、千田 圭二*、宮澤 康一、大沼 歩*、今野 秀彦*、
高瀬 貞夫*

【はじめに】

クロイツフェルトヤコブ病においては近年さまざまなタイプのプリオン蛋白遺伝子変異が同定され、臨床病型、病理所見などとの関連が報告されている。今回われわれはプリオン蛋白遺伝子 codon180 に点変異を認めたクロイツフェルトヤコブ病のまれな1剖検例を経験したので過去の報告例と比較しその臨床病理学的特徴について報告した。

【症例】

死亡時 80 歳男性

【家族歴・既往歴】特記事項無し

【現病歴・経過】 年(74歳時)より歩行時ふらつき、発語減少出現。2日後、櫛が使えない、洗顔を指示されて裸になるなどの異常行動出現。4日後には起立歩行不能となり9日後には失禁状態となった。その後急激に痴呆、歩行障害が進行し、ほぼ1ヶ月で寝たきり全介助となった。約1年後、経口摂取不能となり無言無動状態となった。ミオクローヌス、驚愕反射はほぼ5ヵ月後より出現し4年間持続した。80歳時、肺炎、DIC併発し永眠した。全経過5年7ヶ月であった。

【画像所見】

頭部MRIでは全体的な脳萎縮とT2強調画像で大脳皮質に広範な高信号域を認めた。

【検査所見】

経過中記録した脳波では PSD を一度も認め

なかった。

DNA解析ではプリオン蛋白 codon 180 に V→I 点変異を認めた。Codon 129 は M/M タイプであった。

【病理所見】脳重量 900g。マクロでは広範な大脳萎縮をみとめ、脳室の拡大が著明だった(図1)。大脳皮質は神経細胞の減少による層構造の乱れ、著しいアストロサイトの増生をみとめ基質の粗鬆化、海綿状変化が明らかだった(図2)。基底核部でも同様の変化が認められた。海馬と小脳皮質(図3)は比較的保たれており、小脳髄質、脳幹、脊髄には著しい変化を認めなかった。またプリオン蛋白免疫染色では海馬支脚に軽度の陽性所見を認めたが大脳皮質では明らかな陽性所見は得られなかった。また、発症3年目の孤発性 CJD の例との比較では変性の程度は全体的に軽度であるのが観察された(図4)。

【考察】本症例の特徴として、臨床的には高齢発症、比較的緩徐な症状進行、脳波上 PSD が認められなかったこと、病理所見では全体的に変性の程度が軽く、とくに小脳がよく保たれている点があげられた。現在までに検索した限りでは PrP codon180 に点変異を合併した CJD の報告例は 5 例あり、codon180 単独変異例は 2 例、剖検例は 1 例であった。これらに共通して本症例と同様の特徴がみとめられた。PrP codon 180 点変異の意義は

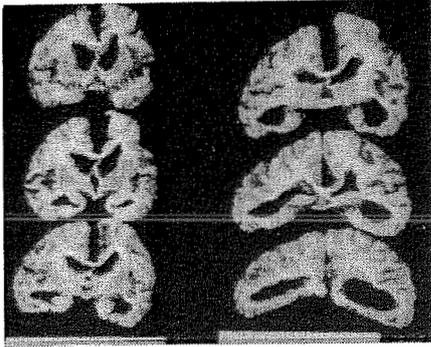


図 1

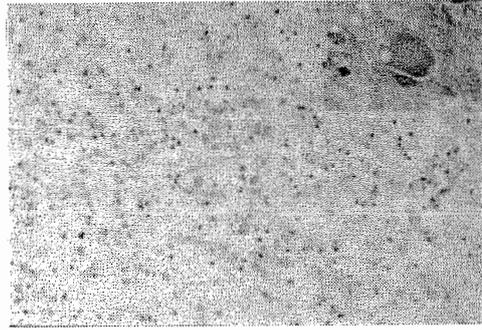


図 2

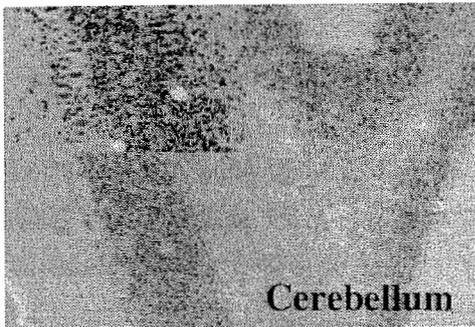


図 3

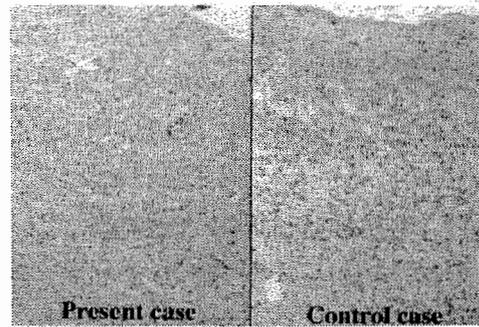


図 4

不明だが、これらの特徴との関連が考えられた。

【結論】

プリオン蛋白 codon 180 に点変異を認めた CJD の 1 剖検例について報告した。

臨床的には高齢発症、比較的緩徐な経過、PSD が認められないこと、病理組織学的には変性の程度が比較的軽度でとくに小脳がよく保たれていることが特徴的であった。

【参考文献】

- (1) 小林俊輔、大内敏宏、真木寿之：特異な MRI 所見を呈しプリオン蛋白 codon180 の点変異をみとめ Creutzfeldt-Jakob 病と考えられた 1 例. 臨床神経 37:671-674、1997
- (2) 松村多可、小島進、黒岩義之ら：プリオン蛋白 129 の多型と codon180 の点変異を伴った Creutzfeldt-Jakob 病の剖検例. 臨床神経 35 : 282-285、1995

- (3) Hitoshi S, Nagura H, Ymanouchi H et al: Double mutations at codon 180 and codon 232 of the RRNP gene in an apparently sporadic case of Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Sci 120: 208-212, 1993
- (4) Ishida S, Sugino M, Koizumi N, et al: Serial MRI in early Creutzfeldt-Jakob disease with a point mutation of prion protein at codon 180. Neuroradiology 37:531-534, 1995
- (5) 岩崎靖、曾根美恵、加藤武志ら：プリオン蛋白 codon180 の点変異とことなるアリル上に codon129 の多型をともなった Creutzfeldt-Jakob 病の臨床病理学的特徴. 臨床神経 39 : 800-806、1999
- (6) Piero P, Armin G, Sabina C et al: Classification of Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on Molecular and Phenotypic analysis of 300 Subjects. Ann Neurol 46: 224-233, 1999

演題番号 A-26

非定型的な経過をとった山梨県の Creutzfeldt-Jakob 病200Lys の姉妹

山梨県立中央病院神経内科

富樫慎治、新藤久美子、石原 修

症例 山梨県東八代郡出身の56歳女性。発病までは通常の生活を送っていた。

■年9月に発語が失調性になり、すぐに歩行もふらつきを伴うようになった。10月20日頃には不眠、ミオクローヌも出現し24日夫と共に独歩で当院を受診した。脳波検査を行ったところ間歇的に全誘導で高振幅徐波がみられ、Creutzfeldt-Jakob 病（以下 CJD）を疑い2日後に入院となった。一点をにらむような顔つきで自発語は少ないが問診は滞りなく行えた。しかし、長谷川式痴呆スケールは15点（>20）で軽度の痴呆がみられた。小脳失調性の構語障害、四肢軀幹運動失調のほか、下肢に三重屈曲反応がみられた。痙性はなかった。血清、脊髄液検査ではNSEの高値（髄液、血清とも16ng/ml）のみ異常がみられた。頭部MRIでは大脳皮質、基底核のシグナルはT1、T2とも変化なく、脳萎縮もなかった。翌週には脳波にPeriodic synchronized discharge（以下 PSD）が出現。2週間には発語はさらに減り、坐位保持も困難で臥床状態となった。3週目に無言無動となった。末梢血白血球リンパ球のDNA解析でプリオン遺伝子codon200のひとつがGlu>Lys変異していることが確認された。正常多型は129Met/Met、219Glu/Gluであった。その後7ヶ月で、頭部CTでは脳萎縮は進行し、PSDは次第に減り脳波は

平坦化してきたが、関節は軟らかなままである。

家族歴 両親とも痴呆を呈することなく、老衰で死亡、姉が■年、中枢性難聴を主訴に某A病院耳鼻科、神経内科を受診。途中、肺炎を起こし某B病院へ入院、筋トーンスは低下し、人工呼吸管理となった。A、B病院とも脳波ではPSDは認められていない。プリオン遺伝子検査では妹と同じ変異が認められた。

考察 1981年の報告（神経内科15：165-171、1981）以降山梨、静岡両県では家族性CJDが多いことが認識され。そのほとんどは200Lysであることが分かってきた。家族性CJD200Lys症例は世界的に多くヨーロッパ、南米では全脳型、自律神経、パーキンソニズムと多彩な経過をとることが認められている。しかし国内症例は比較的均一で、全脳型の経過で、末期は屈曲拘縮をとるものが多い。本症例は姉妹がそれぞれほぼ同年例で末期でもトーンスの落ちた小脳型CJDを発症している。また姉はPSDを認めなかった。129番目のアミノ酸の正常多型が非定型的経過をとることが言われているが、この姉妹はMet/Metのホモであった。国内の症例も症状は多様であり、さらにこの姉妹では症状の多様性に関係している他の共通する要因の存在が考えられた。

CJD 患者髄液中の14-3-3 蛋白アイソマー解析

東北大学神経内科、徳島大学酵素分子科学*、広南病院神経内科**
志賀 裕正、若林 英樹*、沖田 直**、木戸 博*、糸山 泰人

〔目的〕 髄液中の14-3-3蛋白がCJDの診断指標として重用視されてきているが¹、一方で単純ヘルペス脳炎²、橋本脳症³、傍腫瘍性神経症候群⁴など偽陽性例も報告されている。そこで、14-3-3蛋白のアイソマー解析を行いCJD患者髄液中の14-3-3蛋白の特徴を検討した。

〔対象と方法〕 対象はKretzschmarら⁵の診断基準で疑いまたは確実例14例、男性6例、女性8例。年齢は55から79歳、平均64.8歳。病期は10例が早期～中期で4例が終末期である。髄液中の14-3-3蛋白を抗14-3-3蛋白抗体（SC-629、Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA）を用いてwestern blot法で検出した。14-3-3蛋白陽性の6検体にて14-3-3 γ 、 ϵ 、 ζ 、 β 、 η 、 τ 蛋白の解析を行った。特異抗体として γ 、 ϵ 、 β 、 η 、 τ には木戸らが独自に作成した抗体を⁶、 ζ に対してはSC-1019（Santa Cruz Biotechnology）を用いた。同時に髄液中NSEの測定も行った。

〔結果〕 早期～中期の10例全例で14-3-3蛋白、NSEは陽性であったが、終末期の4例は全例14-3-3蛋白、NSEとも陰性（<10ng/ml）であった。NSEが高値を示す症例ほど14-3-3蛋白のバンドが濃い傾向があった（図1）。アイソマー解析を行った6例全例で γ 、 ϵ 、 ζ 、 β は陽性、5例で η が陽性であったが、 τ は全例陰性であっ

た。

〔考察〕 CJDの早期診断はその感染拡大予防の点から重要であるが、初発症状の多様性から簡単ではない。急速進行性痴呆、全身性ミオクローヌス、脳波でのPSDが診断上重要視されてきたが、ミオクローヌスやPSDを示さない症例も稀ならず存在し、このような症例の診断は特に難しい。髄液中の14-3-3蛋白を検出することがCJD診断に有用であることが報告されてから²、14-3-3蛋白は注目されているが、同時に偽陽性例の報告も増えて来ている²⁻⁴。

ほ乳類では β 、 ϵ 、 γ 、 η 、 σ 、 τ 、 ζ の7種の14-3-3蛋白アイソマーの存在が知られている⁷。このうち β 、 ϵ 、 γ 、 η 、 ζ が中枢神経系に存在し、 σ は上皮組織に、 τ はTリンパ球に存在する。今回のわれわれの検討では本来中枢神経系に存在するアイソマーだけが検出された。また、脳萎縮が高度に進んだ終末期の症例では検出されなかった。擬陽性例の存在も考慮し、CJD症例の髄液中の14-3-3蛋白は髄液中で産出されるのではなく、神経細胞の急激な崩壊に伴って髄液中に出てきたものであり、CJDに特徴的な所見とは考えられなかった。今後各アイソマーの定量的解析ができるようになれば、より特徴的な所見が見い出され、より有用なものとなる可能性がある。

Western blot analysis against pan 14-3-3 protein

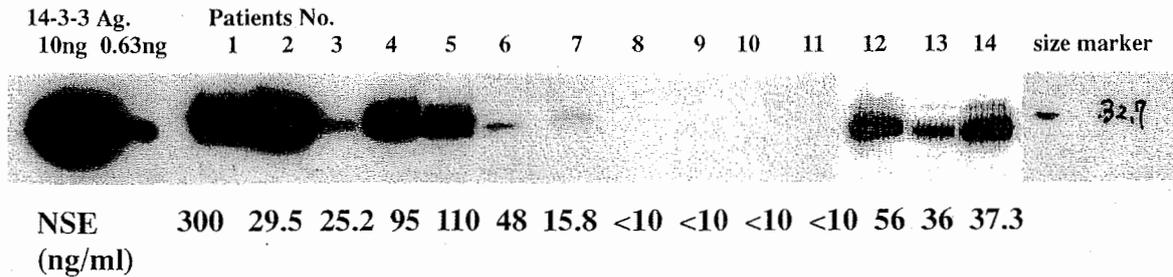


Figure 1. We detected 14-3-3 protein in CSF of patients 1,2,3,4,5,6,7,12, 13, and 14. They belonged to early to middle clinical stage. The NSE value of patient 7 who had the weakest band was 15.8 ng/ml, which was the lowest value. There was a tendency for patients having high NSE values to show strong bands. We could not detect 14-3-3 protein in CSF of patients 8,9,10, and 11. They all belonged to terminal clinical stage. Their NSE values were all less than 10 ng/ml (cut off value).

[References]

- Martin Zeidler, Clarence J Gibbs Jr, Francois Meslin. WHO manual for strengthening diagnosis and surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease. WHO, Geneva, 1998, p47
- Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1998; 43:32-40
- Hernandez Echebarria LE, Saiz A, Graus F, et al. Detection of 14-3-3 protein in the CSF of a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2000; 54: 1539-1540
- Saiz A, Graus F, Dalmau J, et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Ann Neurol* 1999;46:774-777
- Kretzschmar HA, Ironside JW, DeArmond SJ, Tateishi J : Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996;53:913-920.
- Wakabayashi H, Yano M, Tachikawa T, et al. Increased levels of the 14-3-3 ϵ , γ and ζ isoforms in cerebrospinal fluid of AIDS patients with neuronal destruction. *Clinica Chimica Acta* in press
- Fu H, Subramanian RR, Masters SC. 14-3-3 proteins : Structure, function, and regulation. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40:617-647

ウイルス性脳炎によるけいれん重積症に対するバルビツレート療法の臨床的検討

高野 真、川本 未知、大倉 睦美、吉川 信嘉、幸原 伸夫、川村 純一郎*
神戸市立中央市民病院神経内科、岡波総合病院神経内科*

〔目的〕

ウイルス性脳炎ではけいれん重積症を生じることがある。けいれん重積症は早急な対応が必要とされる神経学的緊急症である。通常の抗けいれん剤に不応性のけいれん重積症に対しては、バルビツレート剤による深麻酔を行うバルビツレート療法が有効とされている。しかしながら、原疾患が重篤であることに加え、各種合併症も多く、危険性も高い治療法である。そこで、今回、我々はウイルス性脳炎を原因とするけいれん重積症に対するバルビツレート療法の有効性と安全性を後ろ向きに検討した。

〔対象と方法〕

1995年1月から2000年12月の6年間に神戸市立中央市民病院神経内科に入院し、けいれん重積発作に対してバルビツレート療法を施行した成人ウイルス性脳炎連続7例を対象とした。診療録の記載により各症例の検討を行った。1例では著明な脳浮腫のため、バルビツレート療法を開始したが、治療中止後、けいれん重積に陥り、バルビツレート療法を再開した。他の6例は、けいれん重積症に対して、各種抗けいれん剤に加え、ミダゾラムの持

続静注を行ったが、効果が認められないため、バルビツレート療法を開始した。心電図、呼吸数、経皮的動脈血酸素濃度、間歇的動脈圧の持続監視の下、気管内挿管を施行し、人工呼吸器管理を行った。バルビツレート剤はセコバルビタールナトリウム (SB) を使用した。脳波が burst-suppression pattern となるよう投与量を調節した。バルビツレート療法中も抗けいれん剤は継続投与した。

〔結果〕

症例の詳細は表に纏めた。性別は男性3例、女性4例であった。年齢は19-53歳、平均年齢 27.7 ± 10.8 歳であった。53歳の一例を除き、他の症例は10代および20代の若年成人であった。神経症状としてはけいれんを初発症状とするものが5例、意識障害が先行したものが1例、異常行動が先行したものが1例であった。全例、難治性のけいれん重積と重篤な意識障害を特徴とした。髄液細胞数は正常に近い例が多く、中等度上昇する例もあった。髄液のウイルス分離、PCRで原因ウイルスを同定できた例はなかった。1例ではコクサッキーA9に対する抗体 (CF法) がペア血清において16倍上昇し

ていた。

前例において SB の投与によりけいれん発作およびてんかん波が消失し、burst-suppression pattern の脳波が得られた。バルビツレート療法施行期間は 4-276 日であった。人工呼吸器管理は 6-374 日に及んだ。バルビツレート療法が長期化した症例 4, 5, 6 については、バルビツレート剤投与中止を試みるが、けいれんが頻発するため治療を再開するということを繰り返したために治療期間が長期化した。バルビツレート療法の合併症としては、肺炎およびカテコラミンを必要とする低血圧が 7 例全例に認められた。また、GOT, GPT が 100 以上に上昇する肝障害が 4 例にみられた。転帰は、1 例がほぼ治癒、2 例はてんかんを残すも社会復帰可能、3 例に重篤な脳障害を残し、うち 2 例は廃用性変化のため ADL はほぼ全介助であった。1 例は敗血症にて死亡した。

[考察]

今回の症例は全て原因ウイルスを同定することはできなかったが、臨床

症状およびアシクロビルの効果が認められなかったことより、非ヘルペスウイルス性脳炎と考えられた。若年非ヘルペスウイルス性脳炎には、難治性のけいれんと意識障害を主たる症状とする一群の疾患が存在する可能性が示唆された。今後、原因ウイルスの検索が重要であると考ええる。我々の症例ではこれまでの報告に比べて、長期にわたりバルビツレート療法を施行した例が多かった。これはこれまでの報告はウイルス性脳炎例が少なく、ウイルス性脳炎ではけいれんが難治性で治療が長期化するものと考えられた。今回の我々の検討では、かなりの長期間におよぶバルビツレート療法も比較的安全に行うことができ、社会復帰例も認められた。このことより、ウイルス性脳炎による難治性けいれん重積症に対しては、バルビツレート療法は積極的に試みてよい治療法であると考えた。合併症や ADL の低下を防ぐためには、麻酔深度および治療期間についてさらなる検討が必要と考えられた。

症例 No.	年齢	性別	神経学的初発症状	髄液細胞数 (/mm ³)	BT 施行期間 (日)	合併症			転帰
						肺炎	低血圧	肝障害	
1	23	女	意識障害	229	17	+	+	-	高度脳障害 bed ridden
2	29	男	けいれん	10	4	+	+	-	てんかん
3	27	女	異常行動	485	14	+	+	-	ほぼ完治
4	53	男	けいれん	2	4	+	+	+	高度脳障害 運動障害なし
5	18	男	けいれん	27	31	+	+	+	死亡(敗血症)
6	27	女	けいれん	1	276	+	+	+	中等度脳障害 bed ridden
7	20	女	けいれん	11	84	+	+	+	てんかん

難治性の痙攣重積を呈し、低体温療法が奏効した脳炎の1例

新日鐵広畑病院神経内科
橋口 英志

はじめに

脳炎の随伴症状として痙攣をしばしば認め、重積状態となることがある。今回、部分発作と精神症状で発症し、二次性全般化後、痙攣重積状態に陥り、抗てんかん薬・麻酔薬でコントロール不能であったが、低体温療法が奏効した1例を経験したので報告する。

症例

19歳の女性。■年10月初旬より微熱が出現。その後、異常言動、異常行動が出現したため、脳炎を疑われ入院となった。

入院時の現症では、発熱以外に一般理学的所見には特記すべきことなし。神経学的には、意識レベルはせん妄状態で意味不明の言動を繰り返した。髄膜刺激症状を認めなかった。時に左上肢に間代性痙攣を認めた。一般血液生化学的には、炎症反応を認めなかった。髄液一般検査では、細胞数 $174/\text{mm}^3$ (99%単核球)、蛋白 $70\text{mg}/\text{dl}$ であった。

入院時より acyclovir $1500\text{mg}/\text{日}$ の投与を開始し、phenytoin の急速飽和を図った。精神症状に関しては、抗精神病薬を投与したが、徘徊したり、暴言・暴行も多く、治まらなかった。痙攣については、

単純部分発作あるいは複雑部分発作から二次性全般化し、重積状態からの離脱が困難であった。第3病日より人工呼吸器下で midazolam を追加した。髄液所見は正常化したが、痙攣が収まらないため、ステロイドパルス療法、グロブリン製剤、vidarabine などの追加投与も行った。第12病日には phenobarbital を追加し、midazolam 投与量も漸増した。Midazolam 投与量は $65\text{ml}/\text{hr}$ となったが、痙攣は収まらず、薬剤耐性をきたしていると考え、第23病日には midazolam を中止し、propofol 投与を開始した。痙攣は収まったが、propofol を中止し覚醒状態に移行させようとする、部分発作から全身痙攣の重積化を繰り返した。このため第41病日より低体温療法を施行した。あわせて sodium valproate の注腸投与も行った。復温後は痙攣なく、抗てんかん薬のみでコントロールできるようになった。

入院時の単核球優位の細胞数増加と蛋白上昇は、acyclovir 投与にて、第9病日には髄液所見は正常化したが、第69病日に施行した髄液検査にて細胞増多を認めた。臨床的には発熱以外明らかな症状、所見はなかったが、再燃と考え、再度 acyclovir 投与を行い、第88病日には髄液所見はほぼ正常化した。その後、

【表】髄液所見の推移

	第 1 病日	第 9 病日	第 69 病日	第 88 病日
細胞数 (/mm ³)	172	5	36	1
単核球 (/mm ³)	165	5	36	1
多核球 (/mm ³)	7	0	0	0
蛋白定量 (mg/dl)	70	24	46	45
糖定量 (mg/dl)	63	115	67	81
Cl (mEq/l)	124	121	117	118
単純ヘルペス (CF)	1 以下	1 以下	1 以下	1 以下
単純ヘルペス IgM-FA	1 以下	1 以下	1 以下	1 以下
HSV-DNA (PCR 法)	(-)	(-)	(-)	(-)

徐々に意識も清明化し、人工呼吸器から離脱し、会話も可能となった。第110病日頃まで近時記憶障害、妄想、幻覚を認めたが、その後消失した。著明な廃用症候群を呈したが、リハビリにより改善し、独歩退院となった。退院後、脳波異常は残存しているが、少量の抗てんかん薬で、発作なく経過している。

本症例では有意な抗体の変動はなく、PCR法にてもヘルペス属のウイルスに関してはすべて陰性であった。経過中を含めて、頭部CTおよびMRI上、異常を認めていない。

考察

ウイルス脳炎の治療として、一般的には抗ウイルス薬、脳浮腫治療薬などがあげられ、痙攣に対しては抗てんかん薬が投与される。抗てんかん薬で収まらないときは、免疫グロブリン静注療法、ステロ

イド・パルス療法、麻酔薬なども併用するとされている。本例では、このような従来の治療法によっても痙攣重積が収まらないため、低体温療法を施行した。

低体温が代謝を抑え酸素消費量を下げることにより、脳保護作用を現すことは古くからよく知られている。軽度低体温(2~4℃の低下)下では、興奮性アミノ酸の放出が抑えられ、神経細胞の活動性低下に伴い神経伝達機構をはじめとする細胞応答は低下する。シナプス伝達や神経細胞死に関連する一酸化窒素合成酵素活性が抑制される。また頭蓋内圧が低下し、脳灌流圧が増加し、神経細胞のみならず血液・脳関門も保護することにより、著明な脳浮腫や出血性梗塞も抑制できる。細胞内アシドーシスも予防し、脳血流再開後の二次的障害を抑制するとされる。

低体温療法の適応として、一般的に

は重症の脳障害をきたしている症例があげられ、頭部外傷、脳梗塞、クモ膜下出血、心肺蘇生後等が対象となる。しかし、痙攣重積に対して低体温療法を用いた報告は少ない。問題点として、本症例では復温時に著明な浮腫、尿量低下をきたし急性循環不全となった。肺水腫、急性腎不全のため持続的血液濾過療法を施行した。MRSA 肺炎も悪化し、血小板減少、貧血、カリウム低下、麻痺性イレウスなども来したが、従来指摘されている低体温療法の副作用であり、対症療法により軽快した。

痙攣重積の際に、barbiturate 以外に midazolam や propofol を推奨されることも多い。酸化ストレスにより脳内の細胞外グルタミン酸濃度が上昇するが、astrocyte のグルタミン酸輸送の変化も一因と言われている。酸化ストレス下の astrocyte の培養実験では、propofol と低体温の併用で、これらの変化を抑制すると言われる。

結論

従来の抗てんかん薬大量投与や midazolam 大量投与が無効であったが、低体温療法と propofol の組み合わせが

著効した。興奮性アミノ酸の放出を抑えることで、痙攣重積の原因となっている易興奮性が抑えられた結果と考えられた。

1) Orłowski JP et al. Hypothermia and barbiturate coma for refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 12:367-372, 1984

2) Treiman DM. Convulsive status epilepticus. *Current treatment options in neurology*. 1:359-369, 1999

3) Begemann M, et al. Treatment of refractory complex-partial status epilepticus with propofol: case report. *Epilepsia* 41:105-109, 2000

4) Bleck TP. Management approaches to prolonged seizures and status epilepticus. *Epilepsia* 40 Suppl 1:S59-66, 1999

5) Peter CE, et al. Anesthetic concentration of propofol protect against oxidative stress in primary astrocyte cultures: Comparison with hypothermia. *Aesthesiology* 94: 313-321, 2001

演題番号 A-30

抗GM2抗体上昇を認めた急性散在性脳脊髄炎の1例

土井宏, 瀬川文徳, 児矢野繁, 岡田雅仁, 鈴木ゆめ, 黒岩義之
横浜市立大学神経内科

はじめに

Guillain-Barre症候群 (GBS), Fisher症候群 (FS), Bikerstaff型脳幹脳炎 (BBE) 慢性炎症性脱髄性多発神経炎などの自己免疫性ニューロパチーではしばしば血中に抗糖脂質抗体の上昇が見られ, 中でも糖鎖にシアル酸を含み神経組織に多く存在するガングリオシドが抗原として認識されることが多い¹⁾. 抗ガングリオシド抗体の種類と疾患, または先行感染病原体の間には特異性があることが知られている. 今回我々は, 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の臨床像を呈し, 急性期に抗GM2抗体上昇を認めた症例を経験したので, 文献的考察を含めて報告する.

症例 46歳, 男性.

主訴; のどの強い痛み, 発熱, 頭痛, 咳. 意識障害.

既往歴; 40歳時に痔核の手術.

家族歴; 母が39歳時に脳卒中.

現病歴; 〇年3月半ば頃より強いのどの痛み, 37°C台の発熱, 頭痛, 咳を認めた. また口の中が痛いということがあったが, 口内炎などは確認しなかった. 発熱と同時に両側の頬, ふくらはぎに1~2mmの赤い発疹があることに気づいたが3~4日で消失した. また体調が悪く仕事が進まないと感じていたが, 職場の人に異常を指摘されることはなかった. 3月23日自宅のある横浜から新宿の職場へ通勤中, ホームと電車間に落ちる, 行き先の異なる電車に乗るなどの行動があり, 職場にたどり着くのに普段の倍以上時間がかかった. 職場で意味不明の発言をし, 会話が通じなくなっていたため, 近医へ搬送され, 同日に入院した. 入院時, 意識障害 (GCS, E3V2M4) を認め眼球は正中位で固定していた. 入院2時間後, 左眼球は内方へ偏倚した. 眼球運動制限は認めなくなった. 発熱, CRP高値のため入院時よりCEZを4日間点滴静注され, 平熱に解熱した. 3月24日の頭部MRIで橋, 中脳から両側視床, 内包にかけてT2延長病変を認めたため脳幹梗塞の診断を受けた. 3月27日には, 傾眠傾向を認めるが会話可能となった. 3月29日再び37.6の発熱, 血尿を認め, ASPC投与開始した. 3月31日家族の希望で自宅に近い当院へ転院した.

入院時現症; 一般内科所見では体温37.8°Cと軽度の発熱を認めた. 呼吸音, 心音に異常なく, その他, 口腔内にアフタ性病変などを認めず, 体表面の観察においても明らかな異常を認めなかった.

神経学的所見では意識レベルはJCS1で, 傾眠傾向を認めた. 髄膜刺激症状は認めなかった. 脳神経では, 瞳孔径は3.5mmで正円, 同大, 対光反射, 輻輳反射に異常は認めなかった. 眼球運動制限はないが, 滑動性眼球運動の障害を認めた. 顔面感覚, 筋力は正常であった. 話し方が非常に遅く, 言語不明瞭で断続性であったが, 嚥下障害は認めなかった. 咽頭反射は亢進していた. 舌の挺出は良好で, 偏倚を認めなかった. 運動系では, 筋緊張は上下肢とも正常~やや低下していた. 不随意運動は認めなかった. 筋力は上下肢とも低下を認めず, 深部腱反射は四肢で左右差なく軽度亢進していた. 病的反射は認めなかった. 協調運動では指鼻試験, 踵膝試験で左側に軽度の小脳性運動失調が認められた. 感覚障害は認めなかった. 継ぎ足歩行は不可能であった. 明らかな排尿・排便障害を認めなかった.

現症をまとめると前医では意識障害 (GCS, E3V2M4), 眼球正中位固定, 入院2時間後に左眼の内方偏倚が認められた. 当院では傾眠傾向, 滑動性眼球運動の障害, 構音障害, 咽頭反射亢進, 四肢の深部腱反射亢進, 左側上下肢の小脳性運動失調が認められた.

検査所見; 血液学的検査は白血球の軽度の左方偏倚, 軽度の貧血を認めた. 生化学的検査ではCRP 8.1mg/dlと炎症反応を認めた.

髄液検査では細胞数が7/μlと軽度の単核球優位の細胞増多を認めたが, 蛋白32mg/dlと正常で, その他糖54mg/dl, IgG index0.56, ミエリン塩基蛋白 <0.5ng/ml, オリゴクローナルバンド陰性と特異的な変化は認められなかった. 抗ガングリオシド抗体測定を行ったところ, 急性期にIgM型およびIgG型抗GM2抗体が陽性で, その後陰性化していた (表1).

サイトメガロウイルス (CMV) 抗体価 (ELISA) の測定を行ったところ, IgM型CMV抗体は陰性で, IgG型抗CMV抗体は陽性だが, 入院時および入院2週間後で明かな変化を認めなかった

(表2) . 単純ヘルペスウイルス, 帯状疱疹水痘ウイルス, 麻疹ウイルス, ムンプスウイルス, EBウイルス, インフルエンザウイルス, パラインフルエンザウイルス, コックサッキーウイルスなどの抗体価も測定したが, 有意な変化を認めなかった.

画像, 電気生理所見; 頭部MRIでは橋から中脳, 両側視床, 内包にいたるほぼ左右対称なT2延長病変を認め, また左前頭—頭頂葉, 右後頭葉白質にも散在するT2延長病変を認めた. 神経伝導検査では右正中神経, 尺骨神経, 後脛骨神経, 腓骨神経, 腓腹神経について検査を行ったが, 明らかな異常を認めなかった. 脳波では基礎律動が8-9Hzと軽度の徐波化を認めた. 軽度の体性感覚誘発電位, 聴性脳幹反応においても明らかな異常を認めなかった.

入院後経過; 意識障害に先行して上気道感染症状を認めていたこと, 頭部MRIで白質に優位なT2延長病変を認めたことから, 自己免疫学的機序を介した脱髄性疾患を考え, 入院日よりメチルプレドニゾロン1g×3日間投与を行った. 徐々に滑動性眼球運動, 左上下肢の小脳性運動失調は改善を認めた. また髄液所見では軽度の単核球優位な細胞数増多を認めていたが, 徐々に細胞数は低下した. 4月13日のMRI上T2延長病変は著明に縮小し, 右内包, 左前頭—頭頂葉, 右後頭葉皮質下白質など, 白質に限局した病巣となり, 造影剤による増強効果は消失した. 経過は良好で4月21日に退院した. 外来で施行した6月29日のMRIでは病変はほとんど消失していた. その後2001年7月にいたるまで症状の再燃を認めていない.

考察

本症例は, 臨床経過から中枢神経系の炎症性疾患が疑われ, 髄液所見で軽度の細胞増多のみであることから, 神経ベーチェット病, 中枢神経サルコイドーシス, ADEM, 多発性硬化症(MS)などの非感染性の中枢神経疾患が考えられる. 全身の所見が乏しいこと, 経過が单相性であることから, ADEMと診断した. MRI画像上も脳幹部の他, 皮質下白質にT2延長病変を認め, ADEMと矛盾しないと考えられた. 眼球運動障害, 小脳性運動失調を認めている点ではBBEが鑑別診断として挙げられるが, 小鷹らの提唱するBBEの診断基準²⁾は満たさない.

抗GM2抗体は急性CMV感染にともなうGBSにおいて上昇することがIrieら³⁾により発見された. GM2の末梢神経組織における局在は明らかにされてはいないが, CMV感染細胞に対する抗体の一部として抗GM2抗体活性が誘導され,

表1 抗ガングリオシド抗体価

	Date	3/31	6/21
血清IgM型抗GM2抗体価		1:800	<1:100
血清IgG型抗GM2抗体価		1:100	<1:100
抗GM1, GD1a, GD1b, GT1a, GT1b, GQ1b抗体全て陰性.			

表2 CMV抗体価 (ELISA)

	Date	3/31	4/13
血清CMV-IgG		87.8	85.8
血清CMV-IgM		0.46	0.67
髄液CMV-IgG		0.23	0.21
髄液CMV-IgM		0.21	0.13

その他のウイルス抗体についても明らかな変動なし.

CMV-DNA PCR 陰性

GBSが発症する可能性が指摘されている⁴⁾. 一方, CMV感染後のADEMも報告例を認める⁵⁾. しかし本症例では, 血中のCMV抗体は有意な変動を示さず, 先行感染はCMV以外の病原体であると考えられた.

抗GM2抗体陽性の脳実質の炎症性疾患例はADEMに限らず, 報告がない. GM2は中枢神経系白質にも存在するといわれているが, 抗GM2抗体と中枢神経系の炎症性疾患の関係は不明である. 本症例は急性期に抗GM2抗体上昇を認めており, 抗GM2抗体と中枢神経の炎症性疾患の因果関係が存在する可能性を示す貴重な例であると考えられた. 今後, 同様の症例の蓄積が必要と考えられた.

謝辞 本症例の抗ガングリオシド抗体の測定をいただきました北里大学東病院, 入江幸子先生, 斉藤豊和先生に深謝いたします.

文献

- 1) 楠進: Clinical neuroscience 16: 1140, 1998.
- 2) 小鷹昌明, 結城伸泰ら: 神経進歩43: 114, 1999.
- 3) Irie S, Saito T et al: J Neuroimmunol 68: 19, 1996.
- 4) C.W. Ang, B.C. Jacob et al: Neurology 54: 1453, 2000
- 5) 神崎昭浩, 矢吹聖三: 臨床神経34: 511, 1994.

演題番号 A-31

精神症状を初発症状とし、原因が不明であった脳炎の特異な臨床経過について

札幌医大神経内科 保月隆良、林 貴士、田丸ひろみ、鈴木幹也、中西勝也、
大久保由希子、柏木 基、今井富裕、千葉 進、松本博之

〔目的〕 多彩な神経症状で発症し、経過中に意識障害、痙攣様四肢不随意運動、顔しかめ動作を呈し、重篤な経過をとるものの、生命予後が比較的良好な4症例の脳炎を経験したので臨床所見、経過、予後について比較報告する。
〔症例の概要〕 臨床経過に従い、以下の表(1、2、3)にまとめた。

表 1, 入院前の経過について

	症例①	症例②	症例③	症例④
年齢、性別	21歳、女性	18歳、女性	28歳、女性	18歳、男性
発症時期	■/5上旬	■/6上旬	■/9下旬	■/2中旬
初発症状	幻覚、自殺念慮	高熱、頭痛、物忘れ	頭痛、見当識障害	不眠、不安
精神科受診歴	あり	あり	なし	あり
入院時主症状	意識障害	不随意運動	意識障害	不安、不穏状態
入院日	■/5/24	■/6/15	■/10/10	■/2/28

表 2, 入院時所見

	症例①	症例②	症例③	症例④
意識障害、痙攣様不随意運動	あり	あり	あり	あり
項部硬直所見	あり	あり	あり	あり
病的反射	なし	あり	なし	あり
髄液ウイルス検査	HSV, CMV, VZV, EB は否定			
髄液細胞数(μl)	19	37	36	22
髄液蛋白数(mg/dl)	9	43	58	32
MRI 所見	脳浮腫	脳浮腫	脳浮腫	脳浮腫
脳波所見	全般徐波	全般徐波	全般徐波	全般徐波

表 3, 入院後経過(意思疎通不能期間)

	症例①	症例②	症例③	症例④
抗生物質抗ウイルス剤	ACV, CTRX	ACV, CTRX	ACV, CTRX	ACV, CTRX
ステロイドパルス	○	○	○	○
その他	免疫吸着	IvIg(5g/日, 3日間)	IvIg(5g/日, 3日間)	なし
人工呼吸管理	要	要	要	不要
不随意運動	あり	あり	あり	あり
使用麻酔薬	チオペンタール, ミダゾラム	チオペンタール, ミダゾラム	プロポフォール	プロポフォール
痙攣波の検出	棘徐波複合	なし(全般徐波)	なし(全般徐波)	なし(全般徐波)
意思疎通可能日	■/12中旬	■/8下旬	■/1上旬	■/6上旬

表 4, 入院後経過(意思疎通後)

	症例①	症例②	症例③	症例④
暴力、暴言	あり	なし	なし	あり
知能低下	あり	あり	あり	評価不能
性的脱抑制	なし	あり	あり	あり
投薬治療	チアプリド, ビモシド	チアプリド, ビモシド	チアプリド, プロムヘリドール	レボドミン, 塩酸プロメタジン
退院日	■/3/14	■/11/3	■/4	未定
退院時の後遺症	暴言、知能低下	徘徊、脱抑制	幻覚、脱抑制	入院中
現在の状態	医療事務職	精神科入院中	在宅療養	精神科転科

なお、症例②は、母子家庭のため、在宅では患者の監視が不能であるため精神病院転院となったが、発症1年後()/7/13) 時点では長期外泊が検討される程度に回復した。また、症例③は、家族の協力により在宅でも保護・観察が可能であるため在宅治療となったが、在宅でもなお徘徊、性的脱抑制などの異常行動が観察された。

〔考察〕

若年者、特に女性に頻度が高く、神経症状を初発とし、経過中に痙攣様四肢不随意運動および特異な顔しかめ動作などの多彩な症状と長期の意識障害を呈したのち、徐々に意識回復をみる、予後の良好とされる一群の脳炎の報告が散見され、それらを表5にまとめた。いずれも今回、われわれが報告した症例の臨床特徴にきわめて類似し、

原因が不明であるものの、生命予後が良好である点が共通する。しかし後遺症をみると、従来の報告例では21件中5例にそれぞれ性的脱抑制、知能低下、記銘力低下の記載があるものの、精神的機能予後が比較的良好であることも特徴とされていたが、われわれの症例では4例中3例に自立・社会復帰をなし得ない程度の精神機能障害が残存した。この機能予後の差異がそれぞれの症例の病因によるものか、あるいは発症から治療開始までの期間、治療内容などの臨床的要因によるものかは推測の域を出ない。病因が特定されていなく、臨床的な特徴のみでカテゴリーを論ずることは慎重であるべきであるが、初発症状、経過、良好な生命予後は共通するものの、後遺症とりわけ精神症状が残存するか否かは臨床的に

表 5. 精神症状で発症し、ウイルス抗体が検出されなかった脳炎

報告者	年・性	発症時期	精神症状	回復期精神症状	入院期間	後遺症(精神症状)
瀬川ら ¹⁾	28女	■/10	名前を言えない	近時記憶障害	3ヶ月	なし
西村ら ²⁾	18女	■/1	精神症状	精神症状なし	3年	なし
	22女	■/3	精神症状	情緒不安定	1年2ヵ月	なし
	23女	■/4	精神症状	情緒不安定	3.5ヶ月	なし
	17女	■/5	精神症状	情緒不安定	1年1ヶ月	性行動亢進
	21女	■/6	精神症状	記憶障害	8ヶ月	知能変化
山田ら ³⁾	20女	■/2	興奮状態	脱抑制性的興奮	4ヶ月	安定
	23女	■/2	易興奮	興奮、不穏	2ヵ月	安定
	17女	記載なし	異常言動	知能低下	4ヶ月	安定
	23男	記載なし	異常行動	記載なし	2ヵ月	安定
	16女	記載なし	性格変化物忘れ	興奮幻聴	1年	安定
切池ら ⁴⁾	20女	■/3	情動不安定	記銘力障害	5ヶ月	なし
	28女	■/7	奇異言動興奮	譫妄性的脱抑制	5ヶ月	なし
吉村ら ⁵⁾	11女	■/7	精神運動興奮	汚言症 興奮	9ヶ月	性格変化(復学可)
鹿井ら ⁶⁾	20男	■/12	不眠、粗暴	多幸症脱抑制	4ヶ月	軽快
	52女	■/11	自閉	記銘力障害作話	8ヶ月	記銘力障害(退院)
	25女	■/11	不眠不安不穏	記銘力障害	3ヶ月	記銘力障害(退院)
宮ら ⁷⁾	37男	■/12	不穏不安	不安健忘	5ヶ月	復職
岡田ら ⁸⁾	28女	■/1	異常行動	脱抑制	2ヶ月	なし
	28女	■/4	記憶力低下不安	失見当識不穏	3ヶ月	なし
	35女	■/4	異常行動	徘徊	3ヶ月	なし

最も重視すべきことであり、今後さらに類似の症例を蓄積と、個々の症例の慎重な臨床的解析が重要と思われた。

- 1) 瀬川文得ら 精神症状で発症し、その後意識障害発熱を呈した非定型脳炎
Neuro-Infection, 5:59-60, 2000
- 2) 西村敏樹ら 無菌性非ヘルペスウイルス性急性脳炎の病態
Neuro-Infection, 2:74-76, 1997
- 3) 山田治来ら 著しい精神症状で発症し急性に意識障害に陥るもほぼ完全に回復した原因不明の脳炎例
Neuro-Infection, 2:77-79, 1997

- 4) 切池信夫ら 痙攣発作および精神症状が病初期に出現した予後良好な脳炎の2症例
臨床精神医学, 10:601-607, 1981
- 5) 吉村伊保子ら 経過が遷延し著明な精神症状を呈した脳炎の3例
臨床精神医学, 11:1549-1557, 1982
- 6) 鹿井功ら 緊張病様状態を呈した脳炎の3症例
精神医学, 20:1229-1234, 1978
- 7) 宮真人ら 激的な精神症状を主症状とした急性瀰漫性リンパ球髄膜脳炎の1治験例
精神医学, 19:607-613, 1977
- 8) 岡田文彦ら 精神症状を前景とした予後良好な脳炎
精神医学, 14:1013-1020, 1972

演題番号 A-32

AIDS 関連トキソプラズマ脳症と脳原発悪性リンパ腫の鑑別

(自験例を中心に)

酒井 美和、味澤 篤、今村 顕史、岸田 修二

都立駒込病院内科

【目的】

後天性免疫不全症候群 (AIDS) 患者の合併症のなかで中枢神経障害は頻度も高く、重要な死因でもある。近年の HIV 感染症治療の進歩により、患者の罹患期間が長期化するとともに、二次性悪性腫瘍として脳原発悪性リンパ腫が増加しているが、AIDS 合併悪性リンパ腫は非 AIDS 患者の悪性リンパ腫と比べて進行が早く、早期の判断・治療が必要である。しかし、非 AIDS 患者のリンパ腫と異なり、AIDS 合併悪性リンパ腫は、日和見感染症のひとつであるトキソプラズマ脳症と類似した臨床・画像所見を示すことがあり、しばしば両者の鑑別が問題となる。今回、私達は当院で経験した AIDS 患者に合併したトキソプラズマ脳症16例と脳原発悪性リンパ腫25例について比較検討し、考察した。

【材料・方法】

当院で加療された AIDS 患者のうち、剖検でまたは治療的診断により臨床的に診断されたトキソプラズマ脳症 (以下 TE) 16例 (男15女1) と脳原発悪性リンパ腫 (以下 ML) 25例 (男24女1) に対し、臨床・画像及び検査所見について比較検討した。

【結果】

患者背景 (表1) は、TE が平均44.0歳、ML が平均40.4歳であった。ST 合剤をカリニ肺炎の予防投与として使用した場合、トキソプラズマ脳症の発症をある程度抑えられると考えられている。今回の TE の全例が発症前に ST 合剤を服用していなかった。発症時の臨床所見 (表2) は、発熱に関して TE が38%、ML が4.5%であり、TE が高頻度であるが他の合併疾患の影響もあるため、正確に評価するのは困難であ

表1

【患者背景】

	TE (n=16)	ML (n=25)
平均年齢	44	40.4
男:女	15:1	24:1
発症前AIDS診断	10 (62.5%)	22 (88%)
発症前ST合剤服用	0 (0%)	4 (16%)

表2

【臨床所見】

	TE	ML
発熱	5 (38%)	1 (4.5%)
意識障害	4 (31%)	3 (13%)
巣症状	5 (38%)	6 (27%)

(TE:トキソプラズマ脳症 ML:脳原発悪性リンパ腫)

表3

【検査所見】

血液	TE	ML
CD4陽性細胞 (/ μ l)		
中央値 (最小-最大)	19.5 (0-150)	11 (0-270)
トキソプラズマ抗体陽性 (%)	12/13 (92%)	5/18 (28%)
発症前トキソプラズマ抗体陽性 (%)	3/5 (60%)	2/9 (22%)
髄液	TE	ML
細胞数 (/3mm ²)	21.5	14.3
タンパク (mg/dl)	66.2	63.2
糖 (mg/dl)	48.2	39.6
細胞診陽性率	0/9 (0%)	2/15 (13%)
DNA検査感受性 (それぞれトキソプラズマ、EBV)	1/2	1/3

る。検査所見（表3）では、TEでトキソプラズマ抗体陽性率が92%であり、明らかな有意差を認めた。髄液検査においてDNA検査の感受性は、TEが2例中1例、MLが3例中1例であったが、検査施行例が少なく今後の検査結果の蓄積が待たれる。MLの細胞診陽性率は13%（2/15）であった。画像所見（表4）では、最近、脳T1-SPECTがTEとMLの鑑別に有用であると言われているが、その陽性率はTEが0%、MLが58.3%（陽性=病変部/対照健常部の集積比 ≥ 2.0 ）であった。今後さらなる検討が必要だが、T1-SPECTが補助診断として有用である。TE16例中、臨床的にTEと診断し治療を行ったのが12例（軽快10例、死亡2例）、MLの治療を行ったのが2例（死亡2例）、いずれにも診断せず無治療で経過したのが2例（死亡2例）

表4 【画像所見】

《頭部MRI》	TE (n=11)	ML (n=17)
造影効果あり 病変数	11 (100%) 単3 / 多8	16 (94%) 単4 / 多13
《脳T1-SPECT》	TE (n=7)	ML (n=12)
陽性	0 (0%) (判定保留2例)	7 (58.3%) (判定保留5例)

脳T1-SPECT:
陽性=病変部/対照健常部の集積比(L/N)が2.0以上
判定保留=L/Nが1.5以上2.0未満

表5

【トキソプラズマ脳症16例の治療経過と転帰】

TE治療	11例(軽快9例、死亡2例)
TE治療→ML治療→TE治療	1例(軽快1例)
TE治療→ML治療	1例(死亡1例)
ML治療	1例(死亡1例)
無治療	2例(死亡2例)

【脳原発悪性リンパ腫25例の治療経過と転帰】

ML治療	7例(軽快7例)
TE治療→ML治療	9例(軽快7例、死亡2例)
TE治療	2例(死亡2例)
無治療	7例(死亡7例)

TE治療=ピリメサミン、サルファ剤など
ML治療=放射線治療、化学療法(註注)

となっていた。ML25例中、始めからMLと診断し治療を行ったのが7例（軽快7例）、TEの診断的治療を行い、後にMLと診断し治療を行ったのが9例（軽快7例、死亡2例）、TEの治療を行ったのが2例（死亡2例）、無治療で経過したのが7例（死亡7例）であった（表5）。

【考察】

TEとMLの鑑別については頭部MRIだけでは困難なことがある。脳T1-SPECTでは、病変部と対照健常との比が2以上を陽性とする、陽性例で悪性リンパ腫とほぼ診断できると報告がある¹⁾。また、今回の症例では行っていないが、脳生検は施行できない例が多く、脳生検を行ったとしても診断できないことがあり、積極的に行える検査ではない。現段階では、どちらとも鑑別できない場合、悪性リンパ腫に対する治療はトキソプラズマ脳症を増悪させるため、まずトキソプラズマ脳症の治療を2週間行い、その効果をみて判断する治療的診断が行われている。トキソプラズマ脳症の治療で効果がない場合は、悪性リンパ腫と診断し治療を行う。トキソプラズマ脳症は既往感染からの発症が多いため、補助診断として血中トキソプラズマ抗体を挙げることができるが、免疫低下後の感染では抗体価が上昇しない例が多くなるため、正確な評価は困難となる。当院のトキソプラズマ抗体陽性の検討では明らかな有意差を認めた。また、当院では検査施行例が少ないが、最近ではDNAの検出が鑑別に有用であると言われている²⁾。

【結語】 AIDS 関連トキソプラズマ脳症と脳原発悪性リンパ腫の鑑別は、臨床・画像的に困難な例が多く、TE に対する治療的診断が重要視されている。しかし現時点では、わが国で両疾患の多数例を検討した報告はなく、今回当院における治療経過をまとめることができた。より診断率を高め、有効な治療を行うためには画像・髄液・PCR・抗体などをさらに検討し総合的に診断していくことが必要であると考えられた。

- 1) 鎌田憲子。AIDS 脳悪性リンパ腫の画像診断—鑑別診断における²⁰¹Tl-SPECT シンチグラフィの有用性について。臨床放射線 42:1541-1548,1997.
- 2) A. Antinori. et al. Diagnosis of AIDS-related focal brain lesion: A decision-making analysis based on clinical and neuroradiologic characteristics combined with polymerase chain reaction assays in CSF: Neurology48:687-694,1997

演題番号 A-33

AIDS 関連進行性多巣性白質脳症の 1 剖検例 特に病態進行と JC ウイルス DNA の動態について

都立駒込病院神経内科*、同感染症科**、東京大学医科学研究所***

岸田修二*、井戸田一朗**、今村顕史**、余郷嘉明***

【目的】 進行性多巣性白質脳症 (PML) は JC ウイルス (JCV) の中枢神経感染による脱髄性疾患である。JCV-DNA の調節領域の構造変化が PML 発症や病巣の拡大に関わっていることが示唆されている。今回発症後約 2 年生存した AIDS 関連 PML 患者を臨床・病理学的に検討する機会を得たので報告する。

【症例】 33 歳男性。年 2 月髄膜炎を発症、HIV 抗体陽性と判明した。血漿 HIV-RNA は 2.9×10^5 コピー / ml、CD 4 (+) リンパ球数は 1 個 / μ L であった。髄液細胞数 20 / 3 (単核 : 多核 = 16 : 4)、蛋白 152 mg / dl、糖 36 mg / dl、サイトメガロウイルス (CMV) DNA (PCR) (+) であった。CMV 性髄膜炎に対し ganciclovir と foscarnet を投与するとともに、AZT、3 TC、Nerfinavir による抗 HIV 療法を開始した。神経症状は弛緩性四肢麻痺、脳神経麻痺の出現など増悪後、改善傾向にあった。4 月中旬脳 MRI で左後頭葉白質に脱髄病巣が出現、5 月中旬痴呆、右同名半盲が出現、MRI で両側後頭葉に拡大する脱髄巣を認めた。髄液から JCV が検出され、CMV 感染に PML の併発と診断した。6 月急速に右片麻痺が出現、視力障害、精神症状は増悪した。MRI では両側後頭葉の病巣は拡大し、左側頭～頭頂～前頭葉まで及んでい

た。7 月末骨髄抑制のため、抗ウイルス剤は全て中止した。しかし神経症状はその後ほとんど変化なく、MRI でも萎縮性変化が進のみであった。年 11 月意識レベルおよび全身状態が急速に悪化し、年 2 月死亡した。

【方法と結果】

1. 神経病理学的検討

大小の軟化脱髄巣が左右大脳半球白質を中心に広範囲に認められる。脱髄巣は左側の前頭葉、基底核、頭頂葉、側頭葉、視床、海馬、両側の後頭葉に広がり、脳室壁にもおよび、透明中核は融解している。特に左側頭葉、両側後頭葉の脱髄巣は癒合し、大きくなっている。組織学的に脱髄巣はびまん性の淡明化をきたし、マクロファージ、リンパ球の浸潤、反応性グリオーシス、多核巨細胞の浸潤がみられる。多核巨細胞は脱髄巣のほぼ全域にわたって認められる。JCV の核内封入体は頭頂葉 > 側頭葉 > 後頭葉の病巣の辺縁部に少数認められる。CMV 核内封入体は脳室壁に沿って分布している。すなわち、HIV、JCV、CMV の 3 重感染例で、HIV 脳炎は PML による軟化脱髄巣のほぼ全域にわたって分布していた。

2. 剖検脳について、各葉での JCV の検出とその DNA の構造解析

6 種類 (A~F) の異なった再編成型調

節領域の JCV が検出された (図 1)。その構造を眺めると、6 種の調節領域は共通の欠失と共通の重複を有している。いずれも F から異なる重複により作られたことが確認された。次に再編 DNA と脳における分布との関係を調べた。調べた脳の領域は頭頂葉、側頭葉、後頭葉であった。各領域で検出された各調節領域の比率を表 1 に示す。F は初期病巣である後頭葉からのみ検出されていた。

表 1. 脳の各領域における各 JCV 調節領域の比率 (%)

調節領域	頭頂葉	側頭葉	後頭葉
A	79	60	7
B	15	0	0
C	0	20	0
D	0	20	0
E	0	0	41
F	0	0	52
Others	6	0	0

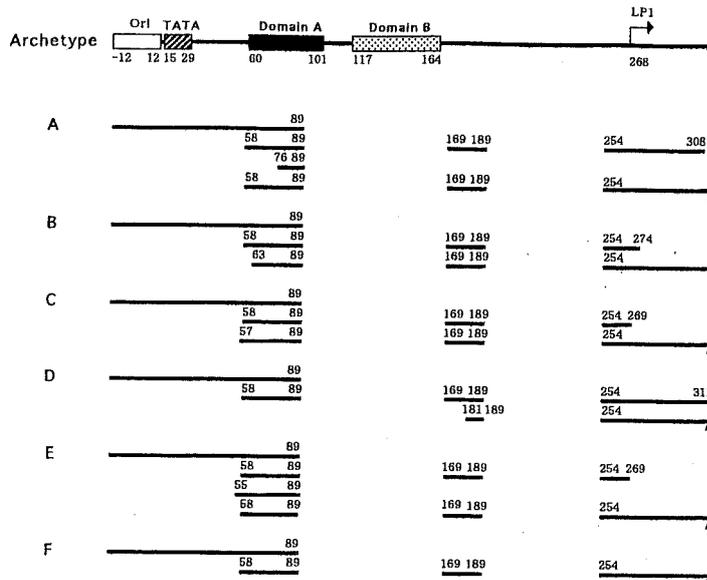
【考察】 1. 神経病理学的検討から

この呈示例では、神経病理所見で述べたように、PML の軟化脱髄巣に沿って広範、しかも強い HIV 脳炎像が認められた。Vazeux ら¹⁾ も同様な例を 2 例報告し、PML による病巣が HIV の侵入、拡大に関与していると推察することが、最も妥当なメカニズムと推察している。この現象は、HIV 脳炎としばしば合併する CMV など他の病原体との共同感染が、HIV 脳炎の病態に関与していることに普遍化してとらえることができ、早期に日和見中枢神経感染症を発見、治療することが、HIV 脳炎の進展を阻止するうえで重要と考えられる。

2. 中枢神経系における JCV 感染の拡大と JCV 調節領域の再編成

PML はオリゴデンドログリアに JCV が感染するために生じる中枢神経系での脱髄

図 1. 剖検脳組織から検出された JCV 調節領域の構造



疾患である。病態の進行に伴って、病巣は原発部位から他の部位に拡大する。しかしその拡大がどのようにして起こるかについては明らかではない。一方PML患者の脳から分離されるJCVは例外なく原型調節領域から欠失と重複によって再編されたDNAの調節領域を有している²⁾。このJCVの調節領域の再編が中枢神経系での増殖率、あるいは感染の拡大に関係があることが示唆されてきた³⁾。今回剖検脳を用いたJCVの検出とその構造解析では、頭頂葉、側頭葉、後頭葉から6種類の再編成型調節領域(A～E)が検出された。Fが前駆体であり、これからすべての調節領域(A～E)が作られたことが示唆された。Fが初期病巣である後頭葉からのみ検出されたことは、FをもつJCVがまず後頭葉に出現し、このウイルスが脳の他の領域に拡がる過程で、他の調節領域を持つJCVが作られたものと推定される。今後多くの剖検

脳を同様に解析することで、JCV調節領域の動態とJCVの拡大との関連が明らかとなるであろう。

【結論】 PMLの発症、病巣拡大にJCVの動態が関与していることが推測される。一方HIV脳炎の病態には血液脳関門の破壊が大きく関わっている。

文 献

- 1) Vazeux, R et al : Severe encephalitis resulting from coinfections with HIV and JC virus. *Neurology* 40:944-948,1990
- 2) 余郷嘉明：PMLの病態とJCウイルスゲノム構造。厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業。エイズと日和見感染症に関する臨床研究。平成7年度研究報告書。p.170-176,1996
- 3) 余郷嘉明、他：PML剖検例におけるJCV調節領域の構造と組織との関連。*Neuro Infection* 5:43-44,2000

Isaacs 症候群を伴った HIV-1 感染症

東京女子医科大学脳神経センター神経内科

望月 温子、竹内 恵、清水 優子、内山真一郎、岩田 誠

〔目的〕 HIV-1 感染症に伴う末梢神経障害、筋障害はいくつかの病型が報告されているが Isaacs 症候群の報告はみられない。今回我々は Isaacs 症候群を呈した HIV-1 感染症の 1 例を経験したので報告する。

〔症例〕 症例は、44 歳男性。主訴：手足のしびれ感、筋のこわばり。既往歴：特記すべきことなし。生活歴：■■■■年頃から不特定多数の同性と性的関係を持っていた。現病歴：■■■■年 2 月頃より四肢末梢に軽度のしびれ感が出現。5 月頃より四肢および体幹の筋のこわばりとピクツキが出現し、睡眠中も持続した。8 月当科受診し、塩酸メキシレチン 300mg で症状は軽減した。2001 年 1 月精査のため入院。一般理学的所見：顎下リンパ節、耳前リンパ節の腫大（小豆大から直径 1 cm）を認める。神経学的所見：筋硬直、四肢のミオキミア、筋線維性攣縮、筋収縮後の弛緩障害、アキレス腱反射の消失を認めた。筋肥大や発汗過多は認めない。検査所見：針筋電図で安静時に自発筋放電を認めた。また M 波の後に続く反復放電（stimulus induced repetitive discharge）を認めた。抗 VGKC 抗体（RIA 法）陽性。

臨床症状、電気生理学的所見および抗 VGKC 抗体が陽性であったことから Isaacs 症候群と診断した。橋本病や重症筋無力症

の合併はなかった。血中 γ -グロブリン 2.7g/dl、IgG 3025mg/dl、IgA 470mg/dl と高値であった。血清および髄液の梅毒反応は強陽性であった。抗 HIV-1 抗体が PA 法で 4096 倍と高値で、WB 法でも陽性であり、HIV-1 感染症と診断した。血漿中 HIV-1 の RNA 量は 57,000 コピー/ml であった。末梢血 CD4/CD8 比は 0.36 と低値で、CD4 陽性リンパ球数は 375/mm³ であった。

以上より Isaacs 症候群を呈した梅毒を合併した HIV-1 感染症と診断した。ペニシリン G 投与後も神経所見は不変であった。

Isaacs 症候群は、末梢神経終末で抗 VGKC 抗体が、膜電位を不安定にし、神経の過興奮を引き起こし、筋硬直や筋けいれんを来たす疾患とされる。過去に HIV-1 感染症で Isaacs 症候群を呈した症例の報告はなく、両者の関連性は不明である。しかし HIV-1 感染症では細胞性免疫不全がある一方で B 細胞系の活性化が指摘されている。本例は著名な高 γ -グロブリン血症を伴っていることより B 細胞系の活性化が示唆され、抗 VGKC 抗体の産生に関与していると考えた。

演題番号 A-35

トキソプラズマ脳症を発症した54歳、健常女性例

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学、*同脳神経機能外科学、
同神経病理学、*同病因・病理学、****千葉大学医学部寄生虫学教室
岩田 剛、野口悦正、石橋 哲、石川欽也、大和田潔、神田 隆、百瀬俊也*、
大野喜久郎*、桶田理喜**、小池盛雄***、矢野明彦****、水澤英洋

〔目的〕今日 AIDS 患者の増加に伴いトキソプラズマ脳症の報告例が増加しているが、健常人での発症の報告は稀である。今回我々はトキソプラズマ脳症を発症した54歳健常女性例を経験したので報告する。

〔症例〕症例は54歳女性。■年8月初旬に37℃代の発熱と全身倦怠感で発症。頭痛、食欲低下も出現し、9月下旬には意識が徐々に低下、尿失禁もみられるようになった。近医入院し精査されたが確定診断にいたらず10月11日当科転院。来院時意識はやや傾眠傾向で軽度の短期記憶障害と失語を認めたが、明らかな運動・感覚障害は見られなかった。血液検査にて、軽度の炎症所見、sIL-2受容体の上昇を認めるものの、HIV抗体は陰性で、その他免疫能の低下を示唆する検査所見はなかった。頭部MRIでは両側前頭葉、左側頭葉、両側大脳基底核に一部淡い造影効果を伴うT2で高信号、T1で高～低信号の大小不同の散在する病変を認めたが、明らかなリング状造影効果はみられなかった。髄液検査では細胞数が9/μlと軽度上昇していたがその他有意な所見なく、髄液抗トキソプラズマ抗体は陰性であった。頭蓋内悪性リンパ腫の可能性も考え、10月30日確定診断のため開頭脳生検を行った。

〔結果〕脳生検にて左前頭葉内側の脳回の一部を採取。HE染色では脳組織は全体に強い炎症性の変化であり、マクロファージが多く、血管周囲の肉芽腫様変化も認められた。壊死巣には好中球が比較的多数見られ、壊死巣周囲に多核巨細胞が集積し、化膿性肉芽腫性炎症の所見であった。トキソプラズマ、真菌類、エルシニア、野兎病菌などの感染症が疑われたが、PAS染色、Grocott染色、Fun gifuora染色では特異的に染まる所見はなかった。各種血清抗体価を測定し、血清抗トキソプラズマ抗体1280倍、トキソプラズマ原虫特異遺伝子surface antigen1(SAG1)を標的とした髄液トキソプラズマPCRが陽性、髄液中のトキソプラズマ原虫特異的蛋白heat shock protein(T.g.HSP)70に対するIgG抗体価0.308(ELIZA法)、HSP30に対する抗体価0.128、SAG1に対する抗体価0.169といずれも陽性(≥0.10)から、トキソプラズマ脳症と診断した。11月7日よりピリメタミン、ロイコポリン、スルファチアジンによる内服治療を行った。8週間の内服療法にて臨床的には改善したが、髄液SAG1の低下に乏しく、■年2月9日よりアジスロマイシン、アトパクオン内服療法に変更した。脳MRI上新たな病変の出現はな

く、造影効果も消失した。髄液トキソプラズマ PCR の陰性化、髄液抗体価の減少傾向を確認した後、3月7日に投薬を中止した。

〔考察〕トキソプラズマ脳症を発症した54

歳健常女性例を報告した。髄液抗トキソプラズマ抗体検査・病理学的に確定診断にはいたらず、髄液 PCR、髄液 HSP 抗体価の測定が診断に有用であった。

演題番号 B-1

肺腺癌の脳転移との鑑別を要したりステリア脳膿瘍の一例

仁科拓也, 中嶋秀人, 小来田幸世, 後藤 功, MIN KY,
杉野正一, 花房俊明, 岡田仁克*, 森 浩志*

大阪医科大学第一内科, *第二病理

目的

*Listeria monocytogenes*による感染症はまれであるが, 新生児や高齢者, 担癌者など免疫低下状態において敗血症を生じ, 時に中枢神経感染症を伴うことが知られている. 中枢神経感染症の報告としては髄膜炎が主体で脳膿瘍は少ない. 今回我々は肺腺癌の経過中に頭部CTとMRIで多発性の環状造影病変を認め, 肺腺癌との鑑別を要したりステリア脳膿瘍の一例を経験したので報告する.

症例

症例は68歳, 男性. 既往歴は66歳時に左黄斑変性症. 家族歴として父に腎癌, 母に糖尿病と心筋梗塞. 年9月人間ドックにて胸部異常陰影を指摘. 精査目的にて当科入院し肺腺癌と診断され, 同時に右側小脳半球に多発性転移巣が認められた. 全身化学療法が施行され肺原発巣は縮小し, 脳転移巣はガンマナイフ治療にて消失した. 退院後当科外来にて化学療法が施行されていた. 年6月4日着衣不能, 全盲が出現するも翌日には改善した. しかし, 6月14日に再度同様の症状出現し改善を認めないため6月19日入院. 入院時発熱はなく, 神経学的には意識レベルはJCS3であった. 左眼で対光反射は低下



図1 入院時頭部CT (P)

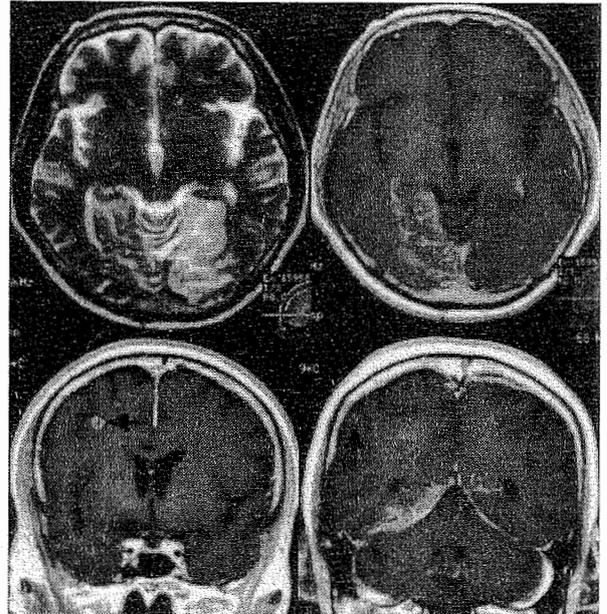


図2 入院時頭部MRI (左上T2WI, 右上と左右下Gd-DTPA. 矢印: ring enhance像)

し, 全盲状態, 運動性失語を認めるが, 項部硬直, 四肢の運動感覚麻痺は認められなかった. 入院時頭部CTでは両側後頭葉, 右側頭葉に低吸収域を認め(図1), 造影CTでは右側後頭葉の一部に増強効果を認めた. MRIでは同部位はT1強調画像では等信号, T2強調画像では高信号を呈し, 内部に一部Gd-DTPAによる増強効果を認めた. また右側前頭葉, 頭頂葉にring enhance像を認めた(図2). MRI上のring enhance像から肺癌の脳転移を, さらに後頭葉と頭頂葉の病変は腫瘍塞栓による脳梗塞の併発を考えステロイド剤とグリセオールを開始した. 意識障害が増悪し第12病日より発熱が認められたためスルバクタムとバンコマイシンの投与を開始した. しかし, その後項部硬直が出現し, 第15病日の血液培養よりリステリアが検出されたためリステリ

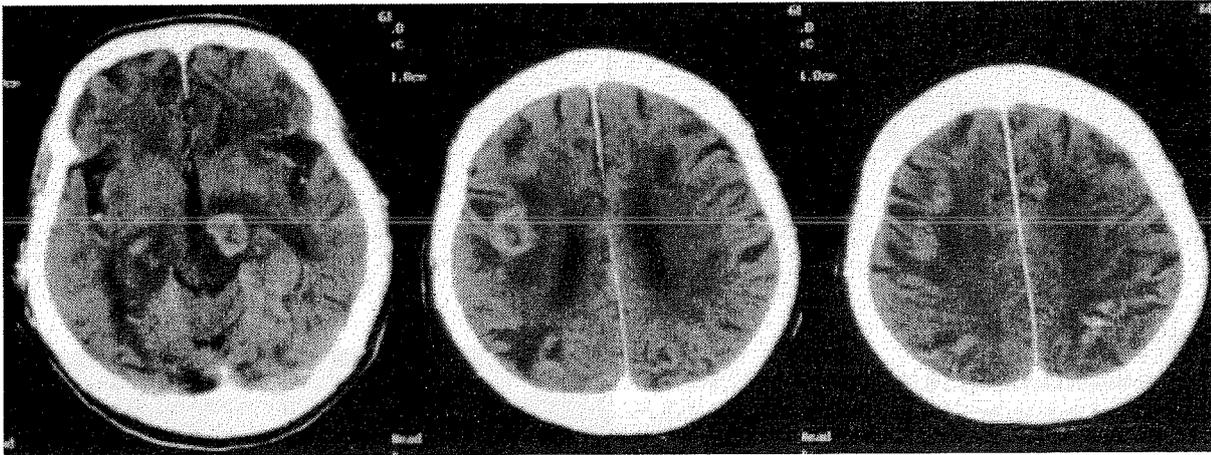


図3 第33病日頭部CT (E)

アによる敗血症および髄膜炎と診断し 抗生剤をペニシリンGとカルバペネムに変更した。抗生剤変更後髄膜刺激症状と発熱は一時軽快傾向にあったが、頭部CTを再検したところ左中脳、右頭頂葉、前頭葉に多発性ring enhance像を認めた(図3)。その後症状再増悪し全身状態悪化し死亡された。剖検では肺に低分化型腺癌を認めた。頭部では後大脳動脈、脳底動脈、椎骨動脈に腫瘍塞栓は認めなかった。後頭葉の髄膜に炎症細胞の浸潤が認められ、後頭葉皮質では壊死や細胞浸潤が高度で、浸潤する細胞は好中球とリンパ球が主であった。また死亡直前のCTで認められた多発性ring enhance像のうち中脳病変のみ肺癌の脳転移巣であった。グラム染色でリステリアは検出されなかったが、剖検より死因は髄膜脳炎後の脳浮腫と脳ヘルニアと考えられた。

考察

リステリア中枢神経感染症は新生時、乳幼児、妊婦、高齢者、さらに悪性腫瘍、慢性腎不全等基礎疾患を有する患者に好発する。臨床病型は髄膜炎が主であり脳炎、脳膿瘍は極めてまれである。しかし致死率は高く早期診断治療が重要である。リステリア脳髄膜炎の臨床症状として発熱、頭痛に比して髄膜刺激症状の頻度は低い。原因菌である*Listeria monocytogenes*の髄液培養陽性率は低い、血液培養からの検出率が極めて高く、脳膿瘍ではほぼ100%である。治療と

してはペニシリンG、ABPCの有効性が高くセフェム、カルバペネムは効果に乏しい。本症例は肺癌の治療中にリステリア脳髄膜炎を合併した一例であるが、入院時発熱、髄膜刺激症状がなく肺癌の脳転移との鑑別が困難であった。本症例は高齢者であり基礎疾患として肺癌を有し、外来での抗癌剤、ステロイド投与により免疫低下状態が助長されたことがリステリア発症のリスクになったと考えられた。胆癌状態における中枢神経合併症としてリステリア脳炎・脳膿瘍を認識しておく必要があると考えられた。

文献

- 1) Mylonakis E. Et al. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Medicine* 77: 313-316, 1998
- 2) 中島敏晶, 他: 1986年以降の4年間に経験されたListeriosisの5症例. *感染症学会誌* 64: 1468-1473, 1990
- 3) 丸山務: リステリア感染症. *臨床と微生物* 21: 655-661, 1994
- 4) 高野明美 他. 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テリア脳膿瘍の1例. *臨床神経* 39: 1164-11167, 1999

演題番号 B-2

ribosomal RNA を標的とした multiplex PCR 法と LightCycler による化膿性髄膜炎の診断

長谷川大輔、久保嶋慎二、宇塚里奈、柏木保代、河島尚志、武隈孝治、星加明德、千葉勝己*
東京医科大学小児科、同中央検査部*

目的

化膿性髄膜炎は現在も死亡や後遺症を来しうる重篤な感染症で、その適切な治療には確実な早期診断が重要となる。迅速診断としてはグラム染色や Latex 凝集などが行われている¹⁾。今回 PCR に利用した細菌の ribosomal RNA 遺伝子には、菌種を越えて共通に保存された保存領域と菌種毎に変化に富む菌種特異領域が存在し、これらを標的とする多くのプライマーセットが開発されている²⁾⁴⁾。我々は保存領域を標的とするユニバーサルプライマーを用いた PCR に加え、ユニバーサルプライマーと菌特異プライマーを併用した multiplex PCR、さらには LightCycler を用いた real-time PCR による細菌の検出・同定について試みた。

方法

小児化膿性髄膜炎の起炎菌の頻度は年齢により異なる。今回の検討では生後 3 ヶ月未満の主要菌種である B 群溶連菌と大腸菌、3 ヶ月以上の主要菌種であるインフルエンザ桿菌と肺炎球菌、さらには髄膜炎菌、リステリア、髄液シャント感染にしばしば併発するブドウ球菌属のうち MSSA と MRSA と表皮ブドウ球菌、そしてキャンピロバクターの計 10 菌種についてユニバーサルプライマーによる PCR を

行った⁵⁾。陰性コントロールとしてエンテロウイルス陽性髄液を用いた。肺炎球菌とインフルエンザ桿菌については、臨床検体も交えて multiplex PCR と LightCycler による検討を行った。ユニバーサルプライマーには 23S ribosomal RNA 遺伝子内の 6 つの保存領域のうち、菌種間でよく保存されている領域 6 と領域 10 を標的としたプライマーセットを用いた²⁾。インフルエンザ桿菌と肺炎球菌の特異プライマーは過去の報告を参考に設定した³⁾。PCR は denaturation 94°C 1 分、annealing 55°C 2 分、extension 72°C 3 分で 30 サイクル行った。

結果

今回検討した 10 菌種全てで、ユニバーサルプライマーによる PCR にてバンドを 1 本ずつ認めたが、エンテロウイルス陽性髄液ではバンドの出現は見なかった。また、インフルエンザ桿菌では multiplex PCR にて保存領域とインフルエンザ桿菌特異領域を示す計 2 本のバンドがすべての株で同等に検出された。段階希釈した菌株を用い、検出感度について検討を加えたところ、インフルエンザ桿菌で 17CFU/2 μ l まで検出可能と判明した。臨床検体を用いて同様に multiplex PCR を行ったところ、インフルエンザ桿菌髄膜炎及び肺炎球菌

髄膜炎の髄液それぞれで保存領域と特異領域を示す2本のバンドが認められた。インフルエンザ桿菌髄膜炎の髄液をテンプレートに、ユニバーサルプライマーを用いた LightCycler による real-time PCR を行ったところ約 30 サイクルで検出可能であった。

考察

細菌の 23S ribosomal RNA 遺伝子の塩基配列の中の、菌種を越えて共通に保存された保存領域と菌種毎に変化に富む菌種特異領域の存在を利用し、それぞれを標的としたプライマーを用いた PCR の化膿性髄膜炎の早期診断への応用の可能性について検討を行った。ユニバーサルプライマーを用いた PCR にて化膿性髄膜炎を生じうる 10 菌種でバンドが出現し、対照的にエンテロウイルス陽性髄液でバンドが出現しなかったことより、同方法は細菌感染症の診断に応用可能であると考えられた。検出感度についてはインフルエンザ桿菌で 17CFU/2 μ l と、化膿性髄膜炎の診断に十分と考えられた。また、ユニバーサルプライマーと特異プライマーによる multiplex PCR にて、 β ラクタマーゼ産生株や BLNAR 株を含めインフルエンザ桿菌の同定が可能であった。肺炎球菌も同様に multiplex PCR にて臨床検体が

らの検出同定が可能であった。LightCycler を用いた real-time PCR を用いたところ、約 30 サイクルで菌体が検出され、時間に直すと 15 分とこれまで用いられてきた診断法よりも迅速な診断が可能となり、その臨床への応用の可能性は大きいと考えられた。

文献

- 1) 高柳勝他: 細菌性髄膜炎の診断. 小児内科 28: 895-899,1996
- 2) Gurtler V et al: new approaches to typing and identification of bacteria using the 16S-23S rDNA spacer region. Microbiology 142: 3-16,1996
- 3) Anthony R.M. et al: rapid diagnosis of bacteremia by universal amplification of 23S ribosomal DNA followed by hybridization to an oligonucleotide array. J.Clin.Microbiol. 38: 781-788,2000
- 4) 沢田直登他: PCR 法による細菌リボソーム RNA 遺伝子を指標とした病原細菌の検出・同定の試み. 日本細菌学会誌 47: 607-616,1992
- 5) 小林裕: 髄膜炎の疫学. 小児内科 28: 889-893,1996

演題番号 B-3

比較的緩徐な経過で発症し血管炎を伴った *S.anginosus* 髄膜炎の1例

新潟大学脳研究所神経内科、脳神経外科*

新井 亜希、五十嵐修一、田中 恵子、辻 省次、小澤 常德*、森 宏*

〔症例〕15歳 男性。生来健康であったが両側網膜剥離を生じ手術待機中であった。

年3月5日頃より上気道感染様症状、頭痛が生じ、近医にて内服治療が開始されたが症状は軽快しなかった。15日網膜剥離の手術のため当院眼科に入院したが、入院時より発熱、全身倦怠感、頭痛を訴えたため当院内科にて検索が開始された。急性気管支炎の診断にて19日よりCFPM投与が開始され、同日CTでは右副鼻腔炎を指摘されたが、22日に肝機能障害のためCFPMを中止された。その後も頭痛は持続、28日に意識障害、左外転神経麻痺、左片麻痺を生じ当科転科となった。

〔経過〕当科転科時、39.4℃の発熱を認めた。神経学的には意識障害 (JCS-11-20)、髄膜刺激徴候、左外転神経麻痺、左片麻痺、深部腱反射亢進を認めた。髄液検査では圧310mmH₂O、細胞数90/mm³ (poly71、mono19)、蛋白47mg/dl、IgG 5.8mg/dl、糖40mg/dl (同時血糖104mg/dl)、CI 127mEq/lであった。頭部MRI検査では右基底核領域に一部出血性変化を伴う脳梗塞と髄膜のび慢性の造影効果を認め、さらに海綿静脈洞の炎症性変化を認めた。MRAでは右MI、AIに狭窄像が見られた。感染性髄膜炎とそれに伴う血管炎による脳梗塞と判断し、empirical therapyとしてABPC 12g/day、CTX 8g/day、ACV 1500

mg/day、FLCZ 200mg/day、INH 600mg/day、RFP 450mg/day、EB 1000mg/dl、dexamethazone 13.2mg/dayの投与を開始した。治療開始後、速やかに意識障害は改善し、炎症所見の改善も見られた。治療に対する極めて良好な反応性と血液培養より *Streptococcus anginosus* group が検出されたことから、*S.anginosus* による細菌性髄膜炎と診断した。

〔考察〕本症例は副鼻腔炎を合併し比較的緩徐な経過の細菌性髄膜炎で血管炎を伴った点が特徴的な症例である。原因菌と考えられる *S.anginosus* は口腔、咽頭の常在菌であるが、副鼻腔を経由して中枢神経系感染を生じることがあるとされ、頭蓋内を含め、全身の各部位で abscess または empyema を形成しやすいとされている。しかし未だ報告例は少なく、治療方針についても一致した見解は無い。また本症例のように血管障害を合併した症例の報告は私たちが検索した限りでは1例のみであり、救命できた症例は本症例が第1例目である。今後更に症例の蓄積が必要であるが、本症例の治療経過は極めて示唆に富むものと考えられる。

演題番号 B-4

反復する対麻痺を呈した脊髄硬膜外膿瘍の一例

沼津市立病院神経内科

山中 泉

〔目的〕

脊髄硬膜外膿瘍は神経学的な救急疾患であり、外科的な加療の決断に迫られる。短期間に反復する対麻痺を呈した脊髄硬膜外膿瘍に対して抗生剤のみで治療できた1例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

〔症例〕

患者：24歳の男性

主訴：両下肢の脱力

現病歴：■年7月19日朝起床時に背部痛で発症し、昼頃両下肢の脱力が出現し歩行が不能になった為同日の14時頃救急車で近医を受診し、そのまま入院した。体温37.5℃、胸部の軽度の鈍痛と対麻痺、左下肢の痛覚鈍麻、尿閉が認められた。腱反射は両側でやや亢進し、パキンスキ徴候は陰性であった。末梢血の白血球増多と脳脊髄液中の軽度の細胞増多と蛋白増多が認められたが頭部CTでは異常なかった。同日夜に右下肢の動きが出現し、徐々に症状は軽減し、21日にはほぼ完全に回復した。同日一旦退院し、沼津の実家で療養していたところ、24日夜に再び背部痛が出現し25日の昼頃両下肢の脱力としびれ感が出現し、同日夕当院を受診した。

既往歴：特記すべき事なし

家族歴：特記すべき事なし

現症：意識は清明で、脳神経系に異常を

認めない。筋緊張は、上肢は正常、下肢はflaccidである。筋力は上肢は正常、下肢は完全な麻痺である。腱反射は四肢で正常域で両側のバビンスキ徴候陽性を認める。腹部（右T6、左T5）以下の痛覚脱失を認める。

検査所見：末梢血中の白血球増多（14300/ml）を認める。CRPは0.3である。他は特記すべき異常所見を認めない。尿検査は正常である。胸部MRI DH：脊椎レベルでT3からT6にかけて脊髄のやや左後方から一部前方に回り込むように内部に低信号域を持ち、周囲がガドリニウムにより強調される病変を認める。このため脊髄は右前方に偏倚している。（図1）

経過（図2）：来院時、対麻痺と腹部以下のほぼ完全な痛覚脱失を呈し、胸部MRIで、周囲がガドリニウムで強調される病変を認め、脊髄硬膜外膿瘍と診断し、同日入院した。17時頃救急外来を受診し、外来診察・検査を行っている内に、まず右下肢が、次いで左下肢の動きが認められた。既に対麻痺・尿閉となり数字で回復した病歴を持ち、今回も回復傾向にあることから脊椎外科の待機のもとに保存的に加療する事にした。ABPCを4g、CTXを4g、それぞれ毎日経静脈的に投与した。入院当日の20時30分、右下肢近位が3程度、左下肢近位と右下肢遠位が2程度に筋力が改善

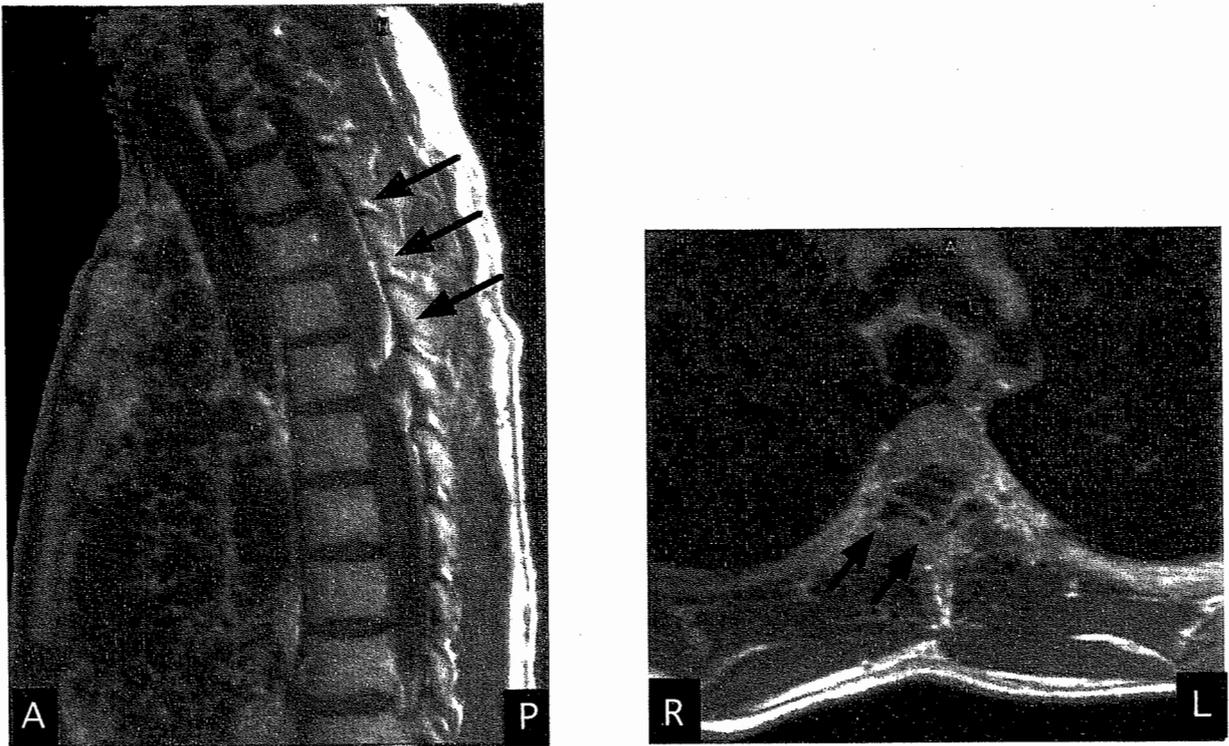


図1 MRI T1WI (CE) 矢状断 (左) 並びに水平断 (右) (年7月25日)
 T3からT6にかけて脊髄のやや左後方から一部前方に回り込むように内部に低信号域を持ち、周囲がガドリニウムにより強調される病変 (矢印部) を認め、脊髄は右前方に偏倚している。

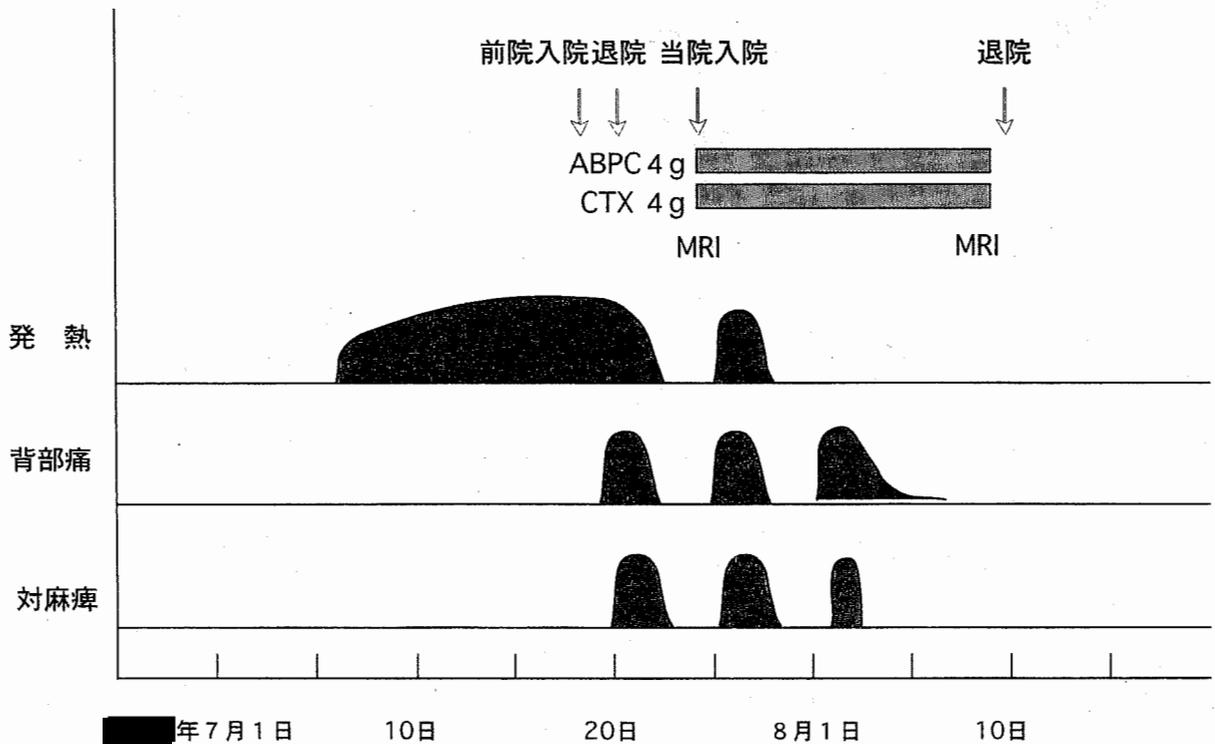


図2 臨床経過

し、感覚はその上限は不変であったが程度は10分の5から7程度に改善してきた。入院翌日の朝、両下肢共に4程度異常でバズンスキ徴候が不明瞭になった。感覚は前日夜とほぼ同じ程度であった。午後にはバズンスキ徴候が見られなくなり、入院第3日目には筋力はほぼ完全に回復し、感覚障害は消失した。体幹の前屈に伴って背部の熱感を自覚していたが、次第に軽減した。入院8日目の8月1日7時30分頃に背部痛と共に両下肢のしびれ感が出現し、数十分後に両下肢の脱力と腹部以下の感覚鈍麻が出現し、8時にはほぼ完全な対麻痺と腹部以下の痛覚脱失を呈した。急激な症状悪化の原因として何らかの血流障害を疑い、プロスタグランジン製剤を1回静注したところ9時30分頃には両下肢の筋力は回復し、バ

ズンスキ徴候は消失した。腹部以下の痛覚鈍麻は徐々に軽減し、数日後には完全に消失した。その後症状は完全に回復し、8月9日の胸部のMRIでは、入院時に見られた異常領域は消失していた(図3)。8月11日当科を退院した。

[考察]

脊髄硬膜外膿瘍は稀な疾患であるが、治療による免疫抑制状態などの要因から徐々にその例数が増加傾向にある¹⁾。感染経路は、硬膜外麻痺などの硬膜外に留置したカテーテルからや、脊髄周囲の感染巣からの直接浸潤、皮膚・咽頭・歯などの感染巣からの血行性などがあげられる。起炎菌は、表皮の常在菌であるブドウ球菌や連鎖球菌が主体であり、その他にグラム陰性桿菌やまれには結核菌・真菌などが報告されて

いる。治療は、椎弓切除による除圧と排膿といった観血的療法を主体とし、それに加えて十分な期間の抗生剤投与が推奨されている。症状の重篤度と症例により異なり全く無症状のものも存在するが、急速に対麻痺が進行するものは永続的な障害を残すことが多く、可及的速やかに観血的な加療が必要になる。通常観血的な加療法としては椎弓切除による減圧術並びに排膿術が行われ、その後十分な期間の抗生剤の投与が必要である。保存的治療を選択する条件としては、1) 重篤な内科的問題による手術そのものの危険性、2) 広範囲で硬膜炎に拡大している、3) 明らかな神経学的な異常所見に欠け

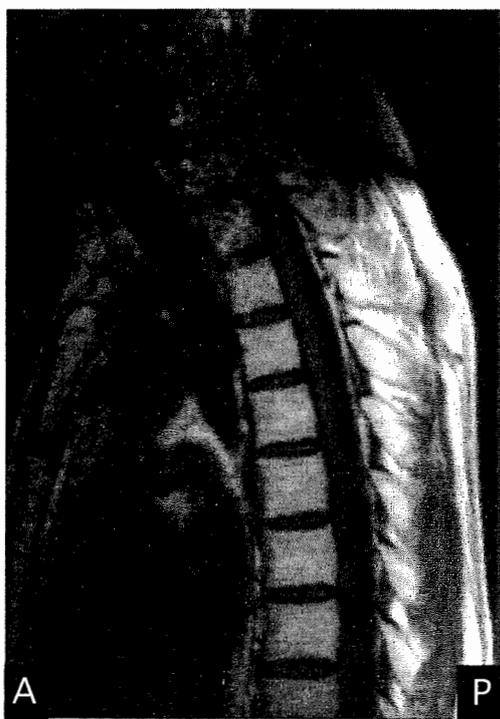


図3 MRI T1WI (CE) 年8月5日入院時に見られた異常領域は消失している。

る、4) 3日以上完全な対麻痺が継続している。などがあげられる²⁾。本症例は免疫抑制状態を示さない若年であり、先行する感染巣が不明確であった。最初に対麻痺になった後、何ら根本的な治療を行わずに数日間で自然に回復した病歴を持ち当院入院時に対麻痺となった後も速やかに回復したため、無闇な侵襲をさけるために脊椎外科の待機のもとに抗生剤により保存的に加療し、全く後遺症なく治療した。短期間に対麻痺の増悪と回復を繰り返したことの証明は困難であるが、膿瘍の脊髄に対する直接的な圧迫を加えて、脊髄を灌流する血管を介した何らかの血流障害の存在が疑われた³⁾。

References

- 1) C. A. Briikman, M. L. C. Rutledge. Epidural Abscess : Case Report and Literature Review. Regional Anesthesia and Pain Medicine 25:428-431, 2000
- 2) D. Leys, F. Lesoin, C. Viraud, F. Pasquier, M. Rousseaux, M. Jomin and H. Petit. Decreased Morbidity from Acute Bacterial Spinal Epidural Abscesses Using Computed Tomography and Nonsurgical Treatment in Selected Patients. Ann, Neurol. 17: 350-355, 1985
- 3) M. L. Hlavin, M. J. Kamonski, J. S. Ross, E. Ganz. Spinal Epidural Abscess : A Ten-Year Perspective. Neurosurgery 27 : 177-184, 1990

演題番号 B-5

広範な硬膜外腫瘍の一例 —当院での自験5例を含めての検討—

東京都立駒込病院 神経内科 同感染症科*

馬場 智尚 岸田 修二 味澤 篤*

【目的】腰椎レベルから後頭蓋窩まで広範な硬膜もしくは硬膜周囲組織の造影所見を示した硬膜外腫瘍の1例を経験し、当院のこれまでの硬膜外腫瘍5例を含めてMRI所見及び成因について検討した。

【症例】59歳、男性。主訴：発熱、腰痛、現病歴： 年8月18日、項部の腫脹・発熱・肉眼的血尿・膿疹が出現。近医を受診し、抗生物質投与にて同26日には治癒。9月11日、再度、腰痛・発熱・血尿・膿疹が出現した。同15日、当院を受診。白血球、CRPの上昇が認められ感染症が疑われるも focus は不明。SPFX 投与にて一時帰宅した。翌日、脊椎炎を疑われ感染症科入院。既往歴：アルコール性肝機能障害。一般身体所見：体温36.2℃。第1～第3腰椎の殴打痛著明。皮膚は膿疹が散在。神経学的所見：Lasègue 徴候が左で±の他は異常所見なし、検査成績：(血算) WBC12500/ μ L (neutrophil90.0%)、Hb11.4g/dL、Plt8.3 $\times 10^4$ / μ L (免疫) CRP26.5mg/dL、RF (-)、抗核抗体(±)、P-ANCA (-)、C-ANCA (-)、 β -Dグルカン(-)、(髄液) 圧0 cmH₂O、黄色透明、xanthochromia (-)、fibrin (+)、TP2880mg/dL、Glc12mg/dL、(細菌培養) 血液 S. aureus、S. capitis、膿疹 S. aureus。MRI：腰椎 T1 強調 Gadolinium 造影像では硬膜もしくは硬膜外のスペースが腰椎・胸椎・頸椎レベ

ル、後頭蓋窩の硬膜まで全体にわたってびまん性に肥厚して造影され、肥厚性硬膜炎が疑われた。経過：診断確定のため腰椎環納式椎弓形成術、生検術が行われた。生検術では脊柱管内の硬膜外腔には赤色の肉芽組織、脂肪、変性・融解した靭帯が存在し、癒着が認められた。術中肉眼所見では、硬膜そのものは、変性、肥厚は認められなかった。生検により得られた肉芽組織は、病理組織学的には、肉芽腫形成などの特異的な変化はなく、非特異的な炎症性変化を示し、治癒過程にある硬膜外腫瘍と診断。CEZ、TOB の投与にて改善した。

【考察】当院で1992年より9年間で経験した本症例を除く硬膜外腫瘍の5例は、MRI では均一、またはリング状に造影される腫瘤として観察されていた (Table 1)。一般に、硬膜外腫瘍はMRI 所見上 mass を形成し¹⁾²⁾、43例を対象とした報告³⁾では、病変の範囲は平均4.0椎体(±4.1椎体)であり、頸椎から腰椎レベルにわたって病変を認めたのは43例中1例のみであった。本症例は腰椎から後頭蓋窩の硬膜まで全体にわたってびまん性に肥厚し、画像所見からは肥厚性硬膜炎との鑑別は困難であった。

【結論】びまん性の広がりを示す硬膜外腫瘍はまれで、画像上、肥厚性硬膜炎との鑑別は困難である。

Table 1. 当院9年間の硬膜外膿瘍の症例

症例	範囲	T1WI	T2WI	造影	基礎疾患
54歳 男	C4		high	peripheral enhanced mass	頸椎症性頸髄症 前方除圧術後
79歳 男	L4- 馬尾	iso	high	homogeneous enhanced mass	腰部脊柱管狭窄症 後方除圧・側方固定術後
78歳 女	L4-L5	iso	high	peripheral enhanced mass	骨粗鬆症 硬膜外カテーテル挿入後 蛋白露出性胃腸症, RA
84歳 女	L1-L2	low	high	peripheral enhanced mass	腰部脊椎管狭窄症 L3圧迫骨折 硬膜外カテーテル挿入後
59歳 男	L4	iso	high	homogeneous enhanced mass	腰椎椎間板ヘルニア, 糖尿病 硬膜外カテーテル挿入後
59歳 本例	後頭蓋窩 - L5	iso	high	diffuse dural enhancement	頸部脊柱管狭窄 アルコール性肝機能障害

【参考文献】

- 1) Tung GA, Yin JW, Mermel LA, Philip L. Spinal epidural abscess : correlation between MRI findings and outcome. Neuroradiology. 1999 Dec;41(12):904-9.
- 2) Sandhu FS, Dillon WP. Spinal epidural abscess : evaluation with contrast enhan-

cement MR imaging. AJNR. 1991;12:1087-93

- 3) Darouiche RO, Hamill RJ, Greenberg SB. Bacterial spinal epidural abscess. Review of 43 cases and literature survey. Medicine. 1992 Nov;71(6):369-85.

演題番号 B-6

当科における副鼻腔炎に続発した中枢神経系感染症の検討

福島県立医科大学神経内科、同耳鼻咽喉科*、同脳神経外科**

本間 真理、山野井 貴彦、柴野 健

小川 洋*、児玉 南海雄**、山本 悌司

【目的】

近年、抗生物質の発達に伴い、細菌性副鼻腔炎に続発する中枢神経感染症は減少傾向にある。今回我々は、当科においてこの14年間に経験した副鼻腔炎に続発する中枢神経感染症を分析し、最近の起炎菌の傾向とその対策を検討した。

【対象】

18歳から79歳までの男性4例女性2例の計6例。起炎菌の同定は、副鼻腔開放術または、手術により得られた病理組織及び髄液の塗末検鏡、髄液の墨汁染色等にて行っ

た。副鼻腔原発悪性腫瘍の頭蓋内浸潤による二次性細菌性髄膜炎は除外した。

【結果】

起炎菌は、アスペルギルスが3例と半数を示していた。クリプトコッカス、表皮ブドウ球菌、ペニシリン中等度耐性肺炎双球菌が各々一例であった。いずれの症例も抗菌剤・抗生剤・ステロイドパルス療法などの内科的治療に加え、外科的に副鼻腔の開放術を併用し、病理標本又は髄液から起炎菌を同定した。

表 1

	1	2	3	4	5	6
性別/歳	男/61	女/79	男/57	女/54	男/18	男/42
既往歴	なし	なし	なし	なし	副鼻腔炎	顔面打撲
初発症状	眼窩先端部症候群	眼窩先端部症候群	眼窩先端部症候群	頭痛・眼球突出	眼瞼腫脹	発熱・頭痛
起炎菌	アスペルギルス	アスペルギルス	アスペルギルス	クリプトコッカス	表皮ブドウ球菌	ペニシリン耐性肺炎双球菌
治療	副鼻腔解放術	副鼻腔解放術	副鼻腔解放術+ 硬膜外7βロチ での膿塊摘出術	副鼻腔解放術	副鼻腔解放術 開頭膿瘍除去	(PRSP) 前頭洞パッチ
	5-FC 12g			LMOX, ABPC, GM		
	ITCZ 900mg	ITCZ 500mg	ITCZ 1000mg	MINO, RPF	ABPC 12mg	ABPC 12mg
	AMPH-B 25mg	AMPH-B 25mg	AMPH-B 20mg	AMPH-B 15mg	CTRX 8g	CTRX 8g
	ステロイドパルス療法	ステロイドパルス療法		ステロイドパルス療法	ステロイドパルス療法	ステロイドパルス療法
経過	肝機能障害	改善	緩徐に頭蓋内浸潤	低カルウム血症	完全緩解	再発性髄膜炎
	腎機能障害のため 一旦治療保留			完全緩解		

【症例呈示】

症例3 (アスペルギルスの最重症例)
57歳、男性。

年8月より進行する右眼窩先端部

症候群。11月蝶形骨洞解放術にてアスペルギルス症と診断した。アムホテリンシンB (AMPH-B)、イトラコナゾール (ITCZ) の投与開始したが、肝・腎機能障害にて

ITCZ250mgのみで経過観察となった。しかしながら、ITCZ250mg継続中にも関わらず、■■■■年1月のMRIで眼窩尖端部、海綿静脈洞に伸展が明らかで、内頸動脈、視神経を巻き込んでいる所見がみとめられ、当院転院となった。右視力消失、右眼瞼下垂、右眼正中固定、右中等度散瞳固定、右三叉神経第一枝領域の感覚の低下が認められた。アスペルギルスの3例とも通常のITCZ極量の200mg単独では、病勢を抑える事は出来なかった。しかしながら、副作用に留意しながらの、AMPH-BとITCZの大量内服の併用が推奨されると考える。

症例4は、54歳女性。■■■■年2月頭痛・悪心、嘔吐、左眼球突出・意識障害にて発症した。kernig +、項部硬直が著明であった。初回の髄液検査にて、多核白血球優位糖の低下、墨汁染色にて夾膜を伴ったクリプトコッカス様の胞体が検出され、細菌・真菌混合性の髄液炎と考えβラクタム系・アミノグリコシド系の抗生物質とAMHP-Bを併用開始しました。早期より低K血症が出現したため、AMHP-Bを中止し抗生剤のみで経過観察していたが改善せず、MRSAに感受性のある抗生剤に変更した。さらにAMHP-Bも再開したが症状の改善認められず、篩骨洞解放術・上顎洞自然孔作製術を行ったところ、術後から症状の改善認められるようになり、3ヶ月後には細

胞数正常化し、現在は完全緩解状態である。

症例5は18歳男性。前頭洞炎から髄膜炎を併発。抗生剤投与開始するも、3日後に痙攣発作と片麻痺を来し、CTにて左大脳半球間裂に膿瘍を形成が認められました。緊急開頭及び、前頭洞・篩骨洞開放にて膿瘍除去し、培養から、表皮ブドウ球菌が検出された。現在、機能障害残さず完治している。

症例6は42歳男性。顔面の打撲の既往歴があります。繰り返すペニシリン中等度耐性肺炎双球菌による細菌性髄膜炎。MPR imagingにて、前頭洞と頭蓋との間に開放性の外傷が認められた。今後、頭蓋内からのパッチ手術を行う予定である。

【考察】

- 1 症例はすべて健常者であり、起炎菌は真菌ではアスペルギルスが多かった。
- 2 起炎菌としては細菌・真菌の混合感染の場合があった。
- 3 可及的早期に感受性のある抗生剤・抗菌剤を十分量投与する事が重要であると考える。
- 4 再発性髄膜炎では、開放性頭蓋外傷を含めた、髄液シヤンfの存在を検索する必要がある。
- 5 副鼻腔炎・硬膜外などの膿瘍の排膿が起炎菌の同定ならびに治療に重要である。

演題番号 B-7

Miconazole が奏功した painful ophthalmoplegia の 1 例

鳥取大学医学部脳神経内科

渡辺 保裕、石田 寿人、竹島 多賀夫、中島 健二

はじめに

有痛性眼筋麻痺 (painful ophthalmoplegia) は海綿静脈洞症候群、上眼窩裂症候群、眼窩先端症候群などにおいてみられ、Tolosa Hunt 症候群で生じることはよく知られている。同症候群はステロイドが著効を示すが、悪性腫瘍や感染症との鑑別が重要である。今回経験した、Tolosa Hunt 症候群に類似の症候を呈し真菌感染が原因と考えられた症例を報告する。

症 例

患者は62歳、男性。████年7月頃より、肩～後頸～後頭部痛を自覚、同時期より物忘れが目立つようになった。10月末頃より、遠方視時に二重視が出現。11月中頃より右のこめかみ部に刺し込むような痛みが出現した。頭痛、複視を主訴に当科を受診し、11月28日、右眼痛、右外眼筋麻痺、右眼瞼下垂にて入院となった。4年前より糖尿病を指摘され、経口血糖降下薬を内服中であった。また、アル

コール性肝障害にて2度の入院歴がある。神経学的所見として、右Ⅲ、Ⅳ、Ⅵの完全麻痺 (図1)、右眼周囲痛 (V1)、軽度の失見当識を呈していたが、髄膜刺激症状は明らかではなかった。検査所見上、SIADHの所見を認めた。髄液検査は初圧：140mmH₂O、細胞数：820 μ l (単核：分葉核比3：7)、総蛋白：156mg/dl、ブドウ糖42mg/dl (血清97mg/dl)、IgGindex0.92であった。細菌、嫌気性菌、真菌培養はいずれも陰性であった。副鼻腔生検を2度施行したが、正常粘膜の所見のみであった。病原性真菌共通DNA配列をプライマーとして用いた真菌遺伝子検査 (東洋紡ジーンアナリシス)¹⁾は陰性であった。頭部MRIにて右の海綿静脈洞部を中心にT1で脳実質とほぼ等信号、T2でやや低信号を呈し、中等度の造影効果を示す病変を認めた。腫瘍は内頸動脈を取り囲み、内頸動脈の内径の狭小化を認めた (図2)。蝶形骨洞壁の脂肪によるT1高信号が病変側では消失してい

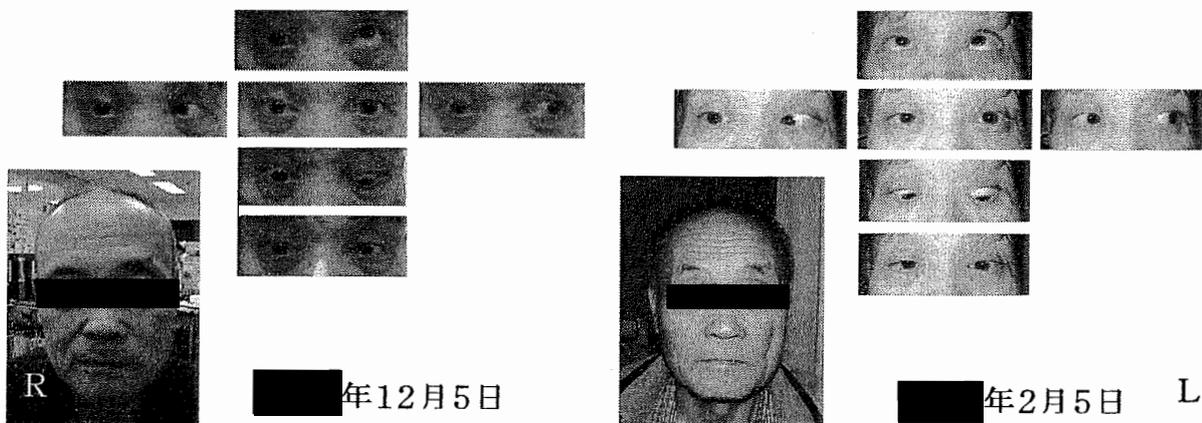


図1 █████年12月5日、右眼は前方向に運動制限があり、眼瞼下垂を認める。瞳孔は (6mm) と散大し、対光反射も消失している。████年2月5日、眼瞼下垂はほぼ消失し、外転を除き、眼球運動障害は著明に改善した。瞳孔は左右ほぼ同大となり、対光反射の出現を認める。

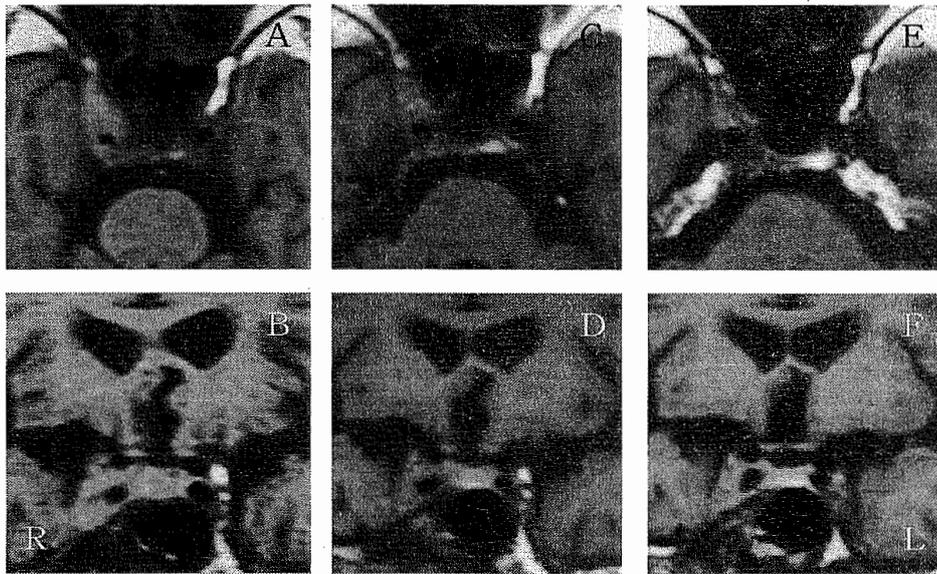


図2 頭部MRI

A、B (年12月5日) 右海綿静脈洞を中心にT2WI、T1WIとも脳実質とほぼ等信号の腫瘍像を認める。腫瘍はガドリニウムにて造影効果を示さなかった。C、D (年1月10日)、E、F (年2月20日) 腫瘍は経時的に縮小傾向を認める。

た。

結果

本症例の神経所見は、脳神経Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ1およびⅥの障害を呈し、painful ophthalmoplegiaあるいはTolosa Hunt症候群と合致した。発熱、髄膜刺激症状は認めなかったが、髄液所見上は亜急性～慢性髄膜炎(真菌性、結核性あるいは癌性髄膜炎)の可能性を否定しえなかった。そのためTolosa Hunt症候群としてのステロイド治療開始の前に、Miconazole 200mg×2/日の投与を開始した。Miconazole投与後速やかに髄液細胞数が低下し、右眼瞼下垂、頭痛の改善を認めた。SIADHも消失した。MRIでは経時的に腫瘍の縮小を認めた。治療開始約3ヶ月後にMiconazoleをFluconazole経口300mgに変更し、現在外来での治療を継続中である。髄液の異常所見は完全に消失している。

考察

本症例の臨床症状、画像はTolosa Hunt症候群に類似していたが、抗真菌薬への反応性が良好で臨床症状、画像所見も改善を認めた。起炎菌は不明ながら真菌感染症が基礎疾患に存在すると考えられた。本症例のように、髄

膜炎と腫瘍病変を同時に呈しやすい真菌感染症として、Candida、Aspergillus、Zygomycetes、Pseudallescheria族などの感染が考えられた。基礎疾患として免疫不全傾向があるものの、副鼻腔炎は軽度で、海綿静脈洞への感染経路は不明であった。Miconazoleの髄液移行は不良といわれているが、本症例は肝障害を有したため、当初は副作用の少ない本剤での治療を試みた。投与後直ちに髄液所見の改善を認めたため、有効と判断し長期間継続治療を行った。Tolosa Hunt症候群ではステロイド治療が第一選択となるが、本症例のごとく真菌感染により類似の症状を呈する場合があるため、注意を要すると考えられ報告した。

文献

- 1 Makimura K, et al. Detection of a wide range of medically important fungi by the polymerase chain reaction. J Med Microbiol 40, 358-364, 1994.
- 2 Perfect JR and Warrel DA. Fungal meningitis. In *Infections of the central nervous system*. 2nd ed. (edited by Michael Scheld W, et al). Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, pp. 721-739.

演題番号 B-8

特異な MRI 所見を呈した急性小脳失調症の一例

福岡徳洲会病院 内科、神経内科*

小西洋平、加来倭磨*、筋浦立成、吉田英紀、松林 直

【目的】急性小脳失調症、小脳炎症例において造影 MRI にて異常所見を認めることはまれである。今回、発症初期に小脳皮質全体に造影効果を認めた症例を経験したので報告する。

【症例】20歳、女性、大学生。

【経過】特に先行感染症状なく、 年12月31日、構語障害、ふらつきが出現した。 年1月2日、症状増悪し来院した。初診時、意識清明、構語障害、体幹および肢節運動失調、開脚歩行を認めた。血液検査は、WBC8900（好中球72%、リンパ球23%）、CRP0.1mg/dl。髄液検査は、細胞数115/3 mm³（単核球97%、多核球3%）、蛋白107mg/dl、糖44mg/dl（血糖89mg/dl）、IgGinde×0.56、OCB、MBPは陰性。頭部単純CTは異常なく、急性小脳失調症、小脳炎にて保存的治療を行った。1月3日、頭部単純MRIでは、T1強調画像、T2強調画像、フレイア画像とも小脳を含めて異常はなかったが、頭部造影MRIでは両側小脳半球および虫部皮質の増強効果を認めた。脳幹部、テント上には造影される病変はなかった。ヘルペス感染症が否定されるまで、アシクロビルを使用した。抗生物質、抗真菌剤、グリセオール、ステロイド、ガンマグロブリン等は使用しなかった。

1月6日、症状は最も増悪し、髄液検査は、細胞数350/3 mm³（単核球100%）、蛋白58mg/dlであった。その後症状は改善し、1月9日脳血流シンチ（IMP）では小脳の血流低下は認めなかった。1月10日MRIでは小脳の造影効果は消失していた。1月16日には症状消失し、治癒退院した。2月6日MRIでは萎縮もなく異常はなかった。ウイルス抗体価についてはEBウイルス、ポリオ、コクサッキー、エコー、エンテロ、日本脳炎、風疹、麻疹、ムンプス、インフルエンザ、アデノ、単純ヘルペス、帯状ヘルペス、サイトメガロ、6型ヒトヘルペスウイルスについて血清、髄液にて検討したが優位な上昇は認めなかった。単純ヘルペス、帯状ヘルペス、サイトメガロ、エンテロ、インフルエンザ、ムンプスウイルスに関してはDNA又はRNAをPCR法にて検討したが、全て陰性であった。またクリプトコッカス、カンジダ、アスペルギルス抗原は陰性であり、培養検査は血液、髄液とも陰性であった。

【過去の報告】急性小脳失調症、小脳炎症例の多くは頭部MRIで異常所見を認めないとされ、頭部造影MRI上、異常像を呈する症例の報告は我々の渉猟し得た限り、本例も含めて8例であった。年齢は10歳から61歳（平均28歳）、女性5人、男性3人。

MRIでは本例同様小脳全体が造影されるものが6例であったが、そのほとんどは本例のように小脳皮質が造影されるのではなく、leptomeningeal enhancementの像であった。また小脳半球の一部のみ造影されるものが2例であった。基礎疾患としては悪性腫瘍（肝細胞癌、胃癌）が2例、Sickle cell病が1例、本例同様に基礎疾患なしが4例であった。起因病原体としては、クリプトコッカス、コクサッキーウイルスB3、EBウイルスが1例ずつで、残りの5例では原因不明であった。治療としてはヘルペス感染症が否定されるまでアシクロビルを使用したものが3例あり、クリプトコッカス小脳炎症例では抗真菌剤、その他の2例ではステロイドが使用され、また失調症状に対してTRHを使用し効果のみられた症例も1例あった。転帰に関しては、これまでの報告と同様に概ね良好で、発症10日から10カ月、平均3.5カ月で治癒退院しているが、1例のみ6カ月後に歩行障害

の残存した症例が報告されている。

【考察】 本例では発症3日後の頭部造影MRI上、小脳皮質に著明かつ広範囲な造影効果を認めたが、症状の改善とともに発症10日後にはこの造影効果は完全に消失した。また過去の報告では発症初期の脳の血流シンチ（IMP）では小脳血流低下を認めるとされるが、本例では血流低下は認めなかった。これらより、本例では小脳（皮質）において血流増加、脳血管閥門の破綻を伴う一過性の組織変化が生じていたことが示唆された。本例では起因病原体は同定できなかったが、その発症機序としてウイルス等の直接侵襲が最も考えられた。

【結語】 急性小脳失調症、小脳炎症例では頭部造影MRIにおける造影効果が臨床症状と相関することもあり、発症初期より行うべき検査であると思われた。

演題番号 B-9

MRIにて脳室内腫瘍性病変がみられた好酸球性髄膜炎の1例

川井元晴, 三隅俊吾, 土屋 香, 根来 清, 森松光紀

山口大学脳神経病態学 (神経内科)

はじめに

好酸球性髄膜炎は寄生虫によるものが最も多く、非感染性の原因によるものは稀である。我々は、MRIにて腫瘍性病変がみられ、非感染性疾患、特にサルコイドーシスとの鑑別を要した好酸球性髄膜炎の1例を経験したので報告する。

症 例

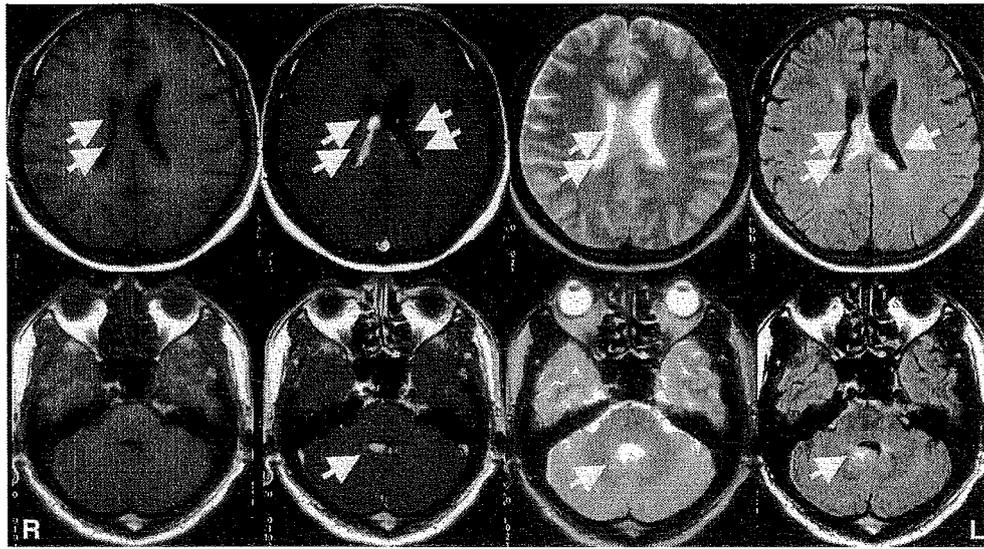
52歳、男性。主訴：頭痛。現病歴：■■■■年5月初めより、全身倦怠感、微熱及び左側頭部～後頭部の頭痛が出現。同年6月初旬には嘔気・嘔吐が出現。項部硬直を認めたため近医入院。血中好酸球の軽度増多（7.3%、WBC $4400 \times 10^8/l$ ）、髄液中好酸球増多（18%、細胞数 481/ μl ）がみられ当科転院。既往歴：22歳時虫垂炎。30歳代尿管結石。35歳頃よりアレルギー性鼻炎。山口県宇部市在住で職業はJR車掌。家族歴は特記すべきことなし。海外渡航歴・飼育動物なし。

入院時一般身体的所見では、身長 157.5 cm、体重 56.8 kg。体温 36.6 °C。神経学的所見は意識清明。項部硬直 1.5 横指。Kernig徴候陽性。脳神経領域・運動系・感覚系・自律神経系に異常なし。腱反射は正常で、病的反射はみられなかった。

検査所見では、末梢血・生化学検査に

て白血球 $4500 \times 10^8/l$ (好酸球2.0%)、CRP 0.17 mg/dlであった。髄液検査では、蛋白 555 mg/dl、糖 62 mg/dl、細胞 53/ μl (好酸球18%)、ACE 1.4 IU/l (正常 0.23 ± 0.17)、IgG index 1.137と蛋白及び好酸球の増加がみられた。細菌・結核菌・真菌培養陰性。結核菌PCR・クリプトコッカス抗原陰性。抗トキソプラズマ抗体陰性。細胞診は class I~IIであった。また、血清抗リンパ球脈絡髄膜炎ウイルス抗体陰性。血清抗coccidioidomycosis抗体陰性。血清抗寄生虫抗体 (広東住血線虫、ウエステルマン肺吸虫、蛔虫、犬蛔虫、犬糸状虫、有鉤囊虫、無鉤条虫、肝蛭、双口条虫、瓜実条虫、アニサキス)は陰性であった。糞便検査では虫卵なし。頭部MRIでは両側側脳室脈絡叢・第4脳室内に、T1強調像にて等～低信号、T2強調像及びFLAIRにて等～高信号の造影される腫瘤がみられ肉芽腫性病変が疑われた (図)。胸腹部CTでは、肺門部リンパ節腫脹なし。肝脾腫なし。Gaシンチは異常なかった。

入院後、安静及びグリセオール投与にて頭痛は次第に軽減し、MRI上肉芽腫性病変も縮小した。髄液中の好酸球及びACEも経過と共に減少し、症状軽快したため、■■■■年8月に自宅退院となった。



T1 WI

GD-DTPA

T2 WI

FLAIR

図 頭部 MRI 側脳室内脈絡叢及び第4脳室内にT2強調像, FLAIRにて高信号領域がみられ, 肉芽腫性病変が疑われた(矢印)

考 察

一般に髄液中には好酸球は存在しないが, 通常好酸球性髄膜炎の定義としては, 髄液中の好酸球が10個/ μ l以上または細胞数の10%以上みられる髄膜炎をいう¹⁾. その原因としては, 広東住血線虫, Westerman肺吸虫, 日本住血吸虫, 有棘顎口虫, 有鉤条虫, 回虫, イヌ回虫, 肝蛭, トキソプラズマ, 結核, 梅毒, クリプトコッカス, coccidioidomycosis, リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス, コクサッキーB4, 亜急性硬化性全脳炎, 悪性リンパ腫, 白血病, paraneoplastic syndrome, 造影剤, 薬物(ペニシリン, イブプロフェン), 脳室シャント, 予防接種後, ADEM, MS, サルコイドーシス, くも膜下出血, hypereosinophilic syndromeなどが挙げられる^{1), 2)}が, 寄生虫によるものが圧倒的である. 寄生虫疾患では慢性期には脳内に肉芽腫性病変を呈することも知られているが, 前述

した疾患の他に肉芽腫性病変を呈するものとしては, 結核, クリプトコッカス, cysticercus, アメーバ, トリパノソーマ, サルコイドーシス, Wegener肉芽腫, Whipple病, germinoma, Hodgkin病などが挙げられる. 本例では, 血清学的に日本住血吸虫症以外に寄生虫疾患は否定され, 日本住血吸虫症もCT上肝臓に異常ないことから否定的である. 鑑別を要する疾患として, 髄液中ACEの上昇から, 神経サルコイドーシスが十分考えられ, 今後の慎重な経過観察が必要と思われた.

文献

- 1) Weller PF. Eosinophilic meningitis. Am J Med 95 : 250-253, 1993
- 2) 大石実. 好酸球性髄膜炎. Clinical Neuroscience 4 : 1012-1013, 1986

会の現況

(2001年 8月31日現在)

会員数

顧問	井形 昭弘	石井 慶蔵	加地 正郎	萬年 徹	
幹事	糸山 泰人	岩田 誠	塩澤 全司	庄司 紘史	高須 俊明
	富樫 武弘	森島 恒雄			
監事	松永 宗雄				
世話人	相原 正男	渥美 哲至	阿部 康二	五十嵐 章	池田 修一
	磯村 思无	犬塚 貴	井上 聖啓	植田 昌宏	上野 聡
	内野 誠	大澤 仲昭	大原 義朗	納 光弘	赫 彰郎
	梶 龍児	片山 宗一	葛原 茂樹	金澤 一郎	亀井 聡
	川井 尚臣	岸田 修二	吉良 潤一	熊本 俊秀	倉田 毅
	倉根 一郎	栗原 照幸	栗山 勝	黒岩 義之	黒田 康夫
	古和 久幸	小島 重幸	小林 祥泰	小林 慎雄	斎田 孝彦
	作田 学	佐多 徹太郎	佐藤 猛	佐橋 功	塩見 正司
	篠原 幸人	島津 邦男	清水 輝夫	庄司 進一	杉田 幸二郎
	錫村 明生	砂田 芳秀	祖父江 元	高島 郁夫	高嶋 幸夫
	高橋 光雄	高橋 洋一	高柳 哲也	武内 可尚	竹内 博明
	田代 邦雄	田邊 等	辻 省次	辻 貞俊	寺尾 壽夫
	寺尾 章	東儀 英夫	中島 健二	中島 健二	中嶋 秀人
	中野 今治	中村 重信	成田 光生	西澤 正豊	西丸 雄也
	二瓶 健次	布井 博幸	服部 孝道	濱口 勝彦	原 寿郎
	平井 俊策	平田 幸一	広瀬 源二郎	福内 靖男	福田 安雄
	古川 漸	法化 陽一	星加 明德	細矢 光亮	本藤 良
	松本 博之	水口 雅	水澤 英洋	水谷 智彦	水野 美邦
	森松 光紀	柳澤 信夫	柳原 武彦	山口 英世	山田 達夫
	山田 正仁	山本 悌司	山本 紘子	湯浅 龍彦	吉川 哲史
	陸 重雄	若山 吉弘			

(102名 アイウエオ順)

一般会員 238名

〈協 賛〉

グラクソスミスクライン株式会社

帝人株式会社

塩野義製薬株式会社

(財)化血研

協和醗酵工業株式会社

(財)阪大微生物病研究所

住友製薬株式会社

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

藤沢薬品工業株式会社

三共株式会社

萬有製薬株式会社

田辺製薬株式会社

武田薬品工業株式会社

ウェルファイド株式会社

エーザイ株式会社

第一製薬株式会社

日本イーライリリー株式会社

日本ロシュ株式会社

研究会事務局：市立札幌病院小児科 富樫 武弘

〒060-8604 札幌市中央区北11条西13丁目
TEL 011-726-2211 FAX 011-726-7912

第7回世話人：東京女子医科大学脳神経センター神経内科 岩田 誠

会 期：2002年10月4日・5日

場 所：東京女子医科大学

